

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

123. ÉVFOLYAM, 2017

3

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai folyóirat 123. évfolyam, 3. szám 109-164. oldal, 2017

Útmutatás szerzőknek

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

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

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

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.

2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.

3. A “Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.

4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

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

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

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

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

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

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

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szilágyi László, Wölfling János

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Molnár István

TARTALOMJEGYZÉK

Elhunyt Oláh György Nobel-díjas kémikus 111

ELŐADÁSOK

Kollár László: Modellvegyületektől a gyakorlati fontosságú származékokig: barangolásaim a szervetlen és szerves kémia határterületein 113

Hudecz Ferenc: Biokonjugátumok – összefogni érdekes 126

KÖZLEMÉNY

Milyán Zhanna, Khyzhun Oleg, Szemrád Emil, Milyán Péter: Az átmeneti fémek $\text{Cu}_2\text{B}_{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ (B^{II} – Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd) összetételű kvaterner kalkogénidjeinek kristályszerkezete, elektromos és hőelektromos tulajdonságai 134

PhD ÖSSZEFOGLALÓK

Albert Emőke, Hórvölgyi Zoltán: Mezopórusos sol-gél bevonatok: előállítás, jellemzés, alkalmazás 138

Mező Erika: Véralvadásgátló hatású pentaszacharidok moduláris szintézise 147

CONTENTS

György Oláh, Nobel Prize winner died 111

LECTURES

László Kollár: From model compounds to derivatives of practical importance: wandering on the border of organic and inorganic chemistry (a personal account) 113

Ferenc Hudecz: Bioconjugates - the solution lies in concerted action 126

PAPER

Zhanna Milyán, Oleg Khyzhun, Emil Szemrád, Péter Milyán: Crystal structure, electric and thermoelectric properties of quaternary chalcogenides of transition metals $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ (B^{II} – Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd) 134

PhD SUMMARIES

Emőke Albert, Zoltán Hórvölgyi: Mesoporous sol-gel coatings: preparation, characterization, application 138

Erika Mező: Modular synthesis of anticoagulant pentasaccharides 147

Nagy Andrea: Többcsatornás mikrofluidikai rendszerek fejlesztése kromatográfiai alkalmazásokhoz153

Rácz Dávid: Fényemittáló vegyületek előállítása és vizsgálata 159

Andrea Nagy: Development of multichannel microfluidic systems for chromatographic applications153

Dávid Rácz: Synthesis and investigation of light emitting compounds 159

Elhunyt Oláh György Nobel-díjas kémikus



Oláh György (1927-2017)

Oláh György magyar származású Nobel-díjas kémikus életének 90. évében, otthonában elhunyt (Beverly Hills-ben, Los Angeles).

Oláh György az igen jó alapokat nyújtó Budapesti Piarista Gimnáziumban végezte középiskolai tanulmányait, majd azt a Budapesti Műszaki Egyetemen, mint vegyészmérnök hallgató folytatta, és itt doktorált 1949-ben. A BME Szerves Kémia Tanszékén végzett oktatómunkája mellett, a Tanszék alapítójának, a nemzetközileg is kimagasló magyar kémikus professzorának, *Zemplén Gézá*nak a kutatási asszisztense volt. A Nobel-díjat megalapozó kutatásait itt kezdte el, és már ekkor is olyan publikációi születtek, amelyek felkeltették a nemzetközi kémikus társadalom élénk érdeklődését. 1954 és 1956 között a BME Szerves Kémia Tanszékén végzett munkája mellett az MTA újonnan létrehozott Központi Kémiai Kutatóintézetének társigazgatója is volt.

Az 1956-os forradalom után családjával együtt elhagyva Magyarországot, először Londonba, majd Kanadába költözött. *Oláh György* és családja 1965-től az Amerikai Egyesült Államokban talált otthonra. 1977-ig Clevelandban éltek, majd ezután Kaliforniába költöztek. *Oláh György* 1977-től a Dél-Kaliforniai Egyetemen oktatott és kutatott. 1991-ben nevezték ki a Locker Szénhidrogénkutató Intézet (Los Angeles) igazgatójának.

A Magyar Tudományos Akadémia 1990-ben tiszteleti tagjává választotta. *Oláh György* folyamatosan tartotta a kapcsolatot a magyarországi kutatóintézetekkel és kutatókkal. Amikor még egészségi állapota lehetővé tette, gyakran látogatta *alma mater*-ét, ahol több esetben is tartott előadást, mindig a hallgatóság nagy érdeklődése mellett.

Kutatásainak legjelentősebb eredményeit a karbokationok előállításával és vizsgálatával érte el. Rendkívüli erősségű un. „szupersavak” segítségével, alacsony hőmérsékleten, viszonylag hosszú élettartamú, stabil karbokationokat állított elő, melyeket részletesen tanulmányozott. Az utóbbi kutatásainak részeként bekapcsolódott a kezdetben *Saul Winstein* és *Herbert C. Brown* között kialakult „nem klasszikus” és „klasszikus” karbokation, és ezen belül is a 2-norbornil kation szerkezete körüli vitába. *Oláh György* *Saul Winstein* oldalán állva megnyerte a vitát, mert a közelmúltban német és amerikai kutatók meghatározva alacsony hőmérsékleten a 2-norbornil kation kristályszerkezetét, annak „nem klasszikus” voltát támasztották alá. *Oláh György* karbokationokkal kapcsolatos eredményeinek óriási gyakorlati jelentősége is van, mert ezek alkalmazásával lehetővé vált, hogy motor-üzemanyagok számára alkalmatlan, egyenes láncú, alacsony oktánszámú szénhidrogénekből magas oktánszámú, elágazó láncú izomereket állítsanak elő.

Oláh György a Kémiai Nobel-díjat 1994-ben kapta meg. 2001-ben Corvin-lánc, 2002-ben *Bolyai*-díj kitüntetésben részesült. 2005-ben az Amerikai Kémiai Társaság legnagyobb díjával a *Priestley*-éremmel tüntették ki. 2006-ban megkapta a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztje a Csillaggal kitüntetését. 2006-ban Budapest Díszpolgára lett, 2011-ben pedig *Széchenyi*-nagydíjat kapott. 2013-ban „*Eric and Sheila Samson*” kitüntetésben részesült, amely az izraeli kormány által adandó legértékesebb díj az alternatív energiahordozók létrehozása és tárolása területén kimagasló eredményeket elért tudósok számára. *Oláh György*öt a 2010-ben megalakult Emberi Méltóság Tanácsának tiszteletbeli elnökévé választották.

A Nobel-díjat követő években, az egész emberiséget érintő, a természetes nyersanyagok és energiahordozók apadását és a fokozott széndioxid kibocsátást érintő problémák átfogó, együttes kezelésére alkalmas „metanol-gazdaság” koncepcióján dolgozott. Szilárd meggyőződése volt, hogy a széndioxid metanollá, majd utóbbinak más energiahordozókká (például szénhidrogénekké, éterekké) történő átalakítása megoldást jelentene a jövő energia és nyersanyag ellátásában.

A kémia iránti szeretete, elkötelezettsége, végtelen szorgalma és munkabírása, áldozatkészsége, és emellett szerénysége, például szolgálhat nemcsak a kémikus közösség, hanem mindenki számára. Halálával az utóbbi évszázad egyik legmeghatározóbb Nobel-díjas kémikusát, és az emberiség jövője érdekében munkálkodó egyéniségét veszítette el a világ.

Emlékét tisztelettel és szeretettel megőrizzük.

Huszthy Péter

Modellvegyületektől a gyakorlati fontosságú származékokig: barangolásaim a szervetlen és szerves kémia határterületein

KOLLÁR László^{a,b*}

^aPécsi Tudományegyetem TTK, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék és

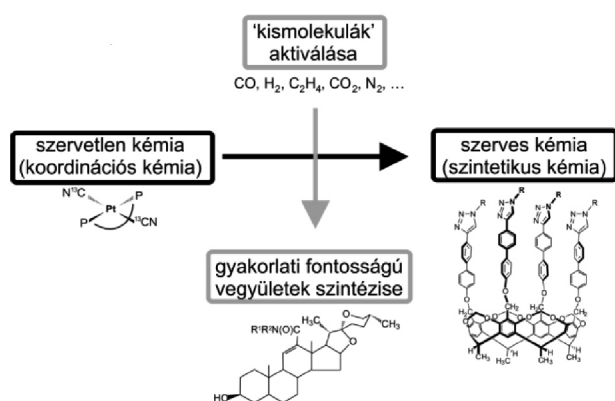
MTA-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 6

^bSzentágotthai János Kutatóközpont, Zöldkémiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

Tisztelt Elnök Úr, Osztályelnök Úr! Kedves Kollégáim! Hölgyeim és Uraim!

Az első szó természetesen a köszöneté. Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akik több fordulón keresztül nevüket adták ahhoz, hogy támogatásukkal az Osztály jelöltjei között szerepelhessek.

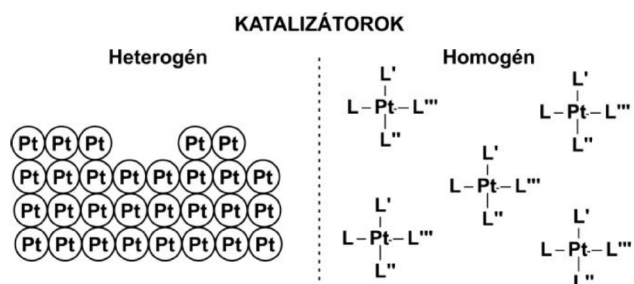
A homogén katalízis területén dolgozó kutatóként szeretném hangsúlyozni, hogy a szervetlen és a szerves kémia határterületén mozogva mind a hagyományosan szervetlen kémia területéhez sorolt koordinációs kémiában, mind a szerves szintetikus kémiában némi jártasságra van szükség. A különböző átmenetifém-komplexeket – gyakran mint eszközöket – alkalmazzuk egyszerűbb modellvegyületek átalakulásának vizsgálatára vagy éppen nagy bonyolultságú, biológiai fontosságú alapvázak új funkciócsoportjának kiépítésére (1. Ábra). Kutatásaim egy másik vonulata is felvázolható: bár munkám egyik sarokeleme az egyszerű, néhány atomos kismolekulák aktiválása, különböző bonyolultságú struktúrákba történő beépítése, megjelennek a nagy kemo-, sztereo- és esetenként enantioszelektivitású reakciókban felépített gyakorlati fontosságú vegyületek (szteroidok, terpének, kavitandok) is.



1. Ábra A homogén katalízis mint határterületi kutatás

A fenti átalakítások döntően homogén katalitikus reakciókban történnek. Ez azt jelenti, hogy az átmenetifémek nem szilárd katalizátorként (mint pl. autóinkban)

szerepelnek ezen reakciókban, hanem oldott állapotban levő komplexek formájában. Ezt úgy érzük el, hogy a fématomok vagy fémionok ligandumokkal körülvéve fejtik ki hatásukat. Míg a heterogén fém-katalizátorok esetében a katalitikus aktivitás a fém felületének kitüntetett pontjaihoz (aktív helyeihez) köthető, addig a homogén katalizátorok esetében

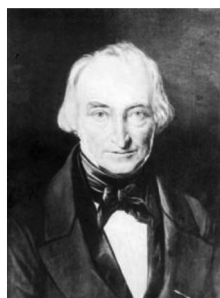


- legalábbis potenciálisan - minden fématom katalitikusan aktív centrumként jelentkezik (2. Ábra).

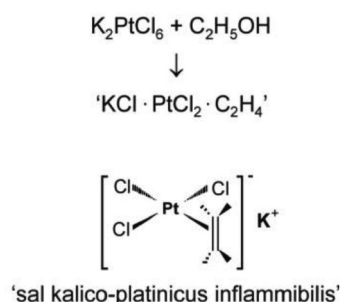
2. Ábra A heterogén és homogén katalizátorok összehasonlítása

Az ilyen, immár egyszerű szerves ligandumot is tartalmazó első átmenetifém-komplex felfedezése Zeise nevéhez fűződik.¹ Amint a *Poggendorff's Ann. Physik und Chemie*, majd a később megjelent *Liebigs Annalen der Chemie* folyóiratból – ha nem is egyszerűen – megállapítható, a kiváló kísérletező dán gyógyszerész kálium-[hexakloro-platinát(IV)] komplex tisztítását, átkristályosítását végezte etanolból. Az etanol kétféle szerepben is megjelenik e reakcióban: egyrészt redukálószerként a platina (IV)-et platina(II)-vé alakítja, másrészt vízvesztéssel etilént szolgáltat, amely a Pt(II) koordinációs szférájában megjelenik termékként 'éghető platinasót' (*sal kalico platinicus inflammibilis*) adva (3. Ábra). Az etilén a koordinációs szférában aktivált formában található: a szén-szén kötés megnyúlik, a hidrogén-atomok a fémtől enyhén kifelé hajlanak. A szénatom a sík (sp^2 hibridállapottal) jellemezhető geometriából a tetraédres (sp^3 hibridállapot) felé mozdul el. Nem véletlen, hogy ez a komplex hihetetlenül részletesen vizsgált. Minden homogénkatalitikus alkén átalakítás (pl. hidrogénezés, hidroformilezés) kitűnő modellje, az alkének átmenetifémekkel történő aktiválásának tankönyvi példája.²

* Kollár László. Tel.: 72-503600/24153; fax: 72-503518; e-mail: kollar@gamma.ttk.pte.hu; (A 2016. szeptember 20-án elhangzott akadémiai székfoglaló szerkesztett változata.)



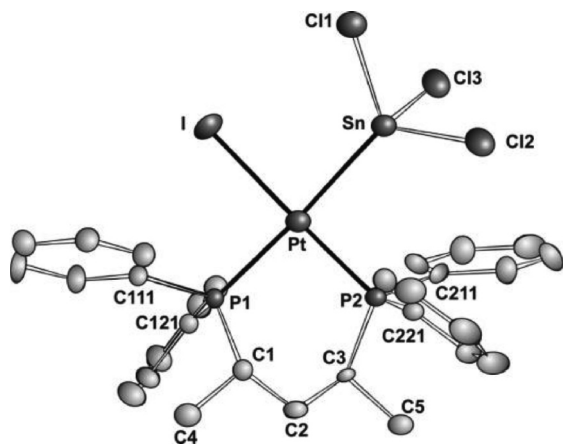
W. C. Zeise
(1789-1847)



3. Ábra. Az átmenetifém-organikus kémia egyik alapvegyülete, a Zeise-só

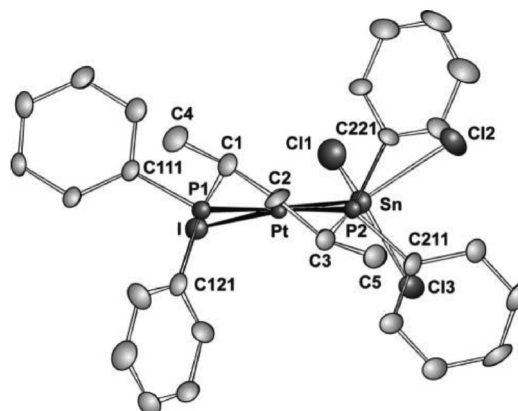
A következő percekben kutatómunkám legutóbbi eredményeiről, koordinációs kémiai és szintetikus kémiai érdekességeiről egyaránt szeretnék beszámolni.

A most bemutatásra kerülő platina(II) komplexek koordinációs kémiai vizsgálataival valójában még vesztegni kutatómunkám egyik kulcskomplexéhez kötődnek. Platina- bdpp (bdpp=2,4-bisz(difenilfoszfin)-pentán) komplexekkel végzett katalitikus és koordinációs kémiai vizsgálataink során - itt nem részletezendő nagy szelektivitású ligandum-csere reakcióban - sikerült izolálnunk a PtI(SnCl₃)(bdpp) komplexet.³ (Bár oldatok NMR vizsgálata alapján a Pt-Sn kötés jelenléte ismert volt, első ízben sikerült ezt krisztallográfiás úton is igazolnunk.) A várákozásnak megfelelően a komplex síknégyszetes szerkezetű, mely világosan látszik a 4. Ábrán, ahol a komplex 'felülnézeti' szerkezetét mutatom be.



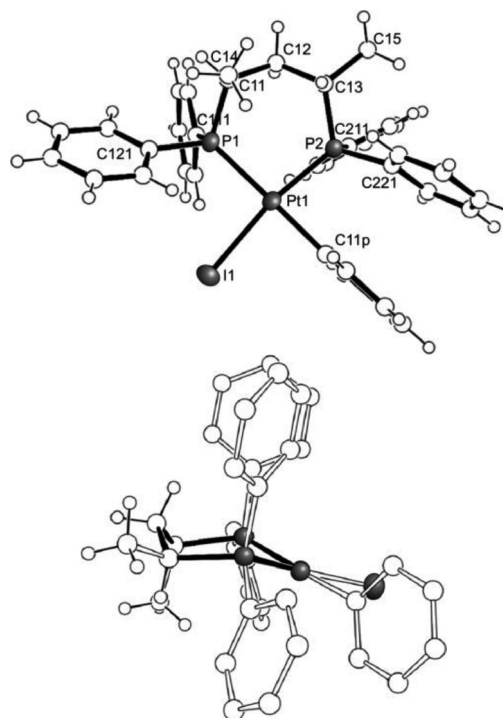
4. Ábra. A PtI(SnCl₃)(bdpp) komplex röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézet')

A komplex 'oldalnézeti' képe több meglepetést tartogat: A Pt-bdpp hattagú kelátgyűrű több konformerét sikerült detektálnunk. A legnagyobb stabilitású, a ligandum metilcsoportjait ekvatoriális helyzetben tartalmazó δ-skew konformer (5. Ábra) mellett megjelennek az axiális-ekvatoriális metilcsoport elrendeződést mutató konformerek is.⁴



5. Ábra A PtI(SnCl₃)(bdpp) komplex egyik kelát-konformerének röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('oldalnézet')

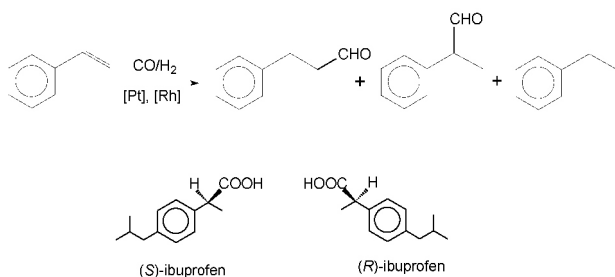
A fenti difoszfin ligandummal izolált, egykristály röntgenszerkezeti vizsgálatokból kiderült, hogy többféle ligandum-környezetben - így a platina-fenil komplexek esetében is⁵ - megtalálható a platina-központi fématomot, a két foszforatomot és a három szénatomot tartalmazó hattagú kelátgyűrű szék konformere is (6. Ábra).



6. Ábra. A PtI(Ph)(bdpp) komplex röntgenkrisztallográfiával meghatározott szerkezete ('felülnézet' (fent), 'oldalnézet' (lent))

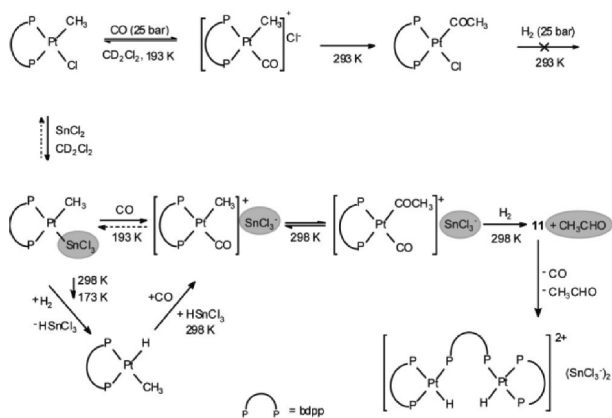
A platínakomplexekkel történt NMR (HP NMR), IR és röntgenkrisztallográfiás vizsgálatok azért kerültek érdeklődésünk homlokterébe, mert a platina-bdpp-ón(II)klorid katalizátorrendszerek nemcsak aktív katalizátornak bizonyultak, hanem a legszélesebb körben vizsgált sztírol modellvegyülettel kiténő enantioszelektivitást is eredményeztek.^{6,7} A

sztírol-származékok enantioszelektív hidroformilezése nemcsak az elméleti összefüggések feltárása miatt érdekes, hanem azért is, mert az elágazó királis formil-regioizomer termék, a 2-fenil-propanal az általánosan használt 'nem-szteroidális' gyulladásgátló hatású gyógyszer, az ibuprofen analóg intermedierének tekinthető.^{8,9} Ily módon a sztírol-származékok aszimmetrikus hidroformilezése megoldást jelenthet ezen származékok enantiomerikusan tisztá formában történő előállítására. (7. Ábra).



7. Ábra Sztírol homogénkatalitikus hidroformilezése

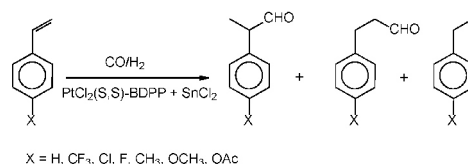
A fenti rendszerekkel végzett reakciómechanizmus-vizsgálatok közül csupán egyetlen részletet emelnék ki. HP NMR vizsgálatokkal igazolni tudtuk, hogy az ón(II)-klorid jelenléte nélkülözhetetlen a katalitikus aktivitás eléréséhez. Platina-metil modellvegyület HP NMR vizsgálata során igazoltuk, hogy a szén-monoxid koordinációja és Pt-Me kötésbe történő beékelődése ugyan ón(II)-klorid-mentes rendszerben is lejátszódik, de az acetyl komplexből nem nyerhető az acetaldehid. A vizsgálatok során komplex kationokat azonosítottunk, amelyek ellenionja a klorid ion (8. Ábra, felső reakciósor).



8. Ábra Az ón(II)-klorid szerepének vizsgálata HP NMR segítségével

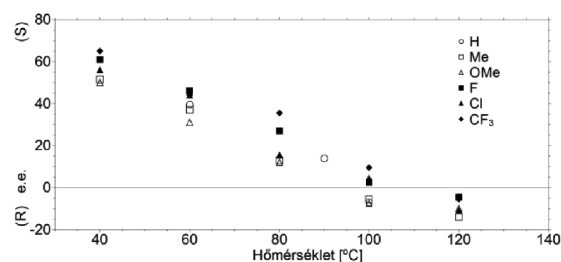
Ezzel szemben ón-klorid jelenlétében triklorosztannát-ellenion szerepel a platina-karbonil komplexek ellenionjaként. Ez az ón(II)-klorid beékelődésével nyert Pt-SnCl3 komplexből, a jó távozó triklorosztannátó ligandum disszociációjával keletkezett. Helyére szén-monoxid lép be, melynek Pt-Me kötésbe történő beékelődését egy újabb szén-monoxid molekula belépése követi. Ily módon terminális karbonil ligandumot tartalmazó acetyl-karbonil komplexet kaptunk, melynek hidrogénnel történő reakciója acetaldehidet szolgáltat (8. Ábra, alsó reakciósor).¹⁰

A sztírollal és annak *orto*- és *para*-szubsztituált származékaival (9. Ábra) Pt-bdpp-ón(II)-klorid katalizátorrendszer jelenlétében végzett enantioszelektív hidroformilezési reakciók egy alapvetően új jelenségre irányították a figyelmünket.^{11,12} A katalitikusan aktív rendszer teljes működési tartományában végzett vizsgálatokból kiderült, hogy a (2*S*,4*S*)-bdpp-t tartalmazó katalizátorral alacsony hőmérsékleten az (*S*)-2-fenil-propanal, magasabb hőmérsékleten pedig annak (*R*)-enantiomerje képződik nagyobb mennyiségben (10. Ábra).



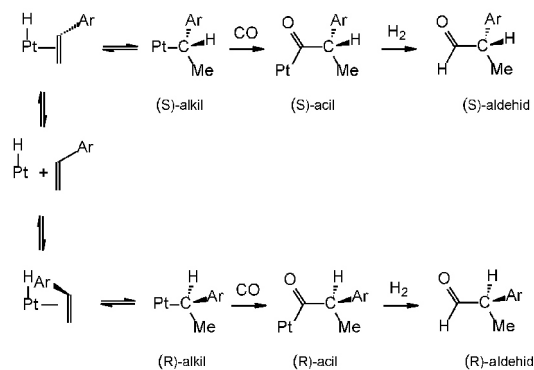
9. Ábra *para*-Szubsztituált sztírolok platina-katalizált hidroformilezése

Bár kézenfekvőnek tűnt az az elképzelés, hogy a kedvezményezett enantiomerek képződését a két konformer jelenlétével magyarázzuk, Casey és munkatársai,¹³ valamint kutatócsoportunk eredményei arra világítottak rá, hogy egyértelműen kinetikus határról van szó.



10. Ábra Az enantioszelektivitás változása a hőmérséklet függvényében *para*-szubsztituált sztírolok platina-bdpp-ón(II)-klorid katalizátorrendszerrel történő hidroformilezése során.

A Pt-alkil intermedier képződése irreverzibilis alacsony hőmérsékleten, azaz a β -hidrid elimináció nem kedvezményezett (11. Ábra, felső sor). A beékelődés reverzibilis magas hőmérsékleten, azaz szabad sztírolt eredményez, amely a másik enantioiddallal koordinálódva és a Pt-H kötésbe ékelődve a másik enantiomerhez vezető platina-alkil komplexet eredményezi (11. Ábra, alsó sor).

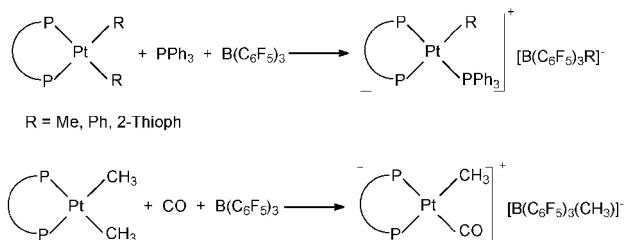


11. Ábra. Az alkén Pt-H kötésbe történő beékelődése

A különböző *para*-szubsztituált sztírolokkal végzett hidroformilezési reakciók eredményei a fenti mechanizmussal a következőképpen magyarázhatók.

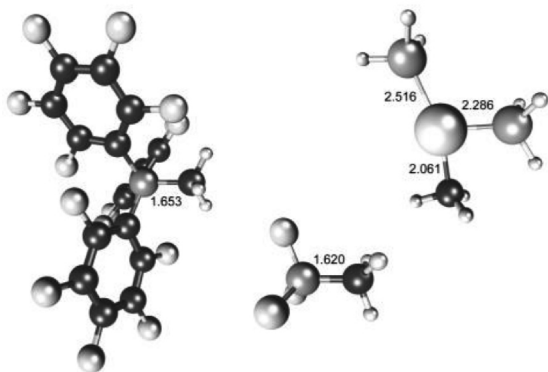
Az elektronküldő szubsztituensek (pl. metil, metoxi) növelik a Pt-alkil kötés képződés reverzibilitását, ily módon csökken az enantioszelektivitás-váltás hőmérséklete (T_{rev}). Ezek a szubsztituensek növelik az (*S*)-alkil intermedier Pt-szén kötésének elektronsűrűségét. A β -hidrid elimináció kedvezményezett a szén-monoxid beékelődéshez képest. Sztírol 'újraépződése' játszódik le, melynek Pt-H kötésbe történő beékelődése az (*R*)-enantiomert eredményezi. Az elektron-akceptor szubsztituensek (pl. trifluormetil) csökkentik a Pt-alkil kötés képződésének reverzibilitását, ily módon nő az enantioszelektivitás-váltás hőmérséklete (T_{rev}).

Szakmai fórumokon gyakran felvetődött a kérdés: valóban csak a platina-kloro komplexek szerepelhetnek katalizátor-prekursoroként ön-halogenidok jelenlétében? Különböző platina(II)-aril és -alkil komplexeket bór-trifluorid és trisz(pentafluorfenil)borán ('BARF') Lewis-savak jelenlétében reagáltatva ugyancsak komplex kationokhoz jutunk. A borán-származékok a semleges diaril (vagy dialkil) komplexek egyik aril (vagy alkil) csoportjával borátokat képeznek, ily módon üres koordinációs helyeket létesítenek a síknégyzetes komplexben, ahova különböző típusú ligandumok (szén-monoxid, foszfinok, alkének) koordinálódhatnak (12. Ábra). A borán-származékok kitűnő homogénkatalitikus hidroformilező aktivitással rendelkeznek. Sztírol hidroformilezése során az ön-klorid kokatalizátort tartalmazó rendszerekkel összemérhető aktivitást, valamint kemo-, regio- és enantioszelektivitást kaptunk.



