

**Magyar**

**Kémiai Folyóirat**

**Kémiai Közlemények**

126. ÉVFOLYAM, 2020

**4**

**A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata**  
**A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei**  
Magyar Kémiai Folyóirat 126. évfolyam, 4. szám 121-164. oldal, 2020

## Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyarnyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közöl (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közzétételre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A „Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldal angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelem túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A papír-alakú bírálatokat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szerves Kémia Csoport, Huszthy Péter szerkesztő.

Az ELTE címet (ebben a formában: Magyar Kémiai Folyóirat, főszerkesztő, c/o ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1528 Budapest 112., Pf. 32.) csak akkor használják, ha kimondottan a főszerkesztőnek szóló levélről van szó (pl. reklamáció - mondjuk elfogult bírálat, plágium, etc. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

Színes ábrákat csak fekete-fehér formában tudunk megjelentetni. Az emiatt bekövetkező esetleges információ-vesztés elkerülésére kérjük, hogy a szerzők ezt a körülményt tartsák szem előtt.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafajlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

**Magyar Kémiai Folyóirat****HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY**

és

**MTA Kémiai Közlemények**

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

**Főszerkesztő:** Sohár Pál**A szerkesztőbizottság tagjai:**Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,  
Keglevich György, Szakonyi Zsolt, Szilágyi László**Szerkesztő:** Huszthy Péter**Technikai szerkesztő:** Dinnyés Tünde**TARTALOMJEGYZEK**

Főszerkesztői levél ..... 122

**KÖZLEMÉNYEK***Jeles magyar kémikusok a Nagyvilágban:*  
*Sohár Pál: Széll Tamás* ..... 123*Összefoglaló közlemény:*  
*Salma Imre, Weidinger Tamás, Zsigrainé Vasanits*  
*Anikó, Németh Zoltán, Farkas Gergő, Varga*  
*Veronika: A széntartalmú légköri aeroszol forrásai*  
*és jelentősége* ..... 129*Közlemény:*  
*Szigetvári Áron és Ifj. Szántay Csaba:*  
*Szerkezetkutatás NMR-spektroszkópiával a*  
*gyógyszeriparban: hatékonyságnövelés nem*  
*egyenletes mintavételezés segítségével* ..... 135*PhD-összefoglaló:*  
*Zwillinger-Tripolszky Anna, Bálint Erika,*  
*Keglevich György: Aminofoszfin-oxidok, gyűrűs*  
*aminofoszfonátok és rokon vegyületeik szintézise és*  
*felhasználási lehetőségei* ..... 147*PhD-összefoglaló:*  
*Nagy Sándor, Kisszékelyi Péter, Dargó Gyula,*  
*Huszthy Péter és Kupai József: Új, cinkona alapú*  
*organokatalizátorok előállítása, alkalmazása és*  
*visszaforgatása* ..... 153**CONTENT**

Letter from editor-in-chief ..... 122

**PAPERS***Pál Sohár: Tamás Széll* ..... 123*Imre Salma, Tamás Weidinger, Anikó Zsigrainé*  
*Vasanits, Zoltán Németh, Gergő Farkas, Veronika*  
*Varga: Sources of carbonaceous aerosol components*  
*and their importance* ..... 129*Áron Szigetvári and Ifj. Csaba Szántay: NMR*  
*spectroscopy in the pharmaceutical industry: towards*  
*higher structural confidence via nonuniform sampling*  
..... 135*Anna Zwillinger-Tripolszky, Erika Bálint,*  
*György Keglevich: Synthesis and utilization of*  
*aminophosphine oxides, cyclic aminophosphonates*  
*and their related compounds* ..... 147*Sándor Nagy, Péter Kisszékelyi, Gyula Dargó,*  
*Péter Huszthy and József Kupai: Synthesis,*  
*application, and recycling of new asymmetric*  
*organocatalysts containing a cinchona skeleton* ..... 153

## Tisztelt Előfizetők és Olvasók!

Immár megjelent a megújult Magyar Kémiai Folyóirat tizennyolcadik, s megalapítása óta 126. évfolyamának negyedik, utolsó száma. A szerkesztőbizottság legfőbb törekvése, hogy megőrizze, s a lehetőségekhez mérten emelje a folyóirat szakmai színvonalát. Továbbra is elsőrendű célunk a magyar kémiai szaknyelv ápolása és folytonos korszerűsítése, továbbá a hozzáférhetővé tétele a szakmai utánpótlás, valamint azon határainkon kívül tevékenykedő magyar vegyésztársaink számára, akik a környező országokban idegen nyelven tanulták a kémiát, idegen nyelvet használnak kutató és/vagy oktatómunkájukban és más nyelven olvassák a szakirodalmat.

A 126. évfolyamból sem hiányzik az akadémiai székhelyű közreadása, ezúttal Nyulászi László levelező tag előadása kapott helyet a 2020/4 lapszámban. A közelmúlt kiemelkedő magyar kémikusait bemutató sorozatunkban jelent meg a Cornides István professzor, a magyarországi tömeg-spektroszkópia úttörőjének és kiemelkedő szaktekintélyének, a kitűnő műszer-építőnek, szuggesztív oktatónak és fáradhatatlan tudományos közélet-szervezőnek szakmai életútját ismertető közlemény. Ugyancsak a Magyar Kémiai Folyóirat 126. kötete tartalmazza Antus Sándor akadémikus írását Kajtár Márton professzor, a magyar szerves- s ezen belül a sztereo- és peptid-kémia, mindenképp előtte pedig a hazai CD-spektroszkópia kimagasló szaktekintélyének és iskolateremtőjének munkásságát bemutató írása.

A megemlékezések (In memoriam...) sorát a 126. kötetben Rohonczy János Boksa Zoltán professzorról, a jeles üvegekémikusról, az üvegelektrodok és a felületkémia kiváló kutatójáról, a kitűnő pedagógusról és szenvedélyes nyelvészről írott visszatekintése képviseli.

Brücher Ernő professzor visszaemlékezése a hazai fizikai kémia kiválóságának munkásságát mutatjuk be, akinek a fémorganikus és komplexkémiai vizsgálatai, különösen pedig az NMR-kontraszt anyagokkal kapcsolatos kutatásai széleskörű hazai és nemzetközi elismerést vívtak ki.

Különösen örvendetes, hogy az idei folyóirat kötet valamennyi számában megjelent a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem összesen hat PhD-értekezésének összefoglalója. Ezek közreadásának szorgalmazóit, a témavezetőket, Huszthy Péter és Keglevich György professzorokat külön elismerés és köszönet illeti.

A Szerkesztőség és a Magyar Kémikusok Egyesülete nevében, hagyományainkhoz híven, szeretném köszöntőnk kifejezni a kéziratokat elbíráló szakembereknek önzetlen és alapos munkájukért. A 126. évfolyam számaiban megjelent közleményeket alábbi pályatársaink lektorálták: Batta Gyula, Bátor Sándor, Csámpai Antal, Erdőhelyi András, Janáky Csaba, Kálai Tamás, Kilár Ferenc, Kiss János, Kiss Tamás, Kollár László, Kuzmann János, Noszál Béla, Pajkossy Tamás, Pintér István, Simig Gyula, Skodáné Földes Rita, Sente Lajos, Szakonyi Zsolt, Szigeti Tamás, Szigeti Tamás János, Takácsné Novák Krisztina, Timári Géza, Tóth Gábor és Volk Balázs.

Az egész magyar vegyésztársadalom nevében köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya anyagi támogatását, amellyel a folyóirat megjelentetéséhez hozzájárult, a publikációk szerzőinek, hogy kézírataik közlésére a Magyar Kémiai Folyóiratot választották, az előfizetőknek és olvasóknak a kiadvány iránti bizalmukat és támogatásukat.

Sohár Pál  
főszerkesztő

## Szell Tamás

Sohár Pál, ELTE TTK Kémiai Intézet\*

A határainkon is túlterjeszkedő magyar vegyésztársadalmat ismét fájdalmas veszteség érte: elhunyt Szell Tamás professzor a Kémiai Tudományok Doktora, a Szegedi Tudományegyetem (akkori nevén József Attila Tudományegyetem) Alkalmazott Kémiai Tanszékének egyik megalapítója és egykori vezetője, az egyetem habilitált címzetes egyetemi tanára, az UN New York City-i International School Science Department volt igazgatója, a New York Academies of Sciences, az American Chemical Society és a Royal Institute of Chemistry tagja.

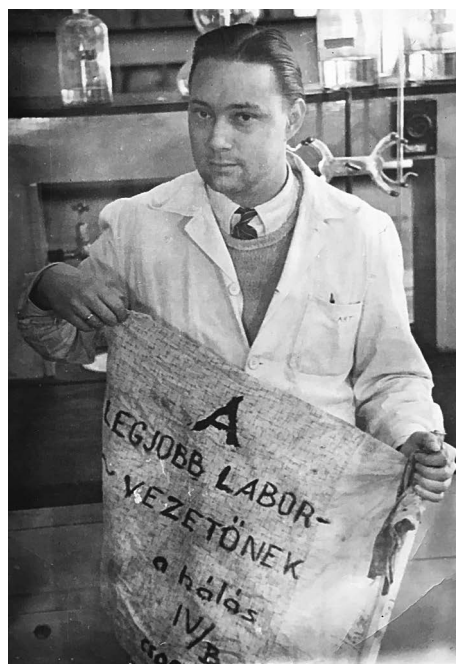


1. ábra. Szell Tamás professzor (1926-2020)

Szell Tamás 1926-ban Herény községben (ma Szombathely városrésze) született. Középiskolai tanulmányait a szombathelyi Premontrei, majd a pécsi Pius jezsuita gimnáziumban végezte. Kitűnő érettségije után a kötelező katonai szolgálatra önkéntesnek jelentkezett, mégpedig nagyapja és édesapja nyomdokaiba lépve huszárnak – az úgynevezett gyorsan-mozgó fegyvernemet választva. Németországi frontszolgálat után előbb amerikai, majd belga hadifogságba esett. Sikerült 1944-ben hazaszöknie. A Budapesti Műszaki Egyetemen szerzett kitüntetéses vegyészmérnöki (1950), majd „summa cum laude” minősítéssel műszaki doktori (1961) diplomát. Egyetemi tanulmányait igen nehéz anyagi helyzetben, nyomorúságos körülmények között végezte. Az akkori nagy ínség idején a cisztercita szerzetesek szegény diákok megsegítésére ebéldeltetési akciót szerveztek: a diákok minden nap más-más családnál ebédeltek. Tamás professzora és „földije” Náray-Szabó István akadémikus, a hazai krisztallográfia megteremtője családjában is volt néhányszor „kosztos diák”. 1950-ben a József Attila Tudományegyetemen kezdte meg szakmai pályafutását. Gerecs Árpád professzor meghívására, vele közösen alapították meg az Alkalmazott Kémiai Tanszékét, amelynek Gerecs professzor Budapestre távozása után, vezetője lett. Szegeden 1958-ban kémia szakos középiskolai tanári és egyetemi doktori diplomát szerzett. Megszerezte

előbb (1960) a Magyar Tudományos Akadémia kandidátusi, majd már az Egyesült Államokból külön e célból hazatérve, 1974-ben a Kémiai Tudományok Doktora fokozatot.

Szell Tamás 1950-től, adminisztratív négyedszázadon át, 1975-ig, ténylegesen Amerikába távozásáig, 1970-ig volt a JATE Alkalmazott Kémiai Tanszékének oktatója, 1955 és 1958 között vezetője. [1] A megalapításakor Gerecs professzorral és egy technikussal alkották a háromszemélyes Alkalmazott Kémiai tanszékét. A kémiai technológia tárgy előadása és a hozzá kapcsolódó gyakorlat vezetése mellett Szell professzor géprajzot is oktatott. Egy halálos kimenetelű laboratóriumi baleset hatására, az ő javaslatára indult meg komolyabb tárgyként a munkavédelem oktatása a JATE-n. Társ szerzőkkel összeállítottak egy „Munkavédelmi útmutató”-t, amely aztán követendő mintául szolgált a többi hazai egyetem számára. Ő volt a szakszervezet „munkavédelmi felügyelő”-je. Ez jelentette „társadalmi munkáját”, ami akkoriban minden előléptetés, fizetésemelés, kitüntetés, stb. előfeltétele volt és legtöbbször valamilyen „pártmunkát” (párttagságot, agitációs feladatok végzését, ideológiai szemináriumokon részvételt, előadás-tartást, pártrendezvények szervezését, stb.) takart. Így sikerült mentesülnie az elveivel összeegyeztethetetlen, de akkor kikerülhetetlen kötelezettség teljesítése alól.



2. ábra. Szell Tamás a laboratóriumban, kezében a hallgatótól kapott elismerő feliratú „plakáttal”

\* Tel.: +36-1-372-2911; e-mail: sohar@caesar.elte.hu

Széll Tamás 1952-ben megnősült. Feleségét, Molnár Klárát hallgatóként ismerte meg, aki Szegeden szerzett vegyész diplomát. Két leányuk, négy unokájuk és két dédunokájuk van.

Timea, az idősebbik leány a Columbia egyetem Barnard Kollegiumában Senior Lecturer, programvezető. Főként a középkor irodalmával foglalkozik. A fiatalabb leány, Ágnes Hibbs, sikeres, közkedvelt fogorvos a vermonti Burlingtonban.



3. ábra. A Széll-házaspár két leányukkal 1979 karácsonyan



4. ábra. A boldog nagyszülők unokájukkal 1982-ben

Az UN New Yorki Nemzetközi Iskolája versenypályázatán 1970-ben kezdődő ötéves ösztöndíjat nyert, ahol aztán oktatóként működött, s ahonnan a természettudományi részleg vezetőjeként 1989-ben vonult nyugdíjba. Közben 1974 és 1982 között az UNIS Dreyfus Kutatóprogram igazgatójaként is működött. Az UN ösztöndíjat felsőfokú angol nyelvvizsgájának köszönhette (ez akkoriban még ritkaság volt). Nyelvtudását egyéves kanadai (Ottawa, 1963/65) és negyedéves indiai (Calcutta, Ahmedabad, Jaipur, Madras, 1967) tanulmányútjai során tökéletesítette. Ösztöndíjas éveit családjával együtt töltötte az Egyesült Államokban. Mire eltelt az öt év, egyik lánya férjhez ment egy amerikaihoz és az Iskola is marasztalta. Ezért hosszabbítást kért, amit azonban nem kapott meg. Hosszas vívódás után végül úgy döntött, hogy engedély nélkül kinn marad, azaz akkori fel fogás szerint disszidál. Súlyos elhatározás volt, mert így hosszú évekre lehetetlenné vált hazatérése. Távollétében két év börtönrre ítélték és csak évek múltán, u. n. konzuli útlevéllel térhetett haza rövid látogatásokra. Döntésének fő oka volt, hogy felesége nem volt hajlandó visszatérni, s ott hagyni leányait, s leendő unokáit. Az is a maradásra készítette, hogy itthon közben betöltötték tanszékvezetői pozícióját, sőt egyetemi státuszát is megszüntették. Az állásvesztés mellett a származása és nézetei miatti korábbi méltánytalanságok, mellőzések folytatódásával is számolnia kellett. De hazájának elhagyása súlyos lelki krízist okozott. Egész életében honvágy és büntudat gyötörte. E sorok írójának nem győzte megköszönni az akkor tőle kapott „felmentő” sorokat: „A szabad költözködés jogát Dózsa György már több százada kivívta!”

Tamás később elmesélte, hogy visszarepült New Yorkból Bécsbe és a magyar határ közeléből napokon át telefonon próbálta rábeszélni feleségét a hazatérésre, aki azonban hajthatatlan maradt. „Egy drága autóra való pénzt telefonálgattam el akkor” – mesélte. Magyarságára büszke volt, s haláláig hú maradt hozzá. Hazaszeretete, ragaszkodása a Szülőföldhöz, minden tetteiben, írásában és szavaiban számtalanszor megnyilvánult. Magyarságát híven megőrizte, magyar állampolgárságát megtartotta, s ennek mintegy megerősítéséül ragaszkodott, hogy tartalékos főhadnagykénti nyilvántartása fennmaradjon és, hogy vitézzé avassák, feljogosítva őt ezzel a nagybátyjától megörökölt cím viselésére. Hasonlóképpen ragaszkodott szűkebb szülőföldjéhez, Szombathelyhez, a vasi, őrsgéi tájhoz. A *Vasi szemlében* rendszeresen jeletek meg írásai, tájleírások, megemlékezések, méltatások helybéli személyiségekről, családtörténeti, tájnyelvi érdekességekről szóló értekezések.

Amint ez lehetővé vált, szinte minden évben hazautazott (felszáznál is többször repülte át az Óceánt, hogy hazatérhessen), feleségével, vagy egyedül, sőt unokáit is hazahozta, hogy megismerjék őseik földjét. Tanfolyamokat, előadásokat tartott, ismételten érettségi elnöki feladatot vállalt, hazarepült megvédeni akadémiai doktori értekezését, a szegedi egyetemen habilitált, végig látogatta rokonait, barátait és a temetőket, ahol családtagjai, rokonai nyugszanak. Ikertestvérével való meghitt kapcsolatát a földrészeket

elválasztó tenger és a több ezer kilométeres távolság sem tudta fellazítani. Levelezésük köteteket tesz ki – közel ezer levélváltásuk őrzi szoros kapcsolatuk folytonosságát.



5. ábra. Széll Tamás a szerzővel és feleségével egyik látogatása alkalmával otthonukban

Apropó, ikertestvére! Széll Kálmán a szombathelyi Markusovszky kórház előbb sebész, majd aneszteziológus főorvosa, a magyar aneszteziológia és intenzív terápia egyik hazai uttörője, a város díszpolgára, a KDNP megyei elnöke és polgármester-jelöltje, s kitűnő visszaemlékezés-kötetek szerzője. Róla mesélte Tamás az alábbi kedves kis történetet: Diákkorában bliccelt a villamoson, s az ellenőr elcsípte. Hogy hívnak kisfiam – kérdezte az ellenőr. Széll Kálmánnak – jött a válasz. Igen! – Én meg Vörösmarty Mihály vagyok – mondta az ellenőr – egy pofon kíséretében. Sajtelve sem lehetett az ellenőrnek, hogy felmenői révén Széll Tamást nemcsak a Magyar Királyság 12., a „törvény, jog és igazság” miniszterelnökéhez, de a nagy költőhöz, sőt Arany Jánoshoz is rokoni szálak fűzik. (A Széll-család történetében más történelmi név, mégpedig a Deák Ferencé is előfordul, aki közeli jó barátja volt a miniszterelnöknek.) Tamás erről szinte sohasem beszélt, vagy írt. Nem tartotta fontosnak. Úgy vélte, mindenkit csupán csak saját tettei, jelleme minősítenek, érdemeit magának kell megszereznie.

Széll Tamás barátságos, vidámtermészetű, szeretetreméltó ember volt. Kitűnő oktatóként tanítványai rajongtak érte, kollégái is kivétel nélkül szerették, s igen sok barátja volt. Szerette az állatokat, főként a kutyákat és lovakat. New Yorkban, sokemeletes házban laktak. Egy napokig tartó áramszünet idején, amikor a toronyházakban lakók tucatjával szabadultak meg háziállataiktól, hogy mentesüljenek a kutyasétáltatással járó emeletmászástól, Tamás minden nap, alkalmanként többször is, sok emeletet mászva, zokszó nélkül vitte kutyáját a szabadba.

Széll professzor szakmai tevékenysége az oktatásra koncentrálódott, de kiváló kutató is volt. Kutatási területe a szerves szintetikus kémia, ezen belül a Kostanecki-Robinson-féle [2] és az aldol kondenzáció, [3] s így a kalkonok [4-17], flavonok [18] és kromonok szintézise [19-22], az  $AlCl_3$ -katalizált folyamatok: a Fries-átrendeződés [23-26]

és a Friel-Crafts-reakció [27, 28] volt. Egy új kromon-szintézis is fűződik nevéhez. A flavanoidok kutatásában fontos szerepet játszó Kostanecki-Robinson reakció mechanizmusának vizsgálata során felismert egy u.n. „szomszédcsoport-részvétel”-lel lejátszódó folyamatot. [2]

Tudományos publikációinak jegyzékét – ha egyáltalán létezik – sajnos nem sikerült megtalálni, csupán egyik tanítványának (Prof. emer. Zarándi Márta) az MTMT-ben meglévő közös közleményeik [2-4] és a Szegedi Egyetemi Almanachban [1] felsorolt főbb műveinek részben hiányos adatai szerepelnek a csatolt referencialistán, továbbá két közös dolgozatunk [6, 19], amelyek a fent említett kutatásokhoz kapcsolódnak. Ezekon kívül még sikerült megtalálni néhány további Széll-közleményt az interneten, de a lista korántsem teljes. Az 1960-as években kezdődő kutatási együttműködésünk épp akkoriban „fordult termőre” (érték meg közös munkáink a publikálásra), amikor Tamás az USA-ba költözött. Több közlésre előkészített közös munkánk első fogalmazványa végleg az asztalfiókban rekedt. Új „házájában” az egzisztenciateremtés, a rábizott új intézet működésének megszervezése, irányítása, az oktatási anyag összeállítása és az adminisztratív feladatok, mindenekelőtt pedig az oktatás hosszú időre a kutatómunka felfüggesztésére kényszerítették. Sok év (majd két évtized) múltán – tán nosztalgiaból – előbányászott iratai közül egy még itt-hon-létekor félbemaradt közös munkát, és ebből – a készülő kézirat az óceánon át többszöri utat megtéve – egy alaposan megkésített közlemény [7] született.

Széll Tamás pedagógusi elkötelezettségét bizonyítja, hogy oktatással kapcsolatos módszertani írásainak [pl. 29, 30] és legsikeresebb tanítványainak jegyzéke viszont több változatban is fennmaradt. A *Kémia Tanítása* című lapban 1963 és 2001 között tíz, a *Felsőoktatási Szemlében* az 1960-as években tucatnyi írása jelent meg, de pedagógia tárgyú cikket publikált a *Magyar Kémikusok Lapjában* is. [31]

Tanítványai között voltak többek között Bartók Mihály, Beck Mihály, Márta Ferenc, Solymosi Frigyes és Tüdös Ferenc akadémikus, Bajusz Sándor, Furka Árpád, Schneider Gyula, Vincze Irén és Zaránd Márta hazai, valamint J. M. Mayer (Seattle), J. Schimmel (Denver) és E. Mario (Cyprus) külföldi professzorok.

Széll professzor munkásságát számos kitüntetéssel ismerték el. Bár magyarországi tevékenysége idején, a kommunista diktatúra éveiben „osztályidegenként” nem tartozott a rendszer kegyeltjei közé és mivel többszöri felszólítás ellenére sem volt hajlandó belépni a Kommunista Pártba folyamatosan zaklatták, sorozatos méltánytalanságok érték, kiemelkedő és sikeres pedagógusi tevékenységét elismerték, s kétszer is megkapta „Az oktatásügy kiváló dolgozója” kitüntetést (1967, 1969). Külföldre távozása után is több rangos elismerésben részesítették Birtokosa lett az MCA Catalytic Award (1979), az American Chemical Society Nichols Award (1982) és az ACS Middle Atlantic Regional Award in Chemistry Teaching (1983) kitüntetéseknek.

Széll Tamás igen nagy műveltségű, széles érdeklődéskörű, sokoldalú, valóságos renaissance alkatú ember volt. Beutazta a fél világot, megfordult öt földrészen, több nyelven beszélt, szerette és ismerte a klasszikus irodalmat és zenét, sokat olvasott és több hangszeren is játszott. A klasszikus magyar irodalom nagyjainak műveiből szinte hiánytalan, tekintélyes könyvgyűjteménye volt. Szenvedélyes családkutató volt, s nem csak a Széll-család múltja érdekelt. Többek között ezen írás szerzőjének családjáról is talált érdekes dokumentumokat. Gondos levéltári kutatások eredményeként igazolta a felesége rokonságában felbukkanó Gázsó családnév magyar eredetét.



6. ábra. Széll Tamás egy akvarellje

Ügyesen festett, verseket fordított és írt. De kifejtette nézeteit az iszlámról, a környezetvédelem kapcsán pl. az ózonlyukról és a légkör felmelegedéséről, a Föld széndioxid-háztartásáról, a déli harangszó eredetéről. A vasi nyelvjárásról írt tanulmányt, helytörténeti írásai is voltak, s egyebek között megrázó, hiteles leírást publikált hallgató-kori támogatójáról, az igaztalanul meghurcolt nemzetközi tekintélyű tudós Náray-Szabó Istvánról.

Szeretett kirándulni gyalog és kerékpárral, idős korában is rendszeresen sportolt, úszott és kerti munkát végzett. Nyugdíjba vonulását követően Essexben (Vermont) vett házat, hogy Ági leánya és unokái közelében lehessen. Szerette a természetet, a növényeket és állatokat. A szinte érintetlen természeti környezetben zöldséget termesztett, fákat ültetett és élvezettel figyelte, s írta le leveleiben erdei állatok – szarvasok, rókák, farkasok (cowolfok) – „látogatásait”, elnézve az ültetvényeiben okozott károkat is, csupán kedvenc kutyáját, Sámsont féltve a vadak támadásától.

Tamás vallásos, mélyen hívő ember volt. Hitt a túlvilági életben és régóta készült az odaköltözésre. Egyik versében írt erről:

„Csak az lesz boldog, ki ide nézhet, / látja szeretteit, kik még itt élnek... Enélkül ott is magány gyötörne / Örök elválás gyötrelmes lenne.”

Végakarata, hogy hamvait hazahozzák szülőhazájába és a herényi temetőben helyezték végső nyugalomra, s a számára oly kedves vasi táj hantjai őrizzék földi maradványait. Immár végét ért félévszázados száműzetése, örökre elmúlt a sok éven át őt szüntelenül kínzó honvágy, begyógyult az egész életén át gyöttrő, sajgó seb, amelyet hazája kényszerű elhagyása ütött. Nekünk, családjának, szeretteinek, rokonainak, barátainak, tanítványainak és kémikus pályatársainak megmarad a hazáját odaadóan szerető, magyarságához hűséges honfitársunk, a nagy tudású, sokoldalúan tehetséges és művelt ember, az elhivatott pedagógus, a kitűnő kémikus, a szeretetre méltó, jó kedélyű, megnyerő, tiszteltet ébresztő személyiség emléke.

### Köszönetnyilvánítás

A megemlékező köszönetet mond mindazoknak, akik segítettek, hogy minél teljesebb, hiteles és tárgyilagos lehessen ez az írás, közülük is elsősorban Széll Tamás leányainak, Ágnesnek és Timeának, Kálmán testvérének, továbbá Huszthy Péter professzornak és Schneider Gyula professzornak, egykori egyetemi kollégájának.

