

Kémiai kutatások és kémiaoktatás a pécsi egyetemen

DELI József^{a,*} és KOLLÁR László^b

^aPécsi Tudományegyetem, ÁOK, Biokémiai és Orvosi Kémia Intézet, Szigeti út 12, 7624 Pécs, Magyarország

^bPécsi Tudományegyetem, TTK, Kémia Intézet, Szervetlen Kémia Tanszék, Ifjúság u. 6, 7624 Pécs, Magyarország

Bevezetés

A pécsi egyetemet Nagy Lajos király alapította 1367-ben. Ez a tradíció persze inkább csak virtuális, hiszen a történelem viharai miatt az egyetem hosszú ideig nem működött. A XVIII. század végétől folyik Pécssett újra felsőoktatás, de igazi egyetemi képzés csak a pozsonyi egyetem 1923-as Pécsre helyezésével indult újra. 1951-ben az orvosi kar kivált és önálló egyetemként (POTE) működött tovább. A Pécsi Egyetemen működő Jogi Kar és az 1975-ben alakult Közgazdaságtudományi Kar a Tanárképző Főiskola integrálásával 1982-ben vált Janus Pannonius Tudományegyetemmé.

A Pollack Mihály Műszaki Főiskola, majd 2000-ben a Pécsi Orvostudományi Egyetem és a szekszárdi Illyés Gyula Pedagógiai Főiskola bekapcsolódásával alakult ki a mai tízkarú egyetem, amely a mezőgazdasági képzésen kívül majd minden felsőoktatási területet magába foglal.

A kémiai kutatások pécsi történetét az Orvoskar *Kémiai Intézetének* megalapításától számíthatjuk.

1. Az Általános Orvostudományi Kar intézetei

1.1. Kémiai Intézet

A Pécsi Tudományegyetem *Kémiai Intézetét* 1922-ben alapították, miután a trianoni békediktátum értelmében a Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetemnek Pozsonyból Pécsre kellett áttelepülnie. Az egyetem Orvosi Karán a *Chemiai Intézet* „Pécssett 1923 novemberében kezdte meg működését az egyetem központi épületének átalakított helyiségeiben, annak magas földszintjén, amelyhez néhány alagsori helyiség is tartozik. Az elhelyezés célszerűtlen, bár számos tágas helyiség áll rendelkezésre, mert a laboratóriumi levegő áterjed a központi épület többi intézményeinek helyiségeibe is. Az intézet hármask feladat megoldásán dolgozik: 1. Tudományos kutatás, 2. az elsőéves orvostanhallgatók elméleti és gyakorlati képzése és 3. a vegytan-szakos bölcsészethallgatók, illetve tanárjelöltek elméleti és gyakorlati oktatása 8 félévre szóló programmal.”¹

Első igazgatója Zechmeister László lett, akit akkoriban már jól ismert a tudós-világ. A ragyogó szervezőképességű fiatal vegyész csakhamar őszintén tisztelt tanáregyeniséggé, és főleg a karotinoid-kutatás terén világszerte ismert szaktekinetllyé vált. A vezetése alatt álló intézet munkatársai több irányban bújázkodtak, de Zechmeister igazi, kedvelt munkaterületévé a karotinoidok kutatása vált. Vizsgálatai akkor gyorsultak meg és váltak különösen eredményesekké, amikor Zechmeister alkalmazni kezdte és továbbfejlesztette

* email: jozsef.deli@aok.pte.hu

a század elején Cvet orosz botanikus által feltalált, de a tudományos világ által nem méltányolt adszorpciós kromatográfiát.² Ragyogó szervezőképessége abban is megnyilvánult, hogy bámulatosan rövid idő alatt fejlesztette a vezetése alatt álló intézetet oktatásra és kutatásra egyaránt alkalmassá. Olyan munkatársakat tudott maga köré gyűjteni, akik tevékeny segítők voltak a szervező, oktató és kutató munkában, és akik később szintén a tudományos élet kiválóságaiá váltak (a Kémiai Intézet „tudományos asszisztensei az 1938/39. tanévben: Dr. vitéz Cholnoky László adjunktus, dr. Tuzson Pál tanársegéd. Fizetéstelen tanársegéd, díjas gyakornok: Dr. Frehden Oszkár. Fizetéstelen tanársegédek: Dr. Falcsik Istvánné szül. dr. Vrabély Vera, dr. Tóth Géza és dr. Ernst Jenő. Díjtalan gyakornokok: Dr. Bálint Péterné sz. Dubsy Mária és Polgár Andor. Az intézetben működtek ezeken kívül vitéz Csabay János dr. (1924-28) és Rom Pál dr. (1924-28) tanársegédek.”¹). Ilyen keretben, az intézet többi munkatársának elhivatottságából és kémia szeretetéből olyan ötvözet alakult ki Pécssett, amelyből maradandó eredmények születtek.

Zechmeister közel két évtizeden keresztül dolgozott Pécssett, nemcsak mint kutató, hanem mint kiválóan előadó egyetemi tanár is. Előadásainak anyagát az „Organikus kémia. Felsőbb tanulmányok támogatására” című kétkötetes tankönyvében tette közkinccsé (1930-32). A munkáról még a szigorúan kritikus Zemplén is azt írta, hogy „kitűnő pedagógiai érzékkel összeválogatott anyaga élvezetesen tárul az olvasó elé.”³ A tankönyvírás mai problémáihoz is tanulsággal szolgálhat a könyv szerkezete, módszere, stílusa. Követésre érdemes például Zechmeister azon gyakorlata, hogy tankönyvében több száz fogalom és szerves termék nevét angol, francia és német nyelven szótárszerűen mellékleként közölte. Előszavában Goethe mondását idézte: „A tankönyv vonzó legyen; ilyené akkor válhatik, ha a tudás és a tudomány legerősebb, legkönnyebben hozzáférhető részét nyújtja.”⁴

A külső körülmények - és talán az első világháborúban szerzett élményei - 1939-ben Zechmeister Lászlót arra készítették, hogy emigráljon: kivándorolt az Egyesült Államokba, ahol Pasadenában, a „Caltech”-en (California Institute of Technology) dolgozott.

1943-ban az egyetem Orvostudományi Kara egyhangú döntéssel meghívta Cholnoky Lászlót a megüresedett kémiai tanszékre. Kinevezésére azonban csak 1946-ban került sor, amikor is nyilvános rendkívüli tanár lett. 1948-ban nevezték ki nyilvános rendes tanárrá.

Cholnoky László életének nagy szenvedélye a tudományon kívül az oktatás ügye volt. Soha nem lankadó igyekezettel tanította az orvostanhallgatók nemzedékeit, és életcélja volt

olyan orvosok kinevelése, akik alapos orvosi ismereteiket korszerű kémiai alapokra építhetik. Kutató és oktató munkája mellett a töle megszokott lelkiismeretességgel vett részt az egyetem vezetésében, eleinte, mint dékán-, illetve rektorhelyettes, később, pedig mint rektor. Ilyen irányú működésével is kivívta a vezetett testület tiszteletét.⁵ A karotinoid-kémiai csoport munkatársai között ebben az időszakban: Györgyfy Katalin, Nagy Erzsébet, Pánczél Márta, Farkas Margit, Timár Mátyás.

Érdekességként megemlíthető, hogy az 50-es években több olyan fiatal kutató is eltöltött rövidebb-hosszabb időt az intézetben, akik később más területen szereztek hírnevet, de a mai napig szívesen emlékeznek az itt eltöltött időre (Jobst Kázmér, Schneider Gyula, Messmer András†).

Cholnoky László 1968-ban bekövetkezett halála után Szabó Dezső vezette az intézetet, a karotinoid munkacsoport vezetője a fiatal Szabolcs József lett. Szabó Dezső a 70-es években meghonosította az orvos-biológiai alkalmazású szintetikus kémiát az intézetben. Egy kis létszámú munkacsoport (Oszbach György†, Lóránd Tamás, Perjési Pál, rövidebb ideig Mátyás Gyöngy, Krajcsi Péter) főképpen a konjugált telítetlen oxo-vegyületek addíciós gyűrűzárási reakcióit vizsgálta kétfunkciós nukleofil reagensekkel. A szintetikus munkát a *Központi Kutató Laboratórium* keretein belül működő NMR laboratórium munkatársai Aradi Ferenc és Földesi András segítették.

Szabó Dezső a kutatómunkánál is előbbre helyezte az oktatást. Kémiai előadásai telt házat vonzottak; egyszerűsége, törekvése, világos, plasztikus előadásmódja és mindenekelőtt a hallgatóság által is megérezett szeretete medikus generációkba kiterjedhetlenül beleírta a „Dezső bácsi” fogalmat.⁶ Két jegyzet és két tankönyv (Általános és szerves kémia (orvostanhallgatók számára), 1972; Szerves kémia (orvostanhallgatók számára) 1972) szerzője.

Az intézet 1972-ben költözött jelenlegi helyére, a Szigeti úti telephelyre. Oktatásra az első emeleten három hallgatói laboratóriumot és egy előkészítő laboratóriumot alakítottak ki. Az 1980-as évek közepén az egyik laboratórium helyére két szemináriumi helyiség került. Az intézet 1984-ben bekapcsolódott az induló angol nyelvű orvosképzésbe.

Az 1970-es évek közepétől kezdődött az eredetileg analitikai részlegnek szánt munkacsoportból a kromatográfias kutatócsoport kiépülése, Ohmacht Róbert vezetésével. A csoport tagjaként dolgozott hosszabb-rövidebb ideig Matus Zoltán, Kele Marianna†, Boros Borbála. Fő profiljuk a különböző kromatográfias töltetek előállítása, biológiai rendszerekben való alkalmazásuk tesztelése volt.

Szabó Dezső 1987-ben bekövetkezett halála után Szabolcs József, a karotinoid-kémiai munkacsoport vezetője lett az intézetigazgató 1990-ig, nyugdíjba vonulásáig. Szabolcs József 1954-ben került a Kémiai Intézetbe. Cholnoky professzor mellett sajátította el a karotinoidokkal végzett munkákhoz szükséges precizitást, melyet később munkatársain is mindig számon kért. A munkacsoport tagjai ebben az időszakban Tóth Gyula, Rónai Ádám, Kerényiné Baranyai Márta†, majd 1971-től Molnár Péter (Rónai Ádám helyett). 1986-ban került a kutatócsoportba Deli József.

1991-től Tóth Gyula vezetésével működött az intézet 2001-ig. Az Intézet neve 1991-ben *Orvosi Kémiai Intézetre* módosult. A 90-es években a debreceni és a szegedi társintézetekkel egyeztetésre került az orvosi kémia tantárgy tematikája, bevezetésre került a bioszervetlen kémia oktatása, valamint új tankönyvek megírására került sor. 1990-2002 közötti időszakban az intézet részt vett az Egészségügyi Főiskolai Kar Dietetikus Szakán folyó kémia oktatásában is előadások és gyakorlatok tartásával. A 2000/2001 tanévben indult gyógyszerészképzésbe az Orvosi Kémiai Intézet is belépett az Analitika I és II tantárgyak oktatásával. Tóth Gyula 1993-1999 között az Angol Program vezetőjeként, 1999-2001 között tudományos dékán-helyettesként dolgozott a Kar vezetésében. A Biokémiai Intézetbe 1999-ben telepített NMR laboratórium két jól felkészült fiatal kolléga (Ősz Erzsébet† és Berente Zoltán) irányításával nagy segítséget nyújtott mind a karotinoid-kémiai, mind az egyetemen működő szintetikus szerves kémiai csoportok munkájához.

Az Orvosi Kémiai Intézetet, az akkori dékáni vezetés javaslatára, 2002. január 1-vel összevonták a Biokémiai Intézettel. Az új intézet neve: *Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet*, igazgatója Sümegi Balázs. A 2002-es intézet egyesítést követően a régi Orvosi Kémiai Intézet gyakorlatilag függetlenül működött mind anyagilag, mind az oktatás területén egészen 2010-ig. A kutatás területén a karotinoid-kémiai kutatócsoport folytatta hagyományos tevékenységét. Tóth Gyula 2004 elején nyugdíjba vonult, a munkacsoport vezetését Deli József vette át. Molnár Péter 2006-ban elvállalta a PTE ÁOK *Farmakognóziás Intézet* vezetését, de továbbra is részt vesz a csoport munkájában. A munkacsoport négy fiatal munkatárral egészült ki (Nagy Veronika, Agócs Attila, Turcsi Erika, Gulyás Gergely), akik a hagyományos kutatási területeken (izolálás, szerkezetazonosítás, analízis) kívül olyan új utakon is elindultak, mint a karotinoid-glikozidok, vagy a karotinoid-dendrimerek előállítása.

A kromatográfias munkacsoport proteomikai csoport néven a biokémia felé orientálódott, tagjai többek között Ohmacht Róbert, Szabó Zoltán, Márk László, Takátsy Anikó, Böddi Katalin, Matus Zoltán.

A heterociklusos munkacsoport Oszbach György nyugdíjazása és Perjési Pál távozása után gyakorlatilag egy személyessé vált.

Az Orvosi Kémia oktatását 2010/11 tanév I. félévének végéig a volt *Orvosi Kémiai Intézet* oktatói végezték Deli József irányításával. Ekkor az intézetvezető átszervezte a kémia, biokémia oktatását, szakítva az addigi hagyományokkal, a Semmelweis Egyetemen alkalmazotthoz hasonló struktúrát alakított ki, az Orvosi Kémia tantárgy egy félévre való csökkentésével, a Biokémia három félévre való növelésével.

2004 július 1-től az összevont intézetben 5 nem önálló intézeti tanszéket hozott létre a Kari Tanács. Ebből kettő, az *Orvosi Kémiai Tanszéki Csoport* (vezetője: Deli József) és az *Analitikai Tanszéki Csoport* (vezetője: Ohmacht Róbert) alakult a volt Orvosi Kémia intézet dolgozóiból. A nem önálló tanszéki csoportok 2012-ig működtek, amikor is az intézetben három nem önálló tanszék kezd meg

működését: *Orvosi Biokémiai, Patobiokémia és Analitikai Biokémia Tanszék* néven, Sümegi Balázs, ifj. Gallyas Ferenc és Ohmacht Róbert vezetésével. Az átszervezések hatására Deli József 2013 nyarától a Farmakognózia Intézet vezetését vállalja el és vezeti tovább a karotinoid-kémiai csoportot az intézet keretein belül.

1.2. Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet

Hideg Kálmán feleségével, Hankovszky Olgával 1959-ben került Pécsre Debrecenből, a Pécsi Tudományegyetem (korábban POTE) Gyógyszertani Intézetébe, ahol Méhes Gyula professzor irányításával gyógyszerkutatással kezdett foglalkozni. A heterociklusos kémiai kutatásokon túl, az 1970-es évek közepén Tigyí József akadémikus javaslatára indult a stabilis nitroxid szabad gyökök szintézise a Biofizikai Intézet falain belül. Az akkori kutatócsoporthoz később csatlakozott doktorandusként Csekő József, Kulcsár Gyula, Lex László, Vass János. A kutatócsoport a pirrolin-nitroxidok előállítása területén ért el jelentős eredményeket.

Időközben a csoport átkerült a Biofizikai Intézetből a Belágyi József által vezetett *Központi Kutató Laboratórium*ba, ahol önálló kémiai egységként végezte munkáját. A 80-as és 90-es években a csatlakozott TMB- ösztöndíjasként Sár Cecília, majd Kálai Tamás. 1997-ben Hideg Kálmán vezetésével megalakult a POTE-n a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, amely azóta is gyógyszerészhallgatók és TTK-s kémia BSc és MSc hallgatók, BSc biológus, valamint BSc környezettan szakos hallgatók szerves kémiai alapkollégiumi oktatását végzi. 1999-2008 között az intézet megbízott vezetője Sár Cecília, 2008-tól Kálai Tamás.

1.3. Bioanalitikai Intézet

A Pécsi Orvostudományi Egyetem *Központi Kutatólaboratóriuma* speciális mérések és vizsgálatok elvégzésére, az 1969/1970-es oktatási évben alakult meg. Az igazgatói teendőket majd 30 éven keresztül Belágyi József látta el, 1997-ben Kilár Ferenc nyerte el a megbízást az intézet vezetésére.

Az intézet neve 2005-től *Bioanalitikai Intézet*. Feladata az ÁOK és a TTK szakjai számára, a TTK *Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék*ével együttesen, a biometria, biomatematika, számítástechnika, műszeres analitika, bioanalitika, és számos kötelezően és szabadon választható kurzus oktatása.

Kutatási területük a biomatematika, a fehérjeszerkezet-kutatás, a mágneses rezonancia módszerek alkalmazása és a modern elválasztástechnikai módszerek fejlesztése témakörökhöz csoportosíthatók. Mindezekon kívül az Intézet a nagyműszerekkel széles körű gyógyító és kutatási célú szolgáltatást nyújt az egyetem klinikai és intézeti számára. Az intézet oktatói részt vesznek a Pécsi Tudományegyetem Kémiai Doktori Iskolájában, a PhD képzésben.

1.4. Gyógyszerészi Kémia Intézet

A Gyógyszerészi Kémiai Intézet, mint a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán belül 2000. szeptemberében megindult gyógyszerészképzés egyik szakintézete, 2002. január 1-én alakult meg Perjési

Pál egyetemi tanár (akkor egyetemi docens) vezetésével. Az Intézet oktatási feladatai közé tartozik az Általános és Szeretlen Kémia valamint a Gyógyszerészi Kémia tantárgyak angol és magyar nyelven történő oktatása.

Az intézet kutatási területe a Perjési Pál által a kalkonok és gyűrűs kalkon analógok területén korábban megkezdett szintetikus és biológiai (daganatellenes, sejtciklus moduláló hatások) vizsgálatának folytatása. E vizsgálatok legújabb területe a vegyületek ferrocén analógjainak hasonló vizsgálata, melyeket Perjési professzor Sohár Pál professzorral (ELTE Általános és Szeretlen Kémiai Tanszék) történő együttműködés keretében végez. Az intézet munkatársai: Almási Attila, Huber Imre, Rozmer Zsuzsanna, Kuzma Mónika.

1.5. Farmakognózia Intézet

A PTE ÁOK Farmakognóziai Intézete 2003 szeptemberében alakult. Első igazgatója Szabó L. Gyula, őt követte 2006-tól Molnár Péter. Az intézet jelenlegi munkatársai: Horváth Györgyi, Farkas Ágnes, Papp Nóra.

Az intézet feladata a Gyógyszerész Szak graduális képzésében a Farmakobotanika, Farmakognózia, valamint a Növények a terápiában és táplálkozásban című kötelező tárgyak elméleti és gyakorlati oktatása.

2. Természettudományi Kar⁷

2.1. A Természettudományi Kar Kémiai Intézet jogelődjének története

1948 őszén indult meg Pécsen a főiskolai szintű tanárképzés. A kémia szakterületen az első hallgatók felvételére az 1949/1950-es tanévben került sor matematika-vegytan, illetve természettan-vegytan szakokon. A *Kémia Tanszék* vezetésével Korcsmáros Ivánt bízták meg, aki megszervezte az időszaknak megfelelő, korszerű oktatás feltételeit a viszonylag nagy létszámú kémia szakos tanárjelöltek számára. A kezdetben kétéves képzés 1961-től háromévesre bővült, a választható szakpárok száma is bővült. A létszámában is bővülő tanszék munkatársai az oktatói-nevelői munka mellett több jegyzet és tankönyv írásában vettek részt.

1976 augusztusától a *Kémia Tanszék* élére Varga Zoltán főiskolai tanárt nevezték ki. Varga Zoltán a szerves kémia és a kémiai technológia oktatását végezte, kutatásai a szerves kémiai reakciók kinetikai vizsgálatának területére estek. Nyugdíjba vonulása után 1985-1991-ig Marek Nándor egyetemi docens követte őt.

Az 1990–1995 közötti években a tanszék több változáson esett át, neve, vezetése is változott. 1991–1994-ig a *Kémia Tanszék* vezetője Gaizer Ferenc másodállású egyetemi tanár, aki a Szegedi Tudományegyetem főállású oktatója volt. 1991-re tehető az a törekvés, hogy az egyes diszciplínáknak önálló egységei legyenek; ily módon megtörténtek az első lépések az egyetemi szintű tanárképzés felé. Az akkori Janus Pannonius Tudományegyetem Tanárképző Kar *Kémia Tanszék*ének kereteiből kivált az oktató és kutatói feladatokat is ellátó *Elméleti Kémia Kutatócsoport* Marek

Nándor egyetemi docens vezetésével (tagjai: Marek Nándor, Kunsági-Máté Sándor, Kovács Barna, Szabó Klára). A *Kémia Tanszék* oktatói és szakterületeik 1993-ban a következőképpen alakultak: Tanszékvezető Gaizer Ferenc egyetemi tanár – szerves kémia. Oktatók, kutatók: Andor József másodállású egyetemi docens – fizikai kémia, Erdősi Ferencné Gáspár Margit egyetemi adjunktus – szerves kémia, Hoffer József főiskolai adjunktus – tantárgypedagógia, Horváthné Krasznai Erzsébet egyetemi adjunktus – analitikai kémia, Kiss Ibolya tudományos munkatárs – analitikai kémia, Kovács Barna egyetemi adjunktus – fizikai kémia, Kunsági-Máté Sándor egyetemi adjunktus – fizikai kémia, Marek Nándor egyetemi docens – fizikai kémia, Péczely Gábor egyetemi adjunktus – szerves kémia, Szabó Klára egyetemi adjunktus – általános kémia, Szűcs Imre egyetemi adjunktus – szerves kémia.

1994-ben Gaizer Ferenctől ismét Marek Nándor vette át a tanszék irányítását. 1995-ben Boross László egyetemi tanár vezetésével megalakult a *Kémia és Biokémia Tanszék*, amely ebben a formában csupán egy évig működött. A jelenleg működő *Kémia Intézet* szervezeti elemeinek létrejöttében sorsdöntő lépésre 1996. június 20-án került sor, amikor a Természettudományi Kar Kari Tanácsa elfogadta a kémia képzés szerkezeti átalakítására vonatkozó előterjesztést. Eszerint a *Kémia és Biokémia Tanszék* megszüntetését követően 1996. július 1-jétől három tanszék és egy tanszéki csoport megalakulásával kialakult a kémiai oktatás és kutatás hagyományos tanszéki szerkezete.

A megalakult egységek összetétele a következő volt: *Analitikai és Szerkezeti Kémia Tanszék*: Kilár Ferenc tanszékvezető egyetemi docens, 1997. július 1-jétől egyetemi tanár. Oktatók: Erdősi Ferenc egyetemi adjunktus, Kiss Ibolya tudományos munkatárs, Siposné Kerepesi Ildikó egyetemi adjunktus.

Általános és Fizikai Kémia Tanszék: Nagy Géza tanszékvezető egyetemi docens, 1997. július 1-től egyetemi tanár. Oktatók: Kovács Barna egyetemi adjunktus, Kunsági-Máté Sándor egyetemi adjunktus, Marek Nándor egyetemi docens.

Szerves Kémia Tanszék: Kollár László tanszékvezető egyetemi docens, 1997. július 1-től egyetemi tanár. Oktatók: Marekné Szabó Klára egyetemi adjunktus, Petz Andrea egyetemi tanársegéd, Petőcz György egyetemi adjunktus.

Szerves Kémiai Csoport: Hideg Kálmán csoportvezető egyetemi tanár, Oktatók: Kálai Tamás egyetemi adjunktus, P. Sár Cecília egyetemi adjunktus, Péczely Gábor egyetemi adjunktus.

A következő években a tanszékek munkatársai nagy erőfeszítéseket tettek a tudományos teljesítmények fokozása, az infrastrukturális háttér megteremtése érdekében. Az intézet publikációs tevékenysége összehasonlíthatatlan mértékben megnőtt, általánosan elfogadottá és a teljesítmény-értékelés szempontjából meghatározóvá vált a kutatási eredmények kiemelkedő nemzetközi folyóiratokban történő közzététele.

1999-ben a *Kémiai Intézet* munkatársai akkreditációs kérelmet nyújtottak be a kémia tanári szak egyetemi

szintű oktatásának beindításához. A sikeres pályázat eredményeként megindulhatott a képzés az egyetemi szintű követelményeknek megfelelően. Az intézet a kémia szakos tanárképzésen túl más szakok hallgatóinak képzésében is részt vesz (biológia tanár, biológus, környezettan tanár, környezet-tudomány).

Az intézet életében jelentős állomásnak bizonyult egy MTA kutatócsoport sikeres elindítása: 1999. január 1-jétől megalakult a *MTA-PTE Kémia Szenzorika Kutatócsoportja*, Nagy Géza egyetemi tanár vezetésével.

2.2. A Kémia Intézet

Az egyetemi átalakulási folyamatok keretében a kémia szakterület tanszékei 2001. január 1-jével létrehozták a *Kémia Intézetet*, amelynek első igazgatója Kilár Ferenc egyetemi tanár lett. 2003 és 2007 között a három tanszékvezető rotációban igazgatta az intézetet, 2007-től Kollár László vezeti a szervezeti egységet. Az intézetet jelenleg három tanszék alkotja: az *Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék*, az *Általános és Fizikai Kémia Tanszék*, valamint a *Szerves Kémia Tanszék*. A szerves kémia oktatása továbbra is az ÁOK keretében történik.

2006 végéig intézeti struktúrában, önálló tanszékként működtek az egységek, azt követően intézeti (nem önálló) tanszékként szerepelnek. A *Kémia Intézet* mindhárom tanszékén országosan és nemzetközileg is elismert kutatási tevékenységgel rendelkező tudományos műhelyeket sikerült kialakítani, ahol hagyományosan magas szintű kutatások folynak.

Az intézet munkatársai a kémia szakos tanárképzés igényeinek kielégítésén túl a Természettudományi Karon elindult további képzésekben is részt vesznek: biológia szakosoknak, biológusok kémia kurzusainak tartását végzik, valamint az Orvostudományi Karon akkreditált gyógyszerészképzés alaptantárgyainak oktatásában vállalnak feladatot. A doktori képzésben mindhárom tanszék meghatározó munkát végez.

2.2.1. Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék

A kiterjedt és sikeres nemzetközi kapcsolatokkal rendelkező oktatási és kutatási egység az 1996-ban megalakult *Analitikai és Szerkezeti Kémia Tanszék* alapjaira szerveződött. Kezdetől fogva Kilár Ferenc egyetemi tanár vezeti. Az utóbbi években a tanszék oktatási és kutatási profiljában bekövetkező változások eredménye, hogy a nagy műszerezettséget igénylő analitikai mérések mellett a környezeti kémiai, bioanalitikai, kemometriai képzés is beindulhatott.

Az Általános Orvostudományi Kar *Bioanalitikai Intézetével* közösen az analitikai kémia, műszeres analitika, kemometria, környezeti kémia, bioanalitika, valamint számos kötelezően választható kurzus oktatását is biztosítják. Kutatási területei leginkább a modern elválasztás-technikai módszerek fejlesztésére és a környezeti kémiai alkalmazásokra irányulnak. A tanszék jelenlegi oktatói: Csóka Balázs, Felinger Attila, Kilár Anikó, Kiss Ibolya, Pernyeszi Judit Tímea, Boros Borbála.

2.2.2. Általános és Fizikai Kémiai Tanszék

Az 1996-ban megalakult tanszék vezetésével Nagy Géza egyetemi tanárt bízták meg, aki 2009-ig irányította az oktatói, kutatói munkát. Irányítása alatt a tanszék összetételében, kutatási és oktatási profiljában igen jelentős fejlődés következett be.

2009-től a tanszék vezetője Kunsági-Máté Sándor egyetemi docens. A tanszék eredeti oktatási feladata a kémia tanár szakos hallgatók fizikai kémia oktatása volt, ami a 2000-tól indult új szakok beindulásával bővült. Jelenlegi oktatási területei a kémia BSc és vegyész MSc, környezettan BSc, környezet-tudomány MSc, biológus és gyógyszerész képzésekben jelennek meg. Az elektrokémiai kutatások területén jelentős eredmények fűződnek az 1999-2007 között a tanszéken működő MTA Kémia Szenzorika kutatócsoportjához is. A tanszék jelenlegi oktatói: Kovács Barna, Nagy Géza, Nagyné Zengő Livia, Peles-Lemli Beáta.

2.2.3. Szervetlen Kémia Tanszék

A tanszék vezetője kezdetől fogva Kollár László egyetemi tanár. A tanszék feladata kezdetben a kémia tanár szakos hallgatók szervetlen kémia oktatása volt. Jelenleg a kémia BSc, környezettan tanár, környezettudomány, biológus, gyógyszerész, vegyész-fizikus, bioanalitikus, vegyész MSc képzésben végez oktatást. A koordinációs kémia, homogén katalízis területén született eredményeknek köszönhetően 2012-ben megalakult a MTA-PTE Szelektív Kémia Szintézisek Kutatócsoport, melynek munkatársai: Kégl Tímea, Kégl Tamás, Csók Zsolt, Takács Attila. A tanszék és a kutatócsoport munkatársai több, egyetemi szempontból is meghatározó nagyszabású kutatási támogatás meghatározó résztvevői. A tanszék jelenlegi oktatói: Petz Andrea, Horváth Attila, Petőcz György.

3. Szentágothai János Kutatóközpont

A *Szentágothai János Kutatóközpont* létrejöttével a Dél-Dunántúli Régió életében évtizedes hiányt pótló kutatócentrum valósult meg. A 2012-ben átadott központ keretein belül két kémiai jellegű kutatócsoport kezdte meg működését.

Az Analitikai Kémiai és Geoanalitikai Kutatócsoport Kílár Ferenc vezetésével elsősorban a TTK munkatársaiból alakult. Fő kutatási területük közé tartozik a folyadék- és gázkromatográfia, kapilláris és mikrochip elektroforézis, tömegspektrometria, környezetszennyező anyagok és mikroorganizmusok kölcsönhatásának tanulmányozása.

A Zöldkémiai Kutatócsoport vezetője Kollár László. A csoport a TTK és az ÁOK munkatársaiból alakult. Fő kutatási területük olyan dendrimerek kifejlesztésére irányul, amelyek a gyógyszerhatóanyagok 'becsomagolása' után azok jobb célba juttatását eredményezik.

4. Doktori képzés

A kémia területen folyó doktori képzés több szálon indult el. Az Általános Orvostudományi Karon 1994-ben került

akkreditálásra a 'Biológiailag aktív vegyületek szintézise és alkalmazása' PhD kémiai program, melynek vezetője Hideg Kálmán volt. Ugyancsak ő lett a vezetője 2000 és 2004 között a Gyógyszertudományok Doktori Iskolának, melybe integrálódott az előbb említett doktori program.

Hideg Kálmán 2004-es nyugdíjba vonulása után a program 'Biológiailag aktív anyagok izolálása és vizsgálata' néven Deli József vezetésével folytatódott. A jelenlegi Kémia Doktori Iskola megalakulása szempontjából meghatározó jelentőségű az 1993-ban a '*Fehérje szerkezet és működés*' címmel indított „B” típusú program, melyre alapozva 1998-ban az Általános Orvostudományi Kar Bioanalitikai Intézete, valamint a TTK *Kémiai Intézetének* oktatóinak és kutatóinak részvételével „A” típusú doktori programot akkreditáltak. 2000-ben *Kílár Ferenc* vezetésével a Pécsi Tudományegyetem *Kémia Doktori Iskoláját* sikerült elindítani, amely 2003 óta a Természettudományi Karon működik.

Hivatkozások

1. Szabó Pál: A M. Kir. Erzsébet Tudományegyetem és Irodalmi munkássága, Pécs, 1940
2. Szabó Dezső: Zechmeister László. Pécsi Műszaki Szemle 19, 1-2 szám, 45. (1974)
3. Móra László: Emlékezés Zechmeister Lászlóra. Természet Világa 1997 (8)
4. Szabolcs József, Szegvári Csilla: Zechmeister László élete és munkássága (1889-1972). Középiskolai Kémiai Lapok XIV. 1. (1987)
5. Szabó Dezső: Cholnoky László. 1899-1967. Pécsi Műszaki Szemle 22, 43 (1977)
6. Szabolcs József: Szabó Dezső 1917-1987. Magyar Kémikusok Lapja 43, 31 (1988)
7. Erdősi Ferencné: Kémia Intézet *in* 'Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar — az első húsz év'. (Szerk: Trócsányi András, Szabó Gabriella),

Chemistry research and education at Pécs University

The article gives a particular summary about the chemistry research and education at the University of Pécs. The introduction briefly summarizes the history of the University, from the beginnings (1367) to nowadays.

In the paper the chemistry institutes of the Medical School (Department of Chemistry, Department of Organic and Pharmacological Chemistry, Institute of Bioanalysis, Department of Pharmaceutical Chemistry, Department of Pharmacognosy) and those of the Faculty of Sciences are introduced, including the Analytical and Environmental Chemistry, General and Physical Chemistry and Inorganic Chemistry Department. The article contains detailed history of their leaders, activities and main roles – in the past and nowadays.

Another significant milestone in the present of the chemical sciences in Pécs was the opening of the Szentágothai János Research Centre in 2012. The institute concentrates on the previously fragmented research potential around the health industry and environmental industry (including green chemical technologies) defined in the Pólus program and it supports the sustainability of human life with wide research-developmental activity.

A short summary ends the article about the PhD Program in Chemistry that is active from 2003 on the Faculty of Sciences, led by prof. Ferenc Kílár.

Stabilis nitroxid szabad gyökök szintézise és alkalmazása

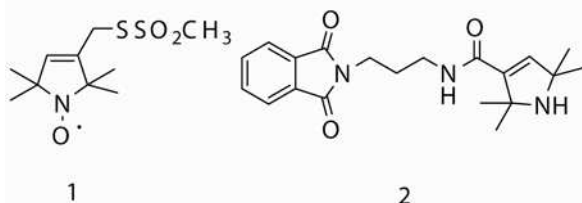
BOGNÁR Balázs, P. SÁR Cecília, H. HANKOVSKY Olga, KÁLAI Tamás és HIDEG Kálmán*

PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, Szigeti út 12, 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetben (korábban POTE Központi Kutató Labor, Kémia) az 1970-es években kezdtünk foglalkozni a stabilis nitroxid szabad gyökök kémiájával. Akkoriban a szerves kémiának ez egy új és unikálisnak mondható területe volt, hiszen Rosantsev és munkatársai csak 15 évvel korábban közölték az első eredményeiket¹ és Magyarországon addig ezt a témát senki nem művelte. Ugyanakkor a világon is csak néhány kutatócsoport foglalkozott és foglalkozik a nitroxidok kémiájával.

1979-ben kutatócsoportunk szervezte meg az első Nemzetközi Nitroxid Konferenciát, a nyolcvanas években pedig számos eredmény született. Ezek közül a legfontosabb az **1** (HO-225)² reverzibilis metántioszulfonát SH-specifikus spinjelző vegyület és a klinikai kipróbálás III. fázisáig jutott **2** (H-2545)³ szívgyógyszer szintézise volt (1. Ábra).



1. Ábra. SH-specifikus spinjelző (1) és keringésre ható gyógyszer-jelölt (2).

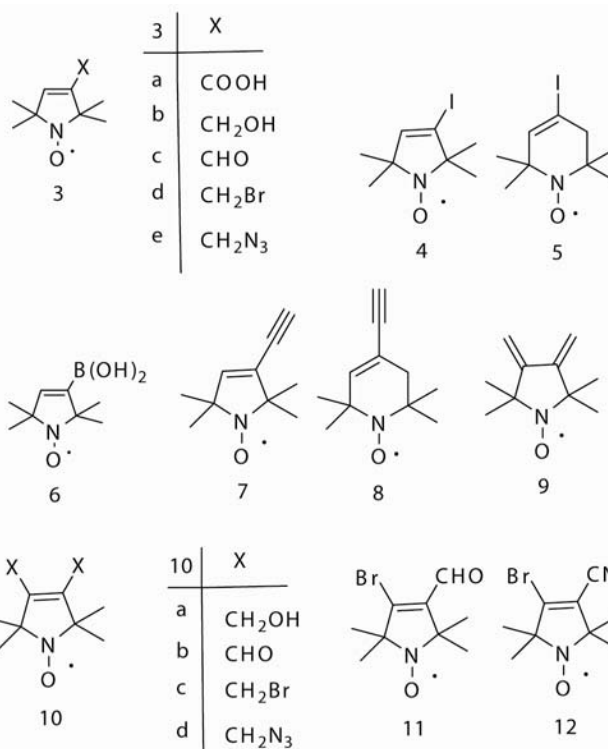
Az 1980-as és 90-es években a stabilis nitroxidok kémiája és alkalmazása jelentős fejlődésen ment keresztül. A nitroxidokat nem csak spin-jelzőként⁴ hanem újabban ko-oxidánsként,⁵ redox-szenzorként,⁶ SOD-mimetikumként,⁷ antioxidánsként,⁸ polimerizációs inhibitoroként⁹ is használják. Az utóbbi időben számos összefoglaló közlemény és monográfia jelent meg a stabilis nitroxidok szintéziséről és alkalmazásáról.^{10,11} Jelen összefoglaló cikkünkben legutóbbi összefoglaló közleményünk¹² óta az újabb spinjelző vegyületek, kettőshatású bioaktív vegyületek, kettős (fluoreszcens és spin) szenzorok területén közölt fontosabb eredményeket foglaljuk össze.

2. Eredmények

2.1. Kulcsintermedierek, valamint karbociklusokhoz és heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok szintézise

A korábban közölt 3-szubsztituált pirrolin-nitroxidokon (**3a-e**)^{13,14} túl az utóbbi időben számos új mono- és diszubsztituált nitroxidot, mint fontos paramágneses építőkövet, szintetizáltunk. Így említjük **4** és **5** monojód vegyületeket,¹⁵ **6** paramágneses boronsavat,¹⁶ **7** és **8** acetilén-vegyületeket,¹⁷

9 diént,¹⁷ **10** 3,4-diszubsztituált pirrolinokat,¹⁷ **11** β-bróm-α,β-telítetlen-aldehidet és **12** β-bróm-α,β-telítetlen-nitrilt.¹⁸ (2. Ábra).



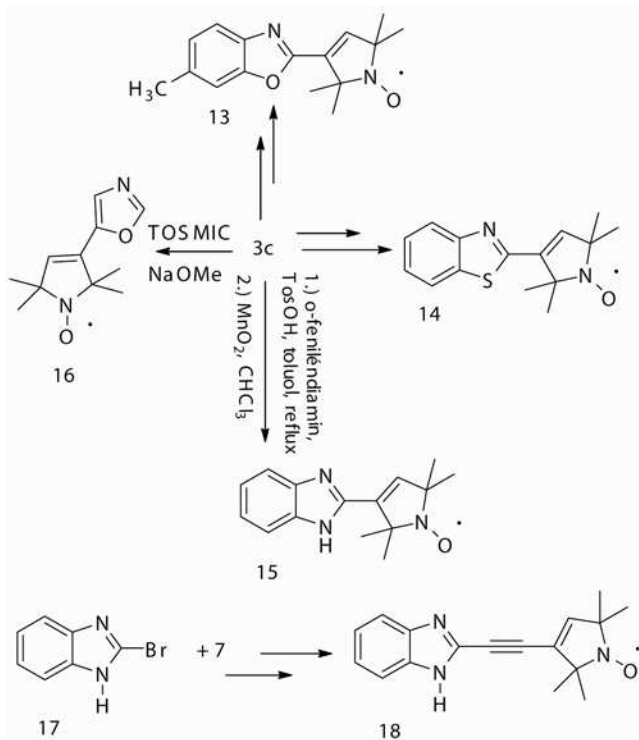
2. Ábra. Néhány paramágneses kulcsvegyület.

A paramágneses aldehidből (**3c**) **13** benzoxazolt, **14** benziazolt, **15** benzimidazolt és **16** oxazolt szintetizáltunk,¹⁵ folytatva az intézet 1970-es években a benzazolok területén közölt munkáit.¹⁹ A 2-brómbenzimidazolt **7** vegyülettel reagáltatva Sonogashira-kapcsolással **18** paramágneses 2-etinilbenzimidazol-származékot állítottuk elő (3. Ábra).²⁰

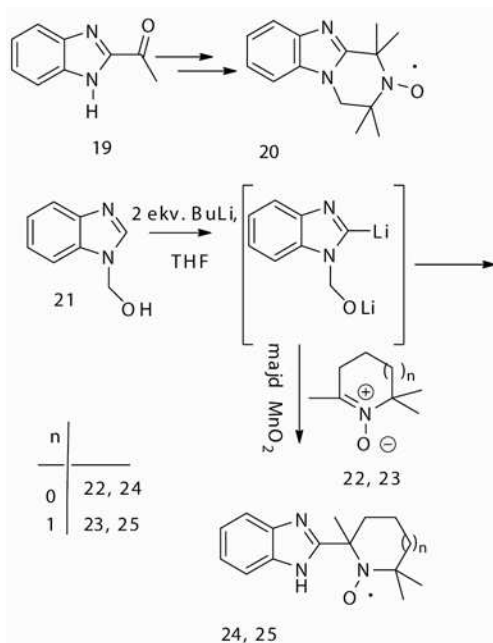
A paramágnesesen módosított benzimidazolok közül **19** 2-acetilbenzimidazoltól több lépésben keresztül előállított **20** 1,1,3,3-tetrametil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]benzimidazol-2-iloxil gyököt említjük. A **21** vegyületből nyerhető fémorganikus benzimidazol származékból és **22**, **23** nitronokból **24**, **25** pH-szenzorként használható benzimidazolokat kaptuk²⁰ (4. Ábra).

A 11 aldehid kulcsvegyületnek bizonyult **26** pirrolo[3,4-b]kinolin¹⁵ vázas vegyület és **27a-c** 2-szubsztituált szelenolo[2,3-c]pirrolok előállításához. A **12** nitrilből **28a-c** 2,3-diszubsztituált-szelenolo[2,3-c]pirrolokhoz jutottunk²¹ (5. Ábra).

* Főszerző. Tel.: (72) 536-221; fax: (72) 536-219 ; e-mail: kalman.hideg@aok.pte.hu



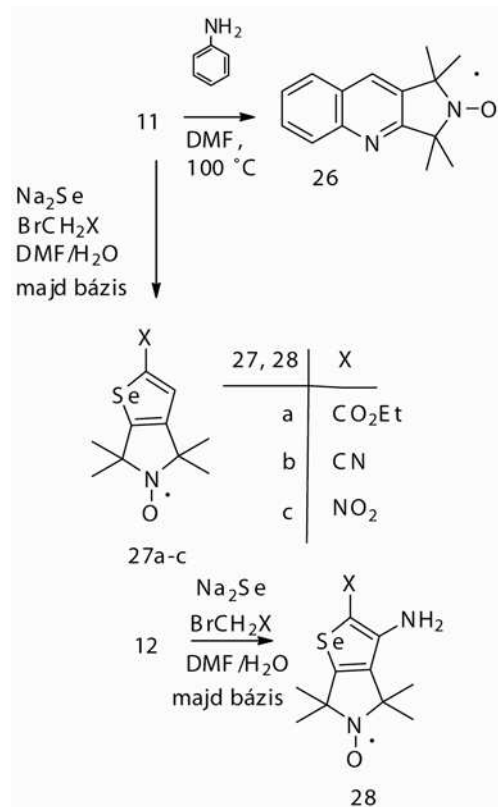
3. Ábra. Nitroxidokhoz kapcsolt benzazolok és oxazol szintézise.



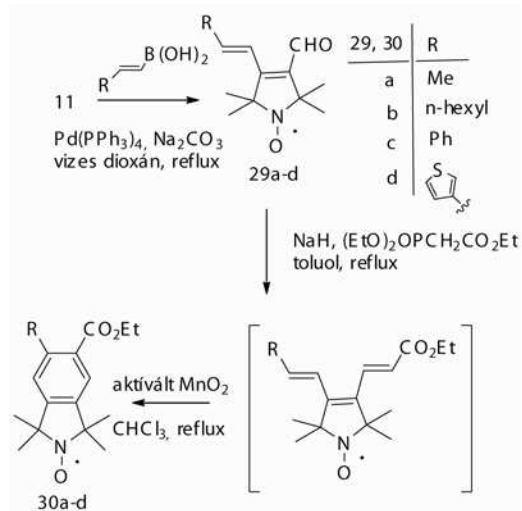
4. Ábra. Paramágneses benzimidazolok szintézise.

A β -bróm- α,β -telítetlen aldehid (11) 5,6-diszubsztituált izoindolin-nitroxidok (30a-d) szintéziséhez szintén kulcsvegyületnek bizonyult. Ezt a vegyületet vinilboronsavakkal reagáltatva, majd 29a-d aldehidek Horner-Wadsworth-Emmons-reakciójával kapott trién elektrociklizációja és az azt követő oxidáció 30a-d izoindolinokat szolgáltatta (6. Ábra).²²

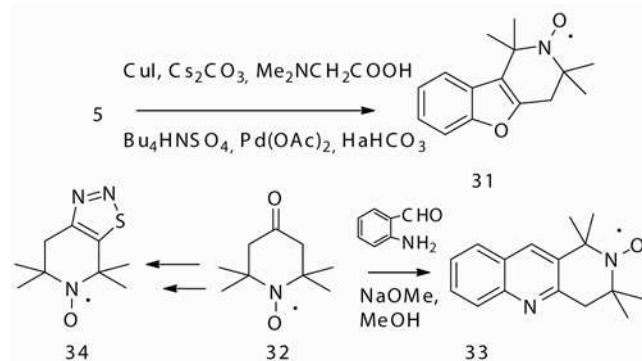
Közepes illetve gyenge termeléssel sikerült 5 jódegyületből 31 1,1,3,3-tetrametil-1,2,3,4-tetrahydro-2H-benz[4,5]furo[3,2-c]piridin-2-iloxil gyököt, valamint 32



5. Ábra. Kinolinnal és szelenofénnel kondenzált pirrolin-nitroxid szintézise.



6. Ábra. Izoindolin-nitroxidok szintézise pirrolin-nitroxidokból.

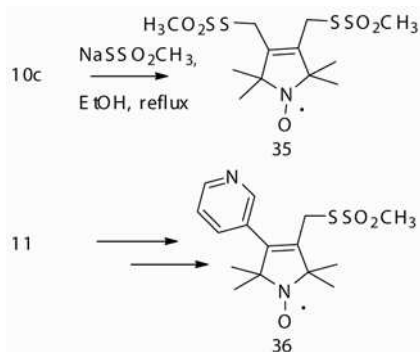


7. Ábra. Tetrahydropiridin-nitroxiddal kondenzált heterociklusok szintézise.

4-oxo-TEMPO-ból **33** 1,1,3,3-tetrametil-3,4-dihidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-iloxil gyököt és **34** 4,4,6,6-tetrametil-6,7-dihidro-[1,2,3]tiadiazol[5,4-c]piridin-5-iloxil gyököt előállítani¹⁵ (7. Ábra).

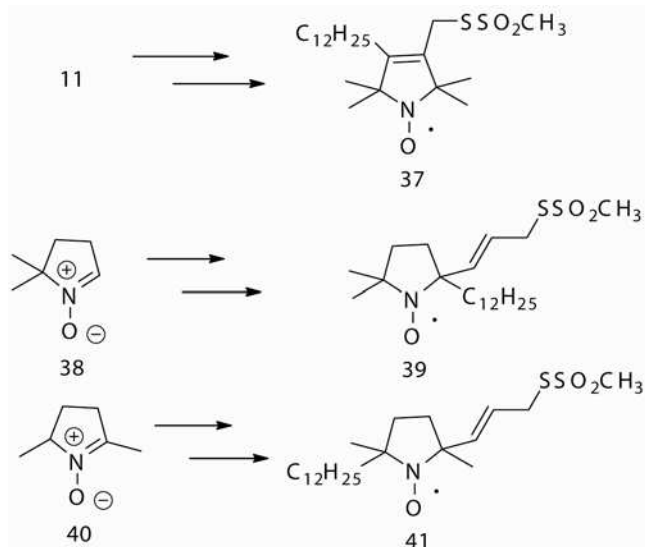
2.2. Új spinjelző vegyületek

A dibromvegyületből (**10c**) kiindulva már korábban előállítottuk **35** bisz-metántioszulfonát spinjelző reagenst,¹⁷ amelyet Hubbell és kutatócsoportja alkalmazott lizozim cisztein pontmutánsaiban keresztükötő spinjelölésre.²³ Az új reagens, pl. az *i* és *i*+3 vagy *i* és *i*+4 helyeken cisztein pontmutánsokat tartalmazó α -hélix jelölésével alkalmassá válik a mikroszekundum időskálán bekövetkező fehérje konformációs változások követésére és a spinjelző saját mozgásának csökkentése révén pontosabb távolságmérést tesz lehetővé. Ezt a spinjelzőt sikerrel alkalmazta Fajer és csoportja izomfehérje vizsgálatára is.²⁴ Hasonló előnyökkel rendelkezik **1** spinjelzőhöz képest **11** vegyületből előállított, 4-es helyzetben piridin gyűrűt tartalmazó **36** vegyület,²⁵ amely a piridingyűrű másodlagos kölcsönhatásai révén „pányvázza ki” a spinjelzőt (8. Ábra).



8. Ábra. Új, SH-specifikus spinjelzők.

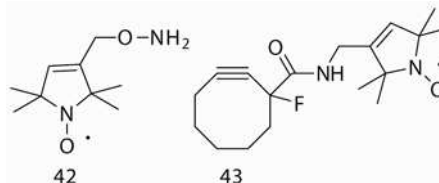
A β -bróm- α,β -telítetlen aldehidből Suzuki-kapcsolással, majd a funkciós csoportok átalakításával alakítottuk ki **37** lipofil spinjelző vegyületet, melyben a lipofil lánc a pirrolin nitroxid 3-as és 4-es pozícióiban található.²⁶ Természetesen más lesz a spinjelző orientációja, ha **38** és **40** nitronokból kiindulva Grignard-reakcióval és funkciós csoport



9. Ábra. Lipofil oldalláncú, SH-specifikus spinjelzők.

átalakításokkal a 2,2-, illetve a 2,5-pozíciókban alakítjuk ki a lipofil láncot, mint **39** és **41** spinjelzők esetében (9. Ábra).

A hagyományos spinjelzés mellett egyre szélesebb körben terjedt el az ún. ortogonális spinjelzés, vagyis nem- természetes aminosavak hely- és funkcióspezifikus módosítása nitroxidokkal. Így Hubbell kutatócsoportjával együttműködve **42** spinjelző vegyülettel lizozim fehérje *p*-acetyl-fenilalaninnal módosított pontmutánsát jelöltük,²⁷ míg **43** vegyülettel *p*-azidofenilalanint tartalmazó lizozim pontmutánsát módosítottunk Cu(I) iont nem igénylő click-reakcióval²⁸ (10. Ábra).