12. Ábra Platina-alkil/aril komplexek reakciói $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ jelenlétében

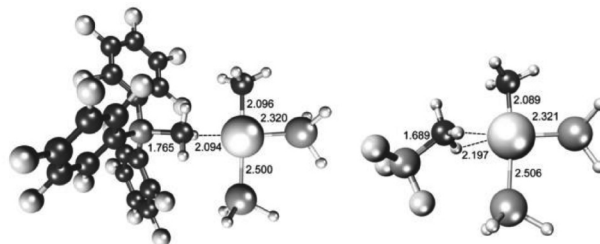
A $\text{Pt}(\text{PH}_3)_2\text{Me}_2$ komplex esetében a metil-ligandum elvonásának mechanizmusát kvantumkémiai számításokkal is vizsgáltuk (13. Ábra). Megállapítottuk, hogy a metil-ligandum disszociációjának aktiválási szabadentalpiája lényegesen kisebb $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{CH}_3)]^+$ esetében, mint $[\text{BF}_3(\text{CH}_3)]^+$ keletkezése során.¹⁴



13. Ábra. A $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{CH}_3)]^+$, a $[\text{BF}_3(\text{CH}_3)]^+$, valamint a $[\text{PtMe}(\text{PH}_3)_2]^+$ kation számított szerkezete (BP86/LANL2DZ)

A reakció mechanizmusa a szénvegyületek kémiájából jól ismert $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmusra emlékeztet: a Pt-metil kötés gyengülését (megnyúlását) a B-metil kötés kialakulása (erősödése) kíséri (14. Ábra).

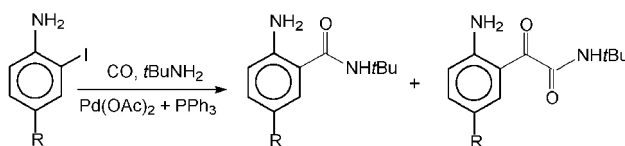
A metil-absztrakciós lépés átmeneti állapotának vizsgálata során kiderült, hogy a Pt-C-B elrendeződés BARF alkalmazása esetén közel lineáris (bal oldali ábra), bórtrifluorid esetében (jobb oldali ábra) a három atom 154.-os szöget zár be.



14. Ábra. A $[\text{PtMe}_2(\text{PH}_3)_2]$ komplex reakciója $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, illetve BF_3 reagenssel (átmeneti állapotok számított geometriái; BP86/LANL2DZ)

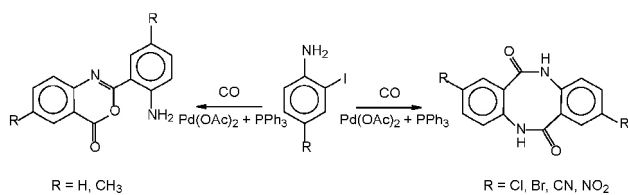
A platina(II) katalizátor-prekursorok karbonilezési (kitüntetetten hidroformilezési) reakciókban történő alkalmazásának ismeretében nem meglepő a palládiumkomplexek karbonilező aktivitása. A következőkben jórészt az aril-jodidok és alkenil-jodidok aminokarbonilezési reakcióval foglalkozom. Jól ismert a szintetikus analógokak tekinthető aril-triflátok és enol-triflátok mint szubsztrátumok aminokarbonilezési reakciókban történő alkalmazása. A jódszármazékok alkalmazása mellett a 'tisztá' szintetikus reakciók, a termékek könnyebb izolálása, a fluormentes reagensek előnyben részesítése szól.)

Jódaromások, így 2-jód-anilin különböző aminokkal végzett aminokarbonilezése során általában két termék képződése figyelhető meg: a két szén-monoxid beékelődésével nyerhető 2-ketoamid és az egy szén-monoxid beékelődésével keletkező amid¹⁵ (15. Ábra).



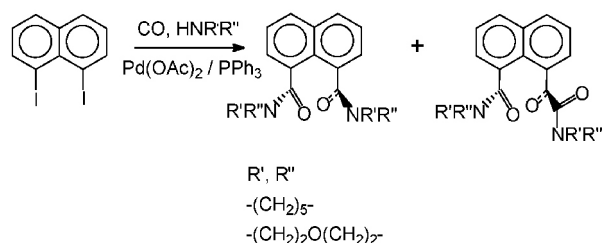
15. Ábra 2-Jód-anilin-származékok aminokarbonilezése

Amennyiben nem alkalmazunk primer vagy szekunder aminokat N-nukleofilként, a bifunkciós szubsztrátum amino-csoportja maga is betöltheti ezt a szerepet. A termékek szerkezete erősen függ az amino-csoporthoz képest para-helyzetben található szubsztituensztől. Elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó 1-jód-anilinekkel (és az alapvegyülettel) 2-aril-benz[d][1,3]oxazin-4-on, elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó származékokkal intermolekuláris kettős cikloaminokarbonilezési reakcióban dibenzo[b,f][1,5]-diazocindion ('diantranilid') típusú termékek keletkeznek (16. Ábra).



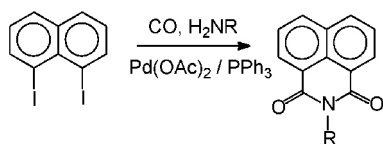
16. Ábra 2-Jódanilin-származékok mint bifunkciós szubsztrátumok aminokarbonilezési reakciói

1,8-Dijód-naftalin szubsztrátummal szekunder aminokkal atmoszférikus szén-monoxid nyomáson végzett reakcióban a várt 1,8-dikarbonsavamidokat kapjuk (17. Ábra). A szén-monoxid nyomás növelésével (40 bar CO) megnő a kettős szén-monoxid beékelődéssel keletkező ketoamidok mennyisége (22-37%). Primer aminok jelenlétében kizárólag az 1,8-dikarbonsav imid-származékai keletkeznek és jó hozammal izolálhatók¹⁶ (18. Ábra).



R', R"
 -(CH₂)₅-
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-

17. Ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése szekunder aminokkal

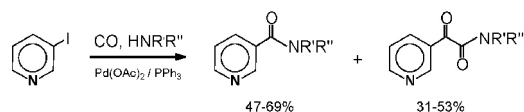
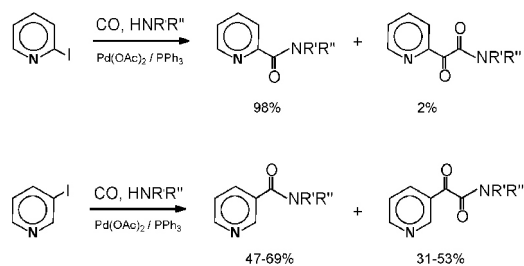


R
 a *t*Bu
 b Ph
 c CH₂Ph
 f CH₂COOCH₃
 g CH(CH₃)COOCH₃
 h CH(CH(CH₃)₂)COOCH₃

18. Ábra. 1,8-Dijód-naftalin aminokarbonilezése primer aminokkal

A jódpiridinek funkcionálisítása számos gyakorlati fontosságú termék keletkezéséhez vezet. 3-Jód-piridin szubsztrátummal már atmoszférikus nyomáson is megjelenik a nikotinsavamid származékok mellett a 2-ketoamid típusú termék, mely a szén-monoxid nyomás növelésével (40 bar) 90% feletti kemoszelektivitással keletkezik.¹⁷

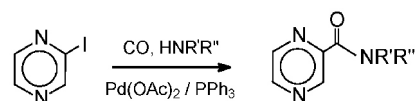
Meglepő módon, az aminokarbonilezési reakciót – azonos reakciókörülmények között – 2-jód-piridinnel végezve csupán nyomokban (GC-MS módszerrel kimutatható, de nem izolálható mennyiségben) keletkezik a ketoamid. Ennek mennyisége a szén-monoxid nyomás növelésével sem változik lényegesen (19. Ábra).



R' R"
 a H *t*Bu
 b H Ph
 c -(CH₂)₅-
 d -(CH₂)₂O(CH₂)₂-
 e H CH₂COOCH₃
 f H CH(CH₃)COOCH₃
 g -CH(COOCH₃)(CH₂)₃-
 h -CH(COOCH₂Ph)(CH₂)₃-

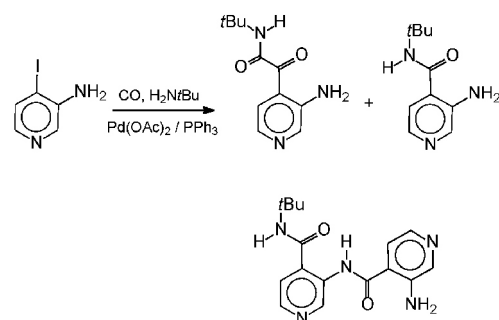
19. Ábra. 2- és 3-jód-piridin aminokarbonilezése

Az utóbbi szubsztrátumhoz hasonló viselkedés figyelhető meg jódpirazinnal (20. Ábra). A szerkezet-reaktivitás összefüggések elemzésével megállapítható, hogy a jódaril funkciós csoporthoz képest *ortho*-pozícióban található nitrogén gátolja a második szén-monoxid beépelését.



20. Ábra Jód-pirazin aminokarbonilezése

3-Amino-4-jód-piridin különböző primer aminokkal (pl. az ábrán látható terc-butilamminnal) a várt amid és ketoamid termékek mellett nem a szerkezeti analog 2-jód-anilinnel nyert termékek (pl. diantranilid típusú vegyületek), hanem egy két piridin-egységet tartalmazó vegyes diamidot nyertünk (21. Ábra). Utóbbi termék esetében a szubsztrátum jódaromás funkciós csoportja a terc-butilamminnal, aminos csoportja egy másik szubsztrátum jódaromás csoportjával lép reakcióba.¹⁸



21. Ábra. 3-Amino-4-jód-piridin aminokarbonilezése

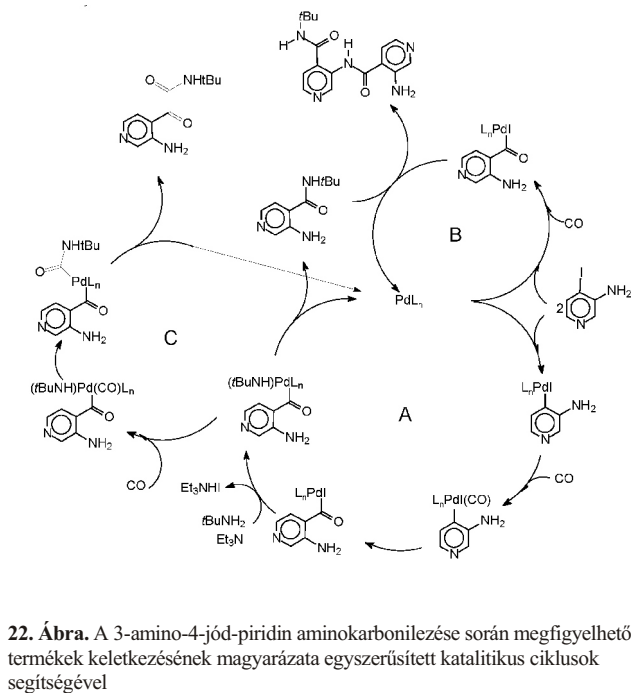
A fenti három termék képződése a 22. Ábrán látható katalitikus ciklusokkal magyarázható, melynek ciklus-elemei a korábban említett szubsztrátumokkal is felírhatók. A jódaromás szubsztrátum palládium(0) komplexre történő oxidatív addíciós reakcióban aril-jodo-palládium(II) komplexet ad, mely

szén-monoxid terminális ligandumként történő megkötése után - a szén-monoxid beékelődésével - acil-jodo-palládium(II) komplexet eredményez. Az amin koordinációját trietilamin jelenlétében HI elvonás követi.

Az ily módon keletkező acil-amido komplexből redukzív eliminációval nyerjük a karbonsavamidot (A ciklus).

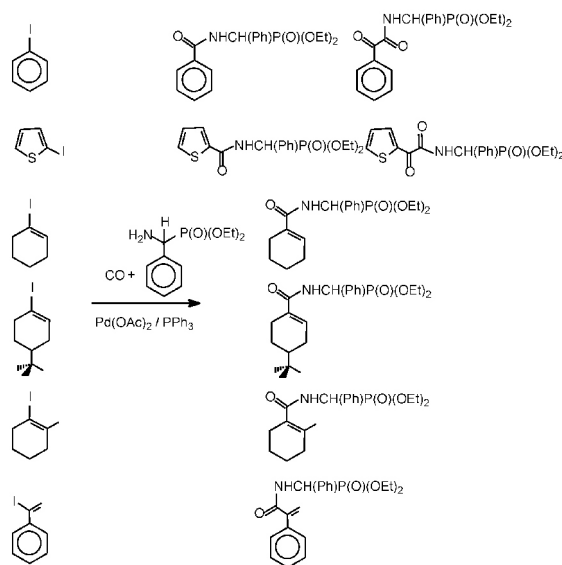
Az acil-amido-palládium(II) komplex kulcsfontosságú, hiszen további ('második') szén-monoxid aktiválásával és annak Pd-N kötésbe történő beékelődésével acil-karbamoil komplexhez jutunk. A 2-ketoamid típusú termék ebből redukzív eliminációval keletkezik (B ciklus).

A 3-amino-4-karbonsavamid (az A ciklus terméke) N-nukleofilként is viselkedhet, amely egy második 3-amino-4-jód-piridinből – oxidatív addíció, szén-monoxid koordináció és beékelődés révén – keletkező acil-komplexszel reagálva adja a 'vegyes' (*N-terc-butil-amid és N-piridil-amid* funkciók csoportot tartalmazó) diamidot (C ciklus)

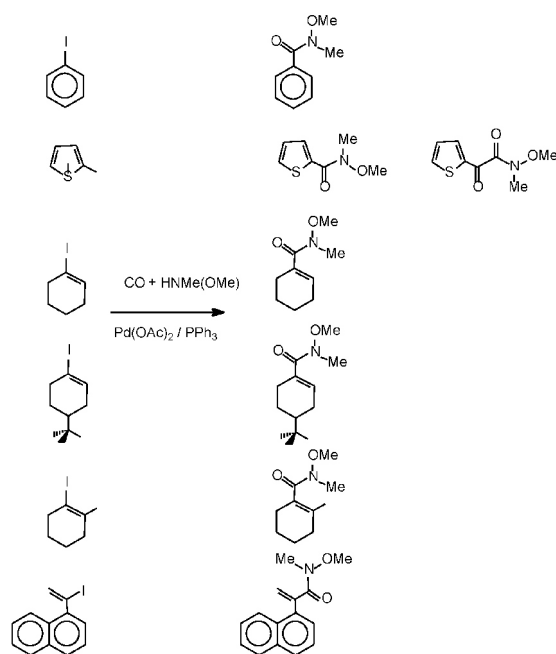


22. Ábra. A 3-amino-4-jód-piridin aminokarbonilezése során megfigyelhető termékek keletkezésének magyarázata egyszerűsített katalitikus ciklusok segítségével

Általában elmondható, hogy a jódaromások és jódalkének aminokarbonilezési reakciója alapvetően abban különbözik, hogy míg előbbi esetben mindig számolni kell mindkét karbonilezett termék (amid, ketoamid) keletkezésével, a jódalkének aminokarbonilezése kizárólag α,β -telítetlen karbonsavamidokat eredményez. Ez figyelhető meg *N*-aminobenzilfoszfonát mint primer amin¹⁹ (23. Ábra) és *N,O*-dimetil-hidroxilamin²⁰ (24. Ábra) alkalmazása esetén is. Ily módon az egyszerűen előállítható jódalkénekből jó hozamú, egylépéses reakcióban gyakorlati fontosságú amid-foszfonátok, illetve széleskörű alkalmazással bíró szintetikus építőelemek (Weinreb-amidok) nyerhetők.

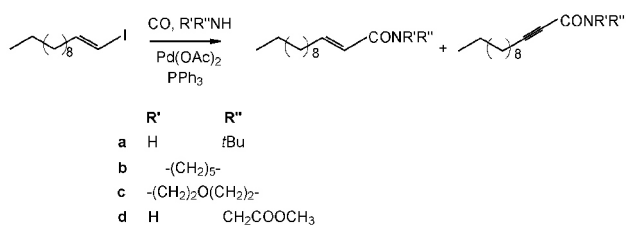


23. Ábra. Jódaromások és jódalkének aminokarbonilezése dietil- α -aminobenzilfoszfonát mint N-nukleofil jelenlétében



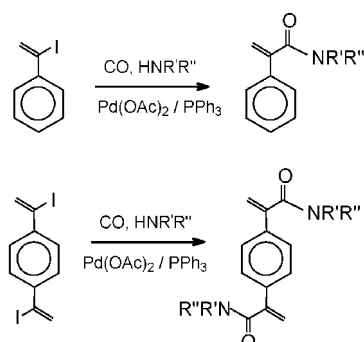
24. Ábra. Jódaromások és jódalkének aminokarbonilezése *N,O*-dimetil-hidroxilamin mint N-nukleofil jelenlétében

Az aminokarbonilezési reakció a páratlan szénatomszámú karbonsavszármazékok könnyű elérhetőségét is biztosítja. A páros szénatomszámú, természetben nagyobb mennyiségben megtalálható aldehidekből (pl. dodekanalból) előállítható a *transz*-jódalkén származék, melynek aminokarbonilezésével nyerhető a 'láncosszabbított' amid²¹ (25. Ábra). A termékegyben nyomokban – feltehetően az alkenil-palládium komplex dehidrogénezése révén – amido-csoportot tartalmazó alkin is kimutatható.

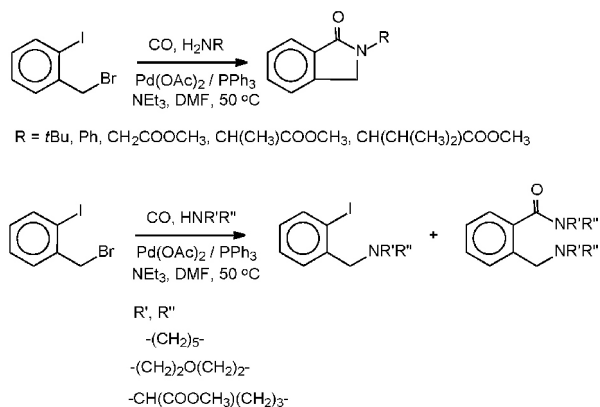


25. Ábra. 1-Jód-dodec-1-én aminokarbonilezése

Gyakorlati fontosságú szintetikus építőelemek előállítását teszi lehetővé a fenti reakciókban is alkalmazott keton-hidrazon-jódalkén-amid reakciósor. Az acetofenonból, illetve 1,4-diacetilbenzoltól előállított 1-jód-vinil csoporto(ka)t tartalmazó szubsztátumok kítűnő kemoselektivitású aminokarbonilezése aril-akrilamid típusú termékekhez vezet^{22,23} (26. Ábra).

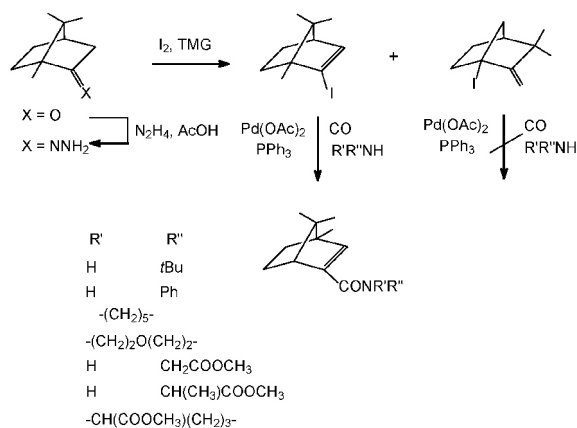
26. Ábra. α -Jódstírol és 1,4-bisz(1'-jód-etenil)-benzol aminokarbonilezése

Az intramolekuláris aminokarbonilezési reakciók egyik kiváló modell-szubsztátuma a 2-jód-benzilbromid. Primer aminokkal 'in situ' benzilezési reakció játszódik le, majd az így kapott szekunder amin mint N-nukleofil reagál a jódaromás funkciós csoportból keletkező palládium-acil intermediérral laktám-képzési reakcióban (27. Ábra). Szekunder aminokkal 2-dialkilaminometil-benzamidokat kapunk, ugyanis a szekunder amin benzilezése tercier amin eredményez, mely N-nukleofilként gyűrűzárási reakcióra nem képes. A jódaromás funkciós csoport szekunder aminnal végzett karbonilezési reakciója a várt tercier amid funkciós csoportot eredményezi.²⁴

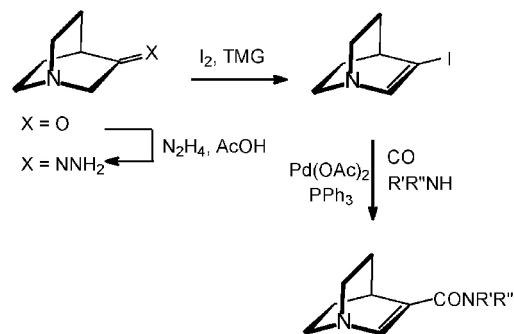


27. Ábra. 2-Jód-benzilamin aminokarbonilezése

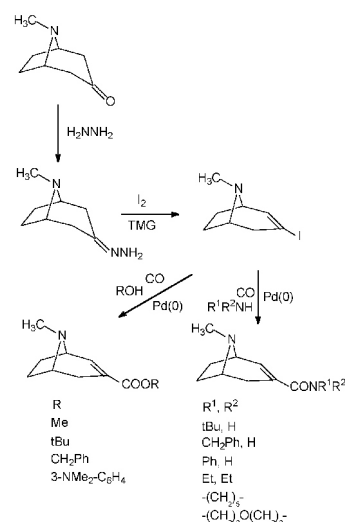
Gyakorlati fontosságú amidok előállítása is egyszerűen megvalósítható a fenti szintetikus stratégiával. A kámforból (28. Ábra), kinuklidinonból²⁵ (29. Ábra) vagy tropinonból²⁶ (30. Ábra) kialakított jódalkén szubsztátumok aminokarbonilezésével kítűnő hozammal nyerhetők a megfelelő karbonsavamidok. (Említést érdemel, hogy a kámforból kiinduló szintézis során a jódbornén mellett a hídfőszénatomon jódot tartalmazó jódkámfén is keletkezik, amely nem vihető homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióba.)



28. Ábra. 2-Jód-bornén aminokarbonilezése.

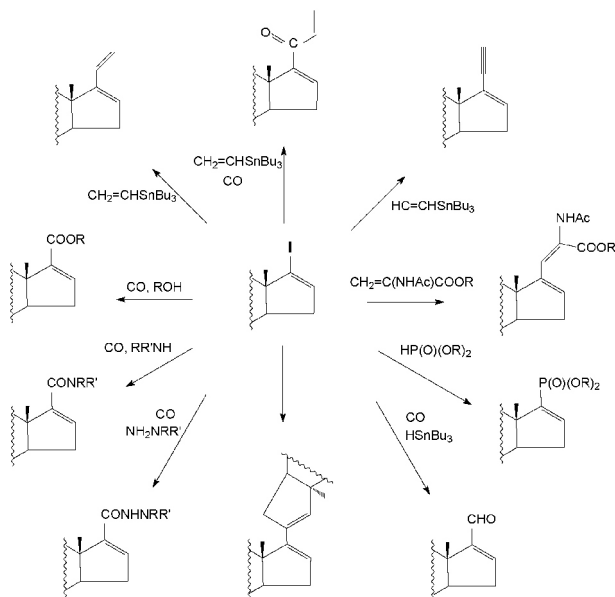


29. Ábra. 2-Jód-kinuklidén aminokarbonilezése (az aminok megegyeznek a 28. Ábrán feltüntetettekkel)



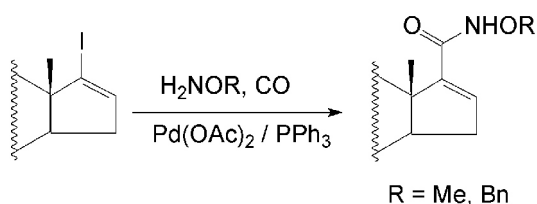
30. Ábra. 3-Jód-2-tropén aminokarbonilezése.

A ketoszteroidokból kialakított jódalkének funkcionálizálási reakciói a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., valamint az SZTE TTK Szerves Kémiai Tanszékének kutatóival folytatott együttműködésünk alapját képezik. A hihetetlenül változatos, különböző intermediereket eredményező reakciók (Stille-, karbonilatív Stille- Heck-, foszfonálási, formilezési, hidrazino-karbonilezési, aminokarbonilezési, alkoxi-karbonilezési reakciók) (31. Ábra) közül a következő néhány ábrán csupán a karbonilezési reakciókkal nyerhető származékokból adok ízelítőt.²⁷



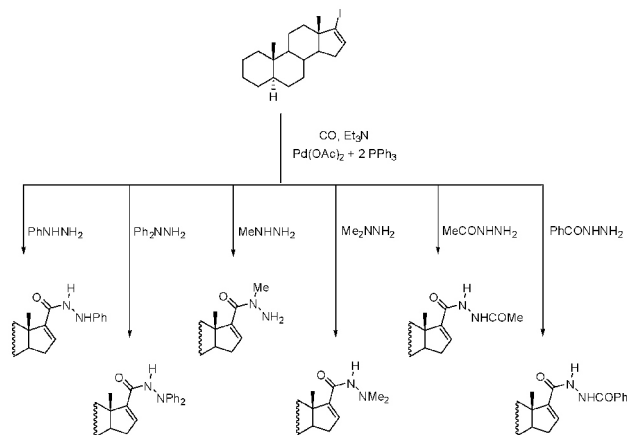
31. Ábra. Sztéránvázis jódalkének homogénkatalitikus átalakítása

O-Metil- és *O*-benzil-hidroxilaminnal mint *N*-nukleofilekkel hidroxamátok állíthatók elő kiváló hozammal.²⁸ (32. Ábra).



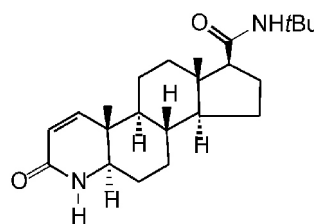
32. Ábra. Sztéránvázis jódalkének karbonilezési reakciói hidroxilamin származékokkal.

A hidrazinokarbonilezési reakciókban látványos szelektivitást eredményez a hidrazin nitrogénatomjainak különböző bázicitása: míg fenilhidrazin esetében a palládium-(sztéránvázis)acil komplex a β -nitrogénen, addig metilhidrazin esetében az α -nitrogénen acilez. *N,N*-difenil-hidrazinnal és *N,N*-dimetil-hidrazinnal a várokozásnak megfelelően a β -nitrogénen acilezett származék keletkezett²⁹ (33. Ábra).



33. Ábra. Sztéránvázis jódalkének karbonilezési reakciói hidrazinok jelenlétében.

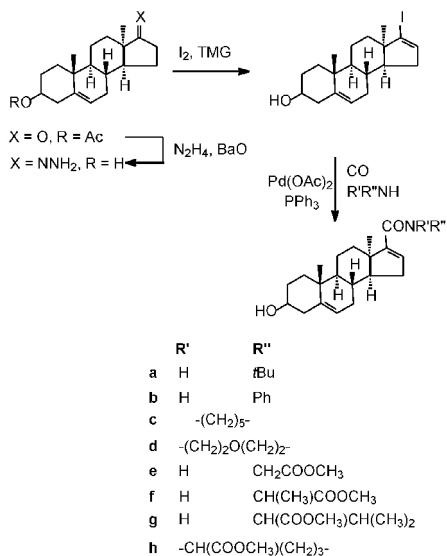
Sztteroidokkal végzett kutatásaink egyik gyakorlati szempontból is fontos része az 5α -reduktáz inhibitorok szintézisének több konvencionális reakciót kiváltó, nagyhatékonyságú szintézise. A Finasterid³⁰ (34. Ábra) analóg származékainak szintézise során megfigyelhető, hogy olyan aminokkal is végrehajtható a reakció, amelyek hagyományos acilező ágensekkel nem oldhatók meg.



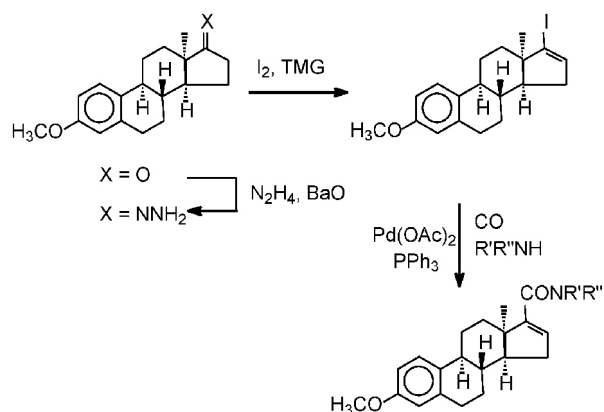
34. Ábra. A sztéránvázis 17-karbonsavamidok egyik farmakológiai fontosságú vegyülete, a Finasterid

A 17-ketoszteroidokból kialakított 17-jód-16-én csoport karbonsavamidokká alakítása jó hozamú reakcióban hajtható végre akkor is, ha a 13-as szénatomon található anguláris metil-csoport 'nem-természetes', α -térállású. Számos primer és szekunder amin jelenlétében oldottuk meg mind 3β -acetoxi- 13α -androszta-5-én³¹ (35. Ábra), mind 3-metoxi- 13α -estra-1,3,5(10)-trién³² (36. Ábra) alapváz funkcionálizálását.