### Közleményjegyzék

1. Szegedi Egyetemi Almanach 1921-1995. 430 (1996).
2. Széll, T., Eiden, F.: Über die Kostanecki – Robinson Reaktion von 2-Hydroxy-formyl acetophenon. *Arch. Pharm.*, **305**(2), 81-84 (1972)  
<https://doi.org/10.1002/ardp.19723050202>
3. Széll, T., Kovács, K., Zarándi, M., Erdőhelyi, A.: Cyclization of the enol esters of O-acyoxyphenyl alkyl ketones IV.: A kinetic study of the steps of the Kostanecki-Robinson reaction. *Helvetica Chim. Acta*, **52**, 2636-2641 (1969)  
<https://doi.org/10.1002/hlca.19690520844>
4. Széll, T., Dózsai, L., Zarándi, M., Menyhárth, K.: Cyclization of the enol esters of O-acyloxyphenyl alkyl ketones-III.: A contribution to the mechanism of the Kostanecki-Robinson acylation 1,2. *Tetrahedron*, **25**, 715-724 (1969)  
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(69\)85003-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(69)85003-9)
5. Széll, T., Dudás, Z., Zarándi, M.: New nitrochalcones XII. *Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. Chem.*, **15**(3-4), 157-161, (1969)  
<https://doi.org/10.3109/rhe1.1969.15.issue-1-4.24>
6. P. Sohár, T. Széll and T. Dudás: New nitrochalcones, XI. Contribution to the stereochemistry of some nitrohydroxychalcones. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **70**, 355-368 (1971).
7. T. Széll, M. Sweeney, S. Chadha, P. Sohár: Further thienylchalcones, II. *Chem. Ber.*, **122**, 795-796 (1989).  
<https://doi.org/10.1002/cber.19891220428>
8. Széll, T., Sohár, I.: New nitrochalcones, IX. *Canadian J. Chem.*, **47**, 1254-1258 (1969)  
<https://doi.org/10.1139/v69-207>
9. Széll, T., Eastham, A. M., Sipos, Gy.: New nitrochalcones, VII. *Canadian J. Chem.* **42**(11), 2417-2423 (1964).  
<https://doi.org/10.1139/v64-356>
10. Széll, T.: Synthesen und Eigenschaften von Nitro-hydroxychalkonen. *Chem. Ber.*, **91**(12), 2609-2614 (1958).  
<https://doi.org/10.1002/cber.19580911211>



11. Sipos, Gy., Furka, Á., Széll, T.: Kinetische Untersuchung der basenkatalysierten Chalkonbildung *Monatsh. Chem.*, **91**, 643-652 (1960)  
<https://doi.org/10.1007/BF00899802>
12. Sipos, Gy., Széll, T.: Neue Nitro-Kalkone, VIII. *Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. Chem.*, **11**(1-2), 43-46 (1965)  
<http://acta.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/23656>
13. Széll, T.: Synthese und Eigenschaften von Nitro-hydroxy-chalkonen, II *Chem. Ber.*, **92**(7), 1672-1674 (1959)  
<https://doi.org/10.1002/cber.19590920730>
14. Széll, T.: Notiz über die Herstellung einiger Chalkon – Analoga. Synthese und Eigenschaften von Nitro-hydroxy-chalkonen, III *Chem. Ber.*, **93**(8), 1928-1929 (1960)  
<https://doi.org/10.1002/cber.19600930836>
15. Széll, T., Brand, A., Ratanathanawongs, S.: Two new thia chalcones. *J. Chem. Eng.*, **26**(2), 230 (1981)  
<https://doi.org/10.1021/jc00024a043>
16. Széll, T. : Unyi, R. É. M.: Condensation of Hydroxynitroacetophenones with Aromatic Aldehydes in the Presence of Hydrogen Chloride *J. Org. Chem.*, **28**(4), 1146–1147 (1963)  
<https://doi.org/10.1021/jo01039a515>
17. Széll, T., Sipos, G. Neue Nitro-calkone, V. *Liebigs Annalen Chem.*, **641**(1), 113-115 (1961).  
<https://doi.org/10.1002/jlac.19616410112>
18. Széll, T., Zarándi, M.: Synthesis of benzylidene-flavanones *Canadian J. Chem.*, **46**, 1571-1572 (1968)  
<https://doi.org/10.1139/v68-257>
19. Sohár, P., Széll, T., Dudás, T., Sohár, I.: Structure of nuclear C-methylated chromones. *Tetrahedron Letters*, 1101-1102 (1972).
20. Széll, Gy. Schöbel, L. Balásipiri: Cyclization of enolesters of *o*-acyloxyphenyl alkyl ketones, II : A contribution to the mechanism of the reaction, *Tetrahedron*, **25**(4), 704-717 (1969)  
[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(69\)85002-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(69)85002-7)
21. Széll, T., Balásipiri, L.: Preparation of 2-(4-CH<sub>3</sub>-3-methyl-5,7-dihydroxy-chromone: An approach to the nature of its formation. *Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. Chem.*, **13**(3-4), 117-119 (1967).  
[https://doi.org/10.1016/0009-8981\(66\)90275-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(66)90275-0)
22. Széll, T. : Synthesis of 2,3-disubstituted chromones: cyclisation of the enolesters of *o*-acyloxyphenyl alkyl ketones. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2041-2044  
<https://doi.org/10.1039/J39670002041>
23. Furka, Á., Széll, T.: Fries reaction. Part I. Isomerisation of thymyl acetate. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2312-2321
24. Gerecs, Á., Széll, T., Windholz, M.: Beiträge zur Rolle der Salzsäure bei der Fries Reaktion. 1. *Acta Chim. Hung.*, **3**, 459-461 (1953)
25. Egyed, J., Furka, Á., Széll, T.: Fries Rearrangement of 3-Nitrophenyl-3-Nitrobenzoate. *Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. Chem.*, **11**, 51-54 (1965)  
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1965.tb15605.x>
26. Széll, T., Egyed, J.: Fries Rearrangement of 3-Nitrophenyl Butyrate *J. Org. Chem.*, **27**(6), 2225-2226 (1962)  
<https://doi.org/10.1021/jo01053a514>
27. Széll, T., Hajas, É., Sipos, Gy.: Preparation of Nitrohydroxyketones by Friedel-Crafts reactions. *Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. Chem.*, **11**, 47-50 (1965)
28. Széll, T., Eastham, A. M. : Co-catalysis in Friedel–Crafts reactions. Part IX. Polymerisation of propene by boron fluoride–methanol. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 30-33  
<https://doi.org/10.1039/J29660000030>
29. Honeyman, A., Széll, T.: International baccalaureate chemistry *J. Chem. Ed.*, **54**(9), 562 (1977)  
<https://doi.org/10.1021/ed054p562>
30. Szell, T., Dennis, D., Jouas, J. P., Wong, M.: An approximate determination of Avogadro's constant. *J. Chem. Education*, **57**(10), 735 (1980).  
<https://doi.org/10.1021/ed057p735>
31. Széll T.: A közép- és felsőfokú kémiaoktatás az USA-ban *Magyar Kémikusok Lapja*, **49**, 365-370 (1994)  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb14217.x>

## Tamás Széll

The international community of Hungarian chemists mourn for Tamás Széll, professor emeritus, DSc, one of the founders and one-time Head of the Department of Applied Chemistry at the University of Szeged, honorary habilitated professor of said university, former director of the International School Science Department of the UN in New York City, a member of New York Academies of Sciences, the American Chemical Society and the Royal Institute of Chemistry, who died last week.

Tamás Széll was born in Herény (close to Szombathely in West Hungary) in 1926. He completed his secondary school studies at the Premonstrant school in Szombathely, and the Jesuit 'Pius' school in Pécs. After his school leaving examinations (with 'excellent' result), following his father's and grandfather's example, he volunteered for the Hussars, and was in active service in Germany, where he became a prisoner of war first of the Americans, then of the Belgians. He managed to escape and returned to Hungary in 1944. He graduated (1950) with distinction from the Budapest Technical University as a chemical engineer, where he also earned his summa cum laude doctorate in engineering in 1961. While studying for his degree, he had been poor as a church mouse. Invited by Professor Árpád Gerecs to the University of Szeged, they co-founded the Department of Applied Chemistry, Tamás Széll was later appointed its Head. He obtained a teacher's diploma and university doctorate in chemistry in 1958. At the Hungarian Academy of Sciences, he became a candidate (old-style PhD) in 1960, and a Doctor of Science in 1974 – he specifically returned to Hungary from the US to obtain this academic degree.

Tamás Széll taught Chemical technology (both lecture and practice), Mechanical drawing and Industrial safety at the University of Szeged. He introduced the teaching of Industrial safety at university.

He got married in 1952. He met his future wife, Klára Molnár, when she was a student of chemical engineering at the University of Szeged. They had two daughters, four grandchildren and two great-grandchildren.

Tamás Széll won a five-year-long scholarship by open competition of the International School Science Department of the UN in New York City in 1970 where he worked as a teacher, later the director of the science department until his retirement in 1989. Meanwhile, he also worked as the director of the UNIS Dreyfus research programme between 1974 and 1982. He owed the UN scholarship to his excellent English which he had improved during his study trips in Canada (Ottawa, 1963-1965) and India (Calcutta, Ahmedabad, Jaipur, Madras, 1967). After the UN scholarship, the School asked him to stay on. His family had joined him in the USA, and one of his daughters married an American, so he applied for a prolongation of his permit to stay abroad from the Hungarian authorities, but his application was refused. Then he decided to stay anyway in the US, even without permission. This was a serious crime called 'defection' at that time. This decision meant that he would not be allowed to go home for a long time as he was sentenced to two years imprisonment in his absence. Several years later, he was allowed brief visits in Hungary with a so-called consular passport. Leaving his home caused a serious inner crisis, and he felt home-

sick all his life. He was a proud Hungarian and remained faithful to his native country unto death. His patriotism, his affection for his homeland became apparent in his every act, writing or word. He kept his Hungarian citizenship as well.

As soon as it was possible, he came home practically every year, he flew across the Atlantic more than fifty times. He held courses and lectures, chaired secondary school leaving examinations, flew home to defend his academic doctoral thesis, habilitated at the University of Szeged, visited relations, friends and the cemeteries where members of his family rested.

The professional activity of Professor Széll focused on teaching, but he was also an excellent researcher. His research field was the organic synthetic chemistry, in particular the Kostanecki-Robinson and the Aldol condensation, thus the synthesis of calcons and cromones, the  $AlCl_3$  catalyzed processes, the Friedl-Crafts reaction and the Fries rearrangement. He invented a new cromone synthesis. While studying the Kostanecki-Robinson reaction mechanism which plays an important role in flavanoid research, he observed a process occurring with so-called neighbouring group participation.

Several dozen papers on teaching methodology published in national and international journals prove Tamás Széll's commitment to pedagogy and didactics.

Professor Széll was a highly accomplished, erudite, all-round Renaissance type man. He travelled extensively, visited five continents, spoke several languages, knew and loved classical literature and music, read much and played a few musical instruments. Genealogy was his passion. He painted skilfully, translated poems, and wrote fiction as well as nonfiction about Islam, environment, for example, the hole in the ozone layer and the climate warming, carbon dioxide in Earth's atmosphere, or the origin of the noon bell.

Tamás Széll was a friendly, cheerful, likeable man. Since he was an excellent teacher, his students adored him. His colleagues liked him without exception, and he had many friends. He was fond of animals, particularly dogs and horses. He enjoyed hiking and cycling, and he did sports even at an advanced age, regularly swam and worked in the garden. After his retirement, he bought a house in Essex (Vermont) so as to be close to his daughter, Ágnes and his grandchildren. In the unspoilt natural environment, he produced vegetables, planted trees and gladly watched the visiting forest animals – deer, fox, coyote – even when they did damage in his 'plantations.'

His last will and testament stipulates that his ashes will be brought back to Hungary and buried in the cemetery of Herény. His exile for half a century will be over. The homesickness which tortured him for many years will end forever, the wound inflicted upon him by his forced leave of home has healed. Only the memory of a patriotic and loyal fellow countryman, the all-round, gifted and learned man, the devoted teacher, the excellent chemist, the congenial, jolly, affable, honourable personality remains with us, his family, relatives, friends, students and chemist colleagues.

# A széntartalmú léghőri aeroszol forrásai és jelentősége

SALMA Imre<sup>a,\*</sup>, WEIDINGER Tamás<sup>b</sup>, ZSIGRAINÉ VASANITS Anikó<sup>a</sup>, NÉMETH Zoltán<sup>a</sup>,  
FARKAS Gergő<sup>a</sup>, VARGA Veronika<sup>a</sup>

<sup>a</sup>ELTE Kémiai Intézet, Pázmány Péter stny. 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>ELTE Meteorológiai Tanszék, Pázmány Péter stny. 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

A Budapest Aeroszol Kutató és Oktató Platform (Budapest platform for Aerosol Research and Training, BpART, <http://salma.web.elte.hu/BpArt>, 1. Ábra) 2013. október óta működik.<sup>1</sup> Fő céljai között szerepel a levegőkörnyezetre vonatkozó tudományos ismeretek megszerzése és bővítése. A kutatási irányok az aeroszol keletkezését, kémiai és fizikai tulajdonságait, illetve folyamatait, valamint az egészségi, az éghajlati és a környezeti hatásait egyaránt magukba foglalják. A BpART csapata és infrastruktúrája az ELTE Kémiai Intézet önálló kutatólaboratóriumává vált, és bekapcsolódott a klímaadaptív és fenntartható hazai mezőgazdaságot szolgáló, multidiszciplináris kutatóműhely (AGROMO) munkájába is. A kutatóállomás többször helyszíniül szolgált nemzetközi és hazai tudományos együttműködéseknek. Az elért eredmények sajátos alkalmazása a levegőminőségre vonatkozó háttér-információk és értékelések készítése fővárosi szakreferensek vagy döntést előkészítők számára.<sup>2</sup> Az egyik legfőbb kutatási témánkat, a budapesti léghőri nukleáció jelenségét és következményeit az elmúlt évben tárgyaltuk e folyóirat lapjain.<sup>3</sup> A jelenlegi, munkabeszámoló jellegű összefoglalójában ezért egy másik fontos témakörben, a széntartalmú aeroszol komponensek keletkezésének és tulajdonságainak a területén elért, újabb tudományos eredményeinket és következtetéseinket ismertettjük tömören.

## 2. Széntartalmú aeroszol komponensek

A széntartalmú aeroszol összetevők főleg kormot és szerves vegyületeket foglalnak magukba. A kormot elemi szénnel (elemental carbon, EC) lehet közelíteni. A szerves összetevők csoportját ezret meghaladó számú, egyedi vegyület alkotja, amelyet a szerves vegyületekben lévő szénnel (organic carbon, OC) lehet összefoglalóan jellemezni. A széntartalmú összetevők a finom méretű aeroszol részecskék tömegének akár 50%-át is alkotják.<sup>4</sup> Ennek köszönhetően, illetve egyedi vegyületeik különleges tulajdonságai és hatásai miatt fontos szerepet játszanak életünkben az egészségügyi, éghajlati és környezeti jelentőségüket tekintve, ezért szükséges a fő forrástípusaik és relatív jelentőségük megismerése a Kárpát-medencében és azon belül Budapesten.<sup>5</sup> A fő források a biogén (leginkább növényi) emissziót követő légkörkémiai képződési folyamatok, valamint a széntartalmú anyagok, nevezetesen a fosszilis üzemanyagok (fossil fuel, FF) tüzelése, illetve a

biomassza égetése (biomass burning, BB). Ezek a források finom méretfrakciójú részecskéket eredményeznek, amelyeket a 2,5  $\mu\text{m}$ -nél kisebb aerodinamikai átmérővel rendelkező részecskék halmazával (PM<sub>2,5</sub> mérettartomány) jellemezhetünk.



1. Ábra. A Budapest Aeroszol Kutató és Oktató Platform (BpART) kutatólaboratórium látképe 2019. áprilisban (Fotó: Csomós Attila).

A biomassza égetése erdőtüzeket, mezőgazdasági tüzeket, illetve fa, szalma és szerves hulladék háztartási és ipari méretű égetését foglalja magába fűtési, főzési vagy kedvelési céllal.<sup>6</sup> A háztartási és ipari égetési formáknak fontos szerepe lehet a decentralizált energiatermelésben, illetve a fosszilis tüzelőanyagok helyettesítésében. A legnagyobb mennyiségben égetett biomassza a fa, amelynek fő kémiai építőelemei a cellulóz, a hemicellulóz és a ligninek. A cellulóz lineáris biopolimer, amely D-glükóz monomer egységekből épül fel.<sup>7</sup> A hemicellulóz kevésbé szabályos szerkezetű, fő monomerjei a glükóz, a mannóz, a galaktóz és a xilóz. A fa lángoló égése közben (300 °C feletti hőmérsékleten) anhidrocukrok, illetve illékony szerves vegyületek keletkeznek, amelyek a lángban tovább oxidálódnak. Az égéstermékek közül jelentős mennyiségben előforduló komponensek a levoglükozán (LVG, 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glükopiránóz) és tényszerjei, a mannozán (1,6-anhidro- $\beta$ -D-mannopiránóz), illetve a galaktózán (1,6-anhidro- $\beta$ -D-galaktopiránóz). Ezek a vegyületek az aeroszol részecskékre kondenzálódnak, amikor a füstgáz hőmérséklete csökken. A vegyületek stabilnak tekinthetők a levegőben az aeroszol 7–10 napos léghőri tartózkodási ideje alatt, ezért a BB molekuláris markereként alkalmazhatók.<sup>8</sup> A fosszilis anyagok égetésével keletkezett széntartalmú összetevőket a <sup>14</sup>C (radiokarbon) mérésével lehet megkülönböztetni a többi forrástól.<sup>9</sup>

\* Fő szerző. Tel.: +1 372–26–15; E-mail: salma@chem.elte.hu.

### 3. Módszerek

Aeroszol mintákat gyűjtöttünk többféle módszerrel, majd ezeket különböző analitikai módszerekkel mértük. A kísérleti eredményeket modellszámítások keretében értékeltük és értelmeztük.

#### 3.1. Aeroszol mintavétel és in situ mérések

Egy évet átfogó, összehasonlító vizsgálatokhoz azonos típusú (Digital DHA-80 nagy térfogatú) mintavevővel gyűjtöttünk napi aeroszol mintákat kvarcszálás szűrőkre, párhuzamosan 3 helyszínen 2017. október, 2018. január, április és július hónapokban, évszakonként 2 hétig. A mintagyűjtések a BpART Laboratóriumban, az Országos Meteorológiai Szolgálat (OMSZ) Marcell György Főobszervatóriumában és a K-pusztai mérőállomáson történtek, amelyek a budapesti belváros, a külváros és a regionális (vidéki) háttér levegőkörnyezeteket képviselik. A BpART Laboratóriumban 11 fokozatú, MOUDI kaszkád impaktorról is gyűjtöttünk aeroszol mintákat polikarbonát fóliákra a 0,053–9,9 µm aerodinamikai átmérőtartományban. A mintagyűjtéseket a kulcsfontosságú légszennyezők (SO<sub>2</sub>, CO, NO, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> tömeg) és meteorológiai adatok (levegőhőmérséklet, relatív páratartalom, szélesség és -irány, globális napsugárzás) standardizált, on-line mérésével egészítettük ki.

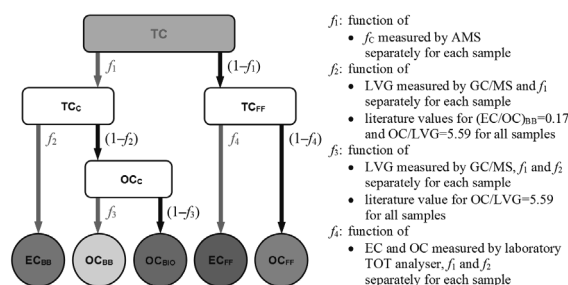
#### 3.2. Laboratóriumi mérések

Az aeroszol minták tömegét gravimetriával mértük, elemi összetételét atomabszopciós spektrometriával határoztuk meg, EC és OC tartalmát termikus–optikai transzmisszió (TOT) módszerrel állapítottuk meg EUSAAR2 hőmérsékleti protokollt használva, míg az anhidrocukrok meghatározását származékképzést követően gázkromatográfia tömegspektrométerrel (GC-MS)<sup>10,11</sup> mértük. Ez utóbbi analitikai módszerhez a mintákat diklór-metán és metanol elegyében oldottuk, az extraktumokat metil-β-L-arabinopiranoz, standard oldattal adalékoltuk, majd piridin és hexametil-diszilizán (szililezőszer) és trifluór-ecetsav (katalizátor) elegyével kezeltük. A GC-MS méréseket on-column injektálási módban végeztük. A teljes szén modern szénre korrigált  $f_c = (^{14}C/^{12}C)_{\text{minta}} / (^{14}C/^{12}C)_{\text{OA}}$  arányát (ahol OA alsó index az oxálsav II standard referencia anyagot jelöli) Mini Carbon Dating System gyorsító-tömegspektrometria (accelerator mass spectrometry, AMS) módszerrel határozták meg részünkre az MTA ATOMKI szakemberei.<sup>12</sup>

#### 3.3. Adatkiértékelés és modellezés

A biomassza égetés járulékát a PM<sub>2.5</sub> aeroszol tömeghez LVG marker modellel számoltuk.<sup>13</sup> Az EC és OC specieszek forrásmegosztását a fosszilis tüzelés, a biomassza égetés és biogén emisszió tekintetében az összekapcsolt LVG-radiokarbon marker modellel végeztük el.<sup>5</sup> A forrásmegosztás folyamatát a 2. Ábrán szemléltetjük:  $f_1 = f_c$ ;  $f_2 = (OC/LVG)_{\text{BB}} \times LVG \times (EC/OC)_{\text{BB}} / f_1 / TC$ ;  $f_3 = (OC/LVG)_{\text{BB}} \times LVG / f_1 / (1 - f_2)$

TC és  $f_4 = (EC/TC - f_1 \times f_2) / (1 - f_1)$ , ahol TC=EC+OC, illetve  $(EC/OC)_{\text{BB}} = 17\%$  és  $(OC/LVG)_{\text{BB}} = 5,59$  irodalmi forrásokból származó értékek.<sup>5,9,14</sup>



**2. Ábra.** Az elemi szén (EC) és a szerves szén (OC) forrásmegosztása a fosszilis anyagok (FF) tüzelése, a biomassza égetés (BB) és biogén források (BIO) között a levoglükozán-radiokarbon összekapcsolt marker modellel. A c alsó index a modern eredetű (contemporary/modern; BB és BIO eredetű) szén-specieszeket jelöli, illetve TC=EC+OC.

Az anhidrocukrok méreteloszlásainak meghatározását MICRON adat inverziós számítógépes eljárással valósítottuk meg.<sup>11,15–16</sup> A módus paramétereket lognormális eloszlás-függvények illesztésével számítottuk ki.

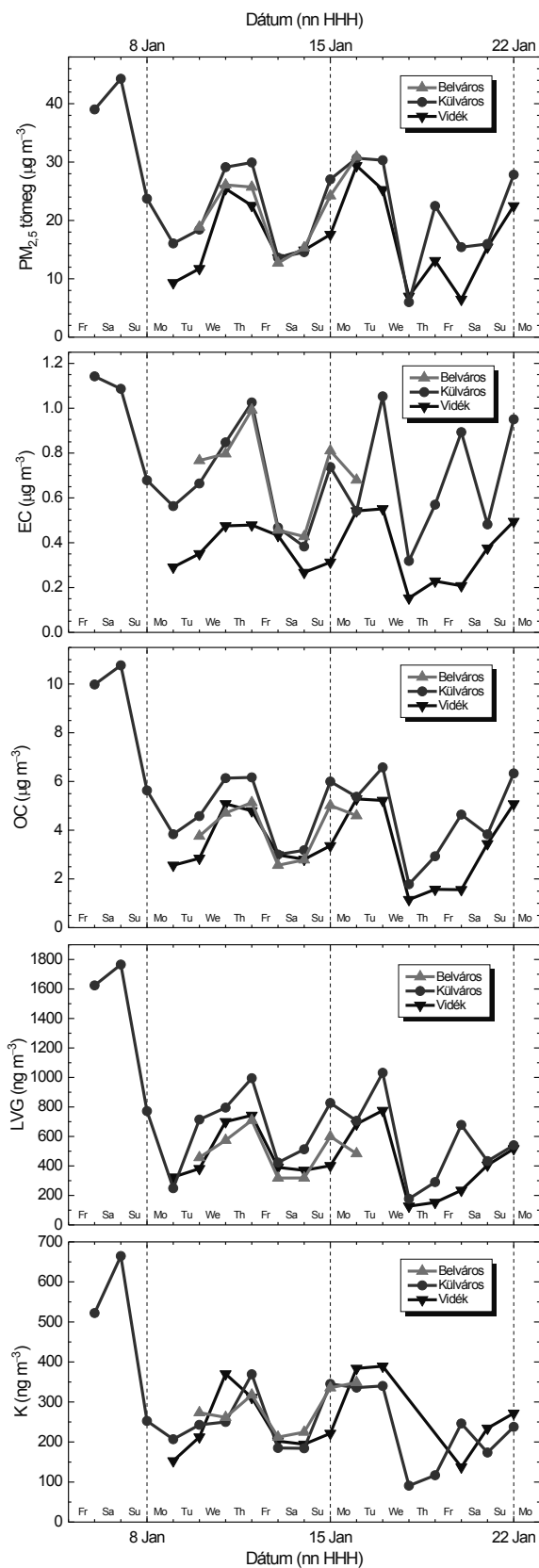
### 4. Eredmények és következtetések

#### 4.1. Légköri koncentrációk

A fontosabb aeroszol összetevők légköri koncentrációi jelentős és tendenciózus változást mutattak a különböző levegőkörnyezeteket, illetve évszakokat tekintve (1. Táblázat).

Összetevő	Helyszín	Ősz	Tél	Tavas	Nyár
PM <sub>2.5</sub> (µg m <sup>-3</sup> )	vidék	12,5	15,4	7,9	10,7
	külváros	25	27	9,7	11,7
	belváros	28	24	13,3	8,1
EC (µg m <sup>-3</sup> )	vidék	0,41	0,36	0,20	0,12
	külváros	0,42	0,68	0,51	0,35
OC (µg m <sup>-3</sup> )	vidék	1,00	0,77	0,79	0,37
	külváros	4,0	5,4	2,4	2,7
LVG (µg m <sup>-3</sup> )	vidék	6,6	4,6	2,8	2,6
	külváros	0,172	0,40	0,0180	0,0081
	belváros	0,44	0,71	0,040	0,0124
K (µg m <sup>-3</sup> )	vidék	0,38	0,48	0,036	0,0103
	külváros	0,182	0,23	0,088	0,081
	belváros	0,22	0,25	0,097	0,075
$f_c$ (%)	vidék	0,26	0,27	0,106	0,057
	külváros	69	75	61	74
	belváros	66	74	48	60
	belváros	76	74	48	60

**1. Táblázat.** A PM<sub>2.5</sub> méretfrakciójú aeroszol tömeg, elemi szén (EC), szerves szén (OC), levoglükozán (LVG) és K medián koncentrációi és a teljes széntartalom modern-szén tartalma ( $f_c$ ) Budapest regionális háttérben (vidék), külvárosában és belvárosában, a 4 évszakban.



**3. Ábra.** A  $PM_{2,5}$  méretfrakciójú aeroszol tömeg, elemi szén (EC), szerves szén (OC), levoglükozán (LVG) és K napi átlagos koncentrációjának változékonysága Budapest belvárosában, külvárosában és regionális háttérkörnyezetében (vidék) télen. A hét napjait szintén jelöltük az ábrákon.

Több, különböző forrásból származó aeroszol összetevő (és légszennyező gáz) napi átlagos légköri koncentrációja együtt változott a mérési kampány alatt összel és különösen télen (3. Ábra). Mindez a helyi és regionális meteorológiai viszonyok és a nagy hatótávolságú transzport folyamatok fontosabb, meghatározóbb szerepét jelzi a helyi vagy regionális forrásokkal összehasonlítva.<sup>17</sup> Nyáron nem volt kimutatható hasonló kapcsolat. Mindez egybevág a Kárpát-medencében télen, anticiklonális időjárási helyzetekben tapasztalható, nagyobb kiterjedésű, időnként komolyabb levegőszennyezettség kialakulásával, valamint ennek térbeli és időbeli eloszlásával kapcsolatos elképzelésekkel, amelyek elsősorban az ún. hidegpárna meteorológiai helyzetekkel magyarázhatók.

#### 4.2. Járulékok

A fontosabb járulékokat a 2. Táblázatban összegeztük.<sup>18</sup> A korom az aeroszol tömeg 1–5%-át teszi ki, és járuléka, valamint koncentrációja is növekvő tendenciát mutat a vidéki háttértől a külvároson keresztül a belváros felé. Ez elsősorban a közlekedési eredetű EC-vel magyarázható. Az őszi járuléka a regionális háttérben a mezőgazdasági tüzekkel lehet kapcsolatban. A szerves anyag (organic matter, OM) mennyiségét a belvárosban, illetve a külvárosban és a vidéki háttérhelyen  $OM/OC=1,6$ , illetve  $1,4$  konverziós tényezővel becsültük, tekintettel a belvárosi levegő várhatóan nagyobb oxidációs hatására a másik 2 helyszínnel összehasonlítva.<sup>14</sup> Az OM járulékanak nincs markáns évszakos, továbbá a levegőkörnyezet típusával kapcsolatos tendenciózus változása. Járuléka lényegében állandó:  $(33\pm 4)\%$ , ami a legnagyobb egyedi járulékot képviseli. Mindez azzal függ össze, hogy az OC sokféle típusú és elhelyezkedésű emissziós és képződési folyamatban keletkezik, amelyek kiegészítik vagy kiegyenlítik egymást. A BB járuléka a szerves szénhez télen tipikusan eléri a kb. 70%-ot, és jelentősen csökkent az őszi, tavaszi és nyári sorrendben. A regionális érték őszi itt is kissé nagyobbak tűnik a másik kettővel összehasonlítva. A nyári értékek csupán 2–3% körüliek. A BB járulékanak a külvárosban alakult ki maximuma a helyszínek tekintetében, ami a fátüzelés sajátosságaival, főleg időbeli és térbeli előfordulásával magyarázható.

Arány	Helyszín	Ősz	Tél	Tavaszi	Nyár
$EC/PM_{2,5}$ (%)	vidék	$4,0\pm 1,8$	$2,3\pm 0,5$	$2,3\pm 0,7$	$1,24\pm 0,32$
	külváros	$2,7\pm 1,5$	$3,1\pm 0,9$	$4,9\pm 2,2$	$3,5\pm 1,1$
	belváros	$4,3\pm 2,4$	$3,3\pm 0,6$	$6,4\pm 1,7$	$4,6\pm 0,9$
$OM/PM_{2,5}$ (%)	vidék	$33\pm 6$	$29\pm 5$	$32\pm 5$	$30\pm 4$
	külváros	$32\pm 9$	$31\pm 5$	$32\pm 6$	$33\pm 5$
	belváros	$36\pm 5$	$30\pm 3$	$30\pm 4$	$43\pm 5$
$OC_{BB}/OC$ (%)	vidék	$37\pm 6$	$72\pm 10$	$5,3\pm 3,0$	$2,0\pm 0,5$
	külváros	$35\pm 9$	$74\pm 17$	$11,0\pm 5,0$	$3,1\pm 1,8$
	belváros	$37\pm 13$	$67\pm 6$	$9,6\pm 4,0$	$2,4\pm 0,5$

**2. Táblázat.** Az elemi szén (EC) és szerves anyag (OM) átlagos járuléka és szórása a  $PM_{2,5}$  aeroszol tömeghez, valamint a biomassza égetésből származó szerves szén ( $OC_{BB}$ ) átlagos járuléka és szórása a szerves szénhez (OC) Budapest regionális háttérben (vidék), külvárosában és belvárosában a 4 évszakban.

### 4.3. Forrásmegoszlás

A széntartalmú kémiai specieszek felosztásának főbb eredményeit a 3 forrástípus között a 3. Táblázatban foglaltuk össze.<sup>18</sup> A fosszilis üzemanyagok tüzelése viszonylag állandó arányban járul hozzá a TC-hez, míg a BB és a biogén források járuléka nagymértékben változik évszakonként. Összesen a 3 fő forrástípus közel azonos jelentőségű, télen a BB a meghatározó forrás mindegyik környezetben, tavasszal az FF és a biogén források dominálnak, míg nyáron a biogén forrástípus válik meghatározóvá. Nyáron a BB alig kvantifikálható, míg a biogén forrás jelentősége télen sem elhanyagolható. A részecskék higroszkópos, illetve illékony tulajdonságaiból az aeroszol rendszer keveredési állapotára és az egyedi részecskék szerkezetére következtettünk.<sup>19</sup>

Helyszín	Speciesz	Ősz	Tél	Tavasz	Nyár
vidék	TC ( $\mu\text{g m}^{-3}$ )	4,7	3,7	2,4	2,4
	EC <sub>FF</sub> (%)	9	2	10	5
	OC <sub>FF</sub> (%)	22	26	32	24
	EC <sub>BB</sub> (%)	5	9	1	<1
	OC <sub>BB</sub> (%)	31	61	6	2
	OC <sub>BIO</sub> (%)	33	5	56	72
külváros	TC ( $\mu\text{g m}^{-3}$ )	8,1	5,9	3,2	3,0
	EC <sub>FF</sub> (%)	4	2	18	13
	OC <sub>FF</sub> (%)	28	22	32	26
	EC <sub>BB</sub> (%)	6	11	2	<1
	OC <sub>BB</sub> (%)	33	61	10	2
	OC <sub>BIO</sub> (%)	30	8	38	59
belváros	TC ( $\mu\text{g m}^{-3}$ )	8,4	5,3	3,6	2,9
	EC <sub>FF</sub> (%)	7	5	22	13
	OC <sub>FF</sub> (%)	20	21	28	29
	EC <sub>BB</sub> (%)	4	10	1	<1
	OC <sub>BB</sub> (%)	26	57	8	2
	OC <sub>BIO</sub> (%)	43	8	41	56

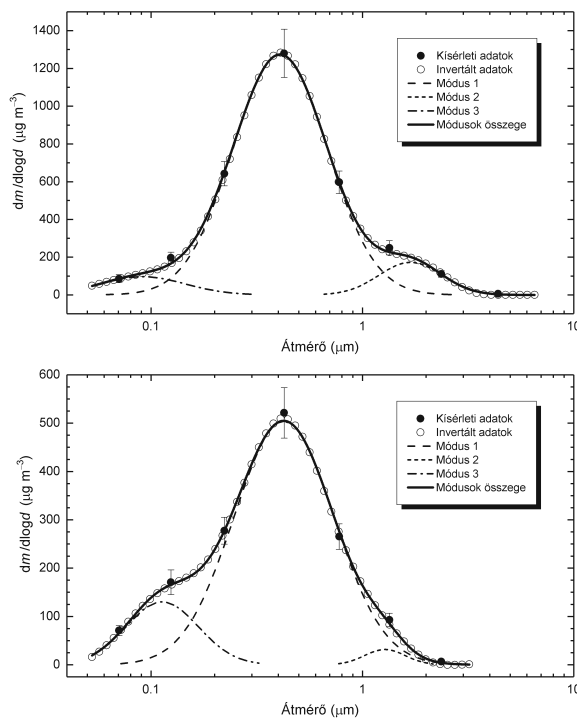
**3. Táblázat.** A fosszilis (FF) tüzelésből származó elemi szén (EC) és szerves szén (OC), a biomassza égetésből (BB) keletkező EC és OC, illetve a biogén emisszióból (BIO) létrejött OC medián járuléka a teljes szénhez (TC=EC+OC) Budapest regionális háttérben (vidék), külvárosában és belvárosában a 4 évszakban.

### 4.4. Méreteloszlások

Az anhidrocukrok tömeg méreteloszlásában 3 módus jelent meg (4. Ábra).<sup>11</sup> A legnagyobb csúcst (Módus 1) a biomassza égetéshez rendelhetjük (kondenzációs almódus). A Módus 2 (csepp almódus) az előbbi csúcstól alakult ki a részecskék és a vízgőz közötti kölcsönhatással (víz-processzá-lással), míg a Módus 3 a lignin égetéssel lehet kapcsolatos. A módusok medián átmérője rendre 0,42, 1,62 és 0,11  $\mu\text{m}$ , geometriai szórása 1,70, 1,71 és 1,39, relatív módusterülete pedig 90%, 9% és 9%. Mindez azt jelzi, hogy a lignitből származó LVG mennyiség általában elhanyagolható arányú, és ezért a LVG-t a biomassza (fa) égetés alkalmas molekuláris markerének tekinthetjük a Kárpát-medencében.

### 5. Összefoglalás és kitekintés

Jelen tanulmányban tömör áttekintést adtunk az ELTE BpART Laboratórium keretében az elmúlt 3 évben végzett munka egyik fontos területéről, a széntartalmú aeroszol összetevők kémiai és fizikai folyamatairól, jelentőségéről, illetve környezeti és éghajlati hatásairól. Az elért tudományos eredmények és következtetések teljesebb, illetve részletesebb bemutatása, megvitatása és értelmezése megtalálható a feltüntetett közleményeinkben,<sup>20</sup> valamint a BpART Laboratórium honlapján.



**4. Ábra.** A levoglükózán tömeg méreteloszlása Budapest belvárosában két, különböző napon a téli időszakban.

Végezetül megjegyezzük, hogy a levegőminőség javítását célzó országos programokban érdemes nagyobb hangsúlyt fektetni a biomassza égetésre, mert kedvező fejleményeket lehet elérni a háztartási fűtés és tüzelés korszerűsítésével, különösen pedig a lakosság felvilágosításával és oktatásával, illetve a környezettudatos szemléletének erősítésével.

### Köszönetnyilvánítás

A kutatómunkát az NKFIH (K116788, K132254), valamint a Széchenyi 2020 program, Magyarország Kormánya és az Európai Regionális Fejlesztési Alap (GINOP-2.3.2-15-2016-00028 és GINOP-2.3.2-15-2016-00055) támogatta. Köszönetünket fejezzük ki Varga J. Debóra hallgatónak a GC-MS analízis mintáinak előkészítéséért, Blumberger Zoltán hallgatónak a kaszkád impaktor minták gyűjtéséért és feldolgozásáért, Machon Attilának (OMSz) a nagytérfogatú aeroszol minták gyűjtésében nyújtott segítségével, valamint Molnár Mihálynak és kutatócsoportjának (ATOMKI) az AMS mérésekért.

## Hivatkozások

- Salma, I., Németh, Z., Weidinger, T., Kovács, B., Kristóf, G.: *Atmos. Chem. Phys.* **2016**, *16*, 7837–7851, <https://doi.org/10.5194/acp-16-7837-2016>
- Molnár, Zs. (szerk.): *Budapest Környezeti Állapotértékelése 2013–2017*, Budapest Főváros Önkormányzata, Budapest.
- Salma, I., Németh, Z., Varga, V., Weidinger, T.: *Magy. Kém. Foly.* **2019**, *125*, 64–68, <https://doi.org/10.24100/MKF.2019.02.64>
- Fuzzi, S., Baltensperger, U., Carslaw, K., Decesari, S., Denier van der Gon, H., Facchini, M. C., Fowler, D., Koren, I., Langford, B., Lohmann, U., Nemitz, E., Pandis, S., Riipinen, I., Rudich, Y., Schaap, M., Slowik, J. G., Spracklen, D. V., Vignati, E., Wild, M., Williams, M., Gilardoni, S.: *Atmos. Chem. Phys.* **2015**, *15*, 8217–8299, <https://doi.org/10.5194/acp-15-8217-2015>
- Salma, I., Németh, Z., Weidinger, T., Maenhaut, W., Claeys, M., Molnár, M., Major, I., Ajtai, T., Utry, N., Bozóki, Z.: *Atmos. Chem. Phys.* **2017**, *17*, 13767–13781, <https://doi.org/10.5194/acp-17-13767-2017>
- Vicente, E. D., Alves, C. A.: *Atmos. Res.* **2018**, *199*, 159–185, <https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2017.08.027>
- Simoneit, B. R. T., Schauer, J. J., Nolte, C. G., Oros, D. R., Elias, V. O., Fraser, M. P., Rogge, W. F., Cass, G. R.: *Atmos. Environ.* **1999**, *33*, 173–182, [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(98\)00145-9](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(98)00145-9)
- Hennigan, C. J., Sullivan, A. P., Collett, Jr. J. L., Robinson, A. L.: *Geophys. Res. Lett.* **2010**, *37*, L09806, <https://doi.org/10.1029/2010GL043088>
- Szidat, S., Jenk, T. M., Synal, H. A., Kalberer, M., Wacker, L., Hajdas, I., Kasper-Giebl, A., Baltensperger, U.: *J. Geophys. Res.* **2006**, *111*, D07206, <https://doi.org/10.1029/2005JD006590>
- Pashynska, V., Vermeylen, R., Vas, G., Maenhaut, W., Claeys, M.: *J. Mass Spectrom.* **2002**, *37*, 1249–125, <https://doi.org/10.1002/jms.391>
- Blumberger, Z. I., Vasanits-Zsigrai, A., Farkas, G., Salma, I.: *Atmos. Res.* **2019**, *220*, 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2019.01.001>
- Molnár, M., Rinyu, L., Veres, M., Seiler, M., Wacker, L., Synal, H.-A.: *Radiocarbon* **2013**, *55*, 338–344, <https://doi.org/10.1017/S0033822200057453>
- Schmidl, C., Marr, L. L., Caseiro, A., Kotianova, P., Berner, A., Bauer, H., Kasper-Giebl, A., Puxbaum, H.: *Atmos. Environ.* **2008**, *42*, 126–141, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2008.09.010>
- Russell, L. M.: *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 2982–2987, <https://doi.org/10.1021/es026123w>
- Wolfenbarger, J. K., Seinfeld, J. H.: *J. Aerosol Sci.* **1990**, *21*, 227–247, [https://doi.org/10.1016/0021-8502\(90\)90007-K](https://doi.org/10.1016/0021-8502(90)90007-K)
- Salma, I., Mészáros, T., Maenhaut, W.: *J. Aerosol Sci.* **2013**, *56*, 53–60, <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2012.06.006>
- Salma, I., Chi, X., Maenhaut, W.: *Atmos. Environ.* **2004**, *38*, 27–36, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2003.09.047>
- Salma, I., Vasanits-Zsigrai, A., Machon, A., Varga, T., Major, I., Gergely, V., Molnár, M.: *Atmos. Chem. Phys.*, **2020**, *20*, 4295–4312, <https://doi.org/10.5194/acp-20-4295-2020>
- Enroth, J., Mikkilä, J., Németh, Z., Kulmala, M., Salma, I.: *Atmos. Chem. Phys.* **2018**, *18*, 4533–4548, <https://doi.org/10.5194/acp-18-4533-2018>
- Salma, I., Borsós, T., Németh, Z.: *Magy. Kém. Foly.* **2012**, *118*, 107–114.

## Sources of carbonaceous aerosol components and their importance

Budapest platform for Aerosol Research and Training (BpART, <http://salma.web.elte.hu/BpART>) is a laboratory of the Institute of Chemistry, Eötvös University. It serves and advances the research of atmospheric aerosols through complex surface based and satellite born measurements, as well as promotes the education and training of students at master or PhD levels and young/postdoctoral researchers interested in aerosol science. Our scientific interests cover all aspects of tropospheric aerosol research, implications on climate, human health, and built environment, especially studies on urban-type aerosol. One of the major scientific objectives of the laboratory is the atmospheric nucleation phenomenon and its consequences. These issues were, however, presented recently in the present journal, and, therefore, we limit our work progress report now on another important goal of the BpART team, namely on the latest research results and conclusions achieved in the source apportionment of major carbonaceous aerosol constituents and their importance in Budapest and the Carpathian Basin.

Aerosol sample collection campaigns were conducted in city central, suburban and regional background environments of Budapest for 2 weeks in autumn 2017, winter, spring and summer 2018 to quantify the contributions of fossil fuel (FF) combustion, biomass burning (BB) and biogenic (BIO) sources by coupled levoglucosan-radiocarbon marker method, and to interpret their consequences on the air quality in Budapest. Aerosol samples in the  $PM_{2.5}$  size fraction were collected on quartz fibre filters by identical high-volume samplers. Particulate mass, elemental carbon (EC), organic carbon (OC), levoglucosan (LVG), mannosan (MAN), galactosan (GAN) and K were determined with a TOT carbon analyser method, GC-MS after silylation, AAS method. Radiocarbon analysis was performed by accelerator mass spectrometry. These constituents are important markers for BB or FF combustion emissions. Contribution of EC to the  $PM_{2.5}$  mass was 1–5%, and it was increasing from the regional site through the suburban location to the city centre. Organic matter (OM) ac-

counted in general ( $33\pm 4$ )% of the  $PM_{2.5}$  mass without evident tententious variation with respect to sites or seasons. Contribution of OC associated with BB ( $OC_{BB}=5.54\times LVG$ ) to OC was ca. 70% in winter, and it was substantially decreasing for autumn, spring and summer. Its summer value was only 2–3%. The contribution showed a suburban maximum, which was related to the spatial and temporal distributions of BB (mostly wood burning) in the larger area. In general, FF combustion represented 36% of the total carbon ( $TC=EC+OC$ ). In winter, however, it was the BB that was a major source (40%) of OC. Technological improvements and control measures for various BB appliances, together with efficient education and training of their users, in particular on the admissible fuel types, offer an important potential for improving the air quality in Budapest, and likely in other cities as well.

Aerosol samples were also collected by a MOUDI cascade impactor in central Budapest in winter 2017, and were analysed for LVG, MAN, GAN and for K. Detailed mass size distributions were determined in an aerodynamic diameter range of 0.053–9.9  $\mu m$ . There were 3 modes identified in the size distributions of the monosaccharide anhydrides with typical mass median aerodynamic diameters (MMADs) and relative modal concentrations (RMCs) of 0.42  $\mu m$  and 90%, 1.62  $\mu m$  and up to 9%, and 0.11  $\mu m$  and up to 9%, respectively. The modes were assigned to the condensation and droplet submodes of a dominant accumulation mode and to a minor accumulation mode, respectively. The former 2 modes were generated by BB, while the latter mode was explained by another source type with higher burning temperature than BB, which is likely lignite combustion.

Further and more detailed results, conclusions and interpretations achieved within the framework of the BpART Laboratory can be found in our articles listed above and in dependent references therein, or on the webpage of the laboratory.



# Szerkezetkutatás NMR-spektroszkópiával a gyógyszeriparban: hatékonyságnövelés nem egyenletes mintavételezés segítségével

SZIGETVÁRI Áron és Ifj. SZÁNTAY Csaba\*

Richter Gedeon Nyrt., Szerkezetkutatási osztály, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

A szerkezeti képletek ugyanolyan módon és mértékben hatják át a kémiai szakirodalmat, és annak ugyanolyan természetes közlési eszközei, mint amilyen magától értetődő természetességgel alkalmazzuk és értelmezzük a szavakat a mindennapi nyelvhasználatban. Ha valaki a mindennapokban egy tárgyról (például egy számítógépről) beszél, akkor többnyire nem kételkedünk abban, hogy az a tárgy valóban az, aminek állítja (számítógép, nem pedig kávéfőző). Hasonlóan, ha egy kémiai szakkönyvben vagy egy folyóiratcikkben találkozunk szerkezeti képletekkel, többnyire az köti le a figyelmünket, hogy a mű szerzői mit mondanak az adott vegyületről, annak tulajdonságairól, kémiai reakcióiról – azon viszont ritkán merengünk el, vajon magát a szerkezetet a szerzők honnan ismerik vagy hogy mennyire lehetünk biztosak annak helyességében. Azonban egy vegyület kémiai szerkezetét nem lehet úgy „látni” [1], mint egy valódi tárgyat. Az atomok kapcsolódási sorrendjét és térbeli elrendeződését indirekt módon, fizikai-kémiai mérési adatokból következtetjük ki. Ennek a szerkezet-meghatározási folyamatnak a végeredménye nagymértékben függ részint az adott molekuláról megszerezhető kísérleti adatok mennyiségétől és minőségétől, részint pedig az ezekből levont következtetések helyességétől [2]. Így tehát az, hogy valóban jó szerkezeti képletet társítunk-e ahhoz az anyaghoz, amiről beszélünk (vagyis a „számítógép” biztosan nem „kávéfőző”), közel sem olyan magától értetődő, mint ahogy azt sokan gondolják. Ezt mutatja, hogy a kémiai irodalomban közölt molekulaszerkezetek meglepően nagy arányban tévesek, amire már számos, a témát vizsgáló szerző rámutatott – ezek közül itt most csak négy jellemző példára hivatkozunk: [3-6].

Az, hogy nem szívesen kételkedünk a látott szerkezetek hitelenségében nem véletlen: ahhoz vagyunk szokva, hogy az ismeretek (beleértve a tudományos ismereteket) befogadása nagyrészt bizalmi alapon történik, és mentálisan roppant megterhelő lenne úgy olvasni a kémiai szakirodalmat, hogy közben folyamatosan azon gondolkodunk, vajon megbízhatunk-e a leírt szerkezetekben. Pedig – ahogy fentebb említettük – valójában egyáltalán nem mindegy, hogy milyen típusú és mélységű adatok és mennyire precíz okfejtés alapján állítják a szerzők egy anyagról, hogy annak mi a szerkezete. Még a „szerkezet” szó is értelmezési kérdéseket vet fel, például közel sem mindig nyilvánvaló, hogy „tér szerkezet” alatt a szintetikus vegyészek számára fontos abszolút konfigurációt értjük, vagy a molekula fontosabb konformációs tulajdonsá-

gait is ide soroljuk, mint például ahogy az egy 3D QSAR-modell (three-dimensional quantitative structure-activity relationship, azaz háromdimenziós mennyiségi összefüggés az atomok térbeli elrendeződése és a biológiai hatás között) felállításakor szükségessé válik. Tehát amikor egy anyag szerkezetéről beszélünk, valójában annak több szintjéről nyilatkozhatunk, és az egyes szintekhez eltérő bizonyossági tényezők tartozhatnak. A továbbiakban „szerkezet” alatt egy anyag konstitúciós képletét és relatív konfigurációját fogjuk érteni, „szerkezeti konfidencia” alatt pedig azt értjük, hogy e két tekintetben mennyire biztos állításokat tudunk tenni. Ahhoz, hogy megfelelő bizalommal fordulhassunk a kémiai szakirodalomban leírt képletekhez, arra van szükség, hogy minden kutató a leírt szerkezeti képletet kellően magas szerkezeti konfidenciaszinten bizonyítsa, amihez be kell vetni a nagyműszeres szerkezetkutatás eszköztárát.

Cikkünk célja kettős. Egyrészt hangsúlyozni kívánjuk a szerkezetmeghatározás e lehetséges rejtett bizonytalanságait, másrészt rá kívánunk mutatni arra, hogy kellően tudatos alkalmazás mellett a legmodernebb NMR-es technikák milyen módon tudják növelni a szerkezetkutatás hatékonyságát és a közölt szerkezetek bizonyossági szintjét. E tekintetben különös hangsúlyt helyezünk a világszerte rohamosan terjedő nem egyenletes minta-vételezés (nonuniform sampling, NUS) kérdéskörére [7]. Igyekszünk – némileg didaktikus tárgyalást követve – rávilágítani a NUS mibenlétére, továbbá bemutatjuk a NUS gyógyszeripari alkalmazásával kapcsolatos saját módszertani kutatási eredményeinket [8,9]. Cikkünkben szemléletesen nagyban támaszkodunk a „Nagyműszeres szerkezetkutatás a Richter Gedeon Nyrt.-ben” című, szintén a Magyar Kémiai Folyóiratban megjelent cikkre [1].

## 2. Hétköznapi szerkezetkutatási esettanulmány arról, vajon kellően gondosan gondolkodunk-e (úgy általában)

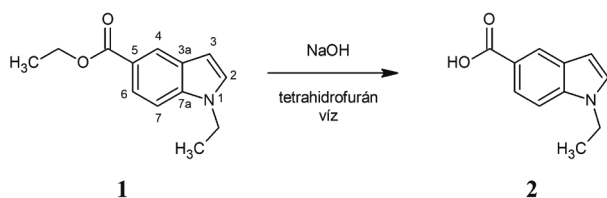
A következőkben tárgyalt példánk talán éppen azért tűnhet meglepőnek, mert rendkívül egyszerű és semmilyen dramaturgiai látványos végkifejletet nem tartalmaz: a spektroszkópiai alapon meghatározott molekulaszerkezet pontosan az, ami kémiai megfontolások alapján várható volt. Választásunk ebben a tekintetben tudatos. Ezzel a példával ugyanis éppen arra szeretnénk rámutatni, hogy annak ellenére, hogy a jelen esetben a *látszólag* gondos (de világszerte tipikusan gyakorolt) és a *valóban* gondos (a tudományos

\* Tel.: +36 1 431 4952; fax: +36 1 432 6003; e-mail: cs.szantay@richter.hu

gondolkodás magas minőségi szintjét képviselő) dedukciós folyamat ugyanoda vezet, mégis milyen alapvető különbség van az eredmény bizonyítottságának (vagyis konfidenciájának) a mértékében. Éppen ennek a bizonyítottsági szintnek a megléte vagy hiánya az, aminek többnyire nem vagyunk a tudatában a kémiai irodalom olvasásakor. Másrésztől a példánkkal azt is illusztrálni kívánjuk, hogy a nagy bizonyító erejű szerkezeti következtetések jóval több kísérleti adat megmérését és értelmezését is igénylik, ami gyakran vállalhatatlan többletidővel is járhat – hacsak nem vetünk be olyan korszerű módszereket, mint például a NUS!

## 2.1. Szerkezetigazolás <sup>1</sup>H NMR segítségével

Példánk az etil-1-etilindol-5-karboxilát (**1**) lúgos hidrolízisével (**1. ábra**) kapott termék (**2**) szerkezetvizsgálatáról szól.



**1. Ábra.** Egy egyszerű kémiai reakció, az indolgyűrű számozása és a várt termék (**2**) szerkezete.

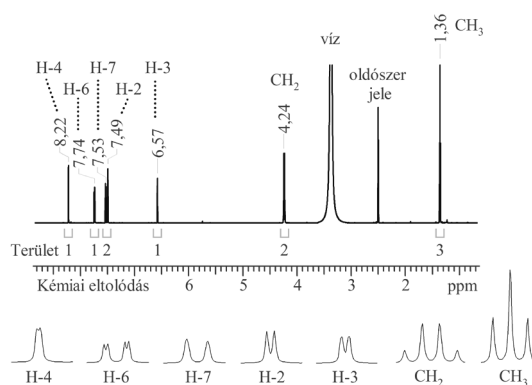
A manapság rutin módszernek számító kifelbontású tömegspektrometria (MS) segítségével a vizsgált anyag molekulatömege (*M*) 1 Da pontossággal adható meg, ez az érték jelen esetben az MS-mérés alapján *M*=189-nek adódott, ami megfelel a várt terméknek.

A **2. ábrán** bemutatott <sup>1</sup>H NMR-spektrumból látható, hogy az aromás tartományban összesen ötszörös integrál (jel alatti terület) értékben vannak jeleink (egy-egy hidrogénatomtól származó jelek 6,57, 7,49, 7,53, 7,74 és 8,22 ppm-nél), ami megfelel az **1. ábrán** látható várt termék öt aromás hidrogénatomjának. Az egymással szomszédos H-2 és H-3 hidrogénatomokhoz tartoznak a 7,49 ppm és a 6,57 ppm kémiai eltolódású, egymással csatoló (azonos *J*<sub>H,H</sub> csatolási állandót mutató) és izolált spinrendszert adó dublett jelek. A többi aromás jel (H-6, 7,74 ppm; H-7, 7,53 ppm; H-4, 8,22 ppm) skaláris *J*<sub>H,H</sub> csatolási mintázata pedig diagnosztikus egy olyan triszubsztituált benzolgyűrűre nézve, amelyben két hidrogénatom egymáshoz képest *orto*, a harmadik pedig egyikükhöz képest *meta*, a másikukhoz képest *para* helyzetben van. Az <sup>1</sup>H NMR-spektrumban a további jelek (az 1,36 ppm kémiai eltolódásnál lévő háromszoros integrál intenzitású triplétt és a 4,24 ppm-nél jelentkező kétszeres integrál értékű kvartett) megfelel az NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> egységnek. Minden eddigi információ tehát megfelel a várt szerkezetnek.

## 2.2 Az <sup>1</sup>H NMR-spektroszkópia korlátai a szerkezeti konfidencia tekintetében

Az előző alfejezet utolsó mondatában a kulcsszó a „konzisztencia” volt. Valóban, az esetek igen jelentős részében

azon az alapon tekintünk egy szerkezetet „bizonyítotttnak”, hogy ilyen jellegű konzisztenciát találunk a (többnyire kémiai ismeretek alapján) várt szerkezet és a mért spektrális adatok között. Ennek a konzisztenciának a megléte azonban még nem tekinthető igazán alapos bizonyításnak mindaddig, amíg az összes olyan elképzelhető szerkezetet tudatosan ki nem zártuk, amire hasonló konzisztencia elvileg szintén igaz lehet. Így tehát ha egy pillanatra eltekintünk az **1. ábrán** bemutatott kémiai kontextustól (azaz a kémiai reakcióhoz tartozó háttér-információk és a reakcióval kapcsolatos általános ismeretek összességétől) és úgy tesszük fel a kérdést, hogy milyen szerkezetek rendelkeznek az ismert elemi összetételünkhöz, valamint ahhoz a spektrális adathalmazhoz, amit a **2. ábra** mutat, akkor az **1. ábrán** látható reakcióban várt termékén kívül egyéb szerkezetek is szóba jöhetnek (lásd alább).



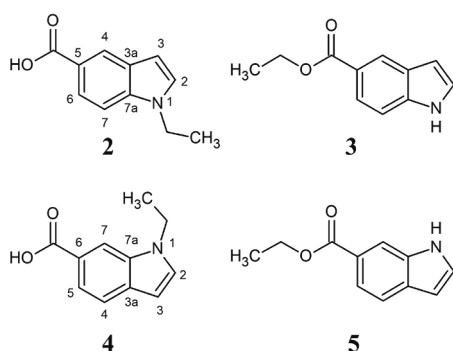
**2. Ábra.** A lúgos hidrolízis során kapott **2** termék <sup>1</sup>H NMR-spektruma.

Természetesen joggal vehető fel, hogy miért is tekintenék el a kémiai kontextustól, hiszen az abból fakadó ismeretek, illetve feltételezések szerves részét képezik a szerkezet-meghatározási problémának. Ez valóban így van, és az esetek jó részében a kémiai kontextus ismeretének hiánya rendkívüli módon meg is nehezítené a szerkezet-meghatározást. A jelen példánk vonatkozásában például azt mondhatjuk, hogy az tény, hogy a metilénsoport két hidrogénatommagjának kémiai eltolódása 4,24 ppm önmagában még nem bizonyítja, hogy ez a metilénsoport egy nitrogénatomhoz kapcsolódik. Az NMR-szakkönyvekben lévő <sup>1</sup>H NMR kémiai eltolódás adatok áttekintését segítő táblázatokban (pl. [10]) ugyanis rendre az olvasható, hogy az oxigénatomhoz kapcsolódó metilénsoportok 4 ppm körüli kémiai eltolódásnál adnak jelet, míg a nitrogénatomhoz kapcsolódó metilénsoportok jele 3 ppm körül szóródik. Ezek az információk tehát bizonyítatlanná teszik, hogy az etilsoport valóban nitrogénatomhoz kapcsolódik-e, és felvetik annak a lehetőségét, hogy inkább *O*-etilsoport található a molekulában. Ez persze ellentmond a várt szerkezetnek és az általános szerves kémiai ismereteknek: egy lúgos hidrolízis reakcióban az észtercsoportnak kell bomlást szenvednie, ilyen körülmények között az aminfunkció nem szokott sérülni. Azonban azt is látni kell, hogy a kémiai megfontolásokon alapuló hipotézisalkotás olyan szerkezeti előítélthez vezethet, ami könnyen „megvezetheti” a szintetikus vegyészt és/vagy a szerkezetkutatót. Ezzel azért rendkívül fontos tisztában lenni, mert a saját gyakorlatunkban hihetetlen nagy szám-

ban talákoztunk olyan esetekkel, amikor a kémiai reakció nem a „tankönyvi” ismeretek alapján várt terméket adta, és ha pusztán a már említett konzisztencia megléte alapján állítottuk volna, hogy a szerkezet megfelel a vártaknak, akkor biztosan „melléfogtunk” volna! Mindez különösen igaz a gyógyszeriparban igen gyakran vizsgált nyomszennyezők esetében, amik jellemzően éppen azért nyomszennyezők, mert a kémiai reakciók nagyon kis valószínűséggel megvalósuló mellékreakcióinak termékei – ezek a reakciók pedig néha rendkívül meglepőek és tipikusan nem kerülnek be a „tankönyvekbe”. Éppen ilyen okok miatt fontos a tudományos gondolkodásnak egy olyan fokú, és az adott szerkezetanalitikai probléma egyedi tulajdonságait olyan gondosan és kritikusan mérlegelő alkalmazása, ami a mindennapi gyakorlatban egyáltalán nem magától értetődő [2].

Ha ezen megfontolások alapján nézünk újra rá a **2.1 pontban** leírt gondolatmenetre, akkor a következő további megfontolásokat tehetjük. Az aromás  $^1\text{H}$  NMR-jelek alakja alapján megerősítettük ugyan a benzolgyűrű szubsztitúciós mintázatát, de ebből még nem következik, hogy a karbonsav (vagy -észter) funkció tényleg az 5-ös pozícióban van (**vö. 1. ábra**). Hallgatólagosan elfogadtuk azt, hogy a kiindulási anyag szerkezete biztosan jó, de ezt nem szabad tényként kezelni, mert előfordulhat, hogy egy kémiai szintézis során egy sokkal korábbi lépésben a gyűrűzárás máshogy történt, mint ahogy reméltük.

A **3. ábrán** bemutatjuk azt, hogy milyen más lehetséges szerkezetek felelnek meg ugyanennek a  $^1\text{H}$  NMR-spektrumnak, ha mélyebben vizsgáljuk meg a szerkezetkutatási problémát. Négy vegyületet (**2-5**) is fel tudunk rajzolni, amelyek összhangban állnak a mérési adatokkal. Természetesen a négy vegyület  $^1\text{H}$  NMR-spektruma eltér egymástól, de a kémiai eltolódásbeli különbségek nem annyira jelentősek, hogy a már említett konzisztencia ne állna fenn.