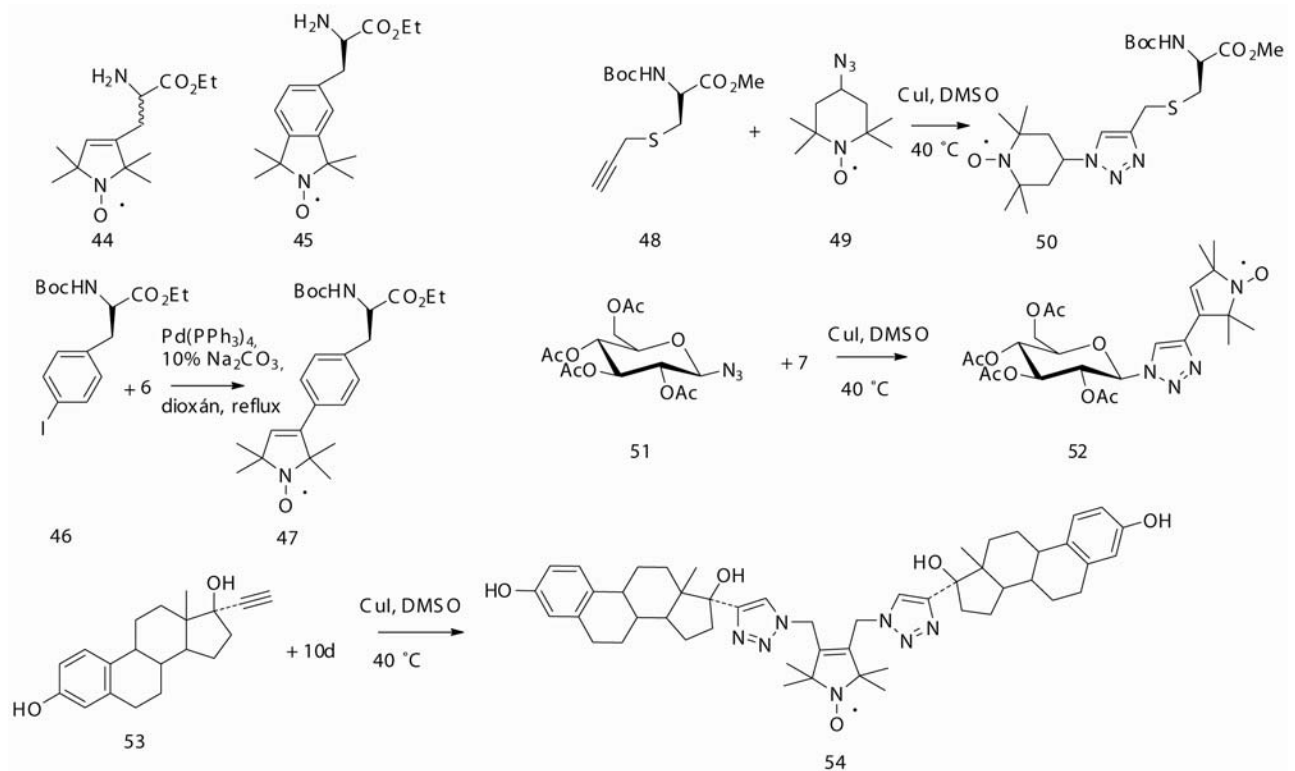


10. Ábra. Ortogonális spinjelző vegyületek.

A fehérjék paramágneses módosításának másik lehetséges módja, hogy az L-aminosavakat előzetesen módosítjuk spinjelzőkkel. Az első, nem természetes paramágneses aminosavat (**44**) mintegy 30 éve közöltük, melyet O'Donnell-szintézissel állítottunk elő.²⁹ Legutóbb **45** izoindolin oldalláncot tartalmazó nem-termeszetes aminosav szintézisét és rezolválását közöltük a BME kutatóival együttműködve.³⁰ A Pd(0)- és Cu(I)-katalizált kapcsolási reakciók enyhe reakciókörülményei lehetővé teszik, hogy természetes L-aminosavakat módosítsunk nitroxidokkal a racemizáció veszélye nélkül. Így **46** védett *p*-jódfenilalaninból **6** vegyülettel **47** paramágneses L-fenilalaninhoz jutottunk,³⁰ ill. védett *S*-propargil-L-ciszteint (**48**) 4-azido-TEMPO-val³¹ (**49**) reagáltatva **50** paramágneses aminosavat kaptunk click-reakcióval.³² Megjegyezzük, hogy click-reakcióval nemcsak aminosavakat, de más biomolekulákat is módosíthatunk. Például 1- β -D-azido-2,3,4,6-tetraacetyl-D-glükóz (**51**) és **7** reakciójával **52** vegyülethez jutottunk, ill. **10d** vegyülettel a 17 α -etinilösztadiolt (**53**) reagáltatva **54** vegyületet kaptuk (11. Ábra).

2.3. Kettős (fluoreszcens és spin) szenzorok szintézise és alkalmazása

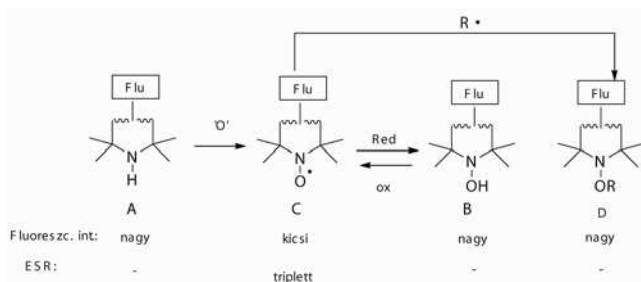
A nitroxidok csökkentik vagy kioltják a fluoreszcens festékek fluoreszcenciáját, még akkor is, ha nem kötik össze a nitroxidot és a fluorofort kovalens kötéssel. A fluoreszcencia kioltás négy fő mechanizmus szerint történhet:³³ Förster-mechanizmus (rezonancia energia transzfer), Dexter-mechanizmus, elektronszereléddel járó szingulett-triplett átmenet (intersystem crossing) és töltések szétválásával járó elektronátmenet. Green a di-*tert*-butilnitroxidok kioltási mechanizmusára az elektronszereléddel járó szingulett-triplett átmenetet valószínűsítette.³⁴ Ez az intramolekuláris fluoreszcencia kioltással bíró vegyületcsalád azért kapott jelentős figyelmet, mert számos analitikai alkalmazása lehetséges. A nitroxid oxidációs állapota ugyanis jelentősen befolyásolja a fluoreszcencia intenzitását. Az **A**, **B**, **D** szerkezetű diamágneses molekulák ugyanis erősebben (akár több nagyságrenddel nagyobb a kvantumhatásfok) fluoreszkálnak, mint a paramágneses **C** szerkezetű vegyületek (12. Ábra). Az ilyen típusú fluorofor-nitroxid vegyületeket - mivel a változás mind ESR, mind fluoreszcencia



11. Ábra. Biomolekulák (aminosavak, szteroidok, szénhidrátok) módosításai nitroxidokkal.

spektroszkópiával követhető - kettősen jelölő reagenseknek vagy kettős szenzoroknak nevezték el. Az intézetben számos nitroxid-fluorofor adduktot állítottunk elő.³⁵ Ezek közül a legsikeresebb a danzil fluorofort, pirrolin nitroxidot és vízdoldhatóságot biztosító dietilaminoetil-oldalláncot tartalmazó **55** „Danepy”-nek keresztelt vegyület volt (13. Ábra) amelyet növényfiziológiai vizsgálatokban az MTA SZBK kutatóival sikeresen használtuk szingulett oxigén kimutatására.³⁶ A Danepyhez (**55**) képest **56** danzil származék a fluorofort és az oldalláncot a pirrolidin gyűrű 2-es pozíciójában tartalmazta (a kialakuló nitroxid gyökhez közelebb), azonban **56** szingulett oxigén hatására kevésbé jelentős fluoreszcencia változást mutatott.³⁷

a Ru-fenantrolin komplexhez (**61**) kapcsoljuk a nitroxidokat. Ezek közül **60** vegyület jó redox szenzorak bizonyult, mert aszkorbát hatására a fluoreszcencia intenzitása 1,3-szorosára nőtt, ugyanakkor **61** vegyületnél azt találtuk, hogy képes a DNS-be kaltrálódni. A fluoreszcencia intenzitásának növekedése mellett az immobilizáció jelentkezett az ESR spektrumban is.³⁹ A kettős szenzorok mellett BODIPY koronaéter származékot (**62**) és a BME kutatóival együttműködve akridin fluorofort (**63**) tartalmazó ionfor vegyületeket szintetizáltunk.^{40,41} Vizsgálataink szerint **62** vegyület Li^+ , Na^+ és Mg^{2+} ionokra mutatott fluoreszcencia serkentést, míg **63** vegyület Mg^{2+} , Ca^{2+} és Zn^{2+} ionokra mutatott fluoreszcencia intenzitásnövekedést (13. Ábra).

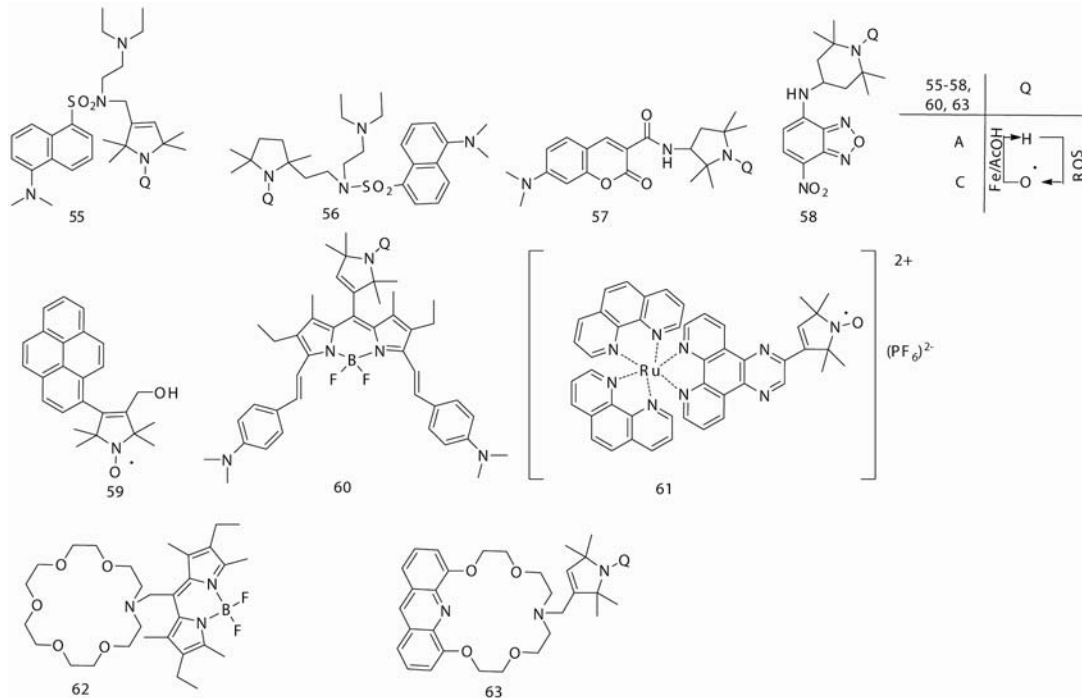


12. Ábra. A kettős (fluoreszcens és spin) szenzorok működési elve.

A danzil származékokon túl kumarin (**57**), nitrobenzofurazan (**58**) és pirén (**59**) fluorofórokhoz kapcsoljuk a pirrolin, pirrolidin és piperidin nitroxidokat.³⁸ Ezek hátránya, hogy alacsony (<600 nm) hullámhosszon emittálnak (1. táblázat). A biológiai alkalmazások sok esetben preferálják, ha a gerjesztés és az emisszió a szövetek által kevésbé elnyelt hosszú hullámhosszú tartományban (600 nm-) történik. Így a hosszú hullámhosszon emittáló BODIPY festékhez (**60**) és

1. Táblázat. Az **55-63** kettős szenzorok és fluoroionofórok gerjesztési és emissziós hullámhosszai.

Vegyület	$\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}}$ (nm)	oldószer
55A	342/552	puffer (pH =7)
56A	342/540	puffer (pH =7)
57A	412/461	acetonitril
58A	473/529	acetonitril
59	347/386	acetonitril
60A	642/788	metanol
61	453/600	metanol
62	533/552	acetonitril
63A	387/442	acetonitril

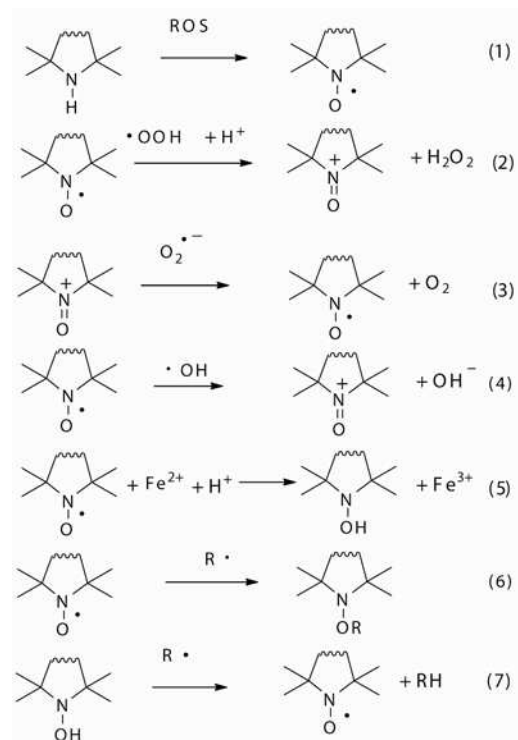


13. Ábra. Nitroxidokkal és elővegyületeikkel módosított fluorofor és ionofor vegyületek.

2.4. Kettős hatású antioxidáns vegyületek szintézise és vizsgálata

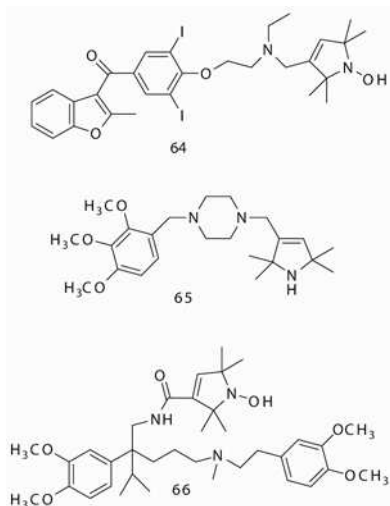
Az 1990-es években ismerték fel, hogy a nitroxidok kis móltömegű, "nem-vitamin típusú" antioxidáns molekuláknak tekinthetők,⁴² bár a vizsgálatok nagyrészt a 4-hidroxi-TEMPO-ra korlátozódtak.⁴³ Intézetünk kutatói és biológiai vizsgálatokat végző partnereink ismerték fel, hogy az antioxidáns (gyökfogó) sajátság akkor hatékony, ha a keletkező káros oxigén és nitrogén szabad gyököket (ROS és RNS) azok rövid életideje miatt a keletkezés helyén (*in statu nascendi*) elimináljuk. Ehhez viszont az szükséges, hogy a gyökfogót szövetspecifikusan akumulálódó biomolekulához (főleg a terápiában már használt és jól bevált gyógyszermolekula) kapcsoljuk. A nitroxidok és diamágneses elővegyületeik lehetséges "gyökfogó" reakcióit a 14. ábra mutatja be. A sztérikusan gátolt amin képes a reaktív oxigén származékokat csapdázni, miközben nem toxikus stabilis nitroxid szabad gyök képződik (1).⁴⁴ A nitroxid képes a szuperoxid gyököt (2,3)⁴⁵ és a hidroxilgyököt dizmutálni (4) ill. az átmenetifémionokat oxidálni (5), ezáltal meggátolva részvételüket a Fenton-típusú reakcióban. A stabilis nitroxidok széncentrumú gyökökkel rekombinálódhatnak (6), míg a hidroxilaminok szabad gyököket képesek redukálni, miközben ők nitroxidokká oxidálódnak (7). Ezen reakcióknak köszönhető, hogy állatkísérletes modellben bizonyítottuk, hogy **2** (H-2545) vegyület képes a doxorubicin és a daunorubicin metabolizmusa során keletkező káros szabad gyököket eliminálni és ezáltal csökkenteni a mellékhatásként jelentkező patológiás elváltozást (szívizom károsodást) anélkül, hogy a doxorubicin/daunorubicin hatását csökkentette volna.⁴⁶ Munkánk során a terápiában használatos szívgyógyszereket módosítottunk nitroxidokkal és elővegyületeikkel, így az amiodaron, a trimetazidint és a verapamilt. A PTE ÁOK Biokémia és Orvosi Kémia Intézet munkatársaival azt találtuk, hogy **64** amiodaron analogon kevésbé volt toxikus, mint az „eredeti” amiodaron.^{47,48}

Kuppusamy és munkatársai azt találták, hogy **65** módosított trimetazidin-származékkal és **66** verapamil analogonnal kezelt patkányok iszkémia/reperfúzió során kisebb mértékű szívizom elhalást szenvedtek, mint a kezeltlen illetve az alapgyógyszerekkel (trimetazidin, verapamil) kezelt állatok (15. Ábra).⁴⁹⁻⁵²



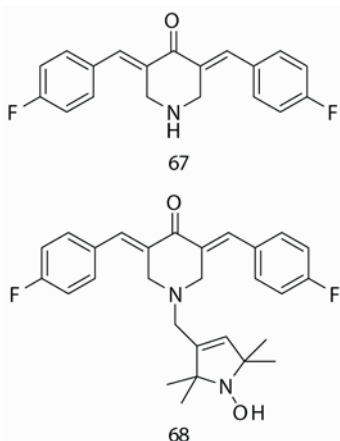
14. Ábra. A nitroxidok és elővegyületeik káros szabad gyök elimináló mechanizmusai.

Amerikai kutatókkal együttműködve állapítottuk meg, hogy **67** daganatellenes 3,5-diaril-piperidon vegyületnél



15. Ábra. A klinikai gyakorlatban használt, keringésre ható szerek (amiodaron **64**, trimetazidin **65** és verapamil **66**) nitroxid elővegyületekkel módosított származékai és analogonjai.

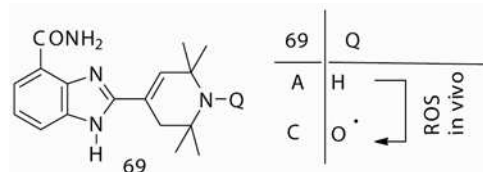
kedvezőbb hatású **68** (HO-3867) vegyület. Mindkét 3,5-diarilpiperidon származék a STAT3 aktiválását gátolja a patológiás jelátviteli folyamatok során a daganatos sejtekben és a rákos sejtek apoptózisát indukálja. Ugyanakkor **68** vegyület az antioxidáns hatású (proton és elektrondonor) hidroxilamin révén megvédi az egészséges sejteket a daganatterápia során keletkező ROS-ok káros hatásától.^{53,54} Kiderült az is, hogy **68** vegyület gátolta a petefészek rákból kiinduló áttétek képződését a FAK (Focal Adhesion Kinase) és FAS (Fatty Acid Synthase) gátlásán keresztül (16. Ábra).⁵⁵ A modern terápiában egyre nagyobb szerepet kapnak a patológiás jelátviteli folyamatok gátlására tervezett/ talált kismolekulák.



16. Ábra. Daganatellenes 3,5-diaril-piperidonok.

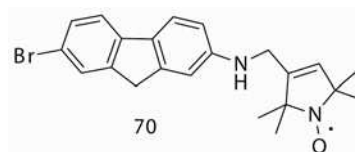
Az utóbbi két évtized egyik legszélesebb körben kutatott enzimes családjá a DNS-javító PARP (poliADP polimeráz) enzimes család, amelyek aktiválódása nem programozott sejtpusztulást eredményezhet. A PARP enzim DNS károsodás hatására (szabad gyökök, alkilező szerek stb.) aktiválódik, természetes inhibitora a nikotinsavamid. A nikotinsavamidnál sokkal hatékonyabb PARP-gátlónak bizonyultak egyes heterociklusos amidok és laktámok.⁵⁶ Intézetünkben számos gyökfogó nitroxiddal ill. nitroxid prekuzorral módosított PARP inhibitor szintetizáltunk abból a megfontolásból, hogy a PARP enzim gátlása mellett

annak aktivációját előidéző szabad gyököket is csapdázzuk (elimináljuk).⁵⁷ Az egyik legsikeresebb PARP inhibitornak **69A** (HO-3089) 4-karboxamido-benzimidazolt tartalmazó vegyület bizonyult (17. Ábra), melyről bebizonyosodott, hogy *in vivo* nitroxiddá metabolizálódik.⁵⁸



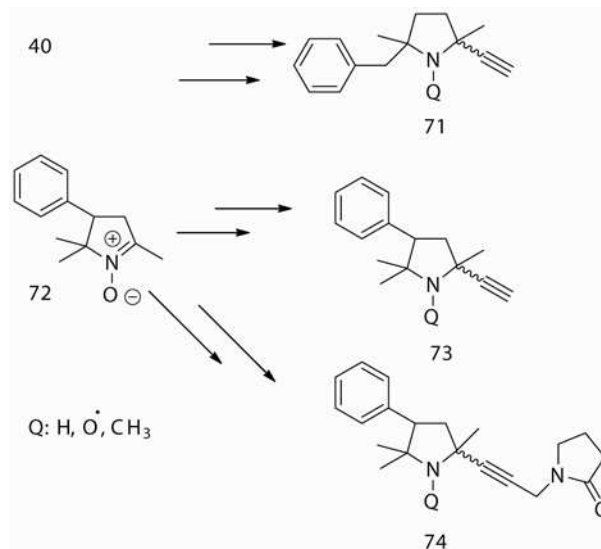
17. Ábra. „Nitroxid-alapú” PARP-gátló és gyökcsapda.

Voss professzor kutatócsoportjával együttműködve néhány nitroxiddal és nitroxid elővegyülettel módosított fluorén-származékot teszteltünk, mint anti-Alzheimer hatású vegyületet. A leghatásosabbnak **70** (HO-4160) vegyület bizonyult, amely antioxidáns hatása mellett gátolta a β -amiloid plakkok képződését is (18. Ábra).^{59,60}



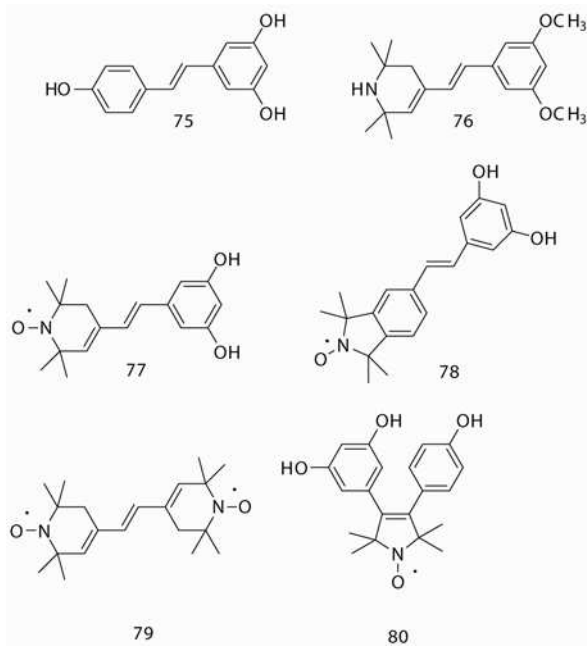
18. Ábra. Kettős hatású (β -amiloid plakkok képződését gátló és antioxidáns) vegyület.

Intézetünkben **40** és **72** nitronokból kiindulva Grignard-reakciókkal **71** és **73** paramágneses deprenil analogonokat valamint a **74** paramágneses oxotremorin analogont és ezek diamágneses származékait állítottuk elő, mint potenciális MAO-bénítókat (19. Ábra).⁶¹



19. Ábra. Nitroxidokkal módosított MAO-bénítók.

Intézetünkben előállítottuk a rezveratrol (**75**) paramágneses analogonjait (**76-80**) védett fenolszármazékok Suzuki- és Heck-kapcsolási reakcióival (20. Ábra). Az előállított új vegyületek nem haladták meg a rezveratrol ABTS-gyök kation redukáló képességét, viszont lipopoliszacharid indukálta makrofág sejteken kiváltott gyulladási folyamatokban a TNF- α képződését **76**, **78** és **79** vegyületek jobban gátolták, mint a rezveratrol (**75**). Ugyanakkor **80** vegyület nem mutatott érdemleges, gyulladáscsökkentő hatást.⁶²



20. Ábra. Paramágneses rezveratrol analogonok.

3. Előretéki

A stabilis nitroxid szabad gyökök kémiája mintegy 50 évre tekint vissza, és még számos kihívást tartogat. Az ESR spektroszkópia rohamos fejlődése a spinjelző vegyületek újabb generációját, de legalábbis "problémára szabását" igényli. Előbb-utóbb a nitroxidok és elővegyületeik farmakofor csoportokként kerülnek bevezetésre. Itt a kérdés az, hogy mikor és mely gyógyszercég fogja ezt megtenni. A nitroxidok egyre növekvő szerepet játszanak majd az anyagtudományokban is, mint szerves alapú mágnesek építőkövei. Mi, a PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet munkatársai úgy gondoljuk, hogy ez egy olyan téma, amelynek még néhány évtizedes távlati lehetnek, tehát Magyarországon is érdemes művelni.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk kifejezni az Országos Tudományos Kutatási Alapnak az általa nyújtott támogatásokért (OTKA T048334, OTKA-NKTH K67597 és K 81123). Hálával tartozunk a közleményeinkben szereplő társszerzőknek, akik az előállított vegyületek biológiai vagy spektroszkópiai vizsgálatát végezték.

Hivatkozások

- Rosantsev, E. G. *Free Nitroxide Radicals*, Plenum Press: New York, **1970**.
- Berliner, L. J.; Grünwald, J.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K. *Anal. Biochem.* **1982**, *119*, 450-455.
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Bódi, I.; Frank, L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1138-1152.
- Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *In Biol. Magnetic Res.*; Berliner L. J. and Reuben J. Eds.; Plenum Press: New York, **1989**, Vol. 8, pp 427-488.
- Zhang, B.; Cui, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4498-4500.

- Hirosawa, S.; Arai, S.; Takeoka, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4845-4847.
- Cheng, G.; Lopez, M.; Zielonka, J.; Hauser, A. D.; Joseph, J.; McAllister, D.; Rowe, J. J.; Sugg, S. L.; Williams, C. L.; Kalyanaraman, B. *Cancer Biol. Ther.* **2011**, *12*, 707-717.
- Yoshitomi, T.; Hirayama, A.; Nagasaki, Y.; *Biomaterials* **2011**, *32*, 8021-8028.
- Krol, P.; Chmielarz, P. *Polimery*, **2011**, *56*, 349-359.
- Likhtenshtein, G. I.; Yamauchi, J.; Nakatsui, S.; Smirnov, A. I. Tamura, R. *Nitroxides* Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- Hicks, R. *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*, Wiley: Chichester, **2010**.
- Hideg, K.; Kálai, T.; Sár, P. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 437-450.
- Hideg, K.; Hankovszky, H. O.; Lex, L.; Kulcsár, Gy. *Synthesis*, **1980**, 911-914.
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L. *Synthesis*, **1980**, 914-916.
- Kálai, T.; Bognár, B.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 2573-2579.
- Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8395-8398.
- Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1999**, 973-980.
- Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1998**, 1476-1482.
- Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L.; Földesi, A.; Sohár, P. *J. Chem. Soc., Perkin. I.*, **1980**, 699-704.
- Bognár, B.; Kálai, T.; Hideg, K. *Synthesis* **2008**, 2439-2445.
- Kálai, T.; Bagi, N.; Jekő, J.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2010**, 1702-1706.
- Kálai T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis*, **2009**, 2591-2595.
- Fleissner, M. R.; Bridges, M. D.; Brooks, E. K.; Cascio, D.; Kálai, T.; Hideg, K.; Hubbell, W. L. *PNAS* **2011**, *108*, 16241-16246.
- Rayes, R. F.; Kálai, T.; Hideg, K.; Geeves, M. A.; Fajer, P. G. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e21277.
- Fawzi, N. L.; Fleissner, M. R.; Anthis, N. J.; Kálai, T.; Hideg, K.; Hubbell, W. L.; Clore, G. M. *J. Biomol. NMR*, **2011**, *51*, 105-114.
- Balog, M.; Abé, C.; Kálai, T.; Steinhoff, H. J.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2007**, 1663-1670.
- Fleissner, M. R.; Brustad, E. M.; Kálai, T.; Altenbach, C.; Cascio, D.; Peters, F. B.; Hideg, K.; Schultz, P. G.; Hubbell, W. L. *PNAS* **2009**, *106*, 21637-21642.
- Kálai, T.; Fleissner, M. R.; Jekő, J.; Hubbell, W. L.; Hideg, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2747-2749.
- Lex, L.; Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1448-1451.
- Kálai, T.; Schindler, J.; Balog, M.; Fogassy, E.; Hideg, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1094-1100.
- Hideg, K.; Hankovszky, H. O.; Tigyi, J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1977**, *92*, 85-87.
- Kálai, T.; Hubbell, W. L.; Hideg, K. *Synthesis* **2009**, 1336-1341.
- Green, S. A.; Simpson, D. J.; Zhou, G.; Ho, P. S.; Blough, N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7337-7346.
- Green, J. A.; Singer, L. A.; Parks, J. H. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 2690-2695.
- Likhtenshtein, G. I.; Bogatyrenko, V. R.; Kulikov, A. V.; Hideg, K.; Hankovszky, H. O.; Lukoianov, N. V.; Kotelnikov, A. I.; Taneshelchuk, B. S. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1980**, *253*, 481-484.
- Kálai, T.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Free Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 649-652.
- Hideg, É.; Kálai, T.; Kos, P.; Asada, K.; Hideg, K. *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1211-1218.
- Bognár, B.; Ösz, E.; Hideg, K.; Kálai, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 81-86.
- Bognár, B.; Jekő, J.; Kálai, T.; Hideg, K. *Dyes and Pigments*

- 2010, 87, 218-224.
40. Kálai, T.; Hideg, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10352-10360.
 41. Kertész, J.; Bognár, B.; Kormos, A.; Móczár, I.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Kálai, T.; Hideg, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8860-8864.
 42. Rhodes, C. J. *Toxicology of the human environment*, Taylor and Francis: London, **2000**.
 43. Toru, Y.; Nagasaki, Y. *Nanomedicine* **2011**, 6, 509-518.
 44. Twomey, P.; Taira, J.; DeGraff, W.; Mitchell, J. B.; Russo, A.; Krishna, M. C.; Hankovszky, H. O.; Frank, L.; Hideg, K. *Free Rad. Biol. Med.* **1997**, 22, 909-916.
 45. Krishna, M. C.; Russo, A.; Mitchell, J. B.; Goldstein, S.; Dafni, H.; Samuni, A. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 26026-26031.
 46. Hideg, K.; Kálai, T. *Cardiovasc. Toxicol.* **2007**, 7, 160-164.
 47. Kálai, T.; Várbiro, G.; Bognár, Z.; Pálfi, A.; Hantó, K.; Bognár, B.; Ósz, E.; Sümegi, B.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2629-2636.
 48. Bognár, Z.; Kálai, T.; Pálfi, A.; Hantó, K.; Bognár, B.; Márk, L.; Szabó, Z.; Tapodi, A.; Radnai, B.; Sárszegi, Zs.; Szántó, Á.; Jr. Gallyas, F.; Hideg, K.; Sümegi, B.; Várbiro, G. *Free Rad. Biol. Med.* **2006**, 41, 835-848.
 49. Kutala, V. K.; Khan, M.; Mandal, R.; Ganesan, L. P.; Tridandapani, S.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2006**, 317, 921-928.
 50. Kálai, T.; Khan, M.; Balog, M.; Kutala, K. V.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5510-5516.
 51. Bognár, B.; Ahmed, S.; Kuppusamy, M. L.; Selvendrian, K.; Khan, M.; Jekő, J.; Hankovszky, H. O.; Kálai, T.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2954-2963.
 52. Mandal, R.; Kutala, V. K.; Khan, M.; Mohan, I. K.; Varadharaj, S.; Sridhar, A.; Carnes, C. A.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 323, 119-127.
 53. Selvendrian, K.; Ahmed, S.; Dayton, A.; Kuppusamy, M. L.; Tazi, M.; Bratasz, A.; Tong, L.; Rivera, K.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *Free Rad. Biol. Med.* **2010**, 48, 1228-1235.
 54. Kálai, T.; Kuppusamy, M. L.; Balog, M.; Selvendrian, K.; Rivera, K. B.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5414-5421.
 55. Selvendiran, K.; Ahmed, S.; Dayton, A.; Ravi, Y.; Kuppusamy, M. L.; Bratasz, A.; Rivera, B. K.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *Mol. Cancer Res.* **2010**, 1188-1197.
 56. Canan, S.; Maegley, K.; Curtin, N. *In Poly(ADP-ribose) Polymerase: Methods and Protocols*, Tulin A. V. Ed., Humana Press: New York, **2011**, pp 463-489.
 57. Kulcsár, Gy., Kálai, T., Ósz, E., Sár, P. C., Jekő, J., Sümegi, B., Hideg, K. *Arkivoc* **2003**, (v), 121-131.
 58. Kálai, T., Balog, M., Szabó, A., Gulyás, G., Jekő, J., Sümegi, B., Hideg, K. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1619-1629.
 59. Kálai, T., Petrlova, J.; Balog, M.; Aung, H. H.; Voss, J. C.; Hideg, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1348-1355.
 60. Jitka P.; Kálai, T.; Izumi M.; Robin A.; Ghimire H.; Hyun-Seok H.; Daniel A. B.; Atul N. P.; Gary A. L.; Lee-Way J.; Hideg K.; John C. V. *PLoS ONE*, **2012**, 7, e35443.
 61. P. Sár, C.; Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Arkivoc* **2012**, (v) 47-59.
 62. Kálai, T.; Borza, E.; Antus, Cs.; Radnai, B.; Gulyás-Fekete, G.; Fehér, A.; Sümegi, B.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7311-7317.

Synthesis and several utilization of stable nitroxide free radicals

Our laboratory has a long-standing interest in the synthesis and application of stable nitroxide free radicals. Among the first significant results we mention the synthesis of compound **1**² as a reversible SH specific spin label and **2** cardioprotective compound.³ In the present review we summarize the results of last 5 years. The main interests of our laboratory are: synthesis of new paramagnetic, synthetic building blocks, new spin labels, synthesis of double (spin and fluorescence) sensors and synthesis of dual active drugs. For efficient application of nitroxides, mono- and disubstituted paramagnetic building blocks **3-12** had to be synthesized.¹³⁻¹⁸ As all synthesis practically starts from 4-oxo-TEMPO (**32**),¹ it is a real chemical challenge to achieve nitroxides with various substituents in the presence of amphiphilic free radical moiety. We have worked out the synthesis of benzimidazole (**20**)²⁰, quinoline (**26**, **33**), benzofurane (**31**)¹⁵ and selenophene (**27**, **28**)²¹ anellated nitroxides. Starting from pyrroline nitroxide **11** a new procedure has been worked out to synthesize 5,6-disubstituted pyrroline nitroxides **30a-d**.²³ Among the new spin labels, we mention **35** reversible thiol-specific cross-linking spin label^{17,23,24} and compound **36** capable of further secondary interactions with side-chain of a protein.²⁵ For orthogonal, function-specific spin labeling we can use compounds **42** and **43**, as keton-specific and azide-specific spin labels.^{28,29} Paramagnetic modifications of proteins can be achieved by incorporation of paramagnetic amino acids. These are available with O'Donnell reaction³⁰ followed by possible resolution³¹ or L-tyrosine can be modified by Suzuki and Sonogashira reaction (see compounds **45**, **47**).³¹ Amino acids and other biomolecules can be easily modified by 1,3-dipolar cycloaddition between azides and ethynyl compounds (see compounds **50**, **52**, **54**).³³ Nitroxides quench the fluorescence of dyes they attached to, and this fact can be utilized in detection of redox processes with fluorescence and EPR spectroscopy as well.³⁵ Because these alterations can be detected by two independent methods, these nitroxide-fluorophore adducts are called "double sensors". In the nitroxide-fluorophore adducts compounds as **A**, **B**, **D** forms are fluorescent and as a C

form is not (Scheme 12). Several nitroxide and fluorophore adducts (**55-61**)³⁶⁻⁴⁰ were synthesized in our institute, with various excitation and emission parameters. Among the double sensors synthesized, compound **55** (called DanePy) was the most successful, as it was utilized *in vivo* ¹O₂ detection in plant leaves.³⁷ Beyond the synthesis of double sensors, we have made BODIPY and acridine based fluoroionophores (**62**, **63**) for sensing Li⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ ions.^{41,42} Nitroxides and their precursors are capable of quenching ROS and RNS species on diverse pathways (Scheme 14.), therefore they can be considered as a non-vitamin like, small antioxidant molecules.⁴²⁻⁴⁵ We have proved on animal model that compound **2** decrease the cardiovascular toxicity of anthracycline antibiotics⁴⁶ and modified cardiovascular drugs (**64-66**) have beneficial effect on infarct size of pretreated animals in an ischemia-reperfusion experiment.⁴⁷⁻⁵¹ Modification of anticancer drug **67** with reduced form of nitroxide, compound **68** also exhibited good anticancer activity but with less side-effects and toxicity.⁵³⁻⁵⁵ The dual-active drugs conception was applied on PARP inhibitors too. Compound **69A** combines PARP inhibitory activity with 4-carboxamido-benzimidazole unit, while the 2,2,6,6-tetramethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine part has free radical scavenging capability, proven by EPR spectroscopy studies of excreted metabolites.⁵⁸ The modification of anti-Alzheimer experimental drug 2-dimethylamino-7-bromofluorene with a nitroxide also has beneficial effect on activity.⁵⁹ Compound **70** also can be applied for mapping β -amyloid plaques.⁶⁰ Paramagnetic analogues of deprenyl (**71,73**) and oxotremorine (**74**) were synthesized from nitrones **40** and **72** with Grignard reaction.⁶¹ Recently we have synthesized the paramagnetic analogues of resveratrol (**76-80**), although these derivatives exhibited less antioxidant activity than resveratrol (**75**).⁶² However, compounds **77** and **78** exhibited better anti-inflammatory activity than the resveratrol (**75**) itself in cell-line experiments. In summary, nitroxides, despite their 50 years history, offer many perspectives in the field of spin labeling, therapy, analytical chemistry and material sciences. Research groups from all over the world dealing with this topic sometimes feel that many problems has been dissolved, but still there are many challenges in the chemistry and applications of stable nitroxide free radicals.

A kénlánc oxidációjának kinetikája a politionát-jód reakciókban

CSEKŐ György, XU Li és HORVÁTH K. Attila*

Pécsi Tudományegyetem Kémia Intézet, Szervetlen Kémia Tanszék, Ifjúság útja 6, 7624 Pécs, Magyarország

Szentágotthai János Kutatóközpont, Ifjúság útja 34., 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

Wackenroder az 1850-es években jött rá arra, hogy ha a kéndioxid vizes oldatába kénhidrogén gázt vezet, akkor a körülményektől függően több, akkortájt még kevésbé ismert, kéntartalmú oxianion keletkezik.¹ További szisztematikus kutatások eredményeképpen kiderült, hogy a róla elnevezett Wackenroder-oldatban meglehetősen nagy mennyiségben politionátionok (főként tetracionát- és pentacionátion) képződnek. Csaknem egy évszázad múlva sikerült azonban megoldani a kinetikai vizsgálatokhoz szükséges tisztaságú, különböző kéntatomszámú kálium-politionátok szintézisét. Erről egy összefoglaló tanulmány keretében nemrég számoltak be.² Kiderült az is, hogy a politionátok ($S_xO_6^{2-}$, ahol $x = 3, 4, 5, 6$ esetleg 7) vizes oldatban savas körülmények között stabilak, ám lúg hatására diszproporcionálódnak tioszulfáttá, szulfittá, szulfáttá, szulfiddá, s némely esetben még kolloid kén is kiválik. A diszproporcionálódási reakció nagymértékben függ a politionátot felépítő kénlánc hosszától: míg a tritionát pH = 12-nél kezd el számottevő sebességgel bomlani, addig a tetracionát már pH = 10-nél, a pentacionát pedig pH = 8-nál.³⁻⁵ Annak ellenére, hogy gyengén savas körülmények között a politionátok vizes oldatai hosszú ideig eltarthatóak bomlás nélkül, redoxireakcióik vizsgálata meglehetősen mostoha terület, alig néhány rendszer kinetikája és mechanizmusa vált ismeretté az ezredfordulóra. Kivételnek talán csak a tetracionát-jód rendszer mondható. Erről a rendszerről egyébként az első fontosabb eredményeket Awtrey és Connick már 1951-ben publikálta⁶, s kiderült, hogy a klasszikus jodometriás meghatározást természetesen a jód-tetracionát reakció nem zavarja, mivel nagyságrendekkel lassabban megy végbe, mint a tioszulfát-jód primer reakció.

Jelen cikkünkben rövid áttekintést kívánunk nyújtani azokról az eredményeinkről, amelyeket az utóbbi években a politionátionok oxidációjához vezető reakciók vizsgálata terén értünk el. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy az itt leírt következtetések, megállapítások nem tekinthetők új tudományos eredményeknek, hiszen azokat már korábban külföldi folyóiratokban publikáltuk. Mégis úgy véljük, a rendszerező áttekintés fontos lehet a hazai, nem közvetlenül reakciókinetikával foglalkozó, akadémiai és ipari szakemberek számára is.

2. Kísérleti rész

2.1. Felhasznált anyagok

A kísérletekben felhasznált anyagok nagy része a kereskedelemben kapható legnagyobb tisztaságú volt. A kálium-tritionátot és a kálium-pentacionátot az irodalomban megtalálható receptek kisebb módosításával állítottuk elő.^{2,5,7}

* Tel.: 72-503-600/24420 ; fax: 72/501-618; e-mail: horvatha@gamma.ttk.pte.hu

Tisztaságukat a korábban publikált eredményeink alapján 99,5%-nál, illetve 97%-nál jobbnak találtuk. Az oldatokat négyszer desztillált vízből készítettük, a pH beállítására acétát–ecetsav puffereket használtunk. A kísérletek során az ionerősséget végig állandó értéken tartottuk szükséges mennyiségű nátrium-perklorát segítségével. Az egyes rendszerek mérése során használt koncentrációtartományokat az eredeti publikációk tartalmazzák.⁷⁻⁹

2.2. Kísérleti módszerek

A kinetikai méréseket Zeiss S10 vagy S600-as diódasoros spektrofotométerrel végeztük a legtöbb esetben. A reaktor 1 cm-es úthosszú, teflondugóval zárható kvarcküvetta volt, a küvettatartót pedig folyamatosan termosztáltuk $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ -ra. Minden esetben csak a spektrofotométer halogénlámpáját használtuk fényforrásként, hogy megelőzzük a politionátionok fotokatalizált bomlását.¹⁰

2.3. Adatkezelés

A nyers mérési adatok felvétele során kapott abszorbancia-idő görbéken (legtöbbször több mint 1000 mérési pontot tartalmazott egy-egy görbe) lévő pontok számát egy korábban publikált módszer (azonos ívhosszak elve) segítségével redukáltuk 50–70 pontra, hogy elkerüljük a szükségtelenül hosszú számolási időt.¹¹ A kinetikai modellben szereplő paraméterek meghatározására a ZiTa differenciálegyenlet-megoldó programcsomagot használtuk.¹² A javasolt modellhez minden esetben minimum 100, különböző kezdeti feltételek mellett felvett kinetikai görbe együttes illesztése alapján jutottunk el.

3. Eredmények

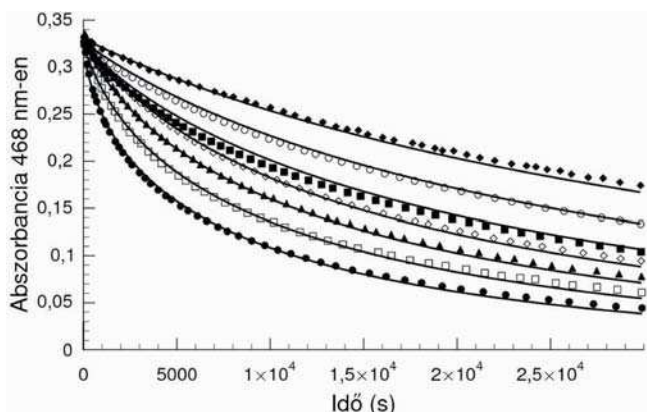
3.1. Tetracionát-jód reakció

A bevezetőben már említettük, hogy Awtrey és Connick a tetracionát-jód reakcióval kapcsolatban sok értékes megállapítást tett: a.) a reakció pH = 3,5–5,5 között pH független, b.) a reakcióban termelődő jodidionoknak inhibíciós hatása van a reakcióra (1. ábra), így arra nézve a reakció autoinhibíciós, c.) az autoinhibícióért azonban nem kizárólag a kinetikailag inert trijodidion képződése a felelős, hanem a reakciót indító egyensúly is:



d.) a kinetikai görbék mindegyike az alábbi sebességi egyenlettel jellemezhető

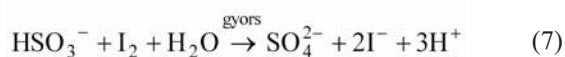
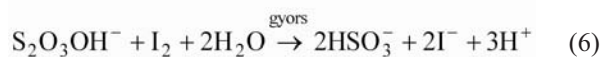
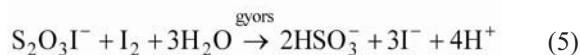
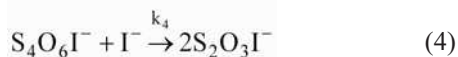
$$-\frac{d([I_2] + [I_3^-])}{dt} = k_{app} \frac{[S_4O_6^{2-}][I_2] + [I_3^-]}{[I^-]} \quad (2)$$



1. **Ábra.** Mért (szimbólumok) és számított (folytonos vonal) görbék a tetrathionát-jód reakcióban. $[S_4O_6^{2-}]_0 = 0,2$ mM, $[I_2]_0 = 0,44$ mM, pH = 4,85. $[I^-]_0$ /mM = 0,1 (●); 0,3 (□); 0,5 (▲); 0,7 (◇); 1,0 (■); 1,4 (○); 2,0 (◆).

ám azt találták, hogy a látszólagos sebességi együttható (k_{app}) függ a jodidion koncentrációtól. Ezt a tapasztalatot nem tudták értelmezni az általuk publikált kinetikai modell segítségével. A rendszer bonyolultságát maguk is felismerték, és a következőket írták⁶: "...It is therefore concluded that the system is more complicated than was assumed...and considerably more reasearch is needed to test its validity...These results are being reported now because further work could not be carried out at this time."

Részletes kísérleti munkáink alapján az alábbi lépések szükségességét igazoltuk az (1) egyenlet mellett:



Mivel közttermékek a reakció során nem halmozódnak fel mérhető koncentrációban, a Bodenstein-elv alkalmazásával a teljes jód ($T_{I_2} = [I_2] + [I_3^-]$) fogyására hosszabb levezetés és némi — itt nem részletezett — elhanyagolások után az alábbi összefüggéshez jutunk (A levezetés legfontosabb lépései, és az alkalmazott elhanyagolások részletesen megtalálhatóak egy korábban közölt publikációkban⁸):

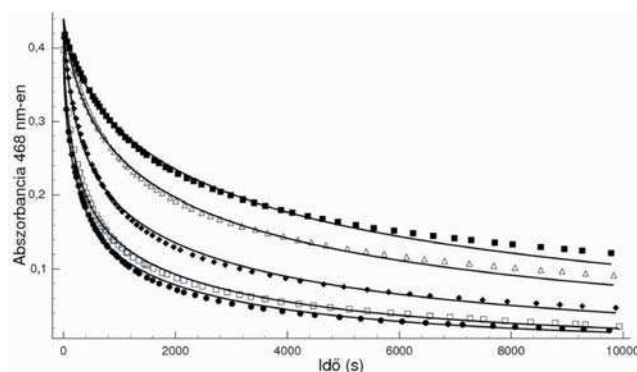
$$-\frac{dT_{I_2}}{7dt} = \frac{[S_4O_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]} \frac{1 + \frac{k_4}{k_3}[I^-]}{\frac{1}{K_1k_3} + \frac{K_{trijodid}}{K_1k_3}[I^-]} \quad (8)$$

A (2) és (8) egyenletek összevetéséből világosan látszik, hogy a látszólagos sebességi együttható függ a jodidion koncentrációtól. Az általunk, együttes görbeillesztéssel meghatározott sebességi együtthatók értelmében a két határ (nagy jodidion koncentráció és jodidion mentes közeg esetén) $k_{app} = 3,6-4,1 \times 10^{-5} s^{-1}$, azaz a reakcióban a teljes jód mennyiség felezési ideje 16900–19300 s között változik.

Fenti eredményeink alapján értelmezni tudtuk az Awtrey és Connick által több mint félévszázada nyitva hagyott kérdést a reakció látszólagos sebességi együtthatójának jodidion függését illetően.

3.2. Tritonát-jód reakció

A tritonátion oxidációjához vezető reakcióknak irodalma olyannyira szegényes, hogy a jól ismert lúgos közegben lejátszódó diszproporcionálódási reakcióján kívül nincs információ arról, hogy milyen mechanizmus alapján történik a kénlánc hasítása oxidáló szerek hatására. Kutatásaink alapján megállapítást nyert, hogy a tritonát-jód reakció gyengén savas körülmények között, csakúgy mint a tetrathionát-jód reakció, pH független. Továbbá a fent említett rendszerhez hasonlóan kimutattuk, hogy a jodidion ezt a reakciót is erőteljesen inhibeálja (2. ábra), ráadásul itt sem magyarázható ez hatás pusztán a kinetikailag inert trijodidionok képződésével.



2. **Ábra.** Mért (szimbólumok) és számított (folytonos vonal) görbék a trithionát-jód reakcióban. $[S_3O_6^{2-}]_0 = 0,278$ mM, $[I_2]_0 = 0,58$ mM, pH = 4,55. $[I^-]_0$ /mM = 0 (●); 0,1 (□); 0,3 (◆); 0,7 (Δ); 1,0 (■).

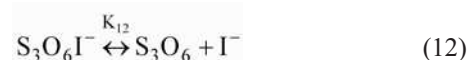
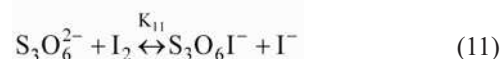
Igazoltuk, hogy a kinetikai görbék jelentős hányadát az alábbi tapasztalati sebességi egyenlet kiválóan jellemzi

$$-\frac{dT_{I_2}}{dt} = k_{app} \frac{[S_3O_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]}, \quad (9)$$

ám nagy kezdeti jód koncentráció esetén az alábbi összefüggés bizonyult helyesnek:

$$-\frac{dT_{I_2}}{dt} = \frac{[S_3O_6^{2-}][T_{I_2}]^2}{k_a + k_b[I^-]}. \quad (10)$$

Világos tehát, hogy ebben az esetben, az előző rendszerhez képest, kissé módosított mechanizmussal kell számolnunk. Kísérleteink alapján az alábbi kinetikai modellre tettünk javaslatot, amelyben a központi szerepet a jodidinhibícióért felelős, indító egyensúly játssza:



Természetesen a (7) egyenlet valamint a trijodid képződéséért felelős gyors egyensúly szerves része a fenti modellnek. A (8) egyenlethez hasonlóan, itt nem részletezett megfontolások alapján, a következő összefüggéshez jutunk:

$$-\frac{dT_{I_2}}{4dt} = \frac{k_{11}[S_3O_6^{2-}][I_2](1 + \frac{k_{14}}{k_{13}K_{12}}[I_2][I^-] + \frac{k_{14}}{k_{12}}[I_2])}{1 + \frac{k_{14}}{k_{13}K_{12}}[I_2][I^-] + \frac{k_{14}}{k_{12}}[I_2] + \frac{k_{-11}}{k_{12}}[I^-] + \frac{k_{-11}}{k_{13}K_{12}}[I^-]^2} \quad (15)$$

A fenti bonyolult sebességi egyenlet (a levezetés legfontosabb sarokpontjai megtalálhatóak egy korábbi publikációkban⁷) tovább egyszerűsíthető, ha teljesül a jodidion koncentrációra a $[I^-]_0 > 2,47 \times 10^{-6}$ M reláció és a kezdeti jódionkoncentráció nem túl nagy, valamint kihasználjuk, hogy $[I_2] = T_{I_2} / (1 + K_{\text{trijodid}} [I^-])$:

$$-\frac{dT_{I_2}}{4dt} = \frac{K_{11}k_{13}k_{12}}{k_{13} + (k_{13}K_{\text{trijodid}} + k_{-12})[I^-]} \frac{[S_3O_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]} \quad (16)$$

A fenti összefüggést (9) egyenlettel összevetve látható, hogy a látszólagos sebességi együttható értéke ebben az esetben is függ a jodidion mindenkor koncentrációjától csakúgy, mint a tetratiónát-jód reakció esetében. Megjegyzendő, hogy a (9) egyenletben szereplő látszólagos sebességi együtthatóra $(8,3 \pm 1,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ érték határozható meg méréseink alapján, amiből a teljes jódmennyiség felezési ideje 840 ± 150 s-nak adódik. Összehasonlítva ezt a tetratiónát-jód reakcióra kapott értékkel, látható, hogy a reakció felezési ideje a kénlánc hosszával jelentősen növekszik.

A (15) egyenletből egyébként az is látható, hogy nagy kiindulási jódionkoncentrációk esetén további egyszerűsítések a következő összefüggéshez vezetnek:

$$-\frac{dT_{I_2}}{4dt} = \frac{[S_3O_6^{2-}][T_{I_2}]^2}{\frac{k_{13}}{k_{14}K_{11}k_{-12}} + \frac{1 + 2K_{\text{trijodid}} \frac{k_{13}}{k_{-12}}}{K_{11}k_{14}} [I^-]} \quad (17)$$

A (17) egyenlet pedig teljes összhangban van a kísérleti tapasztalatokkal alátámasztott (10) egyenlettel is, jelezvén az általunk javasolt kinetikai modell megbízhatóságát.

3.3. Pentatiónát-jód reakció

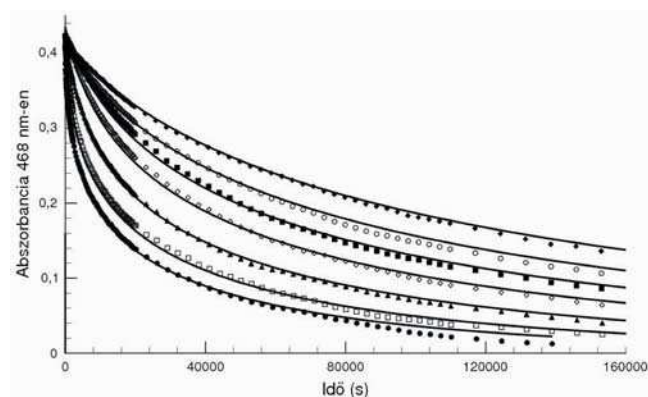
A két rövidebb kénláncú politionát-jód reakció ismeretében kíváncsiak voltunk, hogy a kénlánc további növelése hogyan befolyásolja a reakció mechanizmusát és milyen további változások következnek be a reakció félidejére vonatkozóan. Az előző két rendszerhez hasonlóan itt is igazolást nyert, hogy a reakció pH független, valamint a reakció során keletkező jodidion csökkenti a reakció sebességét. (lásd: 3. ábra)

A kinetikai görbék egyedi illesztéséhez a jodidion autoinhibíciós hatása itt is könnyedén figyelembe vehető az alábbi tapasztalati sebességi egyenlettel:

$$-\frac{dT_{I_2}}{dt} = k_{\text{app}} \frac{[S_3O_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]}, \quad (18)$$

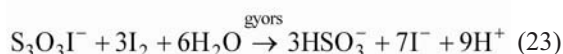
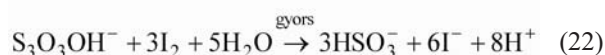
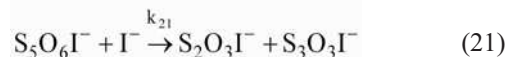
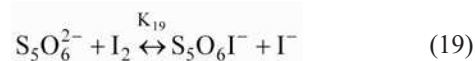
ahol a látszólagos sebességi együttható függ az aktuális jodidion koncentrációtól. Igazoltuk azt is, hogy ebben az esetben sem elegendő a jodidion inhibíció magyarázatához

azt feltételezni, hogy a trijodidion kinetikailag inaktív a rendszerben. Az előző politionát-jód rendszerekhez hasonlóan itt is valószínűsíthető egy olyan reakciót indító egyensúly, amelyben a reakciók között egy formális jodóniumion (I^+) transzfer következik be.



3. Ábra. Mért (szimbólumok) és számított (folytonos vonal) görbék a pentatiónát-jód reakcióban. $[S_3O_6^{2-}]_0 = 0,11$ mM, $[I_2]_0 = 0,56$ mM, pH = 4,55. $[I^-]_0$ /mM = 0 (●); 0,101 (□); 0,399 (▲); 0,699 (◇); 0,998 (■); 1,397 (○); 1,796 (◆).

Kísérleteink alapján az együttes görbeillesztés segítségével az alábbi kinetikai modellt javasoljuk a rendszer viselkedésének leírásához:



Szeretnénk hangsúlyozni, hogy természetesen (5) és (7) egyenletek, illetve a trijodidion képződéséért felelős gyors egyensúly itt is szerves része a fenti modellnek. Mivel ebben az esetben sincsenek felhalmozódó közttermékek, a Bodenstein-elv alkalmazásával a fenti kinetikai modellből levezethető az alábbi sebességi egyenlet:

$$-\frac{dT_{I_2}}{10dt} = K_{19} \frac{k_{20} + k_{21}[I^-]}{1 + K_{\text{trijodid}}[I^-]} \frac{[S_5O_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]} \quad (24)$$

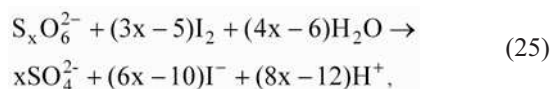
Az általunk meghatározott sebességi együtthatók értékéből a (18) egyenletben szereplő látszólagos sebességi állandóra kicsiny kiindulási jodidion koncentrációnál $3,15 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ értéket kapunk, amiből a teljes jódmennyiség felezési idejére 22000 s adódik. Nagy jodidion koncentrációk esetén pedig a látszólagos sebességi állandó mintegy ötödére csökken, ami azt jelenti, hogy a reakció felezési ideje mintegy másfél napra nő.

4. Következtetések

A fenti eredményeink alapján általánosságban a következő megállapítások tehetőek a politionátok jódal előidézett

oxidációjának kinetikájával kapcsolatban.

1) A politionácionok ($S_xO_6^{2-}$, $x \geq 3$) oxidációja a következő általános sztöchiometriai egyenlettel jellemezhető,

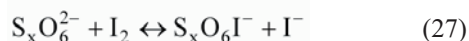


a kinetikai görbék egyedi illesztése pedig az alábbi tapasztalati sebességi egyenlettel oldható meg:

$$-\frac{dT_{I_2}}{(3x - 5)dt} = k_{app} \frac{[S_xO_6^{2-}][T_{I_2}]}{[I^-]}, \quad (26)$$

ahol a látszólagos sebességi együttható értéke függ az aktuális jodidion koncentrációtól is. Minden esetben a reakció a vizsgált körülmények között pH függetlennek bizonyult.

2) A politionácionok jódos oxidációja esetén a reakció indító lépése egy előegyensúly, ami egy formális I^+ -transzfert jelent a jódmolekuláról a politionát kénláncának belső, sztérikusan nem gátolt, kénatomjainak egyikére.



Az egyensúlyi állandó értéke mindhárom esetben kicsiny, a kinetikai mérésekből nem határozható meg, ám ezen egyensúllyal minden esetben magyarázható a mért kinetikai görbék jodidion-inhibíciós jellege. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a jodidion-inhibícióhoz a kinetikailag inaktív trijodidion képződése is hozzájárul, de a görbék együttes illesztése minden kétségét kizáróan bizonyította, hogy az eddig tanulmányozott esetek mindegyikében a (27) egyenlet felelős döntően ezért a viselkedésért.

3) Megállapítható, hogy a kénlánc hosszának növekedésével a reakció sebessége fokozatosan csökken, ami arra utal, hogy a formális I^+ transzfer esetében az játszsa a döntő szerepet, hogy mekkora parciális negatív töltéssel bír a kénlánc belső, megtámadott kénatomja. Elméleti kémiai számításokkal igazolható, hogy a tritionátion esetében a β -kén formális töltése $-0,411$, a tetrathonátion esetén a β (és β')-kéné $-0,203$; a pentationátion esetében a β (és β')-kéné $-0,199$, a γ -kéné pedig $-0,029$. Ebből arra következtethetünk, hogy a jódmolekula támadása mindegyik esetben a β (vagy β')-kénen következik be. Mint látható a β -kén parciális töltése jelentős mértékben csökken, ha a kénlánc hosszát háromról négyre növeljük. További kén beépülése a láncba a β -kén parciális töltését már csak kismértékben befolyásolja. Ezzel a ténnyel magyarázható az a megfigyelés, hogy a fent említett reakciók közül a tritionát-jód reakció több mint egy nagyságrenddel gyorsabban játszódik le, mint a tetrathonát-jód reakció, valamint az is érthetővé válik, hogy a pentationát-jód reakció sebessége csökken ugyan a tetrathonát-jód reakcióhoz képest, ám ez a csökkenés jóval csekélyebb, mint az előző esetben.

4) Megállapítható, hogy a kialakult $S_xO_6I^-$ köztitermék bomlásának egyik lehetséges útja mindhárom esetben a hidrolízis, amely a kén-kén kötések felhasításához vezet. További érdekesség, hogy míg a tritionátion esetében a fenti köztitermék egy további jódmolekula képes megtámadni megnyitván a lehetőséget a kénlánc hasítására, addig mind a tetrathonátion, mind pedig a pentationátion esetében a

köztitermék a termék jodidion is képes megtámadni. Ennek magyarázata abban rejlik, hogy az $S_3O_6I^-$ esetében, a formális jodóniumion (I^+) transzfer sem elegendő ahhoz, hogy a sztérikusan gátolt β -kén parciális töltését a pozitív tartományba billentse, addig mind az $S_4O_6I^-$, mind pedig az $S_5O_6I^-$ esetében marad olyan belső, sztérikusan nem gátolt kén, ami pozitív parciális töltéssel rendelkezik. (A tetrathonátion esetében ez a β -kén, a pentationátion esetében pedig a β - és γ -kén.) Általánosnak mondható az is, hogy amint a kénlánc valahol (legyen ez az akár α - és β -kén, akár β - és γ -kén között) elhasad, a további reakciók gyorsan (szulfitionon keresztül) szulfátig oxidálják az összes ként a (25) sztöchiometriai egyenletet eredményezve.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Tudományos Kutatási Alapnak (OTKA Nos: K68172, CK78553) az anyagi támogatásért.

Hivatkozások

- Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., *Az elemek kémiája II.*, Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, **1999**, pp 969–970.
- Kelly, D. P.; Wood, A. P. *Methods Enzymol.* **1994**, *243*, 34–61.
- Rolia, E.; Chakrabarti, C. L. *Environ. Sci. Technol.* **1982**, *16*, 852–857.
- Varga, D.; Horváth, A. K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7654–7661.
- Pan, C. W.; Wang W.; Horváth, A. K.; Xie, J.; Lu, Y.; Wang, Z.; Ji, C.; Gao, Q. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9670–9677.
- Awtrey, A. D.; Connick, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4546–4549.
- Csekő, Gy.; Horváth, A. K. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 6521–6526.
- Kerek, A.; Horváth, A. K. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 4235–4241.
- Xu, L.; Csekő Gy.; Kégl T.; Horváth, A. K. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 7837–7843.
- Horváth, A. K.; Nagypál, I.; Epstein, I. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10956–10957.
- Horváth, A. K.; Nagypál, I.; Epstein, I. R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9877–9883.
- Peintler, G. ZiT, Version 5.0, *A Comprehensive Program Package for Fitting Parameters of Chemical Reaction Mechanism*, Attila József University, Szeged, Hungary, **1989–1998**.

Kinetics of the Oxidation of the Sulfur-Chain in the Polythionate–Iodine Reactions

In this article the results of the investigation of the polythionate–iodine reactions are compared and discussed mainly focused in similarities and differences. We have proven experimentally that all the polythionate–iodine reaction is independent of pH at slightly acidic conditions. It is shown that in cases of trithionate, tetrathonate and pentathonate oxidation reactions by I_2 , the kinetically active species is iodine, and triiodide ion can be treated completely inactive. The oxidation of polythionates with iodine starts with the same initiating equilibrium (eq. 27) that results from a formal I^+ transfer from iodine to the β (or β') sulfur atom of the corresponding polythionate. This equilibrium, in which $S_xO_6I^-$ and iodide ion are produced simultaneously, is shifted far to the left and the exact value of the equilibrium constants (in cases of all the polythionates) cannot be determined from our measurements. The autoinhibitory effect of the product iodide ion arose mainly from

this equilibrium and cannot be assigned uniquely to the formation of the kinetically inactive triiodide ion as demonstrated previously. It is also established that the same formal rate equation (eq. 26) is capable of good description of the majority of the kinetic curves, but in all cases the apparent rate coefficient depends on the actual iodide concentration as well. From the proposed kinetic models in cases of each polythionate a complicated formal rate equation has also been derived to indicate the dependencies of the apparent rate coefficient on the individual rate coefficient of each step involved in the kinetic model. We have also pointed out that increase of the length of the sulfur chain results in the decrease of the overall rate. The half life of the trithionate–iodine reaction is the shortest one, more than an order of magnitude shorter than that of the corresponding tetrathionate–iodine and pentathionate–iodine reactions. However the half life of the tetrathionate–iodine reaction is only 15% shorter than that of the pentathionate–iodine reaction. It suggests that the formal I^+ transfer is facilitated by the formal charge of the β -sulfur atom of the sulfur-chain because the most electron rich sulfur atom can be found in trithionate (-0.411) among the polythionates investigated. This idea was also supported

by theoretical calculations. Since the formal charge of the β (or β')-sulfur in case of tetrathionate and pentathionate is -0.203 and -0.199 , respectively, it also corresponds to the experimental fact that the trithionate–iodine reaction is the fastest one, but there is not much difference between the rates of the tetrathionate–iodine and the pentathionate–iodine reactions at similar experimental conditions. It is also demonstrated that one of the possible fate of $S_xO_6I^-$ is its relatively rapid hydrolysis that eventually leads to the breakage of the sulfur-chain resulting in the formation of sulfate ion. It is also interesting that in case of tetrathionate and pentathionate the short-lived intermediate $S_xO_6I^-$ can also react with iodide ion, while in case of trithionate we were unable to identify such a reaction. This phenomenon can be explained by the fact that in case of $S_3O_6I^-$ there is no, sterically not hidden, sulfur atom that has a positive partial charge providing a possible site to be attacked by iodide ion. In case of $S_4O_6I^-$ and $S_5O_6I^-$, however, the β -sulfur and the β - and γ -sulfurs, respectively are such atoms opening up the attack of iodide ion. This attack also results in the breakage of the sulfur chain to produce finally sulfate ion leading eventually to the overall stoichiometry indicated by eq. 25.

A karotinoidok geometriai izomériájának kutatása Pécsett az elmúlt 40 évben

MOLNÁR Péter*

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar; Gyógyszerésztudományi Szak,
Farmakognóziái Tanszék, Rókus u. 2. 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetének karotinoid-munkacsoportja (a szerző korábbi munkahelye) a világon egyedülállóként immár 90 éve megszakítás nélkül működik. Ez a kutatási folytonosság és az ötödik generációs intézet- és munkacsoport-vezetői tapasztalat (Zechmeister László, Cholnoky László, Szabolcs József, Tóth Gyula, Deli József professzorok) biztosította a megfelelő személyi és infrastruktúrális hátteret az alábbiakban ismertetendő kutatási eredmények megvalósulásához. A csoportot Zechmeister László, a karotinoidok *transz-cisz* (*E/Z*)-izomerizációjának „atyja” alapította meg. Kutatómunkájának eredményeit az 1962-ben megjelent könyvében foglalta össze.¹ Az alábbi közlemény jelentős része Zechmeister professzor tudományos munkájának örökségén alapul. A dolgozat szerzője a karotinoidok (*E/Z*)-izomerizációjával kapcsolatban az utóbbi 40 évben végzett kutatásainak eredményeit foglalja össze.

2. Anyagok és módszerek

A karotinoidokat és a karotinoid-izomerek egy részét természetes forrásból, az ismert izolálási módszerekkel a megfelelő növényekből, növényi részekből izoláltuk tiszta, kristályos állapotban.^{2,3} Számos (*Z*)-izomert a megfelelő *össz-transz* [(*all-E*)]-karotinoidból kiindulva termikus izomerizációval, vagy jóddal katalizált fotoizomerizációval mesterségesen állítottunk elő.^{1,4,5} Az egyes komponenseket klasszikus oszlopkromatográfiával és nagynyomású folyadék-kromatográfiával (HPLC) választottuk szét.^{6,7} Az anyagok szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel (UV/VIS, FT-IR, ¹H- and ¹³C-NMR, MS, CD) igazoltuk.⁸

3. Eredmények és diskusszió

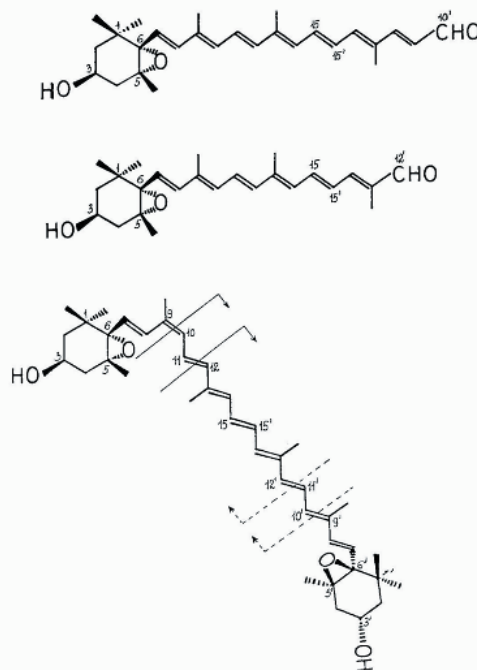
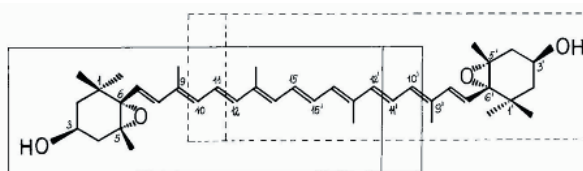
3.1. Sztérikusán nem gátolt geometriai izomerek szerkezetének meghatározása klasszikus kémiai és NMR-spektroszkópiai módszerekkel

Vizsgálatainkat 1971-ben kezdtük el. Az alkalikus kálium-permanganáttal történő oxidatív lebontás Karrer által bevezetett klasszikus módszerét alkalmazva⁹ kidolgoztuk a karotinoid-5,6-epoxidok óvatos, lépcsőzetes lebontását, amelynek során az 5,6-epoxi-végcsoport nem bomlott. A ¹H- és ¹³C-NMR-spektroszkópia korai szakaszában korszerűtlennek tűnt ezen módszer alkalmazása, amelynek az volt az előnye, hogy 4-5 mg anyagból kiindulva is lehetőségünk nyílt a poliénlánc *cisz*-kettőskötése helyének

* Tel.: 36-72-503-650/28825, 28826; fax: 36-72-503-650/28826; e-mail: peter.molnar@aok.pte.hu

meghatározására. Az 1970-es évek elején ugyanis egy jó minőségű NMR-spektrum felvételéhez ~80-100 mg (!) kristályos karotinoidra volt szükség.

A violaxantin oxidatív lebontása két főtermék, az (*all-E*)-apo-10'-violaxantal és 12'-analógja az (*all-E*)-apo-12'-violaxantal képződéséhez vezetett. A violeoxantin [(9*Z*)-violaxantin] lebontásakor viszont nemcsak *transz* C₂₇- és C₂₅-epoxi-apo-karotinalok képződtek, hanem azok megfelelő mono-*cisz*-párjai is (1. ábra).

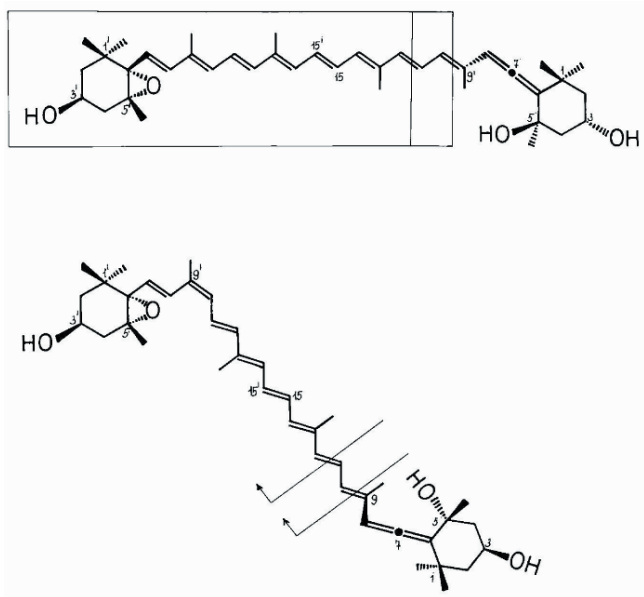


1. Ábra. Az (*all-E*)-violaxantin és a (9*Z*)-violaxantin (violeoxantin) oxidatív hasadása.

A neoxantin X [(*all-E*)-neoxantin] lebontásakor kizárólag *össz-transz* C₂₇- és C₂₅-epoxi-apo-aldehidek képződtek, igazolva ezen karotinoid poliénláncának *össz-transz* térszerkezetét. Ugyanakkor a neoxantin [(9'*Z*)-neoxantin =

foliaxantin] lebontása kizárólag *cisz* C₂₇- and C₂₅-epoxi-apo-aldehideket eredményezett (2. ábra).

A lebontási termékek száma és térszerkezete egyértelműen meghatározza a *cisz*-kettőskötés helyzetét. Megállapítható tehát, hogy a violeoxantin és neoxantin molekulájában a poliénlánc 9-mono-*cisz*-, a violaxantin és a neoxantin X molekulájában viszont *össz-transz* térszerkezetű.¹⁰⁻¹⁵ 1971-től 1990-ig mintegy 40 sztérikusan nem gátolt mono- és di-*cisz* karotinoid poliénláncának geometriai konfigurációját határoztuk meg klasszikus kémiai, valamint ¹H- és ¹³C-NMR-spektroszkópiai módszerekkel (1. táblázat).¹⁶



2. Ábra. Az (all-*E*)-neoxantin (neoxantin X) és a (9'*Z*)-neoxantin (neoxantin) oxidatív hasadása.

1. Táblázat. Sztérikusan nem gátolt geometriai izomerek szerkezet-meghatározása (1971-1990).

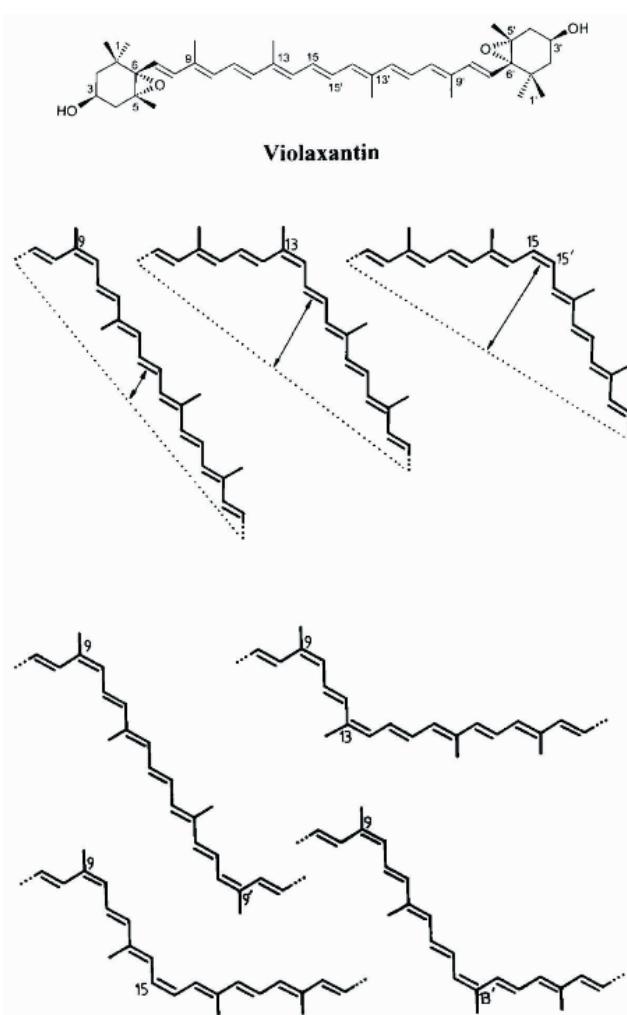
(all- <i>E</i>)-karotinoidok	(Z)-izomerek száma*	
	mono-(Z)	di-(Z)
Szimmetrikus karotinoidok		
Zeaxantin	2	(3)
Kapszorubin	2	(3)
Violaxantin (<i>anti-anti</i>)	3	(3) 4 (6)
Violaxantin (<i>szűn-szűn</i>)	3	(3)
Aszimmetrikus karotinoidok		
Kapszantin	4	(5)
Lutein	4	(5)
Anteraxantin (<i>anti</i>)	4	(5)
Lutein-5,6-epoxid (<i>anti</i>)	4	(5)
Violaxantin (<i>szűn-anti</i>)	4	(5)
Neoxantin (= (9' <i>Z</i>)-neoxantin)	1	(5)

* Zárójelben az adott vegyület elméletileg lehetséges sztérikusan nem gátolt (Z)-izomerjeinek száma szerepel.

A fenti eredmények közül ki kell emelnünk a természetes violaxantin (szimmetrikus karotinoid) (3. ábra) három mono-*cisz*- és négy di-*cisz*-izomerjének, valamint a természetes anteraxantin (aszimmetrikus karotinoid) (4. ábra) négy mono-*cisz*-izomerjének izolálását, preparálását és szerkezetük igazolását.

A violaxantin izomerjeit sárga árvácska (*Viola tricolor* L.) szirmleveleiből és 'Valencia narancs' héjából tiszta kristályos állapotban izoláltuk, továbbá természetes *össz-transz*-violaxantinból termikus izomerizációval és jóddal katalizált fotoizomerizációval is előállítottuk.¹⁷⁻²⁰

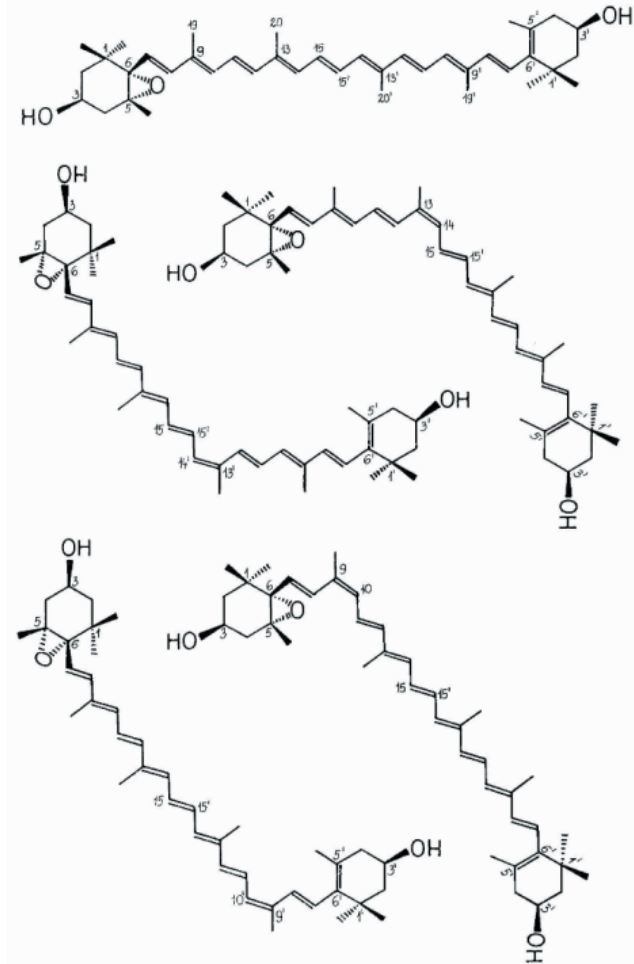
Az anteraxantin mono-*cisz*-izomerjeit – a (9'*Z*)-anteraxantin kivételével – *Lilium candidum* L. porzóiból izoláltuk.²¹ A vegyület négy fő mono-*cisz*-izomerjét az *össz-transz*-anteraxantinból termikus izomerizációval, valamint jóddal katalizált fotoizomerizációval is előállítottuk.^{1,4,5,22}



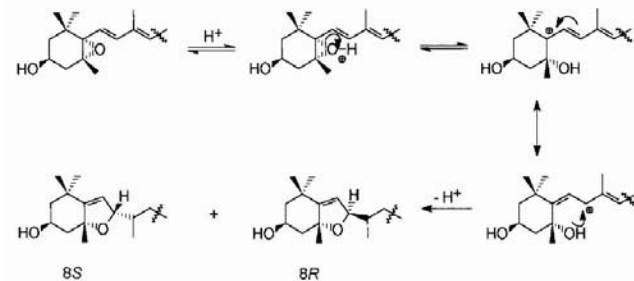
3. Ábra. A természetes (all-*E*)-violaxantin, valamint sztérikusan nem gátolt mono- és (di-*Z*)-izomerjeinek szerkezete.

Rendkívül fontos annak a hangsúlyozása, hogy a szimmetrikus és aszimmetrikus karotinoid-5,6-epoxidok (9*Z*)-izomerjei a természetben nagy mennyiségben fordulnak elő. A sárga árvácska szirmának és a 'Valencia narancs' héjának fő karotinoidja a (9*Z*)-violaxantin (= violeoxantin; ~60%) a *Lilium candidum* L. virágorának fő komponense pedig a (9*Z*)-antheraxanthin.^{21,22} Miután laboratóriumunkban

számos növényi anyagot megvizsgáltunk, megállapítottuk, hogy az aszimmetrikus szerkezetű karotinoid-5,6-epoxidoknak csak a (9Z)-izomerjei fordulnak elő a (13Z)- és (13'Z)-izomerpárral együtt, ugyanakkor a megfelelő (9'Z)-izomerek jeletét nem sikerült detektálnunk. További példa a (9Z)-lutein-5,6-epoxid kizárólagos előfordulása a napraforgó (*Helianthus annuus* L.) szíromleveleiben²³ és más *Helianthus*-fajokban [*H. rigidus* (Cass.) Desf.; *H. tuberosus* L.]^{63,64}



4. Ábra. A természetes (all-*E*)-anteraxantin, valamint sztérikusan nem gátolt (mono-*Z*)-izomerjeinek szerkezete.



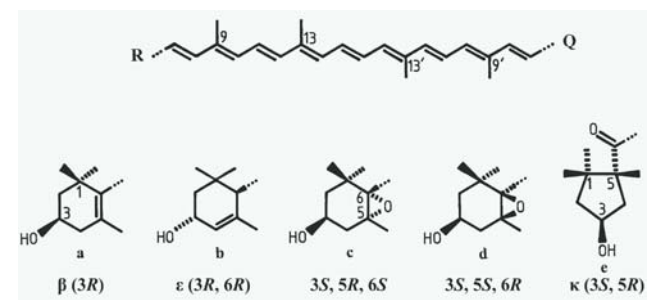
5. Ábra. Az 5,6-epoxi → 5,8-epoxi átrendeződés (furanoid-oxid reakció) mechanizmusa.



6. Ábra. Az abszcisszinsav (ABA) képződése xantoxalból (xantoxinból; XAN).

Az aszimmetrikus szerkezetű karotinoid-5,6-epoxidok (9Z)- és (9'Z)-izomerjei rendkívül egyszerűen megkülönböztethetők egymástól a jól ismert 5,6-epoxid → 5,8-epoxid átrendeződés (furanoid-oxid reakció) alkalmazásával (5. ábra).²⁴ A (9Z)-karotinoid-5,6-epoxidok furanoid-oxid reakciója során a megfelelő (all-*E*)-5,8-epoxid-epimerek képződnek, de a (9'Z)-karotinoid-5,6-epoxidok furanoid-oxid reakciója a megfelelő (9'Z)-5,8-epoxid-epimerek képződését eredményezi.

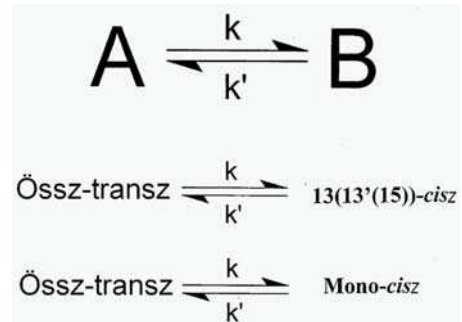
A szimmetrikus és aszimmetrikus karotinoid-5,6-epoxidok (9Z)-izomerjei különösen fontos vegyületek, mert ezen karotinoidoknak az 5,6-epoxi-végcsoport közelében történő oxidatív hasadása xantoxal (xantoxin; XAN) képződéséhez vezet, amelyből a jól ismert növényi hormon, az abszcisszinsav (ABA) jöhet létre (hidrolitikus gyűrűfelnyílás; víz-elimináció; oxidáció) (6. ábra).^{25,26}



7. Ábra. Különböző végcsoportokat tartalmazó karotinoidok.

3.2. A transz-cisz (E/Z)-izomerizáció kinetikai vizsgálata

További vizsgálatunk során különböző reakciókinetikai modelleket (Modell I - Modell IV) alkalmazva meghatároztuk néhány szimmetrikus és aszimmetrikus (all-*E*)-, (13Z/13'Z)- és (15Z)-karotinoid termikus izomerizációjának kinetikai, egyensúlyi és termodinamikai paramétereit (k , K , A , E_A , ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger , ΔS^\ddagger) (7. ábra).^{4,10,14,15}



8. Ábra. Az I. reakciókinetikai modell a különböző végcsoportokat tartalmazó karotinoidok reverzibilis termikus izomerizációjának vizsgálatára.

A Modell I (8. ábra) alkalmazásakor a képződő, illetve átalakuló (13Z)-, (13'Z)- és (15Z)-izomerek össz-mennyiségét egyetlen mono-*cisz*-izomer mennyiségének tekintettük, az egyensúlyi elegyben jelenlévő (9Z/9'Z)- és (di-*Z*)-izomerek csekély mennyiségétől (~5%) eletekintettünk. Mivel a (13Z)-, (13'Z)- és (15Z)-izomerek *cisz*-csúcának intenzitása nagy, az egyensúlyra vezető elsődrendű reakciót UV/VIS-spektroszkópiával, a *cisz*-csúc intenzitása változásának mérésével követtük nyomon.^{10,14}

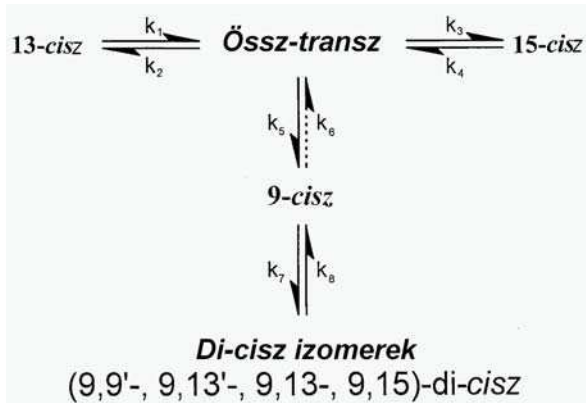
Kiszámítottuk a különböző hőmérsékleteken elvégzett reakciók sebességi állandóit, majd az Arrhenius-egyenlet alapján grafikus módszerrel meghatároztuk a reverzibilis izomerizáció aktiválási energiáját.^{10,14}

A két, egyidejűleg lejátszódó, párhuzamos reverzibilis reakciót tartalmazó Modell II-t (ld. az alábbi rendszer vízszintes reakcióútját) elsősorban szimmetrikus karotinoidok reverzibilis izomerizációjára alkalmaztuk (9. ábra). Aszimmetrikus karotinoidok izomerizációjakor a megfelelő (13'Z)-izomer képződését vizsgáltuk a (15Z)-izomer helyett [a (9Z)- és (di-Z)-izomerek csekély mennyiségétől eltekintettünk]. Az egyensúlyra vezető reakciókat HPLC-vel követtük.

A Modell III-at a még összetettebb, az (all-E)-, (13Z/13'Z)-, (15Z)-, (9Z/9'Z)- és (di-Z)-izomerek jelenlétét egyaránt figyelembe vevő rendszerre alkalmaztuk, de a reakciósebességi állandók kiszámításakor a képződő és átalakuló (9Z/9'Z)- és (di-Z)-izomereket együtt, egyetlen izomernek tekintettük (9. ábra).

A Modell IV-et alkalmazva a termikus izomerizációs egyensúlyi elegyekben jelenlévő (9Z/9'Z)- és (di-Z)-izomereket is külön izomereknek tekintettük (9. ábra).

A tárgyalt reakciókinetikai modelleket (Modell I – Modell IV) alkalmazva, az egyes modellek reakciósebességi állandóinak meghatározására „ZITA” elnevezésű számítógépes programcsomagot használtunk.²⁷ A kinetikai modellek közönséges differenciál-egyenleteinek (ordinary differential equations; ODE) megoldása az úgynevezett GEAR-módszerrel történt.²⁸ A függvényillesztéseket a Marquard-Levenberg-módszerrel végeztük.²⁹



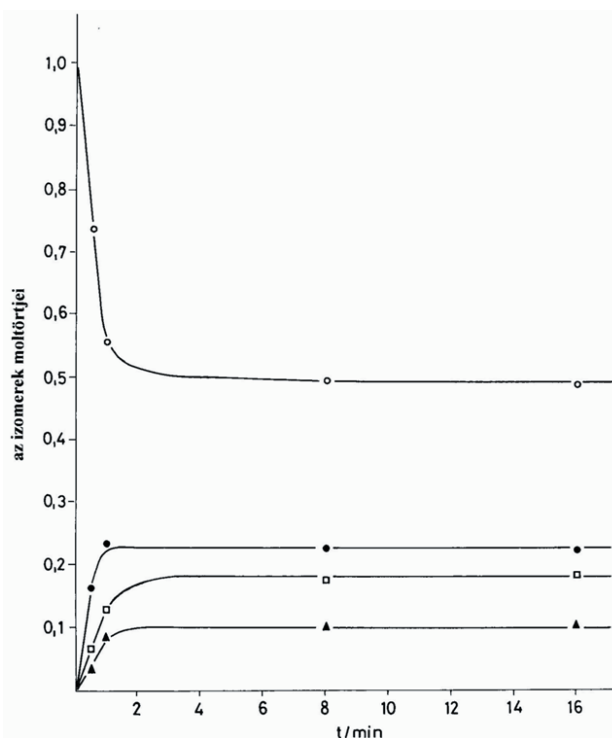
9. Ábra. A II., III., és IV. reakciókinetikai modell a különböző végcsoportokat tartalmazó karotinoidok reverzibilis termikus izomerizációjának vizsgálatára.

Az Arrhenius-paramétereket a reakciósebességi állandókat tartalmazó statisztikai súlyozásra vonatkozó $w_i = 1/k_i^2$ egyenlet felhasználásával, nem-lineáris paraméter-beccsléssel számítottuk ki. Az E_a^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger , ΔS^\ddagger és A-értékeket az I – IV Modellek alapján meghatározott reakciósebességi állandókból számítottuk. Az aktiválási paraméterek értékei 100-110 kJ/mol tartományba esnek és nem függnek szignifikánsan a poliénlánchoz kapcsolódó végcsoportok szerkezetétől.^{4,15}

Összehasonlítottuk az (all-E)-, (9Z)- és (13Z)-zeaxantin jóddal katalizált fotoizomerizációjának sebességét (10. – 12. ábra) 2% jóddal jelenlévő diffúz laboratóriumi fényben.^{1,5} Az eredményeket összehasonlítva az alábbi következtetéseket vontuk le:

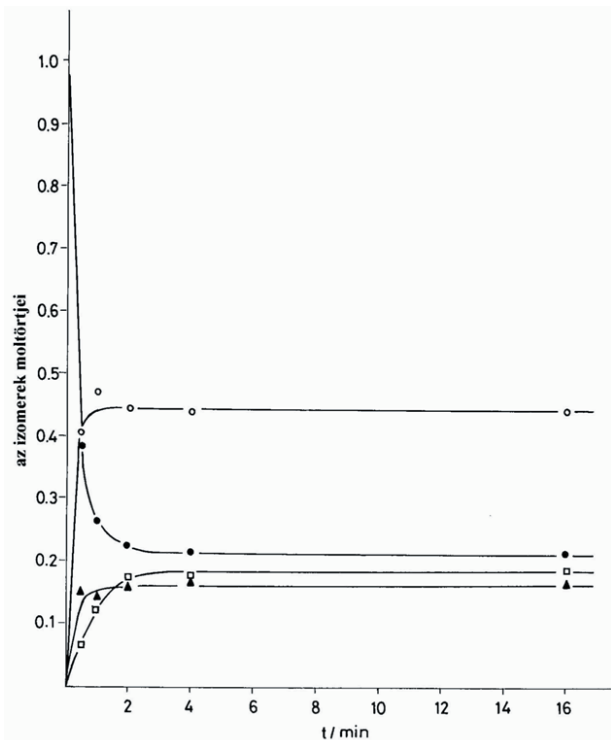
- A vizsgált geometriai izomerek átalakulásának sebessége függ az izomerek geometriai konfigurációjától: (9Z) > [(13(15Z)) ~ (all-E)];
- Bármely geometriai izomer képződésének sebessége függ a kiindulási izomer konfigurációjától;
- Egy adott mono-cisz-izomer nagyobb sebességgel képződik az össz-transz-izomerekből, mint a megfelelő többi mono-cisz-izomerekből.

Vizsgáltuk néhány (13Z)-karotinoid jóddal katalizált fotoizomerizációjának 'fajlagos sebességét' [adott hullámhosszon bevitt egységnyi energiára eső reakciósebesség; $10^4(\tau K)^{-1}$; önkényes egységekben], valamint tanulmányoztuk a 'fajlagos sebesség'-értékeknek a besugárzó fény hullámhosszától való függését (13. ábra).^{5,16} Megállapítható, hogy a 'fajlagos sebességi' görbék legnagyobb hullámhossz-értékeihez tartozó maximumok helye az izomerizált (13Z)-karotinoid legnagyobb hullámhosszú maximuma és a megfelelő töltésátviteli komplex legnagyobb hullámhosszú maximuma közötti tartományba esik.^{5,16,30-34}

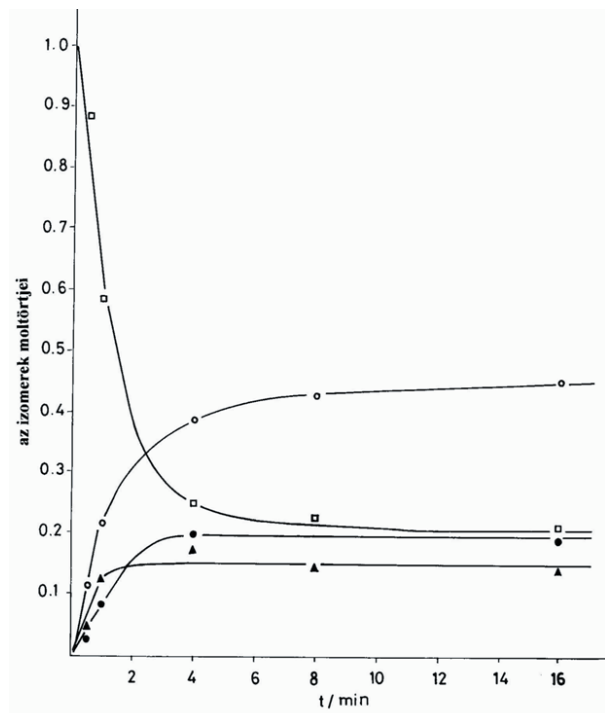


10. Ábra. Az (all-E)-zeaxanthin jóddal katalizált fotoizomerizációjára (benzol, 24°C, 2% I₂) diffúz laboratóriumi fényben [○—○ (all-E), ●—● (9Z), □—□ (13(15)Z), ▲—▲ (di-Z)-izomerek keveréke].

Eredményeink megerősítették, hogy a termikus izomerizáció köztermékei karotinoid-gyökök (Car[•]),^{35,36} a jóddal katalizált fotoizomerizáció esetében pedig karotinoid-jód charge-transzfer komplexek, valamint karotinoid gyök-kationok (Car^{•+}; Car²⁺).³¹⁻³⁴



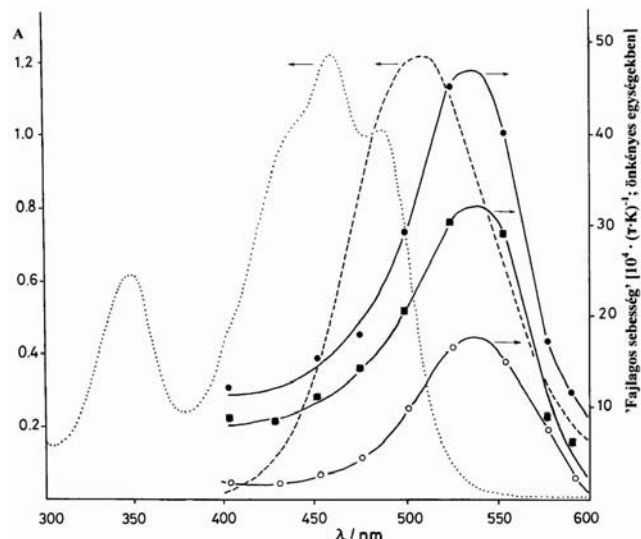
11. Ábra. A (9Z)-zeaxantin jóddal katalizált fotoizomerizációja (benzol, 24°C, 2% I₂) diffúz laboratóriumi fényben [○—○ (all-E), ●—● (9Z), □—□ (13(15)Z), ▲—▲ (di-Z)-izomerek keveréke].



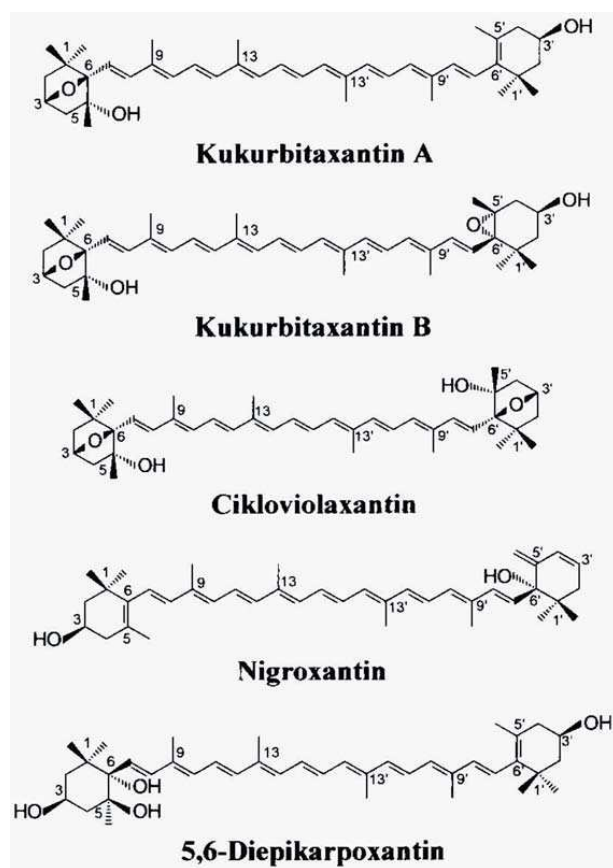
12. Ábra. A (13(15)Z)-zeaxantin jóddal katalizált fotoizomerizációja (benzol, 24°C, 2% I₂) diffúz laboratóriumi fényben [○—○ (all-E), ●—● (9Z), □—□ (13(15)Z), ▲—▲ (di-Z)-izomerek keveréke].

3.3. Új paprika-karotinoidok, szemisztetikus diasztereoizomer violaxantinok, 3'-epilutein, anhidrolutein I [de(z)oxilutein II] és (Z)-izomerjeik izolálása, preparálása, szerkezetigazolás

A paprika-karotinoidok bioszintézis-sémájának hiányzó láncszemeiként új végcsoportokat (3,6-epoxi-β-, 3,5,6-



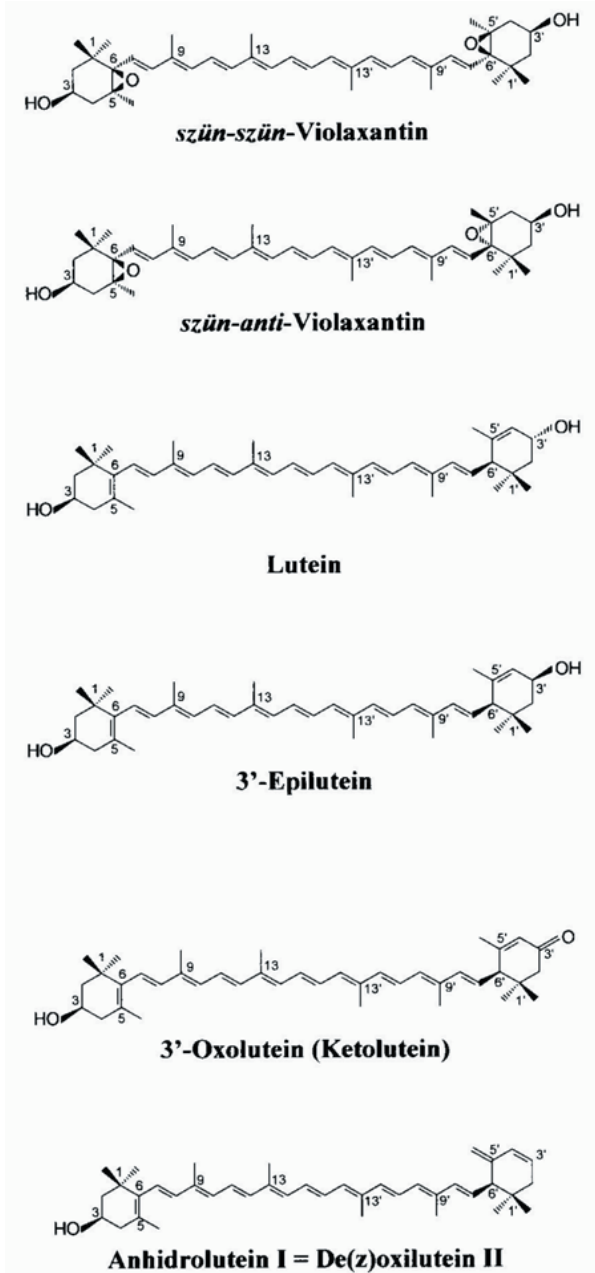
13. Ábra. A (13Z)-zeaxantin jóddal katalizált fotoizomerizációjának 'fajlagos sebessége' [(τK)⁻¹] (benzol, 24°C) a besugárzás hullámhosszának (λ) függvényében [(13Z)-zeaxantin / I₂ molarány = 26.6; ○—○; 13.3 ■—■; 6.65 ●—●]; a (13Z)-zeaxantin (·····) és a jód (- - - -) UV/VIS-spektruma benzolban.



14. Ábra. A kukurbitaxantin A, a kukurbitaxantin B, a cikloviolaxantin, a nigroxantin és az 5,6-diepikarboxantin szerkezete.

trihidroxi-β-, 6-hidroxi-γ; 14. ábra) tartalmazó karotinoidokat izoláltunk piros paprikából az 1980-as évek második felében és az 1990-es években.³⁷⁻⁴³ Az említett új karotinoidok, továbbá a félsztetikus diasztereoizomer (szün-szün és szün-anti) violaxantinok, a 3'-epilutein és az anhidrolutein I [de(z)oxilutein II] (15. ábra) mono- és di-cisz-izomerjeit termikus izomerizációval, valamint jóddal katalizált

fotoizomerizációval állítottuk elő. Az új izomerek szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel (UV/VIS; ^1H - and ^{13}C -NMR, CD, MS) igazoltuk.⁴⁴⁻⁴⁸ Az anhidrolutein I [de(z)oxilutein II] (Z)-izomerjeinek elválasztására és azonosítására on-line kapilláris ^1H -NMR- és MS- módszereket alkalmaztunk.⁴⁹



15. Ábra. A szűn-szűn violaxantin, a szűn-anti violaxantin, a lutein, a 3'-epilutein, a 3'-oxolutein (ketolutein) és az anhidrolutein I [de(z)oxilutein II] szerkezete.

3.4. A karotinoidok és a karotinoid-izomerek növénybiokémiai szerepének kutatása

A fenti témakör keretében vizsgáltuk:

- a violaxantin deepoxidáz enzim szubsztrát-specifitását,⁵⁰
- a (13Z)-violaxantin fény által indukált képződését árpa (*Hordeum vulgare* L.) zöld levelében,⁵¹
- a különböző xantofillok kapcsolódását magasabbrendű növények II. fotorendszerének (photosystem II = PS

- II) nagy térkitöltésű fénygyűjtő komplexéhez (light harvesting complex = LHC);⁵²
- a szín biokémiai alapját, mint a narancs (*Citrus sinensis* L. Osbeck) esztétikai minőségének fokmérőjét;
- a (9Z)-epoxi-karotenoid-dioxigenáz (NCED) enzim aktivitását;²⁶
- néhány (9Z)-, (9'Z)-, (9Z,9'Z)-, (9Z,13Z)-, (9'Z,13'Z)-karotinoid, -karotinoid-5,6-epoxid és egy új, a *Rosa damascena*-ból izolált, a karotinoidokat excentrikusan hasító oxigenáz enzim (RdCCD1) kölcsönhatását;⁶⁶
- a (9'Z)-neoxantinból képződő karotinoid-gyökök, gyök-kationok szerkezetét, tulajdonságait, továbbá ezen részecskék jelenlétét az LHC II fénygyűjtő komplexben.⁶⁷

A fent említett témák közül a harmadikat emeljük ki; az ide vonatkozó legfontosabb eredményeket az alábbiakban összegezzük:

A korábbi vizsgálatok eredményeivel összhangban a magasabbrendű növények fénygyűjtő (antenna)-komplexeinek színezék-összetétele közel állandó. A nagy térkitöltésű LHC IIb-komplexben a növényi fehérjéhez klorofill A- és klorofill B-molekulákkal kombinálva három xantofill-molekula kapcsolódik.

Mintegy 28 össz-transz- és 7 mono-cisz-xantofillnak az LHC IIb-hez történő kötődésének szerkezeti követelményeit vizsgálva megállapítottuk, hogy az eredményes komplexképződés alapvető feltétele a 3-hidroxi- β -végcsoport jelenléte.

Egyéb szubsztituensek jelenléte (pl. a 4-es C-atomon) nem gátolta a komplexképződést.

A zeaxantin, a violaxantin és a lutein (Z)-izomerjei nem, ugyanakkor ezen vegyületek össz-transz-megfelelői, az össz-transz és (9'Z)-neoxantin, továbbá a lutein és a zeaxantin különböző kiralitású formái beépülnek a komplexbe.

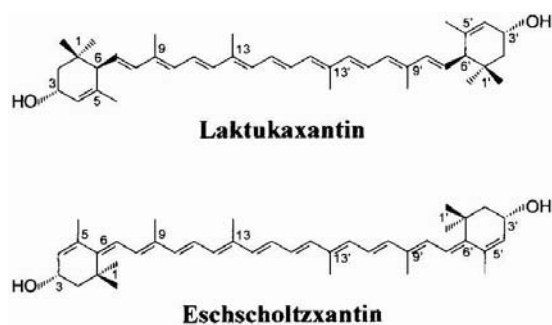
Különösen érdekes a magasabbrendű növények fotoszintetizáló szöveteiből izolálható (9'Z)-neoxantin viselkedése. A vegyületnek cisz-térszerkezetű poliénlánc ellenére ~40%-a beépül a komplexbe. A növények nem fotoszintetizáló szöveteiből izolálható össz-transz neoxantin hasonló hatásokkal vesz részt a komplex felépítésében, mint a megfelelő (9'Z)-izomerje, bár eddig még nem tisztázott, hogy az izomerek vajon ugyanazon kötéshelyhez kapcsolódnak-e. A laktukaxantin (ϵ,ϵ -karotin-3,3'-diol) és az eschscholtzxantin (retro-karotinoid) (16. ábra) önmagukban nem képeznek komplexet, de lutein jelenlétében nagy affinitást mutatnak a xantofill N1-kötőhelyhez.

A felsorolt eredmények arra utalnak, hogy az LHC IIb-komplexhez történő kötődés és a komplexet felépítő fehérje konformáció-változásának képessége a karotinoid-molekula szerkezeti sajátosságaitól függ.⁵²

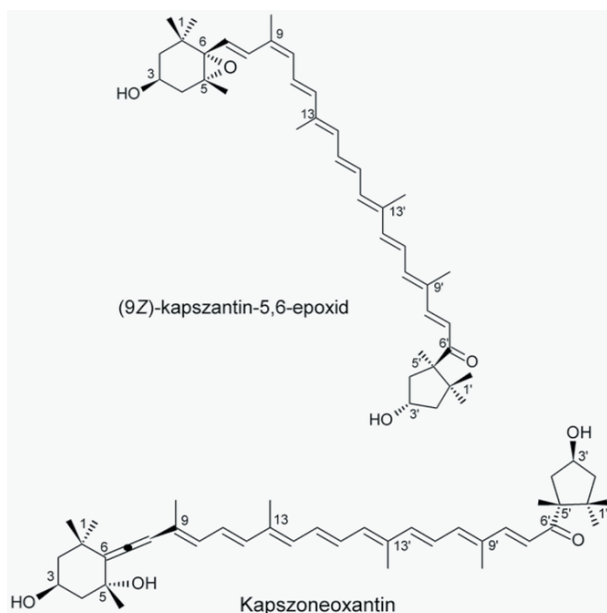
3.5. Új, természetben előforduló karotinoidok, karotinoid-izomerek izolálása

Különféle növényekből, növényi részekből gombákból, algákból új karotinoidokat, karotinoid-izomereket izoláltunk, majd elvégeztük szerkezetazonosításukat. Összesen kilenc témakört vizsgáltunk, amelyek közül az alábbiakat emeljük ki:

- (9Z)-kapszantin-5,6-epoxid és (all-E)-kapszoneoxantin, mint új karotinoidok izolálása *Asparagus falcatus* L. terméséből (17. ábra);⁵⁴
- (all-E)-plektánixantin, (all-E)-2'-dehidroplektánixantin és (Z)-izomerjeik izolálása piros csészegombából (*Sarcosypha coccinea*) (18. ábra);⁵⁵
- (all-E)- és (9Z)-loroxantin izolálása egy zöldalga-törzsből.^{15,61}



16. Ábra. A laktukaxantin és az eschsoltzaxantin szerkezete.



17. Ábra. A (9Z)-kapszantin-5,6-epoxid és a kapszoneoxantin szerkezete.

Asparagus falcatus L. terméséből a (9Z)-kapszantin-5,6-epoxidot és az (all-E)-kapszoneoxantint, a természetben kis mennyiségben előforduló új karotinoidokat sikerült izolálnunk tiszta kristályos állapotban.⁵⁵ Az említett termés számos más *cisz*-karotinoidot is tartalmaz (2. táblázat), amelyeket már korábban izoláltunk különböző növényekből, növényi részekből, vagy a megfelelő *össz-transz*-karotinoidokból termikus izomerizációval, illetve jóddal katalizált fotoizomerizációval^{1,4,5} elő is állítottuk. Az izolált új karotinoidok szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel határoztuk meg (2. táblázat). A (9Z)-kapszantin-5,6-epoxid esetében a *cisz*-kettőskötés helye – a meggyőző erejű NMR- és CD- spektroszkópiai mérések eredményeitől függetlenül – egyértelműen meghatározható a savnyomok által katalizált 5,6-epoxid → 5,8-epoxid átrendeződés, a furanoid-oxid-reakció segítségével; (5. ábra). Jól ismert ugyanis az a tény, hogy a (9Z)-karotinoid-5,6-epoxidok furanoid-oxid-reakciója (all-E) poliénláncú 5,8-epoxid-epimerek (furanoid-oxid-epimerek; C-8-epimerek) képződéséhez vezet. Ezzel

szemben a megfelelő (9'Z)-karotinoid-5,6-epoxidok furanoid-oxid-reakciójakor a megfelelő (9'Z) geometriai konfigurációjú furanoid-oxid-epimerek képződnek (ld. a jellemző λ_{\max} -értékeket a 3. táblázatban). Már ezek az eredmények is alátámasztják, hogy az izolált vegyület (9Z)-helyzetű kettőskötést tartalmaz.

A (9Z)-kapszantin-5,6-epoxid előfordulása az *Asparagus falcatus* L. termésében újabb bizonyítéka azon korábbi megfigyelésünknek, hogy a magasabbrendű növényekben (*Lilium candidum*, *Lilium tigrinum*, *Helianthus annuus*, *Taraxacum officinale*) az aszimmetrikus szerkezetű karotinoid-5,6-epoxidok (9Z)-izomerjei a (13Z)- és (13'Z)-izomerekkel együtt fordulnak elő; a megfelelő (9'Z)-izomerek azonban hiányoznak. Ez a tény megerősíti az 5,6-epoxi-karotinoidok (9Z)-izomerjeinek különleges stabilitását és arra utal, hogy ezen karotinoidok képződése a természetben sztereospecifikus reakció.

2. Táblázat. Az *Asparagus falcatus* L. terméséből izolált *cisz*-karotinoidok

Frakciók*	Karotinoidok	Spektroszkópiai módszerek
1111	Kapszoneoxantin (Z)-izomerje	UV/VIS; MS; CD
1113	(13Z)- vagy (13'Z)-Kapszantin-5,6-epoxid	UV/VIS; UV/VIS + H ⁺
1122	(13'Z)- vagy (13Z)-Kapszantin-5,6-epoxid	UV/VIS; UV/VIS + H ⁺
1131	(13Z)-Kapszorubin	UV/VIS; NMR; MS; CD
1141	(13Z)-Kapszantin	UV/VIS; MS; CD
122	(13'Z)-Kapszantin	UV/VIS; NMR; MS; CD
131	Kapszoneoxantin	UV/VIS; NMR; MS; CD
1321	(9Z)-Kapszorubin	UV/VIS; MS; CD
1322	(9Z)-Kapszantin-5,6-epoxid	UV/VIS; UV/VIS + H⁺ ¹H-NMR; HREIMS; EIMS; CD
1411	9Z-Violaxantin (= Violeoxantin)	UV/VIS; UV/VIS + H ⁺ ; MS; CD
1421	(13Z)-Zeaxantin	UV/VIS
1422	(9Z)- vagy (9'Z)-Luteoxantin	UV/VIS; UV/VIS + H ⁺
15 + 151	(9Z)-Kapszantin	UV/VIS; NMR; MS; CD
1521 + 16	(9'Z)-Kapszantin	UV/VIS; NMR; MS; CD
1522	(9'Z)- vagy (9Z)-Luteoxantin	UV/VIS; UV/VIS + H ⁺

*A különböző frakciók azoknak a zónáknak felelnek meg (csökkenő adszorpciós affinitásuk sorrendjében), amelyeket a teljes extraktum hipofázikus frakciójának legpolárisabb [főként (Z)-izomereket tartalmazó] 1. zónája többször ismételt oszlopkromatográfiás elválasztása során nyertünk.

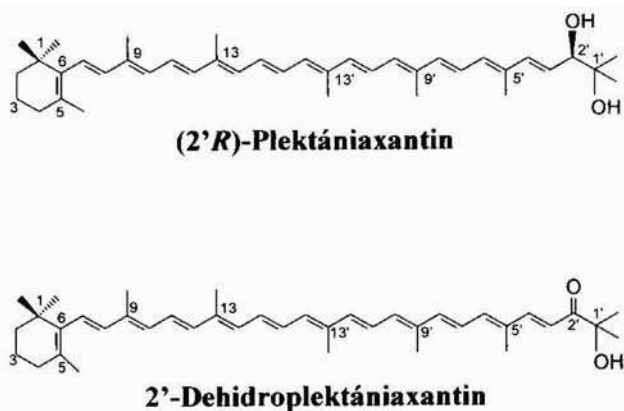
A továbbiakban a piros csészegomba (*Sarcosypha coccinea*) karotinoidjainak izolálását és azonosítását tárgyaljuk.⁵⁵ Ezen ehető gomba teljes extraktumának preparatív méretű oszlopkromatográfiás analízise során (all-E)-, (13Z)-, (13'Z)- és (15Z)-plektánixantint, (all-E)-, (9Z)-, (9'Z)-, (13Z)-, (13'Z)- és (15Z)-2'-dehidroplektánixantint (18. ábra) és β -karotint (β , β -karotin) izoláltunk és azonosítottunk.

Különösen érdekes volt, hogy a 2'-dehidroplektániaxantin a CaCO₃-oszlopon intenzív mély-kék színű zónaként adszorbeálódott.

3. Táblázat. Az (all-*E*)-, (9*Z*)- és (9'*Z*)-kapszantin-5,6-epoxid λ_{\max} -értékei benzolban az 5,6-epoxid \rightarrow 5,8-epoxid átrendeződés (furanoid-oxid reakció) előtt és után.

Izomer	Furanoid-oxid reakció előtt		Furanoid-oxid reakció után	
(all- <i>E</i>)	507	487	487	463
(9 <i>Z</i>)	503	474	487	462
(9' <i>Z</i>)	503	474	482	458

Az (all-*E*)-plektániaxantint [(2'*R*)-3',4'-didehidro-1',2'-dihidro- β,ψ -karotin-1',2'-diol] és az (all-*E*)-2'-dehidroplektániaxantint (1'-hidroxi-3',4'-didehidro-1',2'-dihidro- β,ψ -karotin-2'-on) tiszta, kristályos állapotban izoláltuk és spektroszkópiai módszerekkel (UV/VIS, ¹H- és ¹³C-NMR, IR, MS) azonosítottuk. Az említett két karotinoid ¹³C-NMR-spektroszkópiai adatait munkacsoportunk közölte elsőként.⁵⁵ A plektániaxantin és a 2'-dehidroplektániaxantin már ismert karotinoidok,⁵⁶⁻⁶⁰ de (*Z*)-izomerjeiket más kutatók eddig még nem izolálták. A plektániaxantin és a 2'-dehidroplektániaxantin fent említett új *cis*-izomerjeit különleges oldhatósági viszonyaik miatt nem tudtuk kristályos állapotban izolálni. Ezért, ezeket a karotinoidokat csupán oldatban, UV/VIS-spektroszkópiai tulajdonságaik alapján azonosítottuk.

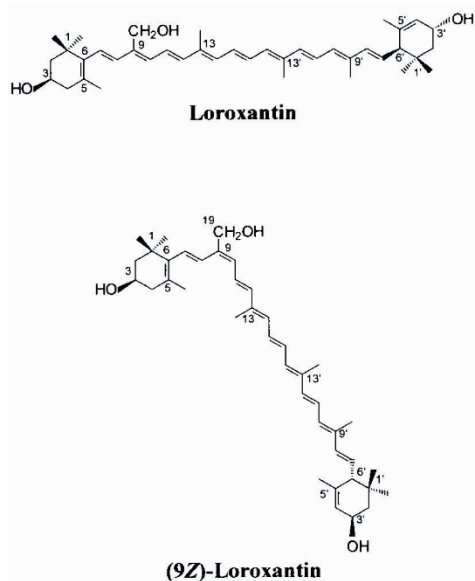


18. Ábra. A plektániaxantin és a 2'-dehidroplektániaxantin szerkezete.

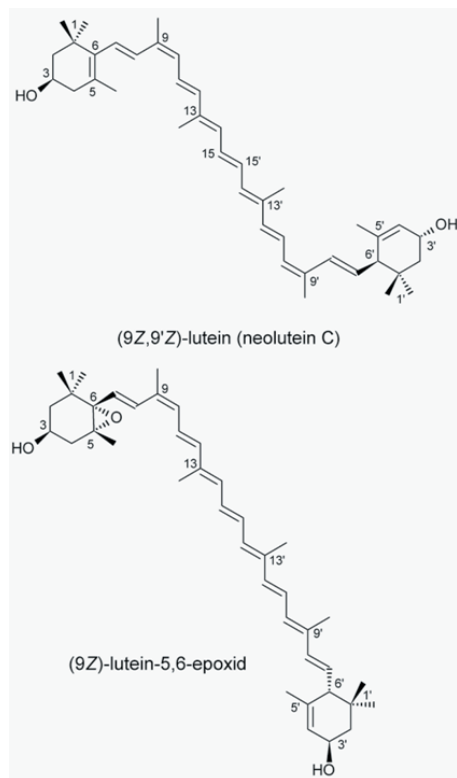
A Nyugat-Magyarországi Egyetem alga-génbankjából származó egyik eukarióta zöldalga-mintából loroxantint [(all-*E*),3*R*,3'*R*,6'*R*)- β,ϵ -karotin-3,19,3'-triol]; 19-hidroxilutein] és (9'*Z*)-loroxantint [(9*Z*),3*R*,3'*R*,6'*R*)- β,ϵ -karotin-3,19,3'-triol]; (9*Z*)-19-hidroxilutein] (19. ábra) izoláltunk tiszta, kristályos állapotban.^{15,61} Szerkezetüket, abszolút konfigurációjukat spektroszkópiai módszerekkel (UV/VIS, ¹H-NMR, CD, MS) elsőként Eugster és munkatársai határozták meg, miután e vegyületeket a *Chlorella vulgaris* nevű zöldalgából kristályos állapotban izolálták.⁶² A munkacsoportunk által izolált loroxantin és (9*Z*)-loroxantin ¹H-NMR-spektroszkópiai adatai jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel.⁶² A vegyületek a bioszintézis során luteinből, illetve (9*Z*)-luteinből képződnek.

3.6. Gyógynövények virágzatainak és terméseinek karotinoid-analízise

Az utóbbi 5-6 évben számos gyógynövény virágzatának és termésének karotinoid-analízisét (HPLC, CLC) végeztük el. Megállapítottuk, hogy a kanadai aranyvessző (*Solidago canadensis* L.) virágzatának fő karotinoidja a laboratóriumunkban már korábban előállított (9*Z*,9'*Z*)-lutein (neolutein C), a vérehulló fecskefű virágzatának fő karotinoidja (a karotinoid-tartalom 75%-a) az (all-*E*)-lutein-5,6-epoxid, az őszi oroszlánfő (*Leontodon autumnalis* L.) virágzata pedig jelentős mennyiségű (9*Z*)-lutein-5,6-epoxidot tartalmaz (20. ábra).⁶³⁻⁶⁵



19. Ábra. A loroxantin és a (9*Z*)-loroxantin szerkezete.



20. Ábra. A (9*Z*,9'*Z*)-lutein (neolutein C) és a (9*Z*)-lutein-5,6-epoxid szerkezete.

4. Összefoglalás

Az 1970-es évek elején az alkalikus kálium-permanganáttal történő oxidatív lebontást karotinoid-5,6-epoxidokra is alkalmazva 4-5 mg karotinoidból kiindulva igazoltuk a violeoxantin és a neoxantin poliénláncának (9Z)-, ill. (9'Z)-tér szerkezetét. Az 1970-es évek közepétől különböző reakciókinetikai modellek alkalmazásával meghatároztuk néhány szimmetrikus és aszimmetrikus karotinoid, valamint (13Z/13'Z)- és (15Z)-izomerjeik termikus izomerizációjának reakciókinetikai és termodinamikai paramétereit (k , E_a , A , ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger , ΔS^\ddagger).

Az (all-E)- és a (13Z)-zeaxantin példáján összehasonlítottuk ezen izomerek jóddal katalizált fotoizomerizációjának sebességét, majd vizsgáltuk néhány (13Z)-karotinoid jóddal katalizált fotoizomerizációjának fajlagos sebességét és annak hullámhossz-függését is.

A már említett kutatásaink mellett az 1970-es évek elejétől 1990-ig mintegy 40 karotinoid-izomert (mono- és di-cisz) állítottunk elő, ill. izoláltunk természetes forrásból, spektroszkópiai módszerekkel (UV-VIS, IR, ^1H - és ^{13}C -NMR, CD, MS) igazolva szerkezetüket.

Az 1990-es években piros paprikából új végcsoportokat (3,6-epoxi- β , 3,5,6-trihidroxi- β , 6-hidroxi- γ) tartalmazó karotinoidokat izoláltunk, majd sztereo-utómozgással előállítottuk e vegyületek, továbbá a szemiszintetikus violaxantinok, a 3'-epilutein, az anhidrolutein I sztérikusan nem gátolt mono-cisz-izomerjeit és meghatároztuk szerkezetüket. Az 1990-es évtized végére így már közel 80-ra nőtt azon karotinoid-izomerek száma, amelyeknek izolálását, előállítását és teljes szerkezetigazolását laboratóriumunkban végeztük el.

Növénybiokémiai kutatásaink során vizsgáltuk a violaxantin-deepoxidáz enzim szubsztrát-specifitását, a (13Z)-violaxantin fény által indukált képződését zöld levelekben, különböző xantofillok kapcsolódását a magasabb rendű növények II fotorendszerének nagy térkitöltésű fénygyűjtő komplexéhez, a szín biológiai alapját, mint a *Citrus*-gyümölcsök esztétikai minőségének fokmérőjét, s az ABA bioszintéziséhez szükséges (9Z)-karotinoidokat hasító enzim aktivitását. Elvégeztük néhány (9Z)-, (9'Z)-, (9Z,9'Z)-, (9Z,13Z)-, (9Z,13'Z)-karotinoid-, -karotinoid-5,6-epoxid és egy új, a *Rosa damascena*-ból izolált, a karotinoidokat excentrikusan hasító oxigenáz enzim (RdCCD1) kölcsönhatásának vizsgálatát is.

Vizsgáltuk a (9'Z)-neoxantinból képződő karotinoid-gyökök, gyök-kationok szerkezetét, tulajdonságait, valamint ezen részecskék jelenlétét az LHC II fénygyűjtő komplexben.

A karotinoid-izomerek növényekben, növényi részekben, algákban, gombákban történő előfordulását vizsgálva *Asparagus falcatus* L. terméséből egy új (9Z)-karotinoid-epoxidot [(9Z)-kapszantin-5,6-epoxid] izoláltunk és elvégeztük szerkezetazonosítását. Egy zöldalga-fajból loroxantint és (9Z)-loroxantint, a piros csészegombából (*Sarcoscypha coccinea* Scop. Lamb.) plektániaxantint és 2'-dehidroplektániaxantint izoláltunk kristályos állapotban. Az utóbbi két vegyület cisz-izomerjeit félmikro-méretben

izoláltuk, szerkezetükre jellemző UV/VIS-spektroszkópiai adataik alapján következtettünk.

Az utóbbi 5-6 évben számos gyógynövény virágzatának és termésének karotinoid-analízisét elvégezve megállapítottuk, hogy a kanadai aranyvessző (*Solidago canadensis* L.) virágzatának fő karotinoidja a laboratóriumunkban már korábban előállított (9Z,9'Z)-lutein (neolutein C), az őszi oroszlánfag (*Leontodon autumnalis* L.) virágzata pedig (9Z)-lutein-5,6-epoxidot tartalmaz.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Dr. Szabolcs József, Dr. Tóth Gyula, Dr. Deli József professzoroknak, a pécsi karotinoid-munkacsoport vezetőinek, továbbá valamennyi hazai és külföldi munkatársamnak akik kutatómunkámat az elmúlt több, mint 40 év során segítették. A dolgozat az OTKA K76176 pályázat támogatásával valósult meg.

Hivatkozások

- Zechmeister, L. 'Cis-Trans' Isomeric Carotenoids, Vitamins A and Arylpolyenes, Springer Verlag: Wien, 1962.
- Schiedt, K., Liaaen-Jensen, S. In *Carotenoids Vol. 1A: Isolation and Analysis* Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, 1995; Ch. 5, pp. 81-108.
- Molnár, P.; Kawase, M.; Motohashi, N. In *Functional Polyphenols and Carotenoids with Antioxidative Action* Motohashi N. Ed.; Research Signpost, Trivandrum-695 023, Kerala, India: 2005, Ch. 6, pp. 111-131.
- Molnár, P.; Körtvélyesi, T.; Matus, Z.; Szabolcs, J. *J. Chem. Res.* 1997, (S) 4, 120-121; *J. Chem. Res.* 1997, (M) 4, 801-841.
- Molnár, P.; Szabolcs, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1993, 261-266.
- Bernhard, K. In *Carotenoids Vol. 1A: Isolation and Analysis* Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, 1995; Ch. 6, pp. 117-130.
- Pfander, H.; Riesen, R. In *Carotenoids Vol. 1A: Isolation and Analysis* Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander H. Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, 1995; Ch. 6, pp. 145-190.
- Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. Eds.; *Carotenoids Vol. 1B: Spectroscopy*, Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, 1995.
- Karrer, P.; Solmssen, U.; *Helv. Chim. Acta* 1937, 20, 682-688.
- Szabolcs, J. *Pure Appl. Chem.* 1976, 47, 147-159.
- Molnár, P.; Szabolcs J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1973, 79, 465-468.
- Molnár, P.; Szabolcs, J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1979, 99, 155-173.
- Molnár, P. *Egyetemi doktori értekezés*, 1975, Pécs.
- Molnár, P. *Kandidátusi értekezés*, 1988, Pécs.
- Molnár, P. *Akadémiai Doktori Értekezés*, 2004, Pécs.
- Szabolcs, J. In *Carotenoids Chemistry and Biology* Krinsky, N. I.; Mathews-Roth, M. M.; Taylor, R. F. Eds.; Plenum Press: New York-London, 1989; pp. 39-58.
- Molnár, P.; Szabolcs, J. *Phytochem.* 1980, 19, 623-627.
- Molnár, P.; Szabolcs, J. *Phytochem.* 1980, 19, 633-637.
- Radics, L.; Molnár, P.; Szabolcs, J. *Phytochem.* 1983, 22, 306-310.
- Molnár, P.; Szabolcs, J.; Radics L. *Phytochem.* 1986, 25, 195-199.

21. Tóth, G.; Kajtár, J.; Molnár, P.; Szabolcs, J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1978**, *97*, 359-361.
22. Molnár, P.; Radics, L.; Szabolcs, J. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *112*, 477-485.
23. Deli, J.; Molnár, P.; Tóth, G.; Szabolcs, J.; Radics, L. *Phytochem.* **1988**, *27*, 547-549.
24. Eugster, C. H.; In *Carotenoids Vol. 1A: Isolation and Analysis* Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander, H. Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, **1995**; Ch. 4, pp. 71-80.
25. Thompson, A. J.; Jackson, A. C.; Parker, R. A.; Morpeth, D. R.; Burbidge, A.; Taylor, I. B. *Plant Mol. Biol.* **2000**, *42*, 833-845.
26. Kalala, M.; Cowan, A. K.; Molnár, P.; Tóth, G. *South Afr. J. Bot.* **2001**, *67* 376-377.
27. Peintler, G. *A Comprehensive Program Package for Fitting Parameters of Chemical Reaction Mechanisms*, A. J. University, Szeged (Hungary), **1993**.
28. Hindmarch, A. C. *Ordinary Differential Equation Solver*, UCID-30001 rev. 3. Lawrence Livermore Laboratory, Livermore, CA 94500, **1974**.
29. Bard Y. *Nonlinear Parameter Estimation*, Academic Press New York, **1974**.
30. Kuki, M.; Koyama, Y.; Nagae, H. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 7171-7178.
31. Harada, I.; Furukawa, Y.; Tasumi, M.; Shirakawa, H.; Ikeda, S. *Chem. Lett.* **1980**, *3*, 267-275.
32. Slama-Schwok, A.; Blanchard-Desce, M.; Lehn, J. M. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 3894-3902.
33. Matsuyama, T.; Sakai, H.; Yamaoka, H.; Maeda, Y. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 229-235.
34. Ding, R.; Grant, J. L.; Metzger, R. M.; Kispert, L. D. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 4600-4610.
35. Brunner, M. *Ph.D. Theses*, **1997**, Berne.
36. Doering, W. von E.; Sotiriou-Leventis, C.; Roth, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2747-2760.
37. Parkes, K. E. B.; Pattenden, G.; Baranyai, M.; Molnár, P.; Szabolcs, J.; Tóth, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2535-2538.
38. Deli, J.; Molnár, P.; Tóth, G.; Baumeler, A.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 819-824.
39. Deli, J.; Matus, Z.; Molnár, P.; Tóth, G.; Décsy, Z.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 952-956.
40. Deli, J.; Matus, Z.; Molnár, P.; Tóth, G.; Szalontay, G.; Steck, A.; Pfander, H. *Chimia* **1994**, *48*, 102-104.
41. Deli, J.; Molnár, P.; Matus, Z.; Tóth, G.; Steck, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1435-1443.
42. Deli, J.; Molnár, P.; Matus, Z.; Tóth, G.; Steck, A.; Pfander, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1233-1241.
43. Deli, J.; Molnár, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1197-1219.
44. Molnár, P.; Deli, J.; Matus, Z.; Tóth, G.; Steck, A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1444-1450.
45. Molnár, P.; Deli, J.; Matus, Z.; Tóth, G.; Renneberg, D.; Pfander, H. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1535-1541.
46. Molnár, P.; Deli, J.; Tóth, G.; Häberli, A.; Pfander, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1327-1339.
47. Molnár, P.; Deli, J.; Zsila, F.; Steck, A.; Pfander, H.; Tóth, G. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 11-27.
48. Molnár, P.; Deli, J.; Ösz, E.; Matus, Z.; Zsila, F.; Tóth, G. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2169-2179.
49. Hentschel, P.; Grynbaum, M. D.; Molnár, P.; Putzbach, K.; Rehbein, J.; Deli, J.; Albert, K. *J. Chrom. A* **2006**, *1112*, 285-292.
50. Grotz, B.; Molnár, P.; Stransky, H.; Hager, A. *J. Plant Phys.* **1999**, *154*, 437-446.
51. Phillip, D.; Molnár, P.; Tóth, G.; Young, A. J. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* **1999**, *49*, 89-95.
52. Phillip, D.; Hobes, S.; Paulsen, H.; Molnár, P.; Hashimoto, H.; Young, A. J. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25160-25169.
53. Oberholster, R.; Cowan, A. K.; Molnár, P.; Tóth, G. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 303-307.
54. Molnár, P.; Deli, J.; Tóth, G.; Häberli, A. Pfander, H.; Bernhard, K. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1254-1255.
55. Molnár, P.; Barthó, L.; Deli, J.; Ösz, E.; Tóth, G.; Pfander, H. *10th National Conference on Medicinal Plants*, 13-15 November **2002**, Kecskemét (Hungary), *Program & Book of Abstracts*, P-26, p. 210.
56. Arpin, N.; Liaaen-Jensen, S. *Phytochem.* **1967**, *6*, 995.
57. Bae, M.; Lee, T. H.; Yokohama, H.; Böttger, H. G.; Chichester, C. O. *Phytochem.* **1971**, *10*, 625.
58. Vacheron, M. J.; Michel, G.; Guilluy, R.; Arpin, N. *Phytochem.* **1969**, *8*, 897.
59. Buchecker, R.; Arpin, N. Liaaen-Jensen, S. *Phytochem.* **1976**, *15*, 1013.
60. Britton, G.; Liaaen-Jensen, S.; Pfander H. Eds.; *Carotenoids Handbook*, Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, **2004**.
61. Molnár, P.; Deli, J.; Tóth, Gy.; Ördög, V.; Vörös, L.; Szabó, L. *Gy. 5th Balaton Symposium on High Performance Separation Methods*, September 3-5, **2003**, Siófok, Hungary.
62. Márki-Fischer, E.; Buetikofer, P. A.; Buchecker, R.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1175.
63. Horváth, Gy.; Molnár, P.; Farkas, Á.; Szabó, L. Gy.; Turcsi E.; Deli J. *Chromatographia* **2010**, *71*, S103-S108.
64. Turcsi, E.; Horváth, Gy.; Molnár, P.; Szabó, L. Gy.; Deli J. *Carotenoid Science* **2008**, *12*, 18.
65. Horváth, Gy.; Molnár, P.; Szabó, L. Gy.; Turcsi, E.; Deli J. *METT Elvázlatástudományi Vándorgyűlés*, Tapolca, **2010**. november 10-12. Végleges program; Előadás- és poszterkivonatok P-15, 20. old.
66. Huang, F. C.; Horváth, Gy.; Molnár, P.; Turcsi, E.; Deli J.; Schrader, J.; Sandmann, G.; Schmidt, H.; Schwab W. *Phytochem.* **2009**, *70*, 457-467.
67. Focsan, A. L.; Molnár, P.; Deli, J.; Kispert, L. D. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6087-6096.

Research of the geometrical isomerization of carotenoids in Pécs during the last 40 years

From 1970 to 1990 the geometrical configuration of the polyene chain of approximately 40 mono- and di-*cis* carotenoids was determined. The structure elucidation of sterically unhindered geometrical isomers was carried out by classic chemical and by ¹H and ¹³C NMR methods. Starting in 1971 the classical method of alkaline permanganate oxidation was used for the structure elucidation of isomers of violaxanthin and neoxanthin. Oxidative degradation of (all-*E*)-violaxanthin resulted in two main products, namely (all-*E*)-apo-10'-violaxanthal and (all-*E*)-apo-12'-violaxanthal. A similar experiment with violoxanthin [(9*Z*)-violaxanthin] resulted in not only *trans* C₂₇- and C₂₅-epoxy-apo-carotenals, but also their mono-*cis* counterparts. During the degradation of neoxanthin X [(all-*E*)-neoxanthin], only all-*trans* C₂₇- and C₂₅-epoxy-apo-aldehydes appeared, but from neoxanthin [(9'*Z*)-neoxanthin = foliixanthin] only *cis* C₂₇- and C₂₅-epoxy-apo-aldehydes have formed. The number and the structure of degradation products unambiguously determined the 9-mono-*cis* geometrical configuration of violoxanthin and of neoxanthin. Using this method it was possible to determine the position of the *cis* double bounds from 4- to 5 mg-s of material. The structure elucidation of other mono- and di-*cis*-isomers was carried out by NMR-methods.

Subsequently, the kinetic, equilibrium and thermodynamic parameters (k, K, A, E_A, ΔH[#], ΔG[#], ΔS[#]) of the reversible thermal isomerization of several symmetrical and unsymmetrical carotenoids were calculated. The Arrhenius parameters were calculated by non-linear parameter estimation with statistical weights w_i = 1/k_i². Values of E_A, ΔH[#], G[#], ΔS[#] and A were obtained from the rate constants determined on the basis of Models I-IV. The values of the activation parameters are of the order of 100-110 kJ/mol and show insignificant dependence on the structure of the different

end groups. The rate of the iodine-catalyzed photoisomerization of (all-*E*-), (9*Z*-) and (13*Z*-)zeaxanthin was compared and the 'specific rate' (per unit light energy at given wavelength) of the iodine-catalyzed photoisomerization for several (13*Z*-)carotenoids was investigated. Our experiments confirmed that the intermediates of thermal isomerization are carotenoid radicals (Car[•]), but those of the iodine-catalyzed photoisomerization are carotenoid-iodine charge-transfer complexes and carotenoid radical cations (Car^{•+}; Car²⁺).

As the missing links of the biosynthetic pathway of paprika-carotenoids, carotenoids containing new end groups were isolated; their sterically unhindered mono-*cis* isomers were also prepared and their geometrical configuration was determined. The structure elucidation of these new isomers was carried out by spectroscopic methods (UV/VIS, ¹H and ¹³C NMR, CD, MS). For separation and identification of the (*Z*-)isomers of anhydrolutein I (= deoxylutein II) on-line capillary ¹H NMR and MS techniques were used.

Our investigation included the substrate specificity of the enzyme violaxanthin-deepoxidase, the light-induced formation of (13*Z*-)violaxanthin in green leaves, the binding of xanthophylls to the bulk light-harvesting complex (LHC) of photosystem II in higher plants, the biochemical basis of colour as an aesthetic quality in *Citrus*-fruits and the (9*Z*-)epoxycarotenoid cleavage enzyme activity for ABA biosynthesis, the interaction of the enzyme RdCCD1 (isolated from *Rosa damascena* L.) and several (9*Z*-), (9'*Z*-), (9*Z*,9'*Z*-), (9*Z*,13*Z*-) and (9,13'*Z*-)carotenoids, the

formation and structure of carotenoid radicals and radical cations starting from (9'*Z*-)neoxanthin and the presence of these particles in LHC II complexes.

Recently two novel carotenoids, (9*Z*-)capsanthin-5,6-epoxide and (all-*E*-)capsoneoxanthin were isolated from natural source (*Asparagus falcatus* L.). The occurrence of (9*Z*-)capsanthin-5,6-epoxide in the fruits of *A. falcatus* L. supports our earlier suggestion that in higher plants exclusively the (9*Z*-)isomers of unsymmetrical carotenoid-epoxides occur without any detectable amounts of the corresponding (9'*Z*-)isomers.

From the edible mushroom Scarlet elf cup (*Sarcoscypha coccinea*) (all-*E*-), (13*Z*-), (13'*Z*-) and (15*Z*-)plectanixanthin, as well as (all-*E*-), (9*Z*-), (9'*Z*-), (13*Z*-), (13'*Z*-) and (15*Z*-)2'-dehydroplectanixanthin and β,β-carotene were isolated and identified.

From a green alga taxa (all-*E*-) and (9*Z*-)loroxanthin were isolated in a pure crystalline state and their structure elucidation was carried out by spectroscopic methods.

During the last 5-6 years the carotenoid analysis of inflorescences and fruits of a number of medicinal plants was carried out. It was demonstrated that the main carotenoid of the inflorescence of Canadian goldenrod (*Solidago canadensis* L.) is the (9*Z*,9'*Z*-)lutein (neolutein C) and the inflorescence of hawkbits (*Leontodon autumnalis* L.) contains (9*Z*-)lutein-5,6-epoxide.

Speciális célra szolgáló mikroelektrodok kifejlesztése és alkalmazása

NAGY Lívია,¹ GYETVAI Gergely,² KISS András,² SOUTO Ricardo,³ ISQUERDO Javier³ és
NAGY Géza^{1,2,*}

1-Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

2-Pécsi Tudományegyetem, Általános és Fizikai Kémia Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

3- LaLaguna University, Department of Physical Chemistry, E-38200 La Laguna, Tenerife, Canary Islands, Spain

1. Bevezetés

Az elektrokémiai mérőérzékelők a szelektív kémiai szenzorok egyik fontos családját képezik. Annak ellenére, hogy az első jól használható szelektív elektród kifejlesztésének kezdeti lépései több mint száz éve történtek,¹ a szelektív elektródok fejlesztése napjainkban is az érdeklődés középpontjában lévő, sokak által művelt terület. A korábbiakban több hazai kutatócsoport ért el kimagasló eredményeket a területen. A teljesség igénye nélkül szükséges megemlítenünk ezzel kapcsolatban Lengyel Béla,² majd Csákvári és Boksa³ üvegelektrodok fejlesztésére irányuló munkáját. A nem üveg alapú ionszelektív elektródok fejlesztésében Pungor és munkatársai végeztek úttörő munkát. Az iskola ionszelektív elektródokról szóló első közleménye⁴ másokat messze megelőzve 1961-ben jelent meg.

A szelektív kémiai szenzorok fejlesztésével és azok alkalmazásával kapcsolatos munkát folytatva, az elért eredményekről több közleményben számoltunk be részletesen. E helyen rövid összefoglalást kívánunk adni néhány különböző területen végzett munkánkról. Így újszerű mikropipetta elektródok kifejlesztéséről, azok alkalmazásáról, pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás mérési módszerek fejlesztéséről, nagyérzékenységű amperometriás méréstechnika kifejlesztéséről.

A pásztázó elektrokémiai mikroszkópia (PEKM) – mint az ismeretes – az úgynevezett mérőcsúcs mikroszkópia egyik újabb változata. A méréstechnika kidolgozásában Bard⁵ és Engström⁶ kutatócsoportja végzett úttörő munkát. Az elektrokémiai mikroszkóp alkalmas precíziós pozicionáló szerkezet, mikroméretű elektrokémiai mérőcsúcs és speciális számítógépes adatgyűjtési és imázs formálási program segítségével képes kémiai információt hordozó nagyfelbontású képet készíteni különböző határfelületekről, céltárgyokról. A módszer elméletéről, alkalmazásairól könyv⁷ és számos összefoglaló tanulmány például,⁸⁻¹² jelent meg.

Rövid idővel a pásztázó elektrokémiai mikroszkópos méréstechnika kialakulásának kezdete után bekapcsolódtunk a területen folyó munkába. A munka végzéséhez szükséges elektrokémiai mikroszkópiás készülékek összeállítását, mérőprogramjának megírását laboratóriumunkban végeztük. A műszerépítésről, a területen elért kezdeti eredményeinkről több közleményben számoltunk be, ezek közül több a Magyar Kémiai Folyóiratban jelent meg.^{13,14}

A pásztázó elektrokémiai mikroszkópokkal történő mérések túlnyomó többségében mérőcsúcsként amperometriásan működő mikrokorong elektródot használnak. A legtöbb esetben a mérőcsúcsok aktív felülete platinából vagy szénből készül és mikrokorong alakú. Az elektród mérőfelülete kihegyezett szigetelő anyagból, gyakran üvegből készített hengeres elektródtestbe ágyazott. Az elektród test végét kúposan kihegyezik. A kúpos végen lévő kör alakú véglemez és a centrumában lévő aktív felület sugarainak hányadosát RG aránynak nevezzük. Ennek értéke 10, vagy lehetőleg annál kisebb. Az ilyen amperometriás mérőcsúcs az elektródtest méretétől, anyagától, a kihegyezési kúpszögétől függő szilárdságú. Rendszerint kedvezően robusztus. Az amperometriás mikroszkópiás kép a pásztázás során mért amperometriás áram lokális értékei alapján készül. Az amperometriás mérőcsúcson mért áram értéke a visszacsatolási jelenségeknek köszönhetően függ a mérőcsúcs – minta felület távolságtól. Így az illető távolság becsülhető. A potenciometriás mérések esetében nem jelentkezik a visszacsatolási jelenség. Az elektródpotenciál jel nem jelzi a vizsgált felület mérőcsúcsától való távolságát. Így egyrészt a kapott imázs kevésbé használható a minta jellemzésére, másrészt a pásztázás során a mérőcsúcs a minta egyes részeinek ütközve sérülést szenvedhet.

Munkánkban a pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás mérések potenciometriás változatának fejlesztésével értünk el eredményeket. Egyrészt sikerült a minta – mérőcsúcs távolság mérésre alkalmas egyszerű megoldásokat találnunk. Másrészt sikerült kedvezően hosszú élettartamú, viszonylag nagy pásztázási sebességet lehetővé tevő ionszelektív mikropipetta elektródformát kifejlesztenünk mikroszkópiás mérésekhez.

2. Kísérleti eredmények

2.1. Módszerek a mintafelület és a mérőcsúcs közötti távolság mérésére

Észrevéve, hogy az kémiai mikroszkóp működéséhez nem feltétlenül szükséges széles potenciálablak alkalmazását lehetővé tevő amperometriás mérőcsúcsot használni, kísérletezni kezdtünk antimonból, illetőleg galliumból készített amperometriás mikroelektrodokkal. A kísérletek igazolták, hogy ezekből a fémekből készült elektródok egyes elektroaktív mediátor anyagok alkalmazása esetében

* Tel: 36-72-503600/24681; Fax: 69-72-503635; e-mail: g-nagy@gamma.ttk.pte.hu

megfelelő amperometriás jelet képesek produkálni. Esetükben működik a visszacsatolási jelenség. A jelenséget használva lehetséges a csúcs – mintafelület közötti távolság becslése.

Jól ismert, hogy az antimonelektrod viszonylag széles tartományban használható pH mérésre. Kézenfekvő volt mikroméretű antimonelektrod készítési technikáját kidolgozni és azt kettős funkciójú mérőcsúcsként alkalmazni a pásztázó elektrokémiai mikroszkópia gyakorlatában. A munkánkban kidolgozott elektrod és módszer alkalmazásával könnyen készíthető üveg kapilláris elektrodtestbe ágyazott mikroméretű antimon korongelektrod. Ez amperometriás üzemmódban a visszacsatolási jelenség alapján használható a mintafelületi topológiát mutató mikroszkópiás kép készítésére, és alkalmas a felület és a mérőcsúcs közötti távolság mérésére is. Potenciometriás elektrodként működve, a lokális pH viszonyokat mutató mikroszkópiás kép készíthető segítségével. A távolság mérésre az oxigén redukciós áramának detektálásával van kézenfekvő lehetőség. A felülettől távol mért amperometriás áram csökkenni kezd, amint az elektrod a felület közelébe kerül. A felület közelsége ugyanis árnyékolja az oxigén elektrodra irányuló diffúziós áramát. Az ily módon jelentkező negatív visszacsatolás mértékét az elektrod RG értékének figyelembe vételével illesztve a jelenségre vonatkozó egyenlethez nyerhető az illető távolság. Nagyszámú kémiai, biokémiai folyamat jár lokális pH változással. Így a kettős funkciójú antimon mikroelektrod mérőcsúcs sikeres pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás alkalmazásáról számos közlemény ad számot.

Az élettani mérésekben gyakran alkalmaznak multicsoves elektrod konfigurációt. Kézenfekvőnek látszott megvizsgálni, hogy a potenciometriás mikroelektrodok alkalmazása esetében a mérőcsúcs – mintatávolság mérésére alkalmazható-e a dupla mérőcsúcs konfiguráció. Munkánkban olyan mérőcsúcsokat készítettünk, amelyek egy ionszelektív mikropipetta elektrod mellett egy távolság mérő érzékelőt is tartalmaztak. Kétféle távolságmérő érzékelőt alkalmaztunk. Az egyik esetben kettős kapillárisból készült mikropipetta-együttes egyik pipettáját az alacsony hőmérsékleten olvadó gallium fémmelegítővel töltöttük meg, míg a másik pipetta előzetesen hidrofóbizált hegyébe ionszelektív kóktélt, belsejébe pedig belső töltetet és belső vonatkozási elektrodot vittünk. A távolság mérésre a gallium elektrodot amperometriás üzemmódban használva a jelentkező negatív visszacsatolás mértékét használtuk. Az ionszelektív mikropipetta jele szolgálta a kémiai imázs készítésre.