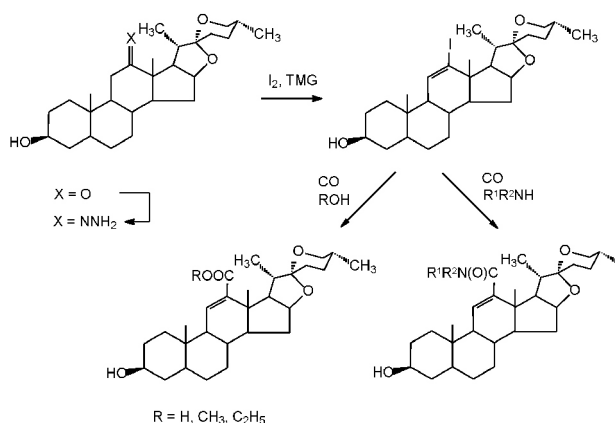
A palládium-katalizált aminokarbonilezés amid-szintézisben megfigyelt hatékonysága akkor mutatkozik meg a leglátványosabban, amikor a sztéránváz olyan sztérikusan gátolt pozíciójában szeretnénk karbonilezési reakciót végrehajtani, ahol a konvencionális reakciók hatástalanok. A sztéránváz 11-es és 12-es pozíciója tipikusan ilyen. A spirostán alapvázon (hecogeninből) kialakított 12-jód-11-én funkciós csoport mind alkoxikarbonilezési, mind aminokarbonilezési reakcióban egyetlen terméket ad; az észtereket közepes, az amidokat kitűnő hozammal³³ (37. Ábra).



35. Ábra. 'Nem-természetes' androsztánvázis amidok szintézise aminokarbonilezési reakció mint kulcsreakció felhasználásával



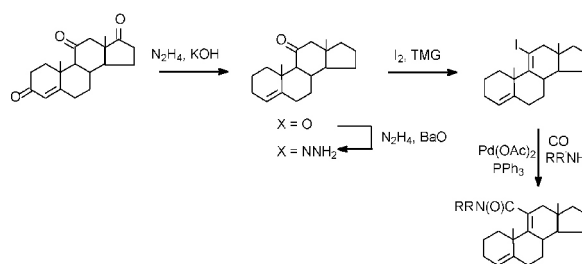
36. Ábra. 'Nem-természetes' ösztránvázis amidok szintézise aminokarbonilezési reakció mint kulcsreakció felhasználásával



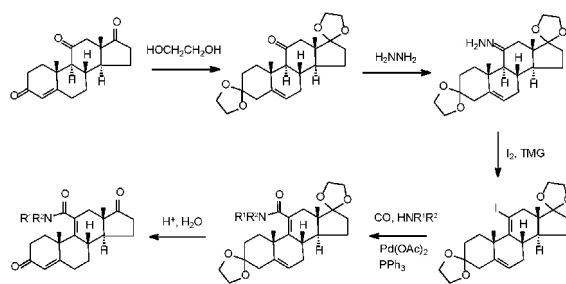
37. Ábra Spirosztán alapvázis vegyületek funkcionálizálása.

A 11-karbonsavamidok szintézisét modellvegyületekkel is megvalósítottuk. Androszt-4-én-3,11,17-trion (adrenoszteron) 3- és 17-keto-csoportját (itt nem részletezett) standard reakciókkal redukáltuk, majd a 11-on csoportból kialakított 11-jód-11-én aminokarbonilezésével a megfelelő karbonsavamidot nyertük^{34,35} (38. Ábra). A 11-karbonsavamidok

kiépítését a 3-keto és a 17-keto csoportok védelme után is megvalósítottuk a 11-keto-csoportból kialakított 11-jód-11-én aminokarbonilezésével³⁶ (39. Ábra).

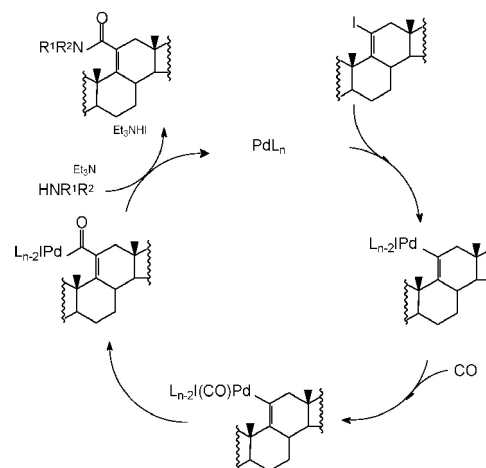


38. Ábra. 11-Karbonsavamidok szelektív szintézise adrenoszteron alapvegyületből kiindulva I.



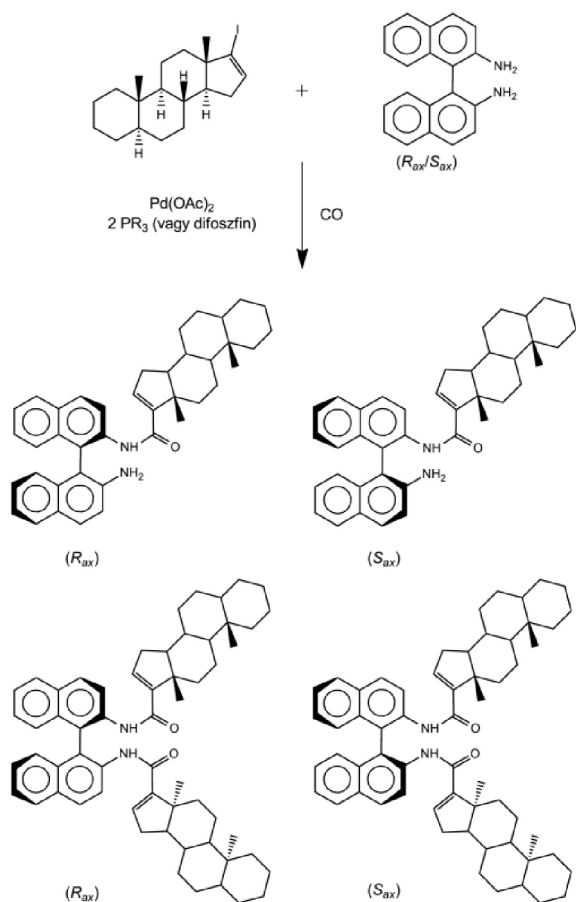
39. Ábra. 11-Karbonsavamidok szelektív szintézise adrenoszteron alapvegyületből kiindulva II.

Az aminokarbonilezési reakció egyszerűsített mechanizmusát az utóbbi jódalkén funkciós csoport aminokarbonilezésének segítségével mutatjuk be (40. Ábra). A jódalkén oxidatív addícióját a szén-monoxid koordinációja és palládium-alkenil kötésbe történő beékelődése követi. A palládium(II)-acil-komplex a reakció egyik kulcsintermedijere: a koordinációs kémiában kevésbé járatosak bátran tekinthetnek erre a komplexre mint egy - karbonsav-kloridnál nagyságrendekkel nagyobb aktivitású - acilező ágensre. Az amin koordinációját, a HI eliminációval keletkező amid-acil-palládium(II) komplex kialakulását az amid redukatív eliminációja követi a nagy reaktivitású, koordinatív telítetlen palládium(0) komplex keletkezése közben.



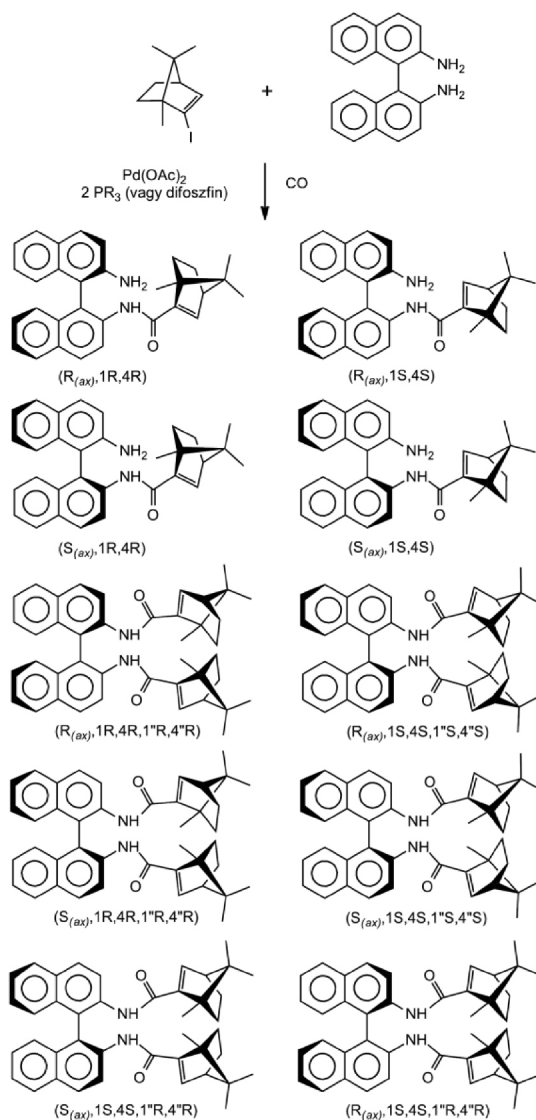
40. Ábra. 11-Karbonsavamidok keletkezését leíró egyszerűsített katalitikus ciklus

Első ízben vizsgáltuk jódkének diasztereoselektív aminokarbonilezését. Enantiomer-tiszta jódkéncént 17-jód-androszt-16-ént ('ANDJÓD'-ot), aminként az axiális kiralitáselemet tartalmazó 2,2'-diamino-1,1'-binaftil ('BINAM') enantiomerjeit, illetve racém elegyét használtuk³⁷ (41. Ábra). Az (*R*_{ax})-BINAM-mal és (*S*_{ax})-BINAM-mal preparált amid-epimerek birtokában részletes NMR vizsgálatokkal meghatároztuk a racém BINAM-mal kapott elegyek diasztereomer-összetételét. Bár jódkén esetében kettős szén-monoxid beékelődéssel (2-ketokarbonsav-keletkezésével) nem kellett számolnunk, a monoamid mellett a dikarbonsavamid képződése bonyolította az értékelést.



41. Ábra. ANDJÓD diasztereoselektív aminokarbonilezése BINAM mint *N*-nukleofil felhasználásával

A fenti reakciósort megismételtük olyan jódkéncel, amelynek mindkét enantiomerjét egyszerűen elő tudtuk állítani. A kámforból kiinduló jódkén-szintézis során nagy tisztaságban nyertük a két enantiomerikusan tiszta jódkéncet, amelyek BINAM-mal végzett aszimmetrikus aminokarbonilezése monoamidok és diamidok disztereomer elegyét eredményezte³⁸ (42. Ábra). Különböző akirális (PPh₃, 1,3-bis(difenilfoszfin)propán) és királis (DIOP, BDPP, BINAP) ligandumokkal végzett kísérletek során viszonylag kismértékű (10% körüli) diasztereoselektivitás értékeket kaptunk.

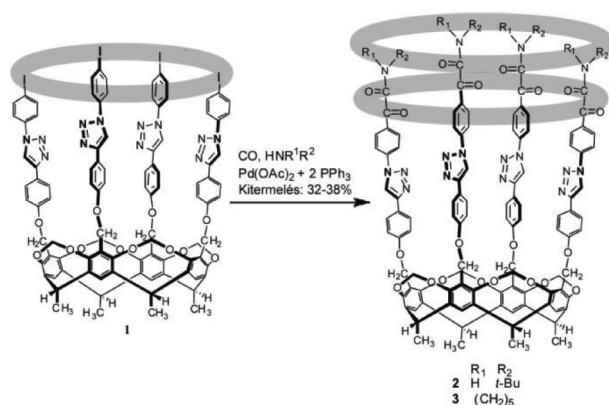


42. Ábra. 2-Jód-bornén diasztereoselektív aminokarbonilezése BINAM mint *N*-nukleofil felhasználásával

A korábbiakhoz hasonlóan folytattuk azokat a vizsgálatainkat, amelyek bonyolultabb struktúrák nagyhatékonyságú szintézisét tűzték ki célul. 2-Metil-rezorcin alapú kavitandok felső peremének funkcionálálása során elsősorban nagy szelektivitást és aktivitást biztosító homogénkatalitikus reakciókra támaszkodtunk.

Tekintettel az idő rövidségére, az előadás szakmai részének zárásaként csupán egy tetrakis(2-ketoamid)-kavitand származék szintézisének legérdekesebb részletére szeretnék rámutatni. A kavitand 'alap-kosár' kialakítása acetaldehid és 2-metil-rezorcin kondenzációs reakciójában, majd ezt követően klór-bróm-metán alkalmazásával, a felső perem dioximetilén-hidas zárásával történt. A nagy üreggel rendelkező kavitand 'emeleteinek' kialakítását (benzil-helyzetű bromozás, 4-jód-fenollal történő éterképzés, palládium-katalizált etinilezés és ezt követő, 4-jód-fenil-aziddal történő azid-alkin (3+2) cikloaddíció) nem részletezem.³⁹

Az aminokarbonilezési reakció során nyert tetrakis(2-ketoamid) származék szintézise során szokatlanul nagymértékű kemoszelektivitást tapasztaltunk. Nem jódaromás/amid/ketoamid funkciók csoportok 'statisztikus' elegyét kaptuk termékként, hanem nagy kemoszelektivitással ('tetra-szelektivitással') nyertük a tetrakis(2-ketoamidot) (vagy más reakciókörülmények között a tetraamidot)^{40,41} (43. Ábra). A reakció részleteinek tisztázása (ön-felismerés, kommunikáció a négy reakciócentrum között) a következő évek munkájának vélhetően egyik legizgalmasabb feladata lesz.



43. Ábra. Nagy szelektivitású aminokarbonilezési reakció 2-metil-rezorcín alapú kavítandokkal

Őszinte hálával tartozom mindazoknak, akik kutatómunkám során támogattak. Elsőként annak a két nagyformátumú, iskolateremtő tudósnak szeretnék köszönetet mondani, akik elkötelezettségükkel, a kutatómunka iránti mérhetetlen alázatukkal példaként szolgálnak generációk számára. Markó László a Veszprémi Vegyipari Egyetem Szerves Kémia Tanszékén (és MTA Petrolkémiai Tanszéki Kutatócsoportjában), Piero Pino a zürichi ETH professzoraként jelentett számomra meghatározó példát.

Heil Bálint kutatócsoportjában, Törös Szilárddal kezdtem meg diákkörös kutatásaimat, akik számos munkatársukkal együtt nagy türelemmel segítették munkámat. Mindig nagy örömmel és némi nosztalgiával gondolok a veszprémi és a zürichi kutatócsoportokban eltöltött évekre.

Húsz évvel ezelőtt kerültem Pécsre, ahol lehetőségem nyílt - végtelenül szerény alapokról indulva - önálló kutatócsoport

felépítésére. Ebben meghatározó szerepe volt a TTK akkori dékánjának, Tóth József professzornak, és két, velem együtt a Kémiai Intézetbe került professzornak, Nagy Gézának és Kilar Ferencnek. Talán ők is egyetértenek velem abban, ha nem sikerült volna ezt a bátor személyi fejlesztést megvalósítani, valószínűleg nem tartanánk itt. Abban viszont egészen bizonyos vagyok, hogy én nem állhatnék akadémiai levelező tagként Önök előtt.

Köszönetemet szeretném kifejezni minden kollégámnak, volt és jelenlegi hallgatómnak, PhD hallgatómnak, akikkel a bemutatott (és idő hiányában be nem mutatott) szakmai eredményeket sikerült elérnem. Pécsi kollégáim közül szeretném kiemelni Kégl Tamás, Kunsági-Máté Sándor, Csók Zsolt, Takács Attila, Pongrácz Péter segítségét. Skodané Földes Rita nevét a korábbi, veszprémi együttműködőket bemutató ábrán is feltüntettem; talán a leghosszabb ideje velem dolgozom együtt.

Köszönöm Szegedi Tudományegyetem professzorainak, Wölfling Jánosnak, Schneider Gyulának és munkatársaiknak, valamint a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt. vezető kutatóinak, Tuba Zoltánnak, Mahó Sándornak és munkatársaiknak, hogy a szteroidkémia területén sok izgalmas problémával foglalkozhattam. Keglevich György és munkatársai révén számos új foszfor-ligandum koordinációs és katalitikus kémiájával ismerkedhettem meg, amiért őszinte hálával tartozom.

A számos külföldi együttműködő közül Mariette Pereira és Serafino Gladiali segítségét emelném ki, amellyel nagyban hozzájárultak munkám sikeréhez.

Őszinte hálával tartozom középiskolám, a Kaposvári Táncsics Mihály Gimnázium tanárainak, különösképpen matematika-fizika tagozatos osztályunk osztályfőnökének, Gál Józsefnének és kémiatanáromnak, Szántó László tanár úrnak, aki legnagyobb örömmre személyesen jelen van a székfoglalón.

Végezetül köszönöm szüleimnek, testvéreimnek, és szűkebb családomnak, feleségemnek és fiaimnak, hogy munkám minden percében élvezhettem támogatásukat és végtelen türelmüket.

Köszönöm a figyelmet!

Hivatkozások

1. Zeise, W. C. *Poggendorf's Ann. Phys. Chem.* **1831**, 97, 497-541.
2. Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. *Szerves fémvegyületek kémiája*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
3. Farkas, E.; Kollár, L.; Moret, M.; Sironi, A. *Organometallics* **1996**, 15, 1345-1350. <https://doi.org/10.1021/om9509406>
4. Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2846-2852. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.02.026>
5. Jánosi, L.; Kollár, L.; Macchi, P.; Sironi, A. *Trans. Met. Chem.* **2007**, 32, 746-752. <https://doi.org/10.1007/s11243-007-0236-0>
6. Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 350, 277-284. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)80383-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)80383-8)
7. Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 257-261. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(89\)87289-4](https://doi.org/10.1016/0022-328X(89)87289-4)
8. Gladiali, S.; Bayón, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 1453-1474. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00178-R](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00178-R)
9. Agbossou, F.; Carpentier, J-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485-2506. <https://doi.org/10.1021/cr00039a008>
10. Tóth, I.; Kégl, T.; Elsevier, C. J.; Kollár, L. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5708-5712. <https://doi.org/10.1021/ic00103a017>
11. Pongrácz, P.; Papp, T.; Kollár, L.; Kégl, T. *Organometallics* **2014**, 33, 1389-1396. <https://doi.org/10.1021/om401104g>
12. Pongrácz, P.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* (nyomdában)
13. Casey, C. P.; Martins, S. C.; Fagan, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5585-5592. <https://doi.org/10.1021/ja0318479>
14. Jánosi, L.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.01.018>
15. Ács, P.; Müller, E.; Rangits, G.; Lóránd, T.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12051-12056. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.076>
16. Takács, A.; Ács, P.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 983-987. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.026>
17. Takács, A.; Jakab, B.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10372-10378. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.07.017>
18. Szőke, G.; Takács, A.; Berente, Z.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3063-3067. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.030>
19. Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8726-8730. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.06.096>
20. Takács, A.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4479-4483. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.076>
21. Takács, A.; Ács, P.; Farkas, R.; Kokotos, G.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9874-9878. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.08.022>
22. Szilágyi, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4484-4489. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.012>
23. Takács, A.; Farkas, R.; Petz, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.102>
24. Marosvölgyi-Haskó, D.; Takács, A.; Riedl, Z.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1036-1040. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.099>
25. Horváth, L.; Petz, A.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 54-60. <https://doi.org/10.2174/157017810790534048>
26. Horváth, L.; Berente, Z.; Kollár, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 236-238. <https://doi.org/10.2174/157017807781024345>
27. Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4095-4129. <https://doi.org/10.1021/cr020075g>
28. Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1945-1953. <https://doi.org/10.1080/00397910008087244>
29. Skoda-Földes, R.; Szarka, Z.; Kollár, L.; Dinya, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2134-2136. <https://doi.org/10.1021/jo9819842>
30. Holt, D. A.; Levy, M. A.; Metcalf, B. W. SmithKline Beecham Co.; EP. 0 343 954 A2, **1989**; *Chem. Abstr.* 1990; 112, 198890n.
31. Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2009**, 74, 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.12.009>
32. Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, 73, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.02.002>
33. Ács, P.; Müller, E.; Czira, G.; Mahó, S.; Pereira, M.; Kollár, L. *Steroids* **2006**, 71, 875-879. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.05.019>
34. Kiss, M.; Pálkás, N.; Takács, A.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2013**, 78, 693-699. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.02.013>
35. Carrilho, R. M. B.; Almeida, A. R.; Kiss, M.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Dabrowski, J. M.; Moreno, M. J. S. M.; Pereira, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1840-1847. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403444>
36. Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálkás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, 76, 280-290. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.11.008>
37. Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2014**, 25, 1527-1531. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.10.013>
38. Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2016**, 27, 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.03.010>
39. Csók, Z.; Takátsy, A.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2657-2661. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.065>
40. Nagymihály, Z.; Caturelles, N. A. M. S.; Takátsy, A.; Kollár, L.; Albuquerque, R. Q.; Csók, Z. *J. Org. Chem.* (accepted)
41. Csók, Z.; Szuroczki, P.; Kollár, L.; Ngo, H. M.; Ledoux-Rak, I.; Caturelles, N. A. M. S.; Albuquerque, R. Q. *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119, 12608-12615. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03047>

From model compounds to derivatives of practical importance: wandering on the border of organic and inorganic chemistry (a personal account)

The results of the past two decades achieved by the author and his colleagues are summarised in this review on the occasion of his inauguration as a corresponding member of the Hungarian Academy of Sciences.

Homogeneous catalysis has become an indispensable tool in synthesis. Since the early discovery of the Zeise-salt, potassium-[trichloro-ethylene-platinate(II)], the first transition metal-organic compound, the exploitation of homogeneous catalytic reactions in organic synthesis resulted in a real 'break-through' of the chemistry of the last decades. The deeper understanding of the formation of the transition metal-carbon bond, the recognition of their properties and the mechanistic investigations of the most widely used catalytic reaction (including rationalization of the catalytic cycles) have rendered many of the transition metal-catalysed reactions as a solution of practical syntheses.

The first part of this lecture comprised the results on the coordination chemistry of platinum with special focus on platinum-diphosphane-tin(II) halide systems. Both solution and crystal structures of $[\text{PtX}(\text{SnCl}_3)(\text{diphosphane})]$ type complexes ($\text{X}=\text{Cl}$, I ; diphosphane = 2,4-bis(diphenylphosphano)pentane or similar chiral diphosphanes possessing central or axial element of chirality) were discussed. The unexpected phenomenon, the strong temperature dependence of the optical yields in the hydroformylation of styrene derivatives, was rationalised. The reversal of the favoured absolute configuration was explained by the highly different reactivity of the two diastereomeric transition states, i.e., coordinating the prochiral alkene either from the *si* or *re* enantiosites and the reversibility of the platinum-alkyl bond formation.

In the second part of the presentation the application of palladium-catalysed carbonylation reactions was shown with special focus on aminocarbonylation of iodoaromatics

and iodoalkenes. Structure-reactivity and structure-chemoselectivity relations were shown using several series of iodoaromatics (iodoaniline derivatives, iodoindoles, iodopyridines, etc.) The formation of two types of products obtained in aminocarbonylation of iodoaromatics (carboxamides and 2-ketocarboxamides obtained by single and double carbon monoxide insertion, respectively) were rationalised by providing catalytic cycles. The aminocarbonylation of various iodoalkenes resulted in the exclusive formation of carboxamide.

The exploitation of the above results obtained with model substrates was discussed in the third part of the presentation. Compounds with practical (pharmaceutical) importance were synthesised using homogeneous catalytic reactions (mainly various carbonylations and cross-coupling reactions). The high-yielding synthesis of isoindolinones can be carried out in intramolecular aminocarbonylation reaction using 2-iodobenzylamine derivatives (or their precursor, 2-iodobenzyll bromide) substrates. 3-Carboxamido-2-tropene, 2-carboxamido-2-quinuclidene and 2-carboxamidobornene derivatives were synthesised in palladium-catalysed aminocarbonylation. Simple and functionalised amines (for instance, amino acid esters) were used as N-nucleophiles. The efficiency of these reactions was shown in the functionalisation of steroids. The high reactivity of the palladium-acyl catalytic intermediate enabled the synthesis of otherwise hardly (or non) available products. For instance, facile functionalisations can be carried out at the sterically most hindered C-11 and C-12 positions.

Finally, examples were shown for palladium-catalysed diastereoselective aminocarbonylation using an N-nucleophile with axial chirality (2,2'-diamino-1,1'-binaphthathene, both in racemic and enantiomerically pure form) and 17-iodo-16-androstene or 2-iodobornene as substrates.

Biokonjugátumok – összefogni érdemes

HUDECZ Ferenc^{a,b}

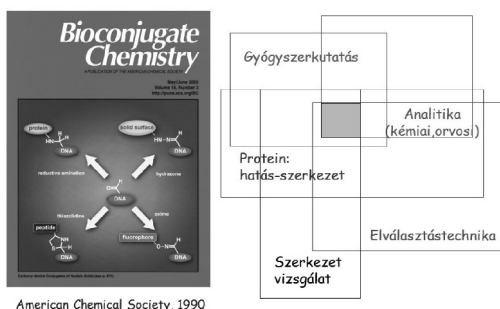
^aELTE Szerves Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1A, H-1117 Budapest, Magyarország

^bMTA – ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Pázmány Péter sétány 1A, H-1117 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A székfoglaló előadás a 2010-ben áttekintett sajátos utazás („Peptid-út”: a Trefort-kertől Lágymányosig) óta eltelt időben elért, egyes tudományos megfigyeléseinkről tudósítja a tisztelt Olvasót.¹ További tájékozódást nyújthatnak a Magyar Kémiai Folyóiratban 2012-ben megjelent rövid közlemények, amelyek az MTA-ELTE Peptidkémiai kutatócsoportban elért, vonatkozó eredményeket foglalták össze.^{2,3,4,5} A részletesebb áttekintésre a – döntően – angolul közzétett tudományos közlemények (<http://vm.mtmt.hu>) adnak lehetőséget. Mindezek dokumentálják azt a sikeres, tudományos és multidiszciplináris együttműködést, amelyben kiváló hazai és külföldi munkatársak, partnerek és elkötelezett diákok vettek részt.

A biokonjugátumok kutatása, önálló tudományterületként 1990-ben jelent meg, amikor az American Chemical Society, Claude F. Meares professzor (University of California, Davis) főszerkesztő felkérésével *Bioconjugate Chemistry* címmel, elindította folyóiratát. Az eredeti tudományos közleményeket közlő lap megjelenése integrálni volt képes a sokféle tudományterületről származó előzményeket, amikor definiálta a biokonjugátum fogalmát és lehetőséget adott olyan szintézismódszerek, kémiai és biológiai analitikai eljárások közlésére, amelyekkel jól definiált vegyületekhez lehet jutni (1. ábra). A biokonjugátum olyan vegyület, amely két- vagy több partner molekulát kovalens kötással kapcsol össze úgy, hogy komponensek a kötés kialakítása után is megőrzik eredeti funkcionális sajátosságait, amelyek motiválták a kovalens kapcsolatot. Ilyen tulajdonságok lehetnek: a „riporter” sajátosság (pl. kromofór/fluorofór jelleg, radioaktivitás), a kötődési/felismerési képesség (pl. enzim-szubsztrát, hormon-receptor, ellenanyag-antigén) vagy az *in vitro/in vivo* kifejtett „biológiai” hatás (pl. citosztatikus/citotoxikus hatás, sejtbejutási képesség, vagy a specifikus immunválaszt kiváltó képesség, farmakokinetikai sajátosság).^{6,7}



1. Ábra. A biokonjugátum kutatás eredményeinek bemutatására az American Chemical Society 1990-ben indította a *“Bioconjugate Chemistry”* folyóiratát <http://pubs.acs.org/journal/bcches>. E tudományterület forrásvidéke szerteágazó, kialakulásában szerepet játszott – többek között – a kémia, a biológia, a biotechnológia és a gyógyszerkutatás.

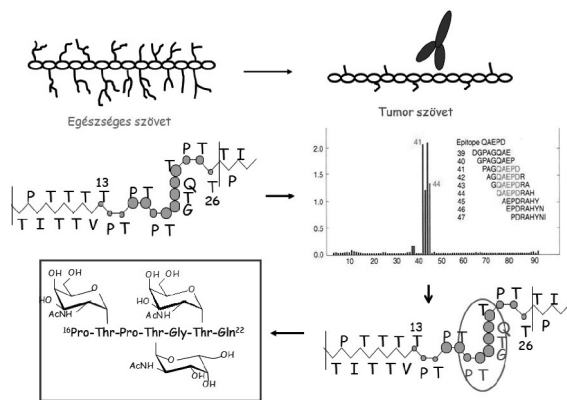
A kémikus számára a fenti követelmény teljesítése komplex feladatot jelent. Egyrészt azonosítani kell a partner vegyületeknek azon részeit (funkciós csoportokat, régiókat), amelyek részt tudnak venni a konjugálási folyamatban, azaz nem felelősek a kérdéses – megőrzendő – funkcionális tulajdonságért. Másrészt, olyan kémiai kötést kell kiépíteni a partnerek között, amely kellően stabil és nem befolyásolja a partnerek jellemző, a funkcionális sajátosságokért felelős szerkezeti elemeit. Ez azt jelenti, hogy a kísérletező a lehetséges reakciókörülmények (pl. hőmérséklet, fény, oldószer, sav/bázis érzékenység) által meghatározott „kémiai teret” (chemical space) jelentős mértékben csökkenteni kényszerül. Ügyelnie kell arra, hogy a szintézis és a cél-vegyület tisztítása során „enyhe” körülményeket használjon. Tevékenysége akkor tekinthető sikeresnek, ha a biokonjugátum szerkezete nemcsak megegyezik a kívánt struktúrával, de a funkcionális jellemzés során megbizonyosodott arról, hogy a komponensek megőrizték azon biológiai, spektroszkópiai stb. tulajdonságaikat, amelyekkel a kémiai kötés létrehozása előtt rendelkeztek.^{8,9} A fentiekből érzékelhető, hogy a biokonjugátumok tervezése, szintézise, jellemzése multidiszciplináris megközelítést követel meg, amelyben a szerves kémiai kompetencia jelentősen kiegészül. A biokonjugátumok kutatását jelentősen motiválja a széleskörű alkalmazás is: az alaptudományokban, az életjelenségek sejtszintű vizsgálatától a gyógyszerkutatásig, a korszerű molekuláris diagnosztikától a teljes test képalkotó technikák fejlesztéséig.¹⁰

A következőkben néhány példán, a peptid-biokonjugátumok illetve komponenseik kutatása során feltárt új törvényszerűségeket, eredményeket mutatom be – a teljesség igénye nélkül.