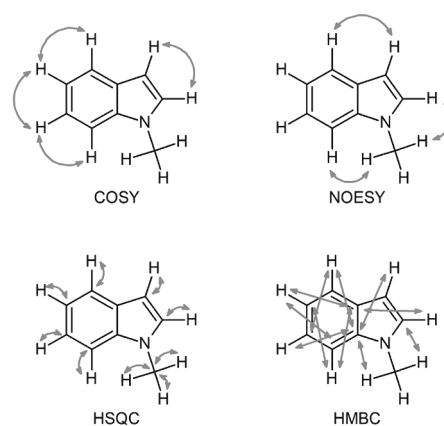


**3. Ábra.** A 2. ábrán bemutatott  $^1\text{H}$  NMR-spektrum megfelel a **2-5** szerkezeteknek.

### 2.3.A szerkezeti konfidencia kétdimenziós NMR-spektrumok segítségével növelhető

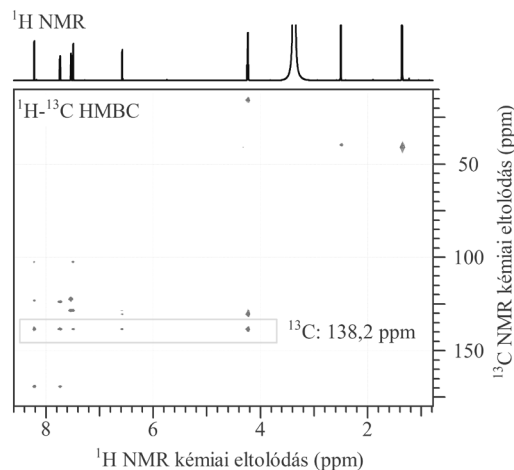
Mindezek után egy olyan, jóval gondosabb dedukciós folyamatban juthatunk el a végeredményhez, amelyben már a kémiai eltolódás korreláción alapuló kétdimenziós (2D) NMR-spektroszkópiát is igénybe vesszük. Az ilyen 2D NMR-módszerek lényege, hogy kapcsolatokat mérünk

ki az atommagok között. A mérni kívánt kapcsolat típusa alapján a négy legfontosabb kétdimenziós NMR-méréstípus a következő (**4. ábra**):  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  kapcsolatok kovalens kötések keresztül (correlation spectroscopy, COSY),  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  kapcsolatok téren keresztül (nuclear Overhauser effect spectroscopy, NOESY),  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  közvetlen kapcsolatok (heteronuclear single quantum correlation, HSQC), valamint  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  távolható kapcsolatok (heteronuclear multiple bond correlation, HMBC). Egy 2D NMR-spektrumban (pl. **5. ábra**) megjelenő spektrumcsúcs azt jelenti, hogy a mérni kívánt kapcsolattípust (korrelációt) sikerült kimutatni két atommag között. A csúcs koordinátái a kapcsolatban lévő két atommag kémiai eltolódását adják meg, amit a két tengelyen olvashatunk le. A csúcsmagasságot (jelintenzitást) kontúrvonalakkal jelöljük.



**4. Ábra.** A négy legfontosabb 2D NMR-kísérlet, amelyek információtartalma kiegészíti egymást; a nyilak jelzik az adott kísérletben kimutatható kapcsolatokat.

Jelen példában a HMBC-spektrum segítségével (**5. ábra**) döntjük el, hogy a vizsgált anyag a **3. ábrán** látható szerkezeti képletek melyikének felel meg.



**5. Ábra.** A kémiai reakció termékéről felvett  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC-spektrum (az ábrán bekeretezett sornak jelentős szerepe lesz a későbbiekben).

Észrevehető, hogy a metilénsoport hidrogénatomjai (4,24 ppm) két aromás szénatomot (130,2 ppm és 138,2 ppm) „látnak” három kötési távolságra, ami bizonyítja, hogy az etilsoport az indolgyűrűhöz kapcsolódik. Ha etilész-

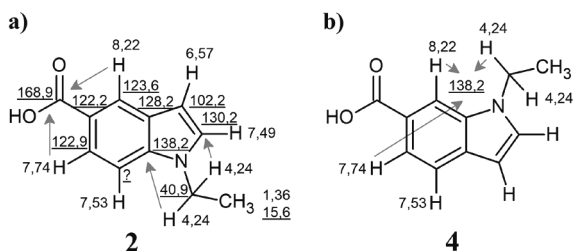
ter-csoport lenne a molekulában, ezek a hidrogénatomok a karbonil szénatomot „látnák” (168,9 ppm). Ezzel kizártuk a két etilészter-csoportot tartalmazó szerkezetet (**3** és **5**).

A **6a. ábrán** látható a várt 1-etilindol-5-karbonsav (**2**) szerkezet alátámasztása: mindegyik hidrogén- és szén-atomhoz tudunk olyan kémiai eltolódás értéket rendelni, ami összhangban van az adott szerkezeti elemmel és a HMBC-spektrumban fellelhető korrelációkkal is.

A **6b. ábra** mutatja az 1-etilindol-6-karbonsav (**4**) szerkezet cáfolatát. Az **5. ábrán** a HMBC-spektrumban a beke-retezett sorban látható, hogy a 138,2 ppm kémiai eltolódású szénatom a 8,22 ppm, 7,74 ppm és 4,24 ppm kémiai eltolódású hidrogénatomokkal ad nagy intenzitású korrelációt, emiatt a felsorolt hidrogénatomok legfeljebb három kötésre lehetnek a 138,2 ppm kémiai eltolódású szénatomtól. A **6b. ábra** alapján megállapítható, hogy semelyik szénatomhoz sem lehet hozzárendelni a 138,2 ppm kémiai eltolódást úgy, hogy a fenti feltételnek megfeleljen, így cáfoltuk ezt a szerkezetet is.

Ez a mélyen elemző megfontolás tehát az, ami a jelen példán keresztül a szerkezeti konfidencia illúziójával szemben a tudományos alaposággal alátámasztott valódi konfidenciát biztosítja. Egy ilyen elemzés birtokában a korábrinál jóval magasabb konfidenciaszinten állíthatjuk, hogy a vizsgált molekula az 1-etilindol-5-karbonsav.

A gyakorlatban az ilyen fajta dedukciós alaposág megvalósításának két fő korlátja van. Egyrészt a tudományos gondolkodás ennyire körültekintő mindennapi alkalmazása fokozott mentális erőfeszítést és kritikai attitűdöt igényel [2], másrészt pedig – ahogy fentebb is említettük – a 2D NMR-módszerek viszonylagos lassúsága miatt a szükséges mérési adatok megszerzésének időigénye gyakran túlságosan nagy. A kérdés tehát az, hogy hogyan lehet ez utóbbi problémát áthidalni.



**6. Ábra.** a) HMBC-spektrum alapján levezetett majdnem teljes  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR kémiai eltolódás hozzárendelés (aláhúzás:  $^{13}\text{C}$ ), illetve a legfontosabb HMBC-korrelációk; b) az 1-etilindol-6-karbonsav szerkezetnek (**4**) ellentmondó a mérési adatok.

### 3. Gondolatok a 2D NMR-spektroszkópia időigényéről – mi is az a NUS

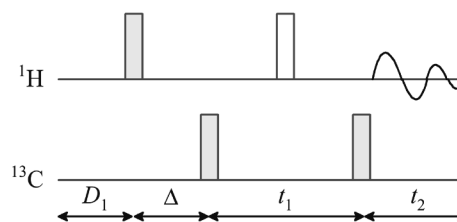
#### 3.1. Néhány 2D NMR alapelv

A 2D NMR-mérések során olyan jelenségeket kell megfigyelnünk, amelyek a  $^1\text{H}$  NMR-méréshez képest 10-1000-

szer kisebb jel/zaj-viszonyal mérhetőek. A kis jelintenzitás oka például a NOESY-mérésnél az, hogy a megfigyelt hidrogénatommagok közötti távolság növekedésével a jelerősség rohamosan csökken (kétszeres távolság esetén  $2^6 = 64$ -szer kisebb lesz a jel). A HSQC- és HMBC-mérések esetén a kis jel/zaj-viszony a  $^{13}\text{C}$  izotóp túl kicsi, kb. 1,1%-os természetes előfordulása miatt van.

Az utóbbi évtizedek hardveres fejlesztéseinek (erősebb szupravezető mágnesek, fejlődés az elektronikában, hűtött mérőfejek elterjedése) köszönhetően ma már olyan nagy jel/zaj-viszonyt kaphatunk a  $^1\text{H}$  NMR-mérés során ( $>10^3:1$  egy 10 mg-nyi anyagot tartalmazó oldatról), hogy a fent említett jelvesztég ellenére is jól mérhetőek a 2D NMR-spektrumok egy közép kategóriás NMR-spektrométeren (pl. 400 MHz, forrásponti hőmérsékletű nitrogéngázzal hűtött mérőfej,  $\geq 1050:1$  jel/zaj-viszony egy 0,1 tömeg%-os etilbenzol mintára gyártói specifikáció szerint).

A 2D NMR-mérések nagy időigénye a korszerű készülékeken egy másik problémára vezethető vissza, aminek megértéséhez leegyszerűsítve vázoljuk a  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC-mérés [**11**] (**7. ábra**) működését.



**7. Ábra.** A HMBC-mérés pulzusprogramja; a teli téglalapok  $90^\circ$ -os rádiófrekvenciás pulzust (rövid ideig tartó nagy teljesítményű besugárzást) jelképeznek, az üres téglalap pedig  $180^\circ$ -os pulzust.

Minden mérés előtt  $D_1$  időtartamot (tipikusan kb. egy másodpercet) várakozunk azért, hogy a relaxációs folyamatok által kiépüljön a kellő mértékű longitudinális  $^1\text{H}$ -mágnesezettség, ami a mérés elindításához szükséges. Az első két pulzus és a közöttük lévő  $\Delta$  időtartam azt szolgálja, hogy a  $^1\text{H}$ -mágnesezettség átalakuljon egy olyan állapotba, ami összeköttetést teremt a csatoló  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -atommagok között. Az olyan molekulákat, amelyekben nincs  $^{13}\text{C}$ -atom, nem kívánjuk detektálni (az ilyen molekulák zavaró hatásait ki kell szűrni), amit a pulzusprogramok megfelelő tervezésével lehet megvalósítani.

A  $t_1$  időtartam alatt, azaz a  $^{13}\text{C}$ -csatornán alkalmazott két pulzus között engedjük azt meg, hogy a  $^{13}\text{C}$ -kémiai eltolódások befolyásolják a végső NMR-jelet. Az NMR-jelet a  $t_2$  időben mintavételezünk a  $^1\text{H}$ -csatornán; ez azt jelenti, hogy meghatározott időközönként leolvassuk az NMR-jel intenzitását és digitálisan eltároljuk azt (néhány ezer adatpont). Ezt az idődimenziót direkt dimenzióknak hívjuk, mert az adatsor pontjait közvetlenül a detektorból kapjuk.

A digitalizált jel (intenzitás- $t_2$  függvény) Fourier-transzformációjával (időtartománybeli jelből frekvencia-tartománybeli jelet számol) olyan  $^1\text{H}$  NMR-spektrumhoz

jutunk, amelyben szelektíven a  $^{13}\text{C}$ -atommagokkal csatoló  $^1\text{H}$ -atommagok jelei jelennek meg. Ebben a spektrumban a  $^1\text{H}$ -jelek fázisai különbözőek lesznek, a fázist befolyásolja az  $^1\text{H}$ -atommaggal csatoló szénatom kémiai eltolódása, illetve a  $t_1$  idő hossza.

A  $^{13}\text{C}$ -kémiai eltolódások úgy mérhetőek meg, ha a  $^1\text{H}$ -jelek váltakozó fázisát mintavételezzük a  $t_1$  idő függvényében, majd a kapott jelet Fourier-transzformáljuk (8. ábra). A 2D NMR-mérések lassúságának oka arra vezethető vissza, hogy egy pulzusprogram-lefutással csak egyféle  $t_1$  időt állíthatunk be, és ha a  $t_1$  mentén szeretnénk mintavételezést végezni, akkor kénytelenek vagyunk a pulzusprogramot több százszor lefuttatni, és az egymást követő futások között inkrementálni (egységnyi mértékben megnövelni) a  $t_1$  értékét. Ezt az idődimenziót indirekt dimenzióknak hívjuk, mert az egyes  $t_1$  időpontokhoz tartozó információk külön mérésből származnak.

A kétdimenziós NMR-spektrum adottságait meghatározza mind a  $t_2$ , mind a  $t_1$  időkoordináta menti mintavételezési sűrűség és mintavételezési időtartam. A minimális mintavételezési sűrűséget (gyakoriságot) az határozza meg, hogy mekkora frekvencia (kémiai eltolódás) tartományban (spektrális ablakban) szeretnénk helyesen ábrázolni a spektrumot. Nagyobb frekvenciatartomány (gyorsabb oszcillációk) ábrázolásához sűrűbben kell mintavételezni, a mintavételezési időköz legfeljebb az ábrázolandó legnagyobb frekvencia kétszeresének reciproka lehet (Nyquist-kritérium [12]).

A mintavételezési időtartam pedig a spektrum digitális felbontását határozza meg. Minél közelebbi frekvenciákat (kémiai eltolódásokat) szeretnénk egymástól megkülönböztetni, annál hosszabb  $t_2$ , illetve  $t_1$  ideig kell venni a jelet (a hosszabb ideig megfigyelt jeltől pontosabban lehet meghatározni a frekvenciát). A jeldetektálás során a  $t_2$  idő növelése nem befolyásolja jelentősen az összes mérésidőt, de a  $t_1$  idő növelése azt jelenti, hogy az egész pulzusprogramot többször kell lefuttatni. A szükséges  $t_1$ -inkrementumok számát a maximális  $t_1$ -időhossz (ami annál nagyobb, minél jobb felbontást szeretnénk elérni az  $F_1$ -frekvenciadimenzió

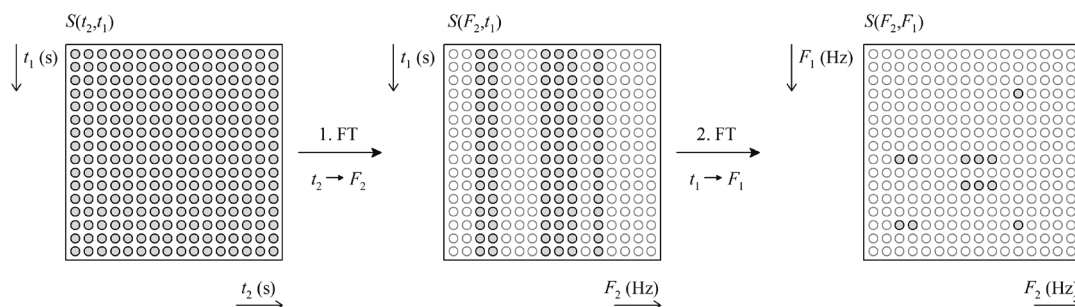
mentén) és a léptetési köz (ami annál kisebb, minél nagyobb tartományban szeretnénk helyesen ábrázolni az  $F_1$ -frekvenciákat) hányadosa adja meg. Ha egy 200 ppm széles  $^{13}\text{C}$ -kémiai eltolódás tartományban ( $F_1$ -ablakszélesség) 1 ppm / sor felbontást szeretnénk elérni, akkor nagyságrendileg 200  $t_1$ -inkrementumra van szükség, tehát a  $t_1$ -inkrementálás hosszadalmas művelete nem kerülhető ki a hagyományos 2D NMR-mérés során. Ezért egy 2D NMR-spektrum felvétele tipikusan több mint fél órát igényel.

A 2D NMR-spektrumok mérésidő-igényének csökkentésére többféle megközelítés ismert (pl. [7, 13-15]), de rutinszerű alkalmazásukat akadályozza, hogy a műszergyártók nem foglalkoztak a legtöbb módszer implementálásával. Kivételt jelentett ez alól a NUS [7], ami éppen ettől vált népszerűvé. Ezért fektetünk nagy hangsúlyt a NUS bemutatására.

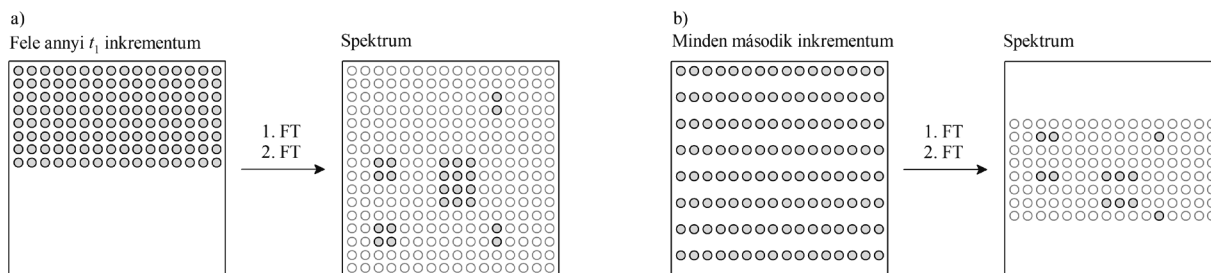
### 3.2. Az indirekt dimenzió menti mintavételezés módszertani újragondolása

A 2D NMR-spektrumok (5. ábra és 8. ábra) azt a benyomást kelthetik, hogy nagy részük üres, a hasznos jelek kis területekre koncentrálnak, tehát az a megérzésünk lehet, hogy sok mérésidőt veszítünk el az üres területek mérésére. Habár a Fourier-transzformáció sajátosságai miatt minden mérési pont értékes adatpont (mindegyik időtartománybeli pontot felhasználjuk mindegyik frekvenciakomponens kiszámításához), mégis érdemes átgondolni, hogy mi történik, ha bizonyos mérési adatpontokat kihagyunk, azaz, ha  $t_1$  sorok kihagyásával szeretnénk gyorsítani a 2D NMR-méréseket.

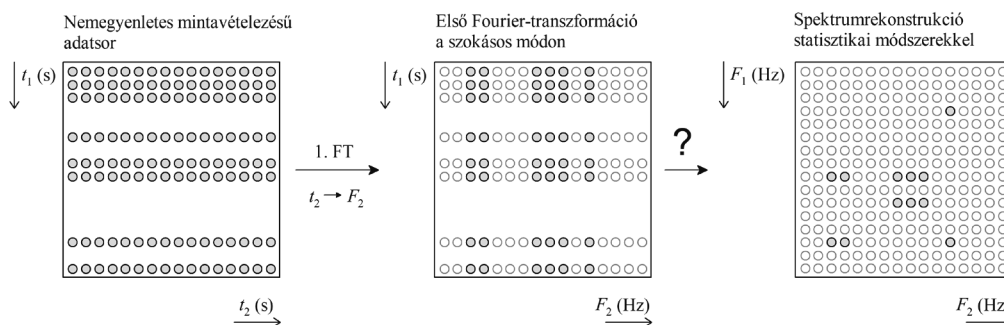
Tegyük fel, hogy csak fele annyi időnk van megmérni a spektrumot, mint amennyi valójában szükséges. Megtehetjük, hogy nem várjuk meg a mérés végét, az előre beállított inkrementumok felét vesszük csak fel (9a. ábra). Így csak rövidebb  $t_1$  ideig tudjuk venni a jelet az indirekt dimenzióban, ami azt jelenti, hogy rosszabb lesz a felbontás, kétszer szélesebbek a jelek a függőleges dimenzióban az eredeti spektrumhoz képest. A spektrumban a jelek egy része összefolyik, a spektrumértelmezés nehézkessé, esetleg lehetetlenné válik.



8. Ábra. A mért adatpontok, az első Fourier-transzformáció sorozat (1. FT) után kapott köztes adatsor és a második FT után létrejövő 2D NMR-spektrum; az üres karikák nem hasznos (zajszintű) adatpontokat jelölnek



9. Ábra. a) Mérésidő-megtakarítás fele annyi inkrementum felvételével, illetve b) minden második inkrementum kihagyásával



10. Ábra. NUS mintavételezésű adatsor, ami hagyományos módszerekkel nem dolgozható fel

A mérési idő felét úgy is megspórolhatjuk, hogy kihagyunk minden második inkrementumot (9b. ábra). Mivel a spektrum (függőleges) felbontása a mintavételezett  $t_1$  tartomány szélességétől függ, és ez a teljes mintavételezéshez (8. ábra) képest nem változik érdemben, ezért a 2D NMR-spektrum felbontása jó marad. A mintavételezés ritkításával azonban megfelezzük az ábrázolható frekvenciák tartományát (ezért van kifehéritve a 9b. ábrán a spektrum felső és alsó negyede), a leszűkült spektrális ablakból kilógó jelek visszahajlanak. A visszahajlás módszerével felvett 2D NMR-spektrumban tehát hamis frekvenciák megjelenésével fizetünk a megspórolt időért, de a hamis frekvenciák szabályosan keletkeznek és emiatt az eredeti spektrumot a legtöbb esetben vissza lehet fejteni.

Megtehetjük azt is, hogy a 9b. ábra mérési adatsorával szemben, nem szabályos rendben hagyunk ki inkrementumokat a mérés során. A 10. ábrán látható mérési módszer azért előnyös, mert egyrészt az adatsornak mind az elejéről, mind a végéről (nagy  $t_1$  tartományban) veszünk jelet, ami a jó felbontást biztosítja, másrészt bizonyos  $t_1$  szakaszokon sűrű mintavételezést végzünk, amivel el lehet kerülni a spektrális ablak beszűkülését és így a csúcsok visszahajlását. Viszont a NUS mintavételezéssel felvett adatsor feldolgozása komoly fejtörést okozott a jelfeldolgozással foglalkozó kutatóknak, mert a széles körben használt Fourier-transzformációs jelfeldolgozási algoritmus csak egyenletesen mintavételezett adatsorokra alkalmazható.

### 3.3.A nem egyenletes mintavételezéssel kapott adatsor feldolgozása

A NUS-mintavételezésű jeltől a spektrum előállítására rendkívül nehéz feladat. A NUS-os adat feldolgozásának alap-

jait Kazimierczuk és munkatársai cikke [16] alapján tárgyaljuk, de jelentős egyszerűsítésekkel élünk a könnyebb érthetőség érdekében.

A hagyományos (egyenletes) mintavételezés során a spektrumfeldolgozáskor a Fourier-transzformációt (FT) használjuk, ami egy intenzitás–idő bemeneti függvényre egy intenzitás–frekvencia kimeneti függvényt, azaz spektrumot ad. A FT során a bemeneti adatpontok száma megegyezik a kimeneti adatpontok számával.

Ezzel szemben a NUS-adatsor hiányos bemeneti függvényt jelent, a kitalálendő spektrális pontok száma nagyobb a bemenő adatpontok számánál. A sokismeretlenes, kevés egyenletből álló egyenletrendszerrel analóg módon, a NUS-adatsor feldolgozása során nincs egyértelmű kimenet. A különböző kutatócsoportok által kidolgozott algoritmusoknak más-más előnye és hátránya van.

A közös pont a spektrumrekonstrukciós algoritmusok egy nagy csoportjában az, hogy valamiképp kihasználják, hogy a két- és többdimenziós NMR-spektrumok nagy része üres (lásd 5. és 8. ábrák), amit a szakirodalom „sűrített érzékelésnek” – compressed sensingnek (CS) – hív. Nem baj, ha a spektrumnak egy nagy hányadát, a zajt nem tudjuk adatpontról adatpontra kitalálni. Elégséges az, ha csak a hasznos jeleket találjuk meg a spektrumokban.

Legyen egy olyan jelünk, amelynek két frekvencia-komponense van (az adatpontok a 10. ábrán lévő spektrumban a 12. oszlop információ-tartalmának feleltethetők meg). Ha megmérnénk az összes intenzitás–idő adatpontját a jelnek, akkor egy ritkább és egy sűrűbb oszcillációt látnánk (11. ábra teteje). Ehhez képest hagyjuk ki a mérési pontok

50%-át véletlenszerűen. A kihagyott adatpontok helyére pótlásként nullákat írunk be (1. lépés).

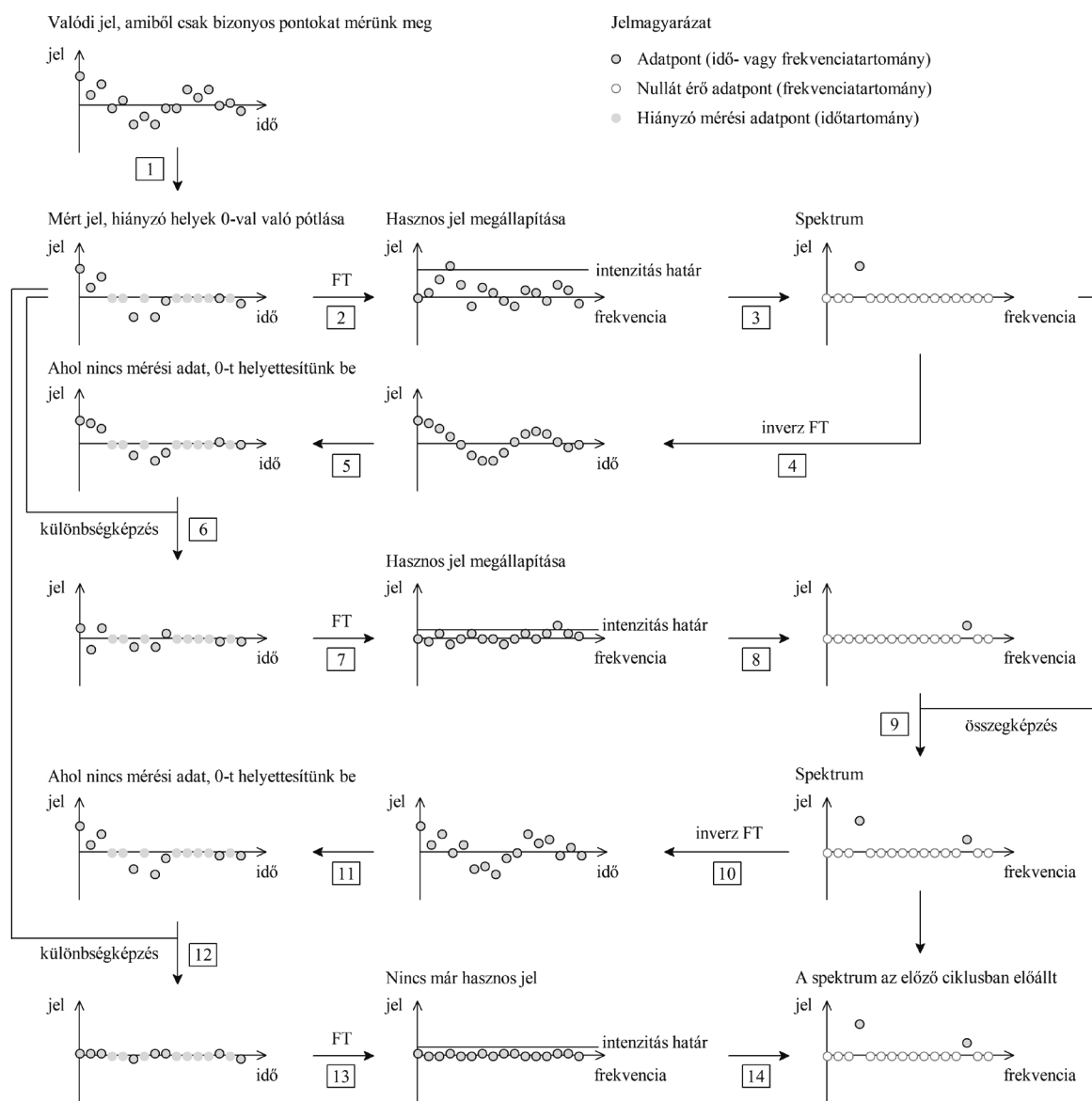
Ezután Fourier-transzformációt végzünk a nullákkal kiegészített adatsoron, ugyanúgy, mintha egy hagyományosan mintavételezett jelet akarnánk feldolgozni. A mesterségesen beírt nullák miatt hibás spektrumot kapunk a FT során. A hiba a teljes spektrumtartományra eloszlik, ezáltal a legnagyobb intenzitású, hasznos jelek láthatóak maradnak (2. lépés). Egy bizonyos jelintenzitás felett úgy tekintjük, hogy hasznos jeleket találtunk, a hasznos jelek pozícióját (frekvenciáját) és intenzitását eltávolítjuk (3. lépés) a készülő spektrumban.

A készülő spektrumot inverz-Fourier-transzformáljuk (4. lépés), az intenzitás-idő függvény alakján is látszik, hogy most még csak egy frekvenciakomponensből áll a spektrum. Az időpontok egy részében nincs valódi mérési adat, ezért

azokat kitöröljük és 0-val helyettesítjük (5. lépés). Ezután kivonjuk a mérési adatsorból az 5. lépésben előállított függvényt, tehát megnézzük, hogy miként néz ki a mért jel, ha a legnagyobb intenzitású frekvencia-komponenst kivesszük belőle (6. lépés).

Ezzel a különbség jellel kezdjük a következő elemzési ciklust (7–12. lépés). Csak akkor lépünk ki a ciklusból, ha az alkalmazott statisztikai módszer szerint nem találunk új hasznos jelet (13. lépés). Ekkor véget ér a spektrumrekonstrukció (14. lépés), kimeneti spektrumként elfogadjuk azt, ami az előző ciklusban előállt.

Az egyes CS-algoritmusok többek között abban térnek el egymástól, hogy milyen statisztikát alkalmaznak a hasznos jel megállapítására, a hasznosnak vélt jelet mekkora mértékben összegzik a készülő spektrumba, illetve milyen szabály szerint tekintik befejezettnek az iterációt.



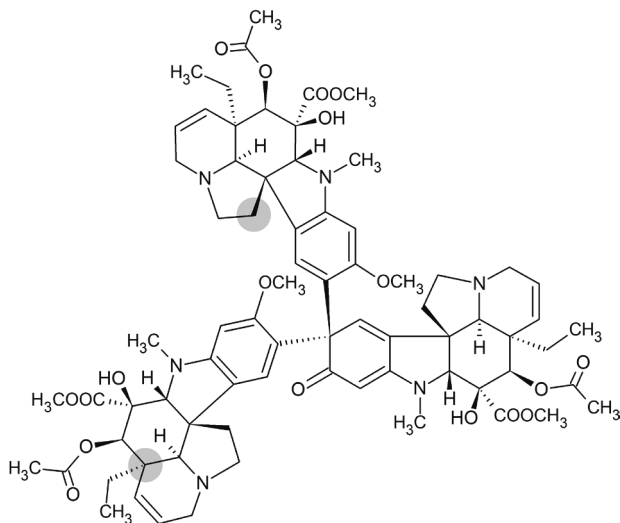
11. Ábra. A NUS-mintavételezésű adatsor feldolgozásának egyszerűsített folyamatábrája.

#### 4. Néhány egzotikus szerkezetmeghatározási példa, amit NUS segítségével oldottunk meg

Azon túl, hogy a NUS-t napi szinten használjuk mérésünk hatékonyságnövelésére, néhány különleges szerkezetkutatási problémát szeretnénk részletesebben bemutatni, ami NUS nélkül nem lett volna gazdaságosan megoldható.

##### 4.1. Vindolin-trimer szerkezetmeghatározása

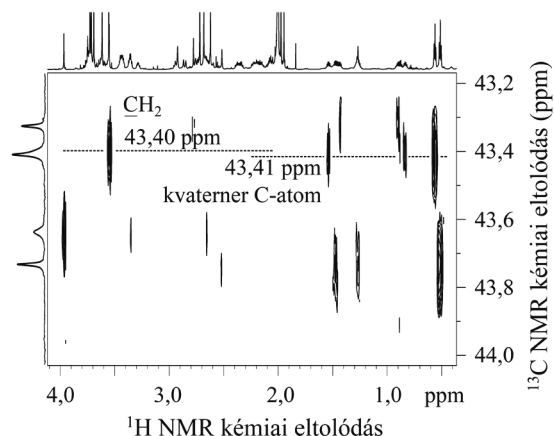
Egy 74 szénatomos trimer alkaloid (**12. ábra**) szerkezetmeghatározása [8] azért okozott számunkra nehézséget, mert a  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrum bizonyos tartományaiban olyan zsúfolt volt a spektrum, hogy a HMBC-spektrum megbízható értékeléséhez a  $^{13}\text{C}$ -dimenzió mentén olyan nagy felbontóképességre volt szükség, amit csak sok ezer  $t_1$ -inkrementummal lehetett volna elérni.



**12. Ábra.** A vindolin-trimer NMR és MS segítségével meghatározott szerkezeti képlete; szürke körrel jelöltük a 13. ábrán említett szénatomokat.

NUS-sal kevesebb mint egy óra alatt kiváló felbontású HMBC-spektrumot vettünk fel a mintáról. Segítségével képesek voltunk például a 43,40 ppm kémiai eltolódású  $^{13}\text{C}$ -atomhoz (metilénsoport) tartozó jeleket megkülönböztetni a 43,41 ppm-es sorban lévő jelektől (kvaterner szénatom). Ez a két  $^{13}\text{C}$ -rezonancia még a  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrumban is átfedett, ami ritka jelenség és jól érzékelteti a vizsgált molekula bonyolultságát. Hagyományos mintavételezéssel csak éjszakára indított mérésrel lehetett volna elérni ugyanilyen felbontást, és ha ennél kevesebb időt szánnánk a mérésre, akkor a **12. ábrán** látható szerkezetet nem tudtuk volna nagy konfidenciával bizonyítani.

A HMBC-spektrumot úgy vettük fel, hogy 8192 inkrementumból csak 512-t mértünk meg, amivel mintegy 94%-kal csökkentettük a mérésidőt. A NUS-spektrum rekonstrukcióját a mérő szoftver automatikusan elvégezte, ami kevesebb mint fél óráig tartott.

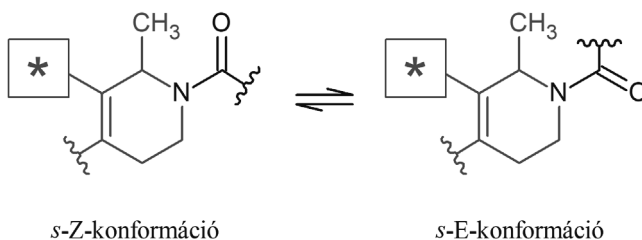


**13. Ábra.** A vindolin-trimer NUS HMBC-spektrumának egy részlete.

##### 4.2. Döntés konstitúciós és konformációs izoméria között

Egy minta várt főkomponense egy olyan molekula volt, ami egy savamidsoportot tartalmaz, de ismeretlen okból nem a megszokott kettő, hanem négy jelsorozat jelent meg az NMR-spektrumokban, 52:22:18:8 arányban. Túl kevés anyag állt rendelkezésre (kb. 3,5 mg) ahhoz, hogy a három kisebb intenzitású jelsorozatra is el lehessen végezni a szerkezetigazolást [9].

Emiatt nem lehetett azt kizárni, hogy nem egységes az anyag (**14. ábra**), lehetséges, hogy két konstitúciós izomer két-két konformerét láttuk a spektrumokban. Ezt cáfolni úgy lehet, hogy bebizonyítjuk, hogy a különböző jelsorozatokhoz tartozó molekulák dinamikus egyensúlyban vannak egymással, a hőmozgás által a konformerek lassan egymásba alakulnak.



**14. Ábra.** A négy jelsorozatot adó vegyület szerkezeti képletének egy részlete; a csillag egy olyan részt jelöli a molekulának, amelynek a konstitúciójában nem voltunk biztosak.

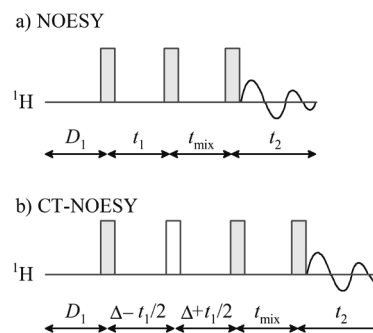
A bizonyításhoz két módszert használhatunk. Felfűtjük a mintát, aminek hatására gyorsulnak a konformációs átalakulások, és megfigyeljük a különböző konformerhez tartozó jelek koaleszcenciáját (kiszélesedését és egyesülését).



A másik módszer az, hogy megfigyeljük a konformerek közötti kémiai kicserélődést. Ehhez a NOESY-pulzusprogramot (15. ábra) használjuk (ugyanazt, mint amellyel a  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  térközelségeket detektáljuk). A pulzusprogram elején ( $t_1$ ) a molekula az egyik konformációs állapotban van, a pulzusprogram közepén ( $t_{\text{mix}}$ ) várakozunk, hogy megtörténjen a konformációs átalakulás, a pulzusprogram végén ( $t_2$ ) pedig detektáljuk annak tényét, hogy a molekula átkerült egy másik konformációs állapotba. A két konformer eltérő térszerkezete miatt ugyanaz a hidrogénatom két különböző kémiai környezetet érzékel a két konformerben, tehát megváltozik a kémiai eltolódása egy adott hidrogénatomnak a konformációs átalakulás során (például 2,2 ppm-ről 2,5 ppm-re). A mérés során a pulzusprogram elején regisztráljuk az  $^1\text{H}$ -atommag kémiai eltolódását az egyik konformációs állapotban (a csúcs helye függőleges tengelyen: 2,2 ppm), a pulzusprogram végén pedig az  $^1\text{H}$ -atommag kémiai eltolódását a másik konformációs állapotban (a csúcs helye a vízszintes tengelyen: 2,5 ppm). Természetesen a molekulák egy része a pulzusprogram alatt nem cserél konformációt, illetve egy részük a többszöri csere miatt a kiindulási állapotba tér vissza. Ezeket a molekulákat a spektrum főátlójában detektáljuk (a pulzusprogram elején és a végén azonos az  $^1\text{H}$  NMR kémiai eltolódás).

Mivel a négy jelsorozat jelei nagyon közel estek egymáshoz (részlegesen át is fedtek), a kémiai kicserélődés detektálásához rendkívül nagy felbontást szerettünk volna elérni mindkét dimenzióban. A 14. ábrán feltüntetett metilcsoporthoz tartozó dublett jeleken terveztük megfigyelni a kémiai kicserélődést (a dublett jelalak a szomszédos CH-csoport hidrogénatommagjával való csatolás miatt jön létre). A nagy felbontás miatt a csúcsok dublett szerkezete a függőleges dimenzió mentén is láthatóvá vált, ami nehezítette a NUS NOESY-spektrum rekonstrukcióját (16a. ábra).

A dublett felhasadás kiküszöbölésének érdekében házon belül módosítottuk [9] a standard NOESY-szekvenciát (15a. ábra), amelybe beépítettünk egy „constant time” (CT) [17] egységet (15b. ábra), amivel egy új variánsát hoztuk létre a NOESY-szekvenciának. A „constant time” kifejezés arra utal, hogy az első két  $90^\circ$ -os pulzus között eltelt időt állandósítottuk ( $2\Delta$ ), ami a standard szekvenciában egy inkrementumonként változó ( $t_1$ ) időtartam volt. Ezzel a technikával a NOESY-spektrumban a csúcsok dublett szerkezete szingulettre egyszerűsödött a függőleges tengely mentén.



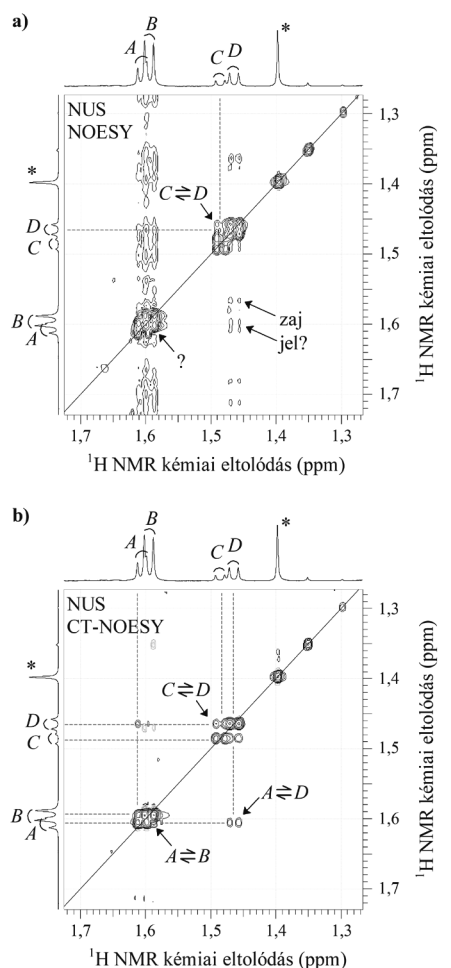
15. Ábra. a) NOESY-kísérlet és b) az általunk kidolgozott „constant time” (CT) NOESY-kísérlet pulzusprogramja; a teli téglalapok  $90^\circ$ -os pulzust jelentenek, az üres téglalap pedig  $180^\circ$ -os pulzust.

A csúcsok alakjának egyszerűsödése könnyebbé tette a CS-algoritmus számára a spektrum rekonstrukcióját, tehát a CT-technika nélkül felvett spektrumhoz képest (16a. ábra) jobb minőséget értünk el (16b. ábra). Bebizonyítottuk, hogy mind a négy jelsorozat ugyanabban a kémiai kicserélődési folyamatban érintett. A következő cserefolyamatokat láttuk: A jelsorozat B-vel és D-vel, illetve C jelsorozat D-vel. Ezzel igazoltuk, hogy a négy jelsorozat négy konformert jelent, tehát egységes volt az anyag. NUS nélkül az 5-6 perces mérések időigénye több mint fél óra lett volna.

#### 4.3. Nyomszennyező szerkezetmeghatározásának elősegítése

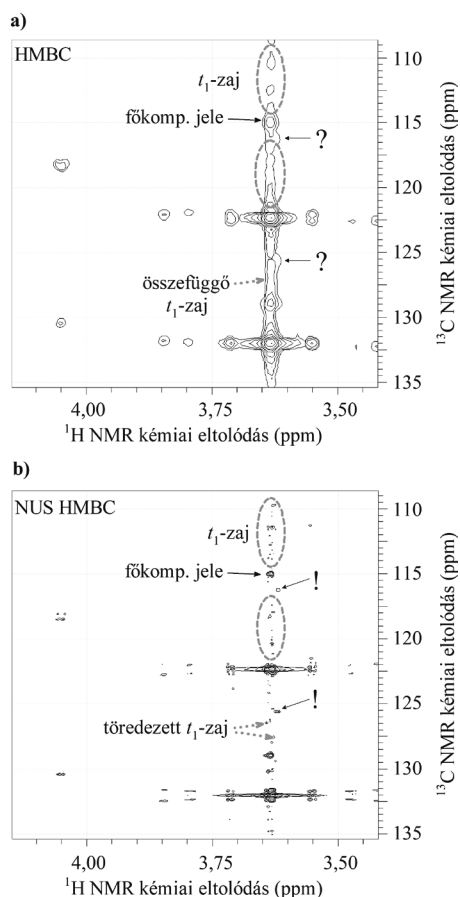
Adott volt egy viszonylag kis molekulatömegű fenilecet-savszármazék, amit egy gyártásban kívántak felhasználni alapanyagként. Az alapanyagban egy nyomszennyezőnek a szerkezetét kellett meghatározni úgy, hogy a főkomponens és a keresett szennyező mellett voltak még más 0,01–0,14%-os mennyiségű szennyezők is a mintában. A szerkezetmeghatározáshoz  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC és  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC-spektrumokat vettünk fel egy meglehetősen tömény (1,4 mol/dm<sup>3</sup> koncentrációjú) mintáról [9]. Még egy 800 MHz-es, hűtött mérőfejjel ellátott NMR-spektrométeren is igen nagy kihívást jelent megmérni egy ilyen mintát, ha a szennyezők szerkezetmeghatározása a feladat.

A NUS előnyét a hagyományos mintavételezéshez képest a 17. ábrán mutatjuk be. A 17a. ábrán a hagyományos mintavételezésű HMBC-spektrum található. A főkomponens metilencsoportjához tartozó  $^1\text{H}$  NMR-jel 3,63 ppm-nél található. Nagy intenzitása azt okozza, hogy az összes 2D NMR-spektrumban a 3,63 ppm-es oszlop mentén végig futó spektrumhibát okoz, amit  $t_1$ -zajnak hívunk. Ebből a zajból a főkomponenshez tartozó leggyengébb, 4-5-kötéses HMBC-korrelációk alig emelkednek ki, detektálásukhoz olyan csúcskategóriás spektrométerre van szükség, amin a  $t_1$ -zaj mértéke viszonylag kicsi. A 3.3. fejezetben bemutatunk a NUS-nak azt a tulajdonságát, hogy zajszinten lévő csúcsmagasságokat rosszul rekonstruál. Ennek az a következménye, hogy a  $t_1$ -zaj rekonstrukciója elromlik, széttöredeznek a  $t_1$ -zajhoz tartozó csúcsok a szomszédos oszlopok mentén. Emiatt a hasznos jelek detektálása könnyebbé válik, amit az alábbi példa is szemléltet.



**16. Ábra.** a) NUS NOESY-spektrum; b) a kémiai kicserélődés bizonyításához használt NUS CT-NOESY-spektrum, a négy jelsorozat *A*, *B*, *C* és *D* szimbólumokkal jelöltük

Az egyik 0,14%-os szennyezőnek az egyik  $^1\text{H}$  NMR-rezonanciája 3,62 ppm-nél volt. Ezt a jelet az  $^1\text{H}$  NMR-spektrumban a főkomponens 3,63 ppm-nél lévő jele teljesen elfedte. A nyomszennyezőhöz tartozó jeleket a HMBC-spektrumban sem vettük észre (**17a. ábra**, kérdőjellel jelölve), mert részben átfedtek a főkomponenshez tartozó, 3,63 ppm oszlopban lévő  $t_1$ -zajjal. Ezzel szemben a NUS-HMBC-spektrumban (**17b. ábra**) a  $t_1$ -zaj a korábban említett okok miatt széttöredezett, ezáltal felismerhetővé váltak a nyomszennyezőhöz tartozó korrelációk  $^1\text{H}$ : 3,62 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 116,2 és 125,6 ppm-nél (felkiáltójelekkel jelölve). Megjegyezzük, ha a kis koncentrációjú komponensek mérését a túl kis jel/zaj-viszony is akadályozza, a jelek detektálhatósága önmagában a NUS használatától nem javul.



**17. Ábra.** a) A fenilecetsav-származék hagyományos mintavételezéssel készült HMBC-spektruma (16 ismétlés; 512 inkrementum; 3,2 óra mérésidő); b) ugyanennek a mintának a NUS HMBC-spektruma (16 ismétlés; 1024 inkrementum mintavételezése a 8192-ből; 6,9 óra mérésidő). A  $t_1$ -zaj a 3,63 ppm-es oszlop mentén végig fut.

Ez a példa arra világított rá, hogy a szennyezésvizsgálat során előnyünkre tudtuk fordítani a NUS egyik fő hiányosságát, a zajrekonstrukcióra való képesség hiányát. Megjegyzendő, hogy ezt az effektust csak abban az esetben lehet kihasználni, ha megvan a műszer képessége arra, hogy jól csillapítsa a  $t_1$ -zajt a spektrum felvétele során.

## 5. Összefoglalás

Ahhoz, hogy kellően magas konfidenciaszinten tudjunk egy szerkezetet meghatározni, sokkal inkább szükséges a 2D NMR-módszerek alkalmazása, mint ami a jelenlegi általános gyakorlat. Ehhez nemcsak a technológia meglétére van szükség, hanem megfelelő szemléleti tudatosságra is. Az elmúlt évtizedek hardveres fejlesztései az NMR-mérések érzékenységét a sokszorosára növelték, azonban a klaszikus 2D NMR-spektrumok felvételi ideje inhereus technikai okokból mégis relatíve lassú maradt. Az utóbbi évek szoftveres fejlesztései – mint például a NUS spektrum-rekonstrukciós algoritmusok – lehetővé tették, hogy nagyságrendekkel gyorsabban jó minőségű 2D NMR-felvételek készüljenek, ezáltal rövid átfutási idő mellett is jelentősen növelve a magas szerkezeti konfidencia elérhetőségét. A

módszer általunk történt továbbfejlesztését is alkalmazva, saját reprezentatív gyógyszeripari példákon keresztül mutattuk be a NUS rendkívüli hasznosságát.

### Hivatkozások

- Szántay, Cs. ifj.; Sánta, Zs.; Háda, V. *Magy. Kém. Foly.* **2016**, *122*, 124-133.
- Szántay, Cs. Jr., Ed. *Anthropic Awareness: the human aspects of scientific thinking in NMR spectroscopy and mass spectrometry*. Elsevier: New York, **2015**.  
<https://doi.org/10.1016/C2013-0-06828-4>
- Borman, S. (2014). Tug Of War Over Promising Cancer Drug Candidate. *Chem. Eng. News*, on-line edition, available online at <http://cen.acs.org/articles/92/web/2014/05/Tug-War-Over-Promising-Cancer.html>  
<https://doi.org/10.1021/cen-09221-notw1>
- Carvalho, E.M., Periera, F.A., and Junker J. How well does NMR behave in natural products structure determination? A survey of natural products published in 2007 and 2008. Poster presented at the 50<sup>th</sup> Experimental NMR Conference, 2009, March 29 – April 3, Asilomar, California.
- Elyashberg, M.E., Williams, and A.J., Blinov, K.A. *Contemporary Computer-Assisted Approaches to Molecular Structure Elucidation*. RSC: Cambridge, **2012**.  
<https://doi.org/10.1039/9781849734578>
- Elyashberg, M.E., and Williams, A.J. (2015). Computer-Based Structure Elucidation from Spectral Data. *The Art of Solving Problems*. Springer: Heidelberg, **2015**.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-46402-1>
- Kazimierczuk, K.; Orekhov, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5556-5559.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201100370>
- Szigetvári, A.; Keglevich, A.; Keglevich, P.; Dékány, M.; Hazai, L.; Szántay, Cs. Jr. *Struct. Chem.* **2019**, *30*, 795-804.  
<https://doi.org/10.1007/s11224-018-1267-1>
- Szigetvári, A.; Szántay, Cs. Jr. *Magn. Reson. Chem.* **2020**, 1-23 (online megjelenés).  
<https://doi.org/10.1002/mrc.5085>
- Hore, P. J. *Mágneses magrezonancia*. Nemzeti Tankönyvkiadó: Debrecen-Budapest, **2004**.
- Summers, M. E.; Marzilli, L. G.; Bax A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4285-4294.  
<https://doi.org/10.1021/ja00275a008>
- Bain, A. D.; Burton, I. W. *Concepts Magn. Reson.* **1996**, *8*, 191-204.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0534\(1996\)8:3<191::AID-CMR3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0534(1996)8:3<191::AID-CMR3>3.0.CO;2-U)
- Vítorge, B.; Bieri, S.; Humam, M.; Christen, P.; Hostettmann, K.; Muñoz, O.; Loss, S.; Jeannerat, D. *Chem. Commun.* **2009**, 950-952.  
<https://doi.org/10.1039/b820478k>
- Giraudeau, P.; Frydman, L. *Ann. Rev. Anal. Chem.* **2014**, *7*, 129-161.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071213-020208>
- Claridge, T. D. W.; Mayzel, M.; Kupče, E. *Magn. Reson. Chem.* **2019**, *57*, 946-952.  
<https://doi.org/10.1002/mrc.4887>
- Shchukina, A.; Kasprzak, P.; Dass, R.; Nowakowski, M.; Kazimierczuk, K. *J. Biomol. NMR* **2017**, *68*, 79-98.  
<https://doi.org/10.1007/s10858-016-0068-3>
- K. Furihata, H. Seto *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7337-7340.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01574-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01574-3)

**NMR spectroscopy in the pharmaceutical industry: towards higher structural confidence via nonuniform sampling**

In this article we discuss the topic of structural confidence, involving both the technology and the mindset required to assure a highly secure chemical structure. The chemical structures published in the scientific literature are much less accurate than it is generally thought, and their validity depends on the comprehensiveness of the measured spectroscopic data as well as on the prudence of the interpretation of these analytical data. Today, structure elucidation mainly relies on the concerted use of nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and high-resolution mass spectrometry (HRMS). However, the acquisition of a comprehensive set ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, two-dimensional  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  connections through bonds and through space, and  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  connectivity through one bond and multiple bonds) of NMR data – which is needed to achieve a truly high level of structural confidence together with an in-depth spectral characterization – often requires a lot of time that we cannot afford in practice. A comprehensive set of experimental NMR data can however be collected in a relatively short time by using “accelerated acquisition” techniques such as nonuniform sampling which is now becoming increasingly popular among NMR spectroscopists.

As a case in point, in the first part of the paper we present the structure elucidation of the product of a simple chemical reaction at two different levels of structural confidence. First, the successful hydrolysis of ethyl 1-ethylindole-5-carboxylate was verified at a lower confidence level using MS and  $^1\text{H}$  NMR. That approach is quite resource-friendly and is seemingly thoughtful, and in fact it represents the prevailing practice for “routine” structure elucidation in the field of organic synthesis. Secondly, we demonstrate that by the careful (e.g., unbiased by the knowledge of the chemical context and by the structural expectation stemming thereof) interpretation of the spectra one can find alternative structures that are also consistent with the measured data. By ruling out these alternative structures via a more comprehensive set of NMR measurements, one can reach a higher structural confidence regarding the originally proposed structure. High-confidence structure elucidation is especially important in the pharmaceutical industry because of the regulatory requirements for meeting high quality standards.

For the sake of better understanding the time issues associated with the acquisition of conventional two-dimensional (2D) NMR spectra, we provide a brief introduction to 2D NMR spectroscopy by the example of HMBC measurements. We explain that these 2D NMR measurements are time-consuming due to the inherent need for several hundred steps of incrementation of the  $t_1$  parameter. Then, we discuss what happens when some  $t_1$  increments are intentionally and regularly left out from the measurement: either the resolution decreases or the correctly interpretable chemical shift range narrows (spectral aliasing). When the  $t_1$  increments are left out irregularly, i.e., nonuniform sampling (NUS) is applied, the conventional Fourier transform cannot be used for spectrum processing.

We give a simplified explanation of how “compressed sensing” (CS), a family of the spectrum reconstruction algorithms that processes NUS data, works. In general, these methods can find the highest peaks in a spectrum but fail to reconstruct data points at

the noise level. Using NUS and CS, as a rule of thumb the time requirement of the 2D NMR measurements decreases from the order of ten minutes to a few minutes if the signal-to-noise ratio is adequate, i.e., the sample is not too dilute.

Although there are several other novel approaches to accelerating data acquisition, NUS has become particularly popular in recent years because spectrometer manufacturers have implemented the newest NUS acquisition and processing algorithms in the standard spectrometer control software.

In the last section of the paper we present the application of NUS in three interesting structure elucidation problems coming from our own practice. One of these involves an unexpected vindoline trimer molecule whose structure could be solved only by recording 2D NMR spectra in which the resolution in the  $^{13}\text{C}$  dimension was extremely high. For example, the HMBC spectrum was recorded using 8,192  $t_1$  increments (ca. 0.025 ppm/row for a 200-ppm spectral width) from which only 512 increments were sampled. Therefore, the measurement time was reduced by ca. 94% and the spectrum could be acquired within one hour. Without using NUS, the structure elucidation of the vindoline trimer would have been exceedingly time-consuming and cumbersome.

Our next example of the application of NUS is about solving a challenging structure-verification problem. We expected a compound giving two signal sets due to the presence of amide rotamers, but instead four signal sets appeared in the NMR spectra. Hence, we could not decide whether the sample was a mixture of two constitutional isomers or a single compound that had four conformers. Using an in-house-modified NOESY pulse sequence combined with NUS, we were able to see the chemical exchange between four conformers, proving that the sample was uniform in terms of the analyte’s constitution. Our modification of the NOESY sequence involved the incorporation of a constant-time element that simplified the multiplet structure of the peaks in the indirect  $^1\text{H}$  dimension. Accordingly, the number of the peaks decreased, and their intensity increased, facilitating the reconstruction of the NUS dataset by CS algorithms.

In the last example we show that NUS can be used and is useful even if the dynamic range in the spectrum is as high as ca.  $10^3:1$ , revealing peaks in the 2D NMR spectrum that belong to impurities whose concentration is as low as 0.14% relative to the main component. In this case we took advantage of the fact that the  $t_1$  noise becomes ill-reproduced in the NUS spectra. We were able to observe some HMBC correlations for the trace impurity in the NUS spectrum that partially overlapped with the  $t_1$  noise in the traditionally sampled spectrum and could therefore not be noticed there. Using a high-end NMR-spectrometer is essential to acquire such high-quality NMR spectra.

In conclusion, we recommend a more extensive use of 2D NMR spectroscopy in order to gain higher structural confidence in general. In our experience NUS is a convenient and extremely useful method for accelerating the acquisition of the 2D NMR spectra of NMR samples that are not extremely dilute, both in routine and non-routine applications

# Aminofoszfín-oxidok, gyűrűs aminofoszfónátok és rokon vegyületeik szintézise és felhasználási lehetőségei<sup>+</sup>

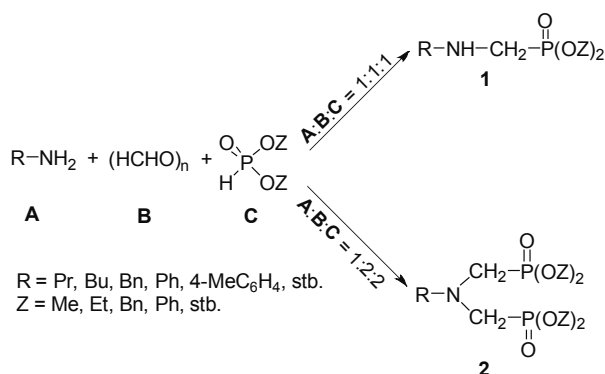
ZWILLINGER-TRIPOLSKY Anna<sup>a,\*</sup>, BÁLINT Erika<sup>a</sup>, KEGLEVICH György<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8. F. II. magasföldszint, 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az  $\alpha$ -aminofoszfónátok, -foszfín-oxidok és a gyűrűs aminofoszfónátok tekinthető 1,2,3-triazolilfoszfónátok, valamint a foszfínát és foszfát rokonvegyületeik egyaránt kiemelt kutatási területet képviselnek a szerves foszforkémiaán belül [1,2]. A vegyületek széleskörű felhasználhatósága [3] és a különböző hatásterületeken tapasztalt bioaktivitása [4] a szintézis-módszerek folyamatos fejlesztésére és a molekula-könyvtárak bővítésére ösztönzi a kutatókat.

Az aminofoszfónátok (1), bisz(foszfónometil)aminok (2) és rokon vegyületeik egyik leggyakrabban alkalmazott előállítás módja a Kabachnik–Fields-reakció (1. ábra) [5-7].



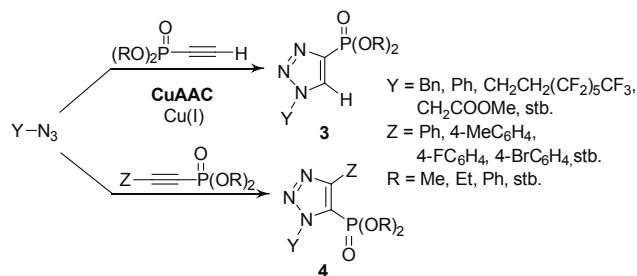
**1. Ábra.** Primer aminok, paraformaldehyd és >P(O)H reagensok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

A kondenzációban három komponens, egy primer amin, egy oxovegyület, valamint egy >P(O)H reagens vesz részt. A sztöchiometriai arányok megfelelő megválasztásával általában jó termeléssel és szelektíven állíthatók elő az aminofoszfónátok (1) vagy bisz(foszfónometil)aminok (2).

Az egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciókat az esetek nagyobb részében valamilyen adalék (katalizátor és/vagy oldószer) jelenlétében hajtották végre [8], ugyanakkor az utóbbi évtizedekben egyre több publikáció tárgyal környezetbarát módszereket, melyekben a drága katalizátorokat és oldószereket mellőzték a szintézisek során [9-14].

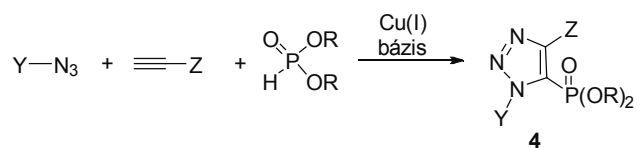
Az 1,2,3-triazolilfoszfónátok és származékaik egyik kézenfekvő előállítási módja a Huisgen-féle 1,3-dipoláris

azid–alkin cikloaddíció (2. ábra) [15,16]. Azidokat és foszfor-tartalmú terminális acetiléneket Cu(I)-katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten reagáltatva, szelektíven szintetizálhatók az 1,2,3-triazol-4-il-foszfónátok (3) [17], valamint kétszeresen szubsztituált acetilének klikk-reakciójával triszubsztituált triazol-5-il-foszfónát-származékok (4) [18].



**2. Ábra.** 1,2,3-Triazol-4-il-foszfónátok és 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok előállítása 1,3-dipoláris azid–alkin cikloaddícióval

A triszubsztituált 1,2,3-triazol-5-il-foszfónátok (4) azidok, acetilének és dialkil-foszfítok Cu(I)-katalizált dominó-reakciójával szintén előállíthatók (3. ábra) [19]. A háromkomponensű reakció előnye, hogy alkalmazásával elkerülhető az intermedierek izolálása.



Y = <sup>n</sup>C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, stb.  
 Z = Bn, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, stb.  
 R = Et, <sup>i</sup>Pr, Bn

**3. Ábra.** Azidok, alkinek és dialkil-foszfítok dominó-reakciója

Mindezt figyelembe véve, kutatómunkánk során egyrészt célul tűztük ki új  $\alpha$ -aminofoszfín-oxid-származékok előállítását. A vegyületek szintézisét Kabachnik–Fields-reakciókkal, katalizátor nélkül, mikrohullámú (MW) körülmények között kívántunk megvalósítani. Az új vegyületek preparálásán és jellemzésén túlmenően, vizsgálni kívántuk az előállított bisz(foszfínometil)-aminok foszfín-ligandumként történő hasznosíthatóságát átmenetifém-kompleksek szintézisében. Továbbá tanulmányozni kívántuk gyűrűs aminofoszfónátok, 1,2,3-triazolilfoszfónátok, valamint

<sup>+</sup> Zwillinger-Tripolszky Anna azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült.

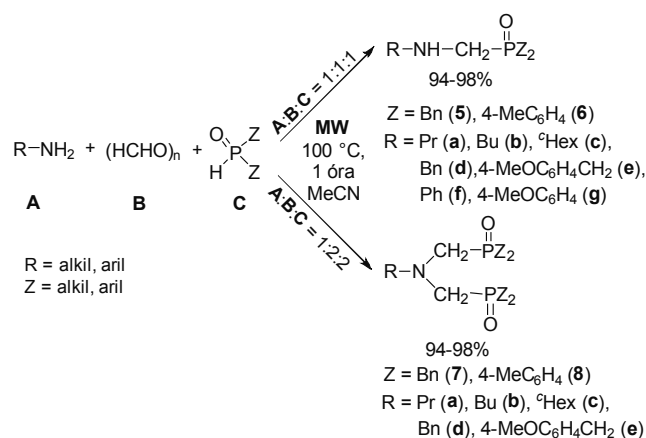
\* E-mail: tripolszky.anna@mail.bme.hu

1,2,3-triazolil-foszfinátok és foszfátok szintézisét réz(I)-katalizált dominó-, illetve klick-reakciókkal. Célul tűztük ki az előállított 1,2,3-triazolilfoszfonátok biológiai aktivitásának feltérképezését is.

## 2. Eredmények

### 2.1. $\alpha$ -Aminofoszfin-oxidok és bisz(foszfinoilmetil)aminok előállítása

Kutatómunkánk első részében különböző primer aminok, paraformaldehid és Grignard-reakcióval előállított szekunder foszfin-oxidok [20] egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-kondenzációit tanulmányoztuk (4. ábra) [21]. A reakciókat minden esetben MW körülmények között, katalizátor nélkül valósítottuk meg. Az egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciók során 11 új  $\alpha$ -aminofoszfin-oxidot (5a-g és 6b-d,f) és 8 új *N,N*bisz-(foszfinoilmetil)amint (7a-e és 8b-d) szintetizáltunk 94-96%-os termeléssel.



4. Ábra. Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója

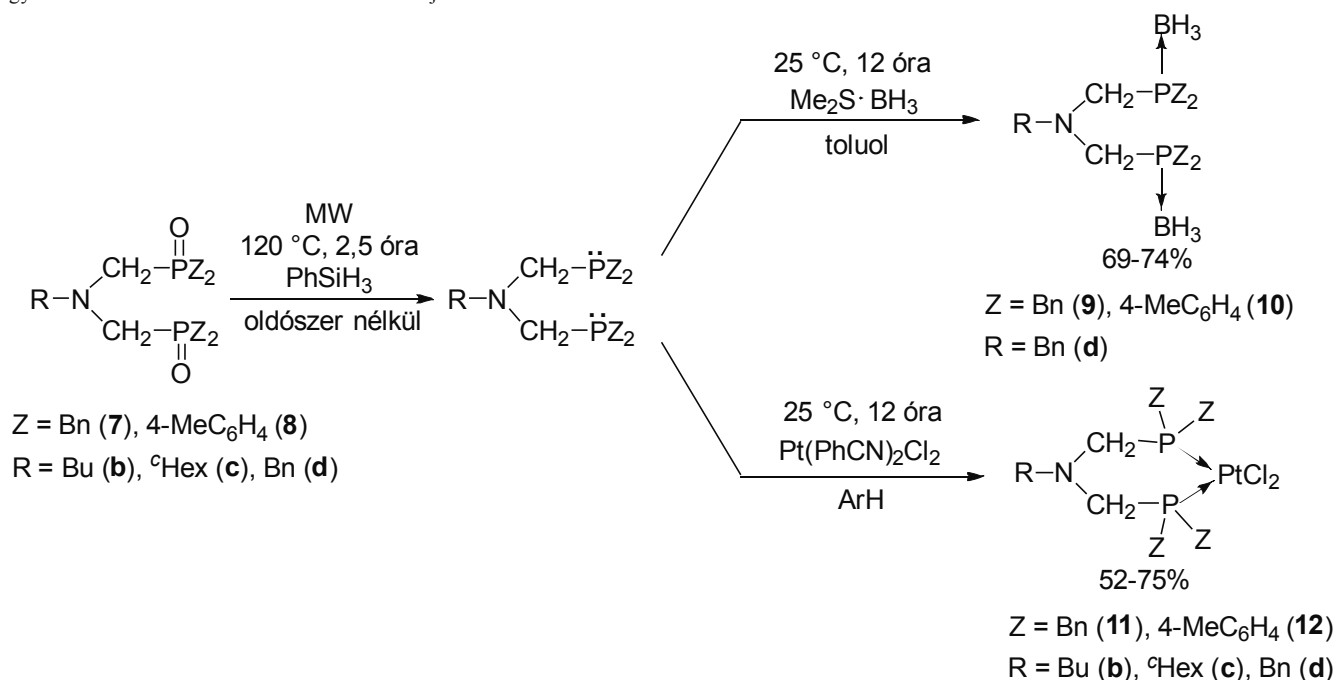
### 2.2. A bisz(foszfinoilmetil)aminok felhasználása kétfogú foszfin-ligandumként

Céljaink között szerepelt az előállított *N,N*bisz(foszfinoilmetil)aminok biszfoszfin-ligandumként történő alkalmazása (5. ábra) [21]. A vegyületek kétszeres deoxigénezésének optimalizálását követően, a bisz-foszfinokat borán- és platina-komplexek szintézisében hasznosítottuk. Megvalósítottuk új borán- (9d és 10d) és új gyűrűs platina-komplexek (11b-d és 12b-d) előállítását. Három platinaszármazék szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal, valamint kvantumkémia számításokkal is alátámasztottuk

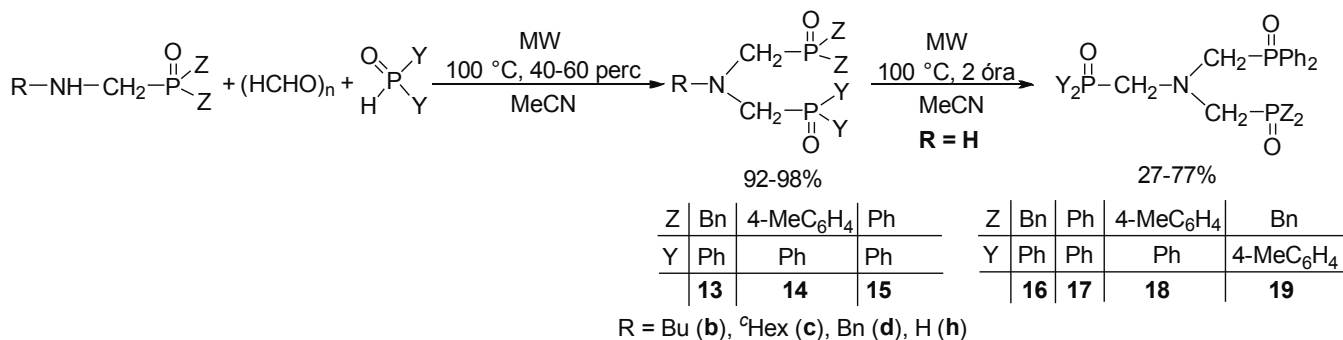
Az előállított Pt-komplexek (11b-d és 12b-d) katalitikus aktivitását együttműködő partnereink sztirol hidroformilezési reakciójában tesztelték. Az általunk előállított Pt-komplexek közül a [bisz[di(p-tolil)foszfonometil]-származékok (12b-d) bizonyultak hatékonyabbnak. A kísérletek során magas konverziót és kemoszelektivitást értünk el, valamint a megszokottól eltérő regioselektivitást tapasztaltunk, ugyanis a reakciók során minden esetben az elágazó láncú aldehid keletkezett nagyobb arányban.

### 2.3. *N,N*-bisz- és *N,N,N*-triszf(foszfinoilmetil)aminok szintézise $\alpha$ -aminofoszfin-oxidokból kiindulva

Munkánk folytatásaként hatékony, katalizátormentes eljárást dolgoztunk ki a foszforatomjainkon azonos vagy különböző szubsztituenseket hordozó bisz(foszfinoilmetil)alkilaminok (13b-d és 14b-d), bisz(foszfinoilmetil)aminok (13h, 14h és 15h) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (16-19) előállítására (6. ábra) [22]. Összesen 13 új származék szintézisét valósítottuk meg egymást követő Kabachnik–Fields-reakciókkal.



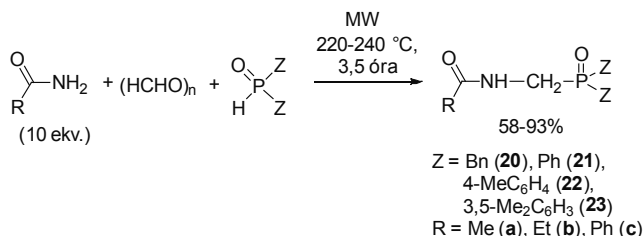
5. Ábra. Primer aminok, paraformaldehid és szekunder foszfin-oxidok egyszeres és kétszeres Kabachnik–Fields-reakciója



6. Ábra. Bisz(foszfinoilmetil)aminok és trisz(foszfinoilmetil)aminok szintézise

## 2.4. Acilaminofoszfin-oxidok előállítása

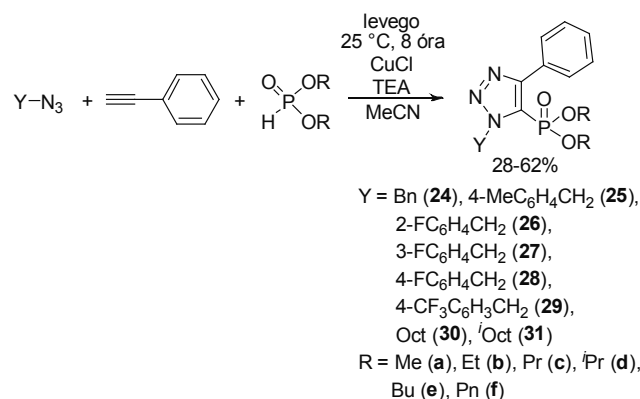
Bizonyítottuk, hogy a Kabachnik–Fields-kondenzáció a primer aminokhoz képest kisebb reakcióképességgel rendelkező amidokra is kiterjeszhető (7. ábra) [23]. A reakciókat MW reaktorban kivitelezve, az amidokat feleslegben – oldószerként is – alkalmazva, valósítottuk meg az acilezett aminofoszfin-oxidok előállítását. A kondenzációt három különböző amiddal, paraformaldehiddel és szekunder foszfin-oxidokkal elvégezve – változó termeléssel – összesen 12 új acilaminofoszfin-oxidot (**20a-c**, **21a-c**, **22a-c** és **23a-c**) szintetizáltunk.



7. Ábra. Amidok, paraformaldehyd és szekunder foszfin-oxidok Kabachnik–Fields-reakciója

## 2.5. 1,2,3-Triazol-5-il-foszfonátok előállítása dominó-reakcióval

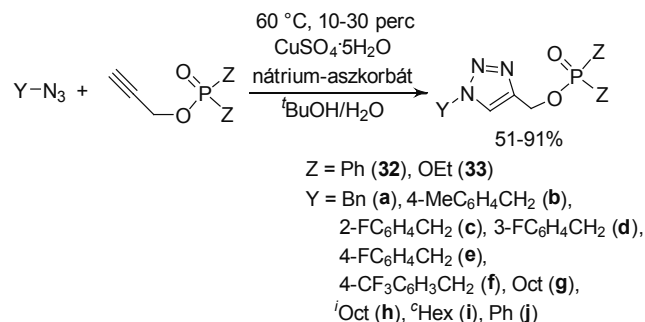
Kutatómunkánk következő fázisában vizsgáltuk gyűrűs aminofoszfonátok és származékaik előállítási lehetőségeit. Fenil-acetilén, benzil-azid és dibutil-foszfit modellreakcióján keresztül optimalizáltuk a Cu(I)-katalizált dominó-reakciót. A reakciót különböző szerves azidokkal és dialkil-foszfitokkal végrehajtva 17 gyűrűs aminofoszfonátot (**24a-f**, **25a,b,e**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e**, **30a,b,e** és **31e**) szintetizáltunk, melyek közül 15 új származék (8. ábra) [24].



8. Ábra. Triazol-5-il-foszfonátok előállítása dominó-reakcióval

## 2.6. (1,2,3-Triazol-4-il)metilfoszfinátok és -foszfátok szintézise klikk-reakcióval

A gyűrűs aminofoszfonátok előállítását követően, célul tűztük ki a 4-es helyzetben foszfortartalmú oldalláncot tartalmazó triazolok szintézisét is. A kívánt vegyületekhez az észteresítéssel könnyen előállítható propinilfoszfinát, valamint propinilfoszfát és szerves azidok Cu(I)-katalizált klikk-reakciójával jutottunk (9. ábra) [25]. A klikk-reakció optimalizálását követően, a cikloaddíció kiterjesztése során 20 új (1,2,3-triazol-4-il)metilfoszfinát (**32a-j**) és -foszfát (**33a-j**) szintézisét valósítottuk meg.

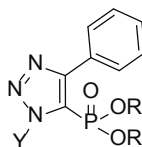


9. Ábra. (1,2,3-Triazol-4-il)metilfoszfinát- és -foszfát-származékok előállítása

## 2.7. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális aktivitás és *in vitro* citotoxicitás vizsgálata

Együttműködő partnereink segítségével meghatároztuk az előállított 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális hatását Gram-pozitív (*Bacillus subtilis*) és Gram-negatív (*Escherichia coli*) baktériumsejtekkel szemben, továbbá

a vegyületek *in vitro* citotoxicitását is vizsgáltuk három különféle sejtvonalon (1. Táblázat) [25]. Az 1,2,3-triazolil-foszfónatok enyhe antibakteriális hatással rendelkeztek az érzékenyebb *Bacillus subtilis* baktériumsejtekkel szemben, valamint több származék (**24c**, **24e**, **24f**, **25a**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e** és **30e**) aktivitást mutatott egér fibroblaszt (NIH/3T3) és humán mieloid leukémia (HL-60) sejtvonalakon.



Vegyület	Y	R	Antibakteriális hatás (IC <sub>50</sub> , μM)			<i>In vitro</i> citotoxicitás (IC <sub>50</sub> , μM)	
			<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	A549	NIH/3T3	HL-60
<b>24a</b>	Bn	Me	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24b</b>	Bn	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24c</b>	Bn	Pr	29.3±1.2	>30	>30	>30	12.6±1.7
<b>24d</b>	Bn	<sup>t</sup> Pr	>30	>30	>30	>30	>30
<b>24e</b>	Bn	Bu	>30	>30	>30	27.5±1.4	>30
<b>24f</b>	Bn	Pn	23.9±1.0	>30	>30	26.2±1.1	15.4±1.2
<b>25a</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	>30	>30	>30	19.8±1.2	11.0±1.2
<b>25b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>25e</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	18.2±1.0	>30	>30	>30	>30
<b>26e</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	19.3±1.0	>30	>30	27.5±1.1	11.7±1.2
<b>27e</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	>30	>30	>30	>30	15.4±1.2
<b>28e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	23.2±1.1	>30	>30	>30	16.6±1.3
<b>29e</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	>30	>30	>30	23.1±1.2	9.7±1.1
<b>30a</b>	Oct	Me	>30	>30	>30	>30	>30
<b>30b</b>	Oct	Et	>30	>30	>30	>30	>30
<b>30e</b>	Oct	Bu	>30	>30	>30	>30	>30
<b>31e</b>	<sup>i</sup> Oct	Bu	29.6±1.0	>30	>30	>30	26.7±1.0
		Doxiciklin	0.04±0.01	0.10±0.02	–	–	–
		Gentamicin	0.49±0.14	4.23±0.99	–	–	–
		Doxorubicin	–	–	0.31±0.24	5.65±0.81	–
		Bortezomib	–	–	–	–	7.4210 <sup>-3</sup> ±2.601 <sup>0-3</sup>

1. Táblázat. Az 1,2,3-triazol-5-il-foszfónatok antibakteriális aktivitás és *in vitro* citotoxicitás vizsgálatának eredményei és azok szórása

## Összefoglalás

Összességében elmondható, hogy a célul kitűzött új α-aminofoszfín-oxidok (**5a-g**, **6b-d,f**, **20a-c**, **21a-c**, **22a-c** és **23a-c**), bisz(foszfinoilmetil)aminok (**7a-e**, **8b-d**, **13b-d,h**, **14b-d,h** és **15h**) és trisz(foszfinoilmetil)aminok (**16-19**) előállítását hatékonyan megvalósítottuk. A vegyületek szintézisét MW besugárással elősegített egyszeres, kétszeres és több lépésben elvégzett Kabachnik–Fields-reakciókkal hajtottuk végre. A bisz(foszfinoilmetil)-aminokat (**7b-d** és **8b-**

**d**) kettős deoxigénezést követően biszfoszfín-ligandumként hasznosítottuk borán- (**9d**, **10d**) és platina-komplexek (**11b-d**, **12b-d**) szintézisében. Elvégeztük gyűrűs aminofoszfónatok, 1,2,3-triazolilfoszfónatok (**24a-f**, **25a,b,e**, **26e**, **27e**, **28e**, **29e**, **30a,b,e** és **31e**), valamint (1,2,3-triazol-4-il)metilfoszfínatok (**32a-j**) és -foszfátok (**33a-j**) előállítását réz(I)-katalizált dominó- és klikk-reakciókkal. A témában végzett kutatómunkánk során közel 100 új vegyülettel bővítettük az aminofoszfín-oxid-származékok és a gyűrűs aminofoszfónatok, illetve rokon vegyületeik vegyület-családjait.



## Köszönetnyilvánítás

A B.E. és T.A. köszönetét fejezik ki a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (FK123961), valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-19-3-I-BME-391) anyagi támogatásáért.

## Hivatkozások

- Hudson, H. R.; Kukhar, V. P. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity*; Wiley: Chichester, 2000. ISBN 0-471-89149-5
- Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177–6215.  
<https://doi.org/10.1021/cr030451c>
- Shartri, R.A. *Chem. Sci. Trans.* **2019**, *8*, 359–367.  
<https://doi.org/10.7598/cst2019.1585>
- Tajti, Á.; Keglevich, G. The importance of organophosphorus compounds as biologically active agents. In: *Organophosphorus Chemistry*; Keglevich, G. (ed.); Walter de Gruyter: Berlin, **2018**, pp. 53–65  
ISBN 978-3-11-053583-9  
<https://doi.org/10.1515/9783110535839-003>
- Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1952**, *689*. *Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 2724b.
- Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.  
<https://doi.org/10.1021/ja01126a054>
- Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules* **2012**, *17*, 12821–12835.  
<https://doi.org/10.3390/molecules171112821>
- Zefirov, N. S.; Matveeva, E. D. *Arkivoc* **2008**, *2008*, 1–17.  
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.101>
- Kafarski, P.; Gorny vel Gorniak, M.; Andrasiak, I. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 218–222.  
<https://doi.org/10.2174/2213346102666150109203606>
- Keglevich, G.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 616–622.  
<https://doi.org/10.2174/157017808786857598>
- Tajti, Á.; Bálint, E.; Keglevich, G. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *13*, 638–645.  
<https://doi.org/10.2174/1570179413666151218202757>
- Bálint, E.; Tóth, R. E.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 323–335.  
<https://doi.org/10.1002/hc.21343>
- Bálint, E.; Takács, J.; Drahos, L.; Juranovič, A.; Kočevár, M.; Keglevich, G. *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 221–225.  
<https://doi.org/10.1002/hc.21086>
- Bálint, E.; Tajti, Á.; Kalocsai, D.; Mátravölgyi, B.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Keglevich, G. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5659–5667.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.060>
- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.  
[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.  
<https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- Mukai, S.; Flematti, G. R.; Byrne, L. T.; Besant, P. G.; Attwood, P. V.; Piggott, M. J. *Amino Acids* **2012**, *43*, 857–874.  
<https://doi.org/10.1007/s00726-011-1145-2>
- Huang, P.; Su, Q.; Dong, W.; Zhang, Y.; An, D. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4275–4284.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.076>
- Li, L.; Hao, G.; Zhu, A.; Fan, X.; Zhang, G.; Zhang, L. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 14403–14406.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201303324>
- Tripolszky, A.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 387–393.  
<https://doi.org/10.2174/1570178615666171227144555>
- Bálint, E.; Tripolszky, A.; Jablonkai, E.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Mucsi, Z.; Kollár, L.; Pongrácz, P.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *801*, 111–121.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.10.029>
- Bálint, E.; Tripolszky, A.; Hegedűs, L.; Keglevich, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 469–473.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.15.40>
- Tripolszky, A.; Zoboki, L.; Bálint, E.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 1047–1054.  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1584675>
- Tripolszky, A.; Tóth, E.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Kari, B.; Puskás, L. G.; Bálint, E. *Molecules* **2020**, *25*, 2643.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25112643>
- Tripolszky, A.; Németh, K.; Szabó, P. T.; Bálint, E. *Molecules* **2019**, *24*, 2085.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24112085>

## Synthesis and utilization of aminophosphine oxides, cyclic aminophosphonates and their related compounds

$\alpha$ -Aminophosphonates, aminophosphine oxides and cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates, as well as their phosphinate and phosphate related derivatives have received an intensively growing interest within organic phosphorus chemistry [1,2]. The widespread applicability [3] and the versatile bioactivity [4] of the compounds encourage researchers to develop synthetic methods and expand molecule libraries continuously.

One of the most convenient and widespread methods for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates (**1**) and bis(phosphonomethyl) amines is the Kabachnik–Fields, or so called phospho-Mannich reaction (Fig. 1.) [5-7]. This reaction is based on the condensation of an amine, an aldehyde and a  $>P(O)H$  species. Aminophosphonates (**1**) or bis(phosphonomethyl)amines (**2**) can be prepared selectively, and generally in good yields by changing the stoichiometric ratios properly.

Since the discovery of the reaction, most of the papers were on cases utilizing catalyst and/or solvent [8]. However, in recent decades, an increasing number of publications discuss environmentally friendly methods without expensive catalysts and solvents [9-14].

One of the most effective tools for the preparation of 1,2,3-triazolylphosphonates and their derivatives is the Huisgen's 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition (Fig. 2) [15,16]. 1,2,3-Triazol-4-ylphosphonates (**3**) can be selectively synthesized by the Cu(I)-catalyzed reaction of azides and phosphorus-containing terminal acetylenes at room temperature [17]. Trisubstituted triazol-5-ylphosphonate derivatives (**4**) can be prepared by the click reaction of azides and internal acetylenes [18].

Trisubstituted 1,2,3-triazol-5-ylphosphonates (**4**) can also be prepared by Cu(I)-catalyzed domino reactions of azides, acetylenes, and dialkyl phosphites (Fig. 3) [19]. One of the many advantages of the three-component reaction is that it avoids the isolation of intermediates, and thus has the ability to save time and energy and being environmentally friendly.

The aim of our research work was to synthesize new  $\alpha$ -aminophosphine oxides and 1,2,3-triazolylphosphonates, as cyclic  $\alpha$ -aminophosphonates, and other derivatives. The aminophosphine oxides and their derivatives were synthesized by Kabachnik–Fields reactions. In addition to the preparation and characterization of the new compounds, we wished to investigate the utility of the prepared bis(phosphinoylmethyl) amines as phosphine ligands in the synthesis of transition metal complexes. The synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates, 1,2,3-triazolylphosphinates and phosphates was studied by copper(I)-catalyzed domino and click reactions. The biological activity of the 1,2,3-triazolyl-phosphonates prepared was examined.

Considering the aspects of green chemistry, the  $\alpha$ -aminophosphine oxides (**5a-g** and **6b-d,f**) and bis(phosphinoylmethyl)amines (**7a-e** and **8b-d**) were synthesized by the microwave-assisted and cat-

alyst-free single and double Kabachnik–Fields reactions (Fig. 4.) [21]. After double deoxygenation, the bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-d** and **8b-d**) were utilized in the preparation of boron (**9d, 10d**) and cyclic platinum complexes (**11b-d** and **12b-d**) (Fig. 5.). In the hydroformylation of styrene high conversion, chemoselectivity, and an unusual regioselectivity toward branched aldehyde were observed using the platinum complexes synthesized (**11b-d** and **12b-d**).

As a continuation of our work, we have developed an efficient, catalyst-free process for the synthesis of bis(phosphinoylmethyl) amines (**13b-d, 14b-d, 13h, 14h** and **15h**), as well as tris(phosphinoylmethyl)amines (**16-19**) bearing identical or different substituents on their phosphorus atoms (Fig. 6.) [22].

The Kabachnik-Fields condensation was extended to amides that have a considerably lower reactivity than primary amines (Fig. 7.) [23]. The reactions were carried out in a MW reactor, using the amides in excess to afford the new acylaminophosphine oxides (**20a-c, 21a-c, 22a-c**) with good yields.

In the next part, we elaborated the synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**), (1,2,3-triazol-4-yl)methylphosphinates (**32a-j**) and -phosphates (**33a-j**). The synthesis of cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) was investigated by the copper(I)-catalyzed domino reaction of organic azides, phenylacetylene and dialkyl phosphites (Fig. 8.) [24]. The (1,2,3-triazol-4-yl)methylphosphinates (**32a-j**) and phosphates (**33a-j**) were prepared by the copper(I)-catalyzed click reaction of organic azides and prop-2-ynyl diphenylphosphinate or diethylprop-2-ynyl phosphate (Fig. 9.) [25].

The antibacterial activity of the synthesized 1,2,3-triazol-5-yl-phosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) was tested, and in vitro cytotoxicity assays were performed on three different cell lines.

To summarize, the targeted new  $\alpha$ -aminophosphine oxides (**5a-g, 6a-g, 20a-c, 21a-c, 22a-c** and **23a-c**), bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-e, 8b-e, 13b-d, h, 14b-d, h** and **15h**) and tris(phosphinoylmethyl)amines (**16-19**) were successfully prepared. The synthesis of the compounds was performed by single, double, and multi-step Kabachnik–Fields reactions under MW irradiation. After double deoxygenation, bis(phosphinoylmethyl) amines (**7b-d** and **8b-d**) were successfully utilized as bisphosphine ligands in the synthesis of borane (**9d, 10d**) and platinum complexes (**11b-d, 12b-d**). Cyclic aminophosphonates, 1,2,3-triazolylphosphonates (**24a-f, 25a,b,e, 26e, 27e, 28e, 29e, 30a,b,e** and **31e**) and (1,2,3-triazol-4-yl)methyl-phosphinates (**32a-j**) and -phosphates (**33a-j**) were synthesized by copper(I)-catalyzed domino and click reactions. In the course of our research work, we have expanded the family of aminophosphine oxide derivatives and cyclic aminophosphonates and their related compounds with nearly 100 new compounds.

# Új, cinkona alapú organokatalizátorok előállítása, alkalmazása és visszaforgatása<sup>†</sup>

NAGY Sándor\*, KISSZÉKELYI Péter, DARGÓ Gyula, HUSZTHY Péter és KUPAI József\*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,  
Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

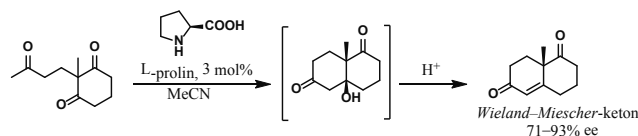
Napjainkban kiemelten fontos szerepe van az enantiomer-tiszta gyógyszerhatóanyagok előállításának, ugyanis két enantiomernek akár teljesen eltérő lehet a hatása. Az enantiomerek elválasztása anyag-, energia- és költségigényes. A probléma megoldásának érdekében a kutatás és fejlesztés törekvései az enantioszelektív szintézisek felé irányulnak. A hagyományos katalizátorok mellett előtérbe került az aszimmetrikus organokatalizátorok alkalmazása.

Az organokatalizátor olyan, az aktív centrumban fématomot nem tartalmazó kisméretű szerves molekula, mely kémiai átalakulásokban katalizátorként szolgál. Ily módon nem tekintjük organokatalitikus reakciónak azokat a folyamatokat, ahol a királis szerves vegyülethez kapcsolódó Lewis-savas fématom is részt vesz a szubsztrátok aktiválásában és az átmeneti állapot stabilizálásában.<sup>1</sup> Átmenetifém-tartalmú homogén fázisban alkalmazott társaikkal szemben az organokatalizátorok számos előnye közé tartozik az alacsony toxicitásuk, megbízható alkalmazásuk és széles pH-tartományon belüli stabilitásuk, valamint legtöbbször nem érzékenyek a levegőre és az oldószer nedvességtartalmára sem.<sup>2</sup> Ez teszi a velük való munkát jelentősen könnyebbé, és elősegíti ipari alkalmazásukat is.

Doktori munkám során olyan új, cinkona egységet tartalmazó bifunkciós hidrogénkötés létesítésére alkalmas organokatalizátorok előállításával, alkalmazásával és visszaforgatásával foglalkoztam, melyek biológiailag aktív molekulák szintézisében az aszimmetriacentrumot kialakító lépésben enantioszelektív módon a megfelelő konfigurációjú termék keletkezését segítik elő. Ilyen reakciók a *Michael*-addíció, a konjugált addíció, az *aza-Markovnyikov*-addíció és a *Diels–Alder*-reakció. Az általam vizsgált bifunkciós organokatalizátorok tartalmaznak hidrogénkötés-donor, illetve –akceptor egységeket, melyek segítségével egyidejűleg képesek mind a nukleofileket, mind pedig az elektrofileket aktiválni.

A fentiekben bemutatott organokatalizátorok előállítása időigényes, költséges, és sokszor a reakció végén nem visszanyerhető. Ennek a problémának a kiküszöbölésére megkísértem valamennyi előállított organokatalizátor visszaforgatását. Ehhez az úgynevezett szerves oldószeres nanomembránszűrést (OSN), és a szilárd polimerhez (poli(glicidil-metakrilát), PGMA) történő rögzítést alkalmaztam.

Az organokatalizist régóta alkalmazzák a szerves szintézisekben. *Bredig* és *Fiske* már 1912-ben lejegyezte a hidrogén-cianid benzaldehydre történő aszimmetrikus addícióját kinin és kinidin jelenlétében.<sup>3</sup> Kiemelkedően fontos eredmény volt az organokatalízis történetében az 1970-es években publikált *Hajós–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert*-reakció (*I. ábra*), amely lehetővé tette a szteroid-szintézisek alapanyagának, a *Wieland–Miescher*-ketonnak az enantioszelektív előállítását L-prolin segítségével.<sup>4</sup>



1. ábra. A *Hajós–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert*-reakció.

A sikeres eredmények ellenére mintegy 20 éven keresztül az aszimmetrikus organokatalízis nem került előtérbe. A 2000-es évek elején *MacMillan*, *List* és *Barbas* munkája irányította a figyelmet erre a területre, amit jelentős mértékben segített a zöld kémiai szemlélet, mivel megnövekedett az igény a környezetet kevésbé terhelő vegyipari eljárásokra. Továbbá az ez idő tájt már elterjedt királis HPLC jelentősen lerövidítette az enantioszelektivitás mértékének meghatározását. Innentől kezdve számos katalizátorcsalád előállítása, alkalmazása és működésük megismerése tette a területet önálló diszciplínává az enantioszelektív szintézisek családján belül.

Az enantiomer-tiszta vegyületek előállítására jellemző, így a királis organokatalizátorok előállítására is, hogy leggyakrabban a „királis készletből” választunk alapanyagot. Ez mind gazdasági, mind pedig zöld kémiai megfontolások alapján is kedvező lehet. Ezért a kereskedelmi forgalomból könnyen hozzáférhető, több aszimmetriacentrumot is tartalmazó kinint és származékait elterjedten választják organokatalizátorok építőelemeként. Előnyük, hogy ezen molekulák több helyen is könnyen módosíthatók. Ezen felül megfigyelték, hogy amennyiben a katalitikus aktivitásért felelős molekularész konfigurációja ellentétes, úgy a királis indukció során az adott reakcióban az ellenkező enantiomer keletkezése lehet a preferált, így alkalmazásukkor az aszimmetrikus reakciók finomhangolására van lehetőség.<sup>5</sup>

A bifunkciós hidrogénkötés organokatalizátorok kovalens intermediert nem képző, csak másodlagos kölcsönhatásokkal operáló katalizátorok. Ezek felépítését az jellemzi,

<sup>†</sup> Nagy Sándor azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

\* Tel.: +36 1 463 2229; fax: +36 1 463 3297; e-mail: jkupati@mail.bme.hu

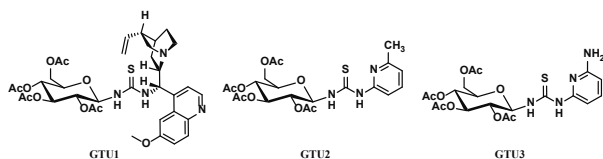
hogy az aktív centrumban egyszerre található Lewis-savas és –bázikus csoport is, melyek nem csak aktiválják, hanem térben is orientálják a szubsztrátokat.<sup>6</sup> Két hidrogénkötés erőssége együttesen megegyezhet akár egy kovalens kötés erősségével is.<sup>7</sup> Tipikusan ilyen katalizátorok a cinkona-tiokarbamidok és –négyzetamidok. A tiokarbamid és négyzetamid egységek NH csoportjai hidrogénkötés-donorként, míg a bázikus kinuklidin nitrogénatom bázisként, hidrogénkötés-akceptoroként viselkedhet.

Manapság a vegyipar minden ágába begyűrűzött a zöld és a fenntartható kémia. Így megannyi módszert dolgoztak ki az organokatalizátorok olcsó, környezetbarát alkalmazására, kiemelt hangsúlyt fektetve az újra felhasználásra. A visszaforgatás történhet szerves oldószeres nanoszűrőssel, oldható, vagy oldhatatlan hordozóhoz történő rögzítéssel, kicsapatásos módszerekkel, vagy többfázisú rendszerek alkalmazásával.<sup>8,9</sup>

## 2. Eredmények

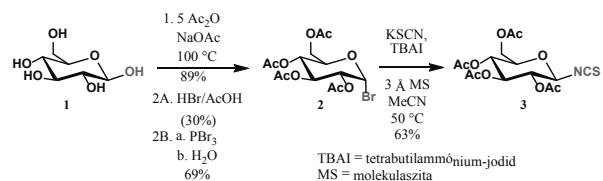
### 2.1. Három új, bifunkciós glükóz-tiokarbamid organokatalizátor előállítás és alkalmazása aszimmetrikus Michael-addícióban<sup>10</sup>

Doktori munkám során a bifunkciós organokatalizátorok közül elsőként királis tiokarbamidok szintézisével és alkalmazásával foglalkoztam. Előállítottam három új, glükóz-egységet tartalmazó organokatalizátort (2. ábra). Ezen bifunkciós organokatalizátorok hidrogénkötés-donor egységei a tiokarbamid egység NH csoportjai, míg a hozzájuk kapcsolódó bázikus jellegű piridinszármazékok, illetve a cinkonavázon található bázikus kinuklidin nitrogénatom töltik be a hidrogénkötés-akceptor szerepét. Ezek a másodrendű kölcsönhatások hozzájárulhatnak a szelektiváshoz vagy enantiomerfelismeréshez.<sup>11</sup> Királis indukciót biztosító szerkezeti elemként a glükóz-, illetve cinkona-egységeket választottam.



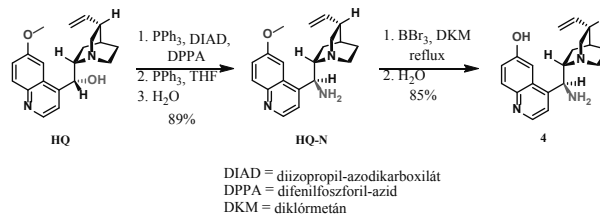
2. ábra. Új, glükóz-egységet tartalmazó organokatalizátorok.

A katalizátorok szintézisét D-glükózból (1) kiindulva valósítottam meg. A glükózt a 3. ábrán látható két módon (2A és 2B) alakítottam acetobrom-glükózzá (2), melyből előállítottam a katalizátorok kulcsintermedierjét, a peracetil-glükóz-izotiocianátot (3) (3. ábra).



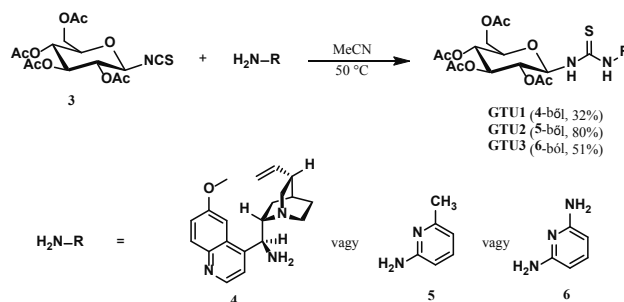
3. ábra. Tetraacetil-glükóz-izotiocianát (3) előállítása.

A cinkona-egység beépítéséhez hidrokininből (HQ) indultam ki, melynek a 9-es pozíciójába aminocsoportot építettem be egy inverzióval járó Mitsunobu-reakcióban képződő azid intermedier Staudinger-reakciójával (4. ábra). A cinkona-amin (HQ-N) demetilezésével kialakítottam a molekulán egy újabb, potenciálisan hidrogénkötés-donoroként viselkedő egységet, egy fenolos OH csoportot.



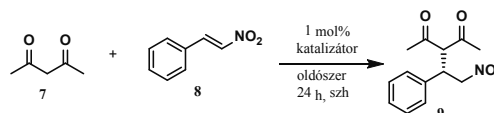
4. ábra. Demetilezett cinkona-amin (4) előállítás.

A megfelelő aminokat (4–6) a peracetil-glükóz-izotiocianáttal (3) reagáltatva jutottam a kívánt katalizátorokhoz (GTU1–3, 5. ábra).



5. ábra. A tiokarbamid katalizátorok (GTU1–3) előállítás.

A katalizátorokat pentán-2,4-dion (7) és *transz*- $\beta$ -nitrosztírol (8) Michael-addíciós reakciójában alkalmaztam 1 mol% mennyiségben, három különböző oldószerben. Habár a glükóz-egység által mindhárom katalizátor tartalmaz több aszimmetriacentrumot, az eredmények azt tükrözik, hogy szükség van a cinkona szerkezeti egységre, ugyanis egyéb esetekben racemát keletkezett. Ezért az 1. táblázatban csak a cinkonavázat tartalmazó katalizátorral elért eredményeket tüntettem fel. Mivel még a cinkonavázat tartalmazó katalizátorral (GTU1) is csak alacsony–közepes enantioszelektivitást lehet elérni, így elmondható, hogy az eredmények javítása céljából további optimalizálásra lehet szükség.



Oldószer	Termelés (%)	ee (%)
DKM	42	59
MTBE	40	64
MeCN	28	37

MTBE = *tert*-butil-metil-éter

1. táblázat. A cinkona-glükóz-tiokarbamid organokatalizátor (GTU1) alkalmazása aszimmetrikus Michael-addícióban.

## 2.2.A kinuklidinyűrűn etil-, vinil- vagy etinilcsoportot tartalmazó cinkona-katalizátorok összehasonlítása<sup>12</sup>

A cinkona alapú katalizátorokat a kereskedelemben kapható kininből (**Q**) kiindulva állítottuk elő. Ezt elsőként katalitikus hidrogénezési lépésben hidrokininné (**HQ**) alakítottunk át. A didehidrokininhez (**DQ**) a kininből (**Q**) kétlépéses reakcióban jutottunk el: brómadíciót követő hidrogén-bromid eliminációval.<sup>13</sup> Ezekből a hidroxiszármazékokból (**HQ**, **Q**, **DQ**) a már korábban ismertetett eljárással *Mitsunobu*-reakciót követő *Staudinger*-reakció segítségével állítottuk elő a cinkona-amin származékokat (**HQ-N**, **Q-N**, **DQ-N**).<sup>14</sup> Ezt követően a tiokarbamid-származékokat (**HQ-TU**, **Q-TU**, **DQ-TU**) a megfelelő cinkona-aminok (**HQ-N**, **Q-N**, **DQ-N**) és a **10** izotiocianát reakciójával nyertük.<sup>15, 16</sup> Végül, ugyanezen cinkona-aminok és a **11** félnégyzetamid reakciójával jutottunk a megfelelő cinkona-négyzetamidokhoz (**HQ-SQ**, **Q-SQ**, **DQ-SQ**, 6. ábra).<sup>17</sup>

Az előállításukat követően szerettük volna mélyrehatóbban tanulmányozni és értelmezni a későbbi eredményeket, ezért megmértük a  $pK_a$  értéküket több oldószerben, azaz mind a kinuklidin nitrogénatom bázikusságáról (2. táblázat), mind pedig a kétszeres hidrogénkötés-donor katalizátoregységek NH csoportjainak (3. táblázat) savasságáról számszerű értékekhez jutottunk (az egyszerűség kedvéért itt csak a vízben mért eredményeket mutatom be).

Jól látható, hogy a kinuklidinen található szubsztituens befolyásolja a bázikus nitrogén  $pK_a$  értékét, a telítettséggel nő a bázicitás (akár 1,7  $pK_a$  érték különbség is lehet). Feltehetően a szubsztituens és az NH csoportok közti nagy távolság miatt a szubsztituensek telítettsége nem volt jelentős hatással az NH csoportok savasságára.

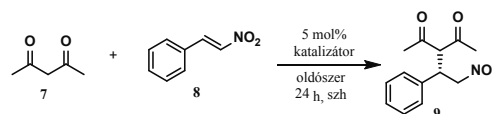
Katalizátor	$pK_a$	Katalizátor	$pK_a$
<b>HQ</b>	9,10	<b>HQ-SQ</b>	7,86
<b>Q</b>	8,52	<b>Q-SQ</b>	6,95
<b>DQ</b>	7,40	<b>DQ-SQ</b>	6,13
<b>HQ-N</b>	9,71	<b>HQ-TU</b>	8,61
<b>Q-N</b>	9,10	<b>Q-TU</b>	8,06
<b>DQ-N</b>	8,10	<b>DQ-TU</b>	7,02

2. táblázat. A kinuklidin nitrogénatom konjugált savformájának vízben mért  $pK_a$  értékei az egyes katalizátorok esetén.

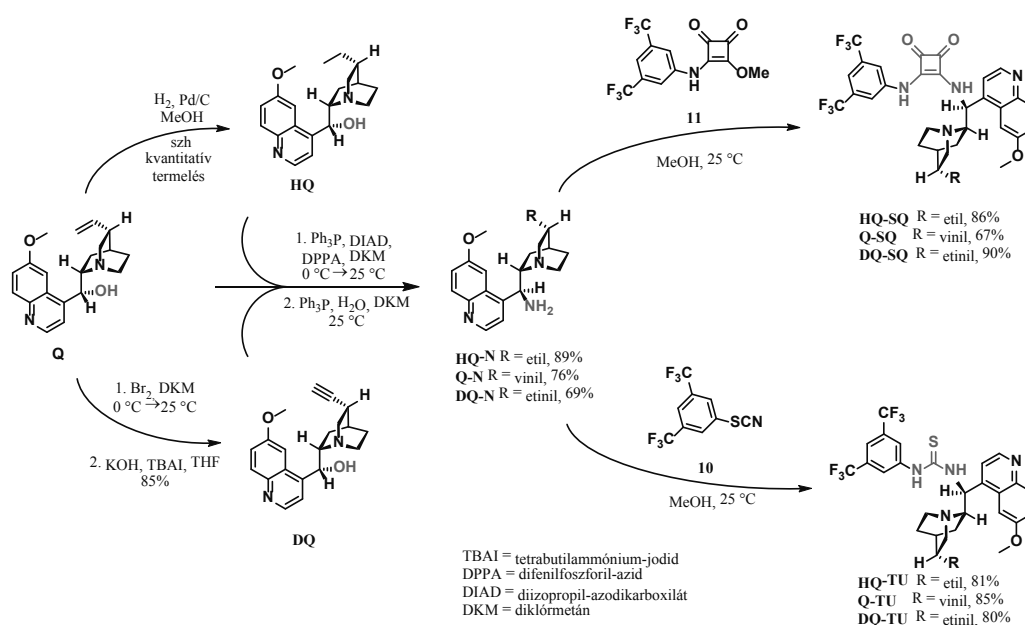
Katalizátor	$pK_a$	Katalizátor	$pK_a$
<b>HQ-SQ</b>	9,57	<b>HQ-TU</b>	10,87
<b>Q-SQ</b>	9,29	<b>Q-TU</b>	10,84
<b>DQ-SQ</b>	9,20	<b>DQ-TU</b>	10,78

3. táblázat. A kétszeres hidrogénkötést tartalmazó egységek NH csoportjainak vízben mért  $pK_a$  értékei a tiokarbamid és négyzetamid típusú katalizátorok esetén.

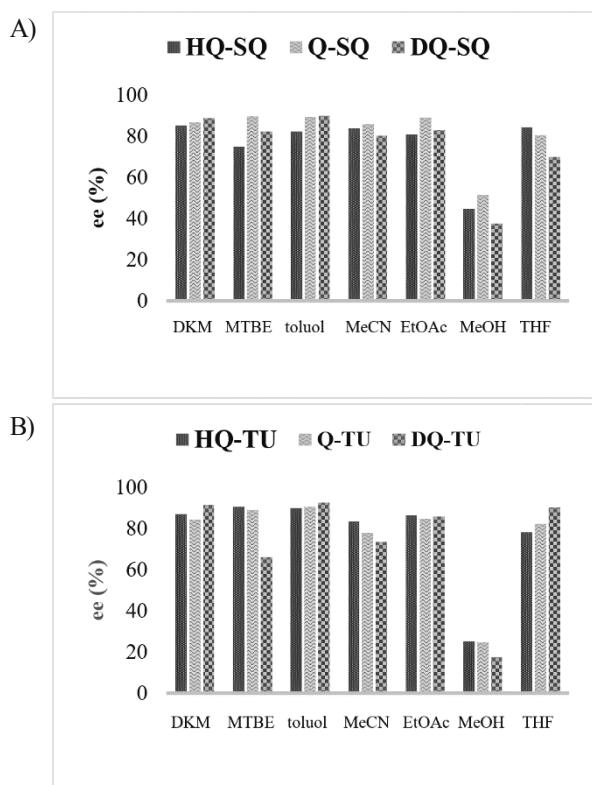
Azért, hogy az így kapott  $pK_a$  értékek és a katalizátorok teljesítőképessége közt tényleges korrelációt fedezzünk fel, az előállított katalizátorokat pentán-2,4-dion (**7**) és *transz*- $\beta$ -nitrosztírol (**8**) *Michael*-addíciós reakciójában alkalmaztuk (7. ábra). Mivel a legjobb eredményeket tiokarbamid és négyzetamid katalizátorokkal értük el, így a 8. ábrán csupán ezeket mutatom be.



7. ábra. Pentán-2,4-dion és *transz*- $\beta$ -nitrosztírol *Michael*-addíciós reakciója.



6. ábra. Cinkona-alapú organokatalizátorok szintézise a kereskedelmi forgalomban elérhető kininből (**Q**) kiindulva.



**8. ábra.** Különböző oldószerekben mért enantioszelektívási értékek négyzetamidok (A) és tiokarbamidok (B) által katalizált *Michael*-addíciós reakcióban.

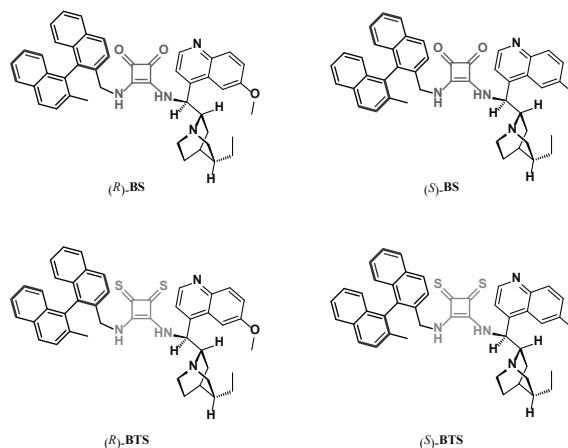
A termelés a metanolon kívül minden oldószerekben közel 100% volt, így ezen értékekben jelentős különbség nincs a katalizátorok közt. A metanol, mint prótikus oldószer feltehetően destabilizálja a szubsztrátok és a katalizátor között létrejövő hidrogénhidas kölcsönhatást, ez okozhatta az alacsonyabb termelést és enantioszelektivitást. Oldószertől függően az enantioszelektívásban van némi eltérés a kinuklidinen eltérő telítettségű szubsztituenst tartalmazó katalizátorok között, azonban korrelációt nem véltem felfedezni az eredményekben. Több esetben elmondható, hogy van olyan oldószer, melyben egyes tiokarbamidok és van olyan, melyben inkább a négyzetamidok adnak nagyobb enantioszelektívási értékeket. Ezek alapján állíthatjuk, hogy bár kis módosításokkal újabb és újabb katalizátorok hozhatók létre, azonban ezen módosítások nem feltétlenül indokoltak, amennyiben nem adnak jobb eredményt, vagy nem szélesítik ki a reakciók körét, amelyekben a katalizátor alkalmazható. Esetünkben a legkönnyebben hozzáférhető kininből kiinduló katalizátorok előállítására célszerű (Q-SQ, Q-TU), amennyiben aszimmetrikus *Michael*-addícióban szeretnénk azokat alkalmazni.

### 2.3. Multisztereogén binaftil-cinkona-(tio)négyzetamidok előállítása és alkalmazása aszimmetrikus reakciókban<sup>18</sup>

A négyzetamidokra és tiokarbamidokra jellemző, hogy hidrogénkötés-donorként viselkednek organokatalizátorok szerkezeti egységeként. A tionégyzetamidok aszimmetrikus

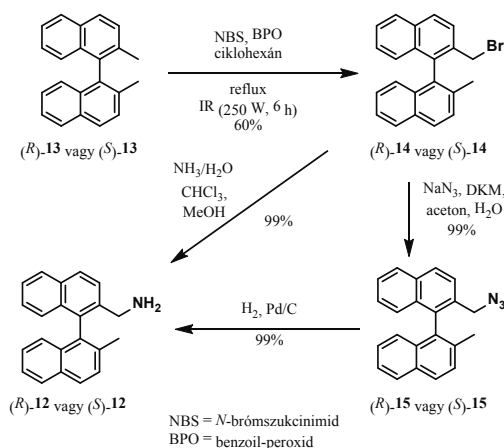
organokatalizátorként történő alkalmazására azonban eddig még csupán kevés példa található a szakirodalomban.<sup>19–23</sup>

Minél savasabb egy ilyen egység, annál erősebb hidrogénkötés-donorként viselkedhet. A tionégyzetamidok azon kívül, hogy lipofilebbek, alacsonyabb  $pK_a$  értékkel rendelkeznek, mint a megfelelő négyzetamidok. Ebből kifolyólag elképzelhető, hogy másfajta viselkedést várhatunk tőlük aszimmetrikus reakciókban történő alkalmazásukkor. Ezt kívántam vizsgálni binaftil-cinkona-(tio)négyzetamidok (9. ábra) előállításával és alkalmazásával.



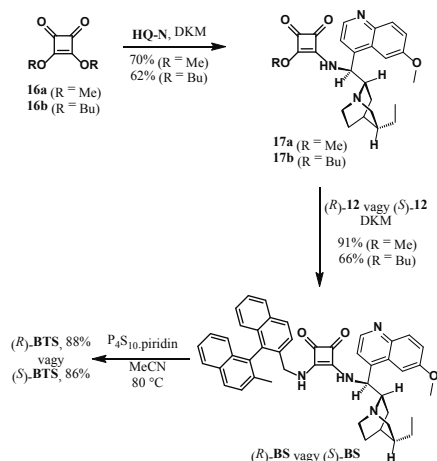
**9. ábra.** Az előállított binaftil-cinkona-(tio)négyzetamidok.

A katalizátorok binaftil egységeit a királis aminometil-binaftalinok [(*R*)-12, (*S*)-12] segítségével építettem be a molekulákba (10. ábra). Az egység szintézisét enantiomertiszta dimetilbinaftilból [(*R*)-13, (*S*)-13] kiindulva valósítottam meg.



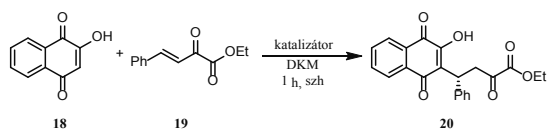
**10. ábra.** Aminometilbinaftalin [(*R*)-12, (*S*)-12] előállítása.

A cinkona-amin (HQ-N) és a négyzetsavészterek (16a vagy 16b) reakciójából cinkona félnégyzetamidokhoz (17a vagy 17b) jutottam (11. ábra). Ezt reagáltatva az aminometil binaftalinokkal [(*R*)-12, (*S*)-12] jutottam a megfelelő „oxo” [(*R*)-BS és (*S*)-BS] katalizátorokhoz, melyeket tetrafoszfor-dekaszulfidnak piridinnel alkotott komplexével reagáltatva a megfelelő ditioszármazékokat [(*R*)-BTS és (*S*)-BTS] kaptam (11. ábra).



11. ábra. Multistereogén binaftil-cinkona-(tio)négyzetamidok előállítása.

Ezen katalizátorokat pentán-2,4-dion (7) és *transz*- $\beta$ -nitrosztírol (8) reakciójában alkalmaztam elsőként, különböző oldószerekben. Azt találtam, hogy etil-acetát oldószerekben alkalmazva őket még 0,2 mol% mennyiségben is kiváló termelési (akár 96%) és enantiomerfelesleg (akár 98%) értékek érhetők el. Mivel ezen a ponton nagy különbséget nem tapasztaltam a négy katalizátor hatékonysága között (annak ellenére, hogy eltérő konfigurációjú binaftil-egységeket tartalmaznak), elvégeztem velük a hennotánsav (18) és egy  $\beta,\gamma$ -telítetlen  $\alpha$ -ketoészter (19) konjugált addícióját (4. táblázat), valamint az aza-Diels–Alder-reakciót egy 2-sziloxidién származék (21) és a benzilidén-anilin (22) között (12. ábra).

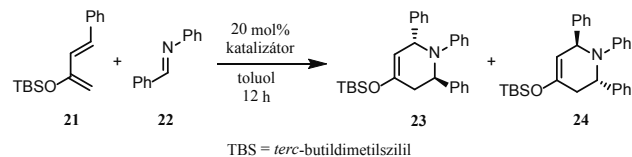


Katalizátor	Katalizátor mennyisége [mol%]	Termelés [%]	ee [%]
(R)-BS	10	93	79
(R)-BS	5	98	83
(R)-BS	1	74	83
(R)-BTS	10	89	91
(R)-BTS	5	93	92
(R)-BTS	1	46	88
(S)-BS	10	100	83
(S)-BS	5	100	84
(S)-BS	1	73	79
(S)-BTS	10	100	88
(S)-BTS	5	100	89
(S)-BTS	1	100	90

4. táblázat. A katalizátorok alkalmazása konjugált addíciós reakcióban.

Konjugált addíció esetén a különbség az enantioszelektivitási értékekben mutatkozott meg. A tionégyzetamidok minden esetben nagyobb enantioszelektivitással szolgáltatták az adduktot.

Elmondható, hogy az *S* konfigurációjú binaftil-egység beépítése célszerűbb, ugyanis közel hasonló szelektivitással, de jobb termeléssel szolgáltatta a terméket, kiemelve a (*S*)-BTS-t, mellyel még 1 mol% esetén is kvantitatív termelés érhető el kitűnő szelektivitás mellett.



12. ábra. Benzilidén-anilin (22) és egy 2-sziloxidién (21) aza-Diels–Alder-reakciója.

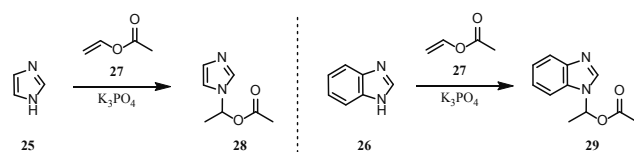
Az aza-Diels–Alder-reakció esetén csak a (*R*)-BTS tionégyzetamid szolgáltatta jó termeléssel (80%) az adduktot, 5,4:1 diasztereomerarányal, egyéb esetekben nem tapasztaltunk reakciót.

Ezen reakciókban elért eredmények alapján elmondható, hogy a tionégyzetamidok ígéretes katalizátorai lehetnek további aszimmetrikus reakcióknak.

#### 2.4. Az aza-Markovnyikov-addíció megvalósítása környezetbarátabb módon cinkona-származékok alkalmazásával és visszaforgatásával<sup>24</sup>

Az aza-Markovnyikov-addíció hasznos szén–nitrogén kötést kialakító reakció, mely általában aromás aminok és elektronszívó csoportot tartalmazó olefinek reakciójakor valósul meg báziskatalízis hatására. Az ilyen módon kapott vegyületek gyakran biológiailag aktív tulajdonsággal rendelkeznek: akaricidekként,<sup>25</sup> mikrobaellenes,<sup>26</sup> vagy tumorelles<sup>27</sup> szerekként alkalmazzák őket.

Az aza-Markovnyikov-addíciót a szakirodalomban gyakran magasabb hőmérsékleten, nagy katalizátor, illetve reagens felesleg alkalmazásával írják le, mindezt kevésbé „zöld” oldószerekben, mint pl. a dimetilformamid (DMF).<sup>28, 29</sup> Ezen paraméterek hatását imidazol (25), illetve benzimidazol (26) és vinil-acetát (27) addíciós reakciójában vizsgáltam (13. ábra). Csökkentettem a hőmérsékletet 50 °C-ról 25 °C-ra, majd a katalizátor mennyiségét is 30 mol%-ról 5 mol%-ra redukáltam. Ezt követően a reagens mennyiségét 8 ekvivalensről 1,2 ekvivalensre csökkentettem, végül pedig az oldószert DMF-ről acetonitrilre cseréltem. Sajnos a termelések értékei is visszaestek: imidazolból kiindulva 61%-ról 44%-ra, benzimidazolból kiindulva 65%-ról 48%-ra. Kiszámolva a Sheldon-féle E-faktor értékeket (melynél környezetvédelmi szempontból előnyös a minél kisebb érték), azok több mint felével csökkentek, így az általam alkalmazott körülmények környezetbarát alternatívái lehetnek a szakirodalomban közölteknek.



13. ábra. Imidazol (25), illetve benzimidazol (26) és vinil-acetát (27) aza-Markovnyikov-reakciói.

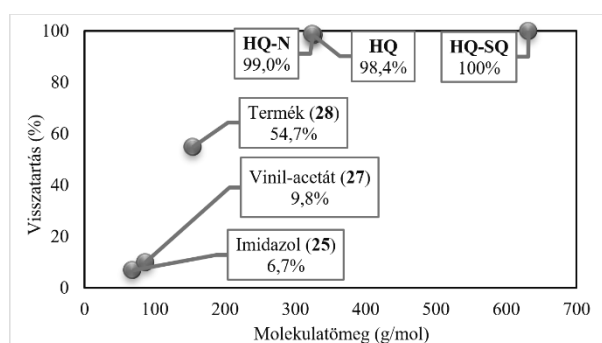
Elvégeztem ezen reakciókat organokatalitikus módon is, cinkona-származékokat alkalmazva katalizátorként. Ehhez hidrokinint (**HQ**), cinkona-amint (**HQ-N**) és cinkona-négyzetamidot (**HQ-SQ**) használtam (6. ábra, 3. oldal).

A legjobb termeléseket cinkona-amin (**HQ-N**) alkalmazásával értem el (95% a **28** addukt és 92% a **29** addukt esetén), mely az optimalizált körülmények között közel kétszerese az irodalmi katalizátor ( $K_3PO_4$ ) alkalmazásakor kapott termelési értékeknek.

Az aza-Markovnyikov-addíciót elvégeztem ezen katalizátorokat alkalmazva más szubsztátok (pirazol, triazol) és reagens (*terc*-butil-4-vinilbenzoát) felhasználásával is, azonban az eredmény azt mutatta, hogy az általam alkalmazott szubsztátoknak jelentős hatásuk nincs a reakció kimenetelére. Sajnos az organokatalizátorok alkalmazásakor kapott termékek racémnek bizonyultak.

Még környezetbarátabbá téve az aza-Markovnyikov-reakciót, az úgynevezett OSN technikát (szerves oldószeres nanoszűrés) használtam a reakciók feldolgozására. A technika során egy homogén szerves oldat nanoszűrése valósul meg nagyobb nyomás (10–30 bar) ellenében, mely során a megfelelő pórusméretű nanomembrán megválasztásával megvalósítható, hogy a kisebb molekulák a folyamat végén a permeátumba, míg a nagyobb molekulák a retentátumba kerüljenek.

Ezen technikát optimalizálva imidazol (**25**) és vinil-acetát (**27**) reakciója esetén a membrán általi visszatartások a kiindulási anyagokra, termékre és a katalizátorokra a 14. ábrán láthatók. Az eredmények azt mutatják, hogy ezen katalizátorok visszatartása közel 100%, így elmondható, hogy szinte teljes mértékben visszaforgathatók az OSN technika alkalmazásával.



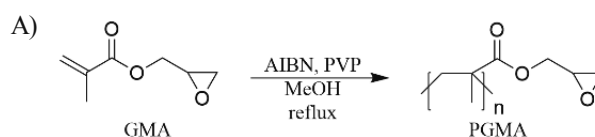
14. ábra. Visszatartási értékek az aza-Markovnyikov-reakció kiindulási anyagaira, termékére és a használt katalizátorokra.

## 2.5. PGMA-hoz rögzített cinkona-négyzetamid organokatalizátor előállítása és alkalmazása<sup>30</sup>

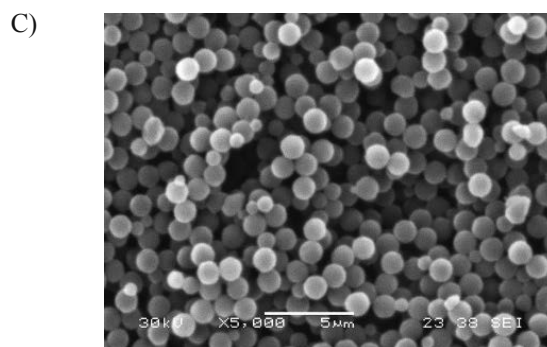
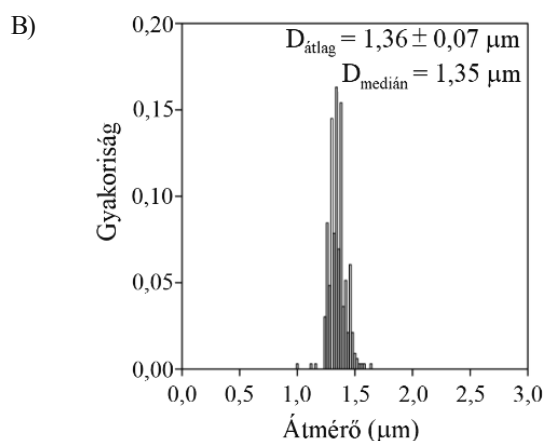
A PGMA, azaz poli(glicidil-metakrilát) egy olyan polimer, mely epoxicsoportokat tartalmaz, melyek száma mérésekkel nagy pontossággal meghatározható.<sup>31</sup> Epoxicsoportjainak köszönhetően könnyen reakcióba vihető nukleofilekkel, mint például primer aminokkal. Ebből kifolyólag, és mivel

sok aszimmetrikus reakcióban inert anyagként viselkedik, alkalmas katalizátorhordozónak.

Nagy előnyei közé tartozik, hogy előállítható diszperziós polimerizációval, mely során szűk méreteloszlású, gömb alakú, 1–5 mikronos szemcsékhez juthatunk, mely szemcsék méretét a polimerizáció körülményeinek változtatásával befolyásolhatjuk. Habár ezen szemcsék bizonyos, gyakran használt szerves oldószerekben oldhatók, utólagos térhálósítással ez az oldhatóság nagy mértékben csökkenthető. Az ilyen szemcsékhez rögzített katalizátor centrifugálással vagy szűréssel (szemcsemérettől függően) visszanyerhető a reakcióelegyből, illetve oszlopba töltve folyamatos áramlású rendszerekben alkalmazható. A PGMA-t diszperziós polimerizációval állítottuk elő glicidil-metakriláttól kiindulva (15. ábra), mely során 1,36 mikronos, gömb alakú, szűk szemcseméreteloszlással rendelkező polimerhez jutottunk. Az így kapott polimert etilén-glikol-dimetakriláttal (EGDMA) történő utólagos térhálósításával tettük ellenállóvá mind az oldhatósággal, mind pedig mechanikus behatásokkal szemben, hogy amennyiben lehet, alkalmazni tudjuk folyamatos áramlású rendszerekben is.



AIBN = azo-bis-izobutironitril  
PVP = poli(vinil-pirrolidon)

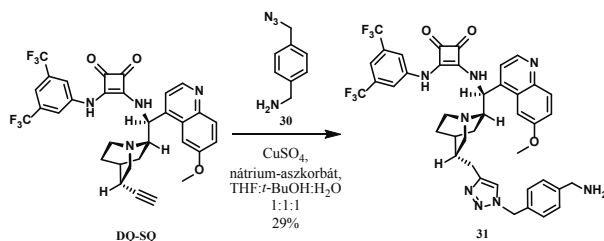


15. ábra. PGMA előállítása (A), az így nyert szemcsék méreteloszlása (B) és SEM-felvétele (C).



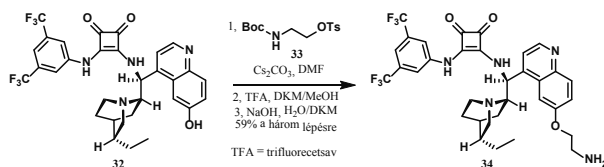
Mivel bifunkciós cinkona-négyzetamid organokatalizátorokat terveztünk rögzíteni a PGMA-hoz, ehhez szükséges volt úgy módosítani a katalizátorokat, hogy tartalmazzanak primer aminocsoportot, mely készségesen reagál epoxicsoporthoz. Ehhez három különböző prekatalizátort állítottunk elő, mely során a különféle linkerrel keresztül a cinkona-négyzetamid más-más pozíciójába építettünk be primer aminocsoportot.

A kinuklidinvázon történő módosítást a már bemutatott cinkona-négyzetamid didehidrokinin származékából (DQ-SQ) kiindulva valósítottam meg azid-alkin cikloadíció segítségével (16. ábra). Így egy aromás, kevésbé flexibilis linkert építettem be a **31** katalizátorba.



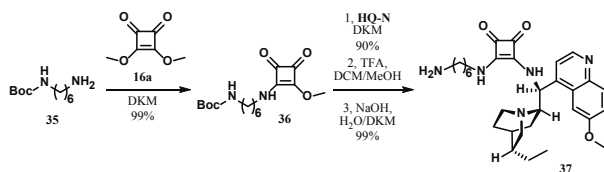
16. ábra. Aromás linkerrel keresztül primer aminocsoporttal ellátott **31** cinkona-négyzetamid előállítás.

A kinolininvázon történő módosítást a **32** kinolingyűrűn szabad hidroxilcsoportot tartalmazó négyzetamidből kiindulva valósítottam meg. Ezt reagáltatva *O*-toluolszulfonil-*N*-Boc-etanol-ammal (**33**), majd az így kapott termékéből a védőcsoportot eltávolítva jutottam az etilén linkerrel keresztül aminocsoporttal módosított prekatalizátorhoz (**34**, 17. ábra).



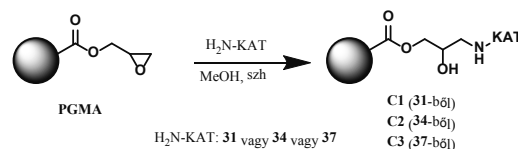
17. ábra. Etilén linkerrel keresztül primer aminocsoporttal ellátott cinkona-négyzetamid (**34**) előállítás.

Végül a harmadik prekatalizátort (**37**) úgy állítottam elő, hogy a négyzetamid egységet egy hosszabb, flexibilisebb linkerrel módosítottam. A kereskedelemből beszerezhető mono-*N*-Boc-1,6-diaminohexán (**35**) és négyzetsav-dimetilészter (**16a**) reakciójával a **36** fél-négyzetamidot állítottam elő, mely utóbbit cinkona-aminnal (HQ-N) reagáltattam, majd a védőcsoportot eltávolítottam, így jutottam a szabad aminhoz (**37**, 18. ábra).



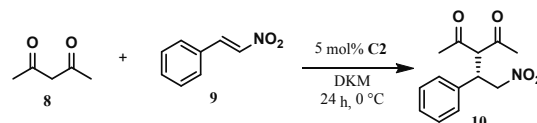
18. ábra. A PGMA-hoz rögzítendő cinkona-négyzetamid organokatalizátor (**37**) előállítás.

A szintézis utolsó lépéseként a primer aminocsoportot tartalmazó **31**, **34** és **37** cinkona-származékok térhálósított PGMA-hoz történő rögzítése következett (19. ábra). A reakciót metanolban végeztem, három szilárd hordozóhoz rögzített új cinkona-négyzetamid organokatalizátorhoz (**C1**, **C2** és **C3**) jutva. A hordozóhoz kötött katalizátorok mennyiségét energiadiszipatív röntgenspektroszkópia (EDX) alkalmazásával határoztuk meg.



19. ábra. A prekatalizátorok PGMA-hoz rögzítésének sematikus ábrázolása.

Az így kapott katalizátorokat pentán-2,4-dion (**8**) és *transz*- $\beta$ -nitrosztírol (**9**) reakciójában próbáltam ki. A katalizátorokat centrifugálás segítségével visszaforgattam, majd azonos körülmények közt még négyszer alkalmaztam ugyanazon *Michael*-addícióban. A legmagasabb enantiomerfelesleg értékeket (96% ee) a **C2** katalizátorral értem el 0 °C-on. Ez az érték a katalizátor egymás után ötször történt felhasználását követően sem változott, de a termelés 8%-os csökkenését tapasztaltuk (5. táblázat).



Alkalmazások száma	Termelés [%]	ee [%]
1	84	96
2	80	96
3	80	96
4	75	96
5	76	96

5. táblázat. A **C2** rögzített organokatalizátor alkalmazása aszimmetrikus *Michael*-addícióban.

Az enantiomerfelesleg értékek a rögzített katalizátor esetén közel azonosak, mint a rögzítetlen cinkona-négyzetamidok esetén. Ezek alapján elmondható, hogy a leghatékonyabb rögzítési mód esetünkben a kinolingyűrűn keresztül etilén-linkerrel történő rögzítés.

### 3. Kísérleti módszerek

A szintetikus munka során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával, illetve LC-MS technika segítségével követtük. Az anyagok tisztítására oszlopkromatográfiás módszereket, preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, illetve átkristályosítást alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadás-

pontmérést, optikai forgatóképesség-mérést, illetve királis HPLC-t használtunk. Az előállított vegyületek összetételét, szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel (IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , különféle 2D NMR-es technikák, MS, HRMS, elemanalízis) igazoltuk. A membránszeparációs műveleteket Dr. Székely György együttműködésével a Manchesteri Egyetemen végeztük.

#### 4. Összefoglalás

Munkám során olyan cinkona-alapú organokatalizátorok előállításával és alkalmazásával foglalkoztam, amelyek felhasználhatók a gyógyszeriparban széles körben alkalmazott aszimmetrikus reakciókban. Ilyen reakciók a *Michael*-addíció, aza-*Markovnikov*-, aza-*Diels–Alder*- és konjugált addíciós reakciók. Ezen reakciók aszimmetrikus megvalósítása a rezolválásnál környezetbarátabb és költséghatékonyabb megoldást nyújt.

Olyan cinkonavázat tartalmazó organokatalizátorokat állítottam elő, melyeket kétszeres hidrogénkötés-donor egységekkel kapcsoltam. Ilyen egységek például a tiokarbamid, a négyzetamid és a tionégyzetamid. Ezeket a katalizátorokat aszimmetrikus reakciókban alkalmaztam kiváló termelési és enantiomerfelesleg értékek mellett. A leírt mechanizmusok alapján összefüggéseket állapítottam meg ezen molekulák sav–bázis tulajdonságai és az általuk aszimmetrikus *Michael*-addícióban szolgáltatott eredmények között.

Az aszimmetrikus tionégyzetamidok előállítására egy, az irodalomban ismertnél egyszerűbb szintézist dolgoztam ki, elkerülve a bomlékony köztitermékek nehézkes tisztítását. Megfigyeltem, hogy a tiokarbamidokkal és a négyzetamidokkal ellentétben csak a tionégyzetamidok képesek katalizálni az aza-*Diels–Alder*-reakciót.

A fent említett reakciók során az alkalmazott katalizátorokat eddig még nem forgatták vissza, ezért az általam előállított valamennyi katalizátort megpróbáltam visszanyerni, és újból felhasználni. Erre munkám során két módszert, a homogén és a heterogén visszaforgatást alkalmaztam sikeresen.

A zöld kémia elveit követve optimalizáltam az aza-*Markovnikov*-reakció körülményeit. Ezt a reakciót homogén fázisban hajtottam végre cinkona-alapú organokatalizátorok alkalmazásával. Miután megmértük a molekulák több különböző membránon való visszatartását szerves oldószeres nanoszűrő (OSN) segítségével, találtunk egy olyan rendszert, amelyben a katalizátorok visszatartása megközelíti a 100%-ot, azaz lehetővé teszi a katalizátorok szinte teljes visszaforgatását.

A cinkona-négyzetamidok heterogén visszaforgatását poli(glicidil-metakrilát) (PGMA) szilárd hordozóhoz való rögzítéssel valósítottam meg. Reaktív epoxicsoportjainak köszönhetően könnyen reagált olyan cinkona-négyzetamidokkal, amelyeken távtartó segítségével primer amino-

csoportot alakítottam ki. A katalizátorokat aszimmetrikus *Michael*-addícióban alkalmaztam, és az első alkalmazásukat követően még négyszer visszaforgattam centrifugálás segítségével. Az újbóli felhasználásuk során a termelési értékek minimális csökkenését tapasztaltam, de az enantiomerfelesleg értékek változatlanok maradtak.

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K128473), az Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-19-4-BME-415 (KJ), ÚNKP-20-5-BME-322 (KJ), ÚNKP-20-3-II-BME-325 (NS), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (KJ), a Servier–Beregi Doktorandusz Ösztöndíj (NS), a Richter Gedeon Talentum Alapítvány doktoráns ösztöndíj (KP) és az Új Széchenyi Terv TAMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 program anyagi támogatását.



#### Hivatkozások

- Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3726–3748.  
[https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011015\)40:20<3726::AI D-ANIE3726>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011015)40:20<3726::AI D-ANIE3726>3.0.CO;2-D)
- MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304–308.  
<https://doi.org/10.1038/nature07367>
- Etzenbach-Effers, K.; Berkessel, A. *Noncovalent Organocatalysis Based on Hydrogen Bonding: Elucidation of Reaction Paths by Computational Methods*. In: List B. (eds) *Asymmetric Organocatalysis. Topics in Current Chemistry*, vol. 291. Springer: Berlin, Heidelberg, **2010**. ISBN 978-3-642-02815-1  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-02815-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-02815-1_3)
- Hajós, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615–1621.  
<https://doi.org/10.1021/jo00925a003>
- Krysan, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1375–1376.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00057-3](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00057-3)
- Shibashaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2187–2210.  
<https://doi.org/10.1021/cr010297z>
- Kelly, R.; Min, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7072–7080.  
<https://doi.org/10.1021/ja00095a009>
- Cole-Hamilton, D. J. *Science*, **2003**, *299*, 1702–1706.  
<https://doi.org/10.1126/science.1081881>
- Marchetti, P.; Jimenez-Solomon, M. F.; Székely, G.; Livingston, A. G. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 10735–10806.  
<https://doi.org/10.1021/cr500006j>
- Nagy, S.; Kozma, P.; Kisszékelyi, P.; Bezzegh D.; Huszthy P.; Kupai J. *Studia UBB Chemia*, **2017**, *62*, 183.  
<https://doi.org/10.24193/subbchem.2017.1.16>
- Kupai, J.; Huszthy, P.; Székely, K.; Toth, T.; Parkanyi, L. *Arkivoc* **2011**, 77–93.  
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.906>

12. Nagy, S.; Fehér, Z.; Kisszékelyi, P.; Huszthy, P.; Kupai, J. *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 8596.  
<https://doi.org/10.1039/C8NJ01277F>
13. Braje, W. M.; Frackenhohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 777–792.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(20000412\)83:4<777::AID-HLCA777>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(20000412)83:4<777::AID-HLCA777>3.0.CO;2-W)
14. McCooey, S. H.; Cannon, S. J. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 599–602.  
<https://doi.org/10.1021/ol0628006>
15. Vakulya, B.; Varga, S.; Soós, T. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3475–3480.  
<https://doi.org/10.1021/jo702692a>
16. del Pozo, S.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 15308–15311.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b09124>
17. Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J. Y.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3196–3202.  
<https://doi.org/10.1002/adsc.201100458>
18. Nagy, S.; Dargó, G.; Kisszékelyi, P.; Fehér, Z.; Simon, A.; Barabás, J.; Höltzl, T.; Mátravölgyi, B.; Kárpáti, L.; Drahos, L.; Huszthy, P.; Kupai, J. *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 5948.  
<https://doi.org/10.1039/C8NJ06451B>
19. Rombola, M.; Sumaria, C. S.; Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5297–5300.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b01115>
20. Rombola, M.; Rawal, V. H. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 514–517.  
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03549>
21. Yang, M.; Chen, C.; Yi, X.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Q.; Ban, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 2883–2886.  
<https://doi.org/10.1039/C9OB00330D>
22. Chen, C.; Wei, R.; Yi, X.; Gao, L.; Zhang, M.; Liu, H.; Li, Q.; Song, H.; Ban, S. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15655–15661.  
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02176>
23. Rodríguez-Ferrer, P.; Naharro, D.; Maestro, A.; Andrés, J. M.; Pedrosa, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *38*, 6539–6549.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201901327>
24. Nagy, S.; Fehér, Z.; Dargó, G.; Barabás, J.; Garádi, Z.; Mátravölgyi, B.; Kisszékelyi, P.; Dargó, Gy.; Huszthy, P.; Höltzl, T.; Balogh, G. T.; Kupai, J. *Materials*, **2019**, *12*, 3034.  
<https://doi.org/10.3390/ma12183034>
25. Wu, W. B.; Wang, N.; Xu, J. M.; Wu, Q.; Lin, X. F. *Chem. Commun.*, **2005**, *18*, 2348–2350.  
<https://doi.org/10.1039/B501338K>
26. Xu, J. M.; Liu, B. K.; Wu, W. B.; Qian, C.; Wu, Q.; Lin, X. F. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3991–3993.  
<https://doi.org/10.1021/jo0600914>
27. Lin, S. W.; Sun, Q.; Li, R. T.; Cheng, T. M.; Ge, Z. M. *Synthesis*, **2007**, *13*, 1933–1938.  
<https://doi.org/10.1055/s-2007-983733>
28. Bodor, N.; Kaminski, J. J.; Selk, S. *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 469–474.  
<https://doi.org/10.1021/jm00179a001>
29. Ozaki, S.; Watanabe, Y.; Hoshiko, T.; Mizuno, H.; Ishikawa, K.; Mori, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 733–738.  
<https://doi.org/10.1248/cpb.32.733>
30. Nagy, S.; Fehér, Z.; Kárpáti, L.; Bagi, P.; Kisszékelyi, P.; Koczka, B.; Huszthy, P.; Pukánszky, B.; Kupai, J. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 13513.  
<https://doi.org/10.1002/chem.202001993>
31. Pandey, S.; Srivastava, A. K. *Ind. J. Chem. Technol.*, **1999**, *6*, 313–316.  
ISSN: 0975-0991 (Online); 0971-457X (Print)

## Synthesis, application, and recycling of new asymmetric organocatalysts containing a cinchona skeleton

During my work, I dealt with the preparation of double hydrogen-bond donor organocatalysts, and showed the importance, efficiency and applicability of the catalysts. These catalysts can be utilized in asymmetric reactions widely applied in the pharmaceutical industry (*Michael*, *aza-Markovnikov*, *aza-Diels–Alder*, and conjugate addition reactions). The asymmetric syntheses of these reaction products are crucial, as it is a more environmentally friendly and cost-effective method than resolution. However, regulations, which require that the active ingredients must not contain a heavy metal, may favor organocatalysts to transition metal catalysts. Another essential feature is the lower price, moreover the organocatalysts are usually not sensitive to conditions such as moisture, air, and they are applicable in a wide pH range. My goal was to prepare organocatalysts containing cinchona skeleton, which can asymmetrically catalyze the above-mentioned reactions and facilitate their activity.

At first, glucose-cinchona thiourea was prepared for this purpose, however, the resulting compound showed low enantioselectivity in the *Michael* addition reaction. The cinchona skeleton was shown to be necessary for the reactions, as no enantioselectivity was observed when the glucose derivative was connected to other bases.

After that, I wanted to investigate the effects of the most commonly used cinchona-based organocatalyst derivatives on their catalytic activity. Starting from quinine, I prepared several such derivatives, during which I changed the saturation of the substituent of the quinuclidine moiety and the effect of the substituent at the C9 position. I began an in-depth study of the 12 catalysts. Since hydrogen-bonding plays an important role in the behavior of these organocatalysts, their  $pK_a$  values were measured in several solvents. Thus, we obtained a comprehensive view of both the acidity (of the group responsible for hydrogen-bonding), and the basic nature (of the nitrogen atom responsible for their basicity) of these catalysts. I have found that although researchers can produce „new catalysts” with minor changes, their effect will not necessarily be different from the previous ones. Thus, if the only goal is to build in the cinchona skeleton, it is advisable to start with the most easily available material, in our case quinine, which, also, has the advantage of allowing other important transformations by the double bond on the quinuclidine unit, such as polymerization or modification with a functional group for immobilization.

Although cinchona thioureas and squaramides have already proved their effectiveness in several asymmetric reactions, there are some for which they are not sufficiently active. An example for such a reaction is *aza-Diels–Alder* reaction, in which neither thiourea nor squaramide unit containing organocatalysts gave product. To increase the acidity of the hydrogen-bond donor unit, just as urea was replaced by thiourea, we tried to produce thiosquaramides. Their preparation was not free of obstacles, as the thionation of the starting materials and intermediates of squaramides could not be carried out. *Rawal et al.* synthesized a sterically crowded squaric acid ester, and after its dithionation, thiosquaramides were prepared by the traditional substitution method as squaramides are obtained. The disadvantage of this method is that both the starting material and the intermediates are sensitive to acidic conditions and decompose on silica gel. To

avoid this, we found an easier way to prepare the corresponding dithio compound by thionating the already prepared and purified squaramides, sparing ourselves from the cumbersome purification of intermediates.

Unfortunately, in the methods I have listed so far, the catalysts used have not been recycled. We also wanted to accomplish projects to recycle the catalysts (homogeneous and heterogeneous recycling) after they had been applied.

The homogeneous recycling of catalysts is still challenging today. As a method, I used the OSN technique, which has already been implemented on an industrial scale: molecules with different sizes can be separated by applying pressure with the help of a properly selected membrane. I tried to choose a reaction in which the resulted products’ molecular sizes differ significantly from the sizes of the catalysts I used, so I chose the *aza-Markovnikov* reaction. First, I optimized the reaction conditions, reducing both the large excess of reagent and the amount of base used as a catalyst. Thus, I had a system, which is greener based on Sheldon’s E factor. I replaced DMF by acetonitrile, a more environmentally friendly one. After this optimization, I used cinchona-based organocatalysts in *aza-Markovnikov* reaction. Among these catalysts, the most basic cinchona compound having an amino group at the C9 position showed the best yields, but unfortunately, enantioselectivity was not observed with these catalysts. However, the yields proved to be better than those gained with other non-recyclable bases. Measuring the retention of molecules using different membranes in OSN, we have found a system in which the retention of the catalysts was close to 100%, allowing the catalysts to be recycled even in combination with their multiple applications.

I solved the heterogeneous recycling of cinchona squaramides by attaching them to PGMA. Although several polymer supports are available at an affordable price, my later goal was to use the catalysts in a continuous flow system loading them into a column; and prepare polymer support in a well-defined form and feasible way. The PGMA support was the right choice, because there are several solid supports, such as silica gel, which can catalyze the reaction, but decrease enantioselectivity, which is problematic. Not to mention that, in general, polymer supports have a wide particle size distribution, which may even be responsible for column clogging. PGMA is inert to the reaction, and its insolubility can be increased by subsequent cross-linking. Thanks to its reactive epoxy groups, it readily reacts with compounds containing a primary amino group. Modification was performed on three cinchona squaramides, to which I bonded a primary amino group at different positions using different linkers. The resulted precatalysts were reacted with the support to give heterogeneous catalysts, which I successfully used in asymmetric *Michael* addition. My future goal is to use the best catalyst in other test reactions, all in a continuous flow system, which is more favorable than centrifugation.

Based on my research, I can say that the development of organocatalysts is important and useful. They should be tested in several chemical reactions necessary for the pharmaceutical industry, as the need for the production of enantiomerically pure pharmaceutical ingredients increases.

## A 126. évfolyam szerzői

Antus Sándor .....	42	Mészáros Renáta.....	27, 35
Bálint Erika.....	147	Móczár Ildikó.....	2
Bárány Sándor .....	27, 35	Nagy Sándor .....	110, 153
Bölcскеi Hedvig.....	47	Németh Zoltán .....	129
Brücher Ernő.....	90	Nyulászi László .....	103
Dargó Gyula .....	153	Pál Dávid.....	2
Farkas Gergő.....	129	Rádai Zita .....	19
Fehér Zsuzsanna .....	110	Rohonczy János .....	98
Homonnay Zoltán .....	54	Salma Imre.....	129
Huszthy Péter.....	2, 81, 110, 153	Sepsey Für Csilla .....	47
Ifj. Szántay Csaba.....	135	Sohár Pál.....	123
Inzelt György.....	71	Szabó Tamás .....	65
Keglevich György.....	147	Szabó-Szentjóni Hajnalka.....	81
Kéki Sándor .....	12	Szalay Roland .....	54
Kisszékelyi Péter .....	110, 153	Szigetvári Áron.....	135
Klencsár Zoltán.....	54	Tóth Tünde.....	81
Kupai József.....	110, 153	Ujvári Mária .....	71
Kuzmann Ernő.....	54	Varga Veronika .....	129
Láng Győző.....	71	Vesztergom Soma .....	71
Lebovka Nyikoláj.....	27, 35	Weidinger Tamás .....	129
Lelik László .....	12	Zwillinger-Tripolszky Anna .....	147
Manilo Maryna.....	27, 35	Zsigrainé Vasánits Anikó .....	129



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szeretlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;  
telefon: 372-2911, fax: 372-2592; e-mail: [mkf@chem.elte.hu](mailto:mkf@chem.elte.hu)

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta  
telefon: 201-6883; e-mail: [androsits@mke.org.hu](mailto:androsits@mke.org.hu)

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400,- forint, közületeknek 5000,- forint.

Közleményeink kivonatosan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.  
A folyóiratot az MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)  
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

**Index: 25.540**

**HU ISSN 1418-9933**