Megvizsgáltuk annak a lehetőségét is, hogy vajon az ionszelektív mikropipettához kapcsolt ikerpipetta konduktometriás üzemben alkalmazható-e az illető távolság becslésére. Ez esetben a pipettába, a mérőcellában alkalmazott pufferoldatot juttattunk nyitva hagyva annak szűkülő nyílását. A mintaoldatba és a távolságmérő pipetta belsejébe helyezett ezüst huzalok közé alkalmas feszültséget kapcsolva nyomonkövettük az áramot. Nyilvánvalóan, ha a pipetta nyílása kicsiny, akkor a pipetta hegyén átjutó ionáram döntően befolyásolja a mért áramintenzitást. Egy felületnek a pipetta hegyéhez való közelítése gátolhatja az ionáramot, azaz növelheti a fellépő ellenállást. Írhatjuk, hogy $R_{sol,\infty} / R_{sol}(L) = i_T(L) / i_{T,\infty}$ ahol R_{sol} az ellenállás,

i_T az áram. L a dimenzió mentes távolság, $L = d/a$, ahol d a pipettahegy – mintafelület távolság, a a pipettanyílás sugara, ∞ pedig, a nagy d távolságra utal. Az ellenállás változása a távolság változásakor $\Delta R(L) = R_{sol}(L) - R_{sol,\infty}$. A megfontolások alapján kapott¹⁵ alábbi összefüggés felhasználásával van lehetőség a nyitott pipettával mért áramerősség változás alapján történő távolságbecslésre.

$$\frac{\Delta R(L)}{R_{sol,\infty}} = -0.708 + \frac{1.5151}{L} + 0.6553 \cdot e^{-\frac{2.435}{L}} \quad (1)$$

2.2. Szilárd kontaktusú mikropipetta elektrod pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás mérésekhez

Az ionszelektív mikroelektrodok közül a mikropipetta elektrodok igen előnyösnek bizonyultak élettani mérésekben. Kedvező tulajdonságuk, hogy rendkívül kis mérőcsúcs mérettel készíthetők. Így igen kis objektumok, akár élő sejtek belsejébe vezetve is alkalmasak adatokat szolgáltatni mikrokörnyezeti ionaktivitásról. Kevésbé zavarják a vizsgált mintában kialakuló viszonyokat. További előnye a mikropipetta elektrodformának, hogy azonos eljárást követve különböző ionok szelektív mérését lehetővé tevő mikropipetták készíthetők. Csak a pipetta hegyében alkalmazott hidrofób oldatdugó, azaz az ionszelektív kóktél összetételét kell alkalmasan megválasztani. Abban a szükséges segédanyagok mellett olyan ionofor anyagot kell oldani, amely a mérendő ionnal szelektív szupramolekuláris kölcsönhatást képez.

Az élettani vizsgálatokban történő alkalmazásokra kifejlesztett ionszelektív mikropipetták a pásztázó elektrokémiai mikroszkópia gyakorlatában nem bizonyultak előnyösnek. A mikropipetták rövid, sokszor csak egy-két napos élettartama, elektromos-, illetőleg mechanikus hatásokkal szembeni sérülékenysége nehézkessé teszi mikroszkópiás használatukat. A mikroszkópia területén történő alkalmazásuk során jelentkező másik komoly hátrányukat nagy elektromos ellenállásuk okozza. A mikrométer tartományban levő mérőfelületek esetében a potenciometriás mérőkör válasz ideje nagymértékben függ a körben lévő ellenállás és kapacitás szorzatától az úgynevezett RC tagtól. A páasztázás során a mérőcsúcs különböző környezetbe jutván az ottani ionaktivitási viszonyokat kell jelezze. A cella potenciál t időpillanatban mutatkozó értékét, $(E_{cell}(t))$ az alábbi egyenlet mutatja, ahol $E_{cell}(0)$ a nulla időpontban és $E_{cell}(\infty)$ pedig az egyensúly beállta utáni időpontban jelentkező elektrodpotenciált jelenti.

$$E_{cell}(t) = E_{cell}(\infty) \pm [E_{cell}(\infty) - E_{cell}(0)]e^{-t/RC} \quad (2)$$

Látható tehát, hogy ha RC értéke nagy, akkor viszonylag hosszú idő szükséges az $E_{cell}(t) \approx E_{cell}(\infty)$ eléréséhez. Ez azt jelenti, hogy nagy páasztázási sebesség mellett a mérő kör kicsiny válaszsebessége miatt torzított képet kapunk.

A kis elektrod méret nagy térbeli felbontást tesz lehetővé, de a jelentkező nagy ellenállás miatt csak kicsiny páasztázási sebességek alkalmazását teszi lehetővé. Kézenfekvő volt megkísérlni olyan mikropipetta elektrodok kifejlesztését, amelyek ellenállása jelentősen kisebb, mint az azonos mérőcsúcs átmérőjű hagyományos mikropipettáké.

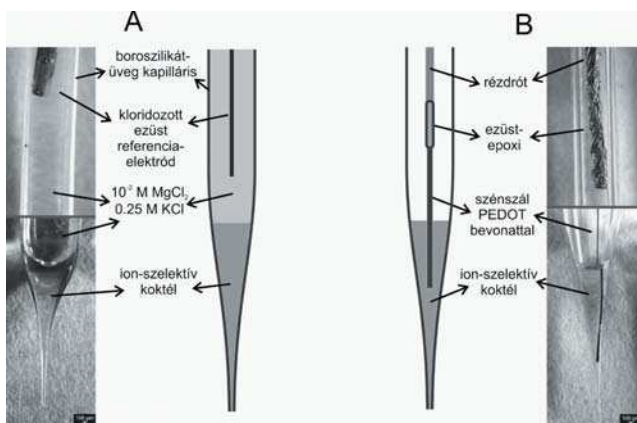
Az elektrodok ellenállásának csökkentére irányuló kísérleteinkben sikerült egy jelentősen kisebb belső

ellenállású mikropipetta elektródformát kifejlesztünk. Az elektród két részből áll. A külső rész a hagyományos mikropipetta elektródokkal megegyező méretű pipetta. Mérőcsúcának belsejébe kis térfogatú ionszelektív kóktél oldatot viszünk, amely a hagyományos pipetta elektródok esetében szokásos magasságú (100-2000 μm). Az elektród belső töltetét és belső vonatkozási elektródját azonban szilárd kontaktussal helyettesítjük. A szilárd kontaktust 33 μm átmérőjű szénzál biztosítja. A szénzál a kapilláris belsejében csaknem a pipetta nyílásáig ér le. Így kicsi a szénzál és a külső mintaoldat közötti távolság, kicsi a kettő közötti nagyellenállású kóktél réteg vastagsága. A szénzál felületét elektropolimerizációval poli-(3,4-etiléndioxi)-tiofén (PEDOT) vezető polimer réteggel vonjuk be. Ez a szénzál és a kóktél között stabil határfázis potenciált biztosít. Az elektropolimerizációt 1-butil-3-metilimidazolium-hexafluoro-foszfát ($\text{BMIM}^+ \text{PF}_6^-$) ionfolyadék oldószerben oldott 3,4-etilén-dioxi-tiofén (EDOT) oldatban végeztük munkánkban kidolgozott elektródpotencial - idő program alkalmazásával.

A szilárdkontaktusú mikropipetta elektródok ellenállását a feszültségosztó (voltage divider) módszerrel tanulmányoztuk. Lényegében azonos készítési eljárást követve készítettünk ammónium-, kálium-, cink-, magnézium ion szelektív mikropipettákat. Az elektródok készítéséről alkalmazásáról több közlemény szól.¹⁶⁻¹⁹

A mint az előzőekben említettük, a „hagyományos felépítésű” ionszelektív mikropipetták élettartama ritkán haladja meg az egy- két napot. A munkánk nyomán kifejlesztett szilárd kontaktusú mikroelektródok, készítési időpontjuk után több hónappal is jól működtek.

A hagyományos és a szilárdkontaktusú mikropipetta elektródok felépítését mutatja az 1. ábra.

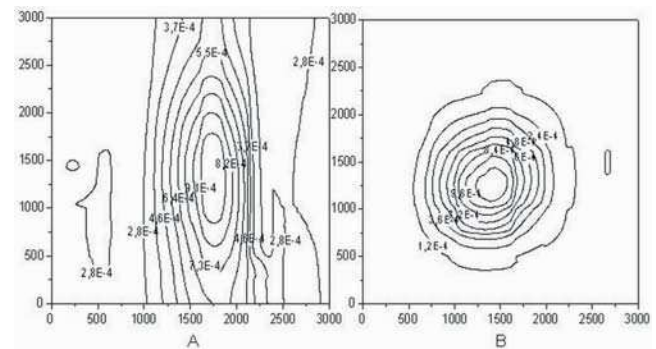


1. Ábra. Hagományos (A) és szilárdkontaktusú (B) mikropipetta elektródok képe és felépítése.

A két elektródtípus működésének összehasonlítására kb. 25 μm csúcsátmérőjű mikropipetta hegyébe ureáz enzimet tartalmazó agar kocsonyát juttattunk. Ezt a céltárgyat függőlegesen, a hegyével felfelé fordítva a mérőcellába rögzítettük. 0,1 mól/dm^3 koncentrációjú karbamid oldat alkalmazásával, a pipettahegy felett 70 μm magasságban a vízszintes XY síkban 10 $\mu\text{m/s}$ pásztázási sebességgel készítettünk kémiai mikroszkópiás képet. Az A kép, 3 μm átmérőjű hagyományos ammónium ionokat mérő

mikropipetta elektróddal készül, míg a B kép ugyancsak 3 μm átmérőjű szilárd kontaktusú ammónium elektróddal.

Az ureáz enzim által katalizált karbamid hidrolízisben keletkező ammónium ionok a kör keresztmetszetű gél felületről az oldat belseje felé diffundálnak. Az ábrán az XY skálák beosztása μm egységben készültek, míg a kontúr vonalak az azonos lokális $-\log a_{\text{NH}_4^+}$ értékeket mutatják. Jól látható, hogy a kisebb ellenállású elektróddal készített képen a kontúr vonalak körkörös megjelenésűek, míg a nagy ellenállású belső oldatos elektróddal készített képen elliptikus kontúrvonalakat kaptunk. Az elliptikus torzulást mérőkörben jelentkező nagy RC tag okozza.



2. Ábra. Ureáz enzimet tartalmazó pipettahegy felett 70 μm magasságban vízszintes síkban 10 $\mu\text{m/s}$ pásztázási sebességgel készítettünk kémiai mikroszkópiás képek. Az oldat 0,1 mól/dm^3 koncentrációjú karbamid oldatot tartalmazott. Az A kép 3 μm átmérőjű hagyományos ammónium ionokat mérő mikropipetta elektróddal készül, míg a B kép ugyancsak 3 μm átmérőjű szilárdkontaktusú ammónium elektróddal.

2.3. Repülésiidőn alapuló diffúziós koefficiens mérése pásztázó elektrokémiai mikroszkóppal

Számos elektrokémiai módszerek alkalmas különböző anyagok diffúziós koefficiensének mérésére. A módszerek azonban csak bizonyos feltételek mellett alkalmazhatók.

Az elektrokémiai mikroszkóp megjelenésével a diffúziós együttható mérés úgynevezett repülésiidő módszere egyszerűbbé és megbízhatóbbá vált. Munkánkban vizsgáltuk a módszer pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás változatát, és azt alkalmaztuk különböző közegekben történő mérésekhez. Az eredményekről több közleményünk szól.²⁰⁻²²

A repülésiidő módszer alkalmazásához szükséges egy mikrométerű forrás és egy attól d távolságra elhelyezett detektor. Tegyük fel, hogy egy adott $t = 0$ időpillanatban pontszerű forrásból egy mikrométerű anyag dózis a diffúziós közegbe jutván a homogén térben a gömbi diffúzió sajátosságai szerint tovaterjed. Ez esetben az illető anyag koncentrációja $C_{d,t}$ a forrástól adott távolságra (d) adott időben (t) az alábbi egyenlettel számolható.

$$C_{d,t} = \frac{d^2}{8(\pi Dt)^{\frac{3}{2}}} \exp\left(-\frac{d^2}{4Dt}\right) \quad (3)$$

Ahol D a diffúziós együttható, M a bejuttatott anyag mennyiség. Ismerve d , t és M értékét, mérve $C_{d,t}$ $-t$, D értéke kiszámítható. Az illető modell viszonyaihoz igazodó kísérleti feltételeket nem könnyű teremteni. Különösen

nehéz pontszerű forrásból ismert M anyagmennyiség bejuttatása.

Technikailag egyszerűbb, ha adott d távolságban jelentkező koncentráció maximum megjelenési ideje Δt_{\max} és a diffúziós együttható közötti függvénykapcsolatot használjuk a mérésre.

$$D = \frac{d^2}{6\Delta t_{\max}} \quad (4)$$

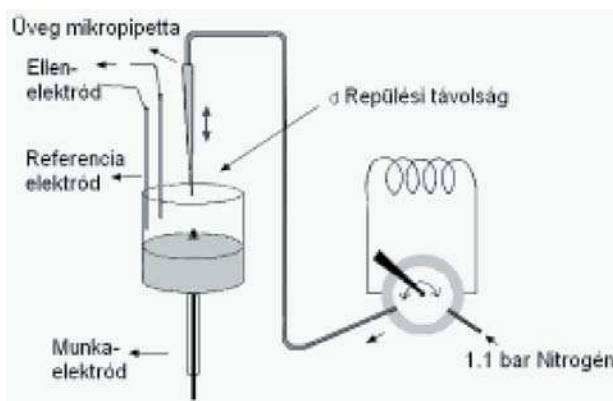
Látható, hogy ez esetben nem szükséges M ismerete. d és Δt_{\max} mérésével a diffúziós együttható kiszámítható. Természetesen a módszer úgy működik jól, ha a repülési távolsághoz képest az anyagdózis pontszerűnek tekinthető.

Korábbi méréseinknél²³ nehézséget jelentett a forrás és a detektor közötti, a néhány száz mikrométer távolság pontos mérése.

A pásztázó elektrokémiai mikroszkóp nagy pontossággal tudja változtatni a detektor pozícióját. Így különböző távolságok mellett tudunk $d+n\Delta x - \Delta t_{\max}$ adatpárokat gyűjteni a mikroszkóp segítségével, amelyekből a számított diffúziós együttható értékek átlaga megbízható adatnak bizonyult.

$$D = \frac{(d + n_1\Delta x)^2}{6\Delta t_{1,\max}} = \frac{(d + n_2\Delta x)^2}{6\Delta t_{2,\max}} \quad (5)$$

A 3. Ábra, különböző repülési távolságok melletti mérés végzéséhez használt készülék összeállítási rajzát mutatja. Az oldatdózis beadásra hurok injektorral előállított nyomás hullámot és mikropipettát használtunk.

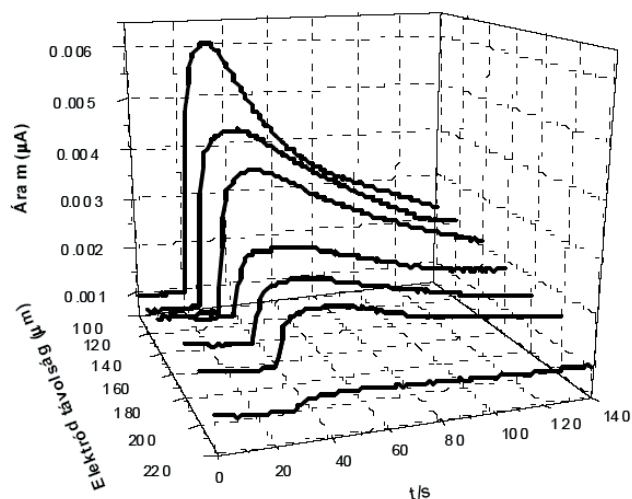


3. Ábra. a repülési időn alapuló diffúziós együttható méréshez használt mérőcella és injektor felépítése.

Példaképpen mutatunk különböző repülési távolságok mellett beadott glükóz dózisok esetében kapott áram – idő transzienseket. A mérés 0,1 mol/dm³ nátrium hidroxid oldatban készült. Detektorként amperometriásan működő 25 μm átmérőjű réz mikroelektrodot használtunk.

2.4. Periodikusan megszakított amperometriás módszer az amperometriás bioszenzorok érzékenységének növelésére

Az amperometriás detektálást alkalmazó bioszenzorok működésekor az adott elektródpotenciál mellett regisztrált



3. Ábra. Elektrokatalitikus sajátságú réz mikroelektroddal, különböző, repülési távolságok mellett mért áram – idő transziensek. Az áram a glükóz elektróddal érintkező oldatfilmben jelentkező pillanatnyi koncentrációját jelzi.

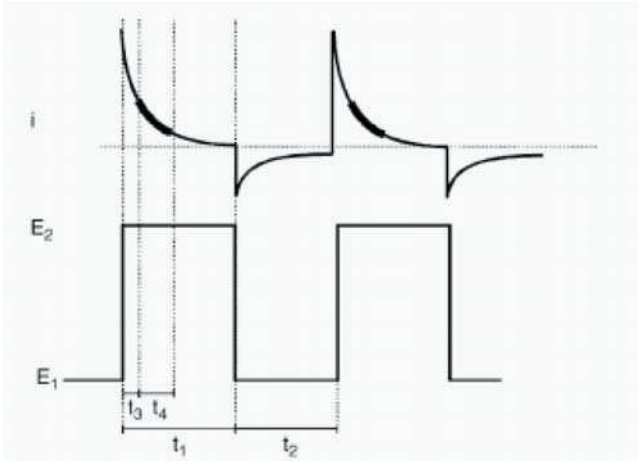
áram jelenti az analitikai jelet. A mérendő anyag jelenlétében, annak koncentrációjától függő változás következik be az elektród felületén lévő reakció réteg koncentráció viszonyaiban. A változást a felületen végbemenő katalitikus kémiai reakció idézi elő. A reakcióban az elektród által detektált anyag keletkezik. Az elektród folyamatban a detektált anyag átalakul, koncentrációja csökken. Kis mérendő anyagkoncentrációk esetében kismennyiségű anyag keletkezik. A detektált anyag lokális koncentrációját az elektród folyamat is csökkenti, így a hagyományos amperometriás detektálás esetében kicsiny amperometriás áram jelentkezik, a bioszenzor érzékenysége kicsinynek mutatkozik.

Kézenfekvő volt megvizsgálni, hogy vajon az elektrolízis folyamatát periodikusan megszakítva növelhető-e az amperometriás enzimszenzorok érzékenysége. Kísérleteinkben amperometriás alapérzékelő felületén alkalmas enzim tartalmú reakció réteget kialakítva glükóz, putreszcin és dopamin mérő elektródokkal végeztünk méréseket. A kísérleti eredményekről több közlemény szól^{24,25}.

Munkánkban a hagyományos amperometriás detektálás melletti mérési érzékenységet összehasonlítottuk olyan mérési programok esetében kapott érzékenységgel, amelyet különböző periodikusan megszakított amperometriával tapasztaltunk. Az 5. ábra periodikusan megszakított amperometriás mérési programot mutat.

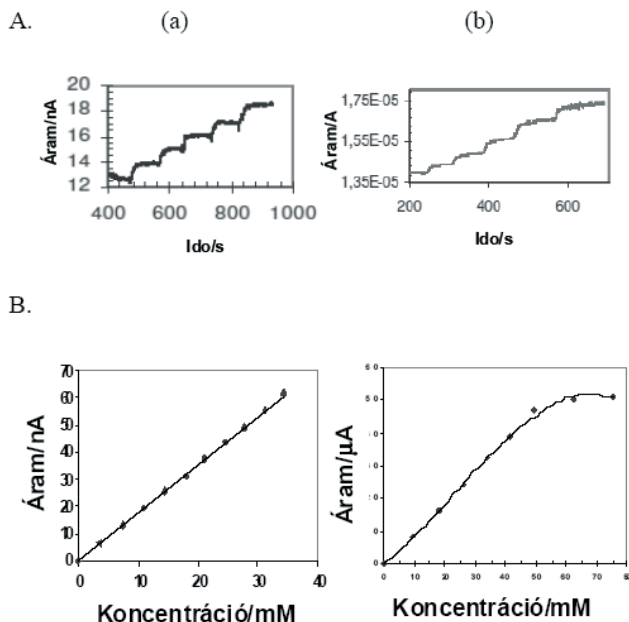
Látható, hogy az elektródpotenciál – idő program két részből áll. t_1 ideig az elektródra E_1 potenciált, t_2 ideig pedig E_2 potenciált kapcsolunk. Ezt periodikusan ismétljük. E_2 potenciálon megy végbe a meghatározás alapját képező elektród folyamat, míg E_1 potenciált úgy választjuk meg, hogy azon ne történjen számottevő elektród reakció. A potenciál program hatására kialakuló áram – idő transzienseken jelöltük a detektálási időt (t_d). Látható, hogy az áram reakció réteggel bevont elektród felületen a E_2 elektródpotenciál impulzus jelentkezése pillanatában nagy. A kondenzátor áram „lecsengése” után történik a detektálás.

Ekkor még mindig a hosszú polarizációs idő alatt mérhetőnél lényegesen nagyobb az áramintenzitás. A periodikusan megszakított amperometriás mérési program időt ad az elektróddal érintkező oldatfilmnek a detektálandó anyaggal való „feltöltődésre”. Így, nagyobb érzékenységet, azaz a nagyobb $\Delta i/\Delta C$ meredekségű kalibrációs görbét kapunk. Ez kis koncentráció vagy kis aktivitású biokatalizátort tartalmazó reakció rétegek esetében különösen előnyössé teszi a módszert.



5. Ábra. periodikusan megszakított amperometriás mérés E vs. T programja.

A 6. ábra összehasonlítja periodikusan megszakított amperometriás programmal készült és hagyományos amperometriás módszerrel azonos elektródok esetében készített regisztrátumokat és kalibrációs görbéket.



6. Ábra. Hagományos amperometriás (a) és periodikusan megszakított amperometriás (b) módszerrel készült mérőgörbék (A) és kalibrációs (B) összehasonlítása.

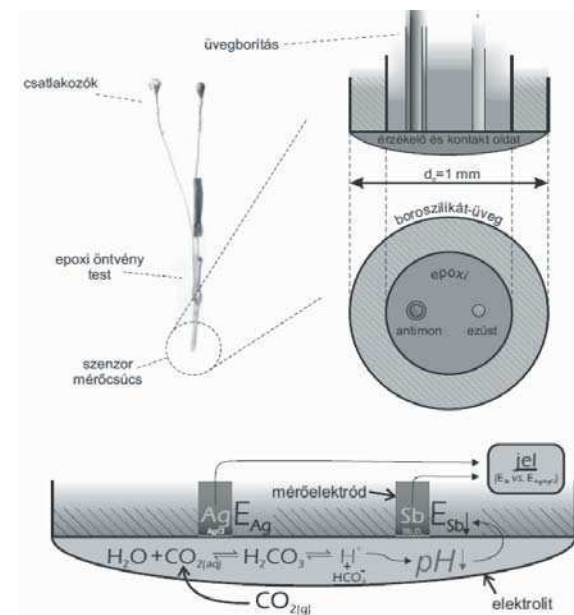
Meg kell jegyezzük, hogy a kromatográfiai detektálás céljaira kidolgozott pulzáló amperometriás detektálási programok az elektród felület elektrokémiai tisztítására, regenerálására szolgálnak. A HPLC mérésekben a pulzáló

amperometriás detektálás során az elektród az áramló eluens oldattal érintkezik. A periodikusan megszakított amperometriás mérésekben az elektród felületet egy kisebb nagyobb vastagságú réteg vonja be. Az érzékenység növelést a rétegnek az elektrolízis szünetében történő feltöltődése eredményezi.

2.5. Severinghaus típusú mikrocella légrésen keresztüli pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás mérésekhez

Az elektrokémiai mikroszkópiás mérésekben a mérőcsúcs folyadék vagy gélfázisban végezi a pásztázást. Ugyanakkor sok esetben célszerű a gázfázissal érintkező mintáról kémiai mikroszkópiás képet készíteni. Ilyen eset például folyadék vagy szilárd felületen megtelepedett biofilm sajátosságainak tanulmányozása. Kísérleteinkben a Severinghaus típusú potenciometriás gázelektrod mikroméretű változatát készítettük el. Az elektród tulajdonképpen légrésees széndioxid mérő mikrocella. Mérő felülete antimon mikrokorong elektródot, ezüst/ezüst-klorid vonatkozásie lektrodot tartalmaz. A mérő felületet hidrogén karbonátot és konyhasót tartalmazó kistérfogató oldatfilm borítja.

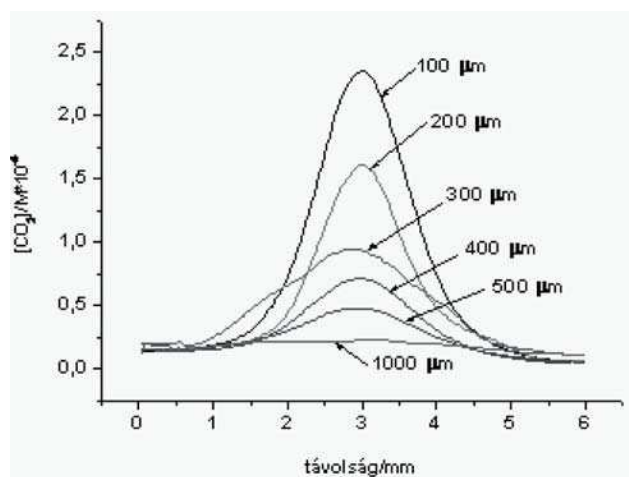
Amint az jól ismert, a cella működése azon alapul, hogy az oldatfilmmel érintkező gáz összetétele befolyást gyakorol a film pH-jára. Ezt jelzi az antimon mikroelektrod potenciálja. A légrésees megoldás előnye a viszonylag gyors válasz. A cella jól alkalmazhatónak bizonyult élesztő telep



7. Ábra. A Severinghaus típusú légrésees mikrocella felépítése, működése.

felett a légtérben pásztázva a kibocsátott széndioxid légtérben lévő lokális koncentrációját mutató kép, illetve vonal menti profil megjelenítésére. A cella készítéséről, működésének vizsgálatáról, alkalmazásáról közlemény jelent meg²⁶. A 7. ábra, a cella felépítését, működését mutatja. Élesztő kultúra felett, különböző magasságban történt vonal menti pásztázás során kapott széndioxid koncentráció-távolság képek.

A 8. Ábra b 1mm szélességű, egyenes vonalszerű élesztő kultúra felett, mérőlegesen, különböző magasságokban történő pásztázás eredménye.



8. Ábra. Élesztő kultúra felett merőlegesen pásztázott PEKM felvétel.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a TÁMOP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002 jelű, „A Dél-dunántúli régió egyetemi versenyképességének fejlesztése” című, Pécsi Tudományegyetem elnyert projektjének, a munka anyagi támogatásáért. Megköszönik a szerzők Varga Ágnesnek és Kiss Lászlónak gondos munkájukat, amellyel a kísérleteket segítették.

Hivatkozások

1. Cremer, M. *Z Biol.* **1906**, *47*, 562–569.
2. Lengyel B.; Blum, E. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, *50*, 46.
3. Boksay, Z. B.; Csákvári, B.; Lengyel, Z. *Zeitschrift für physikalische Chemie* **1957**, *207*, 223–226.
4. Pungor, E.; Hollos-Rokosinyi, E. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1961**, *27*, 63–67.

Development and application of microelectrodes serving for special purposes

The paper on one hand shortly summarizes the results of our recent works achieved in developing microelectrodes applicable for solving special problems and the results obtained using them. On the other one it gives a short illustration about our method of periodically interrupted amperometry (PIA) that successfully could be used for enhancing sensitivity of amperometric measurements when working electrodes coated with stationary layer were employed.

Using potentiometric measuring tip in practice is scanning electrochemical microscopy (SECM) the determination of sample – tip distance is a challenging task. In our work a double function micro antimony tip was developed. Using it in amperometric mode distance estimation could be done taking advantage on the feed back effect. In potentiometric mode the local pH could be mapped with it. When local activity of different ions had to be investigated, double barrel electrodes were prepared.

5. Liu, H.Y.; Fan, F.R.F.; Lin, C.W.; Bard, A.J. *J Am Chem Soc* **1986**, *108*, 3838–3839.
6. Engstrom, R.C.; Weber, M.; Wunder, D.J.; Burgess R.; Winquist, S. *Anal Chem* **1986**, 58844–848.
7. Bard, A.J.; Mirkin, M.V. Eds, Scanning Electrochemical microscopy, **2001**, Marcel Dekker, Inc.
8. Nagy, G.; Nagy, L.; Fresenius *J Anal Chem* **2000**, *366*, 735–744.
9. Gyurcsányi, R.E.; Jágerszegi, G.; Kiss, G.; Tóth, K. *Bioelectrochemistry* **2004**, *63*, 207–215.
10. Edwards, M.A.; Martin, S.; Witworth, A. L.; Macpherson, J.V.; Unwin, P.R. *Physiol Meas* **2006**, *27*, R63–R108.
11. Schuhmann, W.; Schulte, A. *Angew Chem Int Ed* **2007**, *46*, 8760–8777.
12. Wittstock, G.; Burchardt, M.; Pust, S.E.; Shen, Y.; Zhao, C. *Angew Chem Int Ed* **2007**, *46*, 1584–1617.
13. Kapui, I.; Nagy, G.; Csány, B.; Tóth, K. *Magy. Kém. Foly.* **1998**, *104*, 195–207.
14. Csóka, B.; Kovács, B.; Nagy G. *Magy. Kém. Foly* **2002**, *108*, 185–194.
15. Wei, C.; Bard, A. J.; Nagy, G.; Tóth, K. *Anal Chem* **1995**, *67*, 1346–1356.
16. Gyetvai, G.; Sundblom, S.; Nagy, L.; Ivaska, A.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2007**, *18*, 116–1122.
17. Gyetvai, G.; Nagy, L.; Ivaska, A.; Hernadi, I.; Nagy, G. *Electroanalysis*, **2009**, *21*, 1970–1976.
18. Varga, A.; Nagy, L.; Izquierdo, J.; Bitter, I.; Souto, R.; Nagy, G. *Anal. Letters*, **2011**, *44*, 2876–2886.
19. Izquierdo, J.; Nagy, L.; Varga, A.; Bitter, I.; Nagy, G.; Souto, R. M. *Electrochim. Acta* **2012**, *59*, 398–403.
20. Csóka, B.; Nagy, G. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2004**, *61*, 57–67.
21. Nagy, L.; Gyetvai, G.; Nagy, G. *Electroanalysis*, **2009**, *21*, 542–549.
22. Varga, Á.; Gyetvai, G.; Nagy, L.; Nagy, G. *Anal. and Bioanal. Chem.* **2009**, *394*, 1955–1963.
23. Rice, M.E.; Gehardt, G.A.; Hierl, P.M.; Nagy, G.; Adams, R.N. *Neurosci.* **1985**, *15*, 891–902.
24. Takátsy, A.; Csóka, B.; Nagy, L.; Nagy, G. *Talanta*, **2006**, *69*, 281–285.
25. Nagy, L.; Kálmán, N.; Nagy, G. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2006**, *69*, 133–141.
26. Kiss, A.; Kiss, L.; Kovács, B.; Nagy, G. *Electroanalysis* **2011**, *23*, 2257–2497.

One barrel served for housing ion selective micro electrode while the other barrel served for distance measurements.

In potentiometric SECM fast responding measuring circuitry is needed to be able to use relatively high scanning rate. Slow response results in distorted image.

Potentiometric measuring tip with reduced resistance provides faster response. In our work solid contact ion selective micropipettes were developed for SECM. Their reduced resistance and very much increased life time made them very useful tip in high resolution potentiometric SECM studies.

Time of flight methods provide simple and fast ways for determination of diffusion coefficients of different species in different media, in solutions or in gels. The reliability of these measurements could be considerable improved by using SECM apparatus capable accurately changing the flight distance.

An air gap Severinghaus type carbon dioxide measuring micro cell has been fabricated. In the first time we used it for scanning in gas phase. In those experiments successful mapping of carbon dioxide out flux over living yeast culture were carried out.

Donor-akceptor kölcsönhatások vizsgálata π -komplexekben

KÉGL Tamás^{a,b,*}

^aPécsi Tudományegyetem, Kémiai Intézet, MTA-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, Ifjúság útja 6., 7626, Pécs

^bPécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutató Központ, Ifjúság útja 34., 7634, Pécs

1. Bevezetés

Intézetünkben a kismolekulák átmenetifém-komplexek segítségével történő aktiválása és alkalmazása szelektív reakciókban több éves múltra vezethető vissza. Különösen a szén-monoxid felhasználása sokrétű, melyet alkalmazunk olefinek hidroformilezésére¹⁻⁶ és hidroalkoxikarbonilezésére,¹ aril- és vinil-jodidok aminoszén-monoxidok karbonilezésére,⁷⁻⁹ valamint diazovegyületek átalakítására CO jelenlétében.¹⁰ Utóbbi reakció, mely ketén közti termékeken keresztül megy végbe, meglehetősen sokoldalú: dominó reakciókban, a megfelelő reagens jelenlétében karbonsavészterek,¹¹ béta-laktámok,¹² illetve telítetlen karbonsavamidok^{13,14} állíthatók elő. A keténképződéshez vezető elemi lépés mechanizmusát spektroszkópiai és kvantumkémiai módszerekkel vizsgáltuk.¹⁵⁻¹⁸

A ketén koordinációs kémiája némileg analógiát mutat a szén-dioxid koordinációs kémiájával, mivel mindkét esetben a kumulált kettőskötések vesznek részt az átmenetifémhez történő koordinációban. A szén-dioxid komplexek koordinációja és az átmenetifémekkel történő reakciói emellett megkülönböztetett figyelmet érdemelnek, ugyanis a CO₂ kimeríthetetlen nyersanyagforrásnak tekinthető, és mint C₁ építőelem számos szerves vegyület előállításához (hangyasav, metanol, gyűrűs karbonátok) alkalmazható. A szén-dioxid fémekhez történő koordinációjának alapos megismerésével értékes információkhoz juthatunk, melyek segítséget nyújthatnak ezen lényeges reakciók alaposabb megismeréséhez és optimalizálásához.^{19,20} A CO₂ ugyanakkor termodinamikailag stabilis és viszonylag inert, ami kihívást jelent a szén-dioxidot szerves szintézisekhez felhasználni óhajtó katalitikus kémikus számára.

A szelektív szintézisek szempontjából a π -donor ligandumok közül talán az olefinek számítanak a legfontosabbnak. A polimerizációs és ciklopropanálási reakciókon kívül szén-monoxiddal is változatos reakciókra képesek. Az olefinek átmenetifémekhez történő koordinációját korábban a platina-katalizált hidroformilezés kapcsán vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a jelen lévő triklorosztannáto ligandum pozíciójának, annak erős *transz*-hatása miatt, jelentős befolyása van az elektronsűrűség eloszlásra, és a koordináció erősségére.²¹

Jelen közlemény célja egy-egy egyszerű példán keresztül, a jellemzően π -donor, π -akceptor sajátosságának tekintett, a Dewar-Chat-Duncanson modellt^{22,23} követő átmenetifém-olefin és átmenetifém-szén-dioxid komplexek elektronszerkezetének rövid bemutatása, különös tekintettel az irodalomban mindeztáig mostohán kezelt, a koordináció erősségét némileg befolyásoló másodlagos jellegű donor-akceptor kölcsönhatásokra.

2. Alkalmazott elméleti módszerek

Valamennyi számítást a DFT (sűrűségfüggvény elmélet) módszerrel végeztük el, a gradiens-korrigált PBEPBE²⁴ funkcionál alkalmazásával, mely átmenetifém-komplexek számítására általában megbízható eredményt ad. Báziskészletként a nikkellez a tripla- ζ SDD bázist²⁵ választottuk a megfelelő pszeudopotenciállal, míg az összes többi atomot a szintén tripla- ζ 6-311G(d,p)²⁶ báziskészlettel számoltuk. A kapott egyensúlyi geometriák valódi minimum jellegét vibrációs analízissel igazoltuk. A töltésdekompozíciós analízist (CDA) az AOMix szoftverrel,²⁷ a Bader-analízist a Multiwfn programmal²⁸ végeztük el. A doménon átlagolt Fermi-lyuk analízishez a WinFermi²⁹ programot alkalmaztuk. A számításokhoz a Firefly³⁰ programot használtuk.

2.1. Töltésdekompozíciós analízis (CDA)

A Dapprich és Frenking által bevezetett, alapvetően az átmenetifém-komplexek kötésviszonyainak vizsgálatához alkalmazható módszer³¹ lényege, hogy a kötések a fragmensek (pl. a fémkomplex és a hozzá kapcsolódó ligandum) molekulaorbitáljainak kölcsönhatásaként írja le. A kölcsönhatástípusok alapvetően négy csoportba sorolhatók: elektron-donor kölcsönhatás a ligandum betöltött és a fémkomplex betöltetlen kanonikus orbitálja között (*d*); elektron-akceptor kölcsönhatás (viszontkoordináció) a fémkomplex betöltött és a ligandum üres orbitálja között (*b*); taszító jellegű polarizáció a fragmensek betöltött orbitáljai között (*r*); és a maradék tag, amely a két fragmens betöltetlen orbitáljainak a kombinációból eredeztethető (*d*). Ez utóbbinak egy „klasszikus” donor-akceptor komplex esetében 0 körüli értéket kell felvennie, máskülönben a vegyület inkább kovalens jellegű. Így a CDA módszer alkalmas a kétféle kötéstípus megkülönböztetésére,³² valamint az egyes fémkomplex-ligandum kombinációk esetében a koordináció és viszontkoordináció erősségének kvantitatív jellemzésére, melyek nem csupán a töltésátvitelt, hanem az elektronsűrűségnek a komplexképződés során bekövetkező töltésátrendeződését is jelentik.

2.2. Bader analízis

A Bader-féle QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) analízis³³ a háromváltozós $\rho(\mathbf{r})$ elektronsűrűség-függvény topológiai vizsgálatán alapul. Kiindulópontja a kritikus pontok keresése, melyek a $\rho(\mathbf{r})$ függvény szélsőértékei, azaz azon pontok, ahol $\rho(\mathbf{r}) = (0,0,0)$. A kötéskritikus pontban számított elektronsűrűség ugyanakkor a kötések erősségére is enged következtetni, különösen, ha hasonló jellegű kötések hasonlítunk össze.

* Főszerző. Tel.: +36-72-501-500/24585; fax: +36-72-501-518; e-mail: tkegl@gamma.ttk.pte.hu

Két atom között, az ún. kötési-kritikus ponton keresztül definiálható egy-egy útvonal (kötésútvonal), mely a maximális elektronsűrűségű pontokat köti össze. A kötésútvonal megléte egyben a két atom közti kovalens kötés meglétének feltétele is. Az útvonalak segítségével információt nyerhetünk a kötések erősségéről és formájáról (pl. hajlítottság) is. Három, vagy több atom között a kötésútvonalak gyűrűbe is szerveződhetnek, ilyenkor a gyűrűn belül találunk egy ún. gyűrűkritikus pontot is, ahol az elektronsűrűségnek (a gyűrűn belül) minimuma van. Találunk még olyan útvonalakat is, melyek az elektronsűrűség gradiensét követik és egy-egy kötési-kritikus pontban végződnek: ezek az ún. atomi medencéket határolják el egymástól. Ily módon egyfajta szemléletes képet kaphatunk az egyes atomok „vonzáskörzetéről”.

2.3. Doménon átlagolt Fermi-lyuk analízis

A Ponc által kidolgozott doménon átlagolt Fermi-lyuk (DAFH) analízis³⁴⁻³⁷ igen alkalmas eszköz minden triviálislól eltérő kötésviszony értelmezésére. A DAFH az ún. párkorrelációs függvényből kapható meg, mely annak a valószínűsége a véletlenszerű eloszláshoz képest, hogy két részecske egymáshoz képest pont r távolságban található meg, adott részecskesűrűség mellett. A párkorrelációs függvényt egy megfelelően kiválasztott tértartományon (doménon) integrálva kapjuk a g_{Ω} -val jelölt doménon átlagolt Fermi-lyukat (1. egyenlet).

$$C(r_1, r_2) = 2\rho(r_1, r_2) - \rho(r_1)\rho(r_2) \quad (1)$$

$$g_{\Omega}(r_1) = -\int_{\Omega} C(r_1, r_2) dr_2 = \\ = \rho(r_1) \int_{\Omega} \rho(r_2) dr_2 - 2 \int_{\Omega} \rho(r_1, r_2) dr_2 \quad (2)$$

Az egyenletben $\rho(r_i)$ az elsőrendű, $\rho(r_i, r_j)$ a másodrendű sűrűségfüggvényt (pársűrűség) jelöli. A domén lehet egy atom, vagy a molekulán belül egy fragmens, ekkor az analízis alkalmas komplett elektronpárok (kémiai kötések, magános párok) azonosítására, valamint ezek fragmensek közti megoszlásának számszerű meghatározására.

Hartree-Fock, vagy DFT módszerek esetében a 2-es egyenlet az alábbi módon egyszerűsödik minden betöltött i és j pályára (3-as egyenlet):

$$g_{\Omega}(r_1) = 2 \sum_i \sum_j \langle \phi_i | \phi_j \rangle_{\Omega} \phi_i(r_1) \phi_j(r_1) \quad (3)$$

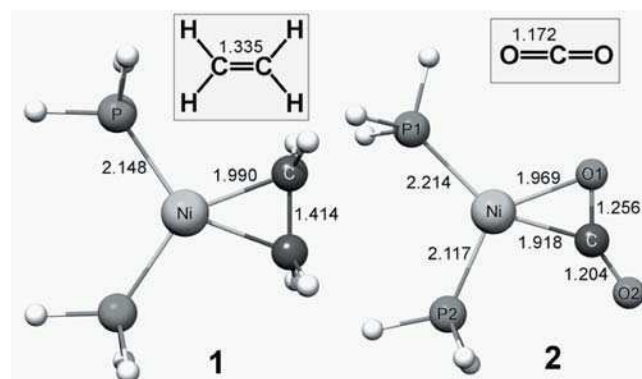
A Fermi-lyukat mátrix formában (G^{Ω}) felírva atomorbitál bázison (χ) lokalizációs transzformációt³⁸ követően a következő összefüggést kapjuk (4-es egyenlet):

$$g_{\Omega}(r_1) = \sum_{\mu, \nu} G_{\mu\nu}^{\Omega} \chi_{\mu}(r_1) \chi_{\nu}(r_1) \quad (4)$$

Az analízis szempontjából a nullánál nagyobb sajátértékeknek van jelentőségük. Ha egy elektronpár két fragmens között oszlik meg, akkor a két fragmensre számított lyuk komplementer sajátvektoraihoz rendelhető sajátértékek összege körülbelül 2 lesz. A sajátértékek arányaiból becsülhető az elektronpár fragmensek közti megoszlása, tehát például egy kötés polarizáltsága.

3. Eredmények

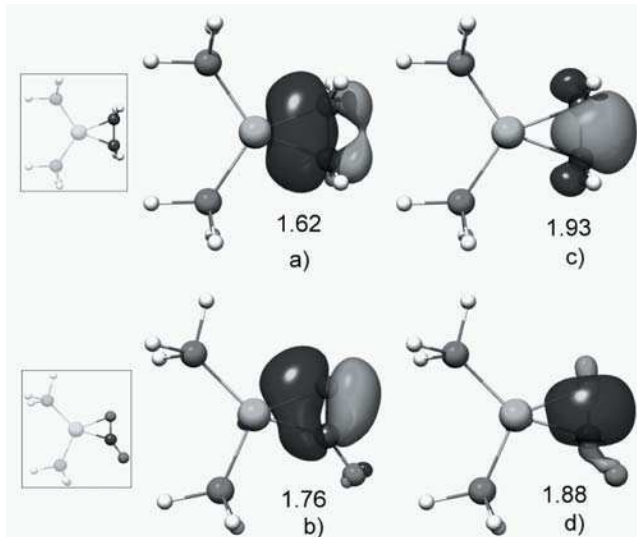
A $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\text{etilén})$ (**1**) és a $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\text{CO}_2)$ (**2**)²⁴ komplexek számított szerkezetei az 1. Ábrán láthatók. Utóbbi az irodalomban elsőként közölt átmenetifém-szén-dioxid $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2(\text{CO}_2)$ komplex modellvegyületének tekinthető.³⁹ Összehasonlításként szerepeltettem a nem koordinált etilén, illetve szén-dioxid jellemző kötéstávolságait is ugyanazon elméleti szinten számolva. A koordináció során az egyébként lineáris $\text{Ni}^0(\text{PH}_3)_2$ komplexben a P-Ni-P kötésszög az **1** komplexben 112°, a **2** komplexben 110 fokra csökken.



1. Ábra. A $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\text{etilén})$ (**1**) és a $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\text{CO}_2)$ (**2**) komplexek, valamint a különálló ligandumok szerkezetei. A kötéstávolságok Å mértékegységben vannak megadva.

Mindkét π -donor ligandum esetében jelentős szerkezeti változás megy végbe a nikkellhez történő koordináció hatására. Az etilén esetében a C-C kötés 0.079 Å, a CO_2 esetében a C-O1 kötés 0.084 Å mértékben nyúlik meg. A **2** komplexben ugyanakkor, ha csak kisebb mértékben is, de megnyílik a C-O2 kötés is, emellett az O1-C-O2 kötésszög 180°-ról 144°-ra változik. A **2** komplexben a rövidebb Ni-C kötés valamivel erősebb koordinációra engedne következtetni, azonban a fragmensek közti kölcsönhatási energia az **1** etilén- komplexben valamivel nagyobb (56,7 kcal/mol), míg a CO_2 komplexben ugyanez 51,7 kcal/mol. Ezzel összhangban, a CDA analízis alapján, mind a koordináció (0,550 elektron), mind a viszontkoordináció (0,286 elektron) mértéke nagyobb. A **2** komplexben ugyanezen értékek 0,509 és 0,242 elektron. A taszító polarizációs tag (r) is negatívabb az etilén komplexnél (-0,218, míg ez a CO_2 komplexnél -0,163), ami arra utal, hogy a töltéssűrűség kisebb a betöltött orbitálok átlapolási tartományában. A maradék tag (Δ) -0,019 az **1** és -0,009 a **2** komplex esetében, ami egyértelműen jelzi, hogy a Dewar-Chatt-Duncanson modellt követő komplexekről van szó. A $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2(\text{etilén})$ komplexnél tehát a foszfán ligandumok jelenléte a donor-akceptor komplex jelleget erősíti, ugyanis a foszfánokat nem tartalmazó $\text{Ni}(\text{etilén})$ komplex még átmenetet képez a töltésátviteli komplexek és a kovalens metallaciklusok között.⁴⁰

A fragmensek közötti kölcsönhatások természetéről a DAFH analízis segítségével még részletesebb információt nyerhetünk. A molekulák fragmentálását a CDA analízishez hasonló módon végeztük el, azaz a $\text{Ni}(\text{PH}_3)_2$ és az etilén, illetve a CO_2 fragmensek szerint definiáltuk a megfelelő doméneket. Az etilén, illetve a CO_2 doménekre számított Fermi-lyukak vizsgálatunk szempontjából legfontosabb sajátvektorait a 2. Ábrán mutatjuk be.



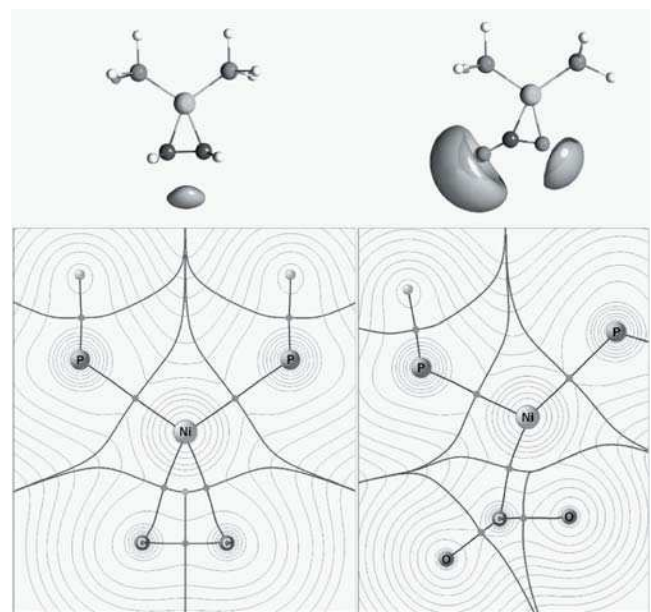
2. Ábra. Az 1 (felső sor) és 2 (alsó sor) komplexek etilén, illetve CO₂ fragsenseihez rendelhető DAFH-sajátvektorok a megfelelő sajátértékekkel, melyek a π -, illetve a σ -donor kölcsönhatást írják le.

Az 1 komplex (a) és a 2 komplex (b) sajátvektorai között eltérés mutatkozik mind a formát, mind a sajátértéket tekintve. A C_{2v} szimmetriát követő etilén-komplexben természetesen szimmetrikus a π -donor kölcsönhatást leíró (a) sajátvektor is, melynek sajátértéke (1,62) arra enged következtetni, hogy az elektronpár 80 % arányban az etilén fragsenshez rendelhető. A (b) sajátvektorhoz tartozó sajátérték 1,76, ami kb. 88 % – 12 % arányú megoszlásnak felel meg a CO₂ és a Ni(PH₃)₂ fragsens között. A sajátvektor formája ugyanakkor arra utal, hogy az elektronpár a C-O π kötés helyett az oxigén π -szimmetriájú magános párjából eredeztethető, mely az oxigén és szén közötti jelentős elektronegativitás-különbség miatt a szénatom felé polarizálódik.

A (c) és (d) sajátvektorok a C-C, illetve a C-O σ -kötést írják le. A 2-nél kisebb sajátértékekből következik, hogy ezek az elektronpárok is megoszlának a két fragsens között. Természetesen ezek jóval inkább a kapcsolódó ligandumokra lokalizálódnak, mint az (a) és (b) sajátvektorok, azonban még így is 3,5, illetve 6 % arányban a Ni(PH₃)₂ fragsenshez rendelhetők. Kijelenthetjük tehát, hogy a π -donor komplexekben a koordináció irányára merőleges σ -kötések is szerepet játszanak az átmenetifém-ligandum kötésben.

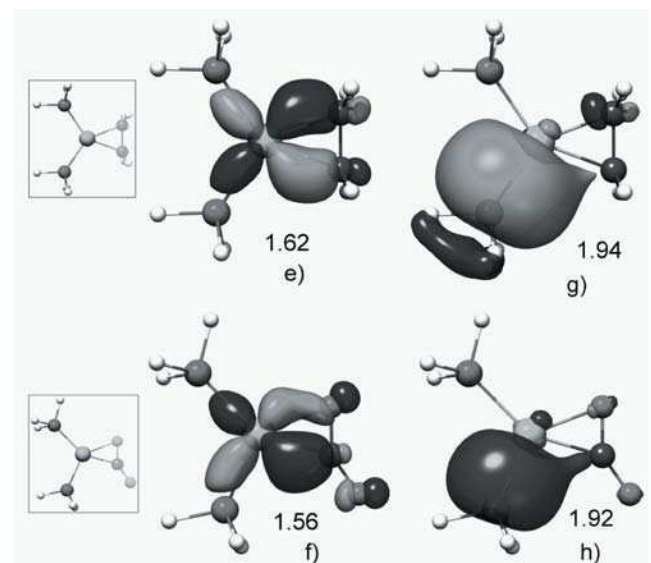
A 3. Ábrán a két komplex elektronsűrűség-térképe, illetve az elektrosztatikus potenciál egy-egy értékéhez tartozó burkolófelület látható. Az 1 komplexben a koordinálódó etilén két kötésútvonalon keresztül létesít kapcsolatot a nikkal központi atommal, így gyűrűkritikus pont is detektálható. A 2 komplex esetében csak a Ni és a C atomok között jelölhető ki kötésútvonal a megfelelő kötéskritikus ponttal, a Ni és O1 atomok között nem. Ennek oka feltehetően abban keresendő, hogy a jelentős negatív elektrosztatikus potenciál miatt megnövekszik az elektronok kinetikus energiája abban a régióban, aminek köszönhetően nem található kötéskritikus pont a két atom között. A 3. Ábra felső sorában megfigyelhető, hogy a 2 komplexnél a negatív elektrosztatikus potenciál dominál az oxigén atomok környezetében, míg az 1 komplexnél a potenciál minimuma

a központi atomtól távol, a ligandum átellenes oldalán található meg.



3. Ábra. A Ni(PH₃)₂(etilén) (1) és a Ni(PH₃)₂(CO₂) (2) komplexek kötésútvonalakkal, kritikus pontokkal, valamint az atomi medencék feltüntetésével ellátott elektronsűrűség térképe (alsó sor), illetve az elektrosztatikus potenciál ábrázolása (felső sor). A burkolófelületek az 1 komplex esetében a -0.02 au (-18.8 kcal/mol), míg a 2 komplex esetében a -0.03 au (-12.6 kcal/mol) értékű pontokat kötik össze.

A viszontkoordinációs kölcsönhatásokkal összefüggésbe hozható sajátvektorok a 4. Ábrán láthatók. Mind az (e), mind az (f) sajátvektor esetében az elektronpár alapvetően a nikkal d_{x²-y²} orbitáljából eredeztethető és az 1 komplex esetében 81 %, a 2 komplex esetében 78 % arányban a Ni(PH₃)₂ fragsenshez rendelhető hozzá. Ha megfigyeljük az (f) sajátvektort, láthatjuk, hogy nem csupán a szén és az O1 atom, de az O2 atom betöltetlen orbitáljai is részt vesznek a kölcsönhatásban. Ennek tudható be a CO₂ ligandum



4. Ábra. Az 1 (felső sor) és 2 (alsó sor) komplexek Pt(PH₃)₂ fragsenséhez rendelhető DAFH-sajátvektorok, melyek a π -akceptor, illetve a központi atomot kikerülő, ligandumok közötti kölcsönhatást (viszontkoordináció) írják le.

koordinációját követően a kötéstávolság növekedése nemcsak a C-O1, hanem a C-O2 atomok között is.

A (g) és (h) sajátvektorok azt igazolják, hogy ha kis mértékben is, de a viszontkoordináció végbemehet a központi fém megkerülésével. A foszfán magános párjához (a **2** komplexnél a P2-höz tartozó) sajátvektorokhoz (g és h) tartozó sajátértékek ugyanis kettőnél kisebbek, tehát az elektronpár valamennyire delokalizálódik az etilén, illetve a CO₂ ligandumra is, előbbi esetben 3 %, utóbbinál 4 % arányban. Vizuálisan jobban észlelhető a folyamat a (h) sajátvektor esetében, ami a CO₂ lényegesen nagyobb parciális pozitív töltéssel rendelkező szénatomja elektronszívó hatásának tudható be. Hasonló kölcsönhatás létezik a ketén és CO ligandumok között koordinatív telítetlen nikkkel-komplexekben is.¹⁷

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond a TÁMOP 4.2.1/B projektnek az anyagi támogatásért.

Hivatkozások

- Keglevich, G.; Kégl, T.; Odinet, I. L.; Vinogradova, N. M.; Kollár, L. C. R. *Chim.* **2004**, *7*, 779–784.
- Artyushin, O.; Odinet, I.; Goryunov, E.; Fedyanin, I.; Lyssenko, K.; Mastryukova, T.; Rosenthaler, G.-V.; Kégl, T.; Keglevich, G.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5547–5559.
- Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1852–1858.
- Jánosi, L.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1127–1135.
- Pongrácz, P.; Kollár, L.; Kerényi, A.; Kovács, V.; Ujj, V.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2234–2237.
- Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllősy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3557–3563.
- Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1534–1548.
- Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2657–2661.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 621–633.
- Ungvári, N.; Kégl, T.; Ungváry, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 7–11.
- Fördös, E.; Ungvári, N.; Kégl, T.; Ungváry, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1875–1880.
- Fördös, E.; Tuba, R.; Párkányi, L.; Kégl, T.; Ungváry, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1994–2002.
- Balogh, J.; Kégl, T.; Ungváry, F.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4727–4730.
- Balogh, J.; Kégl, T.; Párkányi, L.; Kollár, L.; Ungváry, F.; Skoda-Földes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1394–1403.
- Kégl, T.; Ungváry, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1825–1833.
- Fördös, E.; Ungvári, N.; Kégl, T.; Párkányi, L.; Szalontai, G.; Ungváry, F. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1832–1842.
- Barcs, B.; Kollár, L.; Kégl, T. *Organometallics*, **2012**, 8082–8097.
- Fortman, G. C.; Kégl, T.; Li, Q.-S.; Zhang, X.; Schaefer, H. F., III; Xie, Y.; King, R. B.; Telsler, J.; Hoff, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14388–14400.
- Kégl, T. *Global J. Inorg. Chem.* **2011**, *2*, 286–303.
- Kégl, T.; Ponc, R.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12463–12473.
- Bedekovits, A.; Kollár, L.; Kégl, T. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2029–2045.
- Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71–79.
- Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947.
- Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
- Dolg, M.; Wedig, U.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872.
- Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- Gorelsky, S. I. *AOMix: Program for Molecular Orbital Analysis*; University of Ottawa: Canada, 2009, <http://www.sg-chem.net/>
- Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.
- Gironés, X.; Ponc, R.; Roithová, Program *WinFermi*, v. 2.0, Prague, Czech Republic. 2002.
- Granovsky, A. A. *Firefly*, version 7.1.G. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
- Dapprich, S.; Frenking, G. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9352–9362.
- Frenking, G.; Pidun, U. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1653–1662.
- Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893–928.
- Ponc, R. *J. Math. Chem.* **1997**, *21*, 323–333.
- Ponc, R.; Yuzhakov, G. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *118*, 791–797.
- Sundberg, M. R.; Ponc, R. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 899–906.
- Ponc, R.; Lendvay, G.; Chaves, J. *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1387–1398.
- Cioslowski, J. *Int. J. Quantum Chem.* **1990**, 15–28.
- Areata, M.; Nobile, C. F.; Albano, V. G.; Forni, E.; Manassero, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 636–637.
- Weinhold, F.; Landis, C. *Valency And Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*; Cambridge University Press, **2005**; pp 506–507.

Insight into the electronic structure of π -donor complexes

Side-on coordinated ligand possessing one or more π -bonds, such as olefins, allenes, ketenes and carbon dioxide, play a crucial role in homogeneous catalysis as substrates and in some cases as spectator ligands. In most cases their coordination to metals is required, therefore, it is of high importance to understand the aspects of the coordination chemistry of those ligands for which methods of computational chemistry can serve as a useful tool.

The goal of this study is to give an insight into the electronic structure of transition metal (TM) olefin and TM carbon dioxide complexes by characterizing the metal-ligand interaction in the

simple species Ni(PH₃)₂(ethene) (**1**) and Ni(PH₃)₂(CO₂) (**2**) (see Fig. 1.) which are prototypes of compounds with catalytic and/or synthetic importance. For the studies charge decomposition analysis (CDA), quantum theory of atoms in molecules (QTAIM), and domain averaged Fermi-hole analysis were employed.

The charge decomposition analysis can (CDA) be considered as a quantitative expression of the Dewar-Chatt-Duncanson donor-acceptor model, which interprets the dominant bonding interactions as an electron donation from the ligand to the metal and synergistic back-donation from the metal to the ligand.

Comparing complexes **1** and **2**, CDA reveals that the former species consists of a somewhat stronger bound π -donor ligand with electron

donation (d) of 0.550 electron and back-donation (b) of 0.286 electron. For complex **2** $d = 0.509$ and $b = 0.242$ predicting slightly weaker interactions for both metal to CO₂ and CO₂ to metal. This difference is also corroborated by the slightly smaller interaction energy between fragments for compound **2**, which is 51.7 kcal/mol, as opposed to 56.7 kcal/mol for complex **1**. The residual term (Δ) is quite close to 0 for both complexes unequivocally showing that both compounds can be classified as genuine donor-acceptor complexes rather than covalent compounds.

The QTAIM analysis, introduced by Bader, is based on the topology of the electron density $\rho(\mathbf{r})$. The analysis is based on search for critical points which are extrema in the three dimensional density function, that is, point where the gradient of the electron density are zero. Trajectories connecting two atoms via a bond critical point (BCP) are lines with maximum density, with respect to any neighboring lines, and correspond to bond paths.

Complex **1** possesses bond paths between the Ni atom and both carbon atoms belonging to the ethylene ligand resulting in a ring critical point in the face of the ring (see Fig. 3.). In complex **2** bond critical point can be located between the Ni and the CO₂-carbon atoms, as expected, however, no BCP was found between Ni and O1. The lack of Ni-O1 bond path can be explained by the high kinetic energy density in that region, which overcomes the potential energy. The inspection of the envelope of the electrostatic potential at isovalues of -0.02 au and -0.03 au for complexes **1**, and **2**, respectively, reveal that the more negative region is far from the Ni-C interactions in complex **1**, whereas it is fairly close to the coordination sphere in species **2**, in the vicinity of the Ni-O1 axis.

The analysis of domain-averaged Fermi holes (DAFH) is a rather new tool for the analysis and visualization of the bonding interactions. Its applications have revealed some new interesting insights into the picture of the bonding, especially in molecules with a nontrivial bonding pattern like multicenter bonding, 3c-4e bonding, metal-metal bonding, and so on. The main advantage of the analysis is that it provides a clear visual depiction of electron pairs in classical terms of bonds, lone pairs, dangling valences, and so on. The structural information emerges in DAFH analysis from

the procedure that first involves the diagonalization of the matrix that represents the corresponding hole in an appropriate basis. It is followed by a localization procedure whose aim is to transform the primary eigenvectors and eigenvalues into more localized functions which are reminiscent of chemical bonds, lone pairs, and so on.

The visual inspection of the eigenvectors of the hole averaged on the ethylene (a) and CO₂ (b) ligands, depicted in Fig. 2 reveals that the corresponding electron pairs are responsible for the π -donor interaction towards the nickel center with eigenvalues of 1.62 and 1.76, respectively. Thus, the donor pair is more polarized in complex **2** due to the somewhat less donating effect of the CO₂ ligand, whereas it is more evenly distributed in complex **1**.

Beside the generally known and widely accepted interpretation of side-on bonded π -ligands discussed within the framework of the Dewar-Chat-Duncanson model, minor, but not negligible interactions should be taken into account. Eigenvectors (c) and (d) associated with eigenvalues 1.93, and 1.88, respectively, undoubtedly describe C-C, or C-O σ -bonds, however, they are somewhat shared between the ligand fragment and the Ni(PH₃)₂ fragment. Thus, the σ -bonds in side-on coordinated ligands can be addressed as well for the increasing in bond order in the metal-ligand interaction.

The back-donation from the metal fragment towards are associated with eigenvectors (e) and (f) depicted in Fig. 4. The corresponding electron pairs can be originated from the $d_{x^2-y^2}$ orbital of Ni transferring electron onto the empty orbitals of the ligands. The eigenvalues are 1.62, and 1.56 for complexes **1** and **2**, respectively, indicating that the pair is shared in an approximately 80% - 20% ratio between the Ni(PH₃)₂ and the ethylene or CO₂ fragments.

The eigenvectors (g) and (h) describe the bond between one of the phosphane ligands and the Ni center, and are not primarily involved in the interaction with the ethylene or CO₂ fragment. Their eigenvalues of 1.94, and 1.92, respectively indicate that some charge transfer occurs between the phosphorus and the carbon belonging to the π -donor ligand, bypassing the metal center. This effect is slightly more pronounced for complex **2**, due to the more electrophilic character of its carbon atom.

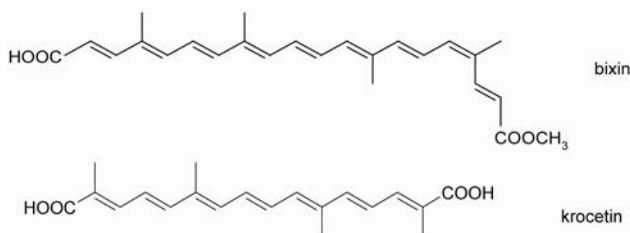
Hidrofil karotinoidok

HÁDA Magdolna, NAGY Veronika, DELI József és AGÓCS Attila*

PTE ÁOK, Biokémia és Orvosi Kémia Intézet, Szigeti út 12, H-7624 Pécs

1. Bevezetés

A természetben csak néhány hidrofil karotinoidszármazék található (bixin, krocetin), ám közülük csak a krocetin glikozidja, a krocin rendelkezik jó vízoldhatósággal.



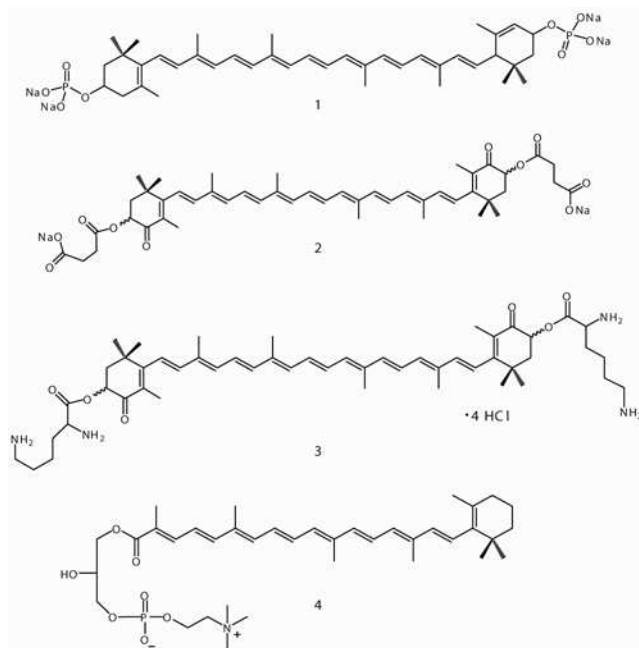
Hidrofil karotinoidokat általában két céllal állítanak elő: a megváltozott, ill. megnövekedett biológiai aktivitásuk miatt orvosi felhasználásra, vagy az élelmiszeriparban és takarmányozásban használt karotinoidok kiváltására. Az elmúlt két évtizedben számos módszert közöltek (általában szabadalom formájában) a karotinoidok vízoldhatóságának növelésére. Ezek a készítmények többnyire karotinok és valamilyen szolubilizáló anyag egyszerű keverékei, például polietilén-glikol (PEG) diszperziók. Cikkünkben csak a kémiai módosításokkal és komplexképzéssel kapott hidrofil származékokkal kapcsolatos eredményeket ismertetjük. Az új vegyületekkel kapcsolatban a vízoldhatóságukon kívül a legfontosabb kérdések, hogy felülmúlják-e a természetes karotinoidok antioxidáns hatását, ill. hogy milyen toxikológiai és farmakokinetikai paraméterekkel rendelkeznek: ezek a kérdések a legtöbb bemutatandó vegyület esetében még válaszra várnak. Néhány hidrofil karotinszármazéknál jelentősen megnövekedett antioxidáns hatást találtak vizes oldatban a megfelelő hidrofób kiindulási karotinhoz képest,¹ ami biztató eredmény a jövőre nézve.

A legkézenfekvőbb módszer a karotinoidok hidrofillé tételére, ha töltéssel rendelkező sókat vagy nagyon poláros származékokat állítunk elő (a karboxilcsoportok miatt a bixin vagy a krocetin kis mértékben oldódik vízben). Ilyen típusú származékokat szintetizáltak az elmúlt években elsősorban Lockwood és Sliwka kutatócsoportjai.

Az asztaxantin-diszukcinát dinátrium sója **2** (1. ábra),^{2,3} mely kismértékben oldódik vízben, az egyik elsőként előállított hidrofil karotinoid, mely azóta komoly karriert futott be erőteljes antioxidáns hatása miatt: *Cardax* néven^{4,6} mint szívvédő gyógyszer, vizsgálata jelenleg klinikai fázisban van. Más származékok, mint az **1** difoszfát^{7,8} vagy a **3** dilizinát⁹⁻¹¹ hidrofilebb karakterrel rendelkeznek, hiszen többszörösót képeznek. Az **1** (vízoldhatósága 29,27 mg/ml) és a **2** vegyület (2,85 mg/ml) is diszpergálható vízben, míg a **3** só (181,6 mg/ml) az első szintetikus előállított, valóban vízoldható karotinoid. A közelmúltban Sliwka és

mtsai olyan új kationos karotinoid lipideket állítottak elő, ahol egy kvaterner ammónium rész felelős a vegyületek amfipatikus jellegéért.^{12,13}

Sliwka és mtsai előállítottak karotintartalmú foszfolipid mimitikumokat (**4**) is,¹⁴⁻¹⁶ oxokarotinoidokból keto- és aldoxim hidrokloridokat szintetizáltak,²⁰ továbbá egyes természetes hidrofil karotinoidok, mint a krocetin (a krocetin glikozil észtere) és a bixin, részletes fizikai-kémiai vizsgálatát is elvégezték.¹⁷⁻¹⁹ Ezen sószerű vegyületek antioxidáns hatását és néhány esetben az aggregációs sajátságait is részletesen feltérképezték a fent említett cikkekben.²¹



1. Ábra. Hidrofil karotinoid sók.

Kutatócsoportunkban az elmúlt évtizedekben elsősorban a karotinoidok izolálására és szerkezetmeghatározására koncentráltunk. Néhány éve új kutatási irányként megkezdtük a karotinoidok szisztematikus derivatizálását, átalakítását. Ezzel kapcsolatosan egyik fő célunk éppen a hidrofil karotinoid-származékok előállítása volt, a bevezetésben említett példákhoz képest más megközelítésben. Az alábbiakban bemutatjuk a három fő csoportra osztható újonnan előállított származékokat.

2. Ciklodextrin-komplexek

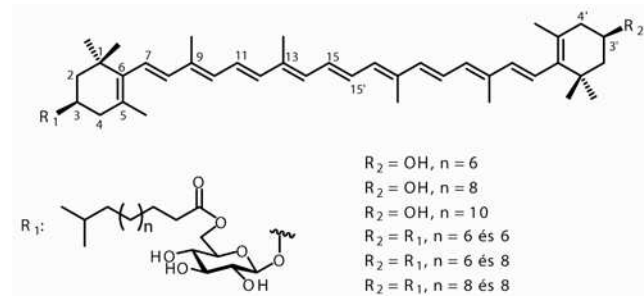
A ciklodextrinek (CD) közismert, csonka gúla alakú, biokompatibilis oligoszacharidok, melyeket széleskörűen

* e-mail: attila.agocs@aok.pte.hu; Tel.: +36-72-536001 (mellék 31864); Fax: +36-72-536225

alkalmaznak a kromatográfiában, a környezeti kémiában, továbbá mint élelmiszeradalékok és komplexképző ágenst. 2000-ig nem jelent meg olyan közlemény, amely fényt derített volna a CD-ek és karotinoidok közötti kölcsönhatásra. A CD-eket egyszerűen karotinokkal összekeverve szolubilizáló szerként használták.²²⁻²⁵ Később azt találták, hogy gyűrűs végcsoportot nem tartalmazó karotinoidok (pl. likopin, bixin) 1:1 arányú zárványkomplexet képeznek a CD-el, és az így komplexált karotinoidok kevésbé bomlékonyak, mint az eredeti karotinok.²⁶⁻³¹ Kutatásaink szerint a gyűrűs végcsoport nem fér be a CD-ek apoláris üregébe, de 3-4 CD molekula körbeveszi a végcsoportot és oda másodlagos kölcsönhatásokkal kötődik. Számos CD-karotinoid kombinációt kipróbálva a legjobb vízdoldhatóságot és stabilitást a véletlenszerű eloszlásban metilezett β -CD (RAMEB) komplexekkel érték el kapszantin, kapszorubin vagy lutein felhasználásával.³² A CD-komplexek vizes oldatai hosszú időn át stabilak maradnak, tehát nincs aggregáció, és a komplexképzés nem pH-függő. A RAMEB-lutein komplexszel végzett élettani vizsgálatok szerint a komplex elősegíti a lutein beépülését az idegsejtekbe.³³ Ezeknek a nanokapszulázott karotinoidoknak az a legnagyobb hátránya, hogy csak magas (95%) CD koncentráció mellett tarthatók komplexben és tehetők vízdoldhatóvá a karotinoidok.

3. Glikozidok

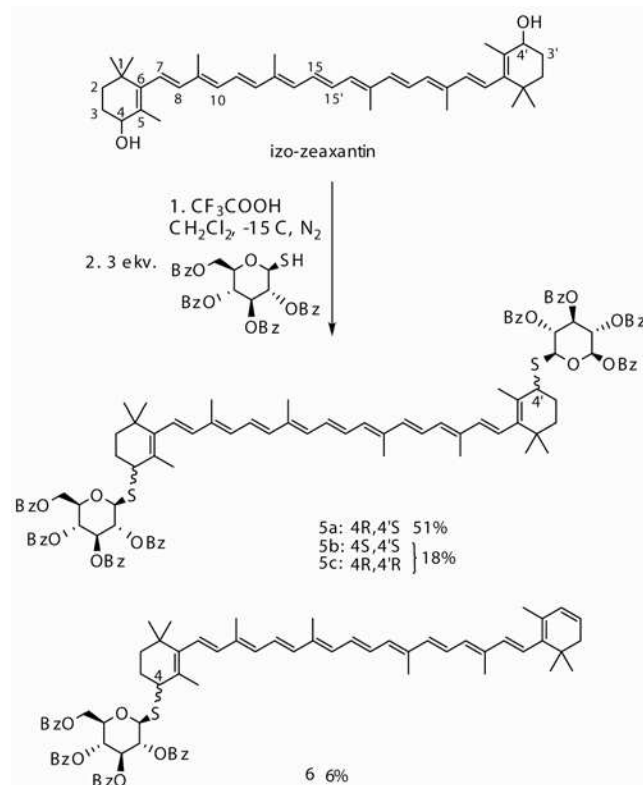
A karotinoid-glikozidok a természetben – többek között – hőtűrő baktériumok sejtmembránjában található meg. Ezeket a vegyületeket termoxantinoknak (2.ábra) is hívják, és bár csak kevésbé hidrofilek, mivel amfifil jellegük miatt képesek beépülni a sejtmembránba, fokozott érdeklődésre tarthatnak számot. Ez a különleges tulajdonságuk részben felelős lehet a *Thermus* fajok hőtűrő sajátosságáért.³⁴



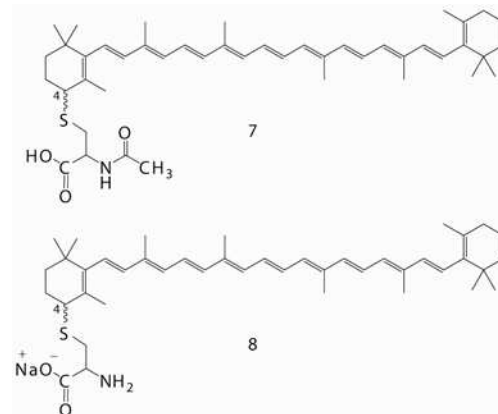
2. Ábra. Termoxantinok.

Karotinoid-glikozidok kémiai szintézisére csak néhány próbálkozás történt: karotinoid-alkoholok direkt glikozilezése^{35,36} és egy 3-hidroxi- β -jononból kiinduló totálszintézis.^{37,38} Asztaxantin-glikozidokat bioszintetikus úton is előállítottak.³⁹

Kutatócsoportunkban β -karotinból vagy izo-zeaxantinból generált dikationt a megfelelő cukor nukleofillel reagáltatva mono- és ditioglikozidokhoz jutottunk (3.ábra).⁴⁰ A védőcsoportok eltávolításával az 5 és 6 molekulából hidrophil termoxantin mimetikumokat állítottunk elő. Ezzel a módszerrel a jövőben CD-eket is kívánunk karotinoidokhoz kovalensen kapcsolni.



3. Ábra. Termoxantin mimetikumok előállítás (Bz=benzoi).



4. Ábra. Karotinoidok cisztein konjugátumai.

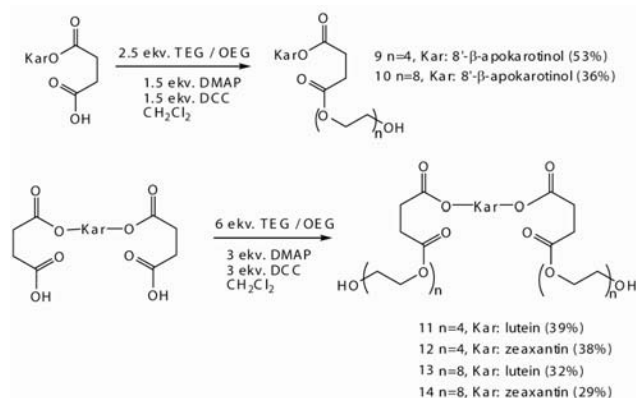
Hasonló módon kéntartalmú aminosavak is kapcsolhatók karotinoidokhoz jó kitermeléssel. *N*-acetyl-ciszteint használva nukleofilként olyan karotinoid-cisztein konjugátumot állítottunk elő, ahol az aminosav a kétatomon keresztül kapcsolódik a karotinoidhoz (7, 4. ábra). Deacetilezés után előáll a kívánt, hidrolitikusan stabil vízdoldható származék 8.⁴¹

4. Pegilált karotinoidok

Számos biomolekulának (elsősorban peptidnek) állították már elő polietilén-glikollal (PEG) képzett származékát,^{42,43} azonban kovalensen kötött PEG-karotinoid konjugátumokat korábban nem szintetizáltak. A hidrophil PEG-konjugátumoknak rendszerint kedvezőbbek a

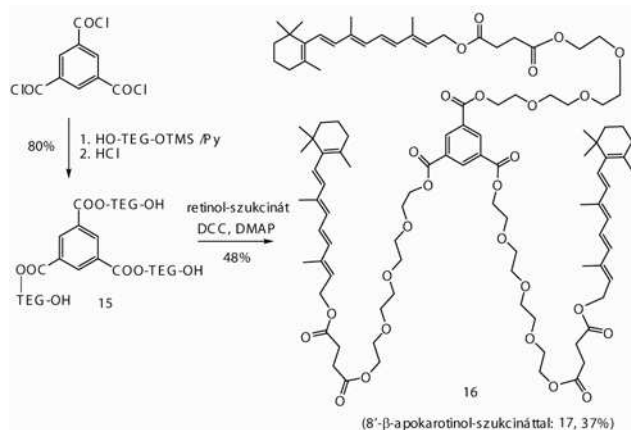
farmakokinetikai jellemzői és hatékonyan alkalmazhatóak a hatóanyagok célba juttatásában. Az irodalomban található leírás karotinoid-PEG diszperziók készítésére, melyek a pigmentek biológiai hozzáférhetőségét hivatottak javítani.⁴⁴ A kovalens PEG-konjugátumok kétségtelen előnye, hogy kevésbé változtatják meg az ozmotikus homeosztázist, mint az ionos vegyületek (pl. a bevezetésben említettek), továbbá a PEG-konjugátumok vízdoldhatósága nem pH-függő. Ha a PEG rész fiziológiás körülmények között viszonylag könnyen hidrolizálható kötéssel kapcsolódik a karotinoidhoz, akkor a PEG egyszerűen a karotinoid rész indifferens, poláros célbajuttató egységként funkcionálhat.

Karotinoid-szukcinátokból PEG észtereket és diésztereket állítottunk elő⁴⁵ különböző hosszúságú polietilén-glikolokkal [tetraetilén-glikol (TEG), oktaetilén-glikol (OEG), PEG-550 monometil-éter (mPEG-550), 5.ábra]. Ha a reakciókban a karotinoid-szukcinátot alkalmaztuk feleslegben, akkor dimerekhez jutottunk, ahol a két karotin rész között egy PEG összekötő elem található.⁴⁶ Hasonló módon, több lépésben olyan dendritikus jellegű karotinoid trimereket állítottunk elő, melyek TEG vagy OEG elemeken keresztül kapcsolódnak a központi egységhez (6.ábra).⁴⁷



5. Ábra. TEG- és OEG-konjugátumok mono- és diszukcinátokból (Kar = Karotinoid).

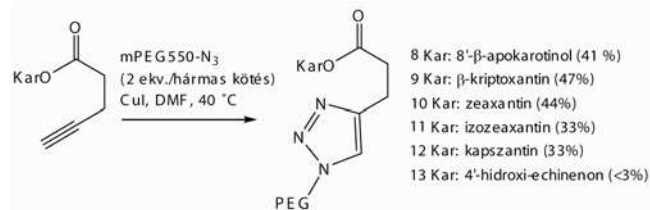
A termékek vízdoldhatósága – a várakozással megegyezően – arányos volt a konjugátumok PEG tartalmával. Bár az észteres konjugáció miatt a vegyületek in vivo érzékenyek lehetnek hidrolízisre, az a tény, hogy a karotinoid regenerálódik fiziológiás körülmények között, akár előnyös is lehet. Az előzetes eredmények szerint néhány PEG-karotinoid



6. Ábra. Trimerek TEG összekötő elemmel.

konjugátum (5. ábra) jó antioxidáns aktivitást mutatott hidrogén-peroxiddal kiváltott oxidatív stresszben.

A közelmúltban új módszert dolgoztunk ki PEG-karotinoid konjugátumok kialakítására: elsőként alkalmaztuk az azid-alkin click-reakciót a karotinoidkémiaiában. A reakciókörülmények optimalizálása után sikeresen kapcsoltunk PEG-azidokat karotinoid-pentinoátokhoz.⁴⁸ A módszer valószínűleg más, bioaktív molekulákkal képzett konjugátumok előállítására is felhasználható lesz a jövőben, ugyanis a reakciók enyhe körülmények között és megfelelő kitermeléssel játszódhatnak le (7. ábra).



7. Ábra. Karotinoid-PEG konjugátumok előállítása click-reakcióval.

6. Összefoglalás

A hidrophil karotinoidok előállításával kapcsolatos intenzív kutatás kevesebb, mint 15 éve kezdődött. Az elmúlt években kutatócsoportunkban többféle vízdoldható származékot állítottunk elő. Amint azt a *Cardax*[®] példája is mutatja, a vízdoldható karotinoidok igen hatékony antioxidáns hatással rendelkezhetnek és más, a módosított karotinoidoktól eltérő tulajdonságokat is felvehetnek. Bár néhány esetben történtek már in vivo fiziológiás és antioxidáns vizsgálatok az újonnan előállított vegyületekkel, mégis elmondhatjuk, hogy még hosszú út áll előttünk, hogy a hidrophil karotinoidok viselkedését (összehasonlítva a természetes karotinoidokkal is) teljes mértékben megértsük.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk az OTKA PD 77467 és OTKA K 83898 számú pályázatoknak valamint a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0029 és a TÁMOP/SROP-4.2.2/B-10/1-2010-0029 pályázat által nyújtott támogatásért.

Hivatkozások

- Sliwka, H.R.; Melø, T.B.; Foss, B.J.; Abdel-Hafez, S.H.; Partali, V.; Nadolski, G.; Jackson, H.; Lockwood, S.E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4458–4466.
- Cardounel, A.J.; Dumitrescu, C.; Zweier, J.L.; Lockwood, S.F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *307*, 704–712.
- Frey, D.A.; Kataisto, E.W.; Ekmanis, J.L.; O'Malley, S.; Lockwood, S.F. *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 796–801.
- Gross, G.J.; Lockwood, S.F. *Life Sci.* **2004**, *75*, 215–224.
- Gross, G.J.; Lockwood, S.F. *Mol. Cell Biochem.* **2005**, *272*, 221–227.
- Hix, L.M.; Frey, D.A.; McLaws, M.D.; Osterlie, M.; Lockwood, S.F.; Bertram, J.S. *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 1634–1641.
- Nadolski, G.; Cardounel, A.J.; Zweier, J.L.; Lockwood, S.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 775–781.
- Zsila, F.; Nadolski, G.; Lockwood, S.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3797–3801.

9. Jackson, H.L.; Cardounel, A.J.; Zweier, J.L.; Lockwood, S.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3985–3991.
10. Zsila, F.; Fitos, I.; Bikádi, Z.; Simonyi, M.; Jackson, H.L.; Lockwood, S.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5357–5366.
11. Naess, S.N.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Melo, T.B.; Naqvi, K.R.; Jackson, H.L.; Lockwood, S.F. *Chem. Phys. Lipids* **2007**, *148*, 63–69.
12. Popplewell, L.J.; Abu-Dayya, A.; Khanna, T.; Flinterman, M.; Khalique, N.A.; Raju, L.; Opstad, C.L.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Dickson, G.; Pungente, M.D. *Molecules* **2012**, *17*, 1138–1148.
13. Pungente, M.D.; Jubeli, E.; Opstad, C.L.; Al-Kawaz, M.; Barakat, N.; Ibrahim, T.; Khalique, N.A.; Raju, L.; Jones, C.; Leopold, P.L.; *Molecules* **2012**, *17*, 3484–3500.
14. Foss, B.J.; Nalum Naess, S.; Sliwka, H.R.; Partali, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5237–5240.
15. Foss, B.J.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Naess, S.N.; Elgsaeter, A.; Melo, T.B.; Naqvi, K.R. *Chem. Phys. Lipids* **2005**, *134*, 85–96.
16. Foss, B.J.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Naess, S.N.; Elgsaeter, A.; Melo, T.B.; Naqvi, K.R.; O'Malley, S.; Lockwood, S.F. *Chem. Phys. Lipids* **2005**, *135*, 157–167.
17. Naess, S.N.; Elgsaeter, A.; Foss, B.J.; Li, B.J.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Melo, T.B.; Naqvi, K.R. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 45–53.
18. Breukers, S.; Opstad, C.L.; Sliwka, H.R.; Partali, V. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1741–1747.
19. Foss, B.J.; Sliwka, H.R.; Partali, V.; Köpsel, C.; Mayer, B.; Martin, H.D.; Zsila, F.; Bikádi, Z.; Simonyi, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4103–4108.
20. Willibald, J.; Rennebaum, S.; Breukers, S.; Hafez, S.H.A.; Patel, A.; Opstad, C.L.; Schmid, R.; Naess, S.N.; Sliwka, H.R.; Partali, V. *Chem. Phys. Lipids* **2009**, *161*, 32–37.
21. Foss, B.J.; Nadolski, G.; Lockwood, S.F. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 953–969.
22. Szente, L.; Mikuni, K.; Hashimoto, H.; Szejtli, J. *J. Inclusion Phenom. Mol.* **1998**, *32*, 81–89.
23. Pfitzner, I.; Francz, P.I.; Biesalski, H.K. *Bba-Gen. Subjects* **2000**, *1474*, 163–168.
24. Basu, H.N.; Del Vecchio, A. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2001**, *78*, 375–380.
25. Lancrajan, I.; Diehl, H.A.; Socaciu, C.; Engelke, M.; Zorn-Kruppa, M. *Chem. Phys. Lipids* **2001**, *112*, 1–10.
26. Mele, A.; Mendichi, R.; Selva, A.; Molnar, P.; Toth, G. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1129–1136.
27. Polyakov, N.E.; Leshina, T.V.; Konovalova, T.A.; Hand, E.O.; Kispert, L.D. *Free Radical. Biol. Med.* **2004**, *36*, 872–880.
28. Bikádi, Z.; Kurdi, R.; Balogh, S.; Szemán, J.; Hazai, E. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 1266–1278.
29. Lyng, S.M.; Passos, M.; Fontana, J.D. *Process. Biochem.* **2005**, *40*, 865–872.
30. Lockwood, S.F.; O'Malley, S.; Mosher, G.L. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 922–926.
31. Cheeveewattanagul, N.; Jirasripingpun, K.; Jirakanjanakit, N.; Wattanakaroon, W. *Adv. Mat. Res.* **2010**, *93–94*, 202–205.
32. Deli, J.; Agócs, A.; Iványi, R.; Németh, K.; Visy, J.; Szemán, J.; Szente, L.; Simonyi, M. *Carotenoid Sci.* **2008**, *12*, 201.
33. Horváth, G.; Szőke, É.; Kemény, A.; Bagoly, T.; Deli, J.; Szente, L.; Pál, S.; Sándor, K.; Szolcsányi, J.; Helyes, Z. *J. Mol. Neurosci.* **2012**, *46*, 1–9.
34. Yokoyama, A.; Sandmann, G.; Hoshino, T.; Adachi, K.; Sakai, M.; Shizuri, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4901–4904.
35. Pfander, H. *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 121–128.
36. Pfander, H. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 565–580.
37. Yamano, Y.; Sakai, Y.; Hara, M.; Ito, M. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **2002**, 2006–2013.
38. Yamano, Y.; Sakai, Y.; Yamashita, S.; Ito, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 141–146.
39. Yokoyama, A.; Shizuri, Y.; Misawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3709–3712.
40. Nagy, V.; Agócs, A.; Turcsi, E.; Deli, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2020–2022.
41. Zand, A.; Agócs, A.; Deli, J.; Nagy, V. *Acta Biochim. Pol.* **2012**, *59*, 149–150.
42. Khandare, J.; Minko, T. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 359–397.
43. Kodera, Y.; Matsushima, A.; Hiroto, M.; Nishimura, H.; Ishii, A.; Ueno, T.; Inada, Y. *Prog. Polym. Sci.* **1998**, *23*, 1233–1271.
44. Martin, A.; Mattea, F.; Gutierrez, L.; Miguel, F.; Cocero, M.J. *J. Supercrit. Fluid* **2007**, *41*, 138–147.
45. Háda, M.; Nagy, V.; Takátsy, A.; Deli, J.; Agócs, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3524–3526.
46. Háda, M.; Petrovics, D.; Nagy, V.; Böddi, K.; Deli, J.; Agócs, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3195–3197.
47. Háda, M.; Nagy, V.; Gulyás-Fekete, G.; Deli, J.; Agócs, A. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1149–1155.
48. Háda, M.; Nagy, V.; Takátsy, A.; Deli, J.; Hait, J.; Agócs, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2480–2482.

Hydrophilic carotenoids

Carotenoids are substantially hydrophobic antioxidants. Hydrophobicity is rather a disadvantage, because their utilization in medicine as antioxidants or in food chemistry as colorants would require some water dispersibility for their effective uptake or use in many other ways. In the past 15 years several attempts were made to synthesize partially hydrophilic carotenoids, these are compiled in this article focusing on the results achieved by our group. It was also shown that hydrophilic carotenoids have much higher electron-scavenging (antioxidant) potential than their hydrophobic counterparts.

Cyclodextrins (CD) are known biocompatible oligosaccharides, that have been applied in many fields of chromatography, environmental chemistry and also as food additives and complexing agents. Until the year 2000 there were no studies in connection with carotenoids that would reveal the real interaction between CDs and carotenoids. CDs were used as solubilizing agents, simply mixed with carotenoids in different proportions. Later it was found that carotenoids without cyclic end groups at least on one end (eg. lycopene or bixin) could form 1:1 inclusion complexes which are more stable than the native carotenoids. We found that cyclic end-groups cannot enter the relatively apolar cavities of CDs

because of their size, but 3-4 CD molecules surround each end-group and bound there through secondary interactions. A lot of CD derivatives were tested with various carotenoids and the most successful formulations were the RAMEB (randomly methylated β -CD) complexes of capsanthin, capsorubin and lutein. The major drawback of these nanocapsulated carotenoids is that they contain a relatively high percentage (95%) of CD which is required to maintain their complexation ability and the water solubility of the complexes. The aqueous solution of these complexes are stable over months, no aggregation can be observed, and the complexation is not pH dependent. The RAMEB-Lutein complex has been recently found to facilitate the incorporation of lutein in neurons.

Carotenoid glycosides occur in Nature as constituents of cell membranes of certain heat-resistant microorganisms. These compounds, also called thermoxanthins, are slightly more hydrophilic than simple carotenoids, however, their amphiphilic structure is noteworthy. The length of the thermoxanthins is equal to the width of the phospholipid bilayer, and they are incorporated into the cell membrane modifying its properties. This particular behaviour of thermoxanthins is believed to be partially responsible for the heat resistance of the *Thermus* species (Fig. 2.).

For the chemical synthesis of carotenoid glycosides only a few methods have been published: direct glycosylation of carotenoid alcohols using the classical Königs-Knorr procedure and total synthesis starting from 3-hydroxy- β -ionone. Glycosides of astaxanthin were also prepared by a biosynthetic process.

Mimetics of natural thermoxanthins were prepared by the generation of dications from β -carotene or isozeaxanthin, which were treated with appropriate sugar derivatives as nucleophiles to produce mono- and dithioglycosides. The most successful reaction, to synthesize a thioglycoside in this case, can be seen on Figure 3. After deprotection partially water-soluble thermoxanthin mimetics could be obtained. With this method CDs could be also coupled to carotenoids in the future.

In a similar way sulphur containing amino acids can be coupled to carotenoids in good yields. With *N*-acetylcysteine as a nucleophile the products obtained are carotenoid-cysteine conjugates in which the amino acid moiety binds to the carotenoid via sulphur. The water dispersibility of the products can be increased by deprotection of the amino group to obtain **8** (Fig. 4).

Polyethyleneglycol (PEG) conjugates of a wide range of biomolecules are known (especially peptides), however, no covalently-bound PEG-carotenoid conjugates have been synthesized before. The hydrophilic PEG conjugates usually have better pharmacokinetic behaviour and, in general, are more efficient in drug targeting. There are examples of carotenoid-PEG dispersions in the literature which enhance the bioavailability of carotenoids. PEG conjugates change the osmotic homeostasis

much less than ionic compounds. Furthermore, the water solubility of PEG conjugates is independent of pH. If the PEG moiety is connected to the carotenoid through a relatively labile bond, which can be cleaved under physiological conditions, the PEG will serve solely as an indifferent, polar carrier for carotenoids.

Carotenoid-PEG esters and diesters were synthesized from several carotenoid succinates with polyethyleneglycols of different chain length (tetraethyleneglycol (TEG), octaethyleneglycol (OEG), PEG-550 monomethyl ether (mPEG-550)) (Fig. 5.). The same way carotenoid dimers and trimers were synthesized, which have a PEG spacer between the carotenoids, with good yields (Fig. 6.).

The water dispersibility of the products was compared and found, as expected, to be proportional with the PEG content of the conjugates. Although the conjugation via ester bond makes these compounds susceptible to hydrolysis (eg. by pancreatic secretions), it might as well be an advantage that they are regenerated to the parent hydroxy-carotenoids under physiological conditions.

Preliminary studies showed elevated antioxidant activity of some PEG-carotenoid ester conjugates in H₂O₂ induced oxidative stress assays.

Recently, we introduced azide-alkyne click chemistry to the field of carotenoid synthesis. After optimization of the reaction conditions, PEG azides could be coupled to carotenoid derivatives bearing an alkyne moiety. This method seems to work well with carotenoids (Fig. 7.), so it could be used in the future to synthesize not only carotenoid-PEG conjugates, but conjugates with other bioactive molecules.

Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók

TAKÁCS Attila, FARKAS Roland, KISS Mercédesz, PETZ Andrea, CSÓK Zsolt és KOLLÁR László*

Pécsi Tudományegyetem, Szervetlen Kémiai Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6.

1. Bevezetés

Korábbi, magyar nyelven is megjelent összefoglaló munkáinkban már bemutattuk, hogy az átmenetifém-komplexek homogén katalizátorként történő alkalmazása a szintetikus kémia különböző területein, így a biológiai fontosságú vegyületek szintézisében is egyre nagyobb szerepet kap.¹ 2004-ben és 2007-ben, a Magyar Kémiai Folyóiratban megjelent közleményeinkben,^{2,3} az egyik legfontosabb, szintetikus építőelemként használható 'kismolekula', a szén-monoxid alkalmazása állt a középpontban. Ily módon a különböző típusú, *átmenetifém-komplexek által katalizált karbonilezési reakciók* alkalmazására mutattunk be néhány jellemző példát. A több mint 70 éve ismert hidrofornilezési reakció mellett alkoxikarbonilezési, hidrokáboxilezési, aminokarbonilezési reakció, karbonilatív kapcsolási és Pauson-Khand reakció szintetikus alkalmazásával foglalkoztunk, melyek segítségével rendre változatos szerkezetű aldehidek, észterek, karbonsavak, karbonsav-amidok, nyíltláncú és ciklusos ketonok állíthatók elő.

Jelen közleményünkben egyetlen karbonilezési reakció-típusra összpontosítunk: az utóbbi években, a *palládium-katalizált homogénkatalitikus amino-karbonilezési reakciók vizsgálata területén született saját eredményeinket* kívánjuk összefoglalni. E helyen kizárólag kutatómunkánk szintetikus vonatkozásainak fenti szűkebb területével foglalkozunk. Sem más típusú szelektív szintézisek és azok termékeinek további (pl. analitikai célú) vizsgálata, sem a platina-, palládium- és ródiumpalládium-komplexek előállítása és homogénkatalitikus reakciókban történő alkalmazása, mechanizmus-vizsgálata területén született eredményeink nem találhatók meg ebben az összefoglalóban.

Célunk csupán a reakciók szintetikus vonatkozásainak bemutatása; a reakciók mechanizmusának, a katalitikus ciklus jellemző lépéseinek tárgyalása meghaladja e közlemény kereteit. Részletesebben foglalkozunk a 2007. után megjelent munkáink elemzésével; a 2000-2007. között megjelent fontosabb munkáinkra csupán mint előzményekre hivatkozunk.

2. Modellvegyületekkel végzett aminokarbonilezési reakciók

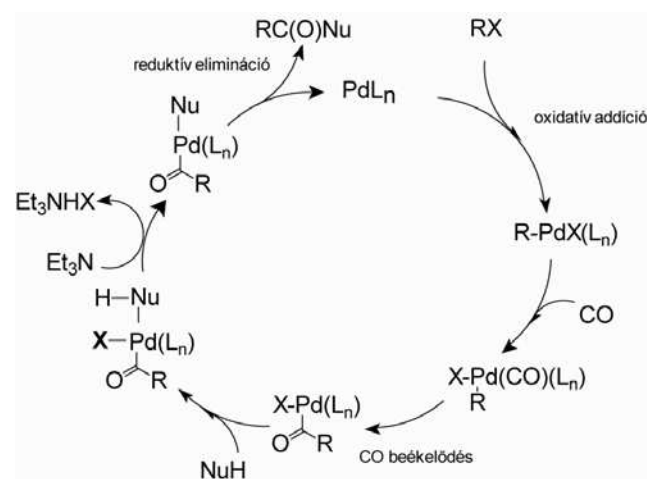
A különböző átmenetifém-katalizált (homogénkatalitikus) reakciók a szintetikus szerves kémia olyan új eszközei, amelyek alapjaiban változtatták meg a kémiai szintézisekről vallott elképzeléseinket.

Egy-egy többlépéses szintézis tervezésénél ma már szinte elképzelhetetlen, hogy valamilyen jó hozamot és kiemelkedő

szelektivitást biztosító homogénkatalitikus reakcióval ne számolnánk. Az aminokarbonilezési reakció is ebbe a körbe tartozik. Alkalmazásával elérhető, hogy különböző vegyületek karbonsavamid-csoportjait ne átrendezési vagy lebontási reakciók segítségével, hanem jód-aromásból vagy jód-alkénekből — a főleg korábban elterjedten használt aril-triflátok és enol-triflátok szintetikus analogonjaiból — szén-monoxid és valamely amin segítségével építsük fel.^{4,5} A két jódtartalmú szubsztrátum aminokarbonilezési reakciója között szembeötlő a különbség: míg az esetek döntő többségében a jódarkének kemoszpecifikus reakcióban karbonsavamidokat adnak, addig a jódaromásos esetekben — már atmoszférikus szén-monoxid nyomás alkalmazása mellett is — mindig számolnunk kell a kettős szén-monoxid beépülésének eredményeképpen 2-keto-karbonsavamidok keletkezésével is.

2.1. Egyszerű jód-aromások, valamint jód-heteroaromások különböző N-nukleofilek jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezési reakciói

Korábbi, karbonilezési reakciók területén végzett munkáink alapján megállapítottuk, hogy az elterjedten használt trifloxi távozó csoportnál előnyösebben használhatók a megfelelő jód-származékok (jód-aromások, jód-alkének).⁶⁻¹² Nem csupán a fluor-tartalmú távozó csoport kerülése, hanem a jóval egyszerűbb izolálási technikák, a 'tisztább', nagyobb hozamú reakciók is a jódszármazékok alkalmazása mellett szólnak.



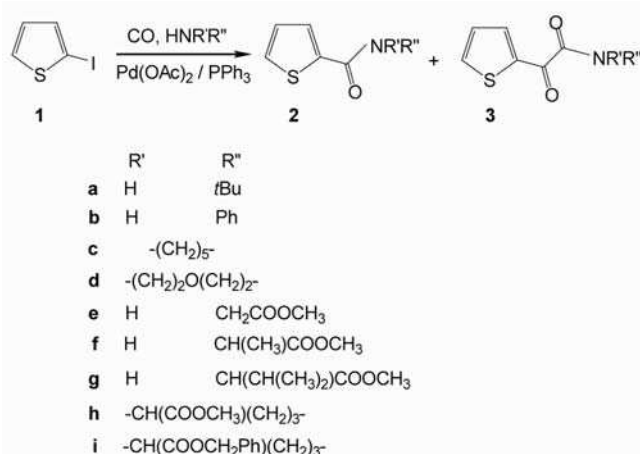
1. Ábra. A különböző nukleofil ágensek (NuH, aminokarbonilezési reakciók esetében primer vagy szekunder aminok) jelenlétében lejátszódó palládium-katalizált karbonilezési reakciók leegyszerűsített katalitikus ciklusa.

Az aril/alkenil-halogenidek (jodidok vagy bromidok) homogénkatalitikus karbonilezésének leegyszerűsített

* Tel.: 72-503600; fax: 72-501518; e-mail: kollar@ttk.pte.hu

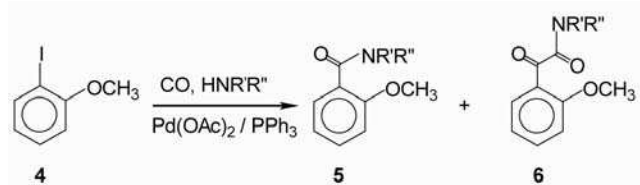
katalitikus ciklusa az 1. ábrán látható. A halogénszármazék Pd(0) komplexre történő oxidatív addícióját a szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése, majd Pd-R kötésbe történő beékelődése követi. Az így keletkezett palládium(II)-acil komplex — a nukleofil (NuH) palládiumon történő támadása, valamint a HX tercier amin hatására történő eliminációja után — amido-acil-palládium(II) intermediterré alakul, melynek redukzív eliminációja a karbonsavamid terméket a katalitikus ciklus 'indító' Pd(0) komplexét (PdL_n) adja.

Az egyszerű jód-aromásokkal és jód-szubsztituált *N*-heterociklusos vegyületekkel végzett aminokarbonilezési reakciók után^{13,14} megvizsgáltuk a 2-jód-tiofén (1) reakcióját. Különböző szerkezetű primer (a, b, e, f, g) és szekunder (c, d, h, i) aminokat alkalmazva megállapítottuk, hogy a várt karbonsavamid (2) mellett már atmoszférikus szén-monoxid nyomáson is megfigyelhető a két szén-monoxid beékelődésével keletkező 2-keto-karbonsavamid (3) típusú termék megjelenése (2. ábra).¹⁵ (Meg kell jegyeznünk, hogy a további ábrákon terjedelmi korlátok miatt az aminok felsorolásától eltekintünk. Az esetek többségében az aminok a 2. ábrán megadottak voltak.)



2. Ábra. 2-Jód-tiofén aminokarbonilezése.

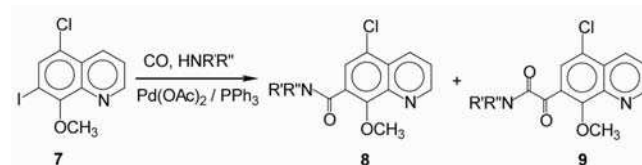
Hasonló kemoselektivitás figyelhető meg 2-jód-anizol (4) aminokarbonilezési reakciója kapcsán is (3. ábra).¹⁶ A szén-monoxid nyomás kemoselektivitásra gyakorolt hatása különösen látványos ebben az esetben: az atmoszférikus nyomáson kapott karbonsavamid (5)/ketokarbonsavamid (6) arány 92/8, míg 40 bar nyomáson 20/80.



3. Ábra. 2-Jód-anizol aminokarbonilezése.

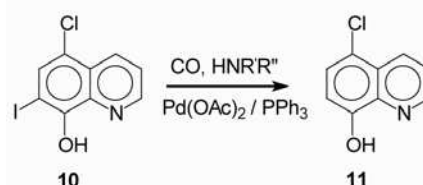
A klór- és jód-szubsztituens egyaránt tartalmazó kinolinszármazék (7) esetében igazolható, hogy kizárólag a jód-arén szerkezeti részlet oxidatív addíciójával kell számolnunk, a reakció gyakorlatilag kemospécifikusnak tekinthető.¹⁷ A szubsztrátum *N*-koordinációjának, azaz ligandumként történő viselkedésének fontosságát jelzi, hogy

a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező 9 aránya még 60 bar szén-monoxid nyomáson is 10% alatt marad (4. ábra).



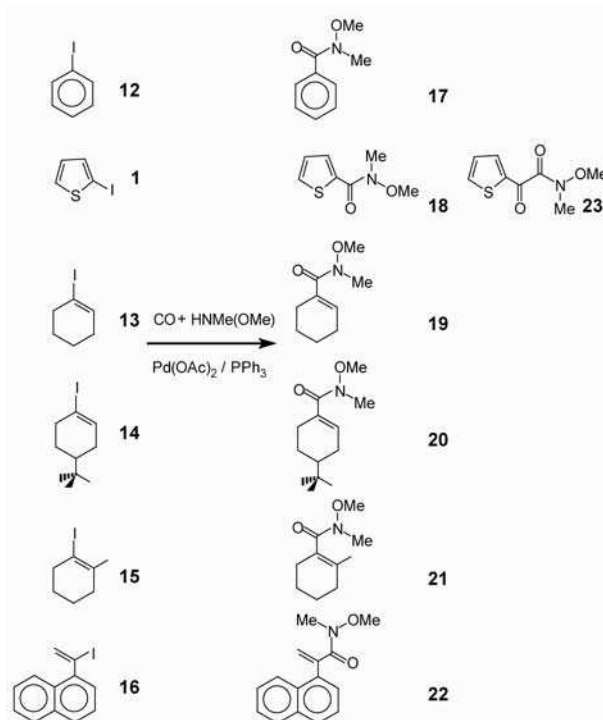
4. Ábra. 8-Metoxi-5-klór-7-jód-kinolin aminokarbonilezése.

Amennyiben a 8-OH csoportot nem védjük metil- vagy benziléter formájában (10), a 7-jód szubsztituens szelektív hidrogenolízise játszódik le 11 keletkezése közben (5. ábra). A bonyolult katalitikus ciklus részletezése nélkül elmondható, hogy a hidrogént a primer vagy szekunder aminok szolgáltatják, miközben karbamid (vagy oxálsav-diamid) típusú termékeket képeznek, azaz aminokarbonilezés játszódik le. A reakció mechanizmusának alapos vizsgálata alapján megállapítható, hogy az aril-palládium komplex hasításában az *ortho* pozícióban levő fenolos OH csoportnak kulcsszerepe van.



5. Ábra. 8-Hidroxi-5-klór-7-jód-kinolin reakciója aminokarbonilezési körülmények között.

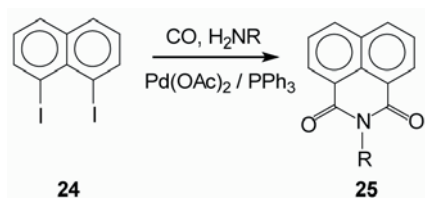
Azalkalmazható *N*-nukleofilekkörének kiterjesztésesorán már a fentiekben megállapítottuk, hogy egyszerű aminok mellett aminosav-észterek is használhatók. *O*-Metil-hidroxilamint



6. Ábra. Weinreb-amidok szintézise aminokarbonilezési reakcióban.

alkalmazva aminokarbonilezési reakcióban kitűnő hozammal izoláltuk mind aril-jodid, mind jód-alkén szubsztátumok esetében a szintetikus kémia számos területén használható változatos szerkezetű Weinreb-amidokat (**17-22**) (6. ábra).¹⁸

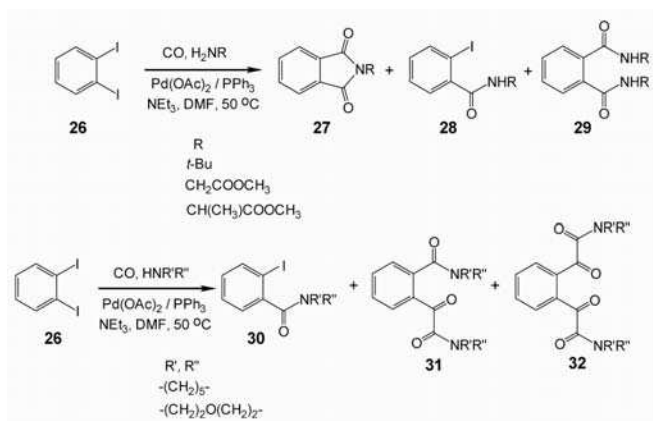
Míg szekunder aminokkal a megfelelő 1,8-dikarbonsavamidok, primer aminokkal dikarbonsav-imidek (**25**) állíthatók elő 1,8-dijód-naftalin (**24**) felhasználásával (7. ábra).¹⁹



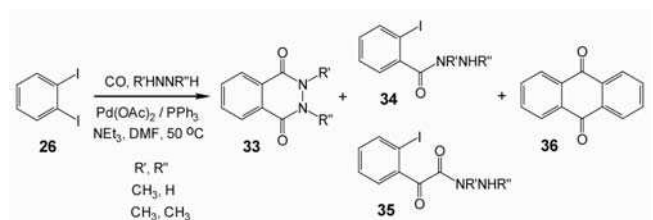
7. Ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése.

1,2-Dijód-benzol (**26**) aminokarbonilezési reakciója esetén — bár a reakciókörülmények változtatásával kitűnő kemoszelektivitások érhetők el — jóval több termék megjelenésével számolhatunk: primer aminok alkalmazása esetén az *N*-alkil-ftalimid (**27**) mellett keletkezik a mono- (**28**) és a dikarbonsav-amid (**29**) is (8. ábra). Szekunder aminok alkalmazása esetén, különösen a szén-monoxid parciális nyomásának növelésével, a monoamidok (**30**) mellett előtérbe kerül a 'kettős CO-beékelődéssel' keletkező ketokarbonsavamidok (**31, 32**) képződése is.²⁰

Az *orto* pozícióban elhelyezkedő két jód-szubsztituens lehetőséget kínál hidrazinokkal végzett gyűrűzárási reakcióra. A céltermékként várható 1,2,3,4-tetrahidroftalazin-1,4-dion származékok (**33**) ugyan izolálhatók, de a reakció komplex elegyet eredményez, melyben megtalálható a hidrazid (**34**), a ketohidrazid (**35**) származék mellett az *N*-nukleofil felhasználását nem igénylő antrakinon (**36**) is (9. ábra).

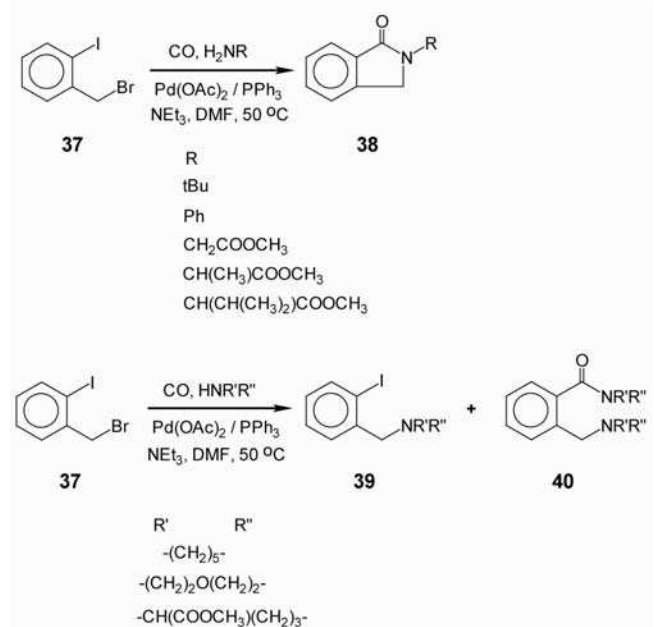


8. Ábra. 1,2-Dijód-benzol aminokarbonilezési reakciói.



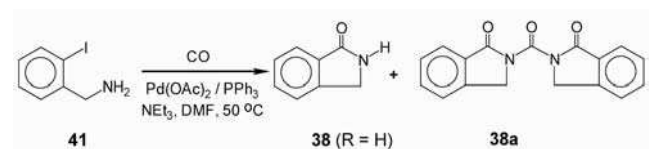
9. Ábra. 1,2-Dijód-benzol hidrazinokarbonilezési reakciói.

2-Jód-benzil-bromid szubsztátummal először az alkalmazott primer amin benzilezése játszódik le, majd az így keletkezett szekunder amin intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban *N*-szubsztituált izoindolinon származékokat (**38**) eredményez. Mivel szekunder aminok benzilezése során tercier aminok (**39**) keletkeznek, a jód-areń egyszerű aminokarbonilezése játszódik le, **40** típusú termékek keletkezése közben (10. ábra).²¹



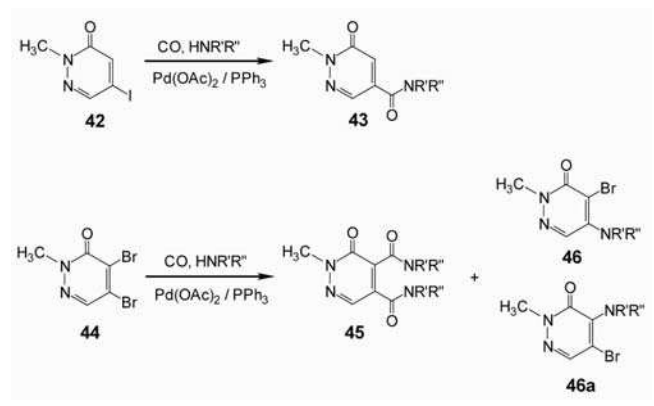
10. Ábra. 2-Jód-benzil-bromid aminokarbonilezése.

A jód-benzilaminnal végzett reakcióban a várt izoindolinon (**38**) mellett megjelenik annak karbonilezett (**38a**) terméke is (11. ábra).



11. Ábra. 2-jód-benzilamin intramolekuláris aminokarbonilezése.

Jód- és bróm-szubsztituált piridazonok (**42, 44**) jó hozammal a megfelelő mono- és diamidokká alakíthatók. A dibrom-származék esetén — a katalízis körülményeinek

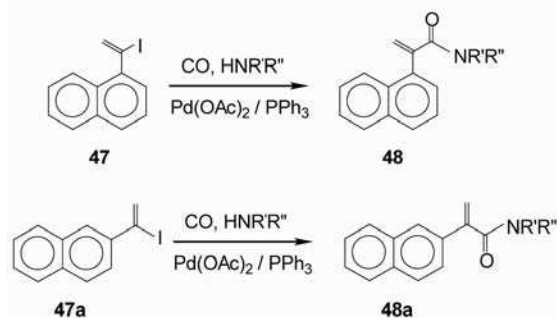


12. Ábra. Piridazonon származékok aminokarbonilezése.

megfelelő megválasztásával — izolálható mennyiségben keletkezik **45** és **46** regioizomer is (12. ábra).²²

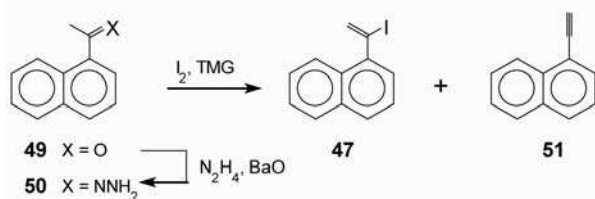
2.2. Egyszerű jód-alkének aminokarbonilezési reakciói

Vinilidén típusú α -naftil- és β -naftil-jód-alkének (**47**) kitűnő kemoselektivitással a megfelelő telítetlen karbonsavamidokká (**48**) alakíthatók aminokarbonilezési reakcióban (13. ábra).²³



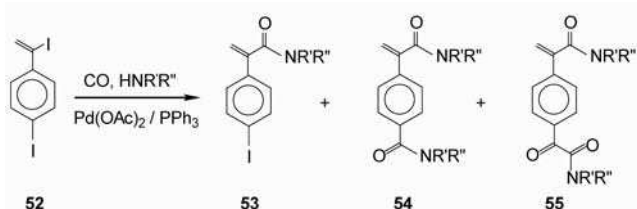
13. Ábra. Naftil-jód-alkének aminokarbonilezése.

Általában elmondható, hogy a jód-alkének, így a fenti származékok is — könnyen elérhető szintetikus építőelemek, hiszen a megfelelő ketonból (**49**) annak hidrazonján (**50**) keresztül jó hozammal előállíthatók. A jód-alkének képződését gyakran a hidrogénjodid eliminációjával magyarázható alkin (**51**) keletkezése kíséri (14. ábra).



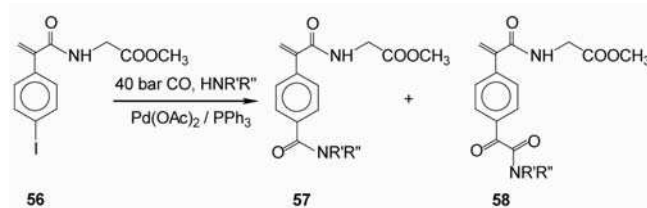
14. Ábra. 1-Jód-1-(1'-naftil)-etén előállítása.

A jód-alkén és a jód-arén szerkezeti részlet egyaránt tartalmazó, 4-jód-acetofenonból nyerhető **52** származék esetében könnyen megállapítható a két funkciós csoport reaktivitásának különbsége: míg enyhe reakciókörülmények között döntően **53**, nagy szén-monoxid nyomáson két, illetve három CO beépülésével **54** és **55** keletkezik (15. ábra).²⁴



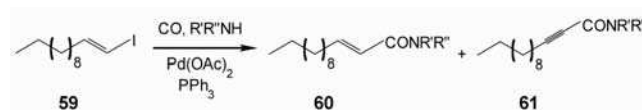
15. Ábra. 1-(4'-jódfenil)-1-jód-etén aminokarbonilezése.

A funkciós csoportok palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban mutatott nagy reaktivitáskülönbsége lehetővé teszi 2-(4-jód-fenil)-akrilamidok (pl. **56**) szelektív szintézisét, majd erősebb reakciókörülmények között a 4-pozícióban tetszőleges karboxamid (**57**), illetve ketokarboxamid (**58**) funkciós csoport kialakítását (16. ábra).



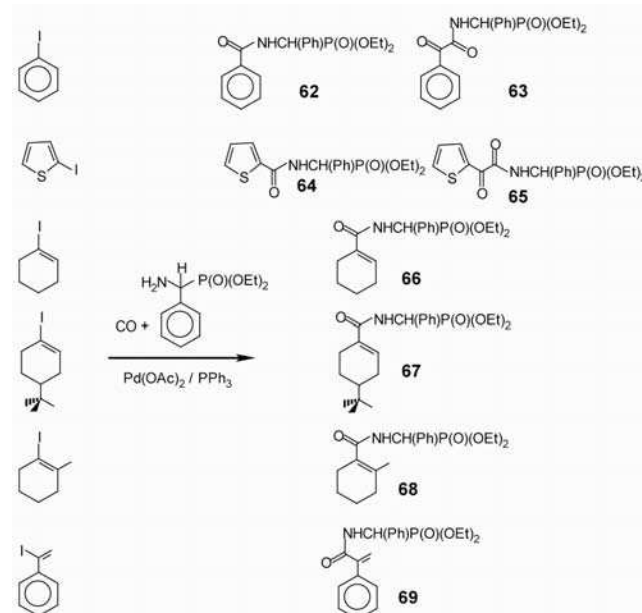
16. Ábra. 'Vegyes' dikarbonsavamidok előállítása aminokarbonilezési reakciókban.

Páros szénatomszámú aldehidből (pl. dodekanalból) hidrazonon keresztül előállítható a megfelelő jód-alkén (**59**), melynek aminokarbonilezése lehetővé teszi eggyel nagyobb szénatomszámú telítetlen karbonsavamidok (**60**, **61**) egyszerű szintézisét (17. ábra).²⁵



17. Ábra. *transz*-1-Jód-1-dodecén aminokarbonilezése.

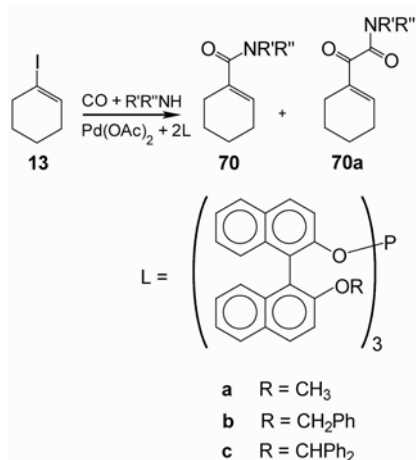
Jód-alkének aminokarbonilezése esetén is bizonyítottuk, hogy az *N*-nukleofil szerkezete széles körben változtatható. Gyakran használt modell-szubsztrátumok aminokarbonilezhető aminobenzil-foszfónát jelenlétében. Jód-arének a biológiai és szintetikus fontosságú amid és 2-ketoamid (**62** és **63**; **64** és **65**) különböző arányú elegyét szolgáltatják, míg jód-alkének esetében kizárólag az egyszeres CO beépüléssel keletkező amidok (**66-69**) keletkezése figyelhető meg (18. ábra).²⁶



18. Ábra. Dietil- α -amino-benzilfoszfónát mint *N*-nukleofil alkalmazása jód-aromás és jód-alkének aminokarbonilezési reakcióiban.

A katalizátor szerkezetének fontosságára hívja fel a figyelmet a foszfin ligandum (leggyakrabban valamilyen triarilfoszfin (pl. PPh_3)) triarilfoszfittal történő helyettesítése. A 19. ábrán látható binaftil-vázis triarilfoszfitból és palládium(II)-acetáttól 'in situ' kialakított katalizátorrendszerrel elérhető, hogy az egyébként legfeljebb nyomokban megfigyelhető

ciklohexen-1-il-glioxilamidok (**70a**) a megfelelő karbonsavamidokkal (**70**) összemérhető mennyiségben keletkezzenek.²⁷

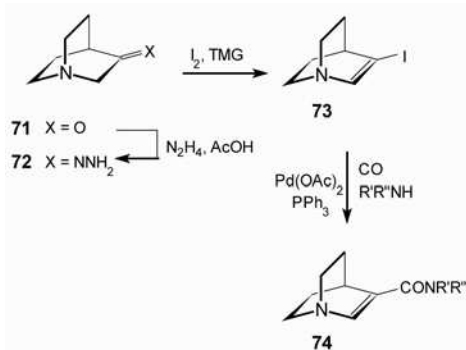


19. Ábra. 1-Jód-ciklohexén kettős karbonilezési reakciója foszfítok mint ligandumok jelenlétében.

3. Bonyolultabb alapvázak funkcionalizálása aminokarbonilezési reakciókkal

3.1. Jód-alkén szerkezeti elemet tartalmazó kinuklidin és kámfén származékok aminokarbonilezési reakciói

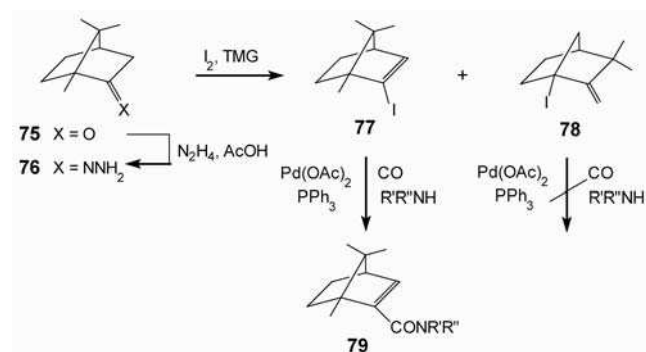
Kinuklidinonból (**71**) kiindulva a hidrazon-származékon (**72**) keresztül jó hozammal nyerhető a 3-jód-2-kinuklidén (**73**), melynek aminokarbonilezési reakciója kemoszelektív reakcióban, teljes átalakulással a megfelelő karbonsavamidokat (**74**) eredményezi (20. ábra).²⁸



20. Ábra. 3-Jód-2-kinuklidén előállítása és aminokarbonilezése.

A kámfor (**75**) hasonló reakción sorban történő átalakítása jelentősen különbözik. A hidrazon (**76**) jódal és tetrametilguanidinnel (TMG) végzett reakciója két terméket eredményez: a várt 2-jódbornén származékot (**77**), melynek aminokarbonilezése kitűnő hozammal, melléktermékek keletkezése nélkül megvalósítható. A Wagner-Meerwein átrendezési reakcióban keletkező 1-jód-kámfén származék (**78**), amely a jódot hídfo-szenatomon hordozza, semmiféle reaktivitást nem mutatott erőlyesebb reakciókörülmények között sem (21. ábra).²⁸ A két jódszármazék palládium-katalizált reakcióban való reakciókészsége oly mértékben különbözik, hogy **77** és **78** elegyének reakciójában

kizárólag **79** amidok keletkeznek, a **78** származék oszlopkromatográfiás elválasztása akár ebben a fázisban is kényelmesen megoldható.

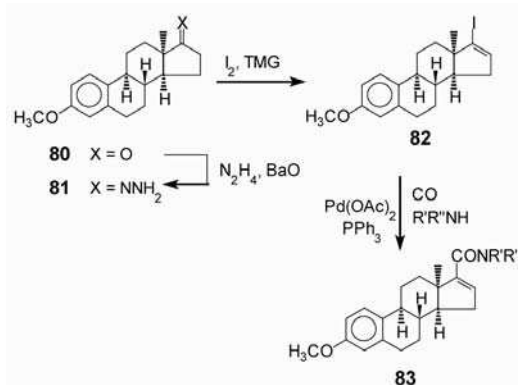


21. Ábra. Kámfor-alapú jód-alkének és aminokarbonilezési reakcióik.

3.2. Jód-alkén szerkezeti elemet tartalmazó szteroidok aminokarbonilezési reakciói

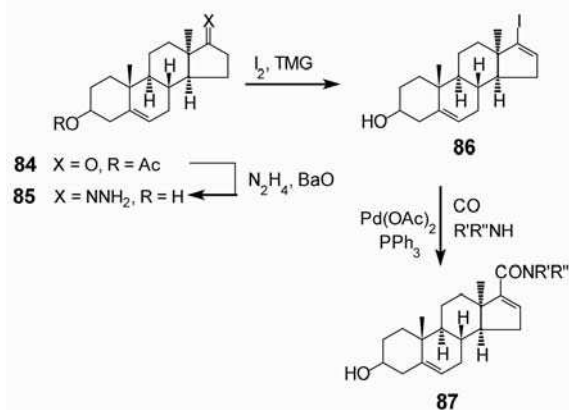
A szteránvázás jód-alkének — elsősorban 17-jód-16-alkének — korábbi karbonilezési reakcióinak nyomán¹² arra kerestük a választ, hogy a 'nem-természetes' alapvázak esetén milyen módon valósítható meg a karbonsavamid funkciós csoport kialakítása. A különböző pozíciókban (így elsősorban a 17-helyzetben) kialakított karbonsavamidok azért jelentősek, mert ebben a vegyületcsaládban számos hatásos 5 α -reduktáz inhibitor sajátosságú vegyület található. A szerkezet—hatás összefüggések vizsgálata szempontjából rendkívül fontos a C/D gyűrű anelláció hatásának vizsgálata mind az ösztránvázás, mind az androsztánvázás vegyületek sorában.

Epiösztrom metiléterből (**80**) kiindulva állítottuk elő a 17-jód-3-metoxi-13 α -epiösztrom-1,3,5(10),16-tetraént (**82**), melynek aminokarbonilezési reakciója a megfelelő 17-karbonsavamid származékokat (**83**) adja 80-88%-os izolált hozammal mind egyszerű aminokkal, mind aminosav észterekkel (22. ábra).²⁹ Ily módon rendkívül egyszerű úton oldható meg a különböző szteroid-aminosav (szteroid-oligopeptid) konjugátumok szintézise.



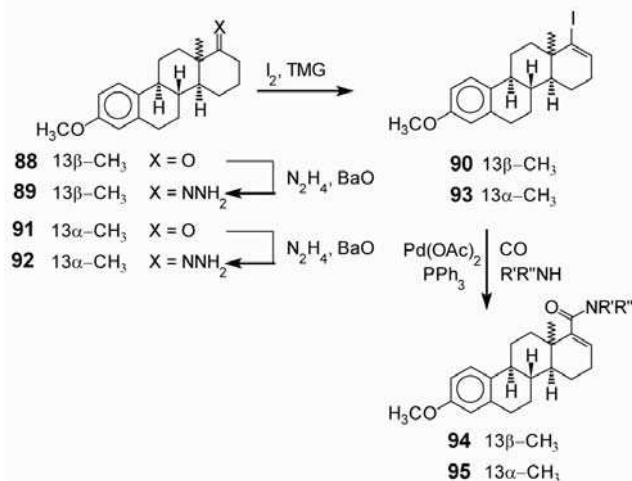
22. Ábra. 13 α -Epiösztrom átalakítása 17-jód-16-én származékká és aminokarbonilezése.

A fentiekhez hasonlóan kitűnő izolált hozamok mellett alakíthatjuk át a 3 β -acetoxi-13 α -androszt-5-en-17-on (**84**) kiindulási anyagot a megfelelő karbonsavamidokká (**87**) (23. ábra).³⁰



23. Ábra. 13 α -Epiandrosztán származék átalakítása 17-jód-16-én származékká és aminokarbonilezése.

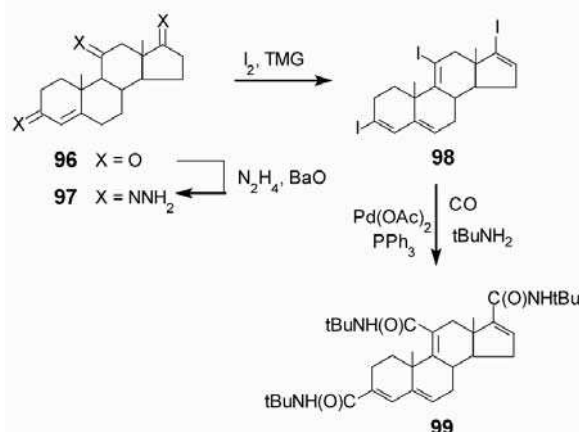
A szisztematikus szerkezet-vizsgálatok sorában kézenfekvő lépés a jód-alkén szerkezeti részletet tartalmazó D-homo-származékok átalakítása. Mind a 13 β ('természetes'), mind a 13 α ('nem-természetes') epimer esetében sikeresen valósítottuk meg valamennyi karbonsavamid szintézisét a fenti keton-hidrazon-jód-alkén-amid reakciósort alkalmazva. A 17 α -jód-17-én származékok reaktivitását vizsgálva azonban jelentős különbséget tapasztaltunk a 13 β (**90**) és a 13 α (**93**) epimerek között: míg a 13 β epimer — az öttagú D-gyűrűs származékokhoz hasonlóan — könnyen a megfelelő 17 α -karbonsavamidokká alakítható, a 13 α -17 α -jód-17-én epimer aminokarbonilezése csak nagyobb (40 bar) szén-monoxid nyomás alatt játszódott le teljes átalakulással (24. ábra).³¹



24. Ábra. 13 α - és 13 β -D-homo-5 α -androsztán átalakítása jód-alkén származékokká és azok aminokarbonilezése.

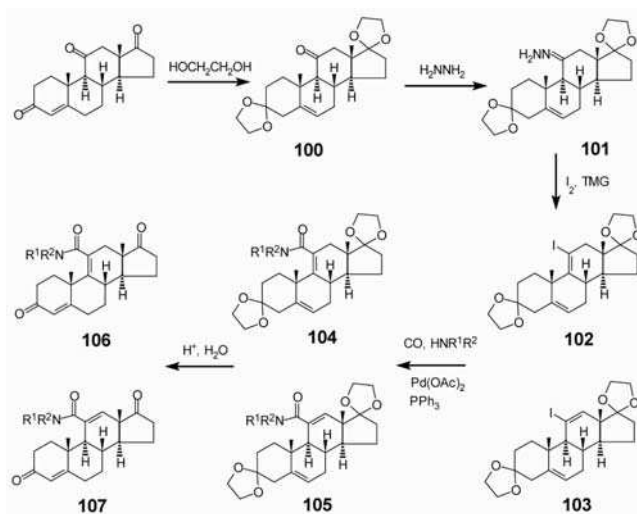
Az adrenoszteron (**96**) mindhárom, különböző módon gátolt keto-csoportja átalakítható a megfelelő jód-alkén funkció csoporttá, azaz egyszerűen elérhető a 3,11,17-trijód-androszta-3,5,9(11),16-tetraén (**98**). Egyszerűbb primer és szekunder aminokkal (pl. *tert*-butilammal) a trikarbonsavamidhoz (**99**) jutunk (25. ábra).

Egyszerű védőcsoport alkalmazási (pl. ketálképzési) reakciókban elérhető a fenti trion (**96**) 3-as és 17-es pozíciójában levő keto-csoportok dioxolán-gyűrű formájában történő védelme, majd a 11-keto-csoport 11-jód-9(11)-én



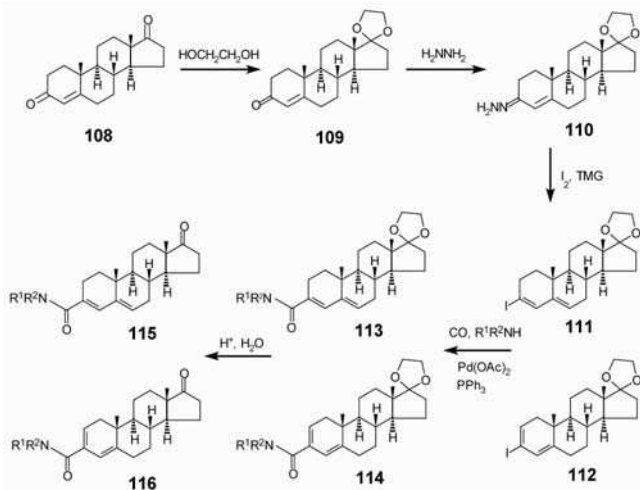
25. Ábra. Adrenoszteron átalakítása a megfelelő trijód-származékká és aminokarbonilezése.

származékká alakítása (**102**). (Kis mennyiségben, de keletkezik ennek izomerje (**103**) is.) A **102** vegyület Pd(0) komplexre történő oxidatív addíciója, majd a CO beékelődése olyan nagy reaktivitású Pd(II)-acil-komplexet eredményez, mely valamennyi vizsgált aminnal az amid célmolekulát (**104** (főtermék), **105**) adja (26. ábra).³² A védőcsoportok eltávolítása olyan 11-karboxamid-3,17-dion származékokat (**106** (főtermék), **107**) eredményez, amelyek további szintézisek intermedierjei.

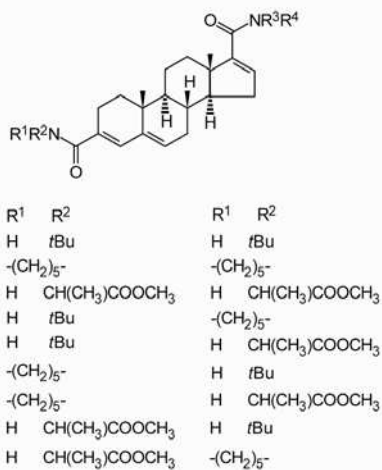


26. Ábra. 11-Karboxamido-3,17-dion származékok kialakítása adrenoszteron kiindulási anyag alkalmazásával.

Hasonló reakciók alkalmazásával elérhető az egyik legszélesebb körben alkalmazott androsztánvázis származék, az androszta-4-én-3,17-dionból ('endion') kiinduló szelektív aminokarbonilezés. A 17-keto csoport védelme után a fent vázolt keton-hidrazon-jód-alkén úton elérhető a **111** származék, amely ismert módon amidá (**113**) alakítható. Ennek hidrolízise eredményezi a 17-keton származékot (**115**), mely további reakciók (pl. jód-alkénon keresztül további 'vegyes' amidok szintézisének) intermedierje (27. ábra).³ A reakciósor alkalmazhatóságát jól jelzi, hogy három kiválasztott aminnal (*tert*-butilamin, piperidin, alanin metilészter) mind a 9 lehetséges diamid szintézise megvalósítható (28. ábra).



27. Ábra. 3-Karboxamido-17-on származékok kialakítása androszta-4-én-3,17-dion kiindulási anyag alkalmazásával.



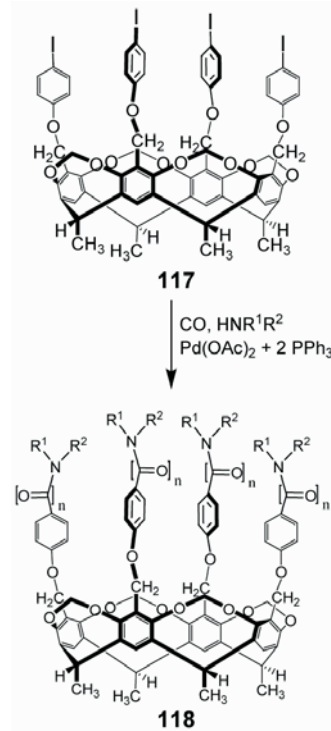
28. Ábra. Androszta-4-én-3,17-dion alapú 'vegyes' dikarbonsavamidok.

3.3. Kavítandók funkcionálizálása aminokarbonilezési reakcióban

A kavítandók a 'gazda-vendég' ('host-guest') kémiában használt befogadó vegyületek. A 29. ábrán látható tetrajód-származék (117) az üreg ('kehely') méretének, a molekula alakjának változtatása szempontjából kulcsvegyületnek bizonyult. Számos homogénkatalitikus reakció mellett az aminokarbonilezés is jól használható a molekula felső peremének továbbépítésére. A reakció érdekessége, hogy kizárólag tetrakarbonsavamid (118, $n=1$), illetve tetra(ketokarbonsavamid) (118, $n=2$) keletkezik egyszeres, illetve kettős CO-beékelődéssel. Az a tény, hogy különböző molarányok esetén nem amid és ketoamid funkciós csoportokat tartalmazó vegyületek statisztikus elegye képződik, arra utal, hogy a négy palládium-centrum 'kommunikál' egymással, azaz a katalízis 'Pd₄' szerkezeti egységeken keresztül valósul meg.³⁴

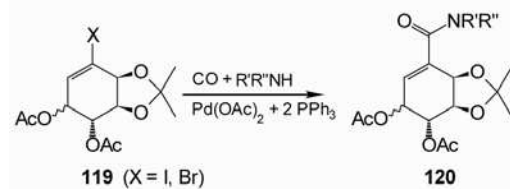
3.4. Bróm-alkén funkciós csoportot tartalmazó monoszacharidok funkcionálizálása

Jód-alkén- és bróm-alkén szerkezeti elemet tartalmazó monoszacharid származékok (védőcsoportokkal ellátott



29. Ábra. Tetrajód-kavítand származék aminokarbonilezése.

jód- és bróm-ciklohexéntetraolok) aminokarbonilezése arra mutatott rá, hogy nemcsak a jód-alkének, hanem az aktivált bróm-alkének is a megfelelő amidokká alakíthatók. (Hasonló jelenség figyelhető meg az aktivált bróm-areének esetében is. (2.1. fejezet, 12. ábra)) 119 (X=Br) mindkét epimerjének aminokarbonilezési reakciója összemérhető reakcióidőben a megfelelő amid-epimert (120) eredményezi (30. ábra).³⁵



30. Ábra. Jód- és bróm-ciklohexéntetraolok aminokarbonilezése.

4. Összefoglalás

A jód-aromás és jód-alkén származékok a hasonló szerkezetű triflátok (aril-triflátok, illetve enol-triflátok) jól alkalmazható helyettesítői különböző homogénkatalitikus reakciókban, így palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban is. Az e területen közölt munkáinkban bizonyítottuk, hogy az aminokarbonilezés szintetikus kémiailag szempontból is jól használható alapreakció, melynek segítségével különböző alapvázakon (egyszerű aromások és alkének, heteroaromások, szteroidok, monoszacharidok, kavítandók) egyszerű eszközökkel, szelektív reakcióban karbonsavamid funkciós csoport alakítható ki. Az aminokarbonilezés (és a hidrazinokarbonilezés) — megfelelő szubsztátumok alkalmazásával — gyűrűzárással is megvalósítható laktámok, izoindolinonok, tetrahydroftalazinok jó hozammal történő előállításában. Rámutatunk, hogy a katalizátor szerkezetének (az 'in situ' katalizátor összetételének)

megváltoztatása jelentős hatással lehet a reakció kemoszelektivitására.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak az OTKA (CK 78553), valamint a TÁMOP 4.2.1.B-10/2-KONV-2010-0002 támogatásért.

Hivatkozások

- Kollár, L. *Magyar Kém. Lapja* **2000**, *10*, 387-391.
- Skodáné Földes, R.; Kollár, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2004**, *109-110*, 21-28.
- Skodáné Földes, R.; Kollár, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2007**, *113*, 169-176.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
- Arcadi, A. *Carbonylation of Enolizable Ketones (Enol Triflates) and Iodoalkenes* (Chapter 9) in *Modern Carbonylation Methods* (Ed. Kollár, L.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 223-250
- Kollár, L.; Szarka, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4467-4468.
- Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2134-2136.
- Skoda-Földes, R.; Székelyi, Z.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415-3418.
- Szarka, Z. Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5253-5257.
- Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 739-741.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
- Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* 4095-4129.
- Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10372-10378.
- Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051-12056.
- Takács, A.; Petz, A.; Jakab, B.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 590-594.
- Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2009**, *30*, 1534-1548.
- Takács, A.; Szilágyi, A.; Ács, P.; Márk, L.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2402-2406.
- Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4479-4483.
- Takács, A.; Ács, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 983-987.
- Marosvölgyi-Haskó, D.; Petz, A.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9122-9128.
- Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1036-1040.
- Takács, A.; Czompa, A.; Krajsowszky, G.; Mátyus, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* (beküldve)
- Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4795-4800.
- Szilágyi, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4484-4489.
- Takács, A.; Ács, P.; Farkas, R.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9874-9878.
- Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8726-8730.
- Carrilho, R. M.; Pereira, M. M.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 204-207.
- Horváth, L.; Petz, A.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 54-60.
- Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, *73*, 669-675.
- Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.
- Takács, A.; Ács, P.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2010**, *75*, 1075-1081.
- Ács, P.; Jakab, B.; Takács, A.; Kollár, L. *Steroids* **2007**, *72*, 627-632.
- Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálincás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, *76*, 280-290.
- Z. Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2657-2661.
- Carrilho, R. M. B.; Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E.; Kollár, L.; Pereira, M. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7855-7860.

Palladium-catalyzed homogeneous aminocarbonylation reactions

Since the early discovery of the carbonylation of aryl halides in the presence of *O*- and *N*-nucleophiles, resulting in the corresponding esters and amides, respectively, hundreds of examples have shown its synthetic potential. Complicated skeletons, most of them with practical importance, were functionalized. Nowadays, the alkoxy- and aminocarbonylation of aryl halides have become an indispensable tool for the synthesis of esters and amides of unprecedented structures. The synthetic potential of palladium-catalyzed amino- and alkoxy-carbonylations of aromatic halides can be shown also by the first industrial applications.

Similar to aryl halides, iodo- and bromoalkenes of various structures also readily undergo alkoxy- and aminocarbonylations resulting in α,β -unsaturated esters and amides, respectively. The major difference to the corresponding aromatic substrates lies in the lack of double carbon monoxide insertion, neither the formation of 2-ketocarboxylic esters nor that of 2-ketocarboxamides were reported using this methodology.

As a part of our continuing interest in this field, our recent results on palladium-catalyzed aminocarbonylation are discussed in the present paper. This review paper covers the results of synthetic importance obtained in the past three years.

To explore structure-reactivity and structure-selectivity relations in the field of aminocarbonylation reactions, the following types of substrates were studied: A) aminocarbonylation of iodoarene model compounds; B) aminocarbonylation of iodoalkene model compounds; C) the application of aminocarbonylations for the functionalization of skeletons of practical interest.

A1) Simple iodoaromatics and iodoheteroaromatics were aminocarbonylated in the presence of 'in situ' formed palladium catalysts. The chemoselectivity regarding simple/double carbonylation, as well as that of iodo/chloro substitution was studied. The aminocarbonylation of 8-alkoxy- and 8-hydroxyquinoline derivatives resulted in the formation of aminocarbonylation and formal hydrogenolysis, respectively. Furthermore, the influence of the reaction conditions (especially that of the carbon monoxide pressure) on the formation of 2-ketocarboxamides was discussed.

A2) Not only simple primary and secondary amines but also amino acid esters were used as *N*-nucleophiles. The application of *N,O*-dimethyl hydroxylamine resulted in the formation of Weinreb-amides of high synthetic importance.

A3) The aminocarbonylation of 1,2-diiodobenzene with primary

and secondary amines resulted in *N*-alkyl-phthalimides and 1,2-diamides/ketoamides as target compounds, respectively. The hydrazinocarbonylation of the same substrate with 1,2-dimethylhydrazine and methylhydrazine led to tetrahydrophthalazine derivatives.

A4) Ring-closure products (isoindolinones) are easily available from 2-iodobenzyl bromide and various primary amines in the intramolecular version of aminocarbonylation. The benzylation of the primary amines is followed by the intramolecular acylation of the secondary amine formed. The palladium(II)-acyl complex, formed upon oxidative addition and carbon monoxide insertion, served as acylating agent.

A5) 2-Iodobenzyl amine also undergoes intramolecular aminocarbonylation resulting in unsubstituted parent isoindolinone.

A6) It has been shown that iodo- and even bromopiridazinones as activated halo-heteroaromatics brought about the corresponding amides of practical interest in facile aminocarbonylation.

B1) Iodoethenyl-naphthalene and iodoethenyl-4-iodobenzene substrates can be easily aminocarbonylated to the corresponding amides. In the latter case, the reactivity of the iodoalkene and iodoarene moieties is completely different. Consequently, various 'mixed' dicarboxamides can easily be synthesized.

B2) The transformation of even-number aldehydes can be transformed to odd-number carboxamides using the aldehyde—hydrazone—iodoalkene—carboxamide reaction route.

B3) The tolerance towards the functionalities of the amine was shown by the aminocarbonylation of various substrates with diethyl α -amino-benzylphosphonate as *N*-nucleophile.

C1) Quinuclidinone and camphor were transformed to the corresponding iodoalkenes, and consequently, to carboxamides.

C2) Various steroidal ketones (estrone and androstenon derivatives), belonging either to the 13 α -epimer or to the D-homo series, served as a starting compounds for the functionalization of 'unnatural' steroidal skeleton. A systematic investigation on the steroidal dione and trione derivatives was carried out. All varieties of di- and tricarboxamides were synthesized using simple protection-aminocarbonylation-deprotection sequences.

C3) The efficiency of palladium-catalyzed aminocarbonylation was proved by the functionalization of a cavitand. The high chemoselectivity towards both carboxamides and ketocarboxamides was rationalized on the basis of cluster catalysis.

C4) The aminocarbonylation of monosaccharide epimers with bromo- and iodo-alkene functionalities provided the corresponding carboxamides of practical interest.

In summary, in this paper the recent results of our laboratory in the investigation of the structure-reactivity and structure selectivity relations, as well as the synthetic application of palladium-catalyzed aminocarbonylation are summarized.

Kinazolin-, benzotiazin- és pirido-pirimidinszármazékok szintézise mikrobiológiai célkitűzéssel

LÓRÁND Tamás*

PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Szigeti út 12, 7623 Pécs, Magyarország

Bevezetés

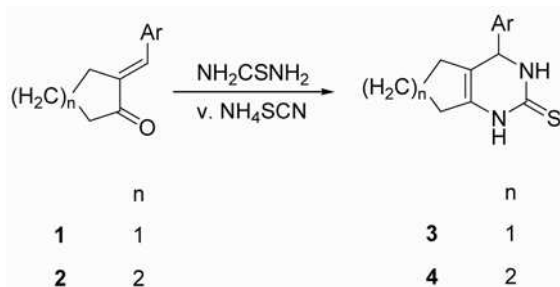
Az 1973-as évben kapcsolódtam a POTE Kémiai Intézetében - jelenleg PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete- zajló kutatásokhoz. Oszbach és Szabó az az 1970-es években kezdték az α,β -telítetlen ketonok és egyes nukleofilek reakcióit tanulmányozni, így 2-benzilidén-ciklohexanonból hidrogénianiddal indolokat, míg hidrazinnal indazolokat nyertek.¹⁻²

1.1. Célkitűzések

Célul tűztük ki, hogy ciklusos α,β -telítetlen ketonokból szénsavszármazékokkal gyűrűzárási reakciókat végzünk. Ugyancsak terveztük a gyűrűzárási termékeinek további átalakítását, funkcionálisítását, a biciklusos kinazolinok további ciklizációját, hogy triciklusos heterociklusokat nyerjünk. A tervezett reakciók így potenciálisan bioaktív új heterociklusokat eredményezhetnek. A kinazolinvasz vegyületek a természetben is előfordulnak, és értékes bioaktív lead vegyületeként szolgálhatnak.

2.1. Gyűrűzárások tiokarbamiddal és karbamiddal

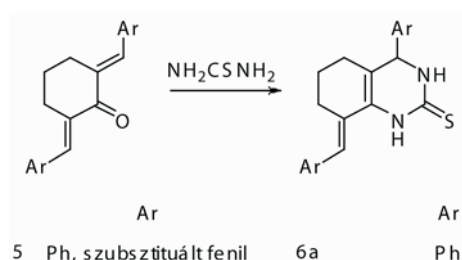
2-Arilidén-ciklopentanonokból (1) és 2-arylidén-ciklohexanonokból (2) ammónium-rodaniddal vagy tiokarbamiddal báziskatalizált reakcióban ciklopentapirimidin-2(1H)-tionokat (3) ill. hexahidrokinazolin-2(1H)-tionokat nyertünk (4)³ (1. Ábra).



1. Ábra.

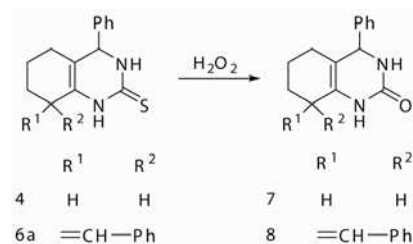
A kinazolinion sorozat (4) antituberkulotikus hatását Szabó L. és mtsai. vizsgálták az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézetben. Ebből a sorozatból a 2-furilszármazék a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv törzs növekedését 10-20 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban gátolta.⁴

Hasonló gyűrűzárásokat végeztünk 2,6-diarilidén-ciklohexanonokból (5) kiindulva, melyek hexahidrokinazolin-2(1H)-tionokat (6a-f) eredményeztek³ (2. Ábra).



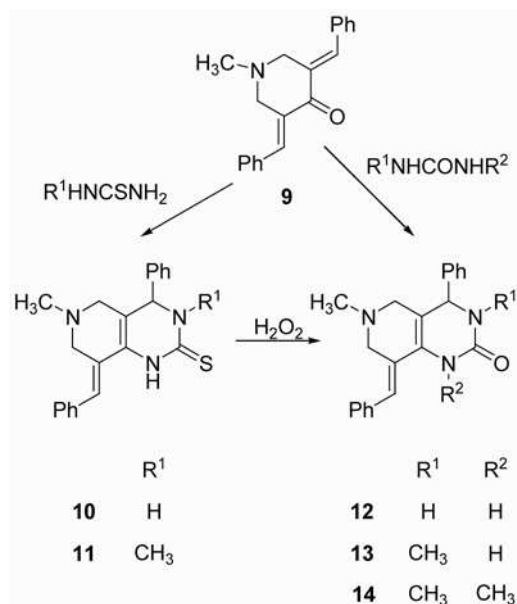
2. Ábra.

A megfelelő hexahidrokinazolin-(2H)-onokat (7-8) karbamiddal végzett gyűrűzárással, valamint a tionok hidrogénperoxidos oxidációjával kaptuk³ (3. Ábra).



3. Ábra.

A 3,5-diarilidén-4-piperidonok (9) és tiokarbamid báziskatalizált ciklizációja hexahidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-tionokhoz (10-11) vezetett, amelyek értékes lead



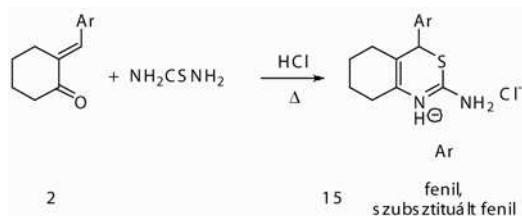
4. Ábra.

* e-mail: tamas.lorand@aok.pte.hu; Tel.: +36-72-536001 (mellék 31863); Fax: +36-72-536225

molekulaként szolgálhatnak. Ezek oxidációjával kaptuk a megfelelő pirido[4,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-onokat (**12-14**). Ez utóbbiakat független szintézissel is – 3,5-diarilidén-4-piperidonok (**9**) és karbamid savkatalizált ciklizációjával – előállítottuk (4. Ábra).⁵ A monoszubsztituált pirimidineknél az R¹-csoport 3-helyzetét az ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiái vizsgálatok valamint a szubsztituálatlan **12** spektrumaival való összevetés igazolta.⁵

Új heterociklusos vegyületeink közül néhány hatásosnak bizonyult fitopathogén gombákkal szemben. Ezen vizsgálatokat Nádassy és mtsai. végezték a Nehézvegyipari Kutatóintézetben. A pirido[4,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-onok közül a (**14**) mutatkozott a leghatékonyabbnak, a *Colletotrichum lagenarium* fitopathogén gombával szemben 75-90%-os gátlást gyakorolt.⁶

A 2-arylidén-ciklohexanonokkal (**2**) és tiokarbamidval végzett gyűrűzárásokat savkatalízissel végrehajtva 2-amino-4*H*-[3,1]benzotiazionok (**15**) keletkeznek⁷ (5. Ábra).

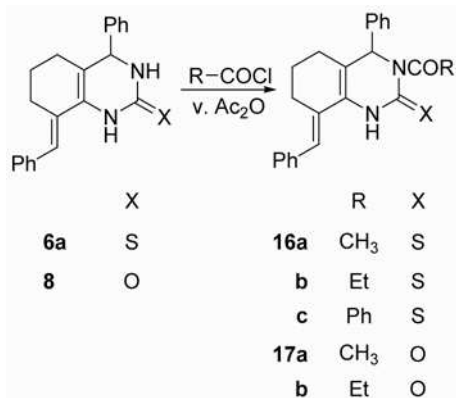


5. Ábra.

Az 1,3-tiazinok a cefalosporinok felfedezése után nyertek gyógyszerkémiai jelentőséget. A (**15**) tiazin sorozatból néhány vegyület hatásosnak bizonyult *Uromyces appendiculatus* fitopathogén gombával szemben – 90-100%-os gátlást mutattak.⁶

2.2. Hexahidrokinazolin-2(1*H*)-tionok átalakítása

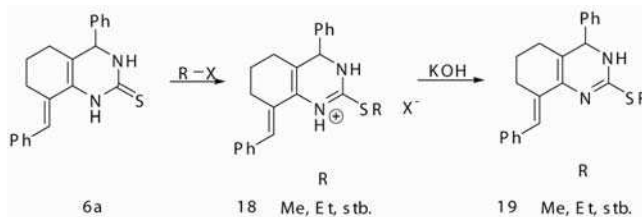
A fenti vegyületeket acileztük, valamint alkilszármazékokat nyertünk belőlük. A kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) ill. a hexahidrokinazolinon (**8**) acilezése nagy feleslegű reagenssel is minden esetben csak 3-monoacilszármazékot eredményezett (**16a-c**, **17a,b**)⁸ (6. ábra).



6. Ábra.

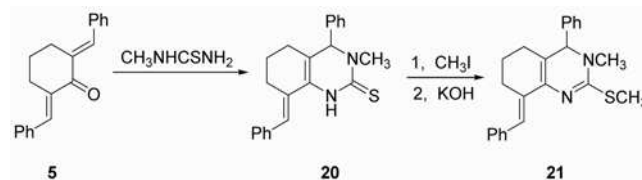
Az acileződés helyére a kiindulási és monoacilszármazék NMR spektrumából következtettünk. A kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) alkilezésénél *S*-alkil-

származékokat, tiuróniumsókot (**18**) nyertük, melyeket sóként izoláltunk⁸ (7. ábra).



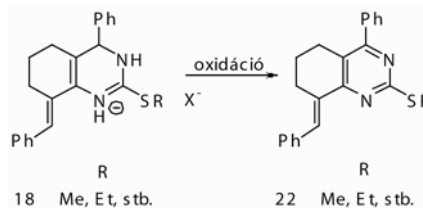
7. Ábra.

Ezekből a megfelelő bázist (**19**) is felszabadítottuk. Ezen bázisokra két tautomer szerkezetet tételezhetünk fel. Az ábrán feltüntetett, általunk feltételezett szerkezetet egy rögzített tautomer (**21**) segítségével bizonyítottuk. A 8. Ábrán szereplő bisz-alkilszármazékot (**21**) három lépésben szintetizáltuk dibenzilidén-ciklohexanonból (**5**) kiindulva⁸ (8. ábra).



8. Ábra.

A tiuróniumsók (**18**) igen hajlamosak az oxidációra. Izolálásuknál tartalmazhatnak szennyeződésként a heterogyűrűben aromatizálódott terméket. Az általunk szintetizált tiuróniumsókot (**18**) két független módszerrel tudtuk oxidálni a megfelelő tetrahidroszármazékká. Kálium-hexaciano-ferrát(III) és szingulett oxigén segítségével, amit fotokémiai úton nyertünk metilénké szenszibilizátor alkalmazásával. Így kaptuk a tiuróniumsókból (**18**) a megfelelő tetrahidrokinazolinokat (**22**).⁹ (9. ábra).

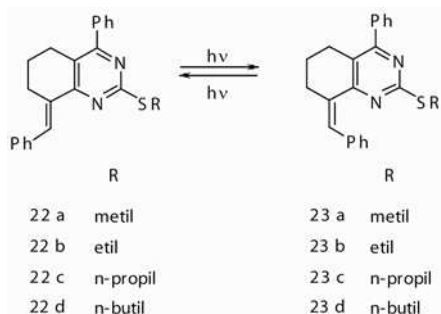


9. Ábra.

Az új *S*-alkilszármazékok (**18**) oxidációra való érzékenységét a következővel magyarázzuk. Ezekben a vegyületekben a nagy térigényű fenilgyűrű kedvezőtlen kvázi*axiális* helyzetű, míg a tetrahidrokinazolinokban (**22**) egy kedvezőbb koplánárisához közeli helyzetet foglal el.⁹ A 4-fenilgyűrű kvázi*axiális* állását igazolta a kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) 6-metilszármazékának röntgendiffrakciós vizsgálata.¹⁰ Az új *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) közül a metil- és etilszármazékok fitopathogén gombával (*Botrytis cinerea*) szemben 25-50 ill. 50-75 %-os gátlást gyakoroltak.⁶

A *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) szingulett oxigénnel történő előállításánál észleltünk *E*→*Z* izomerizációt, azaz a keletkezett *E*-izomer (**22**) a reakcióelegyben részben a *Z*-izomerré (**23**) alakult. Az *E*→*Z* izomerizáció

segítségével más úton nem előállítható izomerekhez juthatunk. Ezt a módszert a karotinoid kémia előszeretettel alkalmazza.¹¹ Tanulmányoztuk a *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) fotoizomerizációját. Az *E*-izomerek UV-fénnyel való besugárzása egy fotostacioner elegyet eredményezett, amely 70%-ban tartalmazta a *Z*-izomert (**23**)¹² (10. Ábra).



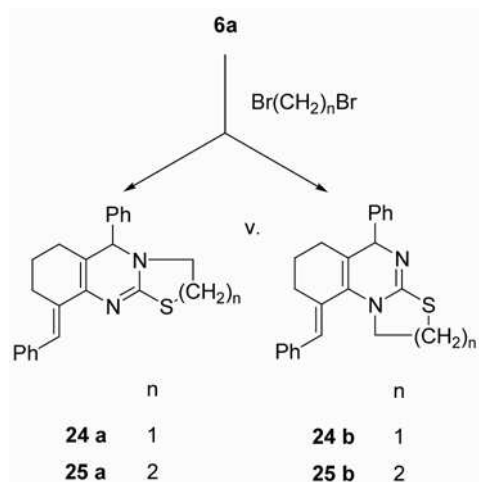
10. Ábra.

A *Z*-izomereket izoláltuk is. A belőlük kiinduló fotoizomerizáció ugyanolyan összetételű fotostacioner elegyet adott. Ezen elegy összetételét az *E/Z* izomerek eltérő moláris extinkciós koefficiense magyarázza ($\epsilon_E > \epsilon_Z$).¹³ Az *E/Z* izomerek megkülönböztetésére ¹H NMR, ¹³C NMR és IR spektroszkópiai módszereket használtunk fel. Az ¹H NMR spektrumban a *S*-metilvegyület (**23a**) S-CH₃ jelének diamágneses eltolódása, valamint az olefinproton kémia eltolódásának változása az *E*→*Z* izomerizációt támasztja alá. Ezenfelül a *S*-butilszármazék (**23d**) ¹³C NMR spektrumában a S-CH₂ jel paramágneses eltolódása ugyancsak emellett szól.¹² Felhasználtuk még a Raman módszert is az ezen izomerek megkülönböztetésére.^{14,15} Szignifikáns különbséget észleltünk a két izomerre a következő rezgések maximumjainál: aromás $\nu_{C=C}$, ν_{C-S-C} és $\nu_{as C-S-C}$.

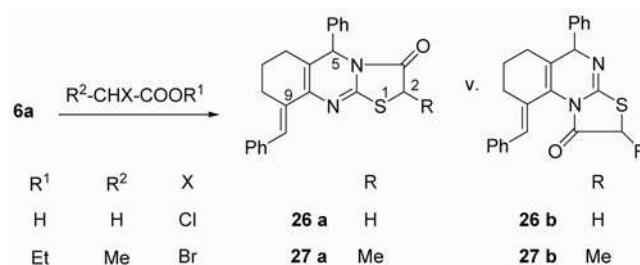
2.3 Hexahidrokinazolin-2(1H)-tionok ciklizációja bifunkciós reagensekkel- N-hídfős heterociklusok szintézise

A triciklusos hídfő-nitrogénatomot tartalmazó kinazolinok vegyületcsaládjában farmakológiailag is értékes anyagokat – antiaritmiás, antiasztmatikus és hipoglikémiás hatású szereket.^{16,17} – találunk. Szintézisükre bifunkciós reagenseket alkalmaztunk, α,ω -dihalogén-alkánokat, halogénezett karbonsavakat és észtereiket valamint kloridjaikat. Ezekben a kétlépéses reakciókban egy *S*-alkilezés után egy *N*-alkilezés vagy egy *N*-acilezés következik. A kiindulási hexahidrokinazolintion (**6a**) α,ω -dihalogén-alkánokkal bázis-katalizált reakcióban tiazolo- ill. 1,3-tiazino[2,3-*b*]kinazolinokat (**24a-25a**) adott¹⁸ (11. ábra).

Az általunk feltételezett regioizomer szerkezetét ¹H és ¹³C NMR módszerekkel igazoltuk. A gyűrűzárás α -halogénezett karbonsavakkal v. észterekkel triciklusos laktámokat eredményezett (**26a-27a**)¹⁸ (12. Ábra). A triciklusos (**27a-b**) esetében lehetséges diasztereomerek keletkezése, mivel a vegyületek két kiralitáscentrumot tartalmaznak.

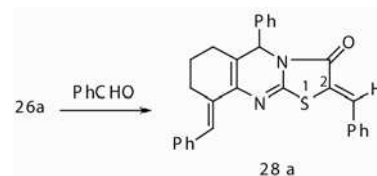


11. Ábra.



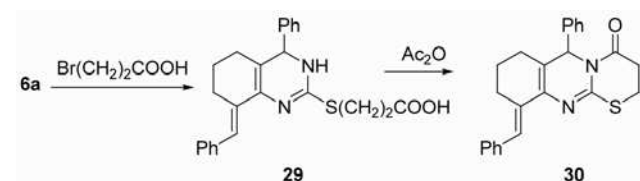
12. Ábra.

Ezen laktámok szerkezetére feltételezett tautomert ¹H NMR spektroszkópián támasztottuk alá: a 3-helyzetű savamidcsoport hatására a szomszédos H-5 jel paramágneses eltolódást szenved; ez a hatás a (**26b-27b**) izomerek esetében nem lehetséges. A (**26a**) laktám S-CH₂ csoportja CH-savas jellegű, ezért hasonlóan a pirimidin és asz-triazinokkal kondenzált tiazolidinekhez Perkin kondenzációra hajlamos. Így a triciklusos **26a** aromás aldehidekkel kezelve savas közegben a megfelelő 2-arilidén-származékokat (**28a-q**) eredményezte¹⁸ (13. ábra).



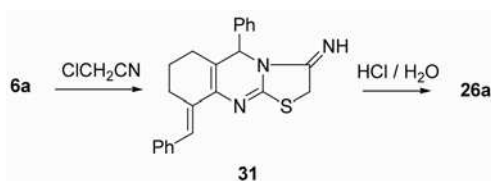
13. Ábra.

A kiindulási hexahidrokinazolintion (**6a**) 3-bromopropionsavas kezelése nem a várt triciklusos laktont eredményezte, hanem egy alkilmerkaptokarbonsavat (**29**), tehát csak *S*-alkilezés történt. Ennek ecetsavanhidrides kezeléséből kaptuk a megfelelő laktámot (**30**)¹⁸ (14. ábra).



14. Ábra.

A kiindulási hexahidrokinazolintion (**6a**) klóracetonitrillel elvileg két tautomert adhat (imin vagy enamin képződhet). A termék az ábrán feltüntetett imino vegyület (**31**) volt¹⁸ (15. ábra).



15. Ábra.

Ennek szerkezetét savas hidrolízissel is igazoltuk. A reakció a megfelelő laktámot (**26a**) adta.¹⁸ Ebből a vegyületcsaládból számos képviselő rendelkezett antifungális hatással (**24a**, **26a**, **28h** 2-furil vegyület).⁶

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Sajtiné Pintér Krisztinának a technikai segítségért.

Hivatkozások

1. Oszbach, Gy.; Szabó, D.; Tamás, J. *Magy. Kém. F.* **1977**, *83*, 162–163.

2. Oszbach, Gy.; Szabó, D. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**, *86*, 449–458.
3. Lóránd, T.; Szabó, D.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *93*, 51–65.
4. Szabó László és mtsai. Nem közölt eredmények.
5. Lóránd, T.; Deli, J.; Szabó, D.; Földesi, A.; Zschunke, A. *Pharmazie*, **1985**, *40*, 536–539.
6. Nádassy és mtsai. Nem közölt eredmények.
7. Lóránd, T.; Szabó, D. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *94*, 363–371.
8. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1980**, *104*, 147–160.
9. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *108*, 91–98.
10. Argay, Gy.; Kálmán, A.; Lóránd, T.; Földesi, A. *Acta Cryst.* **1988**, *C44*, 1947–1949.
11. Molnár, P.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, *483*, 156–164.
12. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 231–237.
13. Chapman, O.L. *Org. Photochem.* Vol. I. Marcel Dekker, New York, **1969**, 205.
14. Lóránd, T.; Szabó, D.; Gál, M. Nem közölt eredmények.
15. Lóránd, T. Kandidátusi ért. Kinazolin-, pirazolin-, 3,1-benzotiazin- és pirido-pirimidinszármazékok szintézise farmakológiai és mikrobiológiai célkitűzéssel, Pécsi Orvostudományi Egyetem Kémiai Intézet, Pécs, **1988**. 7844592. sz. Japán szabadalom, C.A. **1978**, *90*, 186967.
17. Kosasayama, A.; Higashi, K.; Ishikawa, F. *Chem. pharm. Bull.* **1979**, *27*, 880.
18. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *108*, 197–214.

Synthesis of quinazoline-, 3,1-benzothiazine- and pyrido-pyrimidine derivatives with microbiological objectives

In order to synthesize new heterocycles we performed several cyclizations starting from α,β -unsaturated ketones and carbonic acid derivatives as thiourea and urea. The novel compounds were also functionalized to build up novel tricyclic heterorings. 2-Arylidencyclopentanones with thiourea in a base catalyzed reaction afforded cyclopentapyrimidine-2(1H)-thiones (**3**), whereas arylidenecyclohexanones with ammonium thiocyanate or thiourea afforded the corresponding hexahydroquinazoline-2(1H)-thiones (**4**) (Fig. 1.). The cyclizations with 2,6-diarylidencyclohexanones and thiourea led to similar results yielding hexahydroquinazoline-2(1H)-thiones (**6a-f**) (Fig. 2.). The corresponding hexahydroquinazoline-2(1H)-ones (**7-8**) were obtained either by oxidation of compounds (**6a-f**) or by a cyclization with urea (Fig. 3.). The reaction of 3,5-diarylidene-4-piperidones with thiourea gave pyrido[4,3-d]pyrimidine-2(1H)-thiones (**10-11**) (Fig. 4.).

The acid catalysed cyclizations of arylidenecyclohexanones with thiourea yielded 2-amino-4H-[3,1]benzothiazines (**15**) (Fig. 5.). Starting from the hexahydroquinazoline-2(1H)-thione (**6a**) acylations and alkylations have been performed. The hexahydroquinazolines (**6a**) and (**8**) were acylated in position 3 affording (**16a-c** and **17a,b**)⁸ (Fig. 6.). The alkylation of (**6a**) yielded S-alkylmercaptoderivatives (**18**) (Fig. 7-8.). They showed high sensitivity toward oxidation giving the tetrahydroquinazolines (**22**) (Fig. 9.). On UV radiation the latter compounds (E-isomers) got converted to the corresponding Z-isomers (**23**) (Fig. 10.). The quinazolinethione (**6a**) was reacted with α,ω -dihalogenoalkanes giving thiazolo- and 1,3-thiazino[2,3-b]quinazolines (**24a-25a**) (Fig. 11.). The quinazolinethione (**6a**) undergoes cyclization with α -halogen substituted carboxylic acids or their esters to give (**26a-27a**, **30**) lactones (Fig. 12-14). The treatment of (**6a**) with chloroacetonitril afforded imine (**31**) (Fig. 15.).

Egyes gyenge molekuláris kölcsönhatásokat kísérő érdekes entrópiaváltozások

PELES-LEMLI Beáta, MATISZ Gergely, CZIBULYA Zsuzsanna, LI Heng, LI Yin,
KUNSÁGI-MÁTÉ Sándor*

Pécsi Tudományegyetem, Általános és Fizikai Kémia Tanszék, Ifjúság útja 6., H-7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A természetben, különösen az élő rendszerekben előforduló molekulák igen nagy hányada rendelkezik olyan szerkezeti részlettel, melyek egymással, vagy más molekulákkal gyenge kölcsönhatásba léphetnek. E gyenge kölcsönhatások döntő jelentőségűek például a biológiai makromolekulák szerkezetének kialakításában, emellett számos, gyakorlati szempontból is fontos felhasználási lehetőséggel bírnak többek között a kémiai érzékelők, a kémiai analízis, valamint az elválasztástudomány területén.

A gyakorlati szempontból fontos gyenge molekuláris kölcsönhatások többnyire kondenzált fázisban mennek végbe. A kölcsönhatás gyenge jellege azt eredményezi, hogy erősségét a molekuláris környezet jelentősen képes befolyásolni. A gyakorlati jelentőség éppen e tulajdonságban rejlik: a gyenge kölcsönhatások által kialakuló kémiai egyensúlyok érzékenyek a változó környezetre, így alkalmazásukkal kémiai érzékelésre alkalmas eszközök építhetők. Ugyanakkor az említett egyensúlyok reverzibilis folyamatok eredményei, ezért működésük időben nem korlátozott. Mérésüket jelentősen könnyíti a hőmérsékletfüggésük, ami a van't Hoff elmélet alkalmazásával a termodinamikai paraméterek közvetlen meghatározását teszi lehetővé.

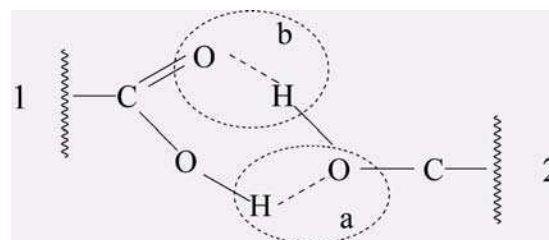
A fenti, kondenzált fázisban végbemenő folyamatok közös jellemzője, hogy a kölcsönható molekulákból, valamint ezek közvetlen környezetéből, szolvatációs héjából álló rendszer termodinamikai szempontból nyitott, a spontán folyamatokban a szabadentalpia csökken, míg az entrópia – természetesen a szabadentalpia csökkenését biztosító korlátok között – tetszőlegesen változhat.

Az entrópia megváltozásának egyes járulékait az alábbiak szerint is csoportosíthatjuk: i) Az oldószer molekuláihoz viszonyítva nagyobb kölcsönható molekulák asszociációja során a rendezettség csökken, azonban tekintettel arra, hogy ez viszonylag kisszámú molekulával történik, a teljes rendszer entrópiacsökkenése kismértékű. Az asszociáció termodinamikai paramétereire jellemző az ún. entrópiakompensáció. Ennek lényege, hogy mivel erősebb kötés nagyobb rendezettséget eredményez, az erősebb kötés kialakulása nagyobb entrópiacsökkenéssel jár. ii) A kölcsönhatásban résztvevő molekulák rezgési és forgási tulajdonságai az asszociáció során jelentősen megváltozhatnak, ami a kölcsönhatást kísérő rezgési, ill. forgási entrópiajárulékokban jelenik meg. iii) Kondenzált fázisban a molekulák asszociációját megelőzi a szolvatációs héj legalább részleges felbomlása, ami az oldószermolekulák

szabadsági fokát, így az entrópiát is jelentősen megnöveli. iv) A szolvatációs héj rendezettségének megváltozása ugyancsak jelentős entrópiaváltozást okozhat.

2. Eredmények

Az alábbiakban néhány olyan vizsgálati eredményünket ismertetjük, melyek során a kölcsönhatásokat a fenti négy csoportban felsorolt entrópiaváltozások döntően befolyásolják.



1. Ábra. Hidrogénhid kötésekkel stabilizált komplexek (primicin és olajsav kölcsönhatása).¹

2.1. Versengő hidrogénhid kötések

Az i) pontban jelzett entalpia-entrópia kompenzáció egyik modellként is ismert példája, ha két molekula egy vagy két hidrogénhid-kötéssel kapcsolódik egymáshoz:

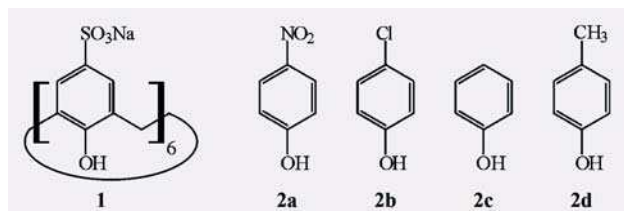
ha csak egy kötés létesül, a molekulák egymáshoz viszonyított helyzete szabadabban változhat, mint két kötés létrejöttékor. Így, habár egy kötés gyengébb, a rendszer rendezettsége is kisebb mértékben nő a komplex kialakulásakor. A primicin antibiotikum és az olajsav esetében pontosan ez történik,¹ de hasonló a helyzet az említett antibiotikumnak más membránalkotóval létrejövő kölcsönhatása során is.² Mivel a van't Hoff elmélet értelmében a komplex stabilitásának hőmérsékletfüggését kis hőmérséklet tartományban az entalpiaváltozás határozza meg, létezhet olyan hőmérséklet, aminél kisebb hőmérsékleteken az egy hidrogénhíddal stabilizált, míg magasabb hőmérsékleteken a két hidrogénhíddal stabilizált komplexek stabilabbak. Ennek jelentősége abban van, hogy az antibiotikum hatásmechanizmusa lázas szervezetekben vagy szervekben teljesen eltérhet a normál testhőmérsékleten végbemenő hatásmechanizmustól.¹

2.2. Entrópiakompensáció kalixarének és semleges molekulák kölcsönhatása során

Korábbi munkáinkban kimutattuk, hogy a molekuláris környezet igen jelentős mértékben befolyásolja kalixarének

* Főszerző. Tel.: +36-72-503600 (-24208); fax: +36-72-501518; e-mail: kunsagi@gamma.ttk.pte.hu

és semleges molekulák kölcsönhatását és ebben az entalpia-entrópia-kompenzációnak nagy szerepe van.³ Ehhez kapcsolódva jelen munkában azt vizsgáltuk, hogy a kompenzáció mennyire teljesül két, a víznél alacsonyabb permittivitású oldószerben. A primer alkoholok közül oldószerként metanolt és etanolt, modellként a korábban vizes oldószerben már részletesen tanulmányozott kalix[6]arén (2. ábra, 1) *p*-szubsztituált fenolszármazékokkal (2. ábra, 2) alkotott komplexeit választottuk.



2. Ábra. Kalix[6]arén hexaszulfonát (1) és *p*-szubsztituált fenolok (2a ... d) kölcsönhatásait vizsgáltuk.

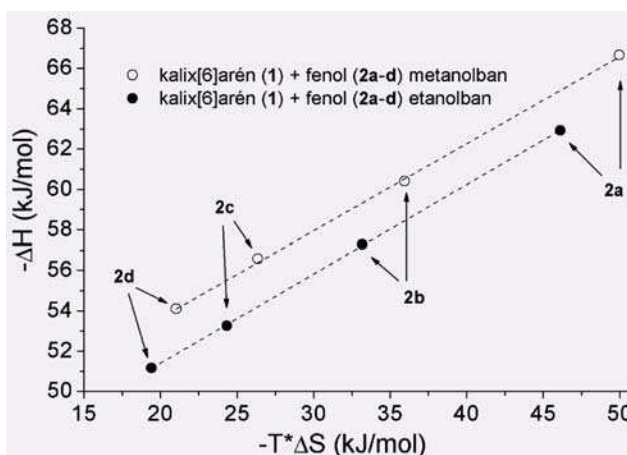
Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét oldószerben a *p*-szubsztituensek Hammett-paramétereinek függvényében a *p*-nitrofenoltól a krezol irányába az asszociációt kísérő entalpiaváltozás egyre kisebb, míg a 298.16 K-en számított szabadentalpiaváltozás egyre stabilabb komplexek kialakulására utal (1. Táblázat). Ez csak úgy lehetséges, hogy az entalpiaváltozás irányát az entrópiaváltozás megfordítja. Megfigyelhető ugyanakkor, hogy etanolban, melynek permittivitása kisebb, mint a metanolé ($\epsilon_{\text{MeOH}, 298\text{K}}=33.2$, $\epsilon_{\text{EtOH}, 298\text{K}}=26.1$) mind az entalpiaváltozások, mind a szabadentalpia-változások nagyobbak.

Az entalpia-entrópia kompenzáció vizsgálata érdekében a szokott módon az entalpiaváltozást az entrópiaváltozás függvényében ábrázoltuk a 3. ábrán. Megfigyelhető, hogy ugyanazon oldószerben a mérési pontok igen jó közelítéssel egy egyenesre esnek, míg a különböző oldószerekhez eltérő egyenesek tartoznak. Ez arra utal, hogy az entrópiakompenzációért esetünkben az oldószer molekulái felelősek.

1. Táblázat. Kalix[6]arén (1) *p*-szubsztituált fenolokkal (2a ... d) alkotott komplexei képződésének termodinamikai paraméterei

oldószer	<i>p</i> -szubsztituens	ΔH^0 kJ/mol	ΔS^0 J/Kmol	ΔG^0 (298.16 K) kJ/mol
metanol	NO ₂ -	-62.9 (2)	-154.7 (3)	-16.8 (3)
	Cl-	-57.3 (2)	-111.3 (3)	-24.1 (3)
	H-	-53.3 (2)	-81.6 (3)	-28.9 (3)
	CH ₃ -	-51.2 (2)	-65.1 (3)	-31.7 (3)
etanol	NO ₂ -	-66.7 (2)	-167.6 (4)	-16.7 (3)
	Cl-	-60.4 (2)	-120.6 (4)	-24.5 (3)
	H-	-56.6 (2)	-88.4 (4)	-30.2 (3)
	CH ₃ -	-54.1 (3)	-70.5 (4)	-33.1 (3)

Korábbi vizsgálataink rámutattak,⁴ hogy ilyen esetekben valószínűleg az történik, hogy a krezol \rightarrow *p*-nitrofenol irányban a fenol vendégmolekulák aromás gyűrűje egyre



3. Ábra. Entalpia-entrópia kompenzáció kalix[6]arén *p*-szubsztituált fenolokkal alkotott komplexei képződése során (T=298 K).

elektronhiányosabb lesz. Emiatt felerősödő elektrosztatikus erők az oldószer molekuláit a gazda-vendég kölcsönhatás során jobban rendezik, ami az entrópia nagyobb csökkenését eredményezi. A folyamat eredményeképp a kalix[6]arén a *p*-nitrofenollal kisebb stabilitású komplexet alkot, mint a *p*-krezol molekulákkal. Ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül, hogy a bemutatott vizsgálatok során alkalmazott hidrogénkötéses oldószereknek saját szerkezetük is van,⁵ emellett ilyen oldószerek elegyében a solvatációs héj összetétele is jelentősen eltér a tömbfázis összetételétől,⁶ valamint a mikrosolvatáció figyelembevételére⁷ is további vizsgálatok szükségesek. Az oldószer-elegyekben mért entrópiaváltozások a vörösborokban végbemenő kopigmentáció szabályozásában játszanak fontos szerepet.⁸

2.3. Molekularezgések entrópiajárulékának szerepe yenge kölcsönhatásokban

A komplexképződés során természetesen a molekulák rezgési és forgási állapotai egyaránt megváltozhatnak. A rendszer entrópiatartalmát ismert módon számíthatjuk:

$$S_{\text{vib}} = \sum_i \left\{ \frac{h\nu_i}{kT} [\exp(h\nu_i/kT) - 1]^{-1} - \ln[1 - \exp(-h\nu_i/kT)] \right\}$$

, ahol ν_i a rezgés vagy forgás frekvenciája, T pedig az abszolút hőmérséklet. Az egyenlettel kapcsolatban feltétlenül megjegyzendő, hogy habár egy alacsonyabb frekvenciájú rezgés, vagy forgás látszólag kisebb mértékben járul hozzá az entrópiához, szobahőmérséklet közelében e rezgések sokkal nagyobb mértékben betöltöttek, így az entrópiaváltozás meghatározásában nagyobb szerephez jutnak. Ennek szerepe jól megfigyelhető egyes koronaéterek alkáli ionokkal történő komplexképződése során is, ahol e jelenségnek a koronaéterek káliumion-szelektivitásában is meghatározó jelentősége van.⁹

Gyakorlati jelentősége miatt a rezgésállapot megváltozásának hatását szén nanocsövek felületi adszorpciója kapcsán vizsgáltuk. Ehhez mindenek előtt fontos figyelembe venni, hogy a szén nanocsövek rendelkeznek egy hosszú periódusidejű, vagyis alacsony frekvenciájú rezgéssel,¹⁰ ami a nanocső keresztmetszetének periodikus változásával hozható összefüggésbe. Ez a rezgés alacsony frekvenciája miatt csak nagyon nehezen volna mérhető, azonban csatolódik a nanocső falát alkotó aromás gyűrűk sikregzései, és így Raman-spektroszkópiai módszerrel

e 1586 $1/\text{cm}$ -es rezgés megváltozása nyomonkövethető.¹¹ Előzetes elméleti vizsgálataink¹² azt mutatták, hogy az adszorpció határfoka ugrásszerűen megnő, amikor a fentebb említett alacsony frekvenciájú rezgés az adszorpció során nem változik. Ezen elképzelésünket a későbbi kísérletek igazolták.¹³

2.4. Szén nanocsövek átmérője, a felület szerkezete és a borítottság összefüggései

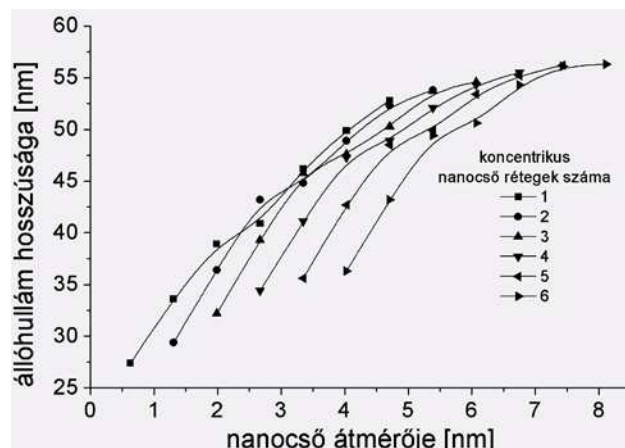
Többfalú szén nanocsövek nanoszerkezetű CeO_2 felületre történő adszorpciójára vonatkozóan végzett vizsgálataink azt mutatták, hogy a felület borítottsága és a CeO_2 felület szerkezete között egyértelmű összefüggés van.¹¹ Az összefüggés hátterének felderítése érdekében első lépésként különböző átmérőjű szén nanocsövekre molekulamechanikai számításokat végeztünk az AMBER erőter-modell alkalmazásával, a HyperChem kvantumkémiai programcsomag felhasználásával. A számítások eredményeit a 4. ábrán mutatjuk be.

Számítási eredményeink szerint vékonyabb nanocsövek esetében a nanocsövet alkotó rétegek számától függetlenül a nanocsöveken kialakuló állóhullám hosszúsága az átmérőtől igen erős függést mutat. Ez a jelentős függés felveti annak lehetőségét, hogy az adott nanoszerkezetű CeO_2 felületeket a nanocsövek átmérő szerinti osztályozására felhasználhassuk. Látható ugyanakkor, hogy a nagyobb átmérőjű, vagy többfalú csövek esetében a módszer szelektivitása romlik, továbbá az állóhullámokon alapuló módszer elsősorban az átmérőre szelektív és nem képes a nanocsöveket a falat alkotó rétegek száma szerint elkülöníteni.

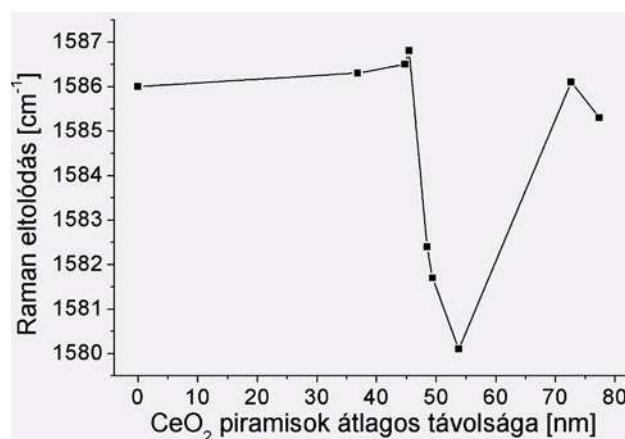
Az 5. ábrán a CeO_2 felületre adszorbeált szén nanocsövek falát alkotó aromás szegmensek síkrezgéseinek Raman eltolódása látható a felületet alkotó CeO_2 piramisok távolságának függvényében. Jól megfigyelhető, hogy amikor a piramisok távolsága 54 nm körüli, akkor a Raman-eltolódás hirtelen mintegy 6 cm^{-1} -el kisebb értéket vesz fel. Ennek hátterében minden bizonnyal a következő állhat: a szén nanocsövek falát alkotó aromás gyűrűk síkrezgései csatolódnak az alacsony frekvencián megjelenő, előzőekben ismertetett állóhullámokkal. A csatolás eredményeképp megjelenő kombinált rezgés 1580 cm^{-1} -nél figyelhető meg. Ezt a csatolást a felületen történő adszorpció megzavarja és emiatt az említett Raman-csúcs 1586 cm^{-1} -re tolódik. Amikor a nanocső állóhullámainak hullámhossza megegyezik a piramisok távolságával, akkor a rezgési csomópontoknál alátámasztott nanocsövek lényegében szabad rezgést végeznek, tehát a csatolás is zavartalan. Ez a megfigyelés technológiai szempontból igen fontos következménnyel jár: Tekintettel arra, hogy a termodinamikai rezgési szabadsága éppen ekkor korlátozódik legkevésbé, ezért az adszorpció folyamatban a rezgési entrópia kisebb mértékben csökken, mint azokban az esetekben, amikor az adszorpció megzavarja az állóhullámokat. Mivel ekkor az adszorpcióhoz rendelhető szabadentalpia-változást az entrópia csökkenése nem mérsékli, ezért az adszorpció kifejezettebb, a felület borítottsága pedig nagyobb lesz.

A 6a és 6b ábrákon két, azonos körülmények között előállított felületet hasonlítunk össze. A 6b felület esetében a felületen elhelyezkedő CeO_2 piramisok átlagos távolsága 40 nm, míg a 6a esetben az állóhullámok hullámhosszával megegyező

54 nm. Jól látható, hogy a 6a esetben a borítottság a 6b esetének többszöröse.



4. Ábra. Szén nanocsövek átmérője, rétegszáma és a rajtuk kialakuló állóhullámok hullámhossza közötti összefüggés.

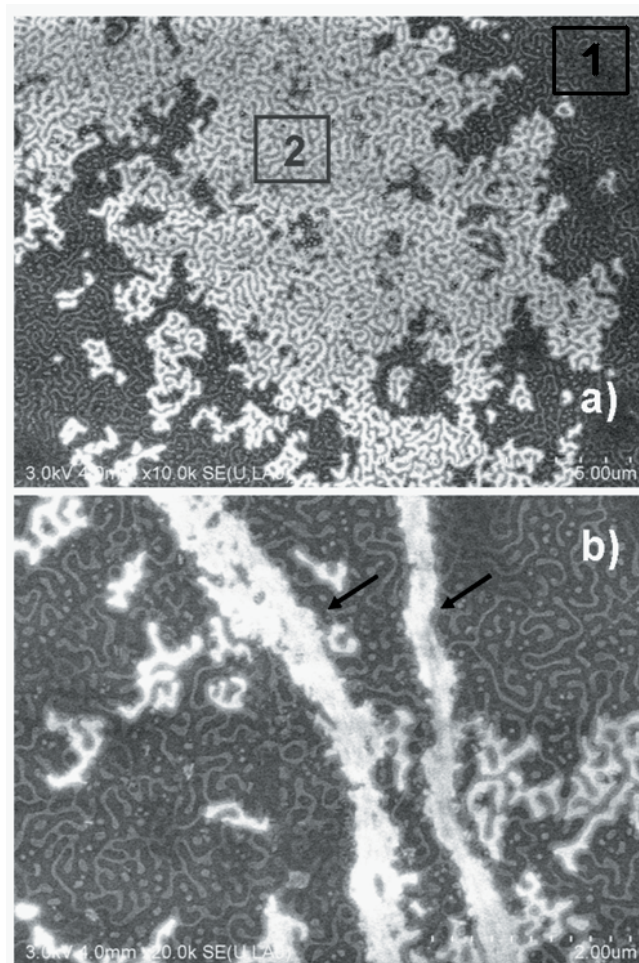


5. Ábra. Szén nanocsövek falát alkotó aromás szegmensek síkrezgéseinek Raman eltolódása a felületet alkotó CeO_2 piramisok távolságának függvényében.

A kompozit rétegek fentebb ismertetett előállításánál sikerült grafén lemezeket oldatfázisban, acetonitrilben előállítani.¹⁴ Miután acetonitrilben az elektrokémiai folyamatok jól tanulmányozhatók, felmerült e rétegek elektrokémiai alkalmazhatósága is. A jelenlegi vizsgálatok arra irányulnak, hogy e grafén rétegekre érzékelő molekulákat, pl. kalixaréneket vagy koronaétereket rögzítsünk, azaz ezen érzékelő molekulákat ezen a módon immobilizáljuk.

Kísérleti rész

A kalixarén – fenol kölcsönhatás termodinamikai paramétereinek meghatározásához felhasználtuk, hogy a kalixarének a konjugált fenolgyűrűkhöz köthető jelentős fluoreszcenciát mutatnak.^{15,16} A mérések során 5×10^{-4} M koncentrációjú törzsoldatokat készítettünk, majd korábbi méréseinkhez hasonlóan¹⁷ felvettük ezen oldatok különböző arányú elegyeinek fluoreszcenciás spektrumait. A méréseket Fluorolog $\tau 3$ spektrofluoriméterrel (Jobin-Yvon /Spex), 4 különböző hőmérsékleten végeztük 288 K és 303 K között, 5 K lépésként. Adatgyűjtési integrációs időnek 0,2 másodpercet választottunk, 1 nm-es sávzélesség mellett.



6. Ábra. Szén nanocsövek adszorpciója CeO_2 felületen. A 6b felület esetében a felületen elhelyezkedő CeO_2 piramisok átlagos távolsága 40 nm, míg a 6a esetben 54 nm.

A mérésekhez 1 mm rétegvastagságú küvetát és – a belső szűrő hatás kiküszöbölésére – elülső oldali detektálást alkalmaztunk. A komplexek sztöchiometriáját a Jobb módszerrel ellenőriztük.

A CeO_2 - szén nanoszerkezet kompozitok felületi rezgési sajátságait HORIBA Jobin Yvon pásztázó konfokális Raman spektrométerrel tanulmányoztuk.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a munkában résztvevő hazai és külföldi munkatársainknak: Bitter István (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem), Huszthy Péter (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem), Kollár László (Pécsi Tudományegyetem), Pesti Miklós (Pécsi Tudományegyetem), Koichi Iwata (Gakushuin University, Tokyo, Japán), Jia Cai Nie (Beijing Normal University, Peking, Kína), Walter Fabian (Karl Franzens University Graz, Austria), Anne-Marie Kelterer (Technical University of Graz, Austria), Horst P. Strunk (Max Planck Institut Stuttgart, Németország), Sophie Lecomte (University of Bordeaux, Bordeaux, Franciaország). Munkánkat a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0065 projekt támogatta.

Hivatkozások

1. Virág, E.; Pesti, M.; Kunsági-Máté, S. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 113–117.
2. Virág, E.; Pesti, M.; Kunsági-Máté, S. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 193–196.
3. Kunsági-Máté, S.; Csók, Zs.; Tuzi, A.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 11743–11749.
4. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Desbat, B.; Bruneel, J.L.; Bitter, I.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*(25), 7218–7223.
5. Matisz, G.; Kelterer, A.-M.; Fabian, W.M.F.; Kunsági-Máté, S. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 3936–3941.
6. Kunsági-Máté, S.; Iwata, K. *Sol. Chem.* **2013**, *42*, 165–171.
7. Matisz, G.; Kelterer, A.-M.; Fabian, W.M.F.; Kunsági-Máté, S. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10556–10564.
8. Czibulya, Zs.; Kollár, L.; Nikfardjam, M.P.; Kunsági-Máté, S. *J. Food Sci.* **2012**, *77*, 880–885.
9. Li, Y.; Huszthy, P.; Kunsági-Máté, S. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *533*, 45–49.
10. Peles-Lemli, B.; Matisz, G.; Kelterer, A.-M.; Fabian, W.M.F.; Kunsági-Máté, S. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 5898–5905.
11. Li, H.; Petz, A.; Yan, H.; Nie, J.C.; Kunsági-Máté, S. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 1480–1483.
12. Kunsági-Máté, S.; Nie, J.C. *Surf. Sci.* **2010**, *604*, 654–659.
13. Li, H.; Nie, J.C.; Kunsági-Máté, S. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *531*, 183–187.
14. Li, H.; Nie, J.C.; Li, J.C.; Kunsági-Máté, S. *Carbon* **2013**, *54*, 495–497.
15. Gutsche, C.D. *Monographs in Supramolecular Chemistry, Vol.1. Calixarenes*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1989**.
16. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Lemli, B.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*(40), 15519–15522.
17. Kunsági-Máté, S.; Szabó, K.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollár, L. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5237–5242.

Unexpected entropy changes associated to some weak molecular interactions

Weak molecular interactions ($\Delta G \sim$ few tens kJ/mol) are an important group of chemical processes due to their reversible, temperature-dependent behavior. This weak property has significant consequences at wide scale of chemistry and biochemistry especially when the species interacted are surrounded in complex environment. Due to the fact that the chemical processes are determined by the free enthalpy change associated to the molecular interactions, and considering that the enthalpy change of such interactions is small, the entropy term can play determinant role. For example, the interaction of oleic acid with primycin antibiotic shows complex character which preferably based on formation of molecular complexes stabilized by single or double hydrogen bonds (Fig. 1).^{1,2} Thermodynamic parameters derived by PL studies show similar free enthalpy change for both cases around room-temperature. However, quite different enthalpy and entropy change are associated to these different interactions. The resulted different temperature-dependence of the processes which stabilizes the oleic acid–primycin complexes could result significant effect on the reaction mechanism of primycin applied on differently fevered bodies.

In our previous works the π - π interaction-based inclusion complexation of calix[6]arene hexasulfonate as host with neutral aromatic guest molecules was studied in aqueous media.^{16,17} To vary the electron density on the guest's aromatic rings, the phenol parent compound was functionalized in the *para*-position with different electron-withdrawing groups, such as NO_2 and Cl , as well as H and CH_3 groups. To study the interaction between calixarene and the guests, PL, DSC, and quantum-chemical methods were used. The results indicate 1:1 stoichiometry for all host-guest

complexes examined. Although the enthalpy change predicts strong interaction between the host and the guest, the Gibbs free energy change of the complex formation is small, resulting in a relatively low complex stability. This property is due to the high and negative entropy change during the complex formation. Comparing the thermodynamic parameters determined on the series of the guests, we observed a decrease of the enthalpy change when the electron density on the guest's aromatic ring increased. However, the Gibbs free energy and therefore, the stability of the complexes increased when the enthalpy change lowered. Using molecular dynamic calculations, a redistribution of the electron density of calixarene rings, followed by the reordering of the solvent molecules around the solute was identified as a background of this unexpected entropy change at molecular level. These unexpected results are also based on the enthalpy-entropy compensation effect and probably due to the quite different entropy change related to the high and low electron density on the aromatic rings of different guest molecules.

Therefore, in this work the enthalpy – entropy compensation has been studied during the interaction of calix[6]arene hexasulfonate host molecules with *para*-substituted phenolic guests in different media (Fig.2). Results show straight linear correlation of the enthalpy and entropy term associated to these interactions in both cases when either methanol or ethanol solvents were used (Fig. 3).^{3,4} Considering that molecules of both these solvents can form hydrogen bonds with each other, the structure of these solvents itself and also the temperature dependence of this structure can affect the molecular interactions.⁵⁻⁷ To get deeper insights, benzene – methanol cluster structures were investigated in our earlier work with theoretical methods to describe the microsolvation of benzene and the benzene-methanol azeotrope. To model the benzene – MeOH azeotrope, several structures for $(C_6H_6)_2(MeOH)_3$ clusters have been calculated.^{5,7} The most stable structures contain a tilted T-shaped benzene dimer interacting by $\pi...H-O$ and $O...H-C$ (benzene) hydrogen bonds with a $(MeOH)_3$ chain. A slightly less negative interaction energy results for a parallel displaced benzene sandwich dimer with a $(MeOH)_3$ chain atop of one of the benzene molecules. This property is also applicable in the copigmentation effect known in red wines and associated to the interactions of the colored anthocyanines with the colorless polyphenols.⁸

Research highlighted the unique structure of the solvation shell formed in binary solutions around molecules possessing aromatic moieties. The stability of these solvation shells affects also the kinetics of complex formations. To get deeper insights into this property, the dynamics of solvent molecules around a family of phenolic derivatives was examined first in ethanol – water mixtures. Result shows significant change of the solvent relaxation times at a typical molar fraction of ethanol and highlights that the

composition of the solvation shell in binary mixtures is far from the composition of the bulk solution.⁶

Carbon-based highly ordered structures are promising candidates for building blocks of nanoscale devices due to their intrinsic small dimensions and versatile electronic properties. Achievement of the substantial potential of nanocarbon materials in their developed and potential applications requires the controlled and predictable assembly of well-ordered structures. Due to the potential applications mentioned above we got idea to compose combinatorial material by adsorption of carbon nanotubes onto the structured CeO_2 surface. The interaction of the armchair (5,5) and zigzag (8,0) nanotubes with the (001) and (111) surfaces of CeO_2 islands have been investigated first by theoretical methods. The thermodynamics of the adsorption were studied at the low surface coverage region. The interaction energy between the nanotube and the different CeO_2 surfaces shows significant increase when the size of the interface reaches 7-8 unit cells of CeO_2 and it remains unchanged in the larger interface region. However, the entropy term of the adsorption is significantly high when the distances of CeO_2 islands are equal to 27nm (adsorption of armchair (5,5) nanotube) or 32nm (adsorption of zigzag (8,0) nanotube). This property supports adsorption of nanotubes onto CeO_2 surfaces which possesses a very specific surface morphology. A long-wave vibration of nanotubes which is coupled with the in-plane vibration of aromatic carbon rings (1680 cm^{-1}) was identified as background of this unexpected phenomenon.

Since those results highlighted the importance of the entropy gain on the adsorption properties of the carbon nanotube onto the CeO_2 surface the dispersion of hydroxylated multiwalled carbon nanotubes was modified in non-protic acetonitrile solvent using a treatment by ethanol. The dispersion was examined by photoluminescence and Rayleigh scattering methods. In spite of well known very low solubility of nanotubes, present results showed presence of nanotube dimers in the solution with considerable concentration.¹³ The highly negative entropy term obtained is of great importance for the deposition of carbon nanotubes by liquid phase epitaxy to enlarge the surface coverage.

Accordingly, in this work, suspended graphene fractions in solution phase were deposited onto nanostructured CeO_2 film surface, and the entropy-driven reorganization process of which was investigated systematically.¹⁰⁻¹⁴ Results showed that on the nanostructured surface of specific morphology, the nanographite fractions are deposited into the valleys between the CeO_2 islands and therefore a selective pattern of nanographite was formed (Fig. 6).¹³ The layers formed were characterized either by Raman spectroscopy (Fig. 5) or scanning electron microscopy (Fig. 6).¹¹ Molecular dynamics calculations (Fig. 4) highlighted that adsorption and reorganization properties of the nanographite layers have considerable dependence on the morphology of CeO_2 nanostructures.¹²