1. A poszt-transzlációs módosulás hatása az ellenanyag felismerésre

Az következő példák segítségével azt vizsgáltuk miért viselkednek a fehérjék bizonyos szakaszai építőpéldaként, azaz milyen szerkezeti tényezőkre vezethető vissza az immunfelismerésért felelős molekula részlet (építőp, antigéndetermináns) megjelenése.^{11,12} Lineáris B-sejt építőpók azonosítása során tisztáztuk, hogy a poszt-transzlációs módosítás¹³ (glikozilezés vagy citrullináció) kiemelt szerepet játszhat egyes fehérjék immunválaszt kiváltó sajátosságának kialakulásában. A tumoros megbetegedéssel összefüggésbe hozható fehérjék (pl. mucin glikoproteinek) illetve az autoimmun betegségekben autoantigénként szerepet játszó fehérjék (pl. filaggrin, fibrin, desmoglein^{14,15}) a poszt-transzlációs módosulás előtt nem viselkednek „idegen” fehérjeként, míg azt követően immunreakciót váltanak ki.

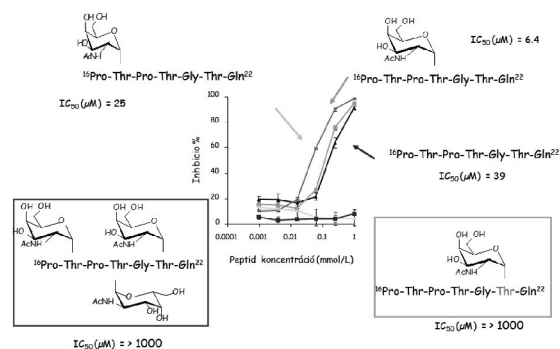
Ismeretes, hogy az érintett mucin glikoproteinek egészséges szövetben jelentős mértékben glikozilezettek, míg rosszindulatú megbetegedésekben – nemcsak túltermelődnek, de – a tumoros szövetből izolált fehérje alig tartalmaz szénhidrát oldalláncokat. A fehérjegerinc így hozzáférhető-vé válik az immunrendszer számára és mint „testidegen antigén” fehérje immunválaszt indukálhat. E jelenségnek mind diagnosztikai, mind pedig terápiás jelentősége is lehet. Korábbi vizsgálatainkban azonosítottuk az vastagbél-tumorok esetében kimutatott mucin 2 glikoprotein egyik lineáris B-sejt epitópját (21 TQTPT 25)¹⁶ és epitóp régióját (16 PTPTGTQ 22) (2. ábra).¹⁷



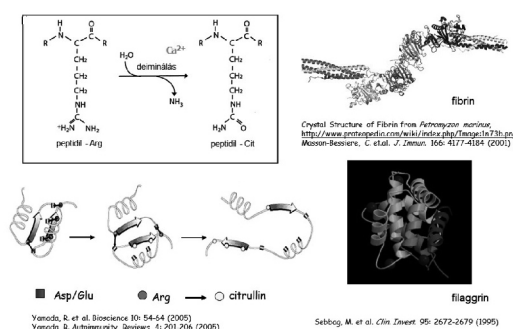
2. Ábra. A mucin 2 glikoprotein ismétlődő szakaszán az epitóp (16 PTPTGTQ 22) azonosításának gondolatmenete: térszerkezet predikció, átfedő peptidek szintézise és kötődésvizsgálata, a potenciális glikozilezési helyek.

Annak tisztázására, hogy a glikozilezés milyen szerepet játszhat a mucin 2 glikoprotein immun-felismerésében olyan biokonjugátumokat állítottunk elő, amelyekben a 16 PTPTGTQ 22 hepta-peptid egy, kettő, vagy mindhárom Thr oldal-láncához monoszacharid egység kapcsolódik.¹⁸ Kimutattuk, hogy akár egyetlen monoszacharid (D-glükóz) egység jelenléte és pozíciója jelentősen meghatározhatja a fehérjeszakasz ellenanyag-kötődését (3. ábra). A D-glükóz a T 17 vagy T 19 aminosav oldallánchoz kapcsolódva csökkenti az ellenanyag fehérje kötődésének a mértékét: a cukorrész nélküli peptid – ellenanyag kölcsönhatást jellemző értékhez ($IC_{50} = 6,4 \mu M$) képest gyengébb kötődésre utaló $IC_{50} = 25 \mu M$ (T 17) illetve $IC_{50} = 39 \mu M$ (T 19) értékeket kaptunk. Ugyanakkor T21 oldallánchoz kapcsolt D-glükóz teljesen megakadályozza az ellenanyag -epitóp kötődést ($IC_{50} > 1000 \mu M$) (3. ábra).¹⁸

Megfigyelték, hogy az autoimmun folyamatok pl. a rheumatoid arthritis (RA) esetében az arginin (Arg) helyett citrullint (Cit) tartalmazó fehérjék fontos szerepet játszanak a betegség kiváltásában. Igazolták, hogy a peptidil-arginin-deimináz enzimek családja, amely az Arg/Cit átalakulást katalizálja, bizonyos fehérjékben (pl. fibrin, filaggrin) megváltoztatja a töltésviszonyokat. Ennek hatására módosul a térszerkezet, új fehérjeszakaszok exponálódnak, a megváltozott aminosav-oldallánc hozzájárulhat új, immunválaszt kiváltó epitópok megjelenéséhez, patogén (autoimmun) ellenanyagok bioszintéziséhez (4. Ábra).¹⁹



3. Ábra. A monoszacharid egység jelenlétének ellenanyagkötődést befolyásoló hatása. A mucin 2 glikoprotein ismétlődő szakaszán azonosított epitóp peptid (16 PTPTGTQ 22) kötődésének mértékét a D-glükóz a 17-es vagy 19-es pozícióban csökkenti, a 21-es Thr módosítása pedig teljesen megszünteti.



4. Ábra. A peptidil-arginin-deimináz (PAD) enzimecsaládja katalizálja bizonyos fehérjékben (pl. fibrin, filaggrin) elforduló Arg/Cit átalakulást. Ez megváltoztatja a töltésviszonyokat és módosul a fehérje térszerkezete.

Együttműködésben Prof. Sármay Gabriellával és munkatársaival (ELTE Immunológia Tanszék) a filaggrin egyik epitóprégióját (306 SHQESTXGXSRSGRSGS 324) (X = Cit) vizsgálva megállapítottuk, hogy az autoimmun válasz kiváltásában döntő szerepe van az Arg/Cit átalakulásban résztvevő aminosavak számának és egymáshoz viszonyított elhelyezkedésének (5. ábra).^{20,21}

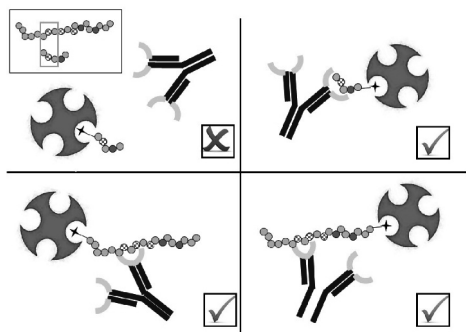
Ezen epitóprégió belül – az egészséges és RA betegségben szenvedő személyek szérummintái-nak összehasonlításával – azonosítottuk azt a legkisebb peptidszakaszt (311 TXGRS 315), amely ellenanyag (B-sejt) epitópként viselkedik és alkalmas lehet a betegség korai és specifikus kimutatására.^{20,21}

19-mer peptid analógok	Rövidítés a C 112 (306-324) peptid N-terminálisán	Rövidítés a C 112 (311-324) peptid C-terminálisán
306 SHQESTRGRSRGRSGRSGS 324	306 SHQESTXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGRSGS 324
306 SHQESTXGXSRSGRSGRSGS 324	307 HQESTXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGRSGS 323
306 SHQESTXGXSRSGRSGRSGS 324	308 QESTXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGRSGS 322
306 SHQESTXGXSRSGRSGRSGS 324	309 ESTXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGRSGS 321
306 SHQESTXGXSRSGRSGRSGS 324	310 STXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGS 320
306 SHQESTXGRSRGRSGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGS 319
306 SHQESTRGRSGRSGRSGRSGS 324	312 XGRSRGRSGRSGS 324	311 TXGRSRGRSGS 318
306 SHQESTRGRSGRSGRSGRSGS 324		311 TXGRSRSGS 317
306 SHQESTRGRSGRSGRSGRSGS 324		311 TXGRSRSGS 316
306 SHQESTRGRSGRSGRSGRSGS 324	Kontrol peptidek	311 TXGRSGS 315
306 SHQESTXGXSRSGRSGRSGRSGS 324	PLAQGGGGGG	311 TXGRSGS 314
306 SHQESTXGRSGRSGRSGRSGS 324	GLAQGGGGGG	311 TRGRSGS 314
306 SHQESTXGRSRGRSGRSGRSGS 324		

(X=citrullin)

5. Ábra. Az Arg/Cit átalakulás szerepe a filaggrin 306 SHQESTXGXSRSGRSGS 324 epitóprégióban. A citrullin megjelenése a 12. 14 és 16-os pozícióban az arginin helyett kiemelt fontosságú. A peptid N-terminálisának rövidítése vezet a 311 TXGXSRSGRSGS 324 peptid epitóphoz, amelynek N-terminálisán azonosítottuk a minimális („mag”) epitóp (311 TXGRS 315) pentapeptid szakaszt.

Egy másik kísérlet sorozatban azt vizsgáltuk, hogy miként befolyásolja az peptid orientációja (N-C vagy C-N) illetve hossza az ellenanyagkötődést. Ennek érdekében olyan biokonjugátum-sorozatokat szintetizáltunk, amelyben a (hosszabb) epitóprégió peptid ($^{306}\text{SHQESTXGXSXRSGRSGS}^{324}$) illetve a (rövidebb) epitóprégió peptid ($^{311}\text{TXGRS}^{315}$) N-vagy C-terminálisához biotint kapcsolunk.²² (A biotin-avidin kötődés²³, amely a legerősebb nem-kovalens kölcsönhatásként [$K_d = 1,3 \times 10^{-15}$] ismert gyakran használják analitikai célra úgy, hogy biotinnal jelölik azt a vegyületet, amelynek a receptor/enzím kötődését vizsgálják.²⁴) A konjugátum avidinkötődési tulajdonságának megőrzését a biztosította, hogy a biotin és az epitóprégió peptid között 6-aminohexánsav „távolság-tartó” részlet került beiktatásra. A négy vegyület összehasonlítva megállapítottuk, hogy az epitóprégió peptidet tartalmazó két konjugátum ($^{306}\text{SHQESTXGXSXRSGRSGS}^{324}\text{K}$ -biotin és biotin- $^{306}\text{SHQESTXGXSXRSGRSGS}^{324}$) egyaránt kötődtek az RA betegekből származó szérumlelleanyagokhoz. Ugyanakkor az epitóprégió peptid biokonjugátumok között jelentős különbség volt észlelhető: a biotint az N-terminálison tartalmazó (biotin- $^{311}\text{TXGRS}^{315}$) peptidet nem ismerte fel az ellenanyagmintá, míg a C-terminálisra beépített biotin ($^{311}\text{TXGRS}^{315}$ -biotin) nem zavarta az ellenanyagkötődést (6. ábra).²²



6. Ábra. Az epitóprégió/epitóprégió peptid orientációja (N-C vagy C-N) és mérete ($^{311}\text{TXGRS}^{315}$ vs. $^{306}\text{SHQESTXGXSXRSGRSGS}^{324}$) egyaránt meghatározza az ellenanyagkötődést. (+ jelöli a biotint).

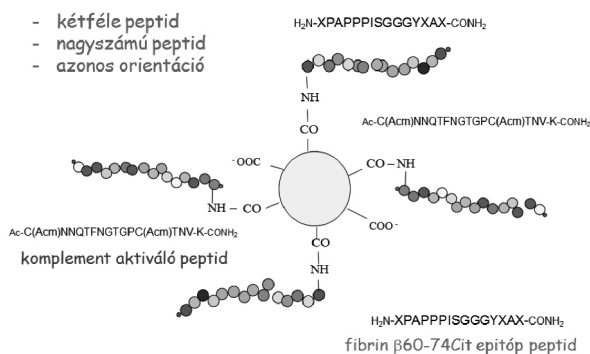
E kísérleti eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy az epitópként funkcionáló peptid mérete (5 vs 19 aminosav) és orientációja (N-C vagy C-N) egyaránt meghatározó lehet az ellenanyagkötődésben, s ez hatékony immundiagnosztikumok kialakításánál döntő szempont lehet.

Egy másik, az RA kialakulásban fontos szerepet játszó, esetenként arginin helyett citrullint (X) tartalmazó fibrin fehérje (α -és β -lánc) antigénszerkezetét tanulmányozva Dr. Guy Serre professzorral és munkatársaival (CNRS -Université Toulouse 3) folytatott közös kutatásaink során három immundomináns fibrin epitóprégiót azonosítottunk. A fibrin α -és β -láncából származó Arg/Cit tartalmú $^{34}\text{GPRVVXHQSACKDS}^{48}$ (α 36-50) és $^{60}\text{RPAPPPISGGYXAX}^{74}$ (β 60-74) peptidek szérum ellenanyagkötésének összehasonlító tanulmányozása alapján jelentős különbséget lehetett tapasztalni az egészségesek és betegek mintái között.^{25,26} E tanulmányok, valamint a fentiekben összegzett epitóprégió-orientáció-kötődés elemzés alapján választottuk ki azt az ellenanyag (B-sejt) epitóprégió peptidet ($^{60}\text{RPAPPPISGGYXAX}^{74}$, β 60-74), amelyet az alábbiakban „célbajuttató” egységként használtunk egy háromkomponensű biokonjugátum tervezésénél, szintézisének.^{25,26}

2. Célbajuttatás háromkomponensű peptid-konjugátumokkal

A biokonjugátumok kutatásának másik fontos iránya azt tanulmányozza, milyen szerkezeti fel-tételek teljesülése szükséges ahhoz, hogy a kovalensen kapcsolt partner molekula (pl. hatóanyag, fluorofor) szelektíven a kívánt (cél)sejtbe jusson és ezáltal ne veszélyeztesse az ép sejteket.

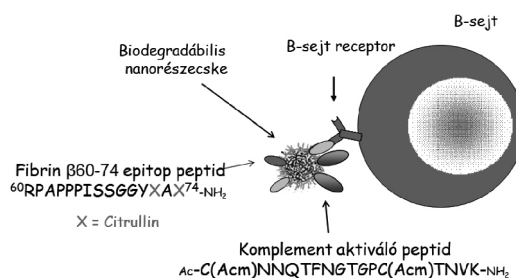
Az általunk tervezett háromkomponensű peptid biokonjugátumban biodegradábilis poli(tejsav-glikolsav) + pluronic sav kopolimer nanorészecskéhez kapcsolódik az az oligopeptid egység, amely felelős a célsejt felismeréséért, a specifikus receptorkötődés kialakításáért, valamint egy másik oligopeptid, amely képes a célsejt elpusztítására (7. ábra)^{27,28}



7. Ábra. Háromkomponens poli(tejsav-glikolsav) + pluronic sav kopolimer nanorészecskét tartalmazó biokonjugátum, amely több kópiában, azonos orientációban tartalmaz célsejtfelismerő fibrin β 60-74 ($^{60}\text{RPAPPPISGGYXAX}^{74}$) peptidet és komplement-aktiváló ($\text{Ac-C}^{233}\text{(Acm)NNQTFNGTGPC(Acm)TNV}^{247}\text{K-CONH}_2$) peptidet.

A 8. ábrán vázlatosan bemutatott munkahipotézis alapján azt kívántuk megvizsgálni, hogy e konjugátum képes-e elpusztítani azokat a B-sejteket, amelyek az autoimmunválasz során keletkező citrullinált fibrin epitóprégióspecifikus ellenanyagokat állítják elő.²⁹

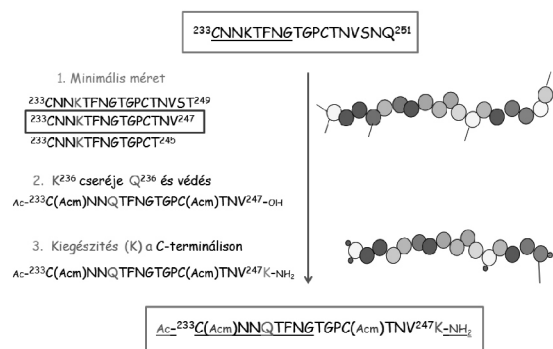
Azokat a B-sejteket vettük tehát célba, amelyek a fibrin β -láncból származó $^{60}\text{RPAPPPISGGYXAX}^{74}$ (β 60-74) epitóprégióspecifikus és a RA autoimmun betegség kialakulásában szerepet játszó ellenanyag fehérjéket termelnek. Ezen sejtek felszínén ugyanis – a célsejtre jellemző – receptorok vannak, amelyek ezt az epitóprégió peptidet ismerik fel, kötődnek hozzá.



8. Ábra. A citrullinált fibrin – specifikus ellenanyagot termelő B-sejtek lízise („elpusztítása”) háromkomponensű biokonjugátummal. A célsejtet a fibrin β -láncból származó $^{60}\text{RPAPPPISGGYXAX}^{74}$ (β 60-74) epitóprégió peptid ismeri fel, míg a lizist a komplement rendszer aktiválásával a $\text{Ac-C}^{233}\text{(Acm)NNQTFNGTGPC(Acm)TNV}^{247}\text{K-CONH}_2$ oligopeptid indukálja.

Az előző fejezetben leírtuk²², hogy az epitóp peptid orientációja befolyásolhatja az ellenanyaghoz (célsejt) való kötődést. E megfigyelésre való tekintettel az epitóp peptid orientációját úgy választottuk meg, hogy a nanorészecskéhez kapcsolást követően is megőrződjön az ellenanyagkötődési képesség. Ezért a peptid (NH₂-⁶⁰PAPPISSGGYXAX⁷⁴-CONH₂) szabad N-terminális aminocsoportján keresztül N-C orientációban – savamid kötással – kapcsolunk a nanorészecske felszínén kialakított szabad karboxil csoporthoz.

A konjugátum másik – szintén a nanorészecske hordozóhoz kapcsolódó – alkotórésze a sejt elpusztulását, akár kis mennyiségben is, előidézni képes molekula. Választásunk egy komplement aktiváló sajátosságú, a HIV gp 120 glikoproteinből származó, az irodalomban leírt³⁰ fehérjeszakaszra esett (²³³CNNKTFNGTGPCTNVSQ²⁵¹). Először e peptid hatásért felelős részét azonosítottuk, majd a legrövidebb, konjugálható származékát állítottuk elő (9. ábra).



9. Ábra. A HIV gp 120 fehérjéből származó komplement aktiváló peptidszakasz (²³³CNNKTFNGTGPCTNVSQ²⁵¹) egyforma, azonos orientációjú konjugálásra alkalmas változatának létrehozása: a méret, a kapcsolási hely és a funkciós csoport kialakítása.

Meghatároztuk, mi az a hatásért felelős legkisebb molekularész, amely még megőrzi a komplement aktiváló sajátosságot. Kikísérleteztük, hogy a peptid mely funkciós csoport felhasználásával kapcsolható úgy a nanorészecskéhez, hogy ne veszítse el sejtpusztulást eredményező funkcióját. A legkisebb (²³³CNNKTFNGTGPCTNV²⁴⁷), hatásos oligopeptidet alkalmassá kellett tenni az egyféle és azonos orientációjú térbeli „megjelenésre”. Ezért a Lys236 aminosavat helyettesítettük (Gln236) és egy további aminosavat (Lys248) építettünk be a peptid C-terminálisára. E vegyület megőrizte komplement aktiváló hatását azután is, hogy a C-terminálison keresztül C-N orientációban, savamid kötással konjugáltuk a nanorészecskéhez.

Összegezve megállapítható²⁹, hogy a háromkomponensű, biodegradálható poli(tejsav-glikol-sav) + pluronic sav kopolimer nanorészecske konjugátum nagy számban és azonos orientációban tartalmaz sejtfelismerő epitóp peptidet (⁶⁰RPAPPISSGGYXAX⁷⁴) és sejtpusztulást előidéző komplement aktiváló peptidet (Ac-²³³C(Acm)NNQTFNGTGPC(Acm)TNV²⁴⁷K-CONH₂) (7. ábra). A háromkomponensű, biodegradálható konjugátum a) kötődik fibrin β-lánc β60-74 epitóp peptid specifikus IgG ellenanyaghoz és RA betegből szá

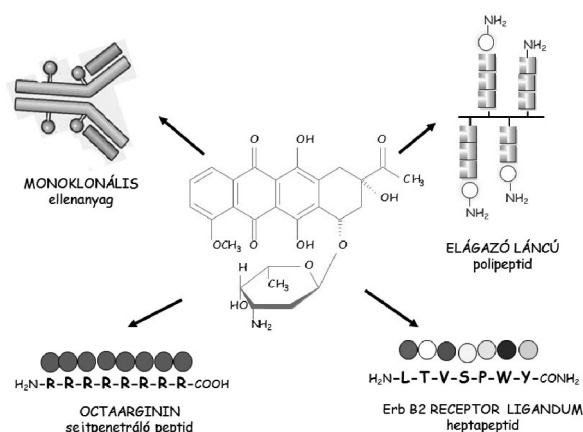
rmazó B-sejtekhez, b) aktiválja a komplement rendszert és ennek kö-vetkezményeként, c) elpusztítja *in vitro* azokat a B-sejteket, amelyek fibrin β-lánc β60-74 epitóp peptid specifikus ellenanyagot (autoellenanyag) termelnek.

E konjugátumcsalád létrehozása és jellemzése a Kutatócsoport (Dr. Magyar Anna és Dr. Uray Katalin főmunkatársak), Prof. Kiss Éva ((ELTE Kémiai Intézet, Határfelületi-és Nanoszerkezetek Laboratóriuma), Prof. Sármay Gabriella (ELTE Immunológia Tanszék) és munkatársaik közös eredménye, amely új távlatokat nyithat a rheu-matoid arthritisben szenvedő betegek kezelésben.

3. A hatóanyag célbajuttatás peptid-konjugátummal: a protein expresszió – mechanizmus kutatás

Korábbi kutatásaink során a tumorelles hatású antraciklint (daunomicint, Dau) konjugáltuk a sejtfelszíni struktúrákat szelektíven felismerő monoklonális ellenanyagokhoz³¹, elágazó láncú polimer polipeptidhez³², valamint sejtpenetráló oligoarginin peptidhez.^{33,34} (10. ábra)

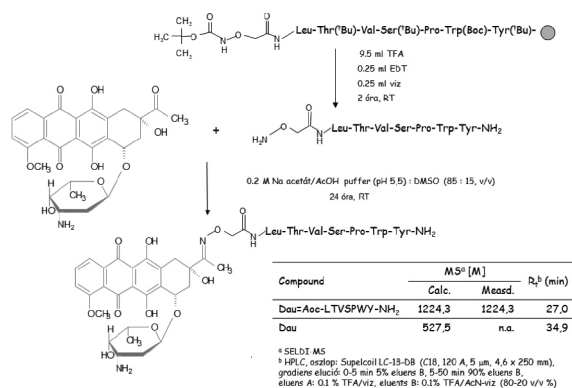
Eredményeink arra utaltak, hogy a szabad hatóanyag és fehérjével, elágazó láncú polipeptiddel vagy oktaargininnel konjugált származékok hatása és sejtekbe történő bejutása egymástól eltérő mechanizmus szerint valósul meg.



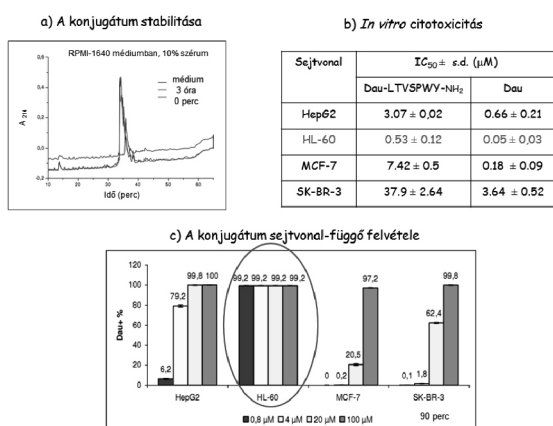
10. Ábra. A tumorelles hatású daunomicin ellenanyag fehérje, szintetikus polipeptid és oligopeptid konjugátumai.

A Dau, kismolekulaként diffúzió útján, a receptor felismerő egységgel bíró ellenanyag konjugátum receptor mediált endocitózissal, míg a különböző szintetikus polipeptid konjugátumok – a hordozó szerkezete által meghatározott módon – az „A típusú” scavenger receptor bekapcsolódásával vesz részt a folyamatban.^{34,35,36,37}

Új kísérleteinkben, az ErbB2 receptor ligandumát az LTVSPWY oligopeptidet és Dau-t tartalmazó konjugátum állítottunk elő.³⁸ Az ErbB2 receptor fokozott expresszióját figyelték meg bizonyos (pl. HER2 receptor pozitív emlő) tumorok esetében³⁹, ligandumát fágát stratégia segítségével azonosították.⁴⁰ A két partner vegyületet oxim kötással kapcsolunk össze, a védett, N-terminálisán aminooxi-acetil csoportot tartalmazó peptidet szilárd hordozón állítottuk elő és hasítás után a konjugálás oldatban valósult meg (11. ábra).³⁸



11. Ábra. A Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum szintézisének stratégiája és körülményei, a konjugátum jellemzése (lásd MS és R_f értékek)



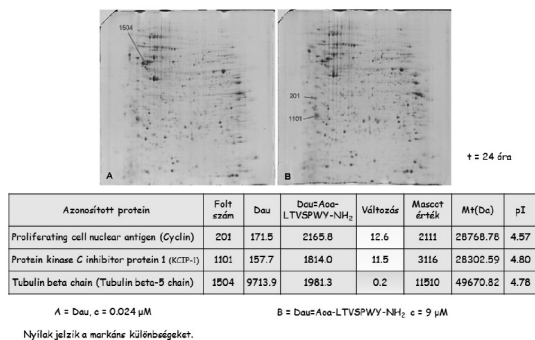
12. Ábra. A Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum kémiai stabilitása, *in vitro* citotoxicitása (IC₅₀ értékek) és sejtfelvétele (% Dau pozitív sejt, c = 0,8 – 100 µM, 90 perc) különböző ErbB2 receptort tartalmazó sejteken.

A tiszta és szerkezetileg jellemzett konjugátum felhasználásával azt kívántuk vizsgálni, hogy mennyiben tér el tumorsejt fehérje-expressziós profilja a szabad és konjugált Dau kezelés esetében. Először a konjugátum stabilitását vizsgáltuk a tervezett kísérleti körülmények között annak tisztázására, hogy nem bomlik-e a vegyület a sejtek számára használt médiumban. Négy tumor-sejtvonalat összehasonlítva megállapítottuk, hogy a HL-60 humán leukémia sejtek reagálnak a legérzékenyebben a vegyületekkel (szabad és Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátom) történő kezelésre. E megfigyelést mind az *in vitro* citotoxicitás (IC₅₀ = 0.53 ± 0.12 µM), mind pedig a sejtbejutás vizsgálat (99,2 % c = 0,8 µM, 90 perc) megalapozta (12. ábra).³⁸

A kezelés után, a kétdimenziós gélelektroforetikus elválasztást követően, a fehérje fragmentálás és a tömegspektrometriás aminosav-sorrend meghatározás, valamint a protein adatbázisban való keresés világosan kimutatta, hogy a Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum illetve a szabad Dau kezelt sejtek – a kezeletlen kontrol sejtekhez képest – más fehérjéket, más mennyiségben szintetizálnak.³⁸

A szabad daunomicinnel és a célfelismerő egységgel rendelkező konjugátummal kezelt HL-60 humán leukémia sejtek közötti különbség igen markánsnak bizonyult (13. ábra).

A proteomikai módszerekkel azonosított három fehérje közül kettő [proliferating cell nuclear antigen (Cyclin), protein kinase C inhibitor protein 1 (KCIP-1)] több mint 10-szer nagyobb, míg a tubulin beta-5 chain fehérje 5-ször kisebb mértékben jelent meg a Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátummal kezelt sejtek hidrolizátumában, mint a szabad Dau kezelést követően.



13. Ábra. A szabad daunomicin (A) és a Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum (B) hatása HL-60 humán leukémia sejtek protein expressziós mintázatára a kétdimenziós poliakrilamid gélelektroforézis után.

A kezelt sejtek fehérje mintázata nemcsak egymástól, de a kezeletlen sejtektől is jelentős mértékben különbözik (14. ábra). A kezeletlen sejtekhez képest a szabad Dau hatására két fehérje expressziója megemelkedik (tubulin beta-5 chain fehérje, Ran-specific GTPase-activating protein), míg két másik fehérjéből kevesebb van jelen [(proliferating cell nuclear antigen (Cyclin), actin, cytoplasmic 1 (beta-actin)]. A Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum fordított változást idézett elő a HL-60 sejteken: a proliferating cell nuclear antigen (Cyclin) expressziója jelentősen nőtt, míg a tubulin beta-5 chain fehérje kifejeződésnek mértéke csökkent. Ugyanakkor két másik fehérje expresszióját a konjugátum nem befolyásolta [Ran-specific GTPase-activating protein, actin cytoplasmic 1 (beta-actin)]. A protein kinase C inhibitor protein 1 (KCIP-1) fehérje szint viszont markánsan emelkedett.³⁸

Protein	Control	Dau	Változás	Dau=Aoa-LTVSPWY-NH ₂	Változás
Proliferating cell nuclear antigen (Cyclin)	1440.7	171.5	0.12 ↓	2165.8	12.6 ↑
Tubulin beta chain (Tubulin beta-5 chain)	1337.6	9713.9	7.26 ↑	1981.3	0.2 ↓
Ran-specific GTPase-activating protein (Ran-binding protein 1)	789.7	1648.5	2.09 ↑	Nincs változás	
Actin, cytoplasmic 1 (Beta-actin)	11178.5	1615.8	0.14 ↓	Nincs változás	
Protein kinase C inhibitor protein 1 (KCIP-1)	157.7	Nincs változás		1814.0	11.5 ↑

14. Ábra. A kezelt és kezeletlen sejtek protein expressziós profiljának összehasonlítása - egy lehetséges értelmezés: Cyclin és tubulin beta-5 fehérjék mindkét folyamatban szerepet játszanak, a Ran-binding protein 1 és actin változik a szabad Dau kezelés után, és a protein kinase C (KCIP-1) változik a Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátum kezelés után.

Érdeemes megjegyezni, hogy a „receptor-célfel-ismerő” egység lecserélése a Dau=Aoa-LTVSPWY-amid konjugátumban sejtpenetráló tulajdonságú oligopeptidre (pl. oktaargininre, 10. ábra) újabb, a fentitől eltérő mechanizmusú (nem receptor-mediált) sejtbejutást tesz lehetővé és más fehérjemintázatot eredményez (közlés alatt).

E vázlatos áttekintés is jelzi, hogy e proteomikai megközelítési módszer lehetőséget adhat a hatásmechanizmus (szabad vs. konjugált hatóanyag) megértésére, valamint új fehérje célpontok, bio-szintetikus utak felfedezésére.

Ezek a megfigyelések jelzik a szabad és konjugált kemoterápiás szerek eltérő hatásmechanizmusát, s új utakat nyithatnak meg a gyógyszer-hatóanyag célpontok azonosításában.

4. Kitekintés

Összefoglalva, az elmúlt években új konjugálási stratégiák, szintézismódszerek, analitikai eljárások kidolgozásával és felhasználásával, valamint szisztematikus szerkezethatás összefüggések elemzésével olyan, új konjugátumokat állítottuk elő, amelyekben tumorellenes (daunomicin, vin-blasztin⁴¹, folsav antagonisták származékai^{42,43,44}) vagy antimikrobiális hatású molekula kapcsolódik oligo- vagy polipeptidhez^{45,46}. A hatásos vegyületek esetében ígéretes első lépéseket tettünk a hatás mechanizmusának tisztázására is (pl. a konjugátum által kiváltott protein expressziós profil jellemzésére³⁸, a tubulin rendszerre gyakorolt hatásra⁴¹, a „scavenger A” receptor³⁷ illetve más felvételi utak⁴⁷ azonosítására vonatkozóan).

Újabb eredményeink jelzik, hogy e vegyülettípus alkalmas lehet a) fehérjék antigénstruktúrájának feltárására^{11,12}, egyes poszt-transzlációs módosulások tanulmányozására (lásd autoimmunitás molekuláris szintű jellemzése), b) tumorellenes szerek hatásának kutatására, a sejten belüli folyamatok megértésére (lásd szabad és konjugált Dau hatásmechanizmusának proteomikai elemzése). Ezen alapvető kutatási eredmények ugyanakkor megalapozhatják új, hatékony pl. diagnosztikai módszerek és terápiás megközelítések kialakítását bizonyos az autoimmun betegségek vonatkozásában illetve új gyógyszer-célpontok azonosítását („target validálás”) tumor- és vagy mikrobiális fertőzés ellenes hatóanyagok fejlesztésére. Az elmúlt évtizedekben, a hagyományostól alapvetően eltérő típusú gyógyszerkutatási irányzatok kibontakozása összefüggésben van a biokonjugátumok sikeres megjelenésével a gyógyászatban (pl. a bizonyos körökben ígéretes monoklonális ellenanyagok és kemoterápiás szerrel vagy „riporter” molekulával konjugált változataik). Másrészt előtérbe került a célfelismerő, a célsejt-bejutást elősegítő struktúrát tartalmazó oligopeptid -hatóanyag konjugátumok szintézise, tulajdonságaik vizsgálata szerkezethatás összefüggések feltárása révén.

Köszönetnyilvánítás

Az előadásban bemutatott eredmények, munkatársaim, a laborban dolgozó doktori hallgatók, diákok, valamint hazai és nemzetközi együttműködő partnerek főként utolsó közel 10 éves munkáját tükrözik. Köszönöm professzoraim, †Szekerke Mária tud. tanácsadó, †Gergely János egyetemi tanár, akadémikus, Kovács János egyetemi tanár, †Kucsman Árpád egyetemi tanár és Medzihradszky Kálmán egyetemi tanár, akadémikus támogatását, tanácsait. Köszönöm, hogy az MTA levelező tagjává történt megválasztásom után (is) együtt dolgozhattam Prof. Francesco Dieli (University of Palermo), Prof. Toshiyuki Inazu (Tokai University,

Tokyo), Dr. Jerome Kucharczak (Université Lyon), Prof. Milica Pešič (University of Belgrade), Prof. Gabriella Pócsfalvi (CNR, Naples), Prof. Luis Rivas (CIB, CSIC, Madrid), Prof. Guy Serre (Université Toulouse 3) és Prof. Kata és Robert Wilkinson (University of Cape Town) kollégákkal és évtizedek óta együtt dolgozhatok Prof. David Andreu (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona), Prof. Shiroh Futaki (Kyoto University), Prof. Claude F. Meares (University of California, Davis) és Prof. Michael Przybylski (Universität Konstanz) professzorokkal és munkatársaikkal.

Köszönöm az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársainak, doktoránsainak a hatékony együttműködést. Köszönöm annak lehetőségét, hogy e – 1961-ben Bruckner Győző akadémikus által alapított – kutatócsoport vezetője lehettem az elmúlt 18 évben.

Köszönöm azoknak, akik segítettek és segítik a napi munkát a laborokban, az irodákban.

Köszönöm családom minden tagjának, különösen feleségemnek, Gabinak, édesanyjának dr. Csik Lászlónénak, fiaimnak, Gergőnek és Andrisnak, feleségeiknek Dórinak és Katinak, testvéremnek, Istvánnak és feleségének, Gertrúdnak, hogy velem voltak és vannak itthon és külföldön.

Köszönöm az MTA, az ELTE, az OTKA, valamint az MTA-CNR (Magyar-Olasz), a TÉT alapítvány (Magyar-Francia, Magyar-Japán és Magyar-Dél-Afrika) és EU-COST programok, ipari partnereink, Richter G. Nyrt, Reanal Rt, Softflow kft és a többiek támogatását.

Hivatkozások

- Hudecz, F. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2012**, 118, 5-16.
- Hudecz, F. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2012**, 118, 87-88.
- Mező, G.; Szabó, I.; Orbán, E.; Szabó, R.; Bánóczi, Z.; Hudecz, F. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2012**, 118, 89-91.
- Bősze, Sz.; Horváti, K.; Mező, G.; Medzihradszky-Schweiger, H.; Hudecz, F. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2012**, 118, 92-94.
- Uray, K.; Magyar, A.; Bősze, Sz.; Schlosser, G.; Hudecz, F. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2012**, 118, 95-98.
- Hermanson, G.T. *Bioconjugate techniques* (3rd Edition) Academic Press, **2013**
- Aslam, M.; Dent M.A. *Bioconjugation*, Macmillan Reference Ltd., **1998**
- Mark, S.S. (Ed.) *Bioconjugation Protocols* (2nd Edition) Methods in Molecular Biology, Springer, **2011**
<https://doi.org/10.1007/978-1-61779-151-2>
- Mihala, N.; Hudecz, F. *In Specialist Periodical Reports Amino Acids, Peptides and Proteins* Farkas, E.; Ryadnov, M. Eds., Royal Society of Chemistry, London **2012**, 37, 1-39.
- Narain, R. (Ed.): *Chemistry of Bioconjugates: Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications*, Wiley, **2014**
<https://doi.org/10.1002/9781118775882>
- Uray, K.; Hudecz, F. *In Specialist Periodical Reports Amino Acids, Peptides and Proteins* Farkas, E.; Ryadnov, M. Eds., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2015**, 39, 68-113.
- Bősze, Sz.; Hudecz, F.: *In Specialist Periodical Reports Amino Acids, Peptides and Proteins* Ryadnov, M. Hudecz, F. Eds. Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2016**, 40, 146-198.

13. Petersen, J.; Purcell, A.W.; Rossjohn, J. *J. Mol. Med.* **2009**, *87*, 1045-1051. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0526-4>
14. Szabados, H.; Bősze, Sz.; Silló, P.; Kárpáti, S.; Hudecz, F.; Uray, K. *J. Peptide Science* **2013**, *19*, 84-94. <https://doi.org/10.1002/psc.2476>
15. Szabados, H.; Uray, K.; Majer, Zs.; Silló, P.; Kárpáti, S.; Hudecz, F.; Bősze, Sz. *J. Peptide Science* **2015**, *21*, 731-742. <https://doi.org/10.1002/psc.2800>
16. Uray, K.; Price, M.R.; Hudecz, F. *J. Peptide Science* **1998**, *4*, 319-326. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1387\(199808\)4:5<319::AID-PSC151>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1387(199808)4:5<319::AID-PSC151>3.0.CO;2-1)
17. Uray, K.; Hudecz, F. *Molecular Diversity* **2012**, *16*, 103-112. <https://doi.org/10.1007/s11030-012-9362-5>
18. Uray, K.; Mizuno, M.; Inazu, T.; Goto, K.; Hudecz, F. *Biopolymers* **2014**, *102*, 390-395. <https://doi.org/10.1002/bip.22526>
19. Yamada, R. *Autoimmunity Reviews* **2005**, *4*, 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.11.002>
20. Magyar, A.; Brózik, M.; Hudecz, F. *Collection Symposium Series* **2011**, *13*, 80-84. <https://doi.org/10.1135/css201113080>
21. Szarka, E.; Babos, F.; Magyar, A.; Huber, K.; Szittner, Z.; Papp, K.; Prechl, J.; Pozsgay, J.; Nagy, Gy.; Rojkovich, B.; Gáti, T.; Kelemen, J.; Baka, Zs.; Brozik, M.; Pazár, B.; Poór, Gy.; Hudecz, F.; Sármay, G. *Immunology* **2014**, *141*, 181-191. <https://doi.org/10.1111/imm.12175>
22. Babos, F.; Szarka, E.; Nagy, Gy.; Majer, Zs.; Sármay, G.; Magyar, A.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry* **2013**, *24*, 817-827. <https://doi.org/10.1021/bc400073z>
23. Green, N. M. *Adv. Prot. Chem.* **1975**, *29*, 85-133. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60411-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60411-8)
24. Sélo, I.; Négroni, L.; Créminon, C.; Grassi, J.; Wal, J. M. *J. Immunol. Methods* **1996**, *199*, 127-138. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(96\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(96)00173-1)
25. Iobagiu, C.; Magyar, A.; Nogueira, L.; Cornillet, M.; Sebbag, M.; Arnaud, J.; Hudecz, F.; Serre, G. *J. Autoimmunity* **2011**, *37*, 263-272. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.07.003>
26. Cornillet, M.; Sebbag, M.; Verrouil, E.; Magyar, A.; Babos, F.; Ruysen-Witrand, A.; Hudecz, F.; Cantagrel, A.; Serre, G.; Nogueira L. *Ann. Rheumatic Diseases*, **2014**, *73*, 1246-1252. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202868>
27. Magyar, A.; Gyulai, G.; Pozsgay, J.; Schlosser, G.; Uray, K.; Szarka, E.; Rojkovich, B.; Nagy, Gy.; Kiss, É.; Sármay, G.; Hudecz, F. *In 23rd Polish Peptide Symposium, Book of Abstracts*, Kolesińska, B.; Kierus, K.; Fraczyk, A. Eds, (ISBN 978-83-61479-69-7), Spala, Poland, **2015**, 42.
28. Gyulai, G.; Kiss, É.; Pozsgay, J.; Uray, K.; Magyar, A.; Nagy, Gy.; Rojkovich, B.; Hudecz, F.; Sármay, G. *In 2nd International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs, Book of Abstracts*, Klebovich, I.; Crommelin, D.J.A.; Mühlebach, S.; Shah, V.P. Eds. (ISBN 978-015-5070-78-1), OOK-Press Ltd, Veszprém, **2016**, 68.
29. Pozsgay, J.; Babos, F.; Uray, K.; Magyar, A.; Gyulai, G.; Kiss, É.; Nagy, Gy.; Rojkovich, B.; Hudecz, F.; Sármay, G. *Arthritis Research & Therapy*, **2016**, *18*, 15-27. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0918-0>
30. Süsal, C.; Kirschfink, M.; Kropelin, M.; Daniel, V.; Opelz, G. *Blood* **1996**, *87*, 2329-2336.
31. Hudecz, F.; Ross, H.; Price, M.R.; Baldwin, R.W. *Bioconjugate Chemistry* **1990**, *1*, 197-204. <https://doi.org/10.1021/bc00003a004>
32. Hudecz, F.; Kóczán, Gy.; Reményi, J. *In Molecular pathomechanisms and new trends in drug research*, Keri, Gy., Toth, I. Eds.; Taylor and Francis Group, London, **2003**, pp. 553-578.
33. Bánóczy, Z.; Peregi, B.; Orbán, E.; Szabó, R.; Hudecz, F. *ARKIVOC* **2008**, 140-153.
34. Miklán, Zs.; Orbán, E.; Csík, G.; Schlosser, G.; Magyar, A.; Hudecz, F. *Biopolymers (Peptide Science)* **2009**, *92*: 489-501. <https://doi.org/10.1002/bip.21264>
35. Hudecz, F.; Reményi, J.; Szabó, R.; Kóczán, Gy.; Mező, G.; Kovács, P.; Gaál, D. *J. Mol. Recognition* **2003**, *16*, 288-298. <https://doi.org/10.1002/jmr.639>
36. Reményi, J.; Csík, G.; Kovács, P.; Reig, F.; Hudecz, F. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1758*, 280-289. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2005.12.008>
37. Szabó, R.; Bánóczy, Z.; Mező, G.; Láng, O.; Kőhidai, L.; Hudecz, F. *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, *1798*, 2209-2216. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.07.023>
38. Orbán, E.; Manea, M.; Marquadt, A.; Bánóczy, Z.; Csík, G.; Fellingner, E.; Bősze, Sz.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry*, **2011**, *22*, 2154-2165. <https://doi.org/10.1021/bc2004236>
39. Seoane, S.; Montero, J.C.; Ocaña, A.; Pandiella, A. *J. Natl. Cancer Inst.* **2010**, *102*, 1432-1446. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq315>
40. Shadidi, M.; Sioud, M. *FASEB J.* **2003**, *17*, 256-258.
41. Bánóczy, Z.; Gorka-Kereskényi, Á.; Reményi, J.; Orbán, E.; Hazai, L.; Tőkési, N.; Oláh, J.; Ovádi, J.; Béni, Z.; Háda, V.; Szántay Jr., Cs.; Hudecz, F.; Kalas, Gy.; Szántay, Cs. *Bioconjugate Chemistry* **2010**, *21*, 1948-1955.
42. Miklán, Zs.; Orbán, E.; Bánóczy, Z.; Hudecz, F. *J. Peptide Science*, **2011**, *17*, 805-811. <https://doi.org/10.1002/psc.1407>
43. Szabó, I.; Orban, E.; Schlosser, G.; Hudecz, F.; Bánóczy, Z. *Eur. J. Med. Chemistry*, **2016**, *115*, 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.034>
44. Sebestyén, M.; Kóczán, Gy.; Hudecz, F. *Amino Acids*, **2016**, *48*, 2599-2604. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2285-1>
45. Horváti, K.; Bacsa, B.; Szabó, N.; Dávid, S.; Mező, G.; Grolmusz, V.; Vértessy, B.; Hudecz, F.; Bősze, Sz. *Bioconjugate Chemistry* **2012**, *23*, 900-907. <https://doi.org/10.1021/bc200221t>
46. Horváti, K.; Bacsa, B.; Szabó, N.; Fodor, K.; Balka, Gy.; Rusvai, M.; Kiss, É.; Mező, G.; Grolmusz, V.; Vértessy, B.; Hudecz, F.; Bősze, Sz. *Tuberculosis (Edinb)*. **2015**, *95*, 207-211. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.026>
47. Szabó, R.; Sebestyén, M.; Kóczán, Gy.; Orosz, Á.; Mező, G.; Hudecz, F. *ACS Combinatorial Science*, **2017** (in press) <https://doi.org/10.1021/acscorgbsci.6b00133>
48. Kalia, J.; Raines, R.T. *Cur. Org. Chem.* **2010**, *14*, 138-147. <https://doi.org/10.2174/138527210790069839> <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.11.017>
49. Ming, X.; Laing, B. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2015**, *87*, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.02.002>
50. Albada, B.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1179711839. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00166>
51. Hu, Q.Y.; Berti, F.; Adamo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *5*, 1691-1719. <https://doi.org/10.1039/C4CS00388H>
52. Foubert, A.; Beloglazova, N. V.; Rajkovic, A.; Sas, B.; Madderd, A.; Goryacheva, I.Y.; De Saeger, S. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2016**, *83*, 31-48. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.07.008>
52. Miklán, Zs. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd, Tudományegyetem, **2010**.
53. Orbán, E. Ph.D. Disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2011**.
54. Babos, F. Ph.D. Disszertáció, (témavezető: Magyar Anna) Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2014**.
55. Szabados, H. Ph.D. Disszertáció, (témavezetők: Bősze Szilvia, Uray Katalin) Eötvös Loránd Tudományegyetem, **2016**.

Bioconjugates - the solution lies in concerted action

Novel results and observations are presented in the field of two- or three-party peptide-bioconjugates including the preparation and structural/functional analysis of the components coupled by covalent linkage. In this type of research the chemical space utilized by the researcher could be rather limited in terms of experimental conditions (e.g. temperature, pressure, light, solvent) applied. This is due to requirements concerning bioconjugates in which all two/three components must preserve their functional properties (e.g. spectral characteristics, binding, biological activity). It means no changes in these features are allowed after the development of the covalent bond(s) formed between or among the parties.

In the first two studies, the effect of post-translational modification of proteins on immune recognition was investigated. In this project, we have identified antigenic sites (epitopes) of a protein to learn more about the structural requirements for immune reactions. More precisely we intended to identify changes in the protein structure responsible for immune recognition (e.g. antibody-antigen or/and T-cell-antigen). During the identification of linear (sequential) B-cell (antibody) epitopes we have clarified the role of two types of post-translational modifications (glycosylation, citrullination). Namely, relationship was analyzed between the antibody binding properties and glycosylation status of an epitope originated from mucin 2 glycoprotein derived from cancer patients or healthy individuals. We have demonstrated that the presence of even a single monosaccharide unit (D-glucose) in a "right" position ($^{16}\text{PTPTGT}(\text{Glc})\text{Q}^{22}$) could fully destroy the binding of a monoclonal antibody recognising the non-glycosylated peptide epitope ($^{16}\text{PTPTGTQ}^{22}$) of mucin 2 glycoprotein. Similarly, we have studied several epitope-regions from proteins (filaggrin, fibrin) whose citrullinated forms are playing a pivotal role in the development of autoimmune diseases like rheumatoid arthritis (RA). By designing, synthesizing and using a group of new oligopeptide-biotin conjugates we have observed that the interaction of autoimmune polyclonal serum antibodies raised against citrullin (Cit) containing proteins (e.g. filaggrin, fibrin) markedly depends not only on the number and relative position of Arg/Cit post-translational modifications, but also on the orientation (C to N or N to C terminal) of the epitope/epitope-region peptides. These findings were applied for measuring the antibody levels in serum samples from diseased as well as healthy subjects with

tumour (mucin 2 glycoprotein) or with rheumatoid arthritis (filaggrin). Data are promising to develop novel, sensitive and selective peptide antigens (synthetic peptides) for efficient and early diagnosis and following up the result of therapies.

We have prepared novel bioconjugates for targeting of effector compounds to relevant cellular targets. In a three-party conjugate an oligopeptide was attached to a biodegradable, non-toxic copolymer nanoparticle of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) /pluronic acid as recognition unit. With this epitope peptide of fibrin β chain the nanoconjugate was able to bind specifically to B-cells producing citrullinated fibrin in RA. The third component of the bioconjugate was another oligopeptide, but from HSV1 gp 120 protein with the capacity to activate the complement system. This construct after binding to the surface receptor of the targeted B-cells (by the epitope peptide) triggered the complement cascade, which resulted in the lysis of the cell involved in the autoimmune disease. It is important to emphasize that uniform and standardized orientation of both oligopeptides in multiple copies was an essential element of the design to achieve the desired *in vitro* action in biological samples of RA patients. The last example presented provided evidences concerning the different mechanism of a free vs. conjugated antitumour drug in clinical practice. For these studies daunomycin (Dau), an anthracyclin-type compound was coupled with an oligopeptide (LTVSPWY) by stable oxime bond. The effect of Dau and its conjugated derivative on the protein expression profile of HL60 human leukemia cells was compared. The peptide component of the conjugate represents a ligand of the cell membrane receptor, ErbB2, which is very much overexpressed on certain tumour cells (e.g. in HER2 positive breast carcinoma). Both compounds were cytotoxic *in vitro* and were taken up by the treated cells under identical experimental conditions. Thus the conjugate was engulfed by receptor-mediated endocytosis, while the free drug penetrated into the cell by diffusion. We have observed that the protein expression profile of the HL60 cells were dependent of the compound used for the administration. Three proteins were identified, whose expression was markedly altered. Two were up-regulated and the third one was present at a very low concentration in the cell lysate after the same treatment protocol. These data could be considered as identification not only new markers, but also new mechanisms guiding the design of novel drug based on differential protein expression using bioconjugates.

Az átmeneti fémek $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}} - \text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) összetételű kvaterner kalkogenidjeinek kristályszerkezete, elektromos és hőelektromos tulajdonságai

MILYÁN Zhanna,^a KHYZHUN Oleg,^b SZEMRÁD Emil,^c MILYÁN Péter^a

^aAz Ungvári Nemzeti Egyetem Szilárdtestfizika és Szilárdtestkémia intézete, Ungvár, Pidhirna u.46, 88000, Ukrajna

^bUkrajna Nemzeti Tudományos Akadémiájának Anyagtudományok problémáival foglalkozó intézete, Kijev, Krzsizsanivszkij u.3, 03680, Ukrajna

^cII.Rákóczi Ferenc Kárpátaljai Magyar Főiskola, Beregszász, Kossuth tér.6, 90202, Ukrajna

1. Bevezetés

Napjainkban jelentős érdeklődést váltanak ki a többkomponensű félvezetőanyagok. Ez a tény azzal magyarázható, hogy az egyszerű félvezetők alapján elkészített berendezések és műszerek műszaki karakterisztikái manapság elérik használhatóságuk elméleti határait. A többkomponensű anyagok e téren bizonyos előnyökkel rendelkeznek, mivel tulajdonságaikat – a komponensek összetétele és az előállítási technológia módosításával – szélesebb határokon belül lehet változtatni.

Új anyagok szintézise a tudományok fejlődésének jelenkori időszakában nagyon aktuális probléma. Ez lehetőséget nyújt olyan új ígéretes anyagok kutatásának fejlesztésére, amelyek kiszoríthatják a már régen ismert anyagokat, a szilíciumot és a germániumot a mikro- és optoelektronikában.

Igy például a SnS_2 , TiS_2 és ZrS_2 spinellszerkezetű kristályok olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik elektromos szenzorokként, illetve lítiumtartalmú áramforrások katódjaként való alkalmazásukat. Azok között az anyagok között, amelyeket a nemlineáris optikában, az elektron- és infravörös(IR)-technikában felhasználnak vezető szerepet játszanak az $\text{A}^{\text{I}}\text{X}$, $\text{B}^{\text{II}}\text{X}$, $\text{C}^{\text{III}}\text{X}_2$, $\text{D}^{\text{IV}}\text{X}_2$ típusú kalkogenidok, valamint analógjaik, amelyek az $\text{A}^{\text{I}}\text{-B}^{\text{II}}\text{-C}^{\text{III}}\text{-X}$, $\text{A}^{\text{I}}\text{-B}^{\text{II}}\text{-D}^{\text{IV}}\text{-X}$ és $\text{A}^{\text{I}}\text{-C}^{\text{III}}\text{-D}^{\text{IV}}\text{-X}$ rendszerekben képződnek (az A^{I} , B^{II} , C^{III} , D^{IV} - megfelelően a +1, +2, +3, +4 oxidációfokkal rendelkező kémiai elemeket jelenti, az X – a kalkogén elemeket).

A $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{D}^{\text{IV}}\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}} - \text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$; $\text{D}^{\text{IV}} - \text{Ti, Sn}$) összetételű normál vegyértékű fázisok köbös szerkezetű paraméterei csupán az ón kvaterner szulfidjai esetében ismeretesek^{1,2}. Ezen anyagoknak sokat ígérő szuperionos tulajdonságai vannak nagy elektromos vezetőképességgel és nem nagy tiltott sávval. Az átmeneti 3d-elemek kalkogenidjei közül az irodalomban csupán egyes adatok ismeretesek a $\text{Cu}_2\text{FeTi}_3\text{S}_8$ vegyületre vonatkozóan. Az adott munka célja a fent említett spinell szerkezetű anyagok szintézise, valamint elektromos vezetőképességük és a hőelektromotoros erő együtthatóinak meghatározása.

2. Kísérleti rész

A $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}} - \text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) összetételű kvaterner vegyületeket szilárdfázisú módszerrel állítottuk elő két szakaszban. Az első szakaszban a nagy tisztaságú kiinduló anyagokat (réz – 99,99%, króm – 99,99%, mangán – 99,95%, kobalt – 99,99%, vas – 99,99%, nikkel – 99,999%, kadmium – 99,97%, titán – 99,99%, kén – 99,997%) vastagfalú kvarc ampullákba helyeztük, 10^{-3} mbar nyomásig kiszivattyúztuk a levegőt, az ampullákat beforasztottuk, majd elektromos tégelykemencében izzítottuk. Az ampullákat fokozatos melegítéssel 30 K/óra sebességgel 1170 K hőmérsékletig hevítettük és 12 órán keresztül kitarítottuk, miután 870 K hőmérsékletig lehűtöttük. E hőmérsékletet 6 órán keresztül megtartottuk, miután a kemencét inerciós rezsimben lehűtöttük, ami azt jelenti, hogy az áramtalanított kemence fokozatosan szobahőmérsékletig hűlt le.

A szintézis második szakaszában a kapott reakciótermékeket achát dörzscsészében porrá zúztuk s e porból tablettákat préseltünk. Az ampullákban elhelyezett anyagokat a kemencében fokozatos hevítéssel 1170 K hőmérsékletig melegítettük (30 K/óra sebességgel) 12 órán keresztül, miután 870 K-re lehűtöttük. E hőmérsékleten az ampullákat 250 órán keresztül kitarítottuk, majd hideg vízben edzettük. Az így nyert anyagmintákat használtuk fel kristályszerkezetük meghatározására és fizikai tulajdonságaik vizsgálatára³.

A kvaterner vegyületek kristályszerkezetének vizsgálatát pormódszerrel végeztük. A diffrakciós reflexek kísérleti intenzitásainak halmazát a Rietweld (CuK_α sugárzás) és a STOE STADI P Image Plate detektorral ellátott Huber Guinier kamera (AgK_α sugárzás) segítségével kaptuk a szögek $2\Theta = 10\text{-}100^\circ$ tartományában a pásztázás $0,02\text{-}0,05^\circ$ lépcsőzetes rezsimjében és 20-40 sec expozícióval. A kristályszerkezetek pontosítása céljából az intenzitások kiszámítását a CSD program segítségével végeztük, a kristályparaméterek korrigálását pedig a Rietweld módszerrel.

A kvaterner vegyületek anyagmintái elektrofizikai jellemzőinek tanulmányozása céljából e mintákat üvegen csiszoltuk, M20-M7 szemcsenagyságú csiszolóporok

^aMilyán Zhanna. Tel.: +380664660334; e-mail: tish-zhanna@yandex.ru

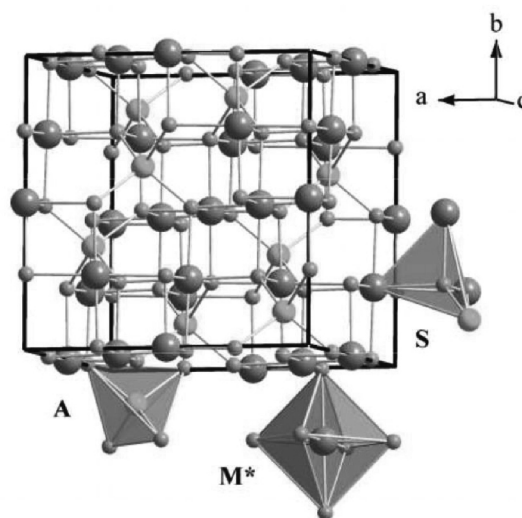
glicerines szuszpenzióit használva, amíg el nem értük a 0,5-0,8x1,2-2x4-6 mm³ mintaméreteket. A polirozást (fényesítést) Al₂O₃-tartalmú pasztákkal végeztük, amelyekben a csiszolóanyag szemcsemérete fokozatosan csökken (0,1 μ-tól 0,03 μ-ig) vagy a készen gyártott ГОИ-pasztát használtuk (a ГОИ – márkanév, amely arra utal, hogy a paszta a Szentpétervári (Oroszország) Állami Optikai Intézet készítménye).

A fajlagos elektromos vezetőképesség (ó) és a hőelektromotoros erő együtthatóit (á) egyenáramú szignállal négyzondás standard módszer segítségével mértük. Szorító túalakú érintkezőket használtunk vagy egyes esetekben azokat gallium-indium eutektikus ötvözet valósította meg. A méréseknél a feszültség 0-12 V között változott.

3. Az eredmények elemzése

A vegyületek kristályszerkezetét pormódszerrel tanulmányoztuk. Az adott vegyületek szerkezetének alapjául a kénatomok háromrétegű szoros illeszkedése szolgál. Kristályrácsaikban az oktaéderez üregek 1/2 és a tetraéderez üregek 1/8 részének az M-Ti+Cr (Mn, Fe, Co, Ni) és Cu atomok statisztikus keverékének betöltési jellege okozza a szerkezet elemi cellájában levő oktantok differenciálódását és a kisebb méretű F-köbök keletkezését. Az ilyen nyolcszoros elemi cellában a rézatomok a kénatomok tetraéderez környezetében foglalnak helyett (1.ábra). A statisztikus keverék atomjai a központoszimmetrikus helyeket foglalják el, a kénatomok pedig – a 3-fogású – 3m monovariáns pozíciókban foglalnak helyett. A kénatom első

koordinációs szférája egy deformált tetraéder. A Cu₂B^{II}Ti₃S₈ fázisok egy izostruktur sort képeznek. Kristálykémiai szempontból a közöttük levő különbség a kationok arányában rejlik az elemi cellán belül Cu:B^{II}:Ti = 2:1:3.



1.ábra. A spinell szerkezetének elemi cellája és az atomok koordinációs poliéderei (Cu(A); B^{II}(M*); S(S))

Bizonyítást nyert, hogy a Cu₂B^{II}Ti₃S₈ (B^{II} – Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd) összetételű 3d-elemeket és titánt tartalmazó kvaterner réz tartalmú szulfidok a normál vegyértékű kalkogénid-spinellek osztályába tartoznak (1.táblázat).

1.táblázat. A Cu₂B^{II}Ti₃S₈ vegyületek kristályszerkezeti paraméterei, ahol V - az elemi cella térfogata; (B^{II}(Ti)-S) - az atomok-közötti távolságok

Vegyület	Szerkezeti típus	Térce csoport	a, nm	V, nm ³	(B ^{II} (Ti)-S), nm
Cu ₂ CrTi ₃ S ₈	Spinell MgAl ₂ O ₄	Fd-3m	0,99702(1)	0,99108(4)	0,2429(3)
Cu ₂ MnTi ₃ S ₈			1,00353(1)	1,01063(3)	0,2450(2)
Cu ₂ FeTi ₃ S ₈			1,00041(1)	1,00122(4)	0,2447(3)
Cu ₂ CoTi ₃ S ₈			0,99003(2)	0,97039(6)	0,2406(3)
Cu ₂ NiTi ₃ S ₈			0,99716(1)	0,99152(3)	0,2438(2)

Az elektrofizikai vizsgálatok során a kontaktusok ohmos jellegét volt-ámpér összefüggéssel vizsgáltuk, amely lineáris jellegét mutatott.

A hőelektromotoros erők együtthatói alapján meghatároztuk, hogy mindegyik Cu₂B^{II}Ti₃S₈ polikristály-

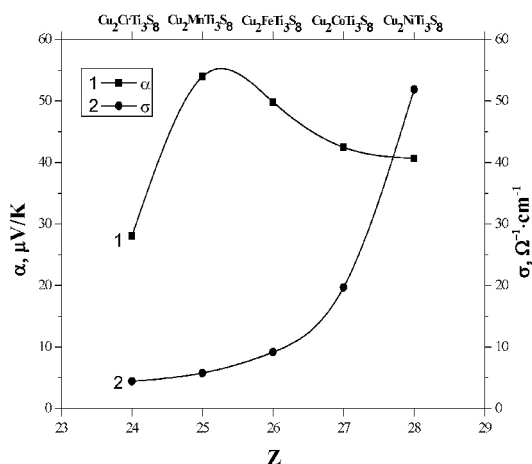
mintának n-típusú elektromos vezetőképessége van. A 2.táblázat összefoglalja a hőelektromotoros erők együtthatóit (α), a fajlagos elektromos vezetőképesség (σ) valamint a fajlagos ellenállás (ρ) értékeit valamennyi vizsgált anyagminta esetében T=295 K hőmérsékleten.

2.táblázat. A Cu₂B^{II}Ti₃S₈ vegyületek elektrofizikai tulajdonságai, ahol Z - a B^{II} kémiai elem rendszáma

Vegyület	A vezetőképesség típusa	α, μV/K	ρ, Ω.cm	σ, Ω ⁻¹ .cm ⁻¹	Z
Cu ₂ CrTi ₃ S ₈	n	28,02	0,23	4,44	24
Cu ₂ MnTi ₃ S ₈		53,94	0,17	5,79	25
Cu ₂ FeTi ₃ S ₈		49,83	0,11	9,18	26
Cu ₂ CoTi ₃ S ₈		42,45	0,05	19,68	27
Cu ₂ NiTi ₃ S ₈		40,65	0,02	51,88	28

A 2. ábra szemlélteti a $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ anyagminták elektromos vezetőképességének (σ) és hőelektromotoros ereje együtthatójának (α) függvényét a vegyületekben található B^{II} elemeknek a kémiai elemek Mengyelejev-féle táblázatában szereplő rendszámától.

A 2. táblázat és a 2. ábra adatainak elemzéséből az a tény tűnik ki, hogy a vizsgált anyagoknak jelentős n-típusú vezetőképessége van 295 K hőmérsékleten, ami nem tipikus a kvaterner szulfidokra. Azonkívül, a B^{II} kémiai elem rendszámának (Z) növekedésével a fajlagos elektromos vezetőképesség növekszik. A $\text{B}^{\text{II}} = \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}$ elemek az olyan átmeneti fémekhez tartoznak, amelyeknek a 3d-elektronhéjuk betöltetlen.

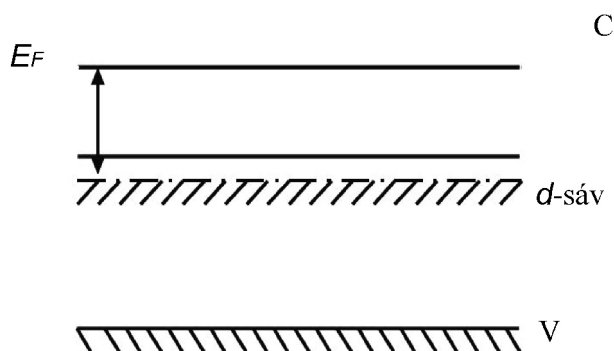


2. ábra. A $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ polikristályos anyagminták hőelektromotoros ereje együtthatójának és fajlagos áramvezetőképességeinek függvénye a B^{II} kémiai elem rendszámától $T=295$ K hőmérsékleten (σ – fajlagos áramvezetőképesség, α – a hőelektromotoros erő együtthatója)

Ebből kiindulva azt feltételezzük, hogy a vizsgált $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ kvaterner szulfidokban a d-elemeknek a szennyeződési sávban nyilvánul meg a vezetőképessége, melynek eredete a B^{II} kémiai elem d-állapotában rejlik. Az ilyen d-sáv a vezetési sáv alatt helyezkedhet el (3. ábra). A legvalószínűbb, hogy a d-sáv alkotta vezetés a B^{II} kémiai elem legközelebbi szomszédos atomjai d-elektronjainak aktivációs ugrásaival magyarázható az olyan energetikai állapotokon keresztül, amelyek a Fermi szint (E_F) közelében helyezkednek el⁴.

Az ajánlott modell helyességét bizonyítja az a tapasztalt törvényszerűség, amely szerint az elektromos vezetőképesség növekszik a B^{II} -elem rendszámának növekedésével (2. ábra), vagyis a kisebb rendszámú B^{II} -elemek hatása kisebb. Eközben a Fermi-szint felemelkedik a vezetési sáv irányában és megnövekszik az elektronok gerjesztésének valószínűsége $W \sim \exp(-E_F/kT)$ a d-sávból a vezetési sávba.

Az elektromos vezetőképesség jelentősebb növekedését észleljük a $Z \geq 26$ (2. ábra), ami azzal magyarázható, hogy ebben az esetben a B^{II} kémiai elemek d-elektronhéjai már telítettebbek elektronokkal., melyek aktív részt vesznek a szennyezéses áramvezetésben. Ez utóbbiban az elektronok mozgékonyasága sokkal nagyobb, mint a d-sávban az ugrásszerű vezetéskor. Nyilvánvaló, ezzel magyarázható a $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}$) kvaterner vegyületek áram-vezetésének jelentős növekedése.



3. ábra. Az energetikai állapotok modellje, mely megmagyarázza a $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ félvezető vegyületek áramvezetőképességét a B^{II} kémiai elemek által létesített d-sávval

Amint az 1. táblázatból következik, a $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ vegyületek kristályszerkezeti paraméterei kis mértékben különböznek egymástól, ami arra enged következtetni, hogy a megvizsgált kvaterner vegyületek sáv szerkezeteinek hasonlóak kell lennie.

Igy tehát, az értekezésben beszámoltunk⁵ a $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}} = \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cd}$) összetételű kvaterner vegyületek szintéziséről, kristályszerkezetük vizsgálatáról és az elektrofizikai tulajdonságaik tanulmányozásáról. Mindezek alapján úgy véljük, hogy az adott anyagok gyakorlati alkalmazást nyerhetnek mint elektródaktív anyagok grafitpasztájú szenzorok készítésénél.

Hivatkozások

- Garg, G.; Bobev, S.; Ganguli, A. K. *J. Alloys Compd.* **2001**, 327, 113-115.
[https://doi.org/10.1016/S0925-8388\(01\)01549-3](https://doi.org/10.1016/S0925-8388(01)01549-3)
- Garg, G.; Ramanujachary, K. V.; Lofland, S. E.; Lobanov, M. V.; Greenblatt, M.; Maddanimath, T.; Vijayamohan, K.; Ganguli, A. K. *J. Sol. Stat. Chem.* **2003**, 174, 229-232.
[https://doi.org/10.1016/S0022-4596\(03\)00240-8](https://doi.org/10.1016/S0022-4596(03)00240-8)
- Sachanyuk, V. P.; Fedorchuk, A. O.; Oleksyuk, I. D.; Parasyuk, O. V. *Mat. Res. Bull.* **2007**, 42(1), 143-148.
<https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2006.05.001>
- Mott, N.; Davis, A. *Elektronfolyamatok nemkristályos anyagokban.* Moszkva, **1974**, 163-167.
- Laganovsky, A. V.; Kormosh, Zh. O.; Sachanyuk, V. P.; Parasyuk, O. V. *Materials Science and Engineering.* **2008**, 28, 1112-1116.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.05.002>

Crystal structure, electric and thermoelectric properties of quaternary chalcogenides of transition metals $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}}-\text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$)

New quaternary polycrystalline compounds $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}}-\text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) were studied in the present work. The obtained new compounds can be investigated as possible new promising materials for micro- and optoelectronics which might substitute well known materials like silicon and germanium.

Complex sulfides of transition 3d-element, copper and titanium, $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}}-\text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) belong to full-valence chalcogenide spinels. The sulphur atoms in the $\text{Cu}_2\text{MTi}_3\text{S}_8$ thiospinels are arranged in a cubic close-packing (ccp) arrangement: the M^{2+} ($M=\text{Cr, Mn, Fe, Ni, Co, Cd}$) and Ti^{4+} ions occupy randomly the $16d$ octahedral Wyckoff positions, whilst Cu^{2+} ions reside in the $8a$ tetrahedral sites defined by the anion array. In the spinel-like structure, there are other sites (mainly, $16c$ octahedral, $8b$ and $48f$ tetrahedral), which are empty. Probably, the peculiarities of the crystal structure and positions of the constituting atoms in it define interesting physical and chemical properties of the $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}}-\text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) thiospinels. Chalcogenides with the common formula $\text{A}^{\text{I}}_2\text{X}$, $\text{B}^{\text{II}}\text{X}$, $\text{C}^{\text{III}}_2\text{X}_3$, $\text{D}^{\text{IV}}\text{X}_2$, as well as relative compounds forming in the $\text{A}^{\text{I}}-\text{B}^{\text{II}}-\text{C}^{\text{III}}-\text{X}$, $\text{A}^{\text{I}}-\text{B}^{\text{II}}-\text{D}^{\text{IV}}-\text{X}$, $\text{A}^{\text{I}}-\text{C}^{\text{III}}-\text{D}^{\text{IV}}-\text{X}$ systems are proved to be very promising materials for application in non-linear optics, electronic and infra-red optoelectronic techniques.

In the present work, main parameters of the crystalline $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ compounds, peculiarities of their electrical conductivity and values of bulk thermo-EMP were studied.

The quaternary $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ compounds were derived for the present experimental studies employing the method of solid-state synthesis. Batches with corresponding amounts of pure elements ($\text{Cu} - 99.99 \text{ wt.}\%$, $\text{Cr} - 99.99 \text{ wt.}\%$, $\text{Mn} - 99.95 \text{ wt.}\%$, $\text{Co} - 99.99 \text{ wt.}\%$, $\text{Fe} - 99.99 \text{ wt.}\%$; $\text{Ni} - 99.999 \text{ wt.}\%$; $\text{Cd} - 99.97 \text{ wt.}\%$, $\text{Ti} - 99.99 \text{ wt.}\%$, $\text{S} - 99.997 \text{ wt.}\%$) were preliminary synthesized in quartz ampoules with conical bottoms.

The growth was carried out in a two-zone furnace with a constant temperature gradient. The temperature gradient at the crystallization interface was set to be $30 \text{ K}\cdot\text{h}^{-1}$. We made an annealing of the crystals at 720 K for 48 h and then they were heated to 1170 K with speed of $30 \text{ K}\cdot\text{h}^{-1}$ followed by annealing the crystals over 6 h duration.

At the second stage of the synthesis, the obtained products of reaction were finely grinded in an agate mortar and then compressed into tablets.

The ampoules were heated in a furnace, with no intermediate stops, to 1170 K (at $30 \text{ K} / \text{h}$) for 12 hours and cooled to a temperature of 870 K . The ampoules were annealed at 870 K for 250 h and then quenched in cold water. The samples obtained were used to study the crystal structure and physical properties.

After finishing the above-mentioned synthesis, the furnace was switched off and the crystals were cooled to room temperature. It has been established that all these compounds belong to n-type semiconductors according to their sign of thermo-EMP. They possess promising superionic properties with high values of conductivity and small band gap widths.

The physical model that explains the mechanism of dependence of specific electrical conductivity on chemical element B^{II} in the $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ compounds has been proposed in the present work. Quaternary sulfides $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ may possess doping d-element conductivity which is formed by d-states of the element B^{II} . Such d-zone may be positioned lower than the conduction zone. The most possible case is that the d-zone conductivity may be caused by activation jumps of d-electrons between the nearest atoms of the element B^{II} by electronic states which are positioned very closely to the position of the Fermi level.

The proposing model is a rather qualitative approach; however, it explains reasonably the results obtained. The confirmation of the proposed model is an observed increase of the σ value with increasing atomic number of the element B^{II} in the $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ compounds studied.

Our results indicate that significant increase in electrical conductivity is observed for the $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ compounds for B^{II} elements with $Z \geq 26$. This effect is explained by an increase in filling d-shell electrons in the case of the B^{II} chemical elements participating in the impurity conductivity. It is worth mentioning that the unit-cell parameters of the $\text{Cu}_2\text{B}^{\text{II}}\text{Ti}_3\text{S}_8$ ($\text{B}^{\text{II}}-\text{Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cd}$) compounds are very close to each other. This fact indicates that the difference in the electronic structure of those quaternary spinel-like compounds should be insignificant.

Such layered crystals possessing the spinel-like structure reveal a number of physical and chemical properties which allow application of materials based on them as very promising electrode-active compounds for the use in graphite paste sensors as well as cathodes in lithium current sources.

Mezopórusos szol-gél bevonatok: előállítás, jellemzés, alkalmazás[†]

ALBERT Emőke* és HÓRVÖLGYI Zoltán

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

1. Bevezetés

Számos technológiai alkalmazás területén egyre nagyobb igény mutatkozik tervezett felületi tulajdonságokkal rendelkező, speciális igényeknek eleget tevő anyagok kialakítására. Ennek egyik lehetséges módja funkcionális felületek kialakítása a felületek bevonatokkal való ellátása révén. A nanoszerkezetű bevonatok alkalmazásával a felületek új és kedvező tulajdonságokkal láthatók el, a hordozó előnyös sajátságainak megőrzése mellett. Viszonylag kis anyagmennyiségek felhasználásával előnyös optikai, mechanikai, mágneses, fotokatalitikus, fotovoltaikus, elektromos, tapadásgátló, korróziógátló,^{1,2} víztaszító,³ antibakteriális,^{4,5} öntisztuló, stb. tulajdonságok alakíthatók ki különböző szilárd hordozókon a bevonatok létrehozásával. A nedveskémi eljárások közé tartozó szol-gél módszer nagy előnye, hogy az anyag tulajdonságai a kísérleti paraméterek módosításával befolyásolhatók, ezáltal széles határok között, tervezetten változtatható a kialakítandó termékek szerkezete, morfológiája és egyéb tulajdonságai.⁶ A vékonyrétegek előnyös tulajdonságai a bevonat anyagának sajátságai mellett sok esetben azok nanostrukturált jellegéből adódnak. Megfelelő felületi szerkezetek kialakítása révén pl. szabályozható a felületek nedvesíthetősége (szuperhidrofób felületek), vagy megakadályozható a baktériumok megtapadása, szaporodása az adott felületen. Mezopórusos vékonyrétegek pórusrendszere pedig kiválóan alkalmazható pl. különböző nanorészecskék, korróziós inhibitorok, vagy gyógyszerhatóanyagok molekuláinak tároló-, szállító- és leadó-rendszereként.^{7,8}

A kutatómunka⁹ során különböző alkalmazási területek szempontjából előnyös tulajdonságú mezopórusos és (esetenként, összehasonlítás céljából) kompakt szol-gél bevonatokkal foglalkoztunk. A pórusrendszert Pluronic PE 10300 (*Pluronic*) nemionos, és cetil-trimetilammónium-bromid (*CTAB*) kationos felületaktív anyagok felhasználásával alakítottuk ki. A jellemzően néhány száz nanométer vastagságú bevonatokat a mártásos szol-gél technikával hoztuk létre különböző anyagú szilárd hordozók felületén. A kialakított és tanulmányozott bevonattípusok a célzott funkciók, illetve tulajdonságok szerint három csoportba sorolhatók.

Antibakteriális tulajdonság kialakítására ezüsttartalmú TiO₂-bevonatokat képeztünk üveghordozókon. Vizsgáltuk a hosszú távú antibakteriális hatás és a kialakított kompozit bevonatok szerkezete, az ezüstadalékolás módja, valamint a

kialakuló ezüst nanorészecskék mérete és mennyisége közötti összefüggéseket.¹⁰

Korróziógátló felületeket SiO₂-bevonatok kialakításával hoztunk létre cink-lemezek felületén. Tanulmányoztuk a védőbevonatok kompakt, vagy pórusos mivoltának, a rétegvastagságnak, porozitásnak, a pórusok rendezett, vagy rendezetlen jellegének és a felület hidrofobitásának a bevonatok permeabilitására, ezáltal a korrózió elleni védelem mértékére gyakorolt hatását. Emellett modellvizsgálatokat végeztünk arra vonatkozóan is, hogy a bevonatok pórusrendszere alkalmas-e korróziós inhibitor molekulák felvételére, tárolására és szabályozott leadására.^{11,12}

Periodikus felületi morfológiával rendelkező, mezopórusos SiO₂-bevonatokat Si hordozókon alakítottunk ki. Ilyen szerkezetek mind az antibakteriális, mind a korróziógátló bevonatok területén, illetve további funkcionális felületek kialakítása során nyerhetnek jelentőséget. A felületi struktúrákat a nanogömb litográfia és az ionbesugárzás együttes alkalmazásával hoztuk létre, az átjárható pórusrendszert megőrizve, vagy egymástól kompakt régiók által elkülönített pórusos tartományokat kialakítva. Vizsgálatainkat kiterjesztettük egy, az eddigi munkákban figyelmen kívül hagyott összefüggés, a pórusrendszer eredeti (rendezetlen vagy rendezett) jellege és az ionbesugárzás hatására kialakuló szerkezet közötti kapcsolat tanulmányozására.¹³

2. Eredmények

2.1. Antibakteriális hatású Ag/TiO₂ kompozit bevonatok^{9,10}

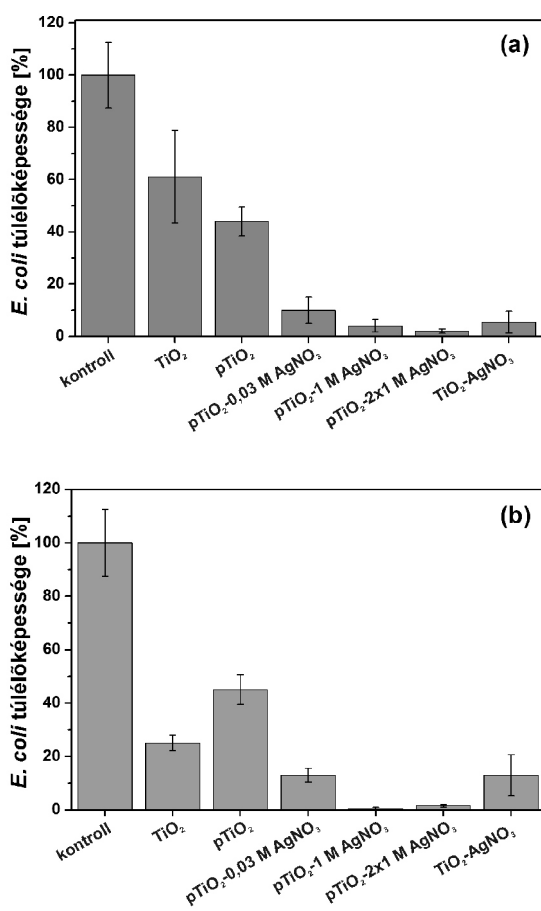
A kutatómunka egyik fő célkitűzése antibakteriális tulajdonságú TiO₂-bevonatok kialakítása volt, melynek során az ezüstadalékolás módjának hatását tanulmányoztuk Ag/TiO₂ kompozit bevonatok antibakteriális aktivitásának időtállóságára. Előállítottunk ezüstöt nem tartalmazó és ezüsttartalmú TiO₂-bevonatokat. Ezüsttartalmú bevonatok kialakítására két eltérő módszert alkalmaztunk: AgNO₃ vizes oldatával impregnáltuk a mezopórusos TiO₂-bevonatokat, illetve AgNO₃-ot adtunk felületaktív anyagot nem tartalmazó TiO₂ prekursor szolhoz. A bevonatok *Escherichia coli* baktériummal szemben mutatott hatását mikrobiológiai módszerekkel tanulmányoztuk. A vizsgálatokat sötétben tartott és látható fényel bevilágított minták esetén egyaránt elvégeztük. Vizsgáltuk az

[†] Albert Emőke megegyező című PhD dolgozatához kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült.

* Tel.: +36-1-463-1111/5772; fax: +36-1-463-3767; e-mail: emokealbert@mail.bme.hu

ezüstadalék jellegének és mennyiségének, valamint a kompozit bevonat szerkezeti jellemzőinek az antibakteriális tulajdonság időtállóságára kifejtett hatását.

Antibakteriális hatás már az ezüstöt nem tartalmazó TiO_2 -bevonatok esetén jelentkezett, ami az adalékolás hatására további, számottevő növekedést mutatott (1. ábra). Kísérleteink során nem találtunk antibakteriális hatásvédekezést a látható fényvel bevilágított minták esetén (vö. 1. (a) és (b) ábrákat). Ez annak tudható be, hogy az ezüsttartalom nagymértékű baktériumgátló hatása elfedi a bevonat fotokatalitikus hozzájárulását az antibakteriális tulajdonsághoz.



1. Ábra. *E. coli* baktériumok telepszámlálási módszerrel meghatározott túlélőképessége (a) sötétben tartott és (b) látható fényvel bevilágított kontroll üveglap, TiO_2 , és CTAB templát alkalmazásával kialakított TiO_2 ($pTiO_2$) bevonatok, illetve az utóbbi 0,03 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-0,03 M AgNO_3$), 1 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-1 M AgNO_3$) és egymást követően kétszer 1 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-2 \times 1 M AgNO_3$) oldatokkal impregnált változatai, valamint az $AgNO_3$ tartalmú prekursor szorból készített (TiO_2-AgNO_3) bevonatok felületén.

A bevonatok ezüsttartalmát Rutherford visszaszórási spektrometriával (RBS) és elméleti úton is meghatároztuk.

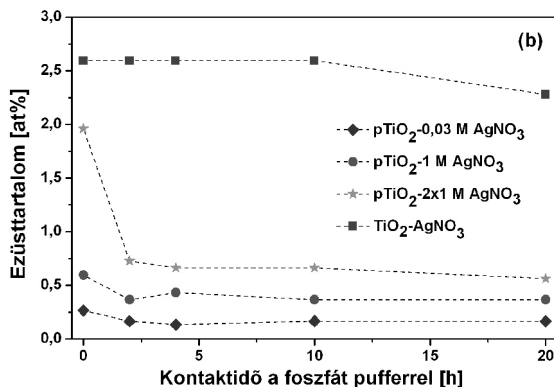
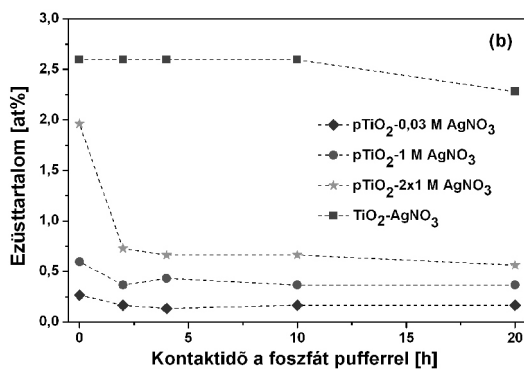
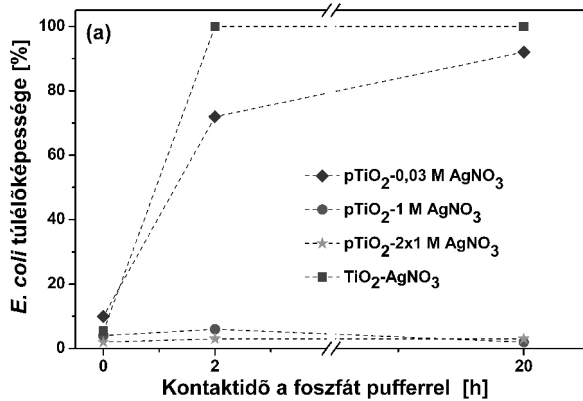
1. Táblázat. 0,03 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-0,03 M AgNO_3$), 1 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-1 M AgNO_3$) és egymást követően kétszer 1 M $AgNO_3$ ($pTiO_2-2 \times 1 M AgNO_3$) oldatokkal impregnált mezopózusos TiO_2 bevonatok, valamint az $AgNO_3$ tartalmú prekursor szorból készített (TiO_2-AgNO_3) bevonat elméletileg becsült és RBS módszerrel meghatározott ezüsttartalma.

Minta jel	Elméletileg becsült ezüsttartalom [at%]	RBS-sel meghatározott ezüsttartalom [at%]
$pTiO_2-0,03 M AgNO_3$	0,007	0,265
$pTiO_2-1 M AgNO_3$	0,229	0,596
$pTiO_2-2 \times 1 M AgNO_3$	0,455	1,961
TiO_2-AgNO_3	3,282	2,597

Az 1. táblázat a frissen készített minták elméletileg becsült és RBS-sel meghatározott ezüsttartalmát mutatja be. A kísérletileg meghatározott ezüsttartalom megfelelő, nagyságrendi egyezésben van a vártakkal: a legalacsonyabb, illetve legmagasabb ezüsttartalommal a $pTiO_2-0,03 M AgNO_3$ és a TiO_2-AgNO_3 típusú bevonatok rendelkeznek. A $pTiO_2-0,03 M AgNO_3$ típusú bevonat ezüsttartalma meglepően magasabb, mint a becsült érték, és a másik két impregnált bevonat is magasabb ezüstkoncentrációval rendelkezik, mint azok számított értékei. Ennek oka az ezüstionok adszorpciós eredetű felhalmozódása lehet a pórusrendszerben az impregnálás során.

A $pTiO_2-AgNO_3$ típusú bevonatok esetén az antibakteriális hatás összefüggésben volt a pórusrendszerbe impregnálással bejuttatott ezüst mennyiségével (2. (a) és (b) ábrák). Az impregnált minták ezüsttartalma, az ezüstion-leadás következtében, az első antibakteriális teszt során gyors csökkenést mutatott (2. (b) ábra). Ez arra enged következtetni, hogy az ezüst mennyisége jóval meghaladta a legkisebb gátló koncentrációt (323 $\mu g/l AgNO_3$ *E.coli* esetén¹⁴) az első felhasználás során. A minták ezüsttartalma ezután egy közel konstans értéket vett fel, kezdeti mennyiségüktől függően. A legkisebb mennyiségű ezüstöt tartalmazó impregnált minta ($pTiO_2-0,03 M AgNO_3$) antibakteriális hatása azonban az első felhasználást követően megszűnt, a maradék ezüsttartalom (0,166 at%) a további vizsgálatok során nem mutatott aktivitást. A magasabb ezüsttartalommal rendelkező minták ($pTiO_2-1 M AgNO_3$ és $pTiO_2-2 \times 1 M AgNO_3$) megőrizték baktériumgátló hatásukat az ismételt felhasználások során, akár 20 óra elteltével is (2. (a) és (b) ábrák). Ezen előnyös tulajdonságok az ezüsttartalom pórusrendszer impregnálása révén kialakult jellegének és a pórusok méretkorlátozó sajátosságának tudható be: az ezüsttartalom a pórusrendszerben eloszlott formában van jelen és hozzáférhetőnek bizonyult az antibakteriális tesztek során.

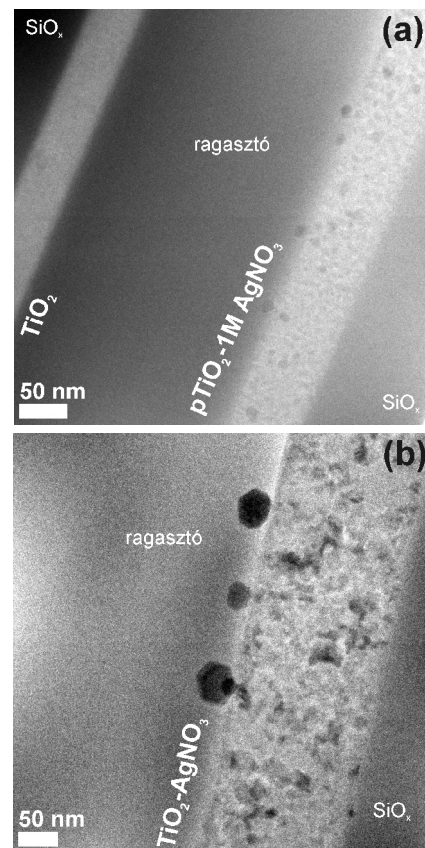
Az ezüstöt a tömbi TiO_2 mátrixban tartalmazó bevonat ($\text{TiO}_2\text{-AgNO}_3$), magasabb ezüsttartalma ellenére, nem mutatott megnövekedett antibakteriális hatást. Ezen minta ezüsttartalma nem változott 20 óra kontaktidő után sem, azonban antibakteriális hatása már az első felhasználást követően megszűnt (2. (a) és (b) ábrák).



2. Ábra. (a) *E. coli* baktériumok túlélőképessége 0,03 M AgNO_3 ($p\text{TiO}_2\text{-}0,03 \text{ M AgNO}_3$), 1 M AgNO_3 ($p\text{TiO}_2\text{-}1 \text{ M AgNO}_3$) és egymást követően kétszer 1 M AgNO_3 ($p\text{TiO}_2\text{-}2 \times 1 \text{ M AgNO}_3$) oldatokkal impregnált mezopózusos TiO_2 -bevonatok, valamint az AgNO_3 tartalmú prekursor szorból készített ($\text{TiO}_2\text{-AgNO}_3$) bevonat esetén és (b) az ugyanolyan típusú minták RBS módszerrel meghatározott ezüsttartalma a foszfát pufferrel való kontaktidő függvényében.

Ennek magyarázatát az ezüsttartalom jellegében találtuk. Míg az impregnálással előállított, $p\text{TiO}_2\text{-}1 \text{ M AgNO}_3$ típusú bevonat felületén 1020 nm átmérőjű ezüstrészecskék láthatók (3. (a) ábra), a $\text{TiO}_2\text{-AgNO}_3$ típusú bevonat felületén számos kristályos ezüstrészecske található. Ez utóbbi esetben a részecskék jellemző átmérője 100 nm feletti volt, de néhány 50 nm körüli, kisebb részecske is előfordult (3. (b) ábra).

Az irodalom alapján az ezüst nanorészecskék *Escherichia coli* elleni hatásukat 5060 nm alatti átmérő esetén fejtik ki. Ez alapján a $\text{TiO}_2\text{-AgNO}_3$ típusú minta baktériumgátló hatása ezeknek, a bevonatok felületén kis mennyiségben előforduló részecskéknek tudható be. A részecskék az első felhasználás során valószínűleg elhagyják a minta felületét, aminek következtében az ismételt tesztek során nem tapasztalható antibakteriális hatás. Bár a bevonat anyagában jelenlévő ezüstrészecskék dimenziója az 5060 nm határértéknél kisebb, ezek a baktérium számára nem hozzáférhetőek. Ezen feltevést az agardiffúziós vizsgálatok is alátámasztották, melyek azt mutatták, hogy a bevonatok ezüstion-leadása egyértelműen gátolt és ezen minták elsősorban közvetlen kontaktus révén fejtik ki baktériumgátló hatásukat.

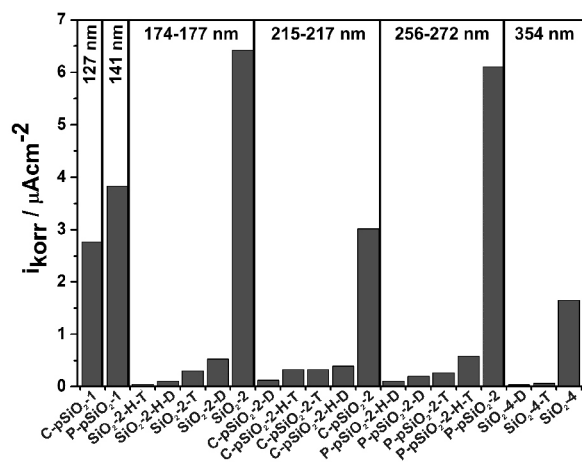


3. Ábra. (a) TiO_2 (bal) és 1 M AgNO_3 oldattal impregnált pórusos TiO_2 (jobb, $p\text{TiO}_2\text{-}1 \text{ M AgNO}_3$), valamint (b) AgNO_3 tartalmú prekursor szorból készített ($\text{TiO}_2\text{-AgNO}_3$) bevonatok keresztmetszeti elektron energiavesztési spektroszkópiával nyert képei.

2.2. Korrozíógátló kompakt és pórusos SiO₂-bevonatok^{9,11,12}

A kutatómunka másik témája különböző típusú, korrozíógátló SiO₂-bevonatok előállítása és tulajdonságainak vizsgálata volt, hangsúlyt helyezve az előállítási paraméterek a bevonatok permeabilitására gyakorolt hatásának tanulmányozására. Szubmikrométeres vastagságú, kompakt és mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatokat hoztunk létre Zn-felületeken (bizonyos vizsgálatokhoz üveg- és Si-hordozókon). A mezopórusos bevonatok kialakítására Pluronic és CTAB típusú felületaktív anyagokat használtunk. A korrozíógátló hatás növelésére a bevonatok felületét monofunkciós (trimetil-klórszilán, *TMCISi*), vagy bifunkciós (dimetil-diklórszilán, *DMDCISi*) szililezőszerekkel hidrofobizáltuk. A vékonyrétegek permeabilitását, korrozíógátló hatását a rétegvastagság, hidrofobitás és mezopórusos struktúra szempontjából tanulmányoztuk.

Mindegyik vizsgált minta korrozíós tulajdonsága számottevően jobbnak bizonyult a bevonat nélküli cinkhordozóénál, a korrozíós áramsűrűség-értékek egy, kettő, vagy akár három nagyságrenddel csökkentek a cinklemez esetén mért ($12,15 \pm 0,912 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) értékekhez képest. Az ellenállóképesség a vártnak megfelelően alakult, a vizsgált tartományban (130-350 nm) a bevonatok vastagságával arányosnak adódott (4. ábra).

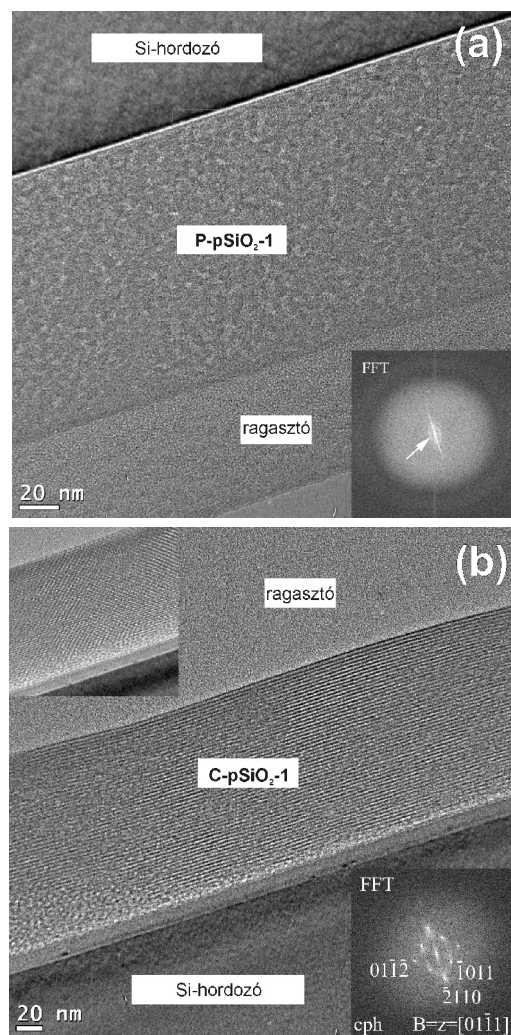


4. Ábra. Polarizációs görbék elemzésével nyert korrozíós áramsűrűség-értékek összefoglalója rétegvastagság szerinti csoportosításban (p: pórusos; C: cetil-trimetil-ammonium-bromid; P: Pluronic PE 10300; 1, 2, 4: rétegszám; H: mindegyik rétegeképés után hőkezelt; D: dimetil-diklórszilán; T: trimetil-klórszilán).

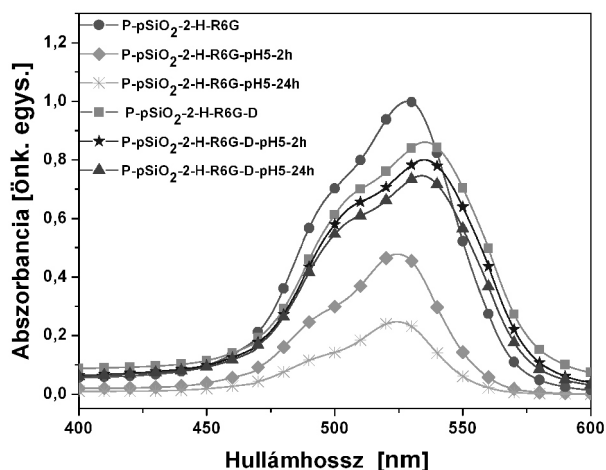
A pórusos bevonatok permeabilitása, illetve védőhatása megközelítőleg azonos volt a kompakt rétegekével, ami a felületaktív anyagot tartalmazó prekursor szolok jobb rétegeképő tulajdonságával, valamint azzal magyarázható, hogy a pórusok a hordozó oldalán nem nyitottak. A nem hidrofobizált, kétrétegű pórusos bevonatok közül valamivel jobb korrozíógátló hatást tapasztaltunk a CTAB-val kialakított pórusrendszerű mintáknál (4. ábra). Ennek háttérben a kétrétegű pórusos bevonatok különböző pórusstruktúrája és folyadékfelvevő képessége áll.

A szorpciós izotermák jellege és a nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópos (HRTEM) felvételek (5. ábra) alapján megállapítható, hogy CTAB templát alkalmazásával részlegesen rendezett, a felülettel párhuzamosan orientálódott, hengeres pórusok, míg Pluronic templát alkalmazásakor rendezetlen szerkezetű, szabálytalan alakú pórusok képződtek. Megjegyzendő, hogy a Rodamin 6G színezéssel, mint modellinhibitorral végzett kísérletek során csupán a Pluronic típusú bevonatok pórusrendszere bizonyult hozzáférhetőnek a színezékmolekulák számára.

A minták felületének bármelyik szililezőszerrel végzett hidrofobizálása révén a korrozíós áramsűrűség-értékek további egy, vagy két nagyságrenddel csökkentek, mind a kompakt, mind a pórusos bevonatok esetén (4. ábra). Elmondható tehát, hogy a szililezés előnyös hatása kettős: amellett, hogy javítja a korrozíóval szembeni ellenállóképességet, képes megvédeni a pórusrendszer vízdoldható inhibitor tartalmát a pórusokból való gyors kioldódás ellen, mint ahogy azt a színezékleadás vizsgálati eredményei mutatják (6. ábra). Ezáltal az így létrehozott rétegszerkezetek lehetőséget nyújtanak öngyógyító korrozíógátló bevonatok kialakítására.



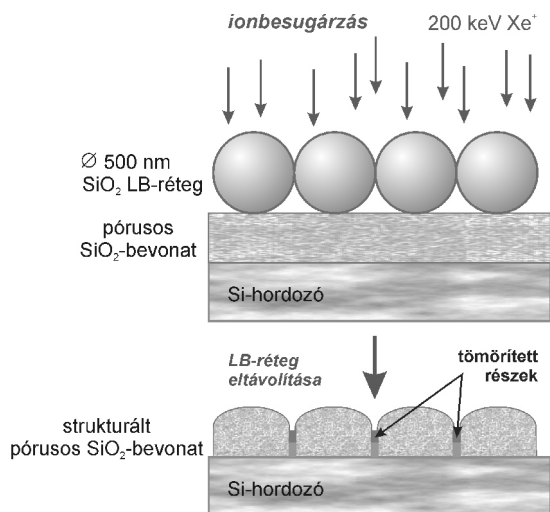
5. Ábra. Egyrétegű (a) Pluronic típusú (*P-pSiO₂-1*) és (b) CTAB típusú (*C-pSiO₂-1*) pórusos SiO₂-bevonatok keresztmetszeti HRTEM képei.



6. Ábra. Rodamin 6G (R6G) színezéket tartalmazó, kétrétegű (2), Pluronic (P) típusú pórusos (p) SiO₂-bevonatok abszorbancia spektrumai: a frissen impregnált bevonatok, az impregnálás után szililezett (D) bevonatok és ezek nátrium-szulfát oldatban (pH = 5,0) 2 órás és 24 órás áztatás után. A bevonatokat mindkét réteg kialakítása után hőkezeltük (H).

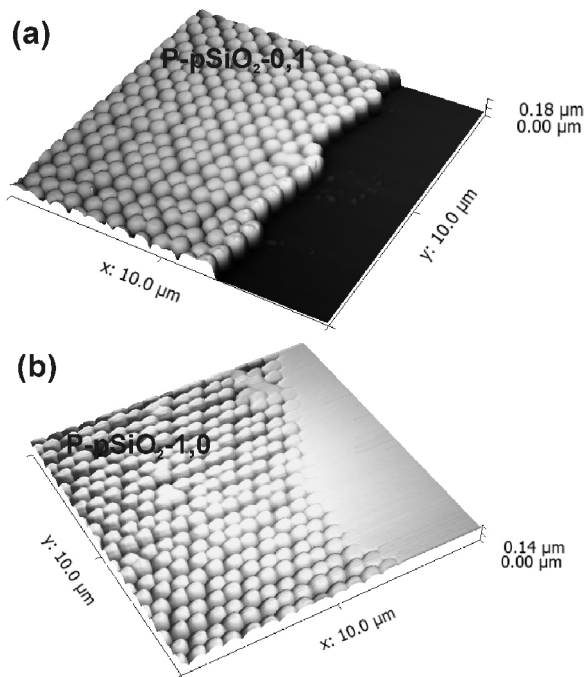
2.3. Nanostrukturált felületű mezopórusos SiO₂-bevonatok^{9,13}

A munka harmadik fő célkitűzése a mezopórusos jelleg és a szubmikrométeres léptékű felületi morfológia előnyös tulajdonságait egyesítő, speciális szol-gél bevonatok kialakítása volt. Rendszeretlen és rendezett pórusrendszerű mezopórusos SiO₂-bevonatokat alakítottunk ki *Pluronic* és *CTAB* templátokkal. A pórusos bevonatok felületére SiO₂ nanorészecskék hexagonális elrendeződésű Langmuir-Blodgett-típusú filmjeit képeztük, melyeket maszkként használtuk a morfológia kialakítására alkalmazott Xe⁺ ionbesugárással szemben. A felületi morfológia az ionbombázás tömörítő hatására alakult ki, azaz az ionok tömörítették a szol-gél bevonatot ott, ahol a részecskékből felépülő maszk nyílásain keresztül elérték a mezopórusos bevonat felületét (7. ábra).



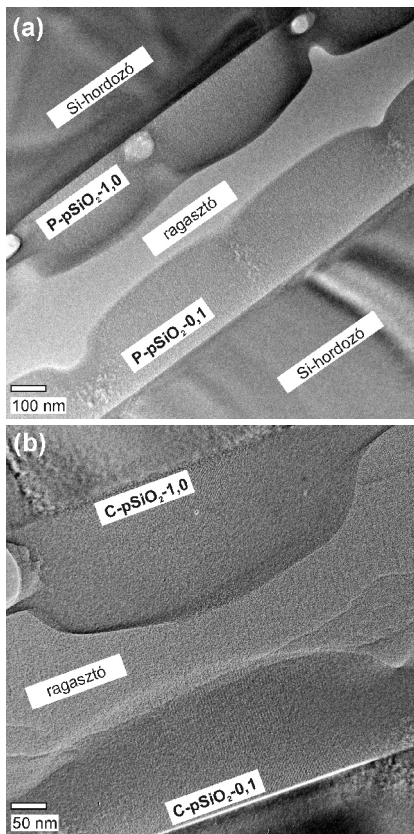
7. Ábra. A mintakészítés sematikus ábrája: 200 keV Xe⁺ ionbesugárással rendezett, nanoméretű SiO₂-részecskékből monorétegűen keresztül, majd a részecskékből felépülő maszk mechanikai eltávolítása.

A keletkezett morfológia méretarányai nagyon mutatkoztak, a kialakított felületi struktúrák az alkalmazott templáttól és ionbombázás dózistól függetlenül nagyon hasonlóak voltak (8. ábra). Mindkét típusú pórusos SiO₂-bevonat már a legalacsonyabb dózis mellett elérte tömörödésének közel maximumát. A tömörödés mértéke a *CTAB* típusú bevonatok esetén számottevően nagyobb volt, mint a *Pluronic* típusúaknál (9. ábra).



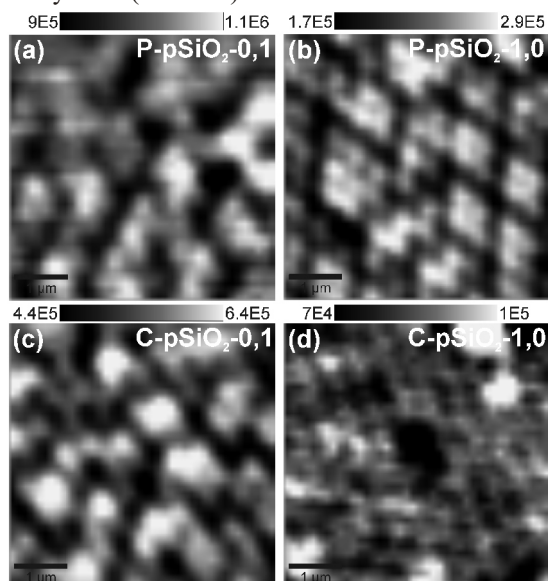
8. Ábra. Pluronic típusú SiO₂-bevonat felületi morfológiájának atomerő mikroszkóppal mért 3D-s megjelenítése (a) 0,1 × 10¹⁶ cm⁻² (P-pSiO₂-0,1) és (b) 1 × 10¹⁶ cm⁻² (P-pSiO₂-1,0) dózisú ionbesugárással és a részecskékből felépülő maszk eltávolítása után. A méréseket (a) a nanoméretű részecskékből felépülő LB-maszk peremének helyén és (b) az LB-maszk besugárazott és nem besugárazott régióinak határán végeztük (a jobb oldalon egy további fémlap is maszkként szolgált).

A *HRTEM* vizsgálatok kimutatták, hogy azokon a helyeken, ahol a részecskékből felépülő maszk nem transzparens a bombázó ionokkal szemben, a pórusszerkezet sértetlen maradt (9. ábra). A *Pluronic* típusú, rendszeretlen pórusrendszerrel rendelkező bevonatok esetén a legkisebb dózis alkalmazásakor a pórusszerkezet átjárható maradt a szilíciumhordozó felülete mentén (9. (a) ábra). Ezzel szemben, a legnagyobb dózis alkalmazása esetén a sértetlen pórusos oszlopokat övező régiók teljes mértékben tömörödtek, így módon kompakt határoló tartományokat képezve (9. (a) ábra). A pórusrendszer átjárható, vagy elkülönített jellege tehát az ionbesugárással szabályozható, alapvetően azonos felületi morfológia kialakítása mellett. A rendezett pórusrendszerrel rendelkező *CTAB* típusú bevonatok esetén nyert eredmények ehhez hasonlóak (9. (b) ábra). A tömörített régiók vastagabbak, míg a sértetlen pórusos tartományok vékonyabbak, mint az ugyanolyan dózissal besugárazott *Pluronic* típusú mintáknál. A két különböző molekuláris templátot összehasonlítva, a *Pluronic* típusú, rendszeretlen pórusszerkezet sokkal ellenállóbbnak bizonyult a Xe⁺ ionbesugárással szemben, mint a *CTAB* típusú, rendezett pórusszerkezet (9. (A) és (b) ábrák).



9. Ábra. $0,1 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ ($P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$; $C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$) és $1,0 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ ($P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$; $C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$) dózisú Xe^+ ionokkal besugárzott (a) Pluronic típusú ($P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$ és $P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$), illetve (b) CTAB típusú ($C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$ és $C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$) bevonatok HRTEM képei. A besugárzás nanoméretű SiO_2 részecskékből felépülő maszkon keresztül történt.

A strukturált pórus szerkezet átjárhatóságának vizsgálata céljából a strukturált mezopórusos bevonatokat Rodamin 6G színezék vizes oldatával impregnáltuk, majd konfokális fluoreszcens vizsgálatokkal minősítettük azokat. A legnagyobb dózissal besugárzott Pluronic típusú, és a legkisebb dózissal kezelt CTAB típusú minták a hasonló mértékű tömörödés következtében hasonló kontrasztot és intenzitást mutattak, ami jó egyezésben van a HRTEM eredményekkel (10. ábra).



10. Ábra. (a, c) $0,1 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ és (b, d) $1 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ dózisú Xe^+ ionbesugárzással kialakított, 10^{-4} M R6G oldattal impregnált (a, b) Pluronic és (c, d) CTAB típusú nanostrukturált SiO_2 -bevonatok konfokális fluoreszcens képei. A felső skála a CCD beütésszámokat mutatja.

2. Táblázat. $0,1 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ ($P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$ és $C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}0,1$) és $1 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$ ($P\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$ és $C\text{-}p\text{SiO}_2\text{-}1,0$) dózisú Xe^+ ionbesugárzással strukturált Pluronic és CTAB típusú bevonatok ellipszometriai porozimetriával meghatározott porozitásértékei.

Minta jele	Porozitás
P-pSiO ₂ -0,1	37,9
P-pSiO ₂ -1,0	14,2
C-pSiO ₂ -0,1	20,5
C-pSiO ₂ -1,0	7,9

A nanostrukturált pórusos szilikabevonatokat ellipszometriai porozimetriával minősítettük, az ionbesugárzás után hozzáférhető pórusok arányának számszerűsítése és a pórusrendszer jellemzése céljából. Az eredmények megerősítették, hogy a sértetlen tartományokban a pórusrendszer érintetlenül megmaradt, míg a besugárzott részeken teljes mértékben tömörödött. A legkisebb alkalmazott dózis esetén az átmeneti zónák hozzájárulása a porozitáshoz hiányzik, vagy elhanyagolható. A porozitásváltozás tendenciája az elvárásoknak megfelelően alakult: a mért porozitásértékek (2. táblázat) alátámasztották, hogy a legalacsonyabb dózis esetén a pórustérfogat nagy része összefüggő, hozzáférhető pórusrendszerként megőrizhető a felületi mintázat létrehozása mellett. Magasabb dózisok alkalmazása esetén pedig egymástól elkülönített, pórusos tartományok alakíthatók ki a teljes pórustérfogat rovására.

3. Összefoglalás

A doktori munka eredményeinek tézisszerűen megfogalmazott összefoglalója:

Különböző módon előállított, ezüsttartalmú TiO_2 -bevonatok antibakteriális hatását tanulmányoztuk és hasonlítottuk össze. Megállapítottuk, hogy a bevonatok jelentős antibakteriális hatása kizárólag a bevonatból kilépő ezüst mennyiségének függvénye. A bevonatok fotoaktivitásának szerepe az antibakteriális hatás szempontjából elhanyagolható, ezért a bevonatok világosban és sötétben egyaránt hatásosak.

A különböző módon előállított TiO_2 -bevonatok ezüsttartalmát Rutherford visszaszórási spektrometriával jellemeztük. Megmutattuk, hogy a mezopórusos bevonatok impregnálásával megfelelő mennyiségű ezüst juttatható a pórusok belsejébe az antibakteriális hatás biztosításához. Kimutattuk, hogy az ezüst az impregnáló oldat töménységét jelentősen meghaladó mértékben felhalmozódik a pórusokban, ami magyarázatot ad a bevonatok *Escherichia coli* baktériumokkal szemben mutatott tartós antibakteriális hatására.^{9,10}

Mezopórusos SiO_2 szol-gél bevonatok permeabilitását elektrokémiai módszerekkel tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a polírozott cinkfelületeken kialakított bevonatok

szigetelő hatása eléri a tömör (nem mezopórusos) szilika bevonatokét, mely számottevő korróziót gátló hatásban is megmutatkozik. A jelentős korrózióvédő hatás a pórusos bevonatok prekursor szoljainak jobb filmképző tulajdonságával magyarázható.

Új eljárást dolgoztunk ki vízdoldható korróziós inhibitoranyagok mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatokban való tárolására. Az így előállított bevonatokból vizes közegben csak a bevonatok sérülése esetén áramolhat ki a hatóanyag, mely öngyógyító hatást eredményezhet.

Kísérletileg megmutattuk, hogy az eljárás részeként alkalmazott felületi hidrofobizálás két szempontból is előnyös: javítja a korrózióval szembeni ellenállóképességet és megvédi a pórusrendszer vízdoldható inhibitor tartalmát a korrozív közegbe való kioldódással szemben a sértetlen bevonatból.^{9,11,12}

Új eljárást dolgoztunk ki mezopórusos SiO₂ szol-gél bevonatok felületének periodikus strukturálására a mikrométer alatti mérettartományban. 500 nm átmérőjű szilikarészecskék egyrétegű rendezett Langmuir–Blodgett-típusú filmjét használtuk maszkként 200 keV energiájú Xe⁺ ionbesugárzás során. A felületi morfológia annak eredményeként alakult ki, hogy az ionok tömörítették a mezopórusos szol-gél bevonatot ott, ahol a részecskékből felépülő maszk nyílásain keresztül elérték a bevonat felületét.

Megmutattuk, hogy a Pluronic PE 10300 molekuláris templáttal készült pórusos SiO₂-rétegek rendezetlen pórus szerkezete jóval ellenállóbb a 200 keV energiájú Xe⁺ ionbesugárzással szemben, mint a cetil-trimetilammónium-bromid templát alkalmazásával kialakuló rendezett pórus szerkezet.

Kísérletileg bizonyítottuk, hogy mezopórusos SiO₂-bevonatok szabályozott felületi morfológiája kialakítható a Xe⁺ ionbesugárzás dózisének megfelelő megválasztásával a pórusrendszer átjárhatóságát megőrizve, vagy kompakt régiók által elkülönített mezopórusos tartományok kialakítása mellett.^{9,13}

4. Kísérleti rész

4.1. Bevonatok előállítása

A szilárd hordozós TiO₂ és SiO₂ szol-gél bevonatok előállításához különböző prekursor szolokat szintetizáltunk. A prekursor szolok szintézise Ti- vagy Si-alkoxid prekursor anyagok alkoholos közegű, kontrollált, savkatalizált hidrolízisen és polikondenzációján alapult. Mindkét esetben létrehoztunk felületaktív anyagot nem tartalmazó, illetve felületaktív anyag (Pluronic PE 10300, cetil-trimetilammónium-bromid) tartalmú prekursor szolokat. A felületaktív anyag tartalmú prekursor szolokat pórusos vékonyrétegek kialakítására használtuk. A félvezető TiO₂ esetén ezüsttartalmú prekursor szolt is előállítottunk.

A szol-gél bevonatokat mártásos (*dip-coating*) technikával alakítottuk ki üveg-, cink- és szilíciumhordozók felületén. Réteggépzés után a mintákat magas hőmérsékletű (410 °C, illetve 450 °C) kezeléssel kondicionáltuk.

4.2. Bevonatok utókezelése

A TiO₂-bevonatok esetén az ezüsttartalmú prekursor szol alkalmazása mellett AgNO₃-tal impregnált pórusos vékonyrétegeket is kialakítottunk. Az impregnálást a réteghúzó berendezéssel végeztük 0,03 M és 1,0 M koncentrációjú vizes közegű AgNO₃-oldatokat alkalmazva. Az Ag⁺ ionok fémmezüstté történő redukálása céljából az ezüsttel impregnált mintákat hőkezeltük.

A SiO₂-bevonatok egy részét kémiai felületmódosítással hidrofobizáltuk. Erre a célra dimetil-diklór-szilán, illetve trimetil-klór-szilán 1 V/V%-os hexános oldatait használtuk. A mintákat 1 órán át tartottuk a szililezőszer oldatában, majd 150 °C-on szárítószekrényben kondicionáltuk azokat.

Annak érdekében, hogy információt nyerjünk a különböző típusú mezopórusos SiO₂-bevonatok pórusainak hozzáférhetőségéről, modellvizsgálatokat végeztünk: Rodamin 6G színezék 10⁻³ M-os vizes oldatával impregnáltuk az üveghordozón kialakított, különböző típusú és vastagságú pórusos SiO₂-bevonatokat. Az impregnálásra a réteghúzó készüléket használtuk. Megvizsgáltuk, védelmet jelent-e a felület hidrofobizálása a vízdoldható korróziós inhibitor korrozív közegbe oldódása ellen. Erre a célra színezékleadási vizsgálatokat végeztünk a színezékkel impregnált és az impregnálás után hidrofobizált minták esetén pH = 6,5; pH = 5,0 és pH = 2,0 vizes oldatokat használva.

Nanostrukturált felületi morfológiájú pórusos SiO₂-bevonatok kialakítása céljából az 500 nm átmérőjű SiO₂-részecskékkal maszkolt, különböző típusú pórusos bevonatokat 200 keV-os Xe⁺ ionokkal sugároztuk be 0,1 × 10¹⁶ cm⁻², 0,5 × 10¹⁶ cm⁻² és 1 × 10¹⁶ cm⁻² dózisokban.

A strukturált pórusrendszer átjárhatóságának vizsgálatára a különböző pórusrendszerű és felületi morfológiával rendelkező SiO₂-bevonatokat – a nanoméretű részecskékből képzett maszk eltávolítása után – Rodamin 6G színezék 10⁻⁴ M-os vizes oldatával impregnáltuk.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Pierre-Antoine Albouynak, Dr. André Ayrálnak, Dr. Basa Péternek, Dr. Nicoleta Cotelannak, Dr. Csík Gabriellának, Dr. Deák Andrásnak, Dr. Liana-Maria Mureşannak, Dr. Nagy Norbertnek, Dr. Németh Attilának, Dr. Osváth Zoltánnak, Dr. Sáfrán Györgynek, Dr. Suhajda Ágnesnek, Dr. Szabó Gabriellának és Dr. Zolnai Zsoltnak a kutatómunkához nyújtott segítségükért, támogatásukért.

A kutatómunka anyagi támogatásáért köszönet illeti az alábbi szervezeteket és pályázatokat: BME VBK Pungor Ernő doktorjelölti pályázata, Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA CK 78629), Nemzeti Fejlesztési Ügynökség (magyar-francia bilaterális TÉT pályázat, PHONOSEL, Tét_11-2-2012-0008 és magyar-román bilaterális TÉT pályázat, Tét_12_RO-1-2013-0011). Albert Emőke publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kutatómunka a "BME K+F+I stratégia" projektjének keretében készült, megvalósítását a TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 program támogatta.

Hivatkozások

- Metroke, T. L.; Parkhill, R. L.; Knobbe, E. T. *Prog. Org. Coat.* **2001**, *41*, 233–238. [https://doi.org/10.1016/S0300-9440\(01\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9440(01)00134-5)
- Wang, D.; Bierwagen, G. P. *Prog. Org. Coat.* **2009**, *64*, 327–338. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2008.08.010>
- Fedel, M.; Druart, M. E.; Olivier, M.; Poelman, M.; Deflorian, F.; Rossi, S. *Prog. Org. Coat.* **2010**, *69*, 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2010.04.003>
- Li, M.; Noriega-Trevino, M. E.; Nino-Martinez, N.; Marambio-Jones, C.; Wang, J.; Damoiseaux, R.; Ruiz, F.; Hoek, E. M. V. *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 8989–8995. <https://doi.org/10.1021/es201675m>
- Hendry, A. T.; Stewart, I. O. *Can. J. Microbiol.* **1979**, *25*, 915–921. <https://doi.org/10.1139/m79-136>
- Ciriminna, R.; Fidalgo, A.; Pandarus, V.; Béland, F.; Ilharco, L. M.; Pagliaro, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 65926620.
- Liu, Y.; Wang, X.; Yang, F.; Yang, X. *Micropor. Mesopor. Mat.* **2008**, *114*, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.01.032>
- Dabóczi, M.; Albert, E.; Agócs, E.; KabaiFaix, M.; Hórvölgyi, Z. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *136*, 137145.
- Albert, E. *Mezopórusos szol-gél bevonatok: előállítás, jellemzés, alkalmazás*, PhD értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2015.
- Albert, E.; Albouy, P. A.; Ayrál, A.; Basa, P.; Csík, G.; Nagy, N.; Roualdés, S.; Rouessac, V.; Sáfrán, Gy.; Suhajda, Á.; Zolnai, Zs.; Hórvölgyi, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 5907059081.
- Albert, E.; Cotelan, N.; Nagy, N.; Sáfrán, Gy.; Szabó, G.; Mureşan, L. M.; Hórvölgyi, Z. *Micropor. Mesopor. Mat.* **2015**, *206*, 102113.
- Volentiru, E.; Nyári, M.; Szabó, G.; Hórvölgyi, Z.; Mureşan, L. M. *Period. Polytech. Chem.* **2014**, *58*, 6166.
- Albert, E.; Basa, P.; Deák, A.; Németh, A.; Osváth, Z.; Sáfrán, Gy.; Zolnai, Zs.; Hórvölgyi, Z.; Nagy, N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6004160053.
- Lok, C.; Ho, C.; Chen, R.; He, Q.; Yu, W.; Sun, H.; Tam, P. K.; Chiu, J.; Che, C. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 527–534. <https://doi.org/10.1007/s00775-007-0208-z>

Mesoporous sol-gel coatings: preparation, characterization, application[†]

The importance of materials with designed surface properties has recently increased. It can be achieved by applying functional coatings on the surfaces. Novel advantageous surface properties can be obtained by utilizing nanostructured coatings – preserving the beneficial character of the substrate material. Special coatings are intensively researched with designed optical, electrical, and mechanical properties, as well as with photocatalytic, photovoltaic, non-sticky, anti-corrosion,^{1,2} water repellent,³ antibacterial,^{4,5} self-cleaning behaviour. The sol-gel process has the advantage that the structure, morphology, and physicochemical properties of the coatings can be tuned in wide range by varying the experimental parameters.⁶ The pore system of mesoporous thin films can be utilized for delivery of different nanoparticles, corrosion inhibitors, and drug molecules.^{7,8}

The main aim of the work was the preparation and investigation of mesoporous and (in some cases for comparison) compact sol-gel coatings with antibacterial and anti-corrosion properties. Furthermore, we aimed the development of a novel method for combining the advantageous properties of mesoporous character and periodic surface morphology. Mesoporous coatings were prepared by using two different (Pluronic PE 10300 and cetyltrimethylammonium bromide) surfactants. Coatings with thicknesses of some hundred nanometers were deposited onto different solid substrates by the dip-coating sol-gel technique.⁹

Surfaces with antibacterial properties were prepared from silver containing TiO₂ coatings on glass substrates. The effect of the coating's structure, silver-doping method, size and amount of the resulted silver nanoparticles on the

long-lasting antibacterial behaviour was studied. We demonstrated that the antibacterial effect of the coatings only depends on the amount of released silver. The role of photoactivity of the coatings is negligible, hence the coatings are active both in the dark and under illumination (*Figure 1*). The silver content of the TiO₂ coatings prepared by different methods was determined by Rutherford backscattering spectrometry (*Table 1*). It was shown that appropriate amount of silver can be impregnated into the pore system of the mesoporous coatings to ensure the antibacterial behaviour of the coatings. We confirmed that the silver content accumulates in the pores above the concentration of the impregnating solution resulting in the long-lasting antibacterial behaviour of the coatings against *Escherichia coli*.^{9,10}

Anti-corrosion SiO₂ coatings were prepared on zinc plates. The influence of layer thickness, porosity, ordered or disordered character of the pore structure, and hydrophobicity was investigated on the permeability and the anti-corrosion behaviour of the coatings. Furthermore, the availability of the pore structure for storage and controlled release of model corrosion inhibitor molecules was also investigated. The permeability of mesoporous SiO₂ sol-gel coatings was studied by electrochemical methods (*Figure 4*). We established that the insulator property of the mesoporous coatings deposited onto polished zinc surfaces reaches that of compact SiO₂ coatings. It results also in significant anticorrosion behaviour. The significant anticorrosion property was explained with the better coating ability of the surfactant containing precursor sols. We developed a new method for the storage of water-soluble corrosion inhibitor materials in mesoporous SiO₂ sol-gel coatings. The release of the inhibitor molecules occurs only in case of damage of

[†] Prepared on the basis of PhD Theses belonging to Emőke Albert's PhD dissertation.

the coating thereby it can result in self-healing property. It was demonstrated experimentally that rendering the surfaces hydrophobic has double advantage: it improves the anticorrosion behaviour and protects the water-soluble inhibitor content of the pore system against the dissolution into the corrosive media from the intact coating (see *Figure 4* and *Figure 6*).^{9,11,12}

A novel method was developed for combining the advantageous properties of mesoporous character and periodic surface morphology. Introducing surface patterns in mesoporous SiO₂ thin films can have importance in the field of functional coatings, also in antibacterial and anti-corrosion surfaces. The surface morphology at the sub-micrometer scale was prepared by the application of nanosphere lithography together with ion irradiation. For this purpose we applied the ordered Langmuir–Blodgett film of 500 nm silica particles as mask against Xe⁺ ion irradiation

with 200 keV energy. The ions compacted the mesoporous SiO₂ coatings where they could get through the openings of the particulate mask, thereby this resulted in evolving surface morphology (*Figure 7*). The effect of the original nature (ordered or disordered) of the pore system on the modified structure of the samples – a feature yet disregarded – was also studied. We demonstrated that the disordered pore system of the porous SiO₂ coatings prepared with the Pluronic PE 10300 molecular template is more resistant against the 200 keV Xe⁺ ion irradiation than the ordered pore structure of sol-gel coatings prepared with cetyltrimethylammonium bromide (*Figure 9* and *Figure 10*). We proved experimentally that besides creating surface morphology, the character of the pore system of SiO₂ coatings can be tailored to be interconnected or separated by controlling the ion fluence of the Xe⁺ ion bombardment (*Figure 9* and *Figure 10*).^{9,13}

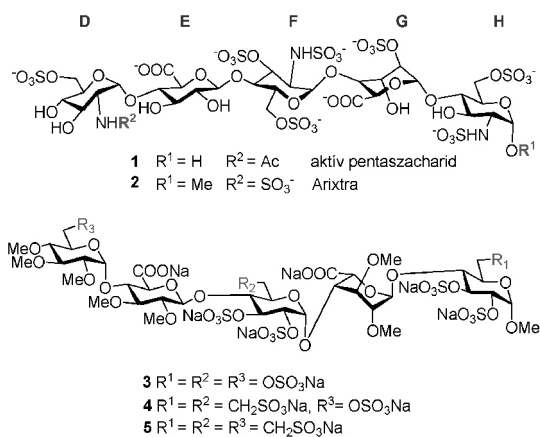
Véralvadásgátló hatású pentaszacharidok moduláris szintézise

MEZŐ Erika*

DE-GYTK Gyógyszerési Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A heparin glükózamin és hexuronsav (d-glükuronsav és l-iduronsav) egységekből felépülő polianionos, lineáris poliszacharid, mely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban fordul elő proteoglikánok formájában. Antikoaguláns hatását az antitrombin (szerin-proteáz inhibitor) allosztérikus aktiválásával fejt ki.¹ A hatás kiváltásához elengedhetetlen a molekulán belül előforduló egyedi pentaszacharid szekvencia (**1**, **DEFGH**) jelenléte, melynek anionos jellegű csoportjai (szulfátészter/karboxil) erős ionos kölcsönhatásokat alakítanak ki az antitrombin bázikus csoportjaival. A pentaszacharid egy szintetikusan előállított változatát 2001 óta alkalmazzák a gyógyászatban Arixtra® (**2**) néven.²⁻⁴ Az elmúlt másfél évtizedben a vegyület számos mimetikumát állították elő, melyek elődjüknél egyszerűbben és könnyebben szintetizálhatóak voltak. A vezérmolekula teljesen *O*-metilezett és *O*-szulfatált változata az idraparinux (**3**),^{5,6} mely kiemelkedő antikoaguláns aktivitással rendelkezik (**1. ábra**).



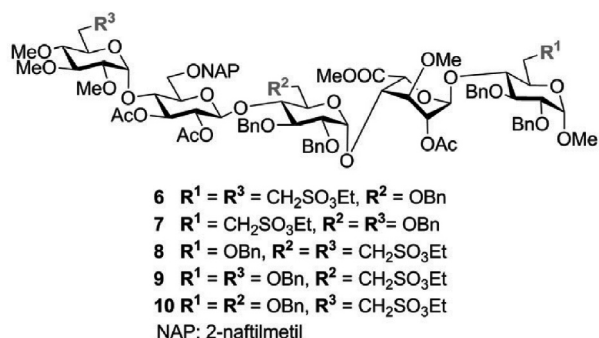
	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
Arixtra (2)	1195±189
idraparinux (3)	1911±193
pentaszacharid-diszulfonsav (4)	2153±153
pentaszacharid-triszulfonsav (5)	384±139

1. Ábra. / 1. Táblázat. A heparin antikoaguláns hatású doménje (**1**) és szintetikus származékai (**2**, **3**) valamint a korábban előállított pentaszacharid-szulfonsavak (**4**, **5**) szerkezete

Az elmúlt években a kutatócsoportunk két pentaszacharid szulfonsavat állított elő, melyeken az **F**, **H** és a **D**, **F**, **H** glükóz egységek 6-*O*-szulfát-csoportjait metánszulfonsavra

cserélték. Az in vitro vizsgálatok során a vegyületek antikoaguláns aktivitása jelentős eltérést mutatott. A diszulfonsav származék (**4**) hatékonyabb volt a referencia vegyületeknél (**2**, **3**), a pentaszacharid-triszulfonsav (**5**) viszont lényegesen kisebb aktivitást mutatott (**1. ábra**).⁷

Látva, hogy a lecserélni kívánt szulfát-észter csoportok helyzete és száma meghatározó a vegyületek aktivitását illetően, elhatároztuk újabb izoszter szulfonsav származékok szintézisét, és antikoaguláns hatásának vizsgálatát. Doktoranduszi kutatásom keretében feladatomban volt az idraparinux primer helyzetű szulfátészter csoportjainak szisztematikus cseréjével a **6-10** mono- és diszulfonsavak szintézise (**2. ábra**).



2. Ábra. A tervezett védett di- és monosulfonsav-pentaszacharidok szerkezete

Feladatul kaptam továbbá az **5**-ös pentaszacharid-triszulfonsav hatékonyabb útvonalon történő előállítását is nagyobb mennyiségben, fehérje-kötődési vizsgálatok céljából.

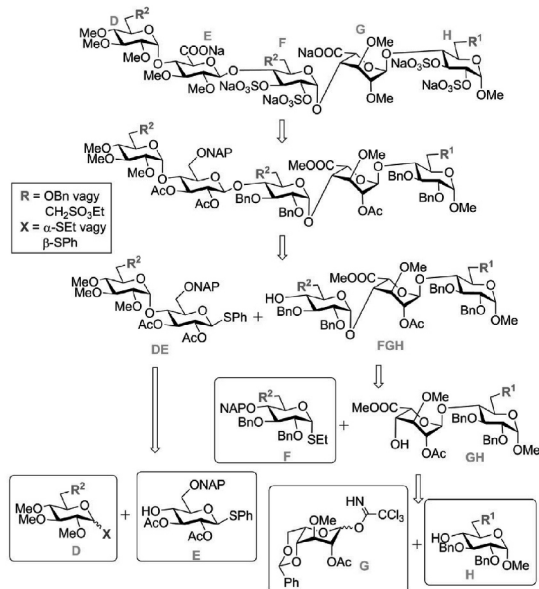
2. Eredmények

A tervezett pentaszacharid sorozat retroszintetikus analízise alapján moduláris szintézistervet dolgoztam ki, amely szerint valamennyi vegyület előállítható néhány közös di- és triszacharid építőelem felhasználásával. A reakciótervet követve a szintézishez nyolc monoszacharid építőelem szükséges: 2 uronsav prekursor, 3-3 szulfonsav-tartalmú és szulfonsavat nem tartalmazó glükóz származék. Ezek kombinációjából két **DE** diszacharid donor és három **FGH** triszacharid akceptor modul építhető fel, melyek [2+3]-as glikozilezési reakciójával előállítható a védett pentaszacharid-sorozatot (**3. ábra**).

* Tel.: +36/52-512-900 / 22257; e-mail: mezo.erika@science.unideb.hu

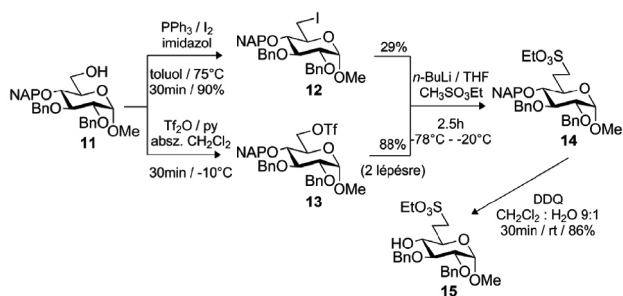
2.1. Az építőelemek előállítás

A szulfonátometil-csoport tartalmazó vegyületek nagy mennyiségű szintézisére hatékony módszert dolgoztam ki, hogy elegendő mennyiségben rendelkezésre álljon valamennyi pentaszacharid szintéziséhez.



3. Ábra. A C6-szulfonsav-tartalmú pentaszacharidok sorozatának retroszintetikus analízise

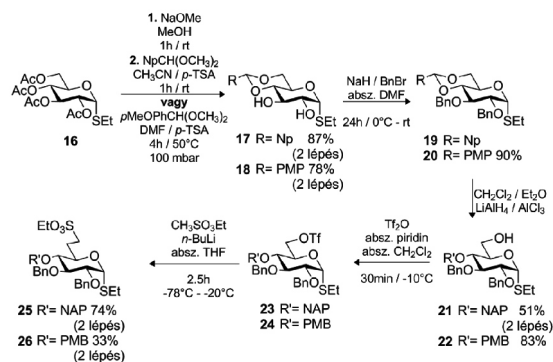
Mind a három monoszacharid-szulfonsavat lítiált metán-szulfonsav-etilészterrel végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióban állítottam elő a megfelelő glükózid-6-O-triflát származékokból. Azt tapasztaltam, hogy O-glükózidok szintézisére kiválóan alkalmas ez a módszer és a H-egységet (15) közel 10 grammos mennyiségben szintetizáltam. A 14-es vegyület szintézisét a 12 6-dezoxi-6-jód származékon keresztül is megvalósítottam, de jóval szerényebb hozamot sikerült így elérnem, mint a jobb távozó csoportot tartalmazó 13 triflát-származékkal (4. ábra).



4. Ábra. A szulfonsav-tartalmú H-egység szintézisének optimalizálása

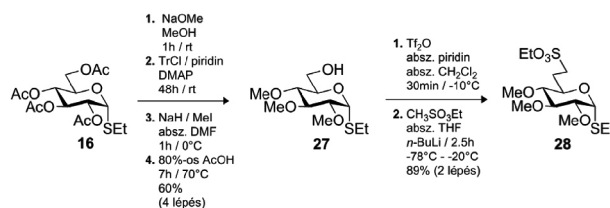
A szulfonsav-tartalmú tioglikozid F donort szintézisét (5. ábra) -tioglikozidból kiindulva valósítottam meg.⁸ A reakcióút során kétféle időleges védőcsoportot is kipróbáltam. Megfigyeltem, hogy a nukleofil csere a 2-naftilmetil-éter védőcsoportot tartalmazó 21-es származék-kal nagyon jó hozammal működött, míg a p-metoxibenzil (PMB) származék (22) esetében jelentős

mennyiségű bomlástermék képződését tapasztaltam. Így a várt terméket csak alacsony hozammal sikerült izolálni. Ezért az F építőelem szintézisét a 2-naftilmetil védőcsoport alkalmazásával valósítottam meg.



5. Ábra. A szulfonsav-tartalmú F monoszacharid donor szintézise

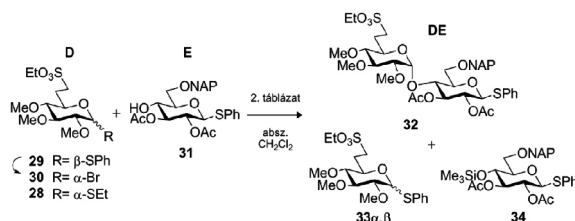
A korábbi vegyületek szintézise során nyert tapasztalatokat felhasználva a szulfonsav tartalmú D-egység szintézisét -tioglikozidból (16) valósítottam meg (6. ábra). A nukleofil szubsztitúció kiváló hozammal működött, és a várt terméket több mint 10 grammos tételben sikerült szintetizálni.



6. Ábra. A szulfonsav-tartalmú D-egység szintézise

2.2. A di- és triszacharid modulok felépítése

A D-egységen szulfonsavat tartalmazó pentaszacharidokhoz (6, 8, 10) szükséges 32-es DE diszacharid donor szintézisére hatékony kemoszelektív glikozilezési módszert dolgoztam ki (7. ábra). A reakciókörülmények optimalizálása során az 31-es tioglikozid akceptort⁹ különböző glikozil donorokkal reagáltattam (28, 29,¹⁰ 30).

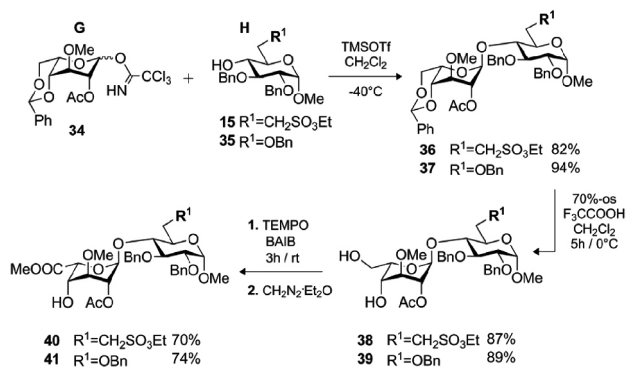


Donor	Promoter (c.l.v.)	T (°C)	Idő (min)	Hozam (%)	Melléktermék
1 β-SPh (29)	NIS (1.1) - AgOTf (0.2)	-75 - -15	90	11	33α,β (9%)
2 α-Br (30)	AgOTf (1.5)	-30	90	21	33α,β (6%)
3 α-Et (28)	NIS (1.5) - TfOH (0.1)	-75 - -50	180	31	bomlástermék
4 α-Et (28)	NIS (1.5) - TMSOTf (0.2)	75 - 55	120	44	34 (8%)
5 α-Et (28)	NIS (1.1) - AgOTf (0.2)	75 - 55	45	66	
6 α-Et (28)	NIS (1.1) - AgOTf (0.2)	-75 - -65	45	89	

7. Ábra. / 2. Táblázat Szulfonsav-tartalmú DE diszacharid donor szintézise és a reakciókörülmények

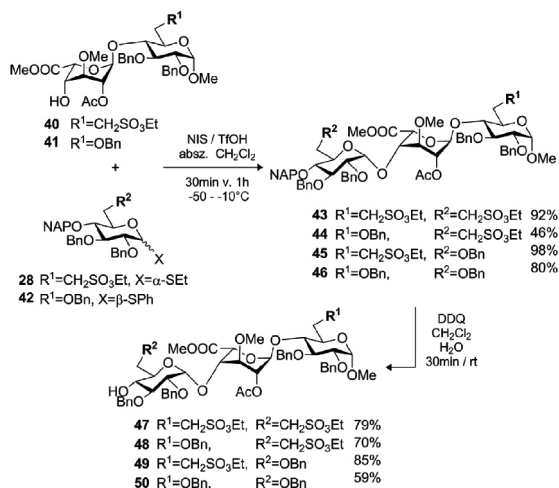
Az 1.-es és 2.-es sorszámú reakciók esetén glikozil transzfer (33 α,β) melléktermék képződését tapasztaltam, ami gyakori mellékreakció tioglikozid akceptorokkal végzett glikozilezési reakciókban (7. ábra).¹¹⁻¹⁵ A mellék-termék elkerülésére különböző anomer távozó csoportokat és promoter rendszereket is kipróbáltam. NIS-TMSOTf promoter eleggyel végzett glikozilezési reakcióban a glikozil akceptor szililezett termékét (34) is izoláltam mellék-termékként. A leghatékonyabb donor az etil- α tioglikozid (28) volt, melyet NIS-AgOTf promoter rendszerrel aktiváltunk alacsony hőmérsékleten, így a kívánt diszacharidot (32) 89%-os hozammal nyertük.

A szulfonsavas és a szulfonsavat nem tartalmazó H-egységeket (15, 35¹⁶) glikozileztem az iduronsav prekursorával (34), és így előállítottam kétféle GH diszacharidot (36, 37; 8. ábra). A karboxil-csoportot a szénhidrátok ezen formájában, diszacharid szinten alakítottam ki (40, 41).



8. Ábra. A GH építőelemek szintézise

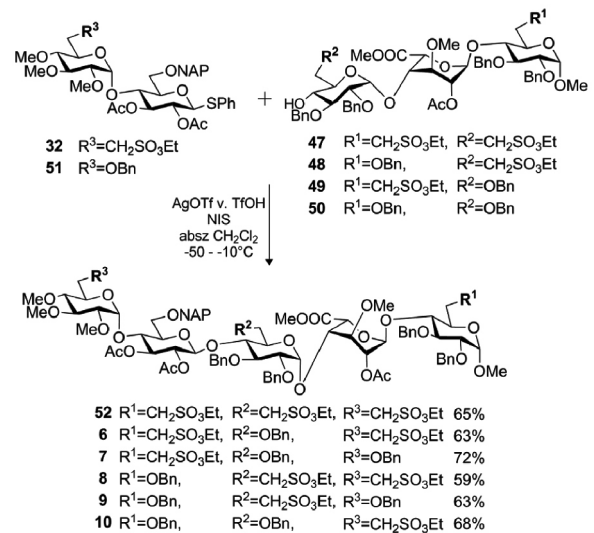
A védett pentaszacharidokