Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

121. ÉVFOLYAM, 2015

4

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 121. évfolyam, 4. szám 117-164. oldal, 2015

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 érdeklődök 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 + féloldalas 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 kézirat elkészítését segítő mintafájlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

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

121. évfolyam, 4. szám, 2015.

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, Szilágyi László, Wölfling János

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Nagy Tibor Zsigmond

TARTALOMJEGYZÉK

A főszerkesztő előszava 119

ELŐADÁSOK

E. Kövér Katalin: Mágneses magrezonancia (NMR) módszerek fejlesztése és alkalmazása: molekulák szerkezetmeghatározása és biomolekuláris kölcsönhatások jellemzése 120

KÖZLEMÉNYEK

Balázs Tímea, Csesztregi Tamás, Nagy Júlia, Szoldán Zsolt, Vakli Katalin, Veress Tibor: Röntgen-fluoreszcens (XRF) spektroszkópia alkalmazási lehetőségének tanulmányozása marihuána és hasis minták összehasonlító vizsgálatához 128

PhD ÖSSZEFOGALÓK

Keglevich Péter, Hazai László, Kalaus György, Szántay Csaba: Új, daganatellenes hatású, ciklopropángyűrűt tartalmazó vinblasztinszármazékok előállítása 136

Pongrácz Péter: Platina-katalizált hidroformilezési reakciók vizsgálata 142

Kiss Nóra Zsuzsa: Alkil-foszfinátok és foszfinamidok szintézise mikrohullámú körülmények között 147

CONTENTS

Foreword from the editor-in-chief 119

LECTURES

Katalin E. Kövér: Development and applications of nuclear magnetic resonance (NMR) methods: Structure determination and characterisation of biomolecular interactions... 120

PAPERS

Tímea Balázs, Tamás Csesztregi, Júlia Nagy, Zsolt Szoldán, Katalin Vakli, Tibor Veress: Study of applicability of X-ray fluorescence spectroscopy for analysis of marijuana and hashish samples for comparative purposes 128

PhD SUMMARIES

Péter Keglevich, László Hazai, György Kalaus, Csaba Szántay: Synthesis of new vinblastine derivatives with antitumor activity containing a cyclopropane ring 136

Péter Pongrácz: Investigations on platinum-catalysed hydroformylation reactions 142

Nóra Zsuzsa Kiss: The synthesis of phosphinates and phosphinic amides; Environmentally friendly approaches 147

Bagi Péter, Fogassy Elemér, Keglevich György: Öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválása és hasznosítása ligandumként..... 152

Péter Bagi, Elemér Fogassy, György Keglevich: The resolution of five- and six-membered P-heterocycles and their application as ligands..... 152

A KÖZELMÚLT KIEMELKEDŐ MAGYAR KÉMIKUSAI

Liptay György: Paulik testvérek 156

Medzihradszky Kálmán: Egy nagy magyar peptidkémikus. Rendhagyó megemlékezés Bajusz Sándorról..... 160

EMINENT HUNGARIAN CHEMISTS IN THE RECENT PAST

György Liptay: The Paulik brothers..... 156

Kálmán Medzihradszky: An outstanding Hungarian expert of peptide chemistry. Irregular commemoration about Bajusz Sándor 160

Tisztelt Előfizetők és Olvasók!

Kezükbe adjuk a megújult *Magyar Kémiai Folyóirat* tizenharmadik, s létrejötte óta immár 121. évfolyamának negyedik, utolsó számát. A szerkesztőbizottság továbbra is szeretné megőrizni, s ha lehet emelni a folyóirat szakmai színvonalát, és így teljesíteni legfőbb célkitűzését, a magyar kémiai szaknyelv ápolását, folyamatos korszerűsítését és továbbadását a szakmai utánpótlásnak, hozzáférhetővé tételét azon honfi-, s egyben pályatársaink számára, akik a környező országokban más nyelven tanulták a kémiát, más nyelvet használnak a mindennapi szakmai tevékenységükhöz, illetve más nyelven olvassák a szakirodalmat.

Ebben az évben is tovább folytattuk a legfontosabb magyarországi kémiai kutatóhelyek bemutatását, ezúttal a 2015/2-3 kettős számban az átszervezett, új épületbe költözött MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémia Intézetében folyó kutatásokat ismertető közlemények kaptak helyet. Az akadémiai székfoglalók sorában, ebben az évben *E. Kövér Katalin* levelező tag előadását tettük közzé. A közelmúlt kiemelkedő eredményeket elérő, kiváló magyar kémikusait bemutató sorozatunkat is folytattuk. *Liptay György* professzornak a hungarikumnak tekinthető, széles körben elterjedt és használatos, s nagy sikert aratott termogravimétert megalkotó testvérpár szakmai életútját ismertető írása és *Medzihradszky Kálmán* akadémikusnak a közelmúltban elhunyt nagyszerű peptid-kémikus, Bajusz Sándor kutatói pályafutását és kiemelkedő eredményeit áttekintő megemlékezése gyarapította e sorozatunk arcképcsarnokát.

A Tudomány Ünnepe rendezvénysorozat keretében a Kémiai Tudományok Osztálya „Ezerarcú szénhidrátok”elnevezésű előadói ülésének előadásait a 2015/1 számban publikáltuk. Köszönet illeti a szám előkészítéséhez nyújtott segítségért *Somsák Lászlót*. Örvendetes, hogy a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem négy PhD-értekezés összefoglalóját publikálta a 2015/4 számban, s ez elsősorban a témavezetők, *Huszthy Péter* és *Keglevich György* professzorok érdeme. Bízom benne, hogy a jó példát a többi kémiát is oktató magyar egyetem is követi.

A lap szerkesztősége és a magam nevében szeretnék köszönetet mondani a kettős lapszám vendég-szerkesztőinek *Szépvölgyi Jánosnak*, az MTA TTK AKI igazgatóhelyettesének és *Tóth Rita Csillának*, az intézet munkatársának, közreműködésükért.

Hagyományosan szeretném köszönetem kifejezni a kéziratokat elbíráló szakembereknek önzetlen és alapos munkájukért. A 121. évfolyam füzeteiben megjelent közleményeket az alább felsorolt kollégáink lektorálták:

Bényei Attila, Biczók László, Csámpai Antal, Czigány Tibor, Dibó Gábor, Erdőhelyi András, Fodor Lajos, Hajós György, Hohmann Judit, Horváth Attila, Inzelt György, Karger-Kocsis József, Kéki Sándor, Kiss Tamás, Láng Győző, Marosi György, Martinek Tamás, Nagy Noémi, Notheisz Ferenc, Révész Piroska, Salma Imre, Schay Zoltán, Szepes László, Zsuga Miklós.

Hálásan megköszönöm, az egész magyar kémikus társadalom nevében, a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya anyagi támogatását, amellyel a folyóirat megjelentetéséhez hozzájárult, a publikációk szerzőinek, hogy kéziratait közlését folyóiratunktól kérték, a lap előfizetőinek és olvasóinak a *Magyar Kémiai Folyóirat* iránti bizalmukat és támogatásukat.

Sohár Pál
főszerkesztő

Mágneses magrezonancia (NMR) módszerek fejlesztése és alkalmazása: molekulák szerkezetmeghatározása és biomolekuláris kölcsönhatások jellemzése*

E. KÖVÉR Katalin**

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

A mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia egyedülálló potenciálját kémiai szerkezeti problémák megoldására a kémikusok már néhány évvel a jelenség első észlelése (F. Bloch, E. M. Purcell, 1946) után felismerték. Széles körű gyakorlati alkalmazására – a módszer viszonylagos kis érzékenysége miatt – viszont még sokáig nem került sor. Az érzékenység növelésében áttörést eredményezett az impulzus Fourier-módszer bevezetése, a stabil szupravezető mágnesek megjelenése, majd a hűtött mérőfejek alkalmazása az ezredforduló környékén. Mindezekkel párhuzamosan a mai napig töretlenül folynak NMR méréstechnikai fejlesztések, amelyek hajtóereje az elmúlt évtizedek alatt mit sem változott: elsődleges cél az érzékenység és a spektrális felbontás javítása, valamint a spektrumok kiértékelését zavaró jelek, nem kívánt moduláló hatások kiszűrése, ezáltal az alkalmazások kiterjesztése biomolekulák szerkezetének vizsgálatára.

E célkitűzésekhez kapcsolódva kutatócsoportunk az elmúlt évtizedekben jelentős eredményeket ért el olyan új NMR módszerek fejlesztésében, amelyek alkalmasak a molekulák szerkezeti és dinamikai paramétereinek érzékeny, pontos és megbízható meghatározására, valamint felhasználhatók komplex molekuláris kölcsönhatások atomi szintű vizsgálatára is. Hogy ezekről az eredményekről itt beszámolhatok köszönettel tartozom azoknak, akik ehhez a feltételeket – az NMR szerkezetkutatások Debrecenben történő meghonosítása révén – biztosították.

A debreceni NMR története 1971-re nyúlik vissza, amikor néhai Bognár Rezső akadémikus felismerve az NMR spektroszkópia alkalmazásának jelentőségét kémiai szerkezeti problémák megoldására megbízta fiatal kollégáját, Szilágyi Lászlót – aki akkor tért vissza strasbourgi tanulmányútjáról, ahol a későbbi Nobel-díjas Jean-Marie Lehn laboratóriumában mélyítette el ismereteit az NMR módszer területén – a laboratórium megszervezésével és működtetésével. Így 1971-ben megkezdte működését az ország első 100 MHz-es NMR spektrométere Debrecenben. A következő mérföldkő a debreceni NMR történetében 1981 volt. Ekkor helyezték üzembe az ország első szupravezető mágnessel üzemelő spektrométerét, ami Bognár Rezső, Makleit Sándor, Nánási Pál és Lipták András professzorok, a Szerves Kémiai és Biokémiai Tanszék akkori vezetőinek támogatásával került beszerzésre. Azt követően 1995-ben következett be jelentős előrelépés a debreceni NMR laboratórium műszerállományban az ország első 500 MHz-es spektrométere üzembe helyezésével. A spektrométerek 2008-ban történt jelentősebb felújítása tette lehetővé, hogy a debreceni NMR laboratórium egy FP7-es pályázat keretében négy éven keresztül európai mérésszolgáltató központként is működött. A debreceni NMR 40 éves történetéről részletesebben olvashatnak a Magyar Kémiai Folyóirat számára készített összefoglaló tanulmányban.[1]

1981-ben, Batta Gyulával gyakorlatilag egyidőben kapcsolódtam be az NMR laboratórium kutató- és oktató munkájába, és attól kezdve foglalkozom NMR módszerek fejlesztésével és azok különböző szerkezeti problémák megoldására történő alkalmazásával.

Az NMR spektroszkópia sikere elsősorban annak tulajdonítható, hogy a molekulák szerkezetéről és mozgási jellemzőiről folyadék fázisban, atomi felbontásban képes egyidejűleg információt adni. Ezen sajátságok vizsgálata számos NMR paraméter mérésével történik, amelyek meghatározására egy- és többdimenziós NMR módszerek sokaságát dolgozták ki napjainkig. Ezen módszerek halmaza egy nyitott halmaz, amely egyrészt új módszerekkel, valamint a meglévők továbbfejlesztésével bővíthető. Az elmúlt évtizedek alatt ezt a halmazt néhány elemmel – új kísérletekkel – mi is gazdagítottuk.

A metodikai fejlesztések elsődleges célja az NMR paraméterek pontos, megbízható és lehetőleg gyors meghatározása. Ezzel összhangban kutatócsoportunkban olyan új kísérleteket terveztünk/tervezünk, amelyek az érzékenység növekedését, a spektrális felbontás javulását, a nem kívánt, zavaró kölcsönhatások kiküszöbölését, az összes hasznos jel (mágnesezettség) detektálását, valamint a spektrumok kiértékelését zavaró jelek hatékony kiszűrését eredményezik. Mindezt a kísérleteket felépítő szekvencia-építőelemek (modulok) megfelelő összekapcsolásával, tervszerű kombinálásával értük el.

Az elmúlt 30 évben a módszerfejlesztési kutatásokat három fő területen végeztük:

1. Új, érzékeny módszereket dolgoztunk ki az NMR szerkezeti paraméterek: skaláris spin-spin csatolási állandó, valamint maradék dipoláris csatolási állandó pontos mérésére.

2. Az NMR relaxációs dinamikai módszert továbbfejlesztve új kísérleteket dolgoztunk ki az NMR dinamikai paramérerek meghatározására: a heteronukleáris relaxációs sebességek, relaxációs interferencia kölcsönhatások vizsgálatára, valamint homo- és heteronukleási NOE mérésére.

3. Az utóbbi években új, érzékeny módszereket fejlesztettünk ki és vezettünk be a molekuláris kölcsönhatások vizsgálatára.

* A közlemény E. Kövér Katalin az MTA levelező tagja 2013. december 10-én tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.

** e-mail: kover@science.unideb.hu

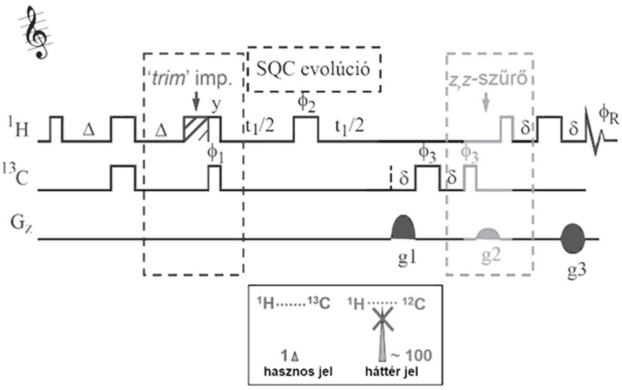
Az alábbiakban mindhárom témában elért eredményeinkről – egy-egy példán keresztül, a teljesség igénye nélkül – szeretnék ízelítőt adni.

I. NMR szerkezeti paraméterek – homo- és heteronukleáris spin-spin csatolási állandó mérése

Az NMR spektrumból kiolvasható két legfontosabb paraméter a *kémiai eltolódás és a spin-spin csatolási állandó*. A kémiai eltolódás a rezonanciajel helyét adja meg a spektrumban, értéke az atommag elektron (kémiai) környezetétől függően más és más lesz. A rezonanciajelek a magok között – kémiai kötésen keresztül – működő, elektron-közvetített spin-spin csatolásnak köszönhetően felhasadnak és finomszerkezettel rendelkező multipletteket adnak. A multiplett vonalainak távolsága (Hz-ben) adja meg a kölcsönhatás erősségét jellemző csatolási állandót.

A csatolási állandó (J) fontos információt ad a molekulák téralkatáról, azaz konformációjáról. A háromkötéses proton-proton csatolási állandó és a megfelelő torziós szög közötti összefüggést leíró, Martin Karplus által (1959-ben, még az NMR hőskorában) elméleti úton megalkotott egyenlet, hihetetlen népszerűségre tett szert a molekulaszerkezeti kutatásokban. Az 1963-ban Journal of the American Chemical Society-ben közölt cikke a folyóirat történetében a 17. legtöbbet idézett közlemény.

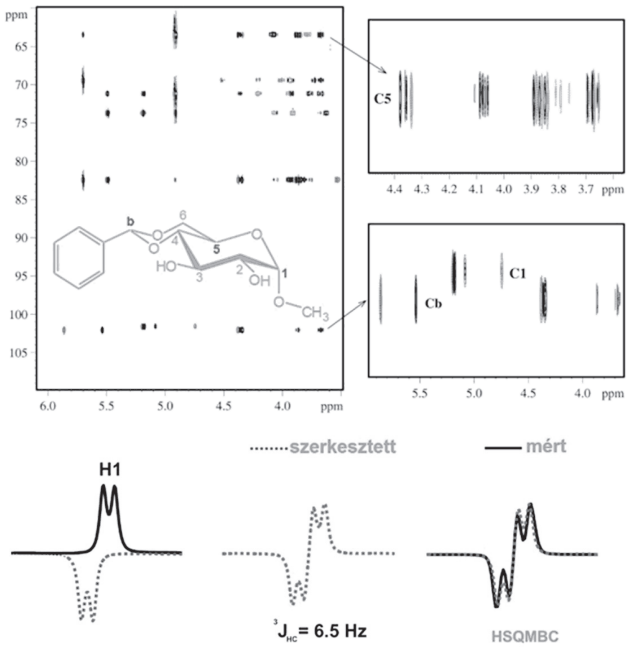
Az elmúlt években több új, érzékeny, egy- és kétdimenziós NMR kísérletet fejlesztettünk ki a fontos szerkezeti információt hordozó homo- és heteronukleáris csatolások pontos és gyors meghatározására, és különböző bonyolultságú molekulán végzett mérésekkel bizonyítottuk a javasolt módszerek alkalmazhatóságát. A homonukleáris proton-proton csatolási állandó mérésére a gradiens TOCSY kísérlet fázisérzékeny változatát javasoltuk. A kísérlet eredményeként kapott tisztán abszorpciós fázisú multiplettek analízisével a csatolási állandó ($J_{H,H}$) értéke pontosan meghatározható.[2]



1. Ábra. A többkötéses heteronukleáris csatolási állandó mérésére kifejlesztett HSQMBC-kísérlet 'kottája'.

A heteronukleáris csatolási állandó ($^{1,n}J_{H,X}$) mérésére több módszert is kifejlesztettünk. Protonált X (például ^{13}C-H, ^{15}N-H) atom esetén a heteronukleáris eltolódás korreláción alapuló HSQC-TOCSY,[3] illetve a homonukleáris eltolódás korreláción alapuló X(ω1)-szerkesztett TOCSY gradiens kísérletek növelt-érzékenységű és fázisérzékeny változatait javasoltuk.[4] Az utóbbi években sikerült egy olyan – általánosabban alkalmazható – módszert is kidolgoznunk, amivel mind a protonált, mind a nem-protonált heteroatomok többkötéses (távolható) csatolásai egyaránt mérhetők.[5] A javasolt HSQMBC (*Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation*) kísérlet tulajdonképpen a HSQC kísérlet többkötéses heteronukleáris csatolásokra optimalizált megfelelője. A kísérlet 'szekvencia-kottája' az *1. ábrán* látható.

A kiemelt szekvencia építőelemeknek (tisztító 'trim' impulzus, z,z-szűrő) köszönhetően a kísérlet hatékonyan elnyomja a nem kívánt, nagy intenzitású 'háttér' protonjelet. Ez szén esetén – figyelembe véve az NMR-aktív szén-13 izotóp 1%-os természetes izotópgyakoriságát – a hasznos jelnek közel 100-szorosa. A módszer további előnye, hogy a kísérlet eredményeként többnyire tisztán abszorpciós fázisú multiplettek kapunk, amikből a meghatározni kívánt csatolási állandók a multiplettek manuális vagy számítógépes illesztésével pontosan kiolvashatók. Továbbá a multiplettek fázismintázata alapján a csatolás előjele is meghatározható, amint ezt a *2. ábrán* egy glükóz-származék példáján szemléltetem.

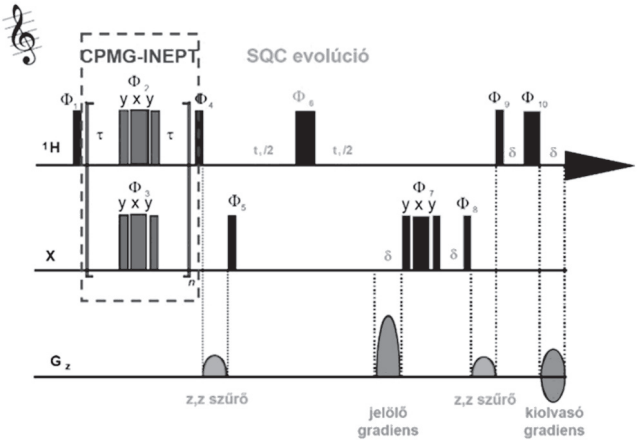


2. Ábra. Heteronukleáris $^{1,n}J_{H,X}$ csatolási állandó mérése egy glükóz-származékon. A H1-C5 HSQMBC-multiplett analízisével meghatározott csatolási állandó, $^3J_{H1,C5}$ = 6.5 Hz.

A kinagyított két spektrumrészleten jól látható az egy- és többkötéses korrelációs csúcsok finomszerkezete (a különböző fázisú jelek különböző színnel vannak jelölve). A szerkesztett (számított) és mért HSQMBC-multiplettek jó egyezése igazolja a meghatározott csatolási állandó pontosságát és megbízhatóságát.

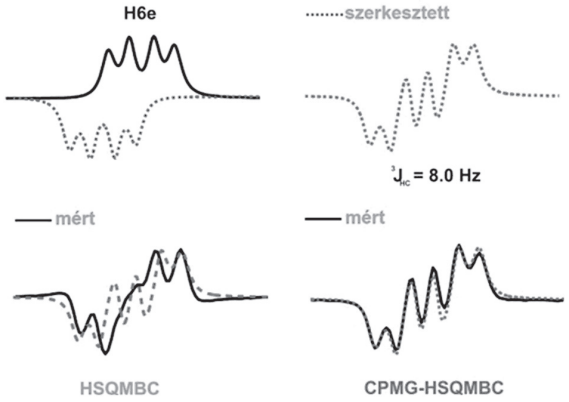
Összetettebb ^{1}H multiplettek és nagy proton-proton csatolás esetén – ez szénhidrátoknál gyakran előfordul – azt tapasztaltuk, hogy a HSQMBC-multiplettek a proton-proton csatolás evolúciója miatt torzulnak, és emiatt a heteronukleáris csatolási állandó mérése bizonytalanná válik. Ennek kiküszöbölésére a HSQMBC kísérletet egy új

szekvencia-elem (CPMG-INEPT) beépítésével módosítottuk (*3. ábra*). A CPMG-INEPT blokk hatékonyan elnyomja a zavaró proton-proton csatolási evolúciót, ugyanakkor fenntartja az aktív heteronukleáris csatolás fejlődését.[6]



3. Ábra. A többkötéses heteronukleáris csatolási állandó mérésére kifejlesztett CPMG-HSQMBC-kísérlet 'kottája'.

A CPMG-HSQMBC kísérlet eredményeként tisztán abszorpciós fázisú multipletteket kapunk összetett, többszörös proton-proton csatolással bíró ^{1}H multiplettek esetén is. Ezt a *4. ábrán* az előző glükóz-származék H6e-hez tartozó dupla dublett példáján szemléltetem.

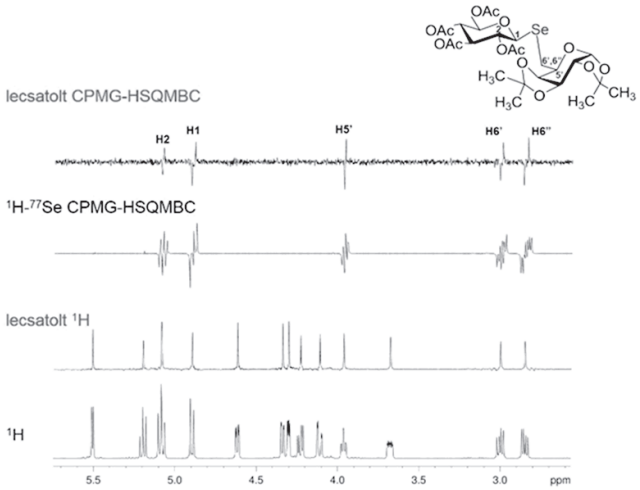


4. Ábra. H6e-hez tartozó torzult HSQMBC- és tiszta fázisú CPMG-HSQMBC multiplettek összehasonlítása.

A módszer széleskörű alkalmazhatóságát számos különböző bonyolultságú molekula (szacharóz, sztrichnin, tengeri baktériumból izolált makrolid) proton-szén (illetve egyéb molekulák proton-nitrogén, proton-foszfor) csatolásainak meghatározásával bizonyítottuk. További módosításoknak köszönhetően olyan magok heteronukleáris csatolásai is mérhetők, amelyek kémiai eltolódása erősen hőfokfüggő (mint például ^{77}Se).[7]

Kutatócsoportunkban, Szilágyi László és munkatársai által szintetizált tio- és seleno-glikozidok enzimgátló aktivitásuknak köszönhetően alkalmasak lehetnek szénhidrát alapú kemoterapeutikumok, szintetikus vakcinák kifejlesztésére. A Se jelenléte ezekben a molekulákban olyan NMR szerkezetvizsgálati lehetőségekre ad módot, amelyek a megfelelő O- vagy S-analógokban nem lehetségesek. Kísérleti adatok valamint elméleti, *ab initio* számítások alapján kimutattuk, hogy a ^{77}Se-^{1}H spin-spin csatolási állandók szélesebb skálán változnak, és érzékenyebbek a konformációra, mint az ^{1}H-^{1}H vagy ^{13}C-^{1}H csatolások, így alkalmasak Se-glikozidok és származékaik konformációs analízisére.[8,9]

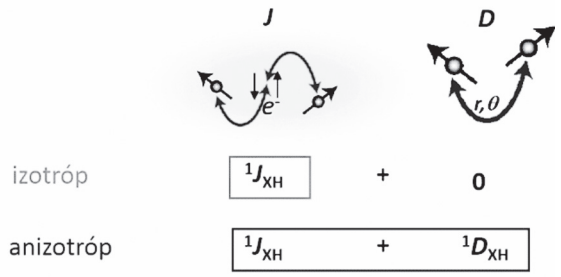
A CPMG-HSQMBC multiplettek analízisét bonyolíthatja az azonos- és ellenfázisú jelek szuperpozíciója miatt esetenként fellépő jelkioltás. A proton-proton csatolás okozta – a jelek azonos fázisú felhasadását eredményező – jelfelhasadás megszüntetésére szélessávú ^{1}H-lecsatolást alkalmaztunk.[10] A lecsatolt CPMG-HSQMBC kísérlet eredményeként kapott ellenfázisú dublettből a heteronukleáris csatolási állandó egyszerűen és pontosan meghatározható (*5. ábra*).



5. Ábra. Seleno-diglikozid proton-csatolt és szélessávú proton-lecsatolt ^{1}H és CPMG-HSQMBC spektrumai.

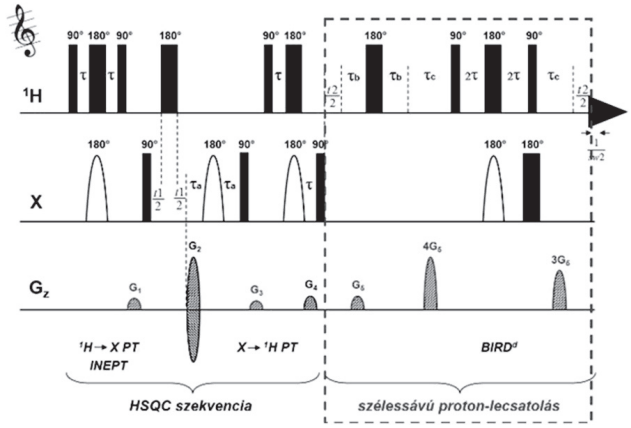
Az utóbbi időkben az NMR spektroszkópia eszköztára tovább bővült a gyengén orientált (pl. folyadékkristályos) rendszerekben mérhető maradék dipoláris csatolásokkal (RDC). A szerkezeti és dinamikai információt hordozó RDC fontos szerepet tölt be biomolekulák – fehérjék, szénhidrátok, nukleinsavak – szerkezetfinomításában.

A távolság (r) és orientáció (Θ) függő dipoláris csatolást a molekulák mozgása skálázza. Így izotróp közegben – teljesen rendezetlen mozgás esetén – a dipoláris csatolás nullára átlagolódik, míg anizotróp fázisban a molekulák részlegesen rendezett mozgása miatt a dipoláris csatolás átlaga nullától különbözik, és a skaláris csatolás nagyságát növeli illetve csökkenti (*6. ábra*).



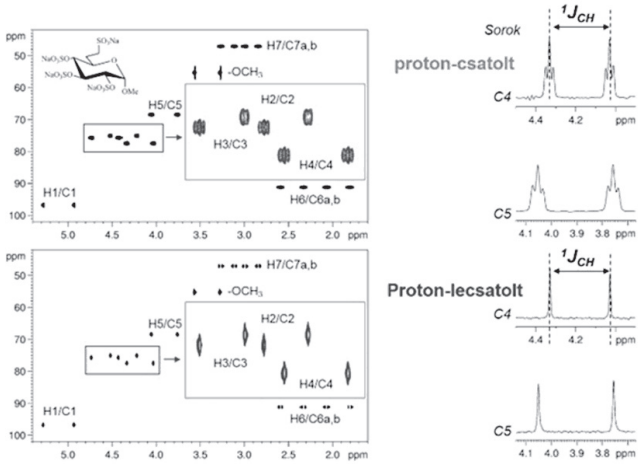
6. Ábra. Skaláris (J) és dipoláris (D) csatolás izotróp és anizotróp fázisban.

Az egykötéses heteronukleáris skaláris és dipoláris csatolások mérésére általában a HSQC-kísérletek – F2- (detektálás) vagy F1- (indirekt) dimenzióban – X-csatolt változatait használják. Mindkét esetben nem kívánt, zavaró modulációk is fellépnek, amelyek bizonytalanná teszik az esetenként csak néhány Hz-nyi RDC effektus mérését.[11,12] A proton-proton csatolás okozta extra jelfelhasadás kiküszöbölésére szélessávú proton-lecsatolást alkalmaztunk (*7. ábra*).[13,14]



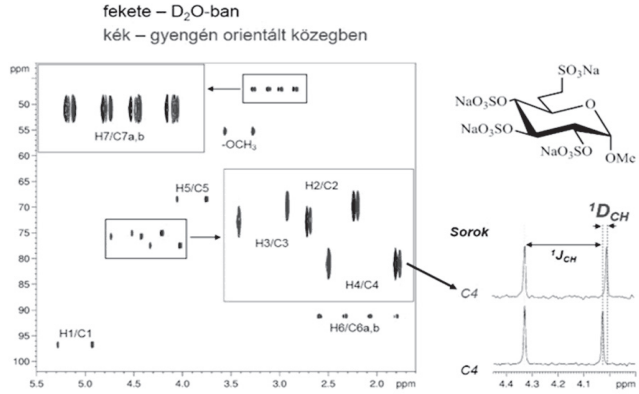
7. Ábra. Szélessávú proton-lecsatolt, detektálás ideje alatt (*F*2-dimenzióban) X-csatolt HSQC kísérlet 'kottája'.

A proton-lecsatolás eredményeként **éles dubletteket** kapunk, amikből a kívánt csatolási állandók ($^1J_{H,X}$) egyszerűen meghatározhatók (*8. ábra*), egyben lehetőséget adva az orientált közeg által előidézett kis RDC effektus ($^1D_{H,X}$) pontos mérésére is (*9. ábra*).

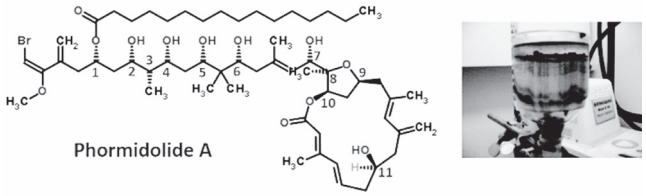


8. Ábra. Hagyományos, F2-dimenzióban ^{13}C-csatolt HSQC spektrum (fent), és a megfelelő szélessávú proton-lecsatolt HSQC spektrum (lent). Két szénatomhoz (C4, C5) tartozó multiplettek a 2D spektrumoktól jobbra láthatók.

Végezetül egy bonyolultabb szerkezetű, tengeri baktériumból izolált, poliol-típusú természetes vegyület – phormidolide-A (*10. ábra*) – NMR-paramétereken alapuló szerkezetmeghatározását mutatom be.

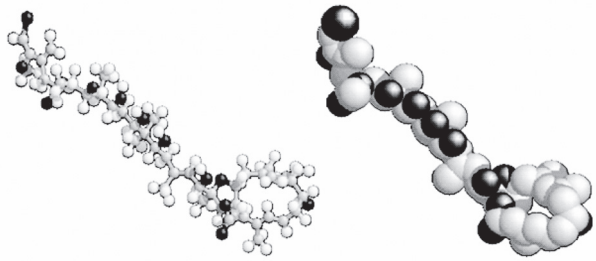


9. Ábra. Szélessávú proton-lecsatolt, *F*2-dimenzióban ^{13}C-csatolt HSQC spektrum izotróp (D_2O) és anizotróp közegben. Az RDC ($^1D_{CH}$) meghatározását a C4-szénatomhoz tartozó dubletten szemléltetem.



10. Ábra. Tengeri baktériumból (cyanobacteria) izolált, rákellenes hatással rendelkező makrolid.

Az előzőekben említett kísérletekkel mért homo- és heteronukleáris csatolások alapján sikerült megállapítanunk a molekulában található 11 királis szénatom relatív konfigurációját. A molekula háromdimenziós (3D) szerkezetének meghatározásához a skaláris csatolásokon kivül a ROESY-spektrum alapján becsült proton-proton távolságokat is felhasználtuk. A valamennyi NMR-korlát (kényszerfeltétel) felhasználásával számolt legkisebb energiájú szerkezet a *11. ábrán* látható.

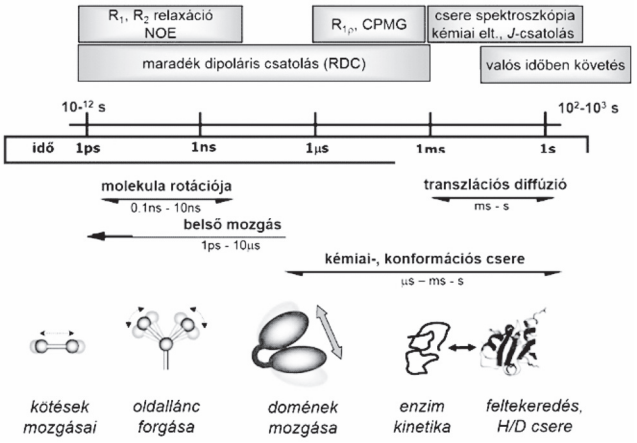


11. Ábra. Phormidolide-A NMR-korlátok alapján számított legkisebb energiájú 3D szerkezete.

II. NMR és dinamika kapcsolata

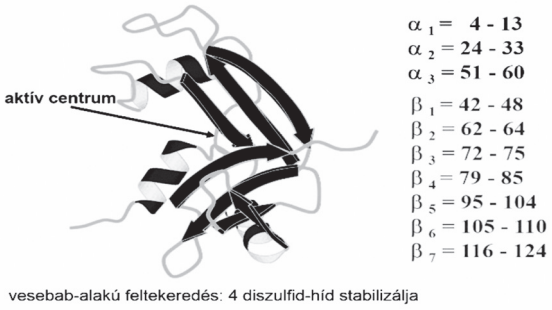
Az NMR módszer erőssége abban rejlik – és ebben vitathatatlanul verhetetlen –, hogy nemcsak a molekulák statikus szerkezetéről, hanem az igen széles (ps – perc/óra, 15 nagyságrend!) tartományban történő molekuláris mozgásokról is képes információt adni atomi szintű felbontásban. A különböző időablakban zajló molekuláris mozgások (dinamika) felderítése fontos adalékul szolgálhat például a felismerési folyamatok atomi/molekuláris szintű megértéséhez, vagy a fehérjék 3D szerkezetének

kialakulásának illetve megszűnésének – feltekeredésének/ kitekeredésének – megértéséhez. A tanulmányozni kívánt mozgás időskálájától függően más és más NMR módszert alkalmazunk a dinamika vizsgálatára (*12. ábra*).



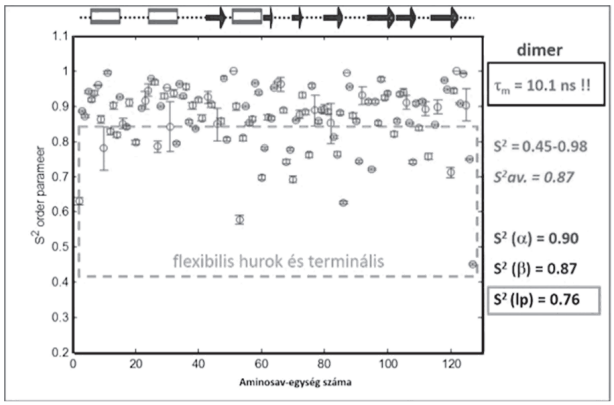
12. Ábra. A különböző molekuláris mozgások időablaka és a vizsgálatukra alkalmas NMR módszer(ek).

Mivel az NMR relaxáció forrása a molekulák véletlenszerű, rendezetlen (random) rotációja által keltett fluktuáló elektromágneses tér, így nem meglepő, hogy a ^{15}N- és/ vagy a ^{13}C-magok relaxációs idejét (sebességét) mérve – kiegészítve a kereszt-relaxációtól függő egyensúlyi X{^{1}H} NOE-val, valamint a változatos CSA/DD relaxációs interferencia mérésekkel – képet kaphatunk egyrészt a molekulák globális és belső dinamikájáról, másrészt az anizotróp kémiai eltolódás (CSA) nagyságáról és orientációjáról is. A Lipari-Szabó féle NMR relaxációs dinamikai módszer kiterjesztésével[15] meghatároztuk több fehérje, köztük a humán tumorterápiában ígéretesnek mutatkozó hasnyálmirígy ribonukleáz (HP-RNáz) (*13. ábra*) biológiai funkciójához kapcsolódó mozgási és aggregációs sajátságait.[16,17]



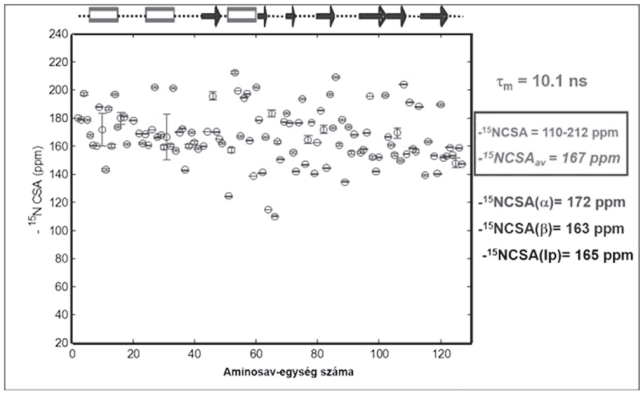
13. Ábra. Humán hasnyálmirigy ribonukleáz (HP-RNáz) NMR-szerkezete.

Az általunk kiterjesztett NMR relaxációs dinamikai modellt alkalmazva egyértelműen igazoltuk, hogy a különböző másodlagos szerkezeti elemek (α-hélix, β-redő) belső flexibilitása eltérő (*14. ábra*). A számított globális korrelációs idő (τ_m = 10,1 ns) alapján valószínűsíthető, hogy a fehérje dimerizálódik, amit a diffúziós NMR (DOSY) és az ultracentrifugás mérések is megerősítettek.



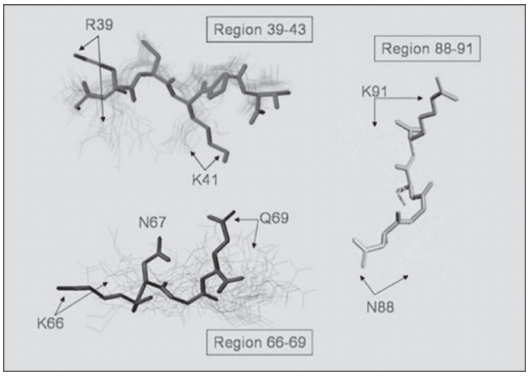
14. Ábra. Humán hasnyálmirigy ribonukleáz (HP-RNáz) ^{15}N-relaxációs sebességekből számolt rend paraméterei (S^2) az aminosav szekvencia mentén.

A ^{15}N CSA átlagértéke (-167 ppm) megfelel az irodalomban elfogadottnak, viszont a szekvencia függvényében jelentős különbségek figyelhetők meg (110-210 ppm tartományon belül változnak), valamint a másodlagos szerkezetekre kapott átlagértékek is jelentős eltérést mutatnak (*15. ábra*).



15. Ábra. Humán hasnyálmirigy ribonukleáz (HP-RNáz) ^{15}N CSA értékeinek változása az aminosav szekvencia függvényében.

Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a biológiai aktivitásért felelős hurok-régiók a μs-ms időskálán flexibilisek, egymásba alakuló konformerek sokaságával jellemezhetők (*16. ábra*). Feltehető, hogy a fehérjének ez a belső molekuláris mozgása – flexibilitása – fontos szerepet játszik a biológiai funkció alapjául szolgáló molekuláris felismerésben, továbbá valószínűsíti a konformáció szelekciós modellen alapuló felismerést.

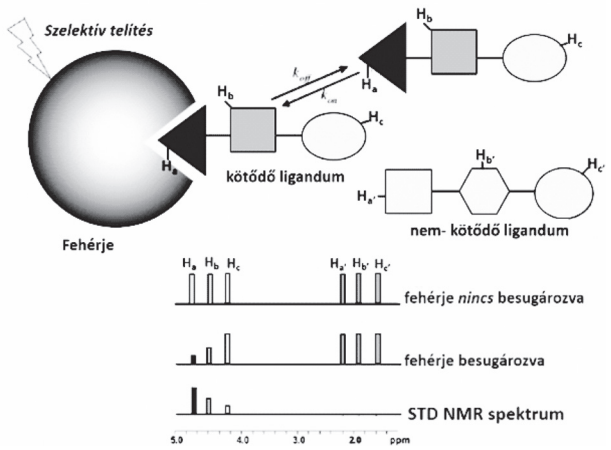


16. Ábra. A biológiai aktivitásért felelős hurok-régiók flexibilitása.

III. Molekuláris kölcsönhatások NMR vizsgálata

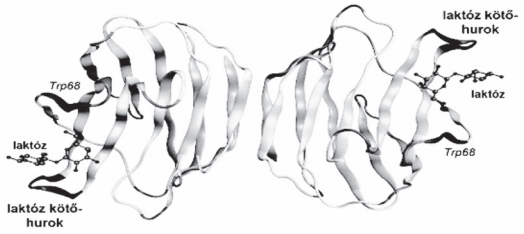
Az NMR spektroszkópia a molekuláris felismerésért felelős fehérje-ligandum kölcsönhatások vizsgálatának is rendkívül hatékony és sokoldalúan alkalmazható kutatási eszköze. Attól függően, hogy a ligandum kis affinitással (K_d nagyobb mint 10^{-5}), vagy nagy affinitással (K_d kisebb mint 10^{-8}) kötődik a fehérjéhez eltérő stratégiát kell alkalmazni a kötődés vizsgálatánál. Kis affinitású ligandumok – azaz gyenge kölcsönhatás – esetén, az ú.n. ligandum-detektáláson alapuló módszereket használjuk. Ilyenkor a nagy feleslegben alkalmazott ligandum jelén mérjük a fehérjével való kölcsönhatás eredményeként bekövetkező változást, például a jelintenzitás, relaxációs sebesség és/vagy diffúziós állandó változását. A ligandum detektáláson alapuló kísérletek legnagyobb előnye, hogy általában gyorsak, nem igényelnek költséges izotópjelzését, a fehérje méretére vonatkozólag nincs felső határ, sőt minél nagyobb fehérje annál nagyobb az effektus, és a vizsgálatokhoz többnyire kis (10-50 μM) fehérje koncentráció is elegendő. A kísérletek eredményeként információt kaphatunk a ligandum kötésben résztvevő csoportjairól, a kötött ligandum biológiailag aktív konformációjáról, valamint a kölcsönhatás erősségéről, illetve annak specifikus vagy nem-specifikus jellegéről is.

A ligandum-detektáláson alapuló módszerek közül a telítés-átviteli (STD) kísérlet messze a legnépszerűbb.[18-21] A kísérlet lényegét a *17. ábrán* szemléltetem. A fehérje proton-átmeneteit szelektíven besugározva (telítve), a telítés hatása a kölcsönhatás révén áttevődik a ligandumra is, és annak jelintenzitás változását eredményezi. Minél közelebb kerül a ligandum a fehérje kötőhelyéhez, illetve az ott lévő H-atomokhoz, annál erősebb lesz a telítés-átviteli effektus. A nem-kötődő ligandumra viszont nincs hatása a besugárzásnak. A kötődő ligandum jelintenzitás-változását differencia kísérlettel mérjük, ehhez két kísérletet végzünk – egyiket fehérje-besugárzással, a másikat pedig anélkül. A kísérletek eredményeként kapott két spektrum különbsége az STD-spektrum, amelyben csak az a ligandum ad jelet, amely kötődik a fehérjéhez.



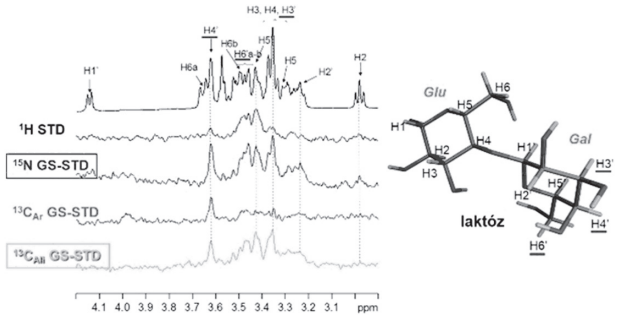
17. Ábra. A telítés-átvitel differencia (Saturation Transfer Difference, STD) kísérlet sémája.

A klasszikus ^{1}H STD kísérletek alkalmazását megnehezíti vagy esetenként teljesen kizárja a hasonló kémiai szerkezetű ligandumok, vagy a ligandum és fehérje proton rezonanciajeleinek átfedése. Például több hasonló ligandummal végezve kompetíciós titrálást, az STD jelek hozzárendelése és kvantitatív kiértékelése a jelátlapolások miatt nem adható meg egyértelműen. Amikor viszont a fehérje és a ligandum rezonanciajelei vannak átfedésben, akkor a hagyományos STD kísérlettel a fehérje átmenetei nem telíthetők szelektíven. Mindkét probléma megoldására javasoltunk megoldást: egyrészt izotóp-szelekción,[22] másrészt ^{1}H-(^{15}N/^{13}C) csoport-szelektív (GS) telítésen[23] alapuló STD kísérletek kifejlesztésével. Ez utóbbi esetén egy olyan hatékony telítési módszert alkalmaztunk, amivel a ^{15}N- és/vagy ^{13}C- izotóppal jelölt fehérje valamennyi izotópjelölt-proton átmenete egyidejűleg és hatékonyan telíthető még abban az esetben is, amikor a ligandum rezonanciajeleivel teljes az átfedés. A módszer további előnye, hogy a 'közvetlen' (direkt) telítés révén a fehérje azon flexibilis kötő-régiói is hatékonyan telíthetők, amelyeknél a spin-diffúzión alapuló telítés a régió mozgékonysága miatt nem hatékony. A GS-szekvencián alapuló telítés 'kémiai szelektivitása' – azaz a fehérje (^{15}N)-H, (^{13}C)-alifás illetve -aromás H-jeinek szelektív gerjesztése – lehetővé teszi a ligandum-fehérje kölcsönhatás révén kialakuló komplex szerkezeti jellemzőinek a fehérje oldaláról való feltérképezését és pontosabb megismerését is. A módszer alkalmazását a galektin 1 és laktóz kölcsönhatás vizsgálatának példáján keresztül szemléltetem (*18-20. ábra*).[24]



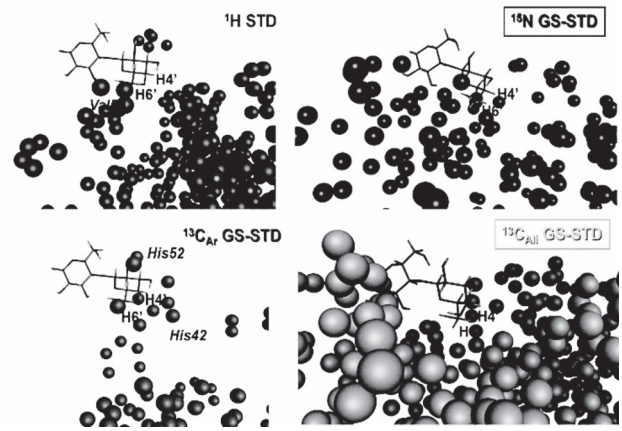
18. Ábra. Galektin 1 (Gal-1) a *β*-galaktozid-kötő fehérjék csoportjába tartozik (29 kDa). Tumorellenes terápiában ígéretes célfehérjeként tartják számon. Martinek Tamás és munkatársai (Szeged) ^{15}N relaxációs mérések és molekula dinamikai szimulációk alapján bizonyították, hogy a laktóz kötőhurok flexibilis.

A ^{15}N- és ^{13}C-izotóppal jelölt fehérjén végzett STD-kísérletek eredményei a *19. ábrán* láthatók. Megfigyelhető, hogy különböző fehérje telítési szekvenciát alkalmazva – metil-hidrogéneket, (^{15}N)-H/H_2-t, (^{13}C)-ArH-t, vagy (^{13}C)-alifásH-t telítve – a kapott STD-spektrumokban a jelek intenzitása jelentősen különbözik. Megállapítható továbbá, hogy a laktóz galaktóz egységén általában nagyobb a mért STD effektus, ami arra utal, hogy a diszacharid a galaktóz felőli részével kötődik a fehérjéhez.



19. Ábra. A Gal-1 és laktóz komplex ^{1}H STD **és** multinukleáris GS-STD spektrumai.

A különböző STD spektrumokban észlelt jelentős intenzitás különbségek magyarázatára a *20. ábrán* az egyes kísérletekben érintett, besugárzott fehérje-protonok szines golyókkal vannak jelölve. Mint látható – összhangban a észlelt STD intenzitásokkal –, a fehérje döntően alifás oldalláncaival **és** NH/NH_2 csoportjaival vesz részt a kölcsönhatásban, azaz a Gal-1 – laktóz komplexben képződésében.



20. Ábra. A különböző STD kísérletek fehérjét érintő 'kémiai szelektivitása'. A pöttyök az adott kísérletben besugárzott fehérje-protonokat jelölik, melyek laktóz körüli 'sűrűsége' befolyásolja a mérhető STD-effektus erősségét.

A bemutatott példán kivül számos további szénhidrát-, peptid- és polifenol-származék fehérjékhez történő kötődését jellemeztük STD NMR kísérlettel.[18-21]

Összefoglalás

Az NMR spektroszkópia immár közel hetvenéves története bizonyította, hogy ez a technika a molekulák szerkezetének, mozgási jellemzőinek és a molekuláris kölcsönhatások vizsgálatának rendkívül hatékony kutatási eszköze. Ezért talán minden elfogultság nélkül mondhatjuk, hogy az NMR spektroszkópia a szerkezetvizsgáló módszerek 'piramisát' mintegy megkoronázza (*21. ábra*).

21. Ábra. A szerkezetvizsgáló módszerek 'piramisa'.

Az utóbbi években az NMR egyre növekvő szerepet tölt be biopolimerek (fehérjék, nukleinsavak) szerkezetének és mozgásának atomi szintű leírásában is. A mai napig több mint 10 000 NMR szerkezetet töltöttek fel a fehérje (PDB) adatbázisba. Mivel pontos és megbízható adatokkal szolgál a szerkezet-dinamika-biológiai hatás összefüggéseinek felderítéséhez, ezért hozzájárul új, hatékony és nagy specificitású gyógyszerhatóanyagok tervezéséhez, kifejlesztéséhez. Az NMR sikertörténete tehát töretlenül folytatódik, és remélhetőleg a 'történet' folytatásának egyre több élvezője és aktív résztvevője lesz.

Köszönetnyilvánítás

Először szeretnék köszönetet mondani ajánlóimnak, Hargittai Magdolna, Blaskó Gábor, Medzihradszky Kálmán és Sohár Pál akadémikusoknak és a Kémiai Osztály tagjainak támogatásukért.

Köszönöm az NMR laboratórium minden munkatársának, volt és jelenlegi hallgatóinak sokoldalú segítségüket, támogatásukat és barátságukat. Szeretnék külön köszönetet mondani Szilágyi Lászlónak, aki tudományos munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és támogatta. Köszönöm a szakmai együttműködést és megtisztelő barátságát. Köszönettel tartozom Batta Gyulának is a több évtizedes, eredményes szakmai együttműködésért és barátságáért.

Köszönöm a bemutatott kutatási témákban valamennyi hazai és külföldi kollégának és társszerzőnek a hatékony együttműködést.

Köszönöm a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék volt és jelenlegi tanszékvezetőinek – Sóvágó Imre és Fábián István professzoroknak –, hogy egy nehéz időszakban a tanszékre befogadtak, a kutató munka feltételeit számomra biztosították, és mindenben támogattak.

Köszönöm a Szerves Kémiai Tanszék volt és jelenlegi tanszékvezetőinek, hogy pályám kezdete óta – több mint 30 éven keresztül – a tanszék tiszteletbeli tagjának tekintenek, és szakmai előmenetelemben támogattak illetve támogatnak.

Köszönettel tartozom a Kémiai Intézet és a Kémia Doktori Iskola vezetőinek és tagjainak a sokoldalú támogatásért és a szakmai együttműködésekért.

Köszönöm az NMR munkabizottság vezetőinek – Tóth Gábor professzornak és ifj. Szántay Csabának – valamint a bizottság minden tagjának, a mindig hasznos és motiváló szakmai programokat, bizottsági üléseket.

Köszönöm a barátoknak, biciklis- és úszótársaknak a sok együtt átélt élményt és kalandot.

Hálásan köszönöm családomnak, hogy szeretetükkel, támogatásukkal és megértésükkel, mindig erőt és biztonságot adtak kutatómunkámhoz. Örök hálával és soha el nem múló szeretettel emlékezem drága Édesapámra és drága Fiamra. A jelen dolgozatot az Ő emléküknek szeretném ajánlani.

Hivatkozások

1. Szilágyi, L.; Kövér, K.; Batta, G.; Bányai, I.; Tóth, I. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2011**, 117, 133-141.
2. Kövér, K.E.; Uhrin, D.; Hruby, V.J. *J. Magn. Reson.* **1998**, 130, 162-168.
3. Kövér, K.E.; Hruby, V.J.; Uhrin, D. *J. Magn. Reson.* **1997**, 129, 125-129.
4. Uhrin, D.; Batta, G.; Hruby, V.J.; Barlow, P.N.; Kövér, K.E. *J. Magn. Reson.* **1998**, 130, 155-161.
5. Williamson, R.T.; Marquez, B.L.; Gerwick, W.H.; Kövér, K.E. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 265-273.
6. Kövér, K.E.; Batta, G.; Fehér, K. *J. Magn. Reson.* **2006**, 181, 89-97.
7. Boros, S.; Kövér, K.E. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, 49, 106-110.
8. Kövér, K.E.; Kumar, A.A.; Rusakov, Y.Y.; Krivdin, L.B.; Illyés, T.-Z.; Szilágyi, L. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, 49, 190-194.
9. Rusakov, Y.Y.; Krivdin, L.B.; Kumar, A.A.; Szilágyi, L.; Kövér, K.E. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, 50, 488-495.
10. Timári, I.; Illyés, T.Z.; Adams, R.W.; Nilsson, M.; Szilágyi, L.; Morris, G.A.; Kövér, K.E. *Chem-Eur J* **2015**, 21, 3472-3479.
11. Kövér, K.E.; Fehér, K. *J. Magn. Reson.* **2004**, 168, 307-313.
12. Fehér, K.; Berger, S.; Kövér, K.E. *J. Magn. Reson.* **2003**, 163, 340-346.
13. Timári, I.; Kaltschnee, L.; Kolmer, A.; Adams, R.W.; Nilsson, M.; Thiele, C.M.; Morris, G.A.; Kövér, K.E. *J. Magn. Reson.* **2014**, 239, 130-138.
14. Kaltschnee, L.; Kolmer, A.; Timári, I.; Schmidts, V.; Adams, R.W.; Nilsson, M.; Kövér, K.E.; Morris, G.A.; Thiele, C.M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15702-15705.
15. Kövér, K.E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **2001**, 150, 137-146.
16. Kövér, K.E.; Bruix, M.; Santoro, J.; Batta, G.; Laurents, D.V.; Rico, M. *J. Mol. Biol.* **2008**, 379, 953-965.
17. El-Joubary, A.; Bruix, M.; Santoro, J.; Cafaro, V.; Scognamiglio, R.; Di Donato, A.; D'Alessio, G.; Kövér, K.E.; Batta, G.; Szilágyi, L.; Rico, M. *J. Biomol. NMR* **1999**, 15, 265-266.
18. Groves, P.; Kövér, K.E.; Andre, S.; Bandorowicz-Pikula, J.; Batta, G.; Bruix, M.; Buchet, R.; Canales, A.; Canada, F.J.; Gabius, H.J.; Laurents, D.V.; Naranjo, J.R.; Palczewska, M.; Pikula, S.; Rial, E.; Strzelecka-Kiliszek, A.; Jimenez-Barbero, J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45, 745-748.
19. Pénzes, K.; Kövér, K.E.; Fazakas, F.; Haramura, G.; Muszbek, L. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **2009**, 7, 627-633.
20. Murthy, B.N.; Sinha, S.; Surolia, A.; Jayaraman, N.; Szilágyi, L.; Szabó, I.; Kövér, K.E. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1758-1763.
21. Kiss, A.; Bécsi, B.; Kolozsvári, B.; Komáromi, I.; Kövér, K.E.; Erdõdi, F. *FEBS J.* **2013**, 280, 612-626.
22. Fehér, K.; Groves, P.; Batta, G.; Jimenez-Barbero, J.; Muhle-Goll, C.; Kövér, K.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17148-17153.
23. Kövér, K.E.; Groves, P.; Jimenez-Barbero, J.; Batta, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11579-11582.
24. Kövér, K.E.; Wéber, E.; Martinek, T.A.; Monostori, E.; Batta, G. *ChemBioChem* **2010**, 11, 2182-2187.

Röntgen-fluoreszcens (XRF) spektroszkópia alkalmazási lehetőségének tanulmányozása marihuána és hasis minták összehasonlító vizsgálatához

BALÁZS Tímea[a], CSESZTREGI Tamás[a], NAGY Júlia[a], SZOLDÁN Zsolt[a], VAKLI Katalin[b] és VERESS Tibor[a*]

[a]*Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet , Pf.: 314/4, 1903 Budapest, Magyarország*

[b]*Joó Katalin Kft., Alkotmány utca 7, 2131 Göd (Alsógöd), Magyarország*

1. Bevezetés

A marihuána nevű kábítószer a legegyszerűbb és legkönnyebben hozzáférhető kábítószernek számít, mivel az alapanyagául szolgáló kender növényhez mind természetes szabadföldről vagy ipari termesztési területről való gyűjtés, illetve célzatos, akár beltéri termesztés útján is könnyen hozzá lehet jutni. A növény marihuána része a szár- és gyökérmentes szárítmány, amelyen belül a kábítószer-hatóanyag, a THC (delta-9-tetrahidrokannabinol) a virágzó és termő ágvégződésekben lévő gyantás részekben van a legnagyobb mennyiségben. A növény gyantás része különválasztva pl. hasisként is ismert a kábítószer-piacon. A kender növénynek (*Cannabis sp.*) több – vadon termő, ipari célokra, illetve kábítószer előállításához nemesített – változata ismeretes, amelyek botanikai jellemzőkben is, de alapvetően a THC-tartalomban különböznek egymástól. A kábítószer előállítására nemesített kender a tenyészidő előrehaladtával növekvő mértékben produkálja a bioszintézis útján – hajtásvégekre vonatkoztatva akár 30-50 %-ot is elérő – THC-tartalmat, míg a vadon termő és ipari célokra nemesített típusok viszonylag kevés THC-t, viszont sok – ugyancsak bioszintézisből származó – kannabidiolt (CBD-t) tartalmaznak. A CBD kábítószer-élvezeti szempontból hatástalan, azonban megfelelő szakértelem és felszerelés rendelkezésre állása esetén THC kábítószer-hatóanyaggá alakítható. Az előzőekben vázoltak magyarázatul szolgálnak arra, hogy a marihuána illetve annak különféle feldolgozott változata (pl. hasis, hasis olaj) miért számít világszerte – és így hazánkban is – a legelterjedtebb kábítószernek. A hasis olaj marihuánából vagy hasisból készített oldószeres extraktum bepárlási maradéka.

A marihuánával kapcsolatos, hatósági engedély nélküli cselekmények – beleértve a termesztést, át- és eladást, tartást, fogyasztást, stb. – bűncselekménynek számítanak a világ országainak túlnyomó részében, köztük Magyarországon is. Hazánkban a marihuánával kapcsolatos bűncselekmények jogi szempontból való súlyosság szerinti minősítésben döntő szerepe van az üggyel összefüggésbe hozható marihuána mennyiség THC-tartalmának, melynek pontos megállapítására a kérdéses anyag lefoglalása, majd azt követő műszeres elemzése útján van lehetőség. A kábítószer-készítmények hatóanyag-tartalom alapján való minősítésén kívül esetenként – különösen bűnelkövetők, illetve bűncselekmények közötti kapcsolatok feltárásához – nagy jelentősége van különböző lefoglalásokból származó készítmények közös vagy eltérő származási eredetének megállapításának. Pl. kérdéses lehet, hogy fogyasztó személyektől lefoglalt marihuánák származhatnak-e ugyanazon kereskedő készletéből lefoglalt nagyobb tételből. Mindezek megállapításához hasznos információként szolgál a kérdéses készítmények kémiai összetétele, amely egyszerűbb esetben a hatóanyag (THC) és az azt kísérő jellegzetes rokonvegyületek – mint pl. CBD, kannabinol (CBN), kannabigerol (CBG), kannabikromén (CBC), valamint ezek sav-származékai – abszolút és relatív mennyiségéből áll, illetve az említett adatok kiegészíthetők a készítmények elemi összetételével is, amely összefüggésben van az előállításhoz használt kender növény termő-területével is. Az említetteken kívül további hasznos paraméter az összehasonlításhoz a biomátrixot alkotó szövetek természetes izotóp összetétele, amelyhez pl. hasznosítható az izotóparány mérő tömegspektrometria is. Az elemi összetétel meghatározásának egyik korszerű lehetősége a röntgen-fluoreszcens spektroszkópia (XRF), amely roncsolás-mentes vizsgálat útján lehetővé teszi további, csak maradandó változtatás alkalmazásával kivitelezhető – egyébként az említett célokra hasznos információt adó – vizsgálatok elvégzését pl. kromatográfia és/vagy tömegspektrometria alkalmazásával. Kémiai összetételen alapuló összehasonlító vizsgálat nyilvánvalóan nem lehet kategorikus megállapításra feljogosító, mert az összes létező készítmény tulajdonsága nem áll rendelkezésre, azonban a hasonlóság mértéke jelentősen súlyozódik azáltal, hogy az a kérdéses készítmények milyen számú paraméterére terjed ki. Néhány egyszerű példát felhozva lehetséges, hogy két marihuána azonos kannabinoid összetételt mutat, azonban jelentősen különbözik azok elemi összetétele pl. a króm-, mangán- és vastartalom tekintetében, ami alapján azok közös tételből való származása kizárható. De előfordulhat az is, hogy az egyező kannabinoid összetételt tíz-tizenöt elem hasonló arányokkal való jelenléte kíséri az összehasonlítandó mintákban. Nyilvánvaló, hogy a jogi szempontból döntést hozók is figyelembe veszik a természettudományos vizsgálatokon alapuló eredményeknél, hogy azok hányféle jellemző egyezésén vagy eltérésén alapulnak.

A kender kannabinoid tartalma alapján sorolható be kábítószerként (drog type) vagy ipari alapanyagként (fiber type).[1,2] A növény hatóanyagon kívüli többi kannabinoid komponensének relatív és abszolút mennyisége alapján következtetni lehet a kábítószer-forrás növény fajtájára, a minta földrajzi eredetére.[3] Dános és munkatársai[4] részletes vizsgálatnak vetettek alá mesterséges körülmények között termesztett vad-, ipari- és hasiskendereket. Megállapításra került, hogy több olyan jellemző (pl. magméret, ezer mag

* e-mail: veresst@orfk.police.hu

súly, cisztolitszőrök egységnyi felületen lévő száma, stb.) vizsgálható viszonylag egyszerű eszközökkel, amelyek hasznos eredményeket szolgáltatnak összehasonlító vizsgálatokhoz.

Hurley és munkatársai[5] különböző eredetű marihuánák hidrogén és deutérium, illetve a szén 13-as és 12-es tömegszámú izotópjai arányát vizsgálták izotóparány mérő tömegspektrometria alkalmazásával. Mind a hidrogén, mind a szén izotópok esetében összefüggést találtak izotóparányok és a földrajzi eredet között.

Coffman és Gentner[6] a termőtalaj és a benne termelt kender levelének elemösszetételét vizsgálták XRF és atomspektroszkópiás módszerekkel. Eredményeik szerint a növényi anyag elemösszetétele összefüggésben van a termőtalajával. Hasonló eredményeket kaptak lengyel kutatók[7] akik közel száz marihuána elemösszetételét határozták meg atomemissziós, valamint atomabszorpciós spektroszkópia alkalmazásával. Az adatok kemometriai módszerekkel való feldolgozása lehetővé tette a vizsgált minták földrajzi származási terület alapján való csoportosítását.

2. A vizsgálatra alkalmazott módszer: röntgen-fluoreszcens (XRF) spektroszkópia

A röntgen-fluoreszcenciás (XRF) analízis roncsolásmentes anyagvizsgálati módszer. Rövid idő alatt el lehet vele végezni anyagminták minőségi és mennyiségi elemzését. A kibocsátott sugárzás intenzitása az elem mennyiségével arányos. Könnyű elemeket tartalmazó mátrix hatása miatt, a kapott intenzitás értékek csak megfelelő mátrixú referenciaanyag birtokában számíthatók át tömegszázalékos koncentrációkra. Az előzőekből következik, hogy a módszer – megfelelő referenciaanyag birtokában – attól függetlenül használható minőségi és mennyiségi elemzésre, hogy a vizsgálandó anyagot alkotó elemek milyen vegyületként vannak jelen. Mivel a megvizsgált marihuána illetve hasis mintákban a mátrix – a mérési technika szempontjából – azonosnak tekinthető, a különböző mintákban kapott intenzitás értékek (kalibráció nélkül) közvetlenül is összehasonlíthatók az egyes elemekre. A mérés többször is elvégezhető, amivel a pontosságot növelni lehet, illetve a vizsgálatot új szempontok szerint – pl. különböző szűrőrendszerek alkalmazásával – másképpen is, pl. bizonyos elemcsoportokra célirányosan is végre lehet hajtani.

3. Célkitűzés

Jelen munkában célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy különböző bűncselekmények kapcsán lefoglalt marihuána és hasis minták XRF módszerrel való vizsgálata alapján a marihuánák, illetve hasisok elemösszetételében van-e olyan különbség, illetve hasonlóság, amelyek értékelése alapján azok közös vagy eltérő származási eredetére vonatkozóan megbízható megállapítást lehet tenni. További – eddig nem ismert – információ tárható fel arra vonatkozóan is, hogy a hasis és marihuána elem-összetétele között van-e számottevő különbség. A vizsgálat alá vont minták részletéből előzőleg nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel kábítószer hatóanyag-tartalom (THC) mennyiségi meghatározás történt, amely adatok, valamint az XRF vizsgálattal kapott elem-összetétel adatok felhasználásával a hatóanyag-koncentráció valamint elemösszetétel jellemzők közötti összefüggés vizsgálatára is van lehetőség.

4. Kísérleti rész

4.1. Vizsgált anyagok

A vizsgálatokhoz használt marihuána és hasis minták részben csempész-forgalomból, részben egyéb bűncselekmények kapcsán, a rendőrség által kerültek lefoglalásra. A lefoglalt készítmények igazságügyi szakértői vizsgálatára a Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézetben került sor. Az igazságügyi szakértői vizsgálat elsődlegesen arra irányult, hogy a kérdéses készítményekben van-e THC (a kenderben képződő kábítószer-hatóanyag), illetve ha van, milyen mennyiségben. Az előző kérdés megválaszolása vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat (TLC) alkalmazásával, illetve a második kérdésé fordított fázisú nagyhatékonyságú kromatográfiás vizsgálat (RP-HPLC) alkalmazásával kapott eredmények alapján történt. A THC-tartalom meghatározásnak alávetett marihuánák közül 61 mintát, a hasisok közül 5 mintát vizsgáltunk XRF módszerrel.

4.2. Eszközök, készülékek, segédanyagok

A minták őrléséhez Microton MB 550 típusú elektromos őrlőgépet (KINEMATIKA AG, D) használtunk.

Az XRF vizsgálatot Ag anódú Epsilon 3 XL (PANalytical B.V., NL) típusú asztali, energiadiszperzív XRF analizátoron végeztük, melynek maximális teljesítménye 15 W. Az adatgyűjtés során a mérőcellát 6.0 minőségű (Messer Gmb.H., A), szobahőmérsékletű 0,5 l/perc áramlási sebességű héliummal öblítettük. A mérések értékelése OMNIAN programcsomaggal történt, amely az egyes mintákra a detektált elemek jelének intenzitás értékei alapján számított megoszlást (intenzitásarányt) szolgáltatta eredményül. Az így kapott eredmény nem azonos a koncentrációval, azonban azzal korrelációban van és így minőségi szempontból a mintában – a kimutatási határnál nagyobb koncentrációban – jelenlévő elemek azonosítására, illetve a különböző minták elemarányok alapján való összehasonlítására alkalmas. A továbbiakban – az egyszerűség kedvéért – az elemösszetétel fogalom használata minden esetben a detektált elemek %-os intenzitásaránya alapján történik és nem közvetlen koncentráció megadását célozza, hanem a mintát alkotó, azonosított elemek megadására, illetve a minták közötti elemarányok számszerűsítésére szolgál. A készülék által szolgáltatott adatok (intenzitás és energiaszintek) megbízhatóságának biztosítása egy Al-Cu komponensekből álló beépített ötvözet összetételének óránkénti automatikus ellenőrzésével, illetve a kapott adatok alapján a szükséges vezérlési korrekciók meghozatalával történt. A minták pontos, koncentrációkban megadott elemösszetétele hiteles standard-sorozatok felhasználásával, az adott mátrixból mért intenzitás és a hozzá tartozó ismert koncentráció adatpárokból konstruált mérőgörbe alkalmazásával lenne kivitelezhető.

A készülék a FINGERPRINT programcsomag – *amely opcionálisan rendelhető a készülékhez* – alkalmazásával

képes arra, hogy a vizsgált minták elemzése során keletkezett adatok felhasználásával egy könyvtár-szerű adatbázist hozzon létre, amely a továbbiakban ismeretlen eredetű minták adatbázisban lévő alkotókkal való hasonlóság szempontjából történő értékelésére használható.

4.2. Minta-előkészítés

A marihuána és hasis mintákat szobahőmérsékleten légszáraz állapotúra szárítottuk, majd azokat elektromos őrlőgépen 0,5 mm-nél kisebb szemcseméretűre aprítottuk. Az aprított mintákból 100-300 milligramm mennyiségeket töltöttünk henger alakú normál (belső átmérő 27 mm, magasság 27 mm) vagy mini (belső átmérő 10 mm, magasság 27 mm) teflon mintatartó edényekbe, melyeket XRF vizsgálatokhoz rendszeresített poliészter (PETP) 3,6 µm vastag fóliával lefedtünk és a készülék 10 minta befogadására alkalmas karusszelébe helyeztük.

4.3. XRF vizsgálatok paramétereinek beállítása

Az adatgyűjtés során a mintatartó – a homogenitás biztosítása érdekében – folyamatosan forgatva volt, amelyet a készülék beépített speciális egysége (spinner) tett lehetővé.

4.3.1. Alkalmazott szűrők

A vizsgált energia-tartomány lefedéséhez 500 µm vastagságú réz, 50 µm, illetve 200 µm vastagságú alumínium, valamint 100 µm vastagságú ezüst fólia szűrőket használtunk.

4.3.2. Adatgyűjtési idő hatásának vizsgálata

Egy kiválasztott minta esetében vizsgáltuk a kapott elemösszetétel alakulását 100, 200 és 600 másodperc adatgyűjtési idők alkalmazásával.

A vizsgálatok során a különböző szűrők esetében, automatikus áramerősség optimalizálás történt.

4.3.3. Ismételhetőség vizsgálata

Mini mintatartó edények alkalmazásával ugyanazon mintából öt független mintavételből azonos mennyiségeket (100±10 milligramm) töltöttünk normál mintatartó edényekbe és vizsgáltuk az elem-intenzitásokat.

4.3.4. Mintatartó cella méret (geometria) hatásának vizsgálata

Ugyanazon mintából azonos mennyiségeket (100±10 milligramm) töltöttünk normál, ill. mini teflon mintatartó edényekbe, amelyek így különböző rétegvastagságokban vannak jelen a kétféle mintatartóban. Mivel a gerjesztő sugár mindegyik mintatartó teljes felületén (27 mm, illetve 10 mm átmérőjű körökön), behatol a minta belsejébe és a mintatartó átmérőjétől függetlenül ugyanazon mélységtartományban gerjeszt, valamint az emittált sugarat a detektor a minta teljes felületéről érzékeli, a különböző mintatartókkal kapott eredmények a különböző gerjesztési térfogatok, illetve ezen keresztül a minta esetleges inhomogenitásának hatását tükrözik.

4.3.5. A minta mennyiség hatásának vizsgálata

Mini mintatartó edények alkalmazásával ugyanazon mintából különböző mennyiségeket (100±10 és 200±20 milligramm) töltöttünk mintatartó edényekbe a mintamennyiség hatásának tanulmányozásához.

5. Eredmények és értékelésük

5.1. XRF vizsgálatok paramétereinek hatás-vizsgálata

5.1.1. Adatgyűjtési idő és szűrők hatása

A vizsgált energia-tartományban az ötféle adatgyűjtés esetén a következő adatgyűjtési idők beállítását találtuk megfelelőnek:

1. Táblázat. Marihuána minta elemösszetétel meghatározásának ismételhetőségére kapott eredmények 100 milligramm névleges mennyiségű minta, mini mintatartó cella és öt párhuzamos vizsgálat alkalmazásával

Elem	Intenzitásarány (%)						Relatív szórás (%)
	No.1.	No.2.	No.3.	No.4.	No.5.	Átlag	
Mg	2,630	2,630	2,590	2,630	2,630	2,620	0,65
Si	4,290	4,290	4,290	4,280	4,270	4,290	0,17
P	2,750	2,760	2,760	2,750	2,760	2,750	0,11
S	2,060	2,070	2,070	2,080	2,070	2,070	0,35
Cl	2,690	2,690	2,690	2,690	2,690	2,690	0,13
K	23,650	23,700	23,710	23,690	23,730	23,690	0,13
Ca	59,380	59,340	59,380	59,350	59,340	59,360	0,03
Ti	0,130	0,129	0,130	0,133	0,129	0,130	1,26
Mn	0,153	0,151	0,151	0,149	0,150	0,153	0,98
Fe	1,860	1,840	1,850	1,840	1,840	1,850	0,40
Cu	0,032	0,033	0,031	0,032	0,032	0,032	2,21
Zn	0,147	0,146	0,146	0,145	0,143	0,147	1,04
Br	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,00
Rb	0,008	0,009	0,009	0,009	0,008	0,008	6,37
Sr	0,133	0,132	0,131	0,132	0,130	0,133	0,87

50 kV Ag szűrő 200 sec;
50 kV Cu-500 200 sec;
20 kV Al-200 600 sec;
12 kV Al-50 600 sec;
5 kV szűrő nélkül 200 sec.

5.1.2. Ismételhetőség vizsgálata

Mini mintatartó cella alkalmazásával 100 milligramm névleges mennyiségű marihuána 5 párhuzamos vizsgálatával kapott értékeket, valamint azokból számított átlagokat és relatív szórásokat az 1. táblázatban tüntettük fel.

Az 1. táblázatban bemutatott adatokból kitűnik, hogy azon elemek esetében, amelyek 0,2 %-ot meghaladó %-os intenzitásarányban vannak jelen az ismételhetőség szórása többnyire néhány tized % körül van, de a nyomokban lévő elemek – mint pl. Cu, Rb, ill. Ti – esetében sem haladja meg a 7 %-ot.

5.1.3. Mintatartó cella méret (geometria) hatása

Ugyanazon minta 100-100 milligramm névleges tömegű mennyiségeinek normál, ill. mini teflon mintatartó edényekben végzett vizsgálata – amikor a mintavételi felület, valamint gerjesztési térfogat tekintetében van lényeges különbség a mérési paraméterekben – a kapott eredmények közötti ingadozás a 0,2 %-nál nagyobb %-os intenzitásaránnyal lévő elemek esetében 4 % alatt maradt, de a nyomokban lévő elemek esetében sem haladta meg a 15 %-ot. A kapott eredményekből az tűnik ki, hogy az alkalmazott minta-előkészítési (aprítási) módszer nem eredményez olyan inhomogenitást, amely a rendelkezésre álló mintatartó edények esetében számottevően érzékelhető különbségeket okozna a mért paraméterekben.

5.1.4. A minta mennyiség hatása

Mini mintatartó edények alkalmazásával ugyanazon mintából 100, illetve 200 milligramm névleges mennyiségek vizsgálata során kapott %-os intenzitásarány ingadozás a 0,2 %-nál nagyobb %-os intenzitásarányban lévő elemek esetében 1 % alatt, a nyomokban lévő elemek esetében 5 % alatt maradt.

5.2. Marihuána és hasis minták elemösszetételére kapott eredmények

A kétféle kábítószer-készítmény elemösszetételére kapott néhány tipikus eredmény példaként a 2. táblázatban látható.

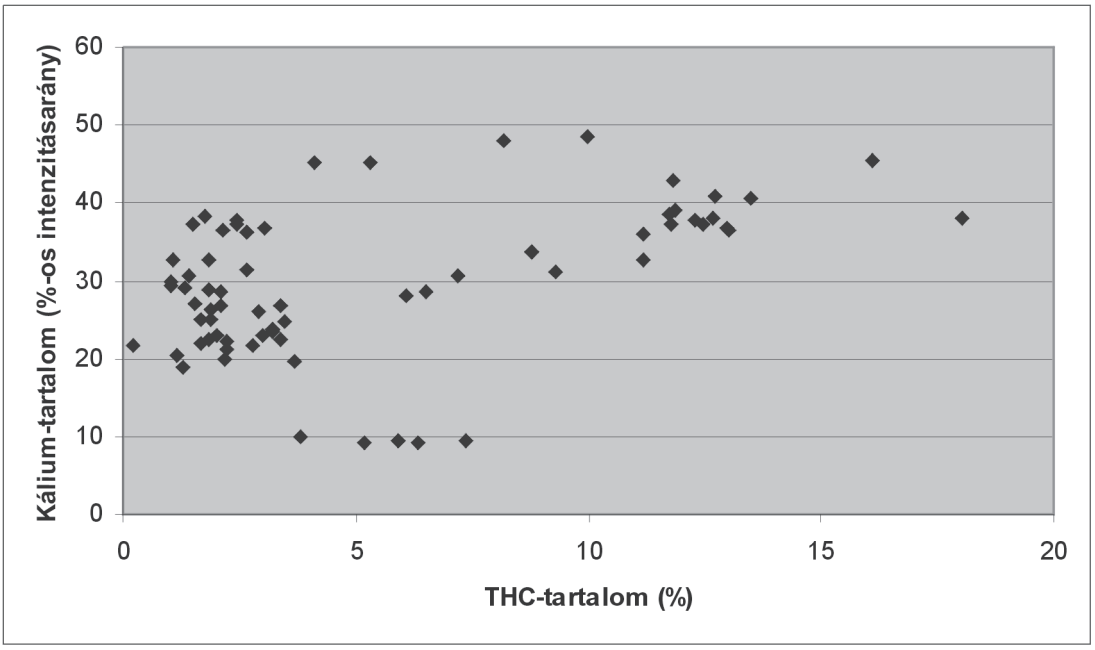
2. Táblázat. Néhány marihuána és hasis minta XRF vizsgálattal kapott elemösszetétele

Elem	Intenzitásarány (%)									
	Marihuánák					Hasisok				
	M1	M2	M3	M4	M5	H1	H2	H3	H4	H5
Mg	2,046	3,019	3,596	2,494	1,707	1,365	0,948	0,991	1,018	0,923
Al	0,383	-	-	-	-	1,283	0,926	0,937	1,044	1,131
Si	3,764	2,713	1,819	2,672	3,091	8,232	6,033	6,162	6,502	6,929
P	6,407	3,829	3,578	5,898	5,653	0,934	0,956	0,93	0,929	0,95
S	3,557	4,561	3,502	3,205	3,394	0,768	0,649	0,643	0,665	0,687
Cl	2,349	6,677	6,527	3,463	2,938	1,985	2,047	2,067	2,049	2,058
K	33,689	36,548	32,678	45,157	38,564	9,917	9,563	9,443	9,16	9,275
Ca	41,229	39,674	45,867	35,878	42,344	68,411	70,113	70,332	69,699	68,761
Ti	0,334	0,074	0,037	0,035	0,071	0,728	0,712	0,701	0,716	0,787
V	0,007	-	0,002	-	-	0,018	0,021	0,018	0,022	0,023
Mn	1,007	1,115	0,833	0,417	0,808	0,485	0,568	0,557	0,478	0,492
Fe	4,758	0,731	0,545	0,556	1,074	5,448	6,94	6,747	7,141	7,439
Ni	0,024	-	-	-	-	0,009	-	-	0,011	-
Cu	0,085	0,547	0,716	0,016	0,068	0,017	0,025	0,021	0,022	0,026
Zn	0,272	0,23	0,153	0,141	0,202	0,051	0,052	0,05	0,055	0,058
Br	0,006	0,196	0,015	0,011	0,024	0,037	0,035	0,029	0,033	0,032
Rb	0,012	0,008	0,004	0,011	0,014	0,015	0,016	0,015	0,018	0,017
Sr	0,049	0,07	0,103	0,045	0,046	0,223	0,292	0,272	0,331	0,301
Y	0,004	-	-	-	-	0,002	-	-	-	-
Zr	0,006	0,001	0	0,001	0,002	0,019	0,015	0,015	0,023	0,022
Sn	-	-	0,023	-	-	0,035	0,055	0,044	0,053	0,06
Os	-	0,001	0,001	-	-	-	-	-	-	-
Cr	0,013	0,005	-	-	-	-	0,022	0,018	0,021	0,021
As	-	-	0,002	-	-	0,002	0,002	0,002	0,003	0,002
Re	-	-	-	-	-	0,003	0,005	0,005	0,004	0,003
Pb	-	-	-	-	-	0,004	0,005	0,003	0,003	0,004
Hg	-	-	-	-	-	0,001	-	-	-	-

A 2. táblázatban megfigyelhető, hogy mind a marihuánában, mind a hasisban legnagyobb mennyiségben a kalcium és kálium van jelen, azonban az előbbi a hasisban közel másfélszerese a marihuánában mértnek. A marihuána kálium-tartalma mintegy háromszorosa a hasisban tapasztaltnak. A hasisban tapasztalt nagy kalcium-tartalom nagy valószínűséggel a növényi részek felületén lévő ún. cisztolit-szőrökből származik, amelyek kalcium-karbonát kristályokat tartalmazó képződmények. A hasist a virágzó ágvégek gyantájának különválasztásával nyerik és így valószínű, hogy a gyantával együtt az említett cisztolit-szőrök is feldúsulnak benne. A marihuána a hasishoz (gyantához) képest sok – mintegy ötszörös mennyiségű – foszfort és ként tartalmaz, amelyek a növényi mátrix alkotórészei.

A vizsgált készítmények elemösszetétele és kábítószer hatóanyag-tartalma (THC) között egyik alkotóelem esetében sem találtunk korrelációt. Az 1. ábrán tipikus példaként megfigyelhető a vizsgált marihuánák THC-koncentráció függvényében – a %-os intenzitásarány értékekkel – ábrázolt kálium-tartalma, amely meglehetősen sztochasztikus összefüggést mutat.

Az összes többi elem esetében az 1. ábrán bemutatotthoz hasonló véletlenszerű összefüggést tapasztaltunk.



1. Ábra. Marihuána minták %-os intenzitásarányban megadott kálium-tartalma a kábítószer hatóanyag- tartalma (THC) függvényében

5.2.1. Összehasonlítás szempontjából releváns elemek

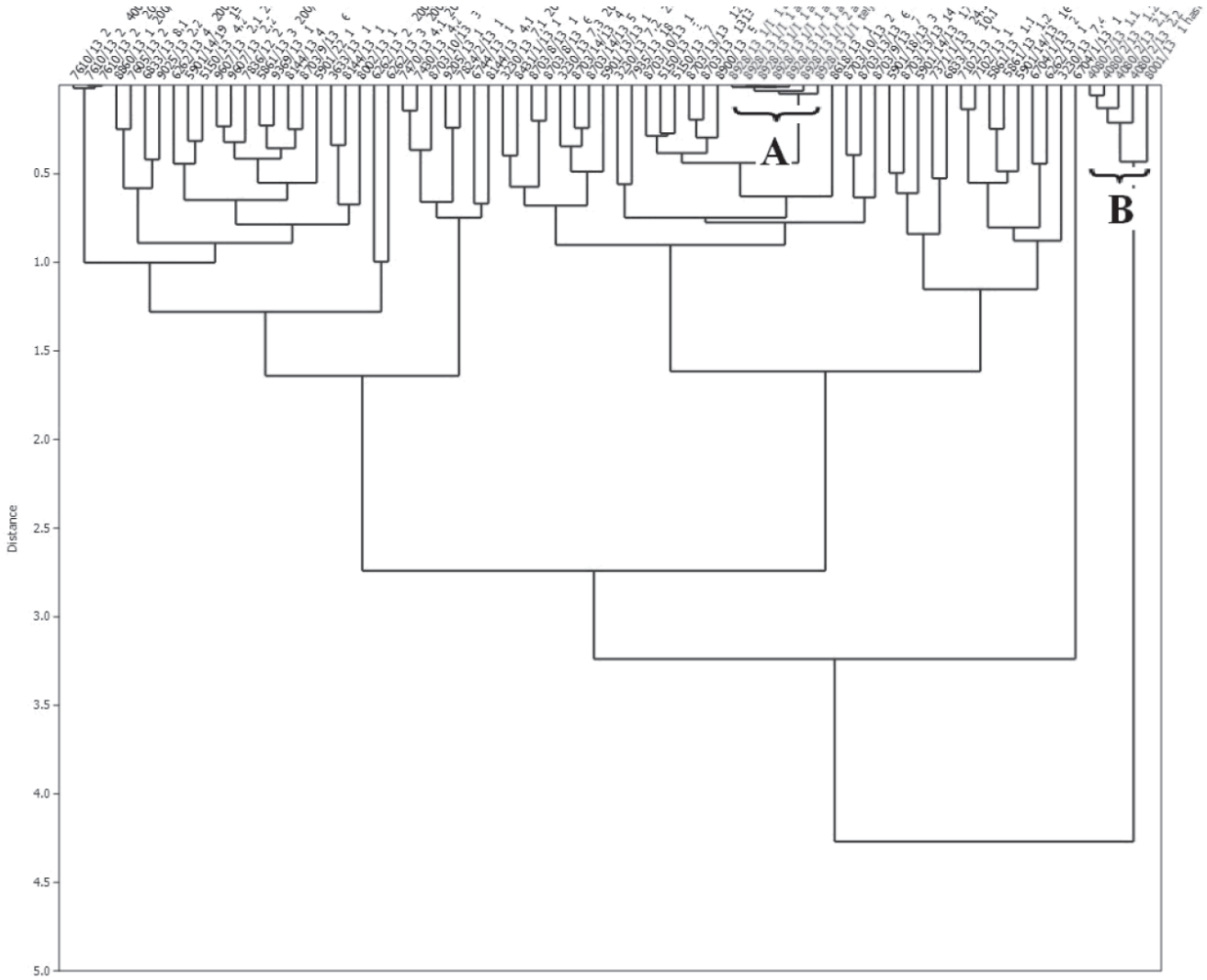
A nagyszámú valós minta elemzésével kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgálat során 15 elem (Ca, K, Si, P, Cl, Fe, S, Mg, Mn, Ti, Cu, Zn, Sr, Br, Rb) minden minta esetében értékelhető intenzitású jelet szolgáltatott, valamint több mint 10 mintában volt mérhető további 8 elem (Al, Sn, Ni, Zr, V, Cr, Pb, As).

Nagyszámú minta összehasonlítása esetén, az értékelés szempontjából azok az elemek kiemelt jelentőségűek, amelyek a valós minták többségében jelen vannak, és változatos koncentrációkban, széles koncentrációtartományban fordulnak elő. A közös eredet igazolása szempontjából különös jelentőséggel bírnak még azok az elemek, amelyek a valós minták többségében tapasztalt koncentrációtól markánsan eltérő mennyiségben vannak jelen a kérdéses mintákban, mivel ezek jelenléte vagy koncentrációja egyedi jellemzőként, markerként értékelhetők az adott esetben.

A valós minták mérési eredményei alapján, a mintákban általánosan, nagy mennyiségben jelenlévő elemeknek a Ca, K, Si, Cl, P, Mg tekinthetők, amelyek intenzitásaránya egy nagyságrendnél szűkebb tartományban mozog. Ezek közül a Ca az, ami a nagyon szűk tartomány miatt kevés érdemi információt hordoz az összehasonlítás szempontjából. A „megkülönböztető erő” szempontjából előnyös, általánosan előforduló, egy nagyságrendnél nagyobb tartományban változó eredményű elemeknek a Ti, Cu, Br, Rb, Mn, Fe és Sr tekinthetők.

5.2.2. Eredmények értékelése többváltozós statisztikai módszerrel

A minták hasonlósága – a mért komponensek eredményei alapján – többváltozós matematikai módszerekkel értékelhető. Az értékelés során az egyes változók a különböző elemek, a változók értékei az adott elemre mért intenzitásarány. A minták hasonlóságát a komponensek intenzitásarányainak hasonlósága alapján értékeljük. Az értékelés menete 3 változó (3 mért komponens, pl. Mg, Si, P) esetén, 3 dimenziós koordináta rendszerben szemléletesen bemutatható. A koordinátarendszer egyes tengelyei a változóknak felelnek meg (pl. x: Mg, y: Si, z: P). A koordinátarendszerben minden minta esetében egy pontot rajzolunk, úgy, hogy a minta pontjának x koordinátája a Mg, y koordinátája a Si, a z koordinátája pedig a P elemre kapott intenzitásarány érték. A különböző minták pontjai a térben annál közelebb vannak egymáshoz, minél közelebb esnek a különböző elemekre mért intenzitásarányok. Több változó, azaz több vizsgált elem esetében a sokdimenziós koordinátarendszerben történő „ábrázolás” csak elvont



2. Ábra. A vizsgált minták XRF analízise alapján készített dendrogram. Az „A”-val jelölt adat-köteg az ismételhetőséget célzó mérések eredményeit jelöli, a „B”-vel jelölt adat-köteg a hasis mintákra vonatkozó adatokat jelzi.

értelemben, matematikai leírás alapján lehetséges. A vizsgálatok során kiválasztott 14 elemre kapott értékeket például egy 14 dimenziós koordinátarendszerben kellene „ábrázolni”, ami a 2 dimenziós síkban és 3 dimenziós térben gondolkodó emberi agy számára nehezen képzelhető el. A hasonlóságok szemléltetésére több módszer áll rendelkezésre, melyek közül az egyik, a hasonlóságok dendrogramon történő ábrázolása. A dendrogram – az egyik elterjedten alkalmazott algoritmus szerint – úgy nyerhető, hogy a minták közül kiválasztjuk azt, amelyek között a legnagyobb a hasonlóság (a fenti koordinátarendszerben legkisebb a távolság). A kiválasztott minták jeleit az ábra tetejére felírjuk, és a függőleges tengely mentén (2. ábra, „Distance” tengelye) olyan vonallal kötjük össze, amelynek csatlakozása a két pont távolságának megfelelő helyre esik. A további lépések során ezt a két pontot azok átlagával helyettesítjük, és ismét megkeressük a ponthalmazban a két legközelebbi pontot. Amennyiben valamely pont már korábbi pontok „átlagát” leíró adat, úgy az ábrán az összekötést a két eredeti pontot összekötő csatlakozásból kiindulva rajzoljuk meg. Ezt az eljárást addig folytatjuk, míg a pontjaink el nem fogynak. A kapott ábrán a különböző mintákat, mintacsoportokat összekötő vonalak csatlakozási pontjának helyzete szemléletesen mutatja a hasonlóság mértékét. Megjegyzendő, hogy a távolság jellemzésére a Pitagorasz-tétel alapján számított Euklideszi-távolság mellett számos metrika alkalmazható, ezek közül a kábítószer összehasonlító vizsgálatai során az úgynevezett Manhattan-távolság az egyik gyakran használt távolságszámítási módszer. Marquis és munkatársai[8] extasy-tabletták fiziaki tulajdonságai (pl. méretek, tömeg) alapján végeztek eredet-meghatározásra irányuló statisztikai vizsgálatokat a Manhattan-távolság felhasználásával. A Manhattan (vagy „city-block”) távolság az egyes koordináták mentén mért eltérések abszolút értékének összege.

Az előzőekben vázolt értékelési módszer kivitelezésére több programcsomag (pl. STATISTICA,[9] PAST[10]) alkalmas. Jelen esetben kapott mérési eredmények értékelése a PAST programcsomag alkalmazásával történt.

A 2. ábrán a mintahalmazon elvégzett klaszter analízis dendrogramja látható, ahol a minták hasonlósági viszonyainak jellemzése Manhattan-távolságuk alapján történt.

Az ismételhetőségre vonatkozóan végzett mérések eredményei az „A”-val jelzett adat-köteggel, míg a hasis

mintákra kapott eredmények a „B”-vel jelzett adat-köteggel kerültek megjelölésre. Az ábrán látható, hogy a hasis minták jól elkülönülnek a marihuána mérési eredményektől, míg a kiválasztott marihuána minta ismételt mérési adatai koherens csoportot alkotnak.

5. Összefoglalás

A marihuána nevű kábítószer a legegyszerűbb és legkönnyebben hozzáférhető kábítószernek számít, mivel az alapanyagául szolgáló kender növényhez pl. természetes szabadföldről vagy ipari termesztési területről való gyűjtés, illetve célzatos, akár beltéri termesztés útján is könnyen hozzá lehet jutni. Bizonyos bűnügyekben – különösen bűnelkövetők, illetve bűncselekmények közötti kapcsolatok feltárásához – nagy jelentősége van különböző lefoglalásokból származó készítmények közös vagy eltérő származási eredetének megállapításának. Ilyen esetekben hasznos információként szolgál a kérdéses készítmények kémiai összetétele, amelyen belül egyszerűbb esetben a kábítószer-hatóanyag (THC) és az azt kísérő jellegzetes rokonvegyületek (kannabinoidok) mennyiségét veszik figyelembe, illetve az említett adatok kiegészíthetők a készítmények elemi összetételével is, amelyek együttesen megbízhatóbb megállapítást alapoznak meg. Az elemi összetétel meghatározásának egyik korszerű lehetősége a röntgen-fluoreszcens spektroszkópia (XRF).

Jelen munka keretében nagyszámú, ismert kábítószer-hatóanyag-tartalmú kendereredetű kábítószer – 61 marihuána és 5 hasis – minta XRF elemzését végeztük el. A vizsgált készítmények elemösszetétele mindegyik minta esetében egyedi. A minták kábítószer-hatóanyag-tartalma, valamint elemösszetétele között egyik elem esetében sem volt korreláció fellelhető. A kapott eredményekből az tűnt ki, hogy mind a marihuánában, mind a hasisban legnagyobb mennyiségben a kalcium és kálium van jelen, azonban az előbbi a hasisban a marihuánához képest mintegy másfélszeres, az utóbbi viszont csak mintegy harmadnyi mennyiségben van jelen. A hasis – marihuánához képest – jelentősebb kalcium-tartalma feltehetően a kalcium-karbonát tartalmú ún. cisztolit-szőrök nagyobb arányából adódik, ami a hasis előállítási eljárás eredménye. A marihuána a hasishoz (gyantához) képest sok – mintegy ötszörös mennyiségű – foszfort és ként tartalmaz, amelyek a növényi mátrix alkotórészei.

A marihuána és hasis minták XRF analízise útján kapott elemösszetétel eredmények mintánként specifikusak, amely alapján – mintegy kémiai ujjlenyomatként – összehasonlító vizsgálatokhoz hasznosítható jellemzőként értékelhetők, egyéb – pl. botanikai, illetve szerves kémiai analitikai – módszerekkel kapott tulajdonságok mellett. Összehasonlító vizsgálatok esetén annál megbízhatóbb megállapítás tehető a minták eltérő vagy közös származási eredetére, minél több jellemző vizsgálatán alapul az értékelés.

Az XRF vizsgálat egyszerű minta-előkészítést igényel, a vizsgálat néhány perc alatt minimális rendszeres költségvonzattal kivitelezhető és a vizsgált minta maradandó változás nélkül, további – akár roncsolással járó – vizsgálatok céljára is rendelkezésre áll. Mindezek figyelembevételével az XRF analízis mindenképpen hasznos vizsgálati technika lehet a kábítószerek igazságügyi szakértői vizsgálatára alkalmazott módszerek palettáján.

Hivatkozások

1. Lopes de Oliveira, G.; Voloch, M. H.; Sztulman, G. B.; Neto, O. N.; Yonamine, M. *Forensic Toxicol.* **2008**, *26,* 31-35.
2. Laboratory and Scientific Section United Nations Office on Drugs and Crime Vienna *Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products,* UNITED NATIONS: New York, **2009**.
3. West, J. B.; Hurley, J. M.; Ehleringer, J. R. *J. Forensic Sci.* **2009,** *54*, 84-89.
4. Dános, B.; Szántó J.; Veress T. *Kábítószer tartalmú ipari növények botanikai és fitokémiai vizsgálata*, BM Könyvkiadó: Budapest, **1986**.
5. Hurley, J. M.; West, J. B.; Ehleringer, J. R. *Science and Justice* **2010**, *50*, 86-93.
6. Coffman, C. B.; Gentner, W.A. *Agronomy Journal* **1975**, *67 (July-August)*, 491-497.
7. Kuras, M.J.; Wachowicz, M.J. *J. Forensic Sci.* **2011**, *56,* 1250-1255.
8. Marquis, R.; Weyermann, C.; Delaporte, C.; Esseiva, P.; Aalberg, L.; Besacier, F.; Bozenko Jr., J. S.; Dahlenburg, R.; Kopper, C.; Zrcek, F. *Forensic Sci. Int.* **2008**, *178(1),* 34-39.
9. Hammer, Ø.; Harper, D. A. T.; Ryan, P. D. *Paleontologia Electronica* **2001**, *4(1),* 1-9.
10. StatSoft, Inc. *STATISTICA for Windows (computer program manual),* StatSoft. Inc.: Tulsa, OK, **2000**.

Study of applicability of X-ray fluorescence spectroscopy for analysis of marijuana and hashish samples for comparative purposes

Marijuana is the most easily obtainable drug since its source plant, the hemp can be collected from both natural areas and agricultural fields and its in-door cultivation is also possible. In some cases – especially in order to reveal connections between criminal offenders or criminal offences, respectively – the establishment of common or different origins of the seized cannabis preparations is of great significance. In these cases the chemical composition of the questioned preparations serves useful information for comparative purposes. The comparison might be based on quantities of THC and related cannabinoid compounds and the supplemental elemental composition can also be taken into consideration, which allows more reliable statements regarding the common or different sources. A sophisticated possible way of the determination of elemental analysis is X-ray fluorescence spectroscopy (XRF).

In this paper XRF analysis of 61 marijuana and 5 hashish samples with known cannabinoid composition has been studied.

The elemental compositions of the investigated preparations have been found individual for each sample. No correlation could be observed between cannabinoid and elemental contents.

According to results for both marijuana and hashish the most dominant elements are calcium and potassium. However, the quantity of calcium in hashish is one and half times greater than in marijuana, while the quantity of potassium is one third that one of in marijuana.

The higher calcium content of hashish to marijuana can be explained with the higher ratio of cystolith hairs in hashish to that of marijuana which is result of the production procedure of hashish when the resin is separated from herbal parts. (Cystolith hairs consist of mainly calcium carbonate, which are enriched during

the preparation of hashish.) Phosphorous and sulphur is five times more in marijuana than in hashish. The two elements mentioned are basic constituents of the plant matrix.

The elemental composition obtained by XRF analysis are specific for individual samples and serves additional information, like a chemical fingerprint beside other features obtained by botanical and organic analysis. For comparative analysis the more investigated features the more reliable statements regarding the common or different origin of samples.

Sample preparation of XRF analysis is very simple. The analysis can be performed within a few minutes with minimal cost and samples can be used for additional analysis with other method because XRF is non-destructive. According to the aforesaid point of views the XRF analysis is a useful technique on the palette of analytical methods applied for forensic analysis of illicit drug preparations.

Új, daganatellenes hatású, ciklopropángyűrűt tartalmazó vinblasztinszármazékok előállítása

KEGLEVICH Péter, HAZAI László, KALAUS György és SZÁNTAY Csaba*

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

1. Bevezetés

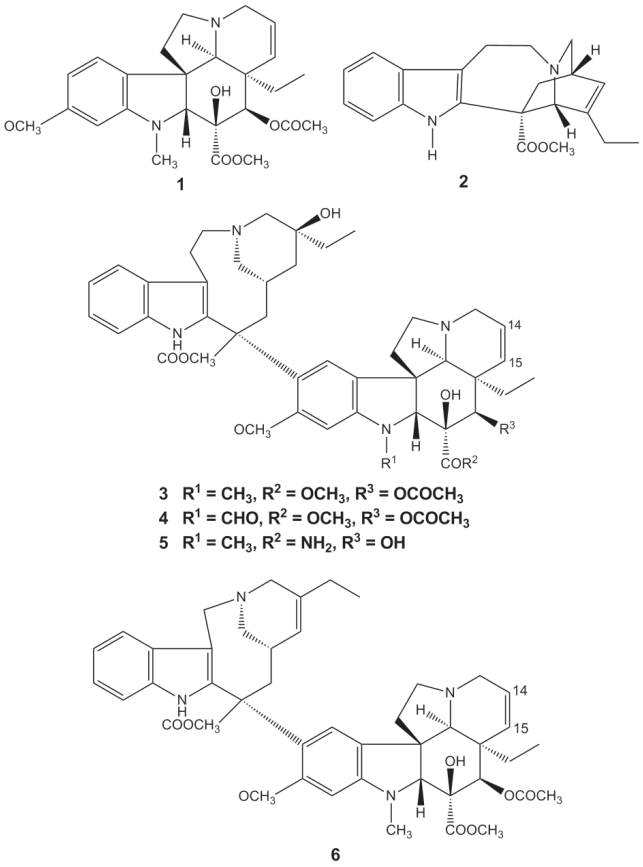
A biológiailag aktív természetes anyagokkal foglalkozó kutatások három fő csoportra oszthatók. Az első a szerves anyag izolálása az adott növényből vagy állati szervből, a második a totálszintézis kidolgozása a hatásos szerkezet előállítására, a harmadik pedig a már meglévő struktúra módosításával hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékok előállítása.

A (-)-vindolin (**1**) és a (+)-katarantin (**2**) indolvázas alkaloidok, amelyek összekapcsolódva alkotják a (+)-vinblasztint (**3**) és a (+)-vinkrisztint (**4**). A vinkrisztin (**4**) abban tér el a vinblasztintól (**3**), hogy a vindolin rész 1-es helyzetében metilcsoport helyett formilcsoportot tartalmaz. Ezek a vegyületek a *Vinca* alkaloidok sorába tartoznak, melyeket először az 1950-es években izoláltak a Madagaszkáron őshonos rózsás meténgből (*Catharantus roseus*). Ezek a dimer alkaloidok tumorellenes szerek, amelyek gyógyszerként is forgalomban vannak. A sejtosztódás során inhibitorként hatnak a sejtciklus metafázisában, amelyet a mikrotubulusokhoz kötődve a mitotikus orsó kialakulását gátolva érnek el. Tumorsejtekben gátolják a DNS-javító mechanizmust, és a DNS-dependens RNS-polimeráz gátlása révén a RNS-szintézist. A rákterápiában leginkább leukémia és limfómák esetén használatosak.

Irodalmi adatok szerint a vinblasztin (**3**) 14,15-ös helyzetű kettőskötését katalitikus hidrogénezéssel telítve a biológiai hatás nagyjából két nagyságrenddel csökken.[1] Miután ez az apró módosítás ezen a hatalmas molekulán ilyen drasztikus változást okoz, ezért arra következtettünk, hogy ennek a telítetlenségnek kulcsszerepe van a biológiai hatásban. Mivel ezek a vegyületek alkalmasnak mutatkoztak a ciklopropanálásra, felmerült a kérdés, hogyan változik a biológiai hatás, ha ezt a kettőskötést ciklopropángyűrűvel helyettesítjük. Így célul tűztük ki, hogy ciklopropángyűrűt alakítsunk ki a vinblasztin (**3**) és a vinkrisztin (**4**) 14,15-ös helyzetében. További céljaink között szerepelt, hogy a vinblasztin (**3**) két félszintetikus származékának, a vindezinnek (**5**) és a vinorelbinnek (**6**) is előállítsuk a 14,15-ciklopropán analogonját. Ezzel reményeink szerint hatékonyabb, szelektívebben kötődő, kevésbé mérgező származékokhoz juthatunk. Doktori munkám során összeállítottunk egy összefoglaló cikket a vinblasztin-, illetve vinkrisztinszármazékokról, mely részletesen kitér arra, hogy milyen változások érintették a vinblasztin és vinkrisztin alapvázat.[2]

A természetben a ciklopropánváz számos vegyületben megjelenik kondenzált és nem kondenzált formában is.[3] Emellett sok természetes szerves anyag félszintetikus módosításával ciklopropángyűrűt tartalmazó, biológiailag hasznos származékokhoz jutottak.[4,5,6,7]

* Tel.: +36-1-463-1195; fax: +36-1-4633297; e-mail: szantay@mail.bme.hu



1. Ábra.

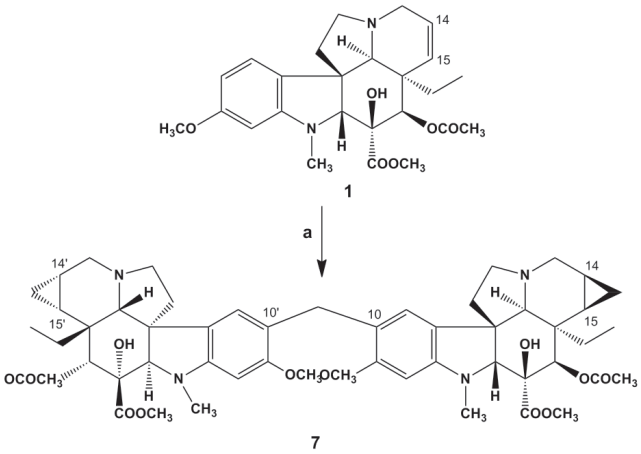
A ciklopropángyűrű egyedi szerkezetének köszönhetően különleges tulajdonsággal rendelkezik. Különböző ciklopropán-származékok NMR spektrumaiból arra következtettek, hogy a ciklopropángyűrűben a C-H kötés nagyobb *s* karakterű, mint más szénhidrogénekben, ebből kifolyólag a C-C kötések viszont nagyobb *p* karakterrel rendelkeznek. Kiszámították, hogy ezek a C-C kötések 17% *s* karakterrel rendelkeznek, amely sp^5 hibridállapotnak felel meg.[8] Klasszikus vegyértékekkel tehát a ciklopropángyűrűt nem lehet hűen leírni. Kérdés, mindez hogy tükröződik a biológiai hatásban?

2. Eredmények

A továbbiakban a doktori munka legjelentősebb eredményeit, azaz az új, ciklopropángyűrűt tartalmazó vinblasztinszármazékok előállítását és daganatellenes hatását mutatjuk be.

2.1. A vinblasztin ciklopropánszármazékának előállítása

Először közvetlenül próbáltuk ciklopropanálni a vinblasztint (**3**), de sem a dietil-cinkkel és dijódmetánnal, sem a triizobutil-alumíniummal és dibrómmetánnal végrehajtott reakcióban nem sikerült kialakítani a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben. Viszont amikor a monomer vindolint (**1**) reagáltattuk dietil-cinkkel és dijódmetánnal, akkor egy 10-es helyzetben összekapcsolódott dimert (**7**) kaptunk, amely már tartalmazta a ciklopropángyűrűt a kívánt helyzetben.[9]



2. Ábra. Ciklopropángyűrű kialakítása a vindolinon Simmons-Smith-reakcióval (a: $ZnEt_2$, CH_2I_2, CH_2Cl_2)

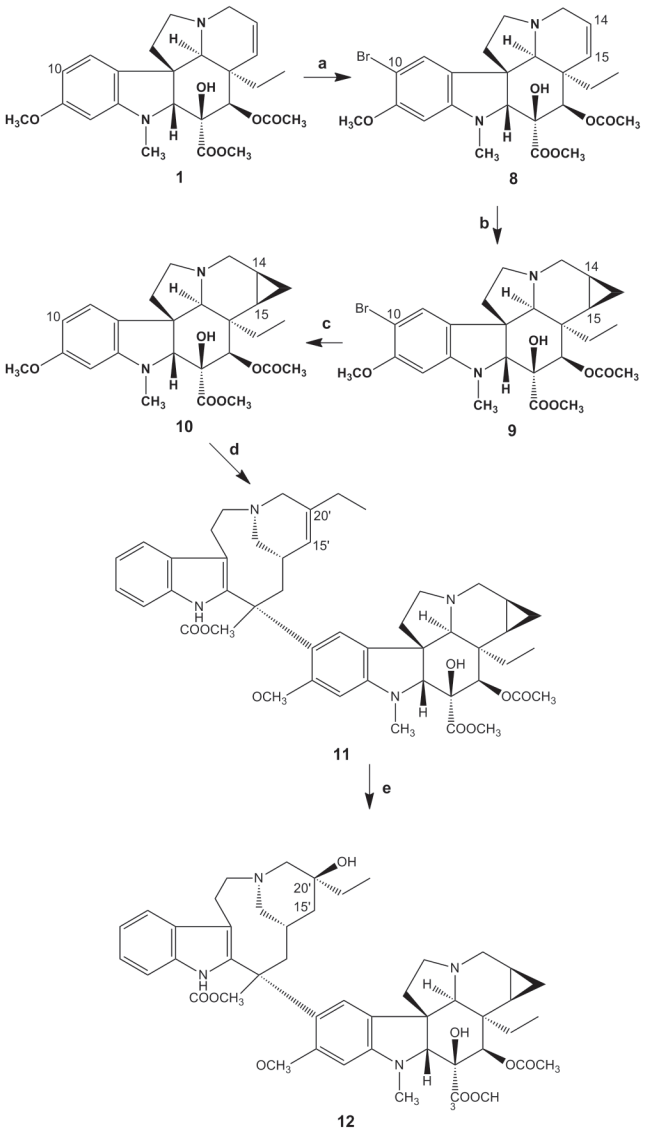
Ez nyújtott lehetőséget arra, hogy közvetett úton ugyan, de egy ötlépéses szintézissel előállíthassuk a vinblasztin 14,15-ciklopropán-származékát (**12**). Első lépésben a dimerképződés elkerülése érdekében a vindolin (**1**) 10-es helyzetébe brómatomot építettünk be *N*-brómszukcinimiddel,[10] majd a második lépésben kialakítottuk a ciklopropángyűrűt a 14,15-ös helyzetben.[9,11] Ezt követően nátrium-bórhidrid és csontszenes palládium katalizátor segítségével eltávolítottuk a brómatomot a 10-es helyzetből,[9,11] majd a kapott 14,15-ciklopropanovindolint (**10**) az ismert klasszikus eljárást követve[12,13] katarantinnal (**2**) kapcsoltuk, és így jutottunk a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinhoz (**11**).[9,11] Az utolsó lépés a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálása, melyet végrehajtva előállítottuk a 14,15-ciklopropanovinblasztint (**12**).[9,11]

2.2. A vinkrisztin ciklopropánszármazékának előállítása

A 14,15-ciklopropanovinkrisztint (**13**) a vinblasztin ciklopropán-származékából (**12**) állítottuk elő egy korábbi módszer szerint,[14] mely során a vindolin rész 1-es helyzetű nitrogénatomjához kötődő metilcsoportot formilcsoporttá oxidáltuk króm-trioxiddal.[9,11]

2.3. A vindezin ciklopropánszármazékának előállítása

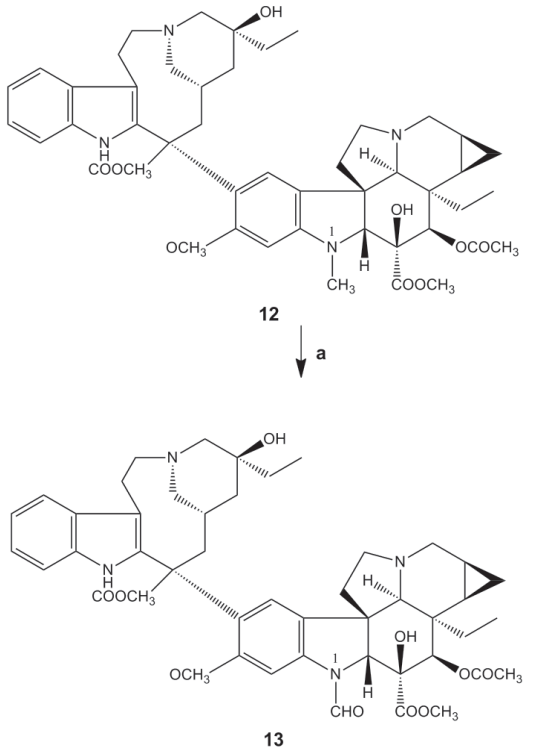
A szintézist 2 lépésben valósítottuk meg 14,15-ciklopro panovinblasztinból (**12**) kiindulva egy irodalmi analógia alapján.[15] Az első lépésben a 16-os helyzetű metoxikarbonil-csoportot hidrazokarbonil-csoporttá alakítottuk át hidrazin-monohidráttal, mely együtt jár a 17-es helyzetű acetoxicsoport hidrolízisével. A második lépés egy módosított Staudinger-reakció, amely során a **14** vegyületből a savazid-analogonon keresztül trifenilfoszfinnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindezint (**15**).[11]



3. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinblasztin előállítása vindolinból kiindulva öt lépésben (a: NBS, CH_2Cl_2; b: $ZnEt_2$, CH_2I_2, CH_2Cl_2; c: $NaBH_4$, Pd/C, MeOH; d: katarantin (**2**), CF_3CH_2OH, HCl, $FeCl_3$*$6H_2O$, $NaBH_4$; e: $Fe_2(C_2O_4)_3$*$6H_2O$, levegő, CF_3CH_2OH, HCl, $NaBH_4$)

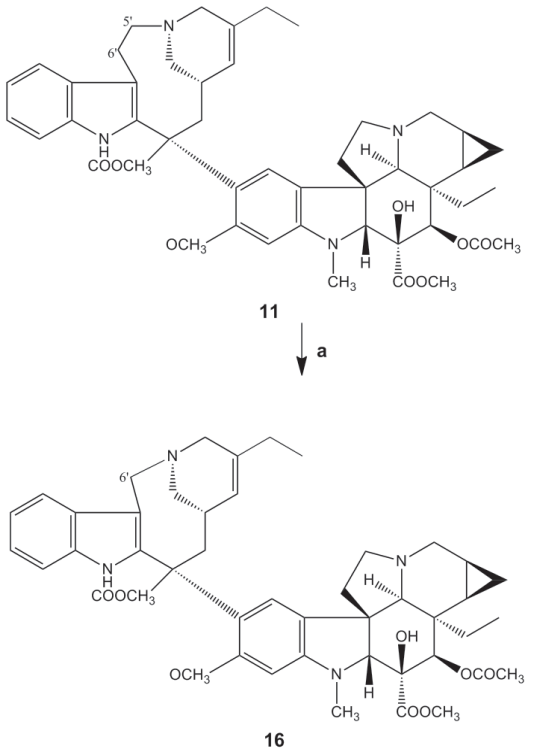
2.4. A vinorelbin ciklopropánszármazékának előállítása

A vinorelbin ciklopropán-származékát (**16**) a 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinból (**11**) állítottuk elő oly módon, ahogy az anhidrovinblasztint vinorelbinné alakították.[16] A katarantin rész 9 tagú gyűrűjét 8 tagúvá szűkítettük az 5' helyzetű metiléncsoport kiléptetésével, így kaptuk a 14,15-ciklopropanovinorelbint (**16**).[17,11]

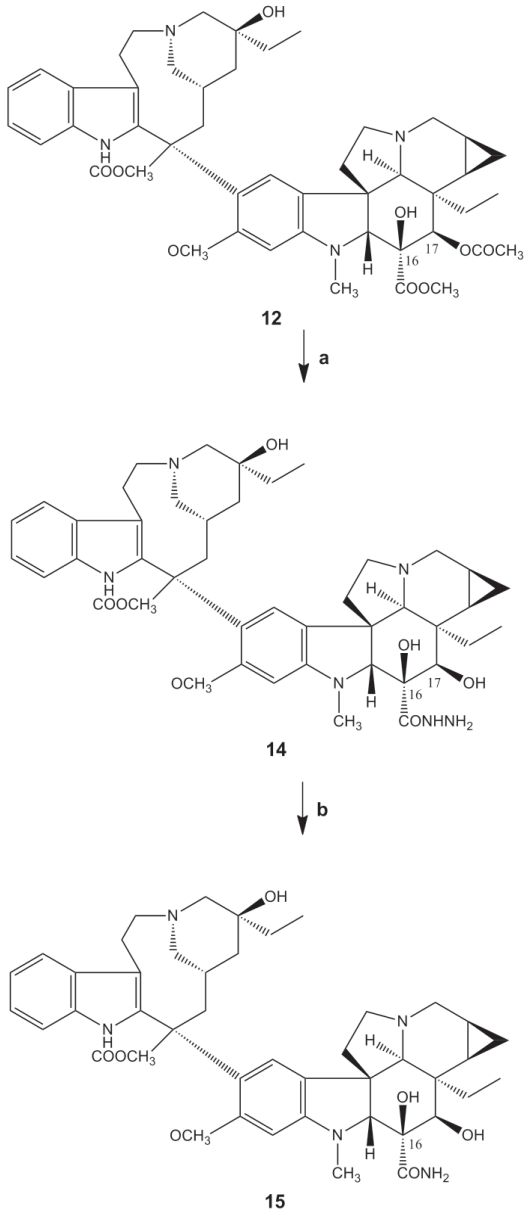


4. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinkrisztin előállítása 14,15-ciklopropanovinblasztinból (a: CrO_3, $(CH_3)_2CO$, CH_3COOH, Ac_2O)

A 14,15-ciklopropanovinorelbin (**16**) előállítása lehetőséget nyújtott arra, hogy előállítsunk két másik ciklopropanovinorelbin-származékot, az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbint (**17**) és az 5'-dezmetilén-vinblasztin ciklopropán-származékát (**18**).



6. Ábra. A 14,15-ciklopropanovinorelbin előállítása 14,15-ciklopropano-anhidrovinblasztinból (a: NBS, CF_3COOH, CH_2Cl_2, $HNEt_2$, $AgBF_4$, THF, H_2O)



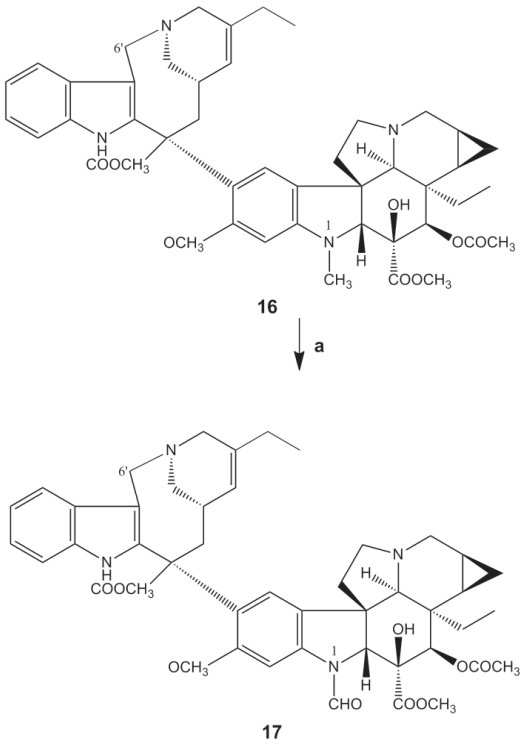
5. Ábra. A 14,15-ciklopropanovindezin előállítása 14,15-ciklopropanovinblasztinból (a: $H_2N_2*H_2O$, EtOH; b: HCl, BuONO, THF, PPh_3)

Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbint (**17**) króm-trioxiddal állítottuk elő ciklopropanovinorelbinből (**16**).[17,11] Az 5'-dezmetilén-14,15-ciklopropano-vinblasztint (**18**) pedig a 15',20'-helyzetű kettőskötés hidratálásával szintetizáltuk a 14,15-ciklopropanovinorelbinből (**16**).[17,11]

2.5. Biológiai eredmények

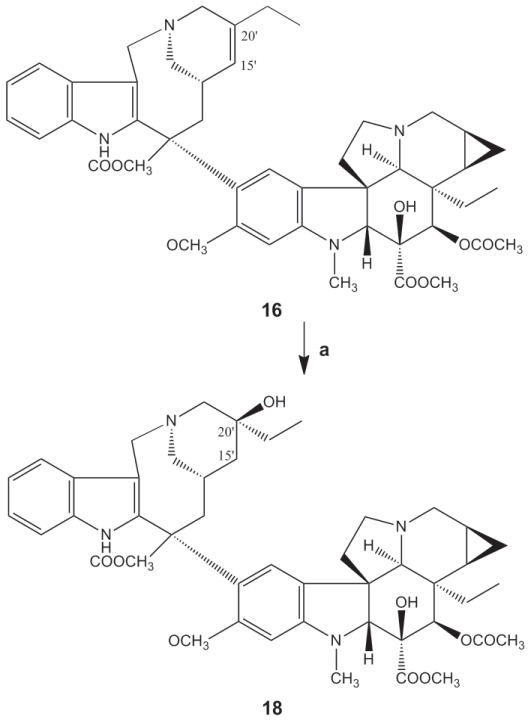
Az általunk előállított dimer ciklopropano-származékokat (**12**, **13**, **16**, **17** és **18**) az amerikai National Institutes of Health (NIH) vizsgálta. A teszteket 9 gyakori tumortípus 60 különböző sejtvonalán végezték el.

A vizsgálati módszerek és a sejtvonalak elkészítése ismert eljárásokkal történtek.[18,19,20] Az alábbi táblázatban a referencia vegyületek és a megfelelő ciklopropán-származékok növekedési százalékait tüntettük fel, a méréseket 10^{-5} M koncentrációval végezték. Minél kisebb pozitív érték az



7. Ábra. Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin előállítása 14,15-ciklopropanovinorelbinből (a: : CrO_3, $(CH_3)_2CO$, CH_3COOH, Ac_2O)

adott növekedési százalék, annál jobban gátolja a szer a sejtosztódást, illetve minél inkább a negatív tartományba esik a növekedési ráta, annál nagyobb mértékben pusztítja el a daganatos sejteket.



8. Ábra. Az 5'-dezmetilén-14,15-ciklopropanovinblasztin előállítása 14,15-ciklopropanovinorelbinből (a: $Fe_2(C_2O_4)_3$*$6H_2O$, levegő, CF_3CH_2OH, HCl, $NaBH_4$)

1. Táblázat. A 14,15-Ciklopropano-vinblasztin (**12**), -vinkrisztin (**13**), -vinorelbin (**16**), -1-*N*-formil-vinorelbin (**17**) és 5'-dezmetilén-vinblasztin (**18**), illetve ciklopropángyűrűt nem tartalmazó analogonjaik daganatellenes hatásának összehasonlítása

Daganattípus	Sejtvonal	VBL*	cVBL*	VCR*	cVCR*	VNR*	cVNR*	17*	18*
Leukémia									
	HL-60 (TB)	2,9	-30,9			-55,0	-57,3		
	SR	10,2	-20,6			-15,0	-19,3		
Nem-kissejtes tüdőrák									
	HOP-92			72,3	-0,4				
	NCI-H226	48,9	-25,3						
	NCI-H522			-13,1	-21,4	10,0	-14,5	-0,7	-20,3
Vastagbélrák									
	COLO-205	-50,7	-73,3	-57,2	-87,9	-35,0	-86,0	-78,5	-49,5
	HT29			-3,0	-21,1	10,0	-23,3	-5,1	-2,3
Központi idegrendszer rák									
	SF-295	12,2	-15,1	13,6	-4,6	-20,0		-32,8	
Melanóma									
	M14	-15,6	-72,0			0,0	-22,3		-23,2
	MDA-MB-435			-43,7	-53,2	0,0	-57,7	-57,1	-40,0
	SK-MEL-5	-61,3	-80,1			-60,0	-79,9		
Petefészekrák									
	OVCAR-3			-41,4	-53,6				
	NCI/ADR-RES					30,0		-28,8	
Veserák									
	CAKI-1	26,8	-13,2						
Prosztatarák									
	DU-145			-42,5	-41,4				
Mellrák									
	BT-549	34,2	-47,2			10,0			-23,1

VBL: vinblasztin (**3**), cVBL: 14,15-ciklopropanovinblasztin (**12**), VCR: vinkrisztin (**4**), cVCR: 14,15-ciklopropanovinkrisztin (**13**), VNR: vinorelbin (**6**), cVNR: 14,15-ciklopropanovinorelbin (**16**), **17**: 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin, **18**: 5'-dezmetilén-14,15-ciklopropanovinblasztin
*: növekedési százalék értékek 10^{-5} M koncentráció esetén

A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) és -vinkrisztin (**13**) citosztatikus hatása kissé eltér a gyógyszerként forgalomban lévő vinblasztin (**3**) és vinkrisztin (**4**) hatásától, a vizsgált sejtvonalak többségén a ciklopropángyűrűt tartalmazó analogonok jobban gátolják a sejtosztódást, illetve pusztítják el a daganatos sejteket. A 14,15-ciklopropanovinblasztin (**12**) leukémia, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, melanóma és mellrák, míg a 14,15-ciklopropanovinkrisztin (**13**) vastagbélrák, melanóma, petefészekrák és prosztatarák esetén mutat kiemelkedő daganatellenes hatást. A vinorelbinszármazékok közül a 14,15-ciklopropanovinorelbin (**16**) rendelkezik a legjelentősebb hatással, nem-kissejtes tüdőrák, vastagbélrák, központi idegrendszeri rák, melanóma és mellrák esetén szignifikáns sejtpusztulást okoz. Az 1-*N*-formil-14,15-ciklopropanovinorelbin (**17**) a COLO-205 vastagbélrák sejtvonalon igen nagyfokú szelektivitást mutat.

3. Összefoglalás

Sikeresen előállítottuk a vinblasztin 14,15-ciklopropán-származékát (**12**) vindolinból (**1**) kiindulva egy ötlépéses szintézissel. A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) 1-*N*-metil csoportját króm-trioxid segítségével 1-*N*-formil csoporttá oxidáltuk, így jutottunk a vinkrisztin 14,15-ciklopropán-származékához (**13**). A 14,15-ciklopropano-vinblasztin (**12**) 16-os helyzetű metoxikarbonil-csoportját először savhidraziddá alakítottuk hidrazin-monohidráttal, majd a savazidszármazékon keresztül trifenil-foszfinnal előállítottuk a 14,15-ciklopropanovindezint (**15**). Az anhidrovinblasztin ciklopropán-származékából (**11**) egy gyűrűszűkülési reakcióban előállítottuk a 14,15-ciklopropanovinorelbint (**16**), majd utóbbi vegyületből szintetizáltuk az 1-*N*-formilvinorelbin (**17**) és az 5'-dezmetilénvinblasztin (**18**) 14,15-ciklopropán-származékait.

4. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést, illetve optikai forgatóképesség-mérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, ^{1}H és ^{13}C NMR, valamint tömegspektrometriai módszerekkel igazoltuk. Az előállított vegyületek szintézisét és fizikai jellemzőit korábban már közöltük.[9,17]

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Richter Gedeon Nyrt.-nek a kutatás anyagi támogatását, a Pro Progressio Alapítványnak pedig az ösztöndíjat.

Hivatkozások

1. Noble, R. L.; Beer, M. D. C. T.; McIntyre, R. W. *Cancer* **1967**, *20*, 885-890.
2. Keglevich, P.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Molecules* **2012**, *17*, 5893-5914.
3. Keglevich, P.; Keglevich, A.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Current Organic Chemistry* **2014**, *18*, 2037-2042.
4. Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 2251-2253.
5. Law, J. H. *Acc. Chem. Res*. **1971**, *4*, 199-203.
6. Wessjohann, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1625-1647.
7. Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5623-5634.
8. Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5962-5963.
9. Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2014**, *89 (3)*, 653-668.
10. Gorka-Kereskényi, Á.; Szabó, L.; Hazai, L.; Lengyel, M.; Szántay, Cs. Jr.; Sánta, Zs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1553-1563.
11. Szántay, Cs.; Hazai, L.; Kalaus, Gy.; Keglevich, P. Magyar szabadalmi bejelentés **2013**, P1300349
12. Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 4904-4916.
13. Boger, D. L. WO Patent 2011/10300,7, 2011; [*Chem. Abstr*. **2011**, *155,* 328440].
14. Jovanovics, K.; Szász, K.; Fekete, Gy.; Bittner, E.; Dezséri, E.; Éles, J. US Patent 3,899,493, 1975; [*Chem. Abstr*. **1975**, *83,* 179360].
15. Eli Lilly Company DE Patent 22415980, 1974; [*Chem. Abstr*. **1974**, *82*, 579967b].
16. Song, W.; Hu, L.; Meng, Y.; Ma, L.; Guo, D.; Liu, X.; Hu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22 (10)*, 3485-3487.
17. Keglevich, P.; Hazai, L.; Dubrovay, Zs.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Szántay, Cs. Jr.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2014**, *90 (1)*, DOI: 10.3987/COM-14-S(K)20 (prepress)
18. Monks, A.; Scudiero, D. A.; Skehan, P.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Vistica, D. T.; Hose, C.; Langley, J.; Cronice, P.; Vaigro-Wolf, M.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83,* 757-766.
19. Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, A.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48,* 589-601.
20. Shoemaker, R. H.; Monks, A.; Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Fine, D. L.; McLemore, T. L.; Abbott, B. J.; Paull, K. D.; Mayo, J. G.; Boyd, M. R. *Prog. Clin. Biol. Res.* **1988**, *276,* 265-286.

Synthesis of new vinblastine derivatives with antitumor activity containing a cyclopropane ring

Vindoline (**1**) and catharanthine (**2**) are alkaloids with indole skeleton which coupled to each other form vinblastine (**3**) and vincristine (**4**). The difference between vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) is that the former has a methyl, while the latter a formyl group on the indole nitrogen of the vindoline skeleton. These compounds belong to *Vinca* alkaloids which were first isolated from the Madagaskar periwinkle plant (*Catharantus roseus*) in the 1950s. These dimeric alkaloids have cytotoxic activity which are widely used in antitumor therapy.

The aim of our present work is to pruduce new vinblastine and vincristine derivatives, so our attention turned to the modifications on the basic skeleton of vinblastine and vincristine. Over the years a number of research groups have performed extensive and valuable work to synthesize new derivatives of vinblastine and vincristine. Modifications in the vindoline skeleton or in the catharanthine moiety resulted in a number of new antitumor agents with an enhanced selectivity or less toxic properties. The natural vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) as well as the semy-synthetic vinorelbine (**6**) and vindesine (**5**) have been used in antitumor therapy so far.

It had been observed that saturating the C(14)=C(15) carbon carbon double-bond of vinblastine (**3**) with catalytic hydrogenation, the antitumor activity decreased about two orders. Since this little alteration in this large molecule caused such a drastic change, we came to conclusion that this double-bond may have a key role in the biological effect. As these compounds showed themselves to be appropriate for cyclopropanation, the question arose, how the biological effect changes, if this double-bond is replaced by a cyclopropane ring. Therefore, the main purpose of my work was to produce vinblastine derivatives containing a cyclopropane ring at position 14,15. So, we can hopefully achieve more effective, more selective, and less toxic derivatives.

Using diethylzinc and diiodomethane in Simmons-Smith reaction we built a cyclopropane ring on the double-bond at position 14,15 of 10-bromovindoline (**8**), then we synthesized the 14,15-cyclopropanovindoline (**10**) by removal of the bromo atom at position 10 in hydrogenolytic reaction. After that we prepared the 14,15-cyclopropano-anhydrovinblastine (**11**) by coupling 14,15-cyclopropanovindoline (**10**) and catharanthine (**2**), whose oxidation resulted in the 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**). Then, we synthesized the 14,15-cyclopropane derivative of vincristine (**13**) by oxidating 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) with chromium trioxide. Our next aim was to prepare the 14,15-cyclopropanovindesine (**15**). From the 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) with hydrazine hydrate we synthesized the hydrazide derivative (**14**) out of which through the azide analogue in a modified Staudinger reaction using triphenylphosphine we prepared the 14,15-cyclopropanovindesine (**15**). After that we tried to synthesize the 14,15-cyclopropanovinorelbine (**16**) which was prepared from 14,15-cyclopropano-anhydrovinblastine (**11**) using silver tetrafluoroborate in a ring contraction reaction. Oxidation of the 14,15-cyclopropane derivative of vinorelbine (**16**) with chromium trioxide led to the 1-*N*-formyl-14,15-cyclopropanovinorelbine (**17**) while its hydration afforded the nor-5'-14,15-cyclopropanovinblastine (**18**).

Biological effect of the new compounds was investigated by the American National Institutes of Health and they showed excellent cytotoxic activity on several cell lines. The cytostatic activity of 14,15-cyclopropano-vinblastine (**12**) and –vincristine (**13**) is slightly different from the effect of vinblastine (**3**) and vincristine (**4**) being used in anticancer therapy. The analogues containing a cyclopropane ring inhibit cell proliferation better or destroy the tumor cells on most of the investigated cell lines. The 14,15-cyclopropanovinblastine (**12**) used in the case of leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, melanoma and breast cancer, while the 14,15-cyclopropanovincristine (**13**) used in the case of colon cancer, melanoma, ovarian cancer and prostate cancer shows outstanding antitumor effect. Among the vinorelbine derivatives the 14,15-cyclopropanovinorelbine (**16**) has the most important effect, causing significant cell death in the case of non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma and breast cancer. The 1-*N*-formyl-14,15-cyclopropanovinorelbine (**17**) has excellent selectivity on one of the cell line of colon cancer.

Platina-katalizált hidroformilezési reakciók vizsgálata

PONGRÁCZ Péter*

Szentágothai János Kutatóközpont; MTA-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, Ifjúság útja 20., 7624 Pécs, Magyarország

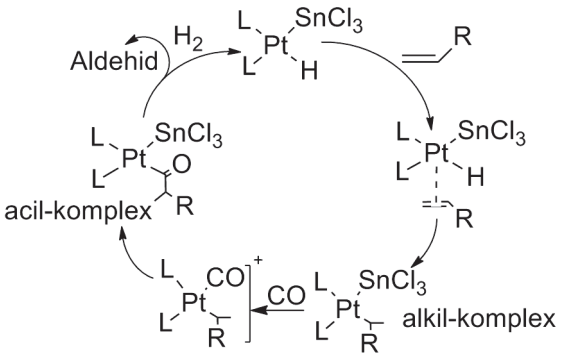
1. Bevezetés

Az átmeneti fémek jelenlétében végbemenő homogén katalitikus reakciók vizsgálata több évtizede a kémiai kutatások homlokterében áll. Ezek a változatos, könnyen kezelhető és környezetkímélő reakciók számtalan szintézis lehetőséget rejtenek. Ez egyik legrégebben ismert és iparban is alkalmazást nyert eljárás a hidroformilezés, melynek során olefineket alakíthatunk át értékes formil-vegyületekké. Gyakorlati fontosságú egyenes szénláncú aldehidek, alkoholok szintézise mellett, fontos, még kiaknázatlan terület az aszimmetrikus hidroformilezéssel előállítható királis aldehidek előállításának lehetősége.[1,2]

A széles körben ismert és alkalmazott kobalt és ródium tartalmú katalizátorok mellett, kiváló optikai hozamai miatt említendő a platina/ón(II)-halogenid rendszer.[3,4] Az aktivitás és szelektivitás értékek hatékony növelése érdekében széles körű kutatások történtek új típusú ligandumok szintézise és tesztelése terén.[5,6,7] A kutatások fontos részét képezi az előállított ligandumok koordinációs kémiai vizsgálata, mely nélkülözhetetlen információkat nyújt a szerkezet-aktivitás, szerkezet-szelektivitás összefüggések feltárásához. A ligandumok szerkezetének módosításával – több más paraméter mellett – változtatható a katalitikus reakció termékeinek mennyiségi eloszlása. A szisztematikus vizsgálatok eredményeképp nem irreális cél úgynevezett 'testreszabott' ('tailor-made') katalizátorok előállítása, melyek a terméket a megfelelő kemo-, regio- és enantioszelektivitással szolgáltatják.

A szelektivitás értékek javításának érdekében a figyelem a katalitikus ciklus elemi lépéseinek tisztázására, részleteinek felderítésére irányult.[8,9,10] Különösen érdekesek azok a kísérletek, melyek az optikai hozamok változását vizsgálják a hőmérséklet függvényében. Néhány ligandum esetében ugyanis – sztirol platina katalizált hidroformilezése során - szokatlan módon változik a királis termék enantiomerjeinek aránya: széles hőmérséklettartományban konfigurációváltás következik be.[11,12] Casey és munkatársai részletes kinetikai vizsgálatokkal és deuteroformilezési kísérletekkel bizonyították, hogy a sztirol platina-hidrogén kötésbe történő beékelődése 40ºC-on irreverzibilis folyamatnak tekinthető, míg 100ºC-on reverzibilissé válik.[13] A beékelődési lépés során dől el a kialakuló (elágazó forma esetén) királis alkil-platina komplex abszolút konfigurációja, ami egyben meghatározza az aldehid konfigurációját is. Ebből következik, hogy alacsony hőmérsékleten ez a lépés határozza meg az enantioszelektivitást (1. ábra).

Az előbbiek ismeretében munkám egyik alapvető célja ligandumok sztérikus, illetve elektronikus tulajdonságainak a katalizátor aktivitására és szelektivitására gyakorolt hatásának felderítése volt. Ezen túl a konfigurációváltás



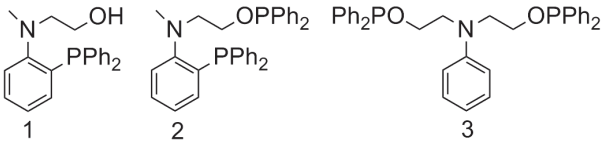
1. Ábra A hidroformilezési reakció mechanizmusa.

jelenségének további vizsgálatát végeztem a szubsztrátum elektronküldő/szívó tulajdonságának és a reakció mechanizmusának szemszögéből.

2. Kutatási eredmények

2.1. *P,N*- és *P,N,P*-ligandumok koordinációs kémiája és alkalmazása hidroformilezésben

Bisz-foszfin és foszfinit ligandumokkal ellentétben foszfor és nitrogén donor atomokat egyaránt tartalmazó ligandumok hidroformilezési reakcióban való alkalmazására kevesebb példát találunk. Az itt alkalmazott két, illetve három különböző donoratomot tartalmazó ('heterobidentát' és 'heterotridentát') ligandumok (2. ábra) ródium komplexeit előzőleg előállították, s hatékony hidroformilező katalizátoroknak bizonyultak.[14,15]



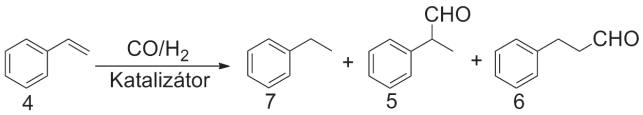
2. Ábra. *P,N* és *P,N,P*-típusú ligandumok.

A ligandumokat $PtCl_2(PhCN_2)$ prekurzorral reagáltatva változatos szerkezetű komplexek képződtek, melyek jellemzése ^{31}P NMR spektroszkópiával történt.. Az **1** ligandum esetében az egyfogú *P*-koordinációt a nitrogén donoratom gyors koordinációja követi *P-N* kelát komplexet eredményezve. A **2** ligandum estében csak kelát forma mutatható ki foszfin-foszfinit, illetve foszfin-nitrogén donorpárok részvételével. Érdekes módon a foszfinit és a nitrogén egymás mellett nem koordinálódik a központi fémhez, hasonlóképp a **3** ligandum csak bisz-foszfinit kelát koordinációt mutat. Az előbbi komplexek stabilitását

* Tel.: +36-72-503-600 / 24585; fax: +36-72-503-600 / 24119; e-mail: pongracz@gamma.ttk.pte.hu

trifenil-foszfin hozzáadásával vizsgálva megállapítottuk, hogy az egyfogú trifenil-foszfin kiszorítja az esetlegesen koordinálódó nitrogén atomot a platina koordinációs szférájából, míg *P*,*P* koordináció esetén ionos $[PtClP_3]^+$ szerkezetű komplex képződik.

Az előbbiekben jellemzett komplexeket sztirol hidroformilezési reakciójában (3. ábra) tesztelve kis aktivitású, közepes kemo- és regioszelektivitású katalizátorokat kaptam. Az **1** ligandum estében az *in situ* és a preparált *P*,*N*-kelát komplex közel azonos eredményeket adott, továbbá két ekvivalens ligandum jelenlétében sem változnak az aktivitás és szelektivitás értékek (1. táblázat).



3. Ábra. Sztirol hidroformilezésének termékei.

Feltételezhetjük tehát, hogy a katalizátor elkészítésétől és a ligandum/platina aránytól függetlenül a katalitikusan aktív forma mindhárom esetben azonos, vélhetően a *P*,*N*-kelát koordinációjú platina-komplex.

1. Táblázat. Hidroformilezési eredmények *P*,*N* és *P*,*N*,*P* ligandumokkal[a]

Ligandum	$Pt/SnCl_2$	Pt/PTSA	Reakcióidő [h]	Konv. [%]	Rc[b]	Rbr[c]
1	1/2	-	48	12	79	56
1	-	1/2	48	8	90	92
1[d]	1/2	-	72	16	80	53
1[d]	-	1/2	48	9	91	91
2	1/2	-	96	5	71	50
2	-	1/2	48	28	95	51
3	1/2	-	72	33	63	44
3	-	1/2	48	18	84	34

[a] Reakciókörümények: T = 100ºC; pCO = pH_2 = 40bar; Komplex = 0,01mmol; Sztirol = 1 mmol; Toluol = 10ml

[b] Kemoszelektivitás [(6 + 7) / (5 + 6 + 7)] × 100

[C] Regioszelektivitás [7 / (6 + 7)] × 100

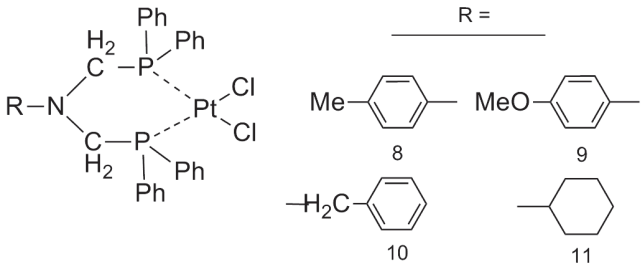
[d] Preparált *P*,*N*-koordinációjú platina komplex

A nitrogén atom koordinálódását *para*-toluol-szulfonsav (PTSA) hozzáadásával, így a nitrogén protonálásával kíséreltem megakadályozni. Az így módosított katalizátorrendszer alkalmazása mellett kimagasló kemo- és regioszelektivitás értékek adódtak. A nagy különbségekre magyarázatot adhat, hogy az **1** ligandum hidroxil-csoportjának oxigénje koordinálódik a platinához, de nem zárható ki a *para*-toluol-szulfonát anion koordinációja sem. Mindenesetre megállapítható, hogy a katalitikus változásokért a PTSA hozzáadására bekövetkező szerkezeti változások felelősek. A **2** és **3** ligandumok esetében jellemzően *P*,*P*-típusú kelátok képződnek, így ezekben az esetekben a nitrogén protonálása nem okoz olyan drasztikus változásokat, mint **1** esetében.

2.2. *N*-aril/alkil-bisz-foszfin ligandumok alkalmazása

A bisz-foszfin ligandumok komplexeit a leghatékonyabb hidroformilező katalizátorok között tartják számon. A foszfa-Mannich reakcióval előállított *N*-alkil és *N*-aril bisz-difenilfoszfinok platina komplexei (4. ábra) is széles hőmérsékleti skálán nagy aktivitású katalizátoroknak bizonyultak. Alkalmazásukkal már 40ºC-on érdemi konverziót lehet elérni, aktivitásuk összemérhető a legjobb difoszfin-platina rendszerekével.

Az aldehid regioizomerek (**5** és **6**) minden estben nagyobb mennyiségben képződnek, mint a hidrogénezési mellékreakcióból származó etil-benzol (**7**). A hőmérséklet növelésével az elvárt tendencia szerint nagyobb aktivitást és kisebb kemo-, illetve regioszelektivitást figyelhetünk meg. Érdemes megjegyezni, hogy a 66% és 81% között mozgó regioszelektivitások, ródium tartalmú katalizátorokra jellemző kimagasló értékek. Az *N*- szubsztituens minősége nincs jelentős hatással a katalizátor szelektivitására.



4. Ábra. Bisz-foszfin ligandumok platinakomplexei.

A katalitikusan aktív forma az ón(II)-klorid koordinációjával alakul ki, létrehozva a triklorosztannát ligandumot. Az alkalmazott ligandumok szabad nitrogén atomja azonban Lewis bázisként komplexet képezhet az ón(II)-kloriddal, csökkentve ezzel az aktív forma mennyiségét és a konverzió értékét.[16] Meglepő módon azonban egy ekvivalens ón(II)-klorid jelenlétében is nagy konverziót sikerült elérni, melynek lehetséges oka a platina-klór kötés hidrogenolízisekor felszabaduló HCl, mely protonálja a szabad nitrogén atomot, megakadályozva ezzel az ónhoz történő koordinációját.

2. Táblázat. Hidroformilezési eredmények bisz-foszfin ligandumokkal[a]

Ligandum	Hőmérséklet [ºC]	Reakcióidő [h]	Konv. [%]	Rc[b]	Rbr[c]	TOF[d]
8	40	19	71	80	78	3,7
8	100	1	96	73	70	96
9	40	20	73	81	79	3,6
9	100	1	93	70	67	93
10	40	20	63	79	80	3,2
10	100	1	65	56	68	65
11	40	20	35	79	81	1,8
11	100	1,5	94	67	66	63

[a] Reakciókörümények: pCO = pH_2 = 40bar; Komplex = 0,01mmol; Pt/$SnCl_2$/Sztirol = 1/2/100; Toluol = 10ml

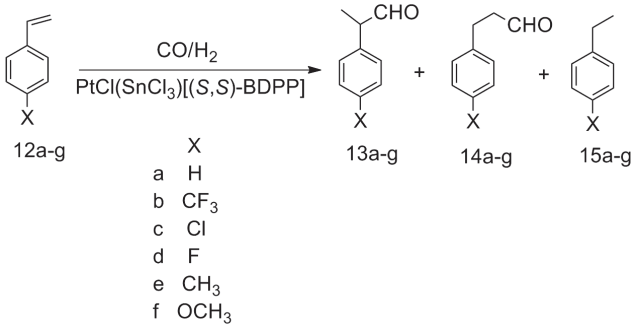
[b, c] lásd: 1. táblázat

[d] Egy katalizátor által, egy óra alatt átalakított szubsztrátumok száma

A katalizátor és az ón(II)-klorid aránya nincs hatással a szelektivitás értékekre, de jelentősen befolyásolja az aktivitást. Érdekes továbbá, hogy míg 40ºC-on végzett kísérletekben az $SnCl_2$ növelése a konverzió csökkenését eredményezi, addig 100ºC-os kísérletekben az aktivitást csökkentő hatás megszűnik, sőt néhány esetben az aktivitás növekedése tapasztalható (2. táblázat). Szobahőmérsékleten végzett ^{31}P NMR kísérletek bizonyítják, hogy alacsony hőmérsékleten is gyorsan megtörténik az ón(II)-klorid koordinációja, így a gátló hatás a triklorosztannát ligandum lassabb disszociációja, vagy az esetlegesen kialakuló bisz-triklorosztannát komplex kialakulásában keresendő.

2.3. Enantioszelektív hidroformilezési reakciók 4-szubsztituált sztirolokkal

Királis, 2,4-bisz(difenilfoszfino)-pentán (BDPP) ligandummal végzett hidroformilezési reakcióban tapasztalt konfigurációváltás jelenségét vizsgáltuk a szubsztituens elektronküldő/szívó tulajdonságait változatva. A kísérleteket $PtCl(SnCl_3)[(2S,4S)$-BDPP] és ón(II)-klorid *in situ* katalizátorrendszerrel végeztük, szubsztrátumként pedig *para*-szubsztituált sztirolok sorát használtuk (5. ábra). A kísérletsorozattal azt vizsgáltuk, miként befolyásolják a szubsztituensek a katalizátor szelektivitását.

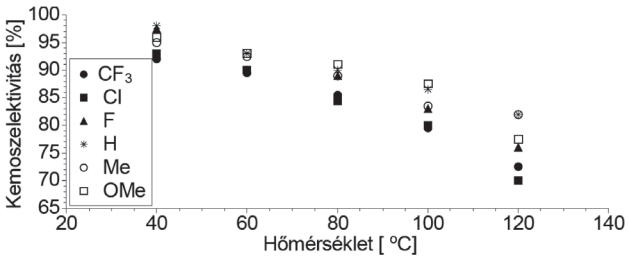


5. Ábra. *para*-Szubsztituált sztirolok hidroformilezése.

A *para*-szubsztituált sztirolokkal végzett hidroformilezés irodalma meglehetősen ellentmondásos. Kobalt,[17] platina[18] és több ródium[19,20,21] tartalmú katalizátorrendszerrel kapott eredmények nem mutatnak egyező összefüggéseket a regioszelektivitás tekintetében. Az enantioszelektivitást az előbbiekben hivatkozott munkák nem vizsgálják, illetve a *para*-szubsztituenstől függetlennek nyilvánítják.

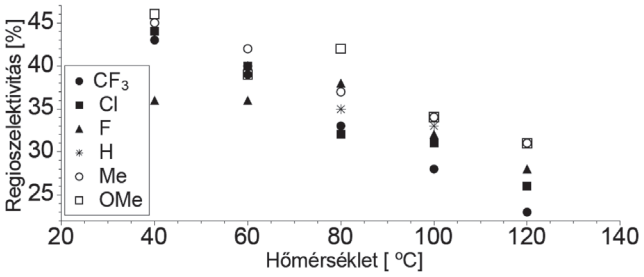
Az általunk használt platina-difoszfin rendszerrel végzett kísérletek esetében megemlítendő, hogy a hőmérséklet emelésével, valamennyi sztirol származékot vizsgálva előtérbe kerül a hidrogénezési mellékreakció (6. ábra). Ezzel párhuzamosan növekszik a szubsztrátumok közötti különbség is, mely arra utalhat, hogy 100ºC-on jobban kifejezésre juthat a *para*-szubsztituens kemoszelektivitást befolyásoló hatása. A legmagasabb értéket a sztirol, a 4-metil-sztirol és a 4-metoxi-sztirol esetében észleltük (**12a**/**e**/**f**), míg elektronszívó szubsztituensek mellett (**12b**/**c**/**d**) szignifikánsan alacsonyabb a kemoszelektivitás.

A regioszelektivitást vizsgálva láthatjuk, hogy a platina katalizátorokra jellemző módon kisebb értéket kapunk, mint a ródiumos rendszereknél. A hőmérséklet emelésével ez tovább csökken, 120ºC-on már csak 25% az elágazó aldehid aránya. 40ºC-on közel 50%-ra javul a szelektivitás, azonban ennél alacsonyabb hőmérsékleten sem sikerül a szelektivitást megfordítani az elágazó aldehid javára (7. ábra). A *para*-szubsztituensek szemszögéből vizsgálva a reakciót, egyértelmű hatás fedezhető fel, miszerint elektronküldő szubsztituensek növelik, elektronszívók pedig csökkentik a regioszelektivitást.



6. Ábra. A kemoszelektivitás változása a hőmérséklet és a *para*-szubsztituens függvényében.

Ez a tendencia ellentmond Landis és munkatársai megfigyelésének,[21] miszerint Rh/bisz-foszfin katalizátorrendeszerrel elektronszívó szubsztituensek mellett nagyobb elágazó szelektivitás adódik, amit az alfa szénen megjelenő negatív töltés delokalizációjával magyaráznak. Ugyanacsak nem egyeztethetőek össze egy másik platina tartalmú katalizátor-rendszer[18] eredményei a Pt/BDPP-nél tapasztaltakkal. Vélhetően a komplexek összetétele, az alkalmazott fém és ligandumok domináns módon befolyásolják a regioszelektivitást, melyek mellett a szubsztituenshatás háttérbe szorul.

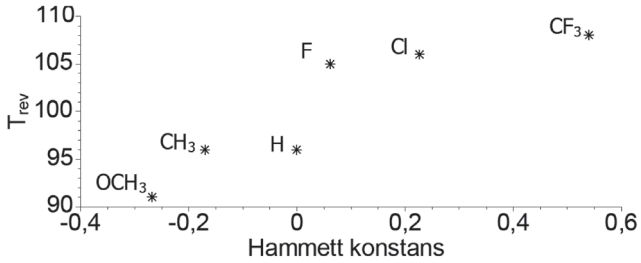


7. Ábra. A regioszelektivitás változása a hőmérséklet és a *para*-szubsztituens függvényében.

A *para*-szubsztituensekkel végzett kísérletek legérdekesebb vonatkozása az optikai hozamok vizsgálatában mutatkozik. A hőmérséklet függvényében ábrázolva az enantioszelektivitást mindegyik szubsztrátum esetében jellegzetes S-alakú görbéket kaptunk. Kísérletes úton, mindegyik *para*-szubsztituált sztirol esetében sikerült meghatározni a konfigurációváltás hőmérsékletét (T_{rev}), azaz azt a hőmérsékletet, melynél racém termékelegy képződik. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a T_{rev} értékek korrelációt mutatnak a szubsztituensek elektronküldő/szívó tulajdonságát jellemző Hammett konstans értékekkel (8. ábra). Az elektronszívó szubsztituensek esetében nagyobb a konfigurációváltás hőmérséklete, míg elektronküldő tulajdonságú, negatív Hammett értékkel jellemezhető szubsztituensek jelenlétében a T_{rev} csökkenése tapasztalható.

Annak ismeretében, hogy a katalitikus ciklus mely részlépése határozza meg az optikai hozamot, fontos reakciómechanizmusra vonatkozó megfontolásokat

tehetünk. Ismert, hogy $PtCl(SnCl_3)[(2S,4S)$-BDPP] katalizátor mellett, 40ºC-on a sztirol beékelődése a platina hidrogén kötésbe 'irreverzibilis', így enantioszelektivitás meghatározó lépésnek tekinthető (*S*-2-fenil-propanal kedvezményezett). Emelve a hőmérsékletet, a lépés reverzibilitása növekszik, így az optikai hozam meghatározásában a katalitikus ciklus többi lépésének is szerep jut, mindaddig, míg T_{rev} hőmérséklet felett már az *R*-2-fenil-propanal lesz kedvezményezett.



8. Ábra. A konfigurációváltás hőmérséklete a *para*-szubsztituens Hammett-konstansának függvényében.

A 3. táblázatot vizsgálva láthatjuk, hogy a negatív Hammett konstanssal jellemezhető *para*-szubsztituensek[22] (metil- és metoxi-sztirol) az enantioszelektivitást az *R* konfigurációjú enantiomer felé tolják, azaz növelik az olefin inzerciós lépés revezibilitását. Hasonló gondolatmenet alapján, a hidrogénnél nagyobb Hammett konstanssal jellemezhető szubsztituensek (fluor-, klór- és trifluorometil-sztirol) az *S*-enantiomer mennyiségét növelik, azaz csökken az inzerciós lépés revezibilitása.

3. Táblázat. A *para*-szubszituens hatása az optikai hozamokra és T_{rev}-re

Szubsztituens	OCH_3	CH_3	H	F	Cl	CF_3
e.e. 40ºC	50 (*S*)	52 (*S*)	54 (*S*)	61 (*S*)	56 (*S*)	65 (*S*)
e.e. 100ºC	8 (*R*)	6 (*R*)	5 (*R*)	3 (*S*)	5 (*S*)	10 (*S*)
T_{rev} [ºC]	92	94	95	105	106	107

Könnyen belátható, hogy a *para*-helyzetű elektronküldő szubsztituens növeli az aromás gyűrűn és a vinil-csoport kettős kötésén az elektronsűrűséget, míg elektronszívó csoportok csökkentik azt. Ezt a hatást kvantumkémiai számításokkal is igazoltuk. Az alkil-komplexben számolt elektrosztatikus potenciál értékek szoros korrelációt mutatnak a *para*-szubsztituens Hammett értékével.

3. Kísérleti rész

A $PtCl_2(PhCN)_2$ prekurzor előállítása $PtCl_2$-ból történt az irodalomban közölt módon.[23] A BDPP ligandum és a sztirol szubsztrátumok Aldrich forgalmazásúak voltak. A 2.1. fejezet ligandumait Ioannis D. Kostas, a 2.2. fejezet komplexeit Keglevich György professzor bocsátotta rendelkezésemre. A komplexek szintézise benzolban történt reflux hőmérsékleten az irodalomban közölt módon.[11] A kísérleteket inert atmoszférában, Schlenk technikát alkalmazva végeztem. A katalitikus kísérleteket autoklávban végeztem, szintézisgázként nagy tisztaságú szén-monoxid és hidrogén gáz elegyét használtam. A katalitikus eredményeket GC és GC-MS készülékekkel vizsgáltam. Az enantiomerek meghatározása királis GC-vel történt. A komplexek szerkezetét 400 MHz-es és 500 MHz-es NMR spektroszkópiával vizsgáltam.

4. Köszönetnyilvánítás

A cikkben összefoglalt munka nem születhetett volna meg Dr. Kollár László témavezetőm önzetlen segítsége és támogatása nélkül.

Hivatkozások

1. Agbossou, F.; Carpentier, J. F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
2. Botteghi, C.; Pganelli, S.; Schionato, A.; Merchetti, M. *Chiralitiy*, **1991**, *3*, 355.
3. Stille, J. K.; Parinello, G. *J. Mol. Catal*. **1983**, *21*, 203.
4. Consiglio, G.; Nefkens, S. C. A.; Borer, A. *Organometallics* **1991**, *10*, 2046.
5. Gladiali, S.; Fabbri, D.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem*. **1995**, *491*, 91.
6. Scrivanti, A.; Zeggio, S.; Beghetto, V.; Matteoli, U. *J. Mol. Catal. A: Chem*. **1995**, *101*, 217.
7. Mutez, S.; Mortreux, A.; Petit, F. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 1911.
8. Scrivanti, A.; Beghetto, V.; Bastianini, A.; Matteoli, U.; Menchi, G. *Organometallics*, **1996**, *15*, 4687.
9. Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F.; Heijden, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 12117.
10. Papp, T.; Kollár, L.; Kégl, T. *Organometallics* **2013**, *32*, 3640.
11. Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem*. **1988**, *350*, 277.
12. Kollár, L.; Péter, S.; Szalontai, G. *J. Mol. Catal*. **1991**, *67*, 191.
13. Casey, C. P.; Martins, S. C.; Fagan, M. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 5585.
14. Kostas, I. D. *Inorg. Chim. Acta*. **2003**, *355*, 424.
15. Kostas, I. D.; Screttas, C. G. *J. Organomet. Chem*. **1999**, *585*, 1.
16. Kollár, L.; Sándor, P.; Szalontai, G.; Heil, B. *J. Organomet. Chem*. **1990**, *393*, 153.
17. Lai, R.; Ucciani, E. *J. Mol. Catal*. **1978**, *4*, 401.
18. Parinello, G.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 7122.
19. Brown, C. K.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*. **1970**, 2753
20. Takesada, M.; Wakamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1970**, *43*, 2192.
21. Watkins, A.L.; Hashiguchi, B. G.; Landis, C. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4553.
22. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev*. **1991**, *91*,165.
23. Hartley, F. R. *Organomet. Chem. Rev*. **1970**, *A 6*, 119.

Investigations on platinum-catalysed hydroformylation reactions

Homogeneous catalytic reactions carried out in the presence of transition metal catalysts are widely investigated. These useful and environmentally benign processes offer several synthetic possibilities with high selectivity. Hydroformylation investigated in this work is the addition of synthesis gas to olefins in the presence of a catalyst under the formation of aldehydes. Beside numerous cobalt and rhodium catalysts, platinum-phosphine-tin(II)-chloride systems are also effective, providing optical yields of practical interest.

P-Ligands applied in hydroformylation reactions are of crucial importance, since their structural variation modifies the steric and electronic properties of the ligand and the transition metal complex alike. The systematic variation of these ligands allows

us to get deeper insight into the structure-activity and structure-selectivity correlations. Beyond that, the proper selection of the ligands, substrates and the inspection of their behavior in the hydroformylation reaction possibly lead us to the deeper understanding of the underlying mechanism of the reaction.

In the course of this work, platinum complexes of novel-type ligands were synthesized, characterized and tested in hydroformylation reactions. Furthermore, investigating the details of asymmetric hydroformylation reaction, a correlation between *para*-substituents of styrene and catalyst-selectivity was determined.

Neutral complexes of general formula $PtCl_2(L)$ were synthesized by the reaction of $PtCl_2(PhCN)_2$ with the respective aminophosphine (Figure 2). The *P*,*N*- and *P*,*N*,*P*-complexes show variety of coordination modes. In the case of *P*,*N*-ligand (1) the monodentate *P* and the more stable heterobidentate *P*,*N* coordination was observed. The *P*,*N*,*P* ligands (**2**, **3**) preferred *P*,*P* coordination, which was exclusive in the case of bis-phosphinite ligand (**3**). The stability of the formed complexes was studied by *in situ* NMR experiments with the reaction of triphenylphosphine. By the addition of the monodentate ligand, the coordinating *N*-donor atom was substituted and *cis*-$PtCl_2P(PPh_3)$ complex was formed. In contrary, the more stable *P*,*P*-type complexes formed ionic $[Pt(P,P)(PPh_3)Cl]^+$ complexes by the dissociation of one of two chloro ligands. The above platinum complexes proved to be precursors to catalysts of low activity and moderate chemo- and regioselectivity for hydroformylation of styrene (Table 1). Remarkable increase in regioselectivity was observed in the presence of *para*-toluenesulfonic acid additive in the case on heterobidentate *P*,*N*-complexes, while no effect was observed with *P*,*P*-complexes.

Platinum complexes of bis-phosphine *P*,*N*,*P*-type ligands (Figure 4) were tested as catalyst precursors in the hydroformylation of styrene. The formation of both aldehyde regioisomers was observed (see reaction in Figure 3) in all cases, while the formation of branched aldehyde is highly preferred over the linear one (regioselectivity ~80%). These values are typical in rhodium catalyzed reactions. The selectivity is only slightly influenced by the temperature, and the *N*-substituent has no remarkable effect on catalyst performance. Interestingly, the $Pt/SnCl_2$ ratio influences the activity of the catalysts depending on the reaction temperature. At low temperatures (40-60 ºC) the excess of the co-catalyst lowers the conversion, while increasing the temperature (100 ºC) this reducing effect cannot be observed.

Regarding the fundamental understanding of the enantioselectivity in hydroformylation and especially the exciting phenomenon of the reversal of enantioselectivity in the hydroformylation of styrene in the presence of $PtCl(SnCl_3)[(2S,4S)$-BDPP] precursor, a seminal work was published by Casey *et al*.[13] Their investigations established that the styrene insertion into the platinum-hydrogen bond forming a Pt-alkyl intermediate is largely irreversible at low temperature (40 ºC) but reversible at higher temperature (100 ºC). To determine whether the electronic properties of the substrate have any influence on the selectivity and the temperature dependence of enantioselectivity, hydroformylation experiments of various 4-substituted styrenes catalyzed by the above mentioned *in situ* system were conducted.

Beside the discussion of the substituent effect on enantioselectivity, the influence on chemo- and regioselectivity is also worth emphasizing. On comparison of chemoselectivities obtained with various substrates small differences were only observed at low temperatures, while a wider range of chemoselectivity was obtained at higher temperatures (Figure 6). These values are significantly lower using styrene possessing *para*-substituents characterized by positive Hammett constants. Lower and higher preference for the branched aldehyde regioisomer was shown with styrenes containing *para*-substituents with electron-withdrawing and electron-releasing character, respectively (Figure 7). This tendency contradicts with the results of other catalytic systems. It can be assumed that the regioselectivity is dominantly governed by the properties of the catalysts.

It has been observed with all styrene derivatives that the formation of (*S*)- and (*R*)-2-arylpropanal is favored at low and high temperature, respectively, when (*S*,*S*)-BDPP was used as optically active ligand. The electronic properties of the *para*-substituents of styrene show correlation with the changes in enantioselectivity, especially with the reversal temperature of the enantioseletivity. Our results have shown that the reversal of the absolute configuration occurs in temperature range 87-107ºC depending on the electron-releasing/electron-withdrawing properties of the 4-substituents of the substrate. Keeping in mind the results of deuteroformylation (reversibility of olefin insertion into Pt-H bond) it could be stated that electron-withdrawing substituents (F, Cl, CF_3) decrease the reversibility of the Pt-alkyl-forming step, causing higher reversal temperature. Accordingly, electron-releasing substituents (CH_3, OCH_3) increase the reversibility of the olefin insertion step causing lower reversal temperatures (Figure 8).

On computational examination of the electronic structure of the model platinum-complex with substituted styrenes it was found that the electrostatic potentials at the nuclei (EPN) of carbons of the coordinating vinyl group are directly influenced by the *para*-substituent. Also linear correlation was established between the Hammett constants and the EPN of all atoms in the coordination sphere of platinum, including the Pt center itself.

Alkil-foszfinátok és foszfinamidok szintézise mikrohullámú körülmények között

KISS Nóra Zsuzsa*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A foszfinsav-észterek (foszfinátok) és foszfinsav-amidok klasszikus szintézismódszere a megfelelő savklorid alkohollal/fenollal, illetve aminnal megvalósított reakciója. Az irodalomban ezen kívül számos más – főként laboratóriumi – módszer is fellelhető foszfinátok előállítására.[1-6] Ezek azonban általában nem merítik ki maradéktalanul az egyszerűség, az olcsó kivitelezhetőség, a magas hozam és a környezetbarát reakciómegvalósítás kritériumait. A zöldkémia alapelveit[7] szem előtt tartva ugyanis már a szintézisek tervezésénél olyan reakciókat célszerű választani, melyekben az alkalmazott és a keletkező anyagok a környezetre nem ártalmasak. Ennek értelmében a segédanyagok használatát minimalizálni, a felesleges származékképzést kerülni kell, vagyis a lehető legkevesebb lépésszámú reakcióutat célszerű választani. Ezen alapelvek szem előtt tartásával, kutatómunkám a mikrohullámú (MW) technikával megvalósítható reakciók kutatásához kapcsolódik. A módszer alkalmazásával többek között a kémiai átalakítások hatékonyabbá tehetők, illetve sok esetben elkerülhető az oldószerek vagy katalizátorok használata.[8]

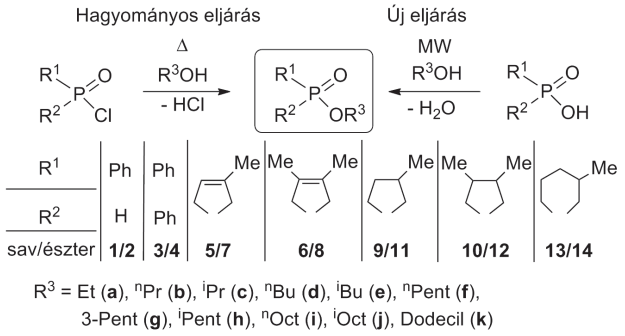
Kutatómunkám során foszfinsavak egyszerű funkcionalizálási lehetőségeit vizsgáltam. Amellett, hogy egy környezetbarát szintézismódszer kidolgozását tűztük ki célul, új vegyületek előállításával kívántuk bővíteni az elérhető foszfinsav-származékok körét. Munkám másik célja a mikrohullám szerves kémiai átalakításokban való alkalmazhatóságának feltérképezése volt. Megjegyzendő, hogy napjainkban is vitát vált ki a MW hatásának értelmezése.[9]

2. Eredmények

2.1. Foszfinsavak direkt észteresítése alkoholokkal

A karbonsavakkal ellentétben a foszfinsavak hagyományos körülmények között nem lépnek reakcióba alkoholokkal. Munkám során azonban sikeresen valósítottuk meg különféle gyűrűs és aciklusos foszfinsavak direkt észteresítését MW besugárzás segítségével, mellyel elkerülhető a drága és környezetre ártalmas savkloridok alkalmazása (1. ábra).[10]

A választott foszfinsav (**1**, **3**, **5**, **6**, **9**, **10** és **13**) és a 15 ekvivalens feleslegben alkalmazott – lehetőleg magas forráspontú – alkohol elegyét zárt rendszerben 160-235 °C-on sugároztuk be egy 300 W maximális teljesítményű CEM Discover típusú, nyomásfeltéttel ellátott MW reaktorban. Így a modelltől függően általában ~60-100%-os konverzióval jutottunk a kívánt foszfinátokhoz.[11] Az 1. táblázatban a



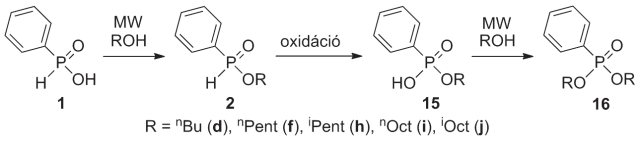
1. Ábra. Foszfinsav észterek előállítása hagyományos, illetve az általunk kidolgozott új, környezetbarát eljárással.

modellvegyületként választott foszfinsavak butanollal, illetve oktanollal történő direkt észteresítésének optimális körülményei láthatók. Az eredményekről elmondható, hogy az aciklusos fenil-*H*-foszfinsav (**1**) lényegesen könnyebben reagál alkoholokkal, mint a gyűrűs származékok (**5**, **6**, **9**, **10** és **13**). Összehasonlítva a telítetlen (**5** és **6**) és a telített (**9** és **10**) gyűrűs foszfinsavak észteresíthetőségét, a tapasztalatok szerint az „alkén jellegű" foszfolén-oxidok (**5** és **6**) valamelyest reakcióképesebbek, mint az inkább „alkán jellegű" foszfolán-oxidok (**9** és **10**), ami azzal magyarázható, hogy az előbbi esetben a P=O-csoport *P*-atomja elektrofilebb. Továbbá megállapítható, hogy a két metilcsoportot tartalmazó vegyületek (**6** és **10**) nehezebben reagálnak alkoholokkal, mint az egy metilcsoportot tartalmazó analógok (**5** és **9**). A reaktivitási sort a sztérikusan leginkább gátolt difenilfoszfinsav (**3**) zárja. Ami az alkoholokat illeti, leginkább a magas forráspontú, sztérikusan kevéssé gátolt alkoholok bizonyultak alkalmas reakciópartnernek.

2.2. Foszfonsavak direkt észteresítése

A *H*-fenilfoszfinsav (**1**) direkt észteresítésével kapott *H*-fenilfoszfinátok (**2**) oxidációján keresztül fenilfoszfonsav-monoészterekhez (**15**) jutottunk, melyek ideális modellként szolgáltak a direkt észteresítési eljárás foszfonsavakra történő kiterjeszthetőségének vizsgálatához (2. ábra).

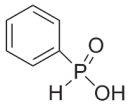
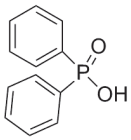
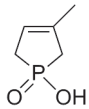
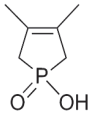
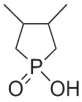
A félsav-félészter **15** és a feleslegben vett alkohol elegyét MW reaktorban besugározva elsőként valósítottuk meg foszfonsav-származékok direkt észteresítését, amikor is foszfonsav-diészterekhez (**16**) jutottunk.[12]



2. Ábra. Az első péda foszfonsav-származákok direkt észteresítésére.

* e-mail: zsnkiss@mail.bme.hu

1. Táblázat. Néhány foszfinát MW reaktorban végzett előállításának optimális körülményei

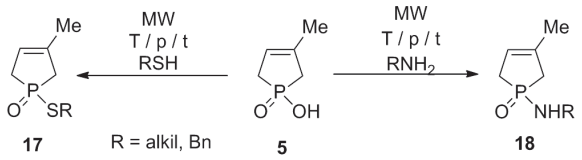
Foszfinsav	R	T [°C]	t [h]	Konverzió [%][a]	Izomer arány[b]	Termelés [%][b]	Termék	Kísérlet
	^{n}Bu	160	1	100	–	85	**2d**	1
	^{n}Oct	180	0,5	100	–	84	**2i**	2
	^{n}Bu	200	3	28	–	20	**4d**	3
	^{n}Oct	235	6	61	–	42	**4i**	4
	^{n}Bu	200	2	62	–	58	**7d**	5
	^{n}Oct	220	2	100	–	71	**7i**	6
	^{n}Bu	220	3	65	–	60	**8d**	7
	^{n}Oct	230	2	100	–	95	**8i**	8
	^{n}Bu	230	3	~70[c]	50:50	54	**11d**	9
	^{n}Oct	230	4	~82[c]	50:50	74	**11i**	10
	^{n}Bu	210	3	~50[c]	60:20:20	45	**12d**	11
	^{n}Oct	230	4	~77[c]	60:20:20	70	**12i**	12
	^{n}Bu	230	3	~51[c]	70:30	45	**14d**	13
	^{n}Oct	235	4	~72[c]	70:30	62	**14i**	14

[a] ^{31}P NMR alapján. [b] Vékony szilikagélen való átszűrés után. [c] Az NMR jelek átfedése miatt körülbelüli érték.

Megjegyzendő, hogy **15** direkt észteresítése lényegesen erélyesebb körülményeket igényel, mint az **1**→**2** átalakítás.

2.3. Foszfinsavak direkt tioészteresítése és amidálása

A foszfinsavak direkt észteresítésére kidolgozott eljárást ezután foszfinsavak tioészteresítésére és direkt amidálására is kiterjesztettük. Azonban az észteresítésekkel szemben a tioészteresítések és amidálások MW körülmények között is csak legfeljebb 33-50%-os konverzióval játszódtak le (3. ábra).[13]



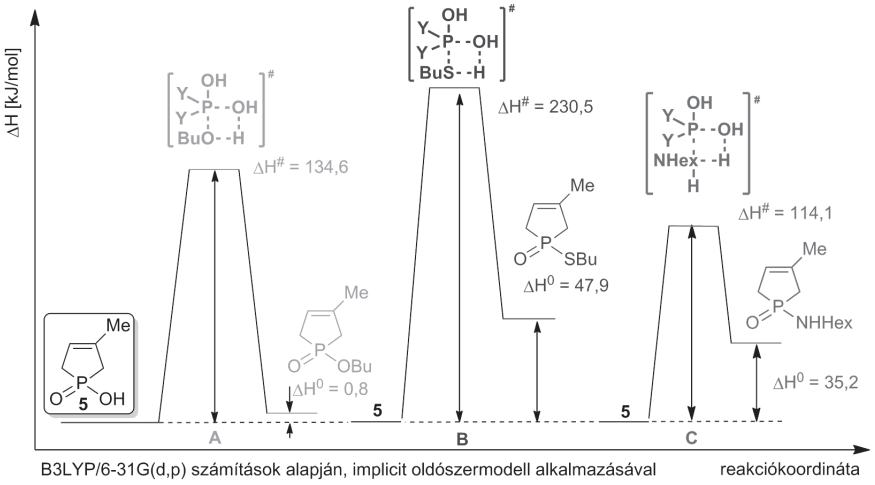
3. Ábra. Tiofoszfinátok (**17**) és foszfinsav-amidok (**18**) közvetlen előállítása.

A foszfinsavak direkt tioészteresítési, illetve amidálási reakcióiban elért eredményeink a szerény kihozatal ellenére elvi jelentőségűek, hiszen értékes információval szolgálnak a MW technika alkalmazhatóságának és korlátainak feltérképezése során.

2.4. Foszfinsavak direkt származékképzési reakcióinak összehasonlítása

Eredményeinkből megfigyelhető, hogy míg a foszfinsavak alkoholokkal való reakciója MW besugárzás hatására teljessé tehető, addig aminokkal, illetve tiolokkal még erélyesebb körülmények között is csak szerény konverzió érhető el. A foszfinsavak különféle nukleofilekkel történő reakciója során megfigyelt különbségek okát kvantumkémiai számítások segítségével kívántuk vizsgálni.[11,14] A számítások – a legtöbb esetben – B3LYP/6-31++G(d,p) és B3LYP/6-31G(d,p) módszerekkel készültek.

Összehasonlítva a foszfinsavak direkt észteresítését (4. ábra/A út), tioészteresítését (4. ábra/B út) és amidálását (4. ábra/C út), elmondható, hogy míg az észteresítés magasabb, addig az amidálás valamelyest kisebb aktiválási energiájú átmeneti állapoton keresztül játszódik le. A direkt észteresítés közel termoneutrális, a tioészteresítés, valamint az amidálás meglehetősen endoterm reakciók. A 4. ábrán látható entalpiaprofilok alapján egy lehetséges magyarázat, hogy az észteresítések során kinetikai, míg amidáláskor termodinamikai kontroll érvényesül.

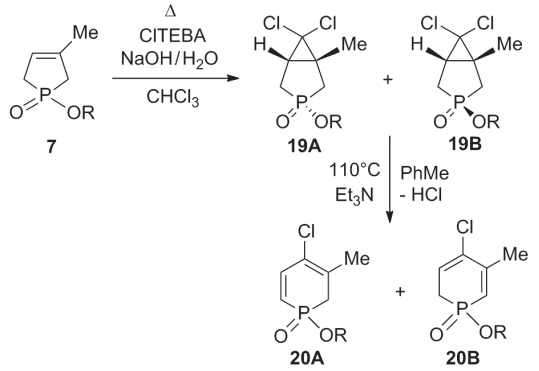


4. Ábra. A különféle származékolások energetikája.

Az előzőekkel összefüggésben a szóban forgó reakciók mechanizmusát is feltérképeztük kvantumkémiai számításokkal, melyek alapján A_{AC}^2 mechanizmust valószínűsítettünk. Az acilezések során egy relatíve nagy energiájú négycentrumos gyűrűs átmeneti állapot lép fel (4. ábra), mely szintén új megfigyelés. Megjegyzendő, hogy a számítások szerint hasonló átmeneti állapot léphet fel a karbonsavak észteresítésénél is.[14]

2.5. Az előállított gyűrűs foszfinátok hasznosítása gyűrűbővítési reakciókban

Az általunk direkt észteresítéssel előállított 1-alkoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidokat (**7**) gyűrűbővítési reakcióban hasznosítottuk. Ennek első lépéseként egy egylépéses diklórciklopropanálási eljárást dolgoztunk ki. Két esetben (**19g** és **19h**) a diasztereomereket oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztottuk és azokat korábbi analógiák alapján[15] külön-külön is azonosítottuk (5. ábra).



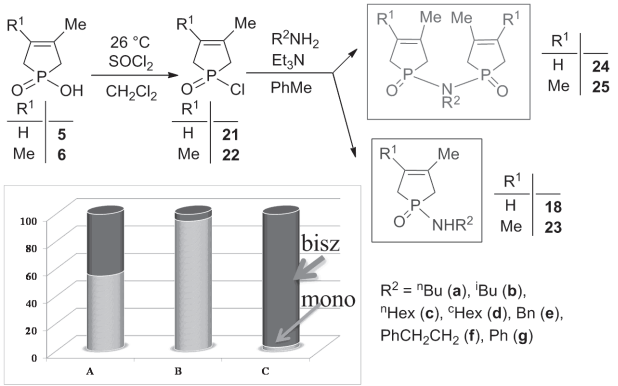
5. Ábra. 1-Alkoxi-foszfolén-oxidok gyűrűbővítése.

Az új 6,6-diklór-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxidokat (**19**) termikus gyűrűnyitási reakcióban a megfelelő 1,2-dihidrofoszfinin-oxidokká (**20**) alakítottuk át, melyek értékes intermedierek más *P*-heterociklusok szintézise során.[16]

A **19** és **20** vegyületek izomerjeinek térszerkezetét és relatív energiáikat kvantumkémiai számításokkal határoztuk meg.[17]

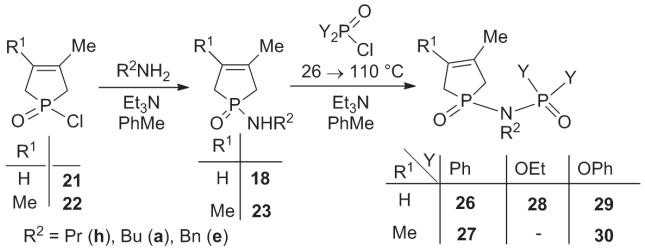
2.6. Primer aminok foszforilezésének vizsgálata

A foszfinsav-amidok előállítását a hagyományos, savkloridon keresztül vezető eljárással is megvalósítottuk, mely során a várt 1-amino-foszfolén-oxid (**18**, illetve **23**) képződése mellett ún. „biszfoszfolén-amid" vagy inkább „imid" (**24** vagy **25**) képződését is megfigyeltük. A foszforilezési reakciót a mólarányok és az adagolási sorrend megválasztásával sikerült finomhangolni, így akár az egyszeresen, akár a kétszeresen foszforilezett amin is előállítható mint kizárólagos termék (6. ábra).[18]



6. Ábra. 21/22 Primer aminokkal megvalósított reakciójának különféle kimenetelei.

A reakciót két egymást követő lépésben megvalósítva lehetőség adódott különböző >P(O)-csoportot tartalmazó >P(O)NR(O)P< típusú vegyületetek (**26-30**) szintézisére is.[19]



7. Ábra. >P(O)NR(O)P< Típusú „foszfimidek" szintézise.

A primer aminok foszforilezési lehetőségeinek vizsgálata során előállított „biszfoszfolén-amidok" (**24** és **25**), bisz(foszfinoil)-aminok (**26** és **27**), illetve foszfinoil-foszforil-aminok (**28-30**) jó termeléssel sikerült előállítani és így egy új vegyületcsaládot tettünk hozzáférhetővé (7. ábra).[19]

3. Összefoglalás

Doktori munkám[1] elsődleges célja foszfinsavak funkcionalizálási lehetőségeinek vizsgálata volt a „zöldkémiai" elvek szem előtt tartásával. A reakciók során több mint 100, többségében új vegyületet állítottunk elő és jellemeztünk, melyek a rendelkezésre álló foszfinsav-származékok körét szélesítik.

A foszfinsavak direkt funkcionalizálhatóságának vizsgálata során elért eredményeink jelentősen hozzájárulnak a MW technika alkalmazhatóságának és korlátainak feltérképezéséhez.

Kísérleti tapasztalatainkat összevetve a kvantumkémiai számítások eredményeivel, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a MW besugárzás lehetővé teszi a magasabb aktiválási energiagát leküzdését, elősegítve ezzel olyan reakciók végbemenetelét, melyek hagyományos körülmények között nem, vagy csak nehezen játszódnak le. Magyarázatunk szerint a MW besugárzás következtében kialakuló lokális túlmelegedések tudják átsegíteni a reakciót az aktiválási gáton. Endoterm reakciók esetén ugyanakkor nem várhatunk teljes átalakulást.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Keglevich Györgynek áldozatkész munkájáért, támogatásáért. Köszönöm Dr. Mucsi Zoltánnak és †Dr. Körtvélyesi Tamásnak a kvantumkémiai számítások elvégzését. Köszönettel tartozom a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak a doktori tanulmányaimhoz nyújtott anyagi támogatásért.

Hivatkozások

1. Kiss, N. Z. *Foszfinsav-észterek és amidok szintézise; Környezetbarát megoldások*, PhD Értekezés, Budapest, **2014**.
2. Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2673-2690.
3. Jablonkai, E.; Milen, M.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5873-5875.
4. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Bálint, E.; Jablonkai, E.; Grün, A.; Milen, M.; Frigyes, D.; Greiner, I. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2011**, *186*, 802-803.
5. Bálint, E.; Jablonkai, E.; Bálint, M.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 211-214.
6. Jablonkai, E.; Bálint, E.; Balogh, G. T.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2012**, *187*, 357-363.
7. Anastas, P. T.; Warner, J. C. O. *In Green Chemistry: Theory and Practice*; University Press: Oxford, **1998**.
8. Keglevich, G.; Grün, A.; Bálint, E.; Kiss, N. Z.; Jablonkai, E. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 545-554.
9. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
10. Kiss, N. Z.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2392-2404.
11. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2011-2018.
12. Kiss, N. Z.; Mucsi, Z.; Böttger, É.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 767-772.
13. Keglevich, G.; Kiss, N. Z.; Drahos, L.; Körtvélyesi, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 466-469.
14. Mucsi, Z.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11948-11954.
15. Keglevich, G.; Kovács, A.; Tőke, L.; Újszászy, K.; Argay, G.; Czugler, M.; Kálmán, A. *Heteroatom Chem.* **1993**, *4*, 329335.
16. Keglevich, G. *Synthesis* **1993**, *1993*, 931-942.
17. Kiss, N. Z.; Örkényi, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2014**, *25*, 265-273.
18. Kiss, N. Z.; Simon, A.; Drahos, L.; Huben, K.; Jankowski, S.; Keglevich, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 199-204.
19. Kiss, N. Z.; Rádai, Z.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*, 134-141.

The synthesis of phosphinates and phosphinic amides; Environmentally friendly approaches

According to the twelve principles of green chemistry, synthetic methods should be designed to use and generate substances with little or no toxicity to human health and the environment, while maximizing the incorporation of all the materials used into the final product. Atom efficiency and sustainability are also important aspects. Unnecessary derivatizations should be minimized or avoided if possible, thus, the shortest reaction path should be chosen.[7]

During my research work, I focused on the development of environmentally friendly synthetic methods for the preparation of phosphinic acid derivatives.[1] The MW technique enables us to omit harmful reagents by implementing solvent- and catalyst-free methods in agreement with the requirements of green chemistry. Another objective was to understand and interpret how microwaves promote organic reactions, as the existing interpretations are highly debated.[9]

The direct derivatization of phosphinic acids could be a green approach, however, direct esterification and amidation are not possible on conventional heating. During my work, a new method has been developed for the synthesis of phosphinates by the MW-assisted direct esterificication (Figure 1).[10] Applying this new method, various cyclic (**5**, **6**, **9**, **10** and **13**) and acyclic (**1** and **3**) phosphinic acids were esterified (Table 1). It was observed that the most suitable reaction partners are the longer carbon atom chain, and hence less volatile alcohols that are sterically not too hindered. In some cases, comparative thermal experiments were performed under similar conditions proving that the esterifications are indeed possible only on MW irradiation.[11]

Phenyl-*H*-phosphinates (**2**), prepared by the MW-assisted direct esterification from phenyl-*H*-phosphinic acid (**1**), were oxidized to the corresponding phosphonic ester-acid derivatives (**15**) that could also be esterified by alcohols under MW conditions to furnish dialkyl phenylphosphonates (**16**) (Figure 2). In this manner, the first MW-assisted direct esterification of phosphonic acid derivatives was implemented.[12]

In the next step, the method elaborated for the direct esterification of phosphinic acids has been extended to thioesterifications and direct amidations (Figure 3). However, the synthesis of thiophosphinates and phosphinic amides was not too efficient and led to incomplete conversions of only 33-50% even after prolonged reaction times.[13]

Comparing the direct esterification, thioesterification and direct amidation of phosphinic acids on the basis of quantum chemical calculations, it was demonstrated that the high activation barrier limits the direct esterification and that the statistically occurring local overheating effect can overcome the barrier corresponding to the high values of the enthalpy of activation (Figure 4). However, the unfavourable endothermicity of the latter two derivatizations prevents the reactions to complete.

The mechanism of the direct esterification of phosphinic acids was also explored. Quantum chemical calculations confirmed the A_{AC}^2 (phosphinylation) mechanism. We found that the rate-determining step of the acylation reactions under discussion involves a four-membered ring transition state with a relatively high energy content.[14]

The lipophilic alkoxy-phospholene oxides obtained by the MW-assisted direct esterification were converted to 1,2-dihydrophosphinine oxides (**20**) via a two-step ring enlargement reaction (Figure 5). An efficient, one-step method was developed for the dichlorocyclopropanation involved.[17]

For the efficient synthesis of 1-alkylamino-3-phospholene oxides, the reaction of phosphinic-chlorides with primary amines was also carried out. The reaction afforded a mixture of the corresponding 1-amino-3-phospholene 1-oxide (**18** or **23**) and its *N*-phosphinoyl derivative (**24** or **25**). It was found that selecting the appropriate conditions the product composition could be influenced and thus selective method was established for the *mono*- or *bis*-phosphorylation of primary amines (Figure 6).[18] It is also a possibility to convert the 1-alkylamino-3-phospholene oxides to the corresponding bisproducts (such as **24** or **25**) by reaction with the corresponding chloride (**21** or **22**). This approach gave the idea to try to synthesize asymmetric "phosphimides" by reaction with different *P*-chlorides (Figure 7). The >P(O)NR(O)P< type "imides" so-obtained form a new family of compounds.[19]

Öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválása és hasznosítása ligandumként

BAGI Péter,* FOGASSY Elemér és KEGLEVICH György

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A P-sztereogén-centrumot tartalmazó foszforvegyületek fontos szerepet töltenek be az élő szervezetekben és a szintetikus szerves kémiában. Számos biológiailag aktív foszforvegyület ismert, emellett királis foszforvegyületek átmenetifém-komplexeit katalizátorként alkalmazzák enatioszelektív homogén katalitikus reakciókban.[1,2]

Az optikailag aktív P-királis vegyületek első előállítása óta az enantiomertiszta királis foszforvegyületek szintéziséhez használt módszerek jelentős fejlődésen mentek keresztül. Az aszimmetrikus szintetikus eljárások mellett, racém P-királis vegyületek rezolválására is számos módszert dolgoztak ki kovalens diasztereomer, diasztereomer só, diasztereomer fém- vagy molekulakomplex-képzésen keresztül.[3,4] Kutatócsoportunk az elmúlt években diasztereomer molekulakomplex- és koordinációskomplex-képzésen alapuló rezolválási eljárást dolgozott ki elsősorban aril-, alkil- és alkoxi-3-metil-3-foszfolén-oxidok enantiomerjeinek elválasztására tetraaril-1,3-dioxolán-4,5-dimetanol-származékokat (TADDOL-származékokat) és borkősav-származékok Ca^{2+}-sóit alkalmazva rezolválóágensként.[5,6]

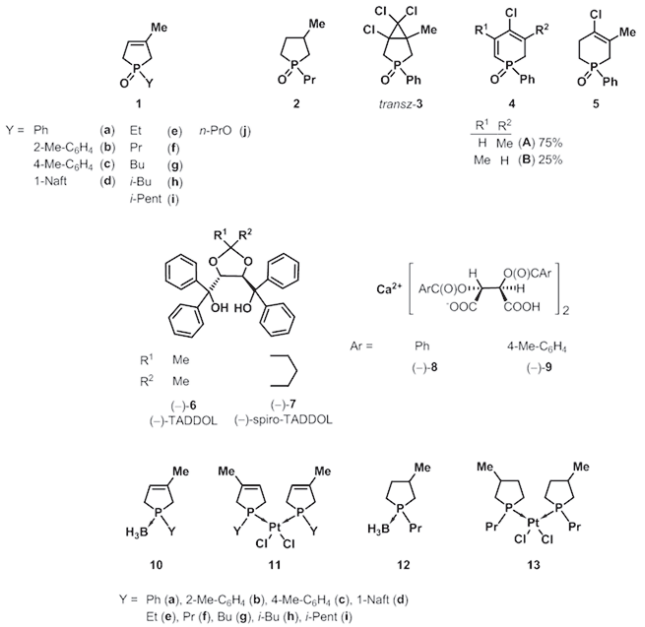
Az optikailag aktív P(III)-vegyületeket elterjedten alkalmazzák átmenetifém katalizátorok ligandumaként. Az átmenetifém-foszfin-komplexeket - többek között - enantioszelektív hidrogénezési és hidroformilezési reakciókban lehet használni katalizátorként.[2] Az enantioszelektív hidroformilezési reakciók közvetlenül a gyógyszeripari érdeklődés középpontjában állnak, ugyanis ezzel a módszerrel nem szteroid-típusú gyulladásgátlók intermedierjei szintetizálhatók.[7] Aszimmetrikus hidroformilezési reakciókhoz leggyakrabban ródium- és platina-foszfin komplexeket alkalmaznak katalizátorként, P(III)-ligandumok között pedig mind királis vázat, mind királis foszforatomot tartalmazó ligandumokat is lehet találni. A P-királis heterociklusos ligandumot tartalmazó átmenetifém-katalizátorok előállítása és alkalmazhatóságuk vizsgálata azonban számos kihívást rejt még magában.[8-10]

2. Eredmények

Az alábbi alfejezetekben az öt- és hattagú P-heterociklusok rezolválását és ligandumként történő felhasználását mutatom be (1. ábra).

2.1. Az 1-Butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (1g-j) rezolválása

Eredményesen valósítottuk meg az 1-butil-, 1-izobutil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**1g**, **1h** és **1j**)



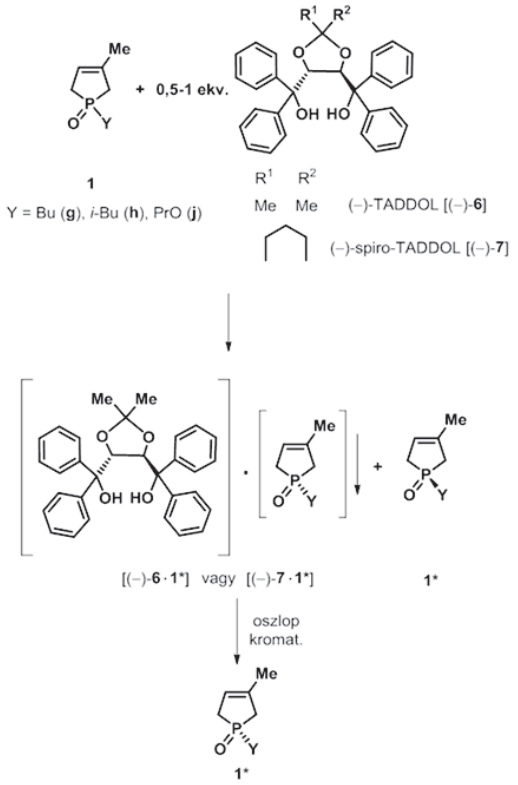
1. Ábra. Az optikailag aktív formában előállított P-heterociklusos vegyületek (**1-5** és **10-13**) és felhasznált rezolválóágensek [(−)-**6**-(−)-**9**].

rezolválását rezolválóágensként TADDOL-t, illetve spiro-TADDOL-t [(−)-**6** és (−)-**7**] alkalmazva (2. ábra). Az általunk tanulmányozott 3-foszfolén-oxidok (**1g**, **1h** és **1j**) esetén sikerült olyan körülményt találni, amellyel a megfelelő enantiomereket 95% feletti enantiomertisztasággal kaptuk meg. Részletesen vizsgáltuk az oldószer rezolválásban betöltött szerepét. Megfigyeltük, hogy a metanol, etanol vagy izopropil-alkohol is eredményesen alkalmazható oldószer a spiro-TADDOL-lal [(−)-**7**] végzett rezolválásokhoz. Több esetben is kimutattuk, hogy az oldószer jelentősen befolyásolta a rezolválás eredményességét, és bizonyos esetekben azt is, hogy melyik 3-foszfolén-oxid (**1g**, **1h** és **1j**) enantiomer épült be a keletkező diasztereomerbe.[11-13] Az 1-butil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**1g** és **1j**) esetében olyan eljárást dolgoztuk ki, amellyel a megfelelő racém vegyületből mindkét enantiomer előállítható volt. A butil-3-foszfolén-oxid (**1g**) esetében ugyanazzal a rezolválóágenssel, a spiro-TADDOL-lal [(−)-**7**] különböző oldószereket alkalmazva kaptuk meg mindkét 3-foszfolén-oxid (**1g**) antipódot.[11] A propoxi-3-foszfolén-oxid (**1j**) esetében pedig az egyik enantiomert TADDOL-lal [(−)-**6**], míg a másikat spiro-TADDOL-lal [(−)-**7**] állítottuk elő.[12]

Az 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**1g-j**) rezolválását a (−)-*O*,*O*'-dibenzoil- és a (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-sóival

* e-mail: pbagi@mail.bme.hu

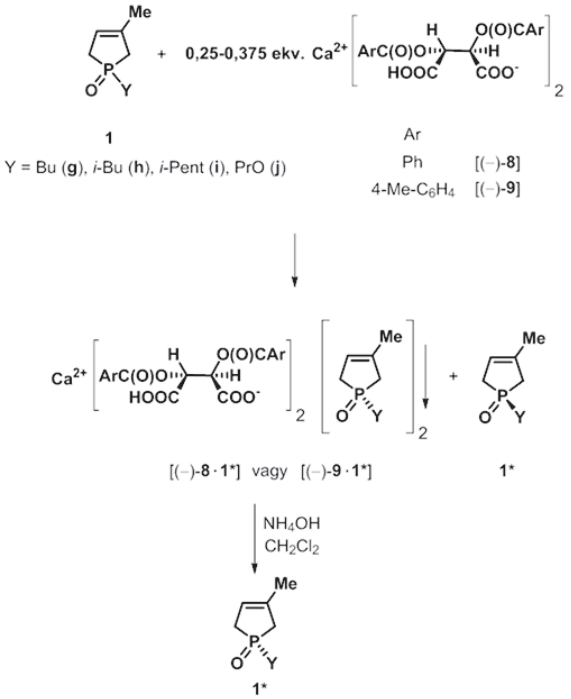
[(−)-**8** és (−)-**9**] több oldószerelegyben is vizsgáltuk (3. ábra).[11-14] Általánosságban elmondható, hogy a borkősav-származékok Ca^{2+}-sóival [(−)-**8** és (−)-**9**] gyengébb eredményeket értünk el, mint a TADDOL-származékokkal [(−)-**6** és (−)-**7**], azonban az (*S*)-izopentil-3-foszfolén-oxidot [(*S*)-**1i**] 95% enantiomertisztasággal állítottuk elő rezolválóágensként *O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-sóját alkalmazva [(−)-**9**].[14]



2. Ábra. 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**1g**, **1h** és **1j**) rezolválása TADDOL-származékokkal [(−)-**6** és (−)-**7**].

Néhány esetben sikerült egykristályt növeszteni a megfelelő 3-foszfolén-oxid enantiomert (**1g**, **1h** vagy **1j**) és rezolválószert [(−)-**7** vagy (−)-**9**] tartalmazó diasztereomerből. Az egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal 3-foszfolén-oxidok (**1g**, **1h** és **1j**) abszolút konfigurációját meghatároztuk. Emellett lehetőségünk nyílt annak tanulmányozására is, hogy spiro-TADDOL-t [(−)-**7**] és *O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-sóját [(−)-**9**] alkalmazva rezolválószerként, mely másodrendű kölcsönhatások felelősek a megfelelő 3-foszfolén-oxiddal (**1g**, **1h** vagy **1j**) szemben mutatott enantiomer megkülönböztetésért. A spiro-TADDOL [(−)-**7**] esetében ezen species hidroxilcsoportja és a 3-foszfolén-oxid (**1g** vagy **1h**) P=O-csoportja között kialakuló intermolekuláris H-híd az elsődleges összetartó kölcsönhatás. Míg az *O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-só esetében a propoxi-3-foszfolén-oxid (**1j**) oxigénatomjának és a Ca^{2+}-ionnak koordinációs kölcsönhatása a fő összetartó kölcsönhatás.[11-13]

Az megfelelő 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**1g-j**) enantiomerek abszolút konfigurációját UV és CD spektroszkópiai mérések és kvantumkémiai számítások alapján is igazoltuk.[11-13]

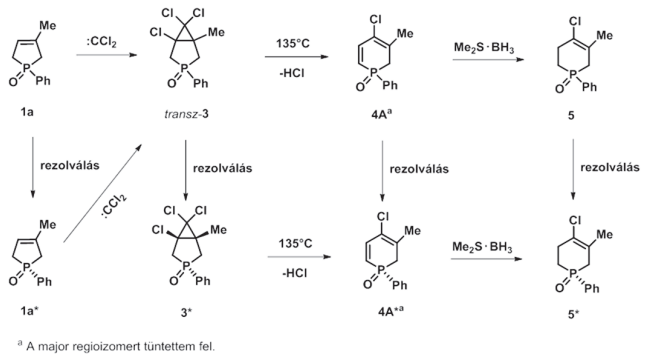


3. Ábra. 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**1g-j**) rezolválása (−)-*O*,*O*'-dibenzoil- és a (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-sóival [(−)-**8** és (−)-**9**].

2.2 Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok (3*-5*) előállítási lehetőségei

TADDOL-származékokat [(−)-**6** és (−)-**7**] és (−)-*O*,*O*'-dibenzoil- és a (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav savanyú Ca^{2+}-sóit [(−)-**8** és (−)-**9**] alkalmazva rezolválóágensként, sikerült megvalósítanunk hattagú P-heterociklusok, úgymint a 6,6-diklór-3-fenil-1-metil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**3**) és az 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**5**) enantiomerjeinek elválasztását. A fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (**5**) esetében 99%-os enantiomertisztasággal állítottuk elő a megfelelő enantiomert.[15] A 3-metil-1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-oxid (**4**) rezolválását kutatócsoportunk korábban már kidolgozta.[16]

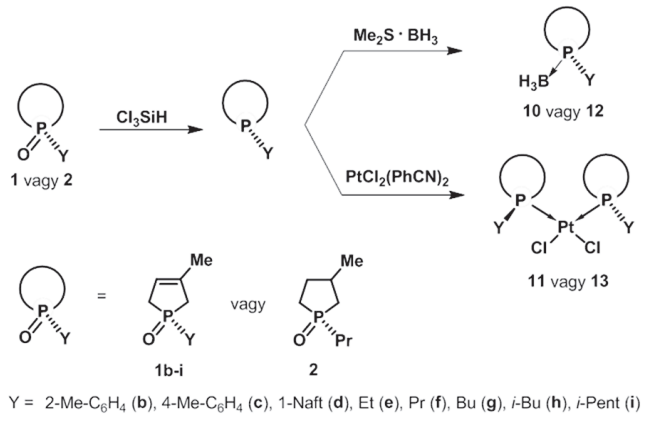
Emellett megállapítottuk, hogy a kutatócsoportban korábban hattagú P-heterociklusok (**3-5**) előállítására kidolgozott eljárások közül az fenil-3-foszfolén-oxid (**1a**) → 3-fenil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**3**) reakció a P-sztereogén centrum racemizációjával jár. Ezzel szemben a 3-fenil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (**3**) → 1-fenil-1,2-dihidrofoszfinin-oxid (**4**) → fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxid (**5**) reakciósorban az egyes lépések során az optikai aktivitás megmarad. Ezek alapján a 3-fenil-3-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid (**3**) optikailag aktív formában kizárólag rezolválással állítható elő, míg a fenil-1,2-dihidrofoszfinin-oxid (**4**) és fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-oxid (**5**) enantiomerjei, a megfelelő optikailag aktív kiindulási anyagokból (**3*** vagy **4A***) történő szintézissel, illetve rezolválással is előállíthatók (4. ábra). Meg kell jegyezni, hogy kísérleteink során kizárólag azt a 3-fenil-foszfabiciklo[3.1.0]hexán-oxid diasztereomert (*transz*-**3**) vizsgáltuk, amelyben a diklórciklopropán-gyűrű és a P=*O*-funkció oxigénatomja egymáshoz képest *transz* állású.[15]



4. Ábra. Optikailag aktív hattagú P-heterociklusok (**3-5**) előállítási lehetőségei.

2.3. Öttagú P-heterociklusok borán- és platina-komplexeinek (10-13) szintézise

Racém és optikailag aktív aril- és alkil-3-metil-3-foszfolén-oxidok (**1b-i**) és 1-propil-3-metilfoszfolán-oxid (**2**) deoxigénezésével előállítottuk a megfelelő racém és optikailag aktív foszfoléneket és propil-foszfolánt, amelyeket borán-komplex (**10** vagy **12**) formájában stabilizáltuk. Emellett előállítottuk a megfelelő foszfolén-, illetve foszfolán-ligandumot tartalmazó platina-komplexeket (**11** vagy **13**) is (5. ábra). A borán- és platina-komplexképzési reakciókhoz az 1-propil-3-metilfoszfolán-oxid (**2**) diasztereomerek 1:1 arányú keverékét alkalmaztuk. A sztereospecifikus $^{1}J_{Pt\text{-}P}$ csatolási állandók alapján megállapítottuk, hogy az előállított platina-komplexekben (**11** vagy **13**) a ligandumok relatív térállása *cisz* volt. Emellett az optikailag aktív platina-komplexek (**11** vagy **13**) szerkezetét kvantumkémiai módszerekkel is vizsgáltuk. Az előállított platina-komplexek (**11** vagy **13**) - $SnCl_2$ jelenlétében - sztirol enantioszelektív hidroformilezési reakciójában is eredményesen alkalmazható katalizátorok voltak.[14,17-20]



5. Ábra. Öttagú P-heterociklusok borán- és platina-komplexeinek (**10-13**) szintézise.

2.3. Összefoglalás

Elsőként állítottuk elő optikailag aktív formában az 1-butil-, 1-izobutil-, 1-izopentil- és 1-propoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot (**1g-j**) 95% feletti enantiomertisztasággal, rezolválóágesnként TADDOL-származékokat [(−)-**6** és (−)-**7**], illetve a (−)-*O*,*O*'-dibenzoil-borkősav és a (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoil-borkősav Ca^{2+}-sóit [(−)-**8**-(−)-**9**] alkalmazva. Az előállított 3-foszfolén-oxid (**1g-j**) enantiomerek abszolút konfigurációját CD spektroszkópiai mérések és kvantumkémiai számítások alapján határoztuk meg. Bizonyos esetekben a 3-foszfolén-oxidokból (**1g-j**) és a megfelelő rezolválóágensből [(−)-**7** vagy (−)-**9**] képződött asszociátum röntgen krisztallográfiás vizsgálata lehetőséget nyújtott - az abszolút konfiguráció meghatározása mellett - a rezolválószer [(−)-**7** vagy (−)-**9**] és a megfelelő enantiomerek (**1g-j**) között kialakuló másodrendű kölcsönhatások vizsgálatára is.

Az öttagú P-heterociklusos foszfin-oxidok (**1**) rezolválására kidolgozott eljárásokat eredményesen terjesztettük ki hattagú P-heterociklusos foszfin-oxidok (**3-5**) enantiomerjeinek elválasztására is. Emellett feltártuk a kutatócsoportban hattagú P-heterociklusok (**3-5**) előállítására kidolgozott reakciók sztereokémiai következményeit is.

Új aril- és alkil-3-metil-3-foszfolén- és 1-propil-3-metilfoszfolán borán-, illetve platina komplexeket (**10-13**) állítottunk elő racém és optikailag aktív formában. Az előállított optikailag aktív foszfolén-, illetve foszfolán-ligandumot tartalmazó platina komplexek (**11** és **13**) eredményesen alkalmazható katalizátornak bizonyultak.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni az irodalomjegyzékben feltüntetett Társszerzőimnek a kísérleti munkában nyújtott segítséget és a műszeres analitikai vizsgálatokat. Köszönettel tartozom az az OTKA Irodának (K83118 és K104769) az anyagi támogatásért.

Hivatkozások

1. Quin, L. D. *A guide to Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **2000**.
2. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **1994**.
3. Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994,** *94*, 1375-1411.
4. Grabulosa, A. *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2010**.
5. Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007,** *18*, 2965-2972.
6. Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2010,** *22*, 699-705.
7. Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Marchetti, M. *Chirality* 1991, 3, 355-369.
8. Agbossou, F.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995,** *95*, 2485-2506.
9. Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257-4302.
10. Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2012,** *112*, 5675-5732.
11. Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2014,** *26*, 174-182.
12. Bagi, P.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2014,** *25*, 318-326.
13. Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2015,** *26*, 79-90.

14. Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2014,** *751*, 306-313.
15. Bagi, P.; Laki, A.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2013,** *24*, 179-186.
16. Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2010,** *7*, 110-113.
17. Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllősy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L. *J. Organomet. Chem.* **2011,** *696*, 3557-3563.
18. Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2014,** *751*, 306-313.
19. Bagi, P.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014,** *18*, 1529-1538.
20. Keglevich, G.; Bagi, P.; Bálint, E.; Körtvélyesi, T. *In Platinum: Compounds, Production and Applications;* Varrennikov, L.; Yedemsky, E. Eds.; Nova Science Publishers: New York, 2013; pp. 83-102.

The resolution of five- and six-membered P-heterocycles and their application as ligands

The organophosphorus compounds are of great importance in synthetic organic chemistry. Chiral organophosphorous compounds, especially the ones bearing a P-stereogenic center form an interesting class due to their applicability as chiral catalysts in enantioselective reactions. However, the preparation of P-chiral organophosphorous compounds including P-heterocycles and their application as ligands are still challenging areas.

The resolution of butyl-, isobutyl- and propoxy-3-phospholene-oxides (**1g**, **1h** and **1j**) was elaborated applying TADDOL-derivatives [(−)-**6** and (−)-**7**] as resolving agents. The corresponding 3-phospholene oxide enantiomers (**1g**, **1h** and **1j**) were obtained with ee-s above 95%. It was found that the solvent had a significant influence on the outcome of the resolution when the TADDOL-derivatives [(−)-**6** and (−)-**7**] were used. The resolution of butyl-, isobutyl- isopentyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g-j**) was also accomplished with the acidic Ca^{2+}-salts of the (−)-*O*,*O*'-dibenzoyl- and (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoyl-(2*R*,3*R*)-tartaric acid [(−)-**8** and (−)-**9**]. The (*S*)-isopentyl-3-phospholene-oxide (**1i**) was prepared in an ee of 95% using the acidic Ca^{2+}-salt of (−)-*O*,*O*'-di-*p*-toluoyl-tartaric acid [(−)-**9**] as the resolving agent. Moreover, resolution procedures were developed to prepare both antipodes of the butyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g** and **1j**) from the corresponding racemic compound.

The absolute configuration of the corresponding butyl-, isobutyl-isopentyl- and propoxy-3-phospholene oxide (**1g-j**) enantiomers was determined by comparing the experimentally obtained and the calculated CD spectra. In some instances, the structures of the diastereomers obtained by the resolution of butyl-, isobutyl- and propoxy-3-phospholene oxides (**1g**, **1h** and **1j**) were analyzed with X-ray crystallography allowing the investigation of the intermolecular interactions responsible for the enantiomeric recognition.

The resolution methods developed for five-membered P-heterocycles (**1**) were successfully extended to the preparation of optically active six-membered P-heterocyclic phosphine oxides, such as 3-phenyl-3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane-oxide (**3**) and phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine oxide (**5**). Moreover, the stereochemical outcome of the reaction sequence 3-methyl-1-phenyl-3-phospholene 1-oxide (**1a**) → 6,6-dichloro-1-methyl-3-phenyl-3-phosphabicyclo[3.1.0]hexane 3-oxide (**3**) → 4-chloro-1-phenyl-1,2-dihydrophosphinine 1-oxide (**4**) → 4-chloro-5-methyl-1-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophosphinine 1-oxide (**5**) was also elucidated.

The racemic and optically active aryl- and alkyl-3-phospholene-oxides (**1** and **2**) and a phospholane-oxide were deoxygenated. The phosphines so obtained were converted into the corresponding racemic and optically active borane- and platinum-complexes (**10-13**) of which structures were characterized by spectroscopic methods and high level quantum chemical calculations. The optically active platinum-complexes (**11** and **13**) were used - in the presence of $SnCl_2$ - as catalysts in the enantioselective hydroformylation of styrene.

Paulik testvérek

LIPTAY György*

BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.

A XX. század első felében az analitika jelentős szerepet töltött be a magyar kémiai életben. A tehetséges kutatók mellett az is szerepet játszott ebben, hogy az analitikai módszerek kifejlesztése nem volt túlságosan pénzigényes. Ennek ellenére a Winkler Lajos, Szebellédy László, Schulek Elemér, Erdey László és Pungor Ernő által kifejlesztett módszerek széles körben elterjedtek.

A század második felére a műszeres analitikai módszerek kezdtek elterjedni, azonban ezek kifejlesztése költséges volt. A kutatók kénytelenek voltak a szűkös anyagi helyzet miatt a készülékeket saját maguk megtervezni és kivitelezni. Ezért példaértékű lehet a Paulik fivérek által kifejlesztett termoanalitikai készülékek és módszerek, amelyek világszínvonalúak lettek és széles körben elterjedtek. Munkásságuk eredményeként a termikus analízis nagy fejlődésnek indult és a magyar eredmények jelentős szerepet játszottak a termikus módszerek kifejlesztésében, elterjedésében.

Paulik Ferenc (1922–2005)

Paulik Ferenc (1922–2005) Budapesten született. Középiskoláit Esztergomban a ferencesek gimnáziumában végezte. A József Nádor Műszaki Egyetemen szerzett diplomát 1944-ben. 1950-ben került a BME-re, ahol az Általános Kémia Tanszéken dolgozott. Kezdetben analitikai csapadékok vizsgálatával foglalkozott, majd e körben a szárítási és izzítási problémák során érdeklődése a termikus analízis irányába tolódott el. Kényszerűségből – nem lehetett külföldi termomérleghez jutni a devizahiány miatt – épített egy termomérleget, amely aztán egész élete során munkásságának alapját képezte. Először a termogravimetriás görbe deriválását oldották meg. Ezt a mérési technikát kombinálta a régóta használatos differenciál termikus analízis módszerével, és így jött létre a derivatográf. Ebből több mint 4000 darabot gyártottak. A termikus analízis más módszereit is továbbfejlesztette. Újszerű technikát fejlesztett ki a termikus analízisben. A termikus analízis rohamos fejlődését a szimultán technikák alkalmazása biztosította a múlt század második felében.

Munkásságát kutatóként, a BME-n az Akadémiai Kutatócsoport tagjaként kezdte. Először a kémiai tudomány kandidátusa lett (1970), majd a kémiai tudomány doktora fokozatot szerezte meg (1990). 1991-ben címzetes egyetemi tanári címet kapott a BME-től.

Publikációnak száma 215, idézettsége több mint 2400. Birtokosa 27 szabadalomnak, melyekből 87 külföldi bejelentett. Munkássága elismeréseként számos kitüntetést kapott: Mettler Award (1972), Kurnakov érem (1985), az ICTA tiszteletbeli tagja (1996), Swietoslawski érem (1997), Náray-Szabó díj (1998), Eötvös József koszorú (1999).

A kémiai életben is aktívan részt vett. Az 1967-ben az MKE-ben megalakult termoanalitikai szakcsoport első elnöke volt, mintegy 25 éven keresztül.

1974-ban a IV. ICTA konferencia elnöke volt (Megjegyzendő, hogy ez volt az első nagy termoanalitikai, nemzetközi konferencia, ami az ún. szocialista országban volt.)

1969-ben indult a Journal of Thermal Analysis (az első nemzetközi termoanalitikai folyóirat) szerkesztőbizottságának tagja. Néhány évig a Thermochimica Acta szerkesztőbizottságábani is részt vett. A termoanalitikusok nemzetközi szervezete az ICTA különböző bizottságaiban dolgozott és tiszteletbeli tagja is lett. Részt vett a Thermal Analysis Abstracts, valamint a Hungarian Scientometric Instruments szerkesztőbizottságában is.

Könyveinek száma 4, ezek közül az egyik az első magyar nyelvű termoanalitikai kiadvány. Ezen felül 3 könyvfejezet szerzője.

Sikeres pályafutásához hozzájárult az évtizedeken keresztüli segítője, társa, felesége Berzenczey Erzsébet, aki a nyugodt háttért biztosította részére.

Feri egy víg kedélyű, társaságban barátságos személy volt, aki értette a viccet, lehetett őt „ugratni” és ő is szívesen élcelődött, nagy tisztelője volt a hölgyeknek. Az egyik legjobb jellemzést egy kollega akkor 10 éves lánya mondta róla: „Feri bácsi, „Boci bácsi” a nők kedvence és bálványa”.

(E cikk írója most nagyon nehéz helyzetben van, mert testvére bemutatásakor ismétlésekbe kell bocsátkoznia. Életük szinte egybeforrott és nagyon nehéz őket és munkájukat egymástól elválasztani.)

* e-mail: liptay.g@mail.bme.hu

Paulik Jenő (1927–1988)

Paulik Jenő (1927–1988) Budapesten született, a Ferencesek Gimnáziumába járt Esztergomban. Egyetemi tanulmányait a Pázmány Péter, ill. az Eötvös Loránd Tudományegyetemen végezte 1946 és 1950 között.

1950-ben került a BME Szervetlen Kémiai Tanszékére, ahol polarográfiával foglalkozott. 1959 és 1963 között a Műanyagipari Kutató Intézet tudományos munkatársa.

1963-ban visszatért a BME-re és attól kezdve mindvégig bátyjával dolgozott az Általános Kémia, ill. az Általános és Analitikai Kémia Tanszéken.

Polarográfiás kutatásainál kidolgozta a görbék deriválásának módszerét, amit fivére javaslatára alkalmaztak a termikus analízisben is.

A két testvér együtt dolgozott és így nehéz elválasztani eredményeiket. Végtelenül szorgalmasan dolgozott, jó műszaki érzékkel volt megáldva, és értett a műszerek „fabrikálásához". Nagyon jól kiegészítették egymást a testvérével.

Életútjuk szinten azonos. Egyszerre lettek egyetemi doktorok, kandidátusok, a kémiai tudomány doktorai. Publikációi száma, idézettsége szinte megegyezik. A szabadalmi száma is azonos a fivérével.

Jenő egy kicsit visszafogottabb személy volt. Kifelé mindig a bátyja képviselte a dolgaikat. Családszerető egyéniség, aki nagyon szerette feleségét, rajongott a két lányáért, akikből vegyész, ill. gyógyszerész lett.

A termoanalitikai életben ő is részt vett. A Magyar Tudományos Akadémia Termoanalitikai munkabizottság első titkára volt 1973 és 1981 között. Az MKE termoanalitikai szakcsoport vezetőségének is tagja volt. A Journal of Thermal Analysis folyóirat tanácsadó bizottság tagjaként is dolgozott. Az Európai Termoanalitikai bizottságban a magyar reprezentáns szerepét töltötte be, hosszú időn keresztül.

3 könyve jelent meg, több könyvfejezet szerzője.

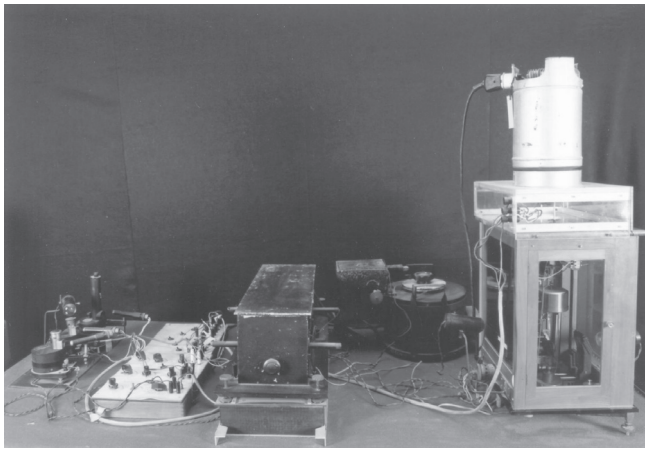
Elért eredményeiért 1972-ben megosztott Mettler-díjat kapott fivérével. 1985-ben ő is Kurnakov érmet kapott.

Munkásságukat a neveltetésük és a családi háttér jelentősen befolyásolta. Édesanyjuk arra nevelte őket, hogy szeressék, becsüljék egymást és ne rivalizáljanak. Ezt életükben maradéktalanul be is tartották. Szüleinek egy kisebb gyára, majd üzlete volt. Ezeket elvették a családtól, származásuk miatt a szocialista rendszerben hátrányban voltak. Ez a tény azonban megacélozta a Paulik testvéreket, és szorgalommal, kitartással, elszántsággal maradandó szép eredményeket értek el a tudományos pályájukon.

A termikus analízis két legismertebb módszere a differenciál termikus analízis és a termogravimetria a XIX század eleje óta ismert volt. Elterjedésük azonban korlátozott, aminek két oka volt. A módszereknél az egymást átlapoló folyamatok kiértékelése nehézkes volt. A másik nehézséget az okozta, hogy a két módszer adta eredmények nehezen voltak összehasonlíthatók. A termikus folyamatok sok paramétertől függenek, mint a tömeg, a felfűtés sebessége, a mintatartó geometriája, a minta részecskéinek mérete, a porozitás, stb.

A Paulik testvérek, Erdey professzor irányításával, először a termogravimetriás görbe kiértékelhetőségét biztosították a derivált termogravimetriás görbe felvételével. Ezt úgy oldották meg, hogy egy tekercsbe beépített mágnes segítségével egyidejűleg mérni tudták a derivált termogravimetriás görbét. Ezzel sikerült megkönnyíteni az egymást szorosan átfedő folyamatok szétválasztását. Az így kapott DTG-görbe tehát nem egy új információ, hanem az egyidejűleg előállított, a kiértékelést megkönnyítő görbe. Ez a cikk a Nature-ben jelent meg 1955-ben. Ezzel az egyidejű deriválással indult meg a termoanalitikai görbék kiértékelésének megkönnyítése.[1] Ennek szabadalma egy évvel korábban lett bejelentve.[2]

A következő eredmény a két termoanalitikai módszer a DTA és a TG egyidejű (szimultán) felvételének lehetősége volt.[3] Ez volt az első szimultán méréstechnika e területen. A műszert Derivatográfnak nevezték el. Ennek a házilag elkészített műszernek a képét mutatja az 1. számú ábra.



1. Ábra.

A műszer fotóregisztrációs volt tükrös galvanométerekkel. A méréseket sötét szobában, nyáron 32 fokos melegben kellett végezni, és percenként 7 adatot rögzíteni 100 percen

keresztül. (Jelen írás szerzője, még ilyen körülményekkel készítette a diplomamunkáját, így ő volt az első „automata”.) Újszerű volt a minta elhelyezése, amit egy kuglófsütő alakú mintatartó alkalmazásával értek el. A termoelemet így körülvette a minta, így annak hőmérsékletét lehetett mérni. A készüléket leíró publikációra több mint 2000 hivatkozás történt.

Derivatográfot a FOK-Gyem gyártotta először, majd 1961-ben átvette a Magyar Optikai Művek (MOM). A fotóregisztrációs műszerből, mintegy 4000 darabot gyártottak a világ minden tájára. Itthon rengeteget rendeltek a műszerből. 1960 és 1990 között mintegy 80 egyetemi, akadémiai, ipari kutató és gyári laboratóriumokban volt termoanalitikai kutatás illetve rutin vizsgálat.

A magyarországi termoanalitikai kutatások elismerése volt, hogy 1974-ben az ICTA (International Confederation for Thermal Analysis) Magyarországon rendezte meg IV. Konferenciáját. (Elnök: Paulik Ferenc) Ez volt a legnépesebb ICTA konferencia, 30 országból több mint 600 résztvevővel. Abban az időben a politikai szembenállás idején a konferencia megrendezésével Magyarország különlegesen szerepel, a híd szerepét vállalta magára. Nyugat- és Kelet Európa ugyanis a politikától függetlenül meg akarták ismerni egymást. Így, az utazás korlátainak kikerülése érdekében kézenfekvőnek látták a félúton egy „szalonképes” helyen találkozni. Negyedszázaddal később 1998-ban az ESTAC Balatonfüreden tartotta meg a 7. konferenciáját. (Elnök: Liptay György), amelyen mintegy 350 európai kutató vett részt, amelynek tiszteletbeli elnöke Paulik Ferenc volt.

A Magyarországon kialakult iskolák, műhelyek munkája biztosította azt, hogy itt alakult meg 1969-ben az első nemzetközi folyóirat a Journal of Themal Analysis, amely kibővítve kalorimetriával Journal of Themal Analysis and Calorimetry néven folytatta tevékenységét 1998-tól.[4]

A termikus módszerek széleskörű elterjedése adta a lehetőséget és szükségszerűséget, hogy nemzetközi részvétellel kiadásra került az Atlas of Thermoanalytical Curves 5 kötete 1971-1976 között. (Szerkesztő: Liptay György).[5] Mindkét kiadványban a szerkesztőbizottságok tagjai voltak.

A műszer nagy lehetőséget biztosított a Kelet-Európai országok kutatóinak, hogy a devizamentesen hozzáférhető, világszínvonalú műszerrel vezető szerepet töltsenek be a termikus analízis területén. Érdekességként megemlítem, hogy a Thermal Analysis Abstracts adatai szerint a 7 szocialista országban (nem számítva a Szovjetuniót) jelent meg a publikációnk több mint 25 százaléka.

Itt kell megjegyezni, hogy a műszer kifejlesztése számos problémát vetett fel, és az akkori lehetőségek között ezek megoldása hatalmas energiát igényelt. Az ipar elismerte az újdonságot, de megrendelések hiánya miatt nem vállalta a sorozatgyártást, külföldi segítségről szó sem lehetett. Mindent csak a hazai lehetőségek biztosította módon kellett megoldani. Az ipar csak a „kész” megoldás iránt volt nyitott. A fejlesztéseket a kutatók saját maguk végezték el. Ez nagyon lassította, visszafogta a derivatográf gyors térhódítását. Később a külföldi műszergyártó cégek a derivatográf számos elemét „lekoppintották” és saját gyártmányukként adták el.

A nehézségeket szorgalommal, akaraterővel a Paulik fivérek legyőzték. Ennek eredményeként az alapműszert továbbfejlesztették.

A kuglóf alakú tégelyt megváltoztatva először a tányéros mintatartót használták, amely az egymást szorosan követő folyamatok jobb szétválasztását biztosította.[6] Ezt továbbfejlesztve jutottak el az úgy nevezett toronytányéros mintatartóhoz, amely az előbbinél még nagyobb, jobb felbontást biztosított.[7]

Az alapműszerhez különféle adaptereket alkalmaztak. A minták a hőmérséklet emelkedésével kiterjednek. A termodilatációs görbe (TD) ezeket a folyamatokat rögzíti.[8] A deriválás felhasználásával az alapgörbe deriválását is megoldották, és így regisztrálni tudták a derivatív termodilatációs görbét (DTD).

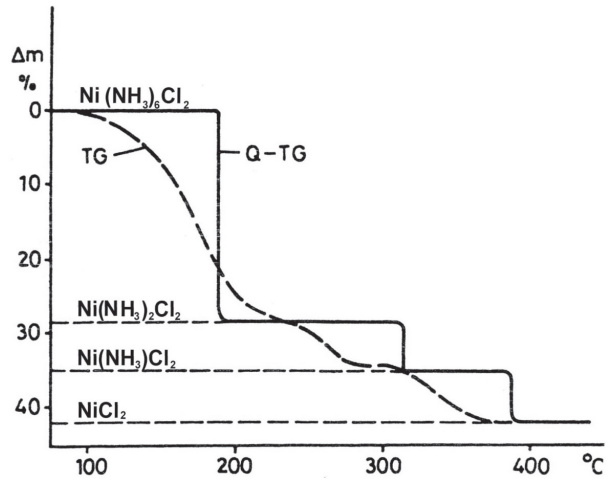
Az anyagok bomlása során gázok keletkeznek. Az eltávozó gázokból sok mindenre lehet következtetni. A szerzőpáros kidolgozott a hőbomlás során keletkezett gáz alakú bomlástermékek vizsgálatára, valamint a bomlási sebesség regisztrálására egy adaptert. Ennek segítségével fel lehetett venni a termogáztitrimetriás görbét (TGT).[9]

2. Ábra.

Egészen új mérési elv bevezetését jelentette annak a méréstechnikának a kidolgozása, amelynek a segítségével a TG-vizsgálat kvázi-izoterm kvázi-izobár körülmények között (Q-TG) végezhető el. Ennek lényegét egyrészről egy olyan fűtéstechnika képezi,[10] amely nem hagyományos módon, nem egyenletes sebességgel emeli a kemence hőmérsékletét, hanem azt a visszacsatolás elve alapján, maga az átalakulás szabályozza. Amikor ugyanis az átalakulás megindul, a szabályozó rendszer a minta és a kemence hőmérséklete között, automatikusan, akkora különbséget létesít, hogy a vizsgált átalakulás szigorúan állandó és a hagyományosnál nagyságrendekkel kisebb sebességgel menjen végbe. (2. ábra)

Másrészről a lényeghez egy úgynevezett „labirintus” tégely is hozzátartozik, amely azt biztosítja, hogy az egyensúlyra vezető átalakulások tiszta, önfejlesztett (self generated) atmoszférában, azaz az aktuális gáz bomlásterméknek mindig 100 kPa parciális nyomása mellett játszódjanak le.[11]

Ezek a körülmények a fizikai-kémia szigorú feltételeinek, ha maradéktalanul nem is tesznek eleget, de legalább jól megközelítik azt. Azt, hogy e módszerrel a termikus átalakulásokról a hagyományos módszereknél hitelesebb képet lehet kapni, megítélhető a 3. ábra alapján. Ezen a $Ni(NH_3)_6Cl_2$ Q-TG- és TG görbéi egymással szembesítve láthatók.



3. Ábra. A hevített $Ni(NH_3)_6Cl_2$ súlyváltozása nemizoterm (TG) kvázi-izoterm (QTG) fűtéstechnikával vizsgálva.

Kvázi izoterm – kvázi izobár körülmények között el lehet végezni a termodilatációs (Q-TD), termo-gáztitrimetriás (Q-TGT) és a DTA-, illetve DSC-vizsgálatokat is (Q-DTA, Q-DSC), amelynek taglalása az 1995-ben megjelent könyvben található.[14]

A felsorolt (nem is teljes) összefoglalásból látszik, hogy a termoanalitikai kutatásokhoz és műszerek kialakításához milyen hathatósan járultak hozzá a Paulik testvérek. Munkásságuk megteremtette az alapot a hazai és nemzetközi termoanalitikai iskolák, műhelyek kialakulásához.

Ezt megkönnyítette az általuk írt könyvek sikere. Az első könyvük magyar nyelven már 1963-ban jelent meg,[12] amit követnek az 1981-ben, illetve 1995-ben megjelent könyveik.[13,14]

Munkásságuk megteremtette az alapot a magyar termoanalitikai iskola kialakulásához. Ennek egy számszerű eredménye, hogy termoanalitikai témakörben 14 kutató szerezte meg a tudomány doktora címet. Magyar szerzők (nem számítva a folyóiratot és az Atlaszt és a Proceedings-eket és a Hot Topics sorozatot) 8 könyvet írtak, szerkesztettek magyar és angol nyelven. Impozáns az a lista is, mely szerint Magyarországon illetve bi- és trilaterális konferenciák szervezésében 15 alkalommal vettek részt magyar termoanalitikusok.

Külföldön is e módszer és a műszer elterjedése eredményeként számos műhely, iskola jött létre. Ez különösen igaz a Közép- és Kelet-Európai országok esetében, ahol a már említett devizahiány miatt ez a korában világszínvonalú műszer adta a lehetőséget eredményes kutatás kialakításához. Ezek az iskolák még ma is működnek, amit azzal lehet bizonyítani, hogy a termoanalitikai konferenciákon a lengyel, cseh, román, és szlovák kutatók az átlagosnál lényegesen többen vannak reprezentálva.

Sajnos Magyarországon a MOM megszűnésével leállt a gyártás és a műszerfejlesztés. Így a magyar termoanalitikusok eredményessége és vezető szerepe is csökkent a világban az utóbbi időben.

Meg kívánom említeni, hogy a Paulik család „Paulik testvérek” díjat alapított 2007-ben. Ezt az első alkalommal 2 tanítványa (Liptay György és Simon Judit) kapta meg. A továbbiakban csak fiatal kutatónak adható, így 2010-ben Kállay-Menyhért Alfréd, 2013-ban Bereczki Laura kapta meg a díjat. Ezzel biztosítható, hogy a magyar termoanalitikai iskolát kialakító testvérek neve a fiatalok körében se merüljön feledésbe.

E megemlékezésben nem lettek ismertetve a Paulik fivérek által elért konkrét tudományos eredmények, amelyek nagyon fontosak és eredményesek és idézettek voltak.

Paulik Ferenc és Paulik Jenő példája jól mutatja, hogy egy tisztán analitikai problémából kiindulva hatalmas erővel, akarattal, céltudatos munkával milyen szép eredményeket lehetett elérni, még a korlátolt lehetőségek között is. A műszer és annak az élet minden területén történő alkalmazása a magyar analitika egy sikertörténete.

Irodalom

1. Erdey, L.; Paulik, F.; Paulik, J. *Nature* **1954**, *174*, 885.
2. Paulik, F.; Paulik, J.; Erdey, L. **1955**; Hung. Pat. No: 145.369, szabadalom még USA, UK, Németország, Franciaország.
3. Paulik, F.; Paulik, J.; Erdey, L. *Z. Anal. Chem.* **1958**, *160*, 241.
4. 1969-től *Journal of Thermal Analysis* (szerkesztők: Buzágh Éva, Simon Judit), 1998-tól *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (főszerkesztő: Simon Judit).
5. *Atlas of Thermoanalytical Curves I-V* (szerkesztő: Liptay György) Akadémiai Kiadó (Budapest) és Heyden and Sons Ltd. (London) **1971-76**.
6. Paulik, J.; Paulik, F.; Erdey, L. **1963**; Hung. Pat. No: 151.783, szabadalom még USA, UK, Németország, Franciaország, Ausztria, Olaszország, Japán, Svájc.
7. Paulik, J.; Paulik, F.; Erdey, L. *Anal. Chim. Acta* **1966**, *34*, 419.
8. Paulik, F.; Paulik, J.; Erdey, L. *Microchim. Acta* **1966**, 894.
9. Paulik, F.; Paulik, J.; Erdey, L. *Talanta* **1966**, *13*, 1405.
10. Paulik, J.; Paulik, F. *Anal. Chim. Acta* **1971**, *56*, 328.
11. Paulik, F.; Paulik, J. *Anal. Chim. Acta* **1972**, *60*, 127.
12. Paulik, F.; Paulik, J. *Termoanalízis*, Műszaki Kiadó: Budapest, **1963**.
13. Paulik, F.; Paulik, J. *Simultaneous Thermoanalytical Examination by Means of the Derivatograph.* In series Wilson & Wilson Comprehensive Analytical Chemistry, Svehla G., Editor of XII Vol. Wendlandt W. W. Elsevier Sci. Publ. Comp.: Amsterdam, **1981**.
14. Paulik, F. *Special Trends in Thermal Analysis*, John Wiley and Sons: Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore, **1995**.

Egy nagy magyar peptidkémikus
Rendhagyó megemlékezés Bajusz Sándorról

MEDZIHRADSZKY Kálmán*, professor emeritus

ELTE TKK Kémiai Intézet, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

Bajusz Sándor 2013 Karácsonya előtt néhány nappal távozott el szerettei köréből. Halála nem volt váratlan, súlyos betegség előzte meg. Temetése nem volt, szűk családi és baráti körben búcsúztatta el a hamvait beszentelő lelkész. Néhány hétre rá rövid nekrológot írtam a Biokémia hasábjain, érdemeit méltató megemlékezés azonban azóta sem hangzott el róla. Ezt szeretném pótolni most, s címében azért választottam a rendhagyó jelzőt, mert tartalmában is azt szeretném kifejezni, hogy számomra ő nemcsak egy nagy kémikus, de hatvan évvel ezelőtt létrejött barátságunk részese is volt. S ezért érzem úgy, hogy nem nagy vétek Bajusz Sándort – talán következetlenül – néha csak Sándornak, vagy éppenséggel Sanyinak szólítani.

Bajusz Sándor 1931-ben született Magyaróváron. Édesapja Műegyetemet végzett gépészmérnök volt, de a gazdasági válság következtében állását többször is változtatni kényszerült s így Sándor nagyszülei házában, Tamásiban cseperedett fel, ott járt elemi iskolába is. Szülei 1942-ben a pécsi Pius kollégiumba íratták be, ez az intézmény gimnázium és internátus volt, Sándor pedig ennek a lakója az 1948 évi államosításig. A gimnázium Janus Pannonius néven működött tovább, Sándor ott érettségizett 1950-ben.

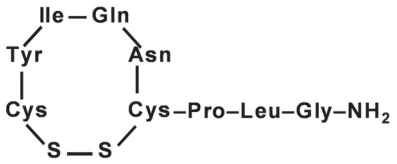
Még a középiskolában akadt a kezébe a korosztályunk számára annyira emlékezetes „kis Gróh”, Gróh Gyula professzor Általános kémia, Szervetlen kémia és Szerves kémia című trilógiája, mely Sándor számára is sorsdöntőnek bizonyult: érettségi után a budapesti ELTE Természettudományi Karára jelentkezett vegyész hallgatónak. 1950-et írtunk, s aki akkor ismerte az egyetemi felvételi vizsgák rendjét – magam éppen abban az évben szereztem ott a diplomámat – tisztában volt azzal, hogy a felvételnél nem a hivatástudat, hanem a származás a fontos. A jezsuita gimnázium és a mérnök apa nem volt jó ajánlólevél: Sándor kérelmét helyhiány miatt elutasították, s átirányították a Szegedi Egyetem biológia-kémia tanári szakára.

Ezen a szakon azonban kevés volt a kémia, s így Sándort rövid idő múlva már a fizika-kémia szakon találjuk, sőt, a szerves kémiát már a vegyészekkel együtt hallgathatta Fodor Gábor professzor előadásában. Ekkor kezdődött igazi tanulmányi karrierje, az Alkalmazott Kémiai Tanszéken externista lett (a Tanszék vezetője Gerecs Árpád professzor), majd demonstrátor kevéske fizetéssel, némi kutatómunka (de már három társszerzőséggel) és egy ígérettel Gerecstől, hogy diplomája megszerzése után állást kaphat a Gyógyszeripari Kutatóintézetben, melynek akkor éppen Gerecs volt az igazgatója. Szép jövő, de közbejött néhány hónap katonaság és a diplomának megfelelő tanári munka a körmendi gimnáziumban. Aztán 1955 júniusától Gerecs Árpád meghívására Bajusz Sándor már a Gyógyszeripari Kutatóintézet tudományos segédmunkatársa. Közvetlen főnöke Bodánszky Miklós, aki akkoriban az oxitocin szintézisével foglalkozott, s ebbe a munkába vonta be a frissen végzett kémia-tanárt. Ki gondolta volna akkor azt, hogy a peptidek szintézise az egész életén végigvonuló, örök szerelmetes és sikeres tudományterülete lesz!

OXITOCIN

Az oxitocin a hipofízis hátsó lebenyének peptidhormonja, mely a tejképződést és a méh-összehúzódást stimulálja. A Richter Gyógyszergyár az állati hipofízisből nyert anyagot, a Glanduitrint már 1912 óta forgalmazta, ez azonban, mint organoterápiás termék, kémiailag nem egységes, tartalmazhatta a hasonló szerkezetű, de más biológiai hatású vazopresszint is. Egy szintézissel előállított vegyületnél ez a veszély nyilván nem állhat fenn.

Az oxitocin szintézisét DuVigneaud már 1954-ben publikálta. Eljárását javított módszerekkel és méretnövelésre alkalmas technikával Bodánszky 1955-ben megismételte, s a szintézist már Bajusz Sándor közreműködésével fejezte be. Bodánszky azonban 1957 januárjában emigrált, s az elkészült terméket is magával vitte. Sándor feladata lett a szintézis reprodukciója, most már a Richter gyárban dolgozó Kisfaludy Lajos közreműködésével. Az eljárás gyenge pontja a védett nonapeptid védőcsoportjainak eltávolítása és a szabad merkapto-csoportokat tartalmazó peptid oxidatív gyűrűzárása volt, mely csupán 10 százalék körüli hatékonysággal volt elvégezhető.



1. Ábra. Az oxitocin szerkezete.

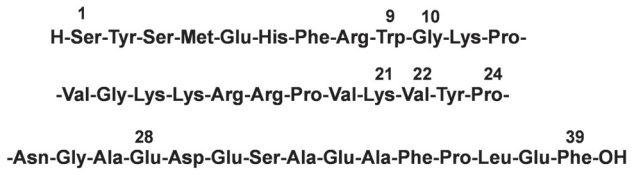
A Gyógyszerkutatónak akkor már Vargha László volt az igazgatója, aki rokoni kapcsolatban volt Bruckner Győzővel, az ELTE Szerves Kémiai Tanszék vezetőjével. Valószínűleg kettőjük közös ötlete volt, hogy ezen a ponton a Tanszék is bekapcsolódjék az oxitocin szintézisébe. Tény az, hogy Sándor megjelent az egyetemen, összeismerkedtünk, néhány héten át kondenzáltuk az ammóniát, adagoltuk a fém nátriumot, s oxidáltuk a redukált peptidet. Jó termék ugyan nem keletkezett, de egy életre szóló barátság igen. Azért a

* e-mail: medzy@elte.hu

végén az oxitocin rentábilis ipari szintézise is megoldódott, de ez már egyedül Sanyi érdeme volt, aki a redukció utáni cikluszárásra dolgozott ki egy javított eljárást.

ADRENOKORTIKOTROP HORMON

Alighanem példa nélküli a magyar szerves-kémiai kutatások történetében az az együttműködés, mely Bajusz Sándor kezdeményezésére jött létre az oxitocin sikeres üzemi szintézise nyomán a Gyógyszeripari Kutatóintézet, a Richter Gedeon Gyógyszergyár és az ELTE Szerves Kémiai Tanszék kémikusai közt egy sokkal bonyolultabb szerkezetű polipeptid-hormon, az ACTH teljes szintézisének megvalósítására. A három intézmény vezetői – Vargha László és Bruckner Győző professzorok, Pillich Lajos főmérnök – jóváhagyták a humán ACTH teljes biológiai hatásával rendelkező, az N-terminális 28 aminosavját tartalmazó fragmens szintézistervét a csoportok közti alábbi munkamegosztással: 1 – 9 (Medzihradszky), 10 – 21 (Bajusz), 22 – 28 (Kisfaludy).



2. Ábra. A humán ACTH aminosavsorrendje.

Az alkalmazott védőcsoport kombinációban uralkodott a nátrium-ammóniás lehasítást igénylő tozil-csoport (1960-at írtunk akkor!), Sanyival egy egész nyarat töltöttünk azzal, hogy a rendszer vízmentességét biztosítsuk, mert irodalmi adatok szerint víznyomok is kötés-hasadást eredményezhettek.

Szabadalmi okokból publikációt nem írhattunk, de a három fragmens szintézisét elmondhattuk 1961-ben a moszkvai peptid-szimpóziumon.

Időközben a CIBA Synacthen néven forgalomba hozta a minden ACTH-ben közös 1-24 fragmenst, s mivel ezzel a 28 tagú peptidünk nem bizonyult volna versenyképesnek, elhatároztuk a humán szekvenciának megfelelő, 1-39-es ACTH szintézisét, s a sikeres szintézist később az időközben módosított aminosav-sorrenddel és korszerűsített szintézismódszerekkel megismételtük.

A szintetikus hormon a Gyárban a Humacthid nevet kapta, mi hárman pedig 1970-ben az Állami Díjat. A peptid gyógyszerré fejlesztését a Richter gazdasági megfontolásokból már nem vállalta. Később – már nyugdíjba vonulása után – Pillich Lajos Bajusz Sándort meghívta egy délutáni teára és akkor mondta el e vigasztaló mondatot: Nektek volt igazatok, a humán ACTH-t forgalomba kellett volna hoznunk.

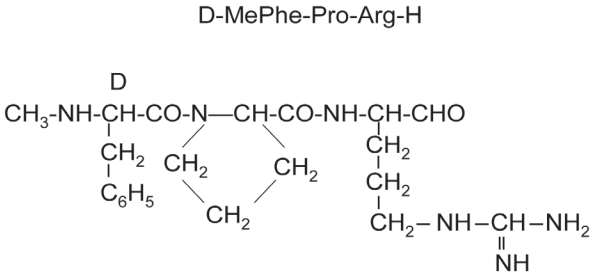
Az ACTH szintézise után kutatási területünk megoszlott, munkatársaimmal magam a hormon N-terminális felének lipotróp szerkezet-hatás összefüggését vizsgáltuk, s az ugyancsak az ACTH N-terminális tridekapeptidjét tartalmazó a-melanotropin aktív centrumát határoztuk meg. Sanyi ennél nagyobb fába vágta fejszéjét s nekilátott a humán növekedési hormon szintézisének. A fa túl nagynak bizonyult, az iránta mutatott érdeklődés túl csekélynek, s figyelme hamarosan új témák felé fordult.

EFEGATRAN

Talán a legszebb szisztematikus szerkezet-hatás összefüggés vizsgálat tükröződik Bajusz Sándor kutatómunkájában, mely egy véralvadásgátló, specifikus trombin-inhibitor, az efegatran felfedezéséhez vezetett.

Mint ismeretes, a véralvadás azzal indul, hogy a plazmában keletkező trombin elhasítja az egyik vérfehérjét, a fibrinogént, a keletkező fibrin pedig géllé polimerizálódva elzárja a vér útját. A folyamat gátlására általánosan használt „vérhigító”, a Syncumar, a trombin keletkezését gátolja, tehát a vér akkor sem alvad meg, ha erre – pl. sérülésnél – szükség volna. Nyilván előnyösebb lenne egy közvetlen trombin-inhibitor, mely a trombin működését gátolja.

Több példa is ismeretes arra, hogy a szubsztrátok hasadó kötésének szekvenciális analógjai körében jó enziminhibitorok felfedezésére lehet számítani. A fibrinogén hasadó kötésének közvetlen aminosavsorrendje: -Gly-Val-Arg — Gly-Pro-Arg-, s mivel akkor már ismeretes volt, hogy proteázok gátolhatók a szubsztrát hasadó kötése előtti szekvenciarészből kialakított peptid-aldehiddel, Bajusz a Gly-Val-Arg-aldehidet választotta közelebbi kísérletei kiindulási pontjául. A hatékony inhibitor felfedezését két további felismerés segítette: megfigyelték, hogy a trombin más fehérjét is hasít, de azoknál egy Pro-Arg utáni kötést, s ezért a valin-részt prolinra cserélte, továbbá a glicin helyett D-fenilalanint épített be a molekulába, mert feltételezése szerint a D-konfigurációjú oldallánc erőteljesebb kötődést biztosít az enzimhez. Az új vegyület, a D-Phe-Pro-Arg-aldehid különösen nagy aktivitású trombin-inhibitornak bizonyult. Végül labilitási problémák miatt a terminális fenilalanint N-metil-származékká alakította át. A vegyület gyógyszerré fejlesztését az amerikai Eli Lilly cég kezdte el, s az új inhibitor az Efegatran nevet kapta. A klinikai kipróbálás sikeresen haladt, de három év után a gyárban bekövetkező személyi változás során, azzal a magyarázattal, hogy a készítmény forgalomba hozatala nem jár kellő haszonnal, az üzemesítést leállították.



3. Ábra. Efegatran.

A véralvadásgátlóból így nem lett gyógyszer, de Bajusz Sándor és a vele mindvégig együtt dolgozó Bagdy Dániel hematológust 1992-ben Széchenyi-díjjal jutalmazták.

ENKEFALIN

1975 decemberében nagy felfedezés híre rázta meg a peptides világot, a morfin receptor endogén ligandját keresve patkány agyhomogenátból két morfin hatású, opioid pentapeptidet izoláltak, melyeket C-terminális aminosavjuk után Leu- illetve Met-enkefalinnak neveztek el. Remélhető volt, hogy ezek a peptidek a szervezet saját fájdalomcsillapítói, s mint ilyenek, mentesek lehetnek a morfin káros mellékhatásaitól. Ennek a felfedezésnek nyomán világszerte intenzív kutatás folyt a hipotézis igazolására, s a minden újdonságra éberen figyelő Bajusz Sándor a szervezetben egyébként gyorsan lebomló peptid stabil analógjának felkutatására kezdett kísérleteket.

Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu
Tyr–Gly–Gly–Phe–Met

4. Ábra. A természetes enkefalinok szerkezete.

Végül több koncepciót megcáfolva egy olyan vegyület bizonyult gyógyászati célra is alkalmasnak, melyben az enzimekkel szembeni stabilitás is biztosítható volt (prolinamid a C-terminálison), egyben olyan szubsztituenst is tartalmazott, mely a receptor-kötődést is fokozta (a 2.pozicióban D-metionint tartalmazott), s így még a természetes peptidtől is hatékonyabb analgetikum volt.

H-Tyr-D-Met-Gly-Phe-Pro-NH_2

5. Ábra. [D-Met^2,Pro^5]-enkefalin-amid.

Hogy a vegyületből a biztató tulajdonságai ellenére sem lett gyógyszer, annak tudható be, hogy a várakozásokkal szemben ez sem volt mentes a morfin mellékhatásaitól.

CETRORELIX

Az LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) <Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2 szerkezetű dekapeptid amid , melyet a később Nobel-díjjal kitüntetett Andrew Schally 1971-ben izolált a hipotalamuszból, meghatározta aminosav sorrendjét és szintézisét is megvalósította. Ez a hormon szabályozza az LH és FSH gonadotrop hormonok kibocsátását a hipofizisben.

Feltételezték, hogy e dekapeptid vagy antagonistái használhatók lesznek a nőgyógyászatban, a születés-szabályozásban és esetleg a rákterápiában is, s ezért széleskörűen foglalkoztak a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatával. A Gyógyszerkutató peptidkutató csoportja sem maradt ki a nemzetközi versenyből. Mindenekelőtt kidolgoztak egy újabb racionális szintézist – ezúttal a Richter gyár támogatását nélkülözve. Ezután a 8. helyzetű arginin funkcióját vizsgálták, annak az ugyancsak bázikus lizinre cserélése harmadára csökkentette ugyan az aktivitást, de az argininnal rokon szerkezetű, de már nem bázikus citrullin beépítésével ez a csökkent aktivitás megmaradt, vagyis a receptorhoz való kötődést nem az arginin erőteljes ionos kapcsolata uralja. Ennek a megfigyelésnek jelentősége tíz esztendő múlva igazolódott be.

Az LH-RH D-konfigurációjú aminosavakat tartalmazó analógjai általában antagonistaként viselkednek. Schally és munkatársai számos ilyen származékot készítettek, s közülük a 6. számú glicin helyett D-arginint (és a szekvencia más helyein egyéb nem természetes aminosavat is) tartalmazó peptid klinikai kipróbálásra került. Schally a vele levelező Bajusz Sándorral közölte, hogy a vegyületet a vizsgálatokból annak ödémakeltő mellékhatása miatt visszavonták, s kérte, hogy Sanyi javasoljon olyan szerkezetet, mely hasonlóan vízoldékony, nagy hatású, de ödémát nem okoz.

Egy ilyen kérés másnak talán nagyon kellemetlen lett volna, de Sanyi emlékezett olyan irodalmi megfigyelésre, hogy a bázikus Arg-Pro szekvencia fokozza a kapillárisok permeabilitását, s arra is, hogy tíz évvel azelőtt éppen ő figyelte meg, hogy a bázikus arginin/semleges citrullin csere nem jár aktivitás vesztéssel. Ezek alapján – szinte postafordultával – válaszolta Schallynek, hogy egy D-citrullin beépítése a hatos pozicióba feltehetően megoldja az ödéma-problémát. Sanyi Schally meghívására 1985-ben utazott ki New Orleansba s az új analóg szintézisét – több más származékkal együtt – már ő valósította meg. Az ötlet telitalálatnak bizonyult, a Cetrorelix néven forgalomba került, mellékhatás nélküli gyógyszer az első lett a sikeres LH-RH antagonisták között. Bajusz Sándor feljegyzései szerint 2013-ig közel 600 publikáció jelent meg róla a nemzetközi szakirodalomban.

Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH_2

Cpa: 4-klórfenil-L-alanin
Nal: 3-(2-naftil)-L-alanin
Pal: 3-(3-piridil)-L-alanin

6. Ábra. Cetrorelix.

Az már egy anekdota jellegű adalék, hogyan is zajlott a Cetrorelix szabadalmaztatása az Egyesült Államokban. Az 1988-ban megtörtént bejelentést a Találmányi Hivatal ugyanis nem fogadta el, arra hivatkozva, hogy a peptid DL-Cit^6-analógját mások már 1987-ben publikálták. Szerencsére kéznél volt Bajusz Sándornak Schallyhez 1984-ben kelt levele, melyben először szerepelt a D-Cit^6 szubsztitúcióra vonatkozó javaslat, mellyel így az ötlet elsőbbsége igazolható volt, s a szabadalom megadásának nem volt további akadálya.

A nyugalomba vonuló Bajusz Sándor számára a Gyógyszerkutató Intézet tulajdonos váltása és lassú felszámolása következtében a munkalehetőségek meg-szűntek, de megmaradt az évtizedek során felgyülemlett szellemi kincs és az a lehetőség, hogy átadhassa tapasztalatait a fiatalabb generációknak. Címzetes egyetemi tanár lett a Szegedi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, s önzetlen, önkéntes tanácsadója több intézmény, így az ELTE-n működő MTA

Peptidkémiai Kutatócsoport fiataljainak is. Szűkebb baráti körében gyakoriak voltak a szenvedélyes szakmai viták, de mint a világ egyéb dolgai iránt is nyitott és elkötelezett ember, készséggel vett részt a „világmegváltó” eszmefuttatásokban is.

Társadalmi funkciókat csak a szűk szakterületén vállalt. Éveken át volt elnöke az Akadémia Peptidkémiai Munkabizottságának, nyolc éven át nemzeti képviselője az Európai Peptidkémikusok Társaságának, majd négy éven át a Társaság Tudományos Bizottságának is. E munkája során, évtizedes sikeres peptidkutatói tevékenységének elismeréséül 2002-ben nyerte el legmegbecsültebb kitüntetését, a Rudinger Memorial Award-ot a sorrento-i konferencián. Saját életútját, filozófiáját és tudományos tevékenységének további részleteit egy vele készült interjúban foglalta össze, mely 2013 szeptemberében, halála előtt néhány hónappal készült az ELTE videostúdiójában (YouTube/ELTE videostudio/Bajusz).

Szomorú szívvel írta róla e megemlékező sorokat az ACTH triumviratus megmaradt utolsó tagja.

A 121. évfolyam szerzői:

Antus Sándor ... 39
Bagi Péter ... 152
Balázs Tímea ... 128
Balogh Lajos ... 110
Bege Miklós ... 13
Bereczki Ilona ... 13
Béres Marianna ... 102
Bertóti Imre ... 73
Biczók László ... 94
Bokor Éva ... 4
Borbás Anikó ... 13
Borbáth Irina ... 80
Bóta Attila ... 89, 110
Császár Barbara ... 110
Csávás Magdolna ... 13
Csesztregi Tamás ... 128
Debreczeni Balázs ... 110
Demeter Attila ... 102
Dóbé Sándor ... 102
Domján Attila ... 89
E. Kövér Katalin ... 120
Erdődi Gábor ... 89
Eszenyi Dániel ... 13
Farkas Mária ... 102
Fodor Csaba ... 89
Fogassy Elemér ... 152
Gombos Erzsébet ... 102
Gubán Dorottya ... 80
Gyémánt Gyöngyi ... 22
Hadházi Ádám ... 13
Harangozó József Gábor ... 94
Haraszti Márton ... 89
Hazai László ... 136
Herczeg Mihály ... 13
Herczegh Pál ... 13
Illés Ádám ... 102
Illés Gergely ... 89
Imre Balázs ... 68
Iván Béla ... 89
Kalaus György ... 136
Kali Gergely ... 89
Keglevich György ... 152
Keglevich Péter ... 136
Kicsák Máté ... 13
Kiss Nóra Zsuzsa ... 147
Liptay György ... 156
Lónyi Ferenc ... 60
Lőrincz András ... 110
Medzihradszky Kálmán ... 160
Megyesi Mónika ... 94
Mezey Péter ... 89
Mező Erika ... 13
Mihály Judith ... 110
Miskolczy Zsombor ... 94
Mohai Miklós ... 73
Molnár J. Dénes ... 13
Nagy Júlia ... 128
Nagyné Naszályi Lívia ... 110
Németh Péter ... 89
Pálmai Marcell ... 110
Pászti Zoltán ... 80
Pásztor Szabolcs ... 89
Pénzes András ... 13
Pethő Adrienn ... 110
Pintér István ... 27, 47
Polyák András ... 110
Pongrácz Péter ... 142
Pukánszky Béla ... 68
Ralf Thomann ... 89
Renner Károly ... 68
Rosenbergerné Mihályi Magdolna ... 60
Somsák László ... 3, 27
Stumphauser Tímea ... 89
Süvegh Károly ... 89
Szabó Ákos ... 89
Szanka István ... 89
Szántay Csaba ... 136
Szécsényi Ágnes ... 110
Szente Lajos ... 34
Szépvölgyi János ... 59
Szigyártó Imola Csilla ... 110
Szilágyi Eszter ... 13
Szoldán Zsolt ... 128
Tollas Szilvia ... 13
Tompos András ... 80
Tóth András ... 73
Vakli Katalin ... 128
Valyon József ... 60
Varga Eszter ... 13
Vass Ádám ... 80
Veress Tibor ... 128
Wacha András ... 110
Wacha András ... 89
Zügner Gábor László ... 102

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Nagy Tibor Zsigmond

A szerkesztőség címe:
ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A
telefon: 372-2910; fax: 372-2909; e-mail: mkf@para.chem.elte.hu
URL: http://www.mkf.mke.org.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
URL: http://www.mke.org.hu
Internetes változat: http://www.mkf.mke.org.hu

Nyomda:
Europrinting Kft., 1201 Budapest, Vágóhíd u. 55.; telefon: 287-8495, 96; fax: 287-8497
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 MTMT indexeli, és a REAL archiválja.

Index: 25.540
HU ISSN 1418-9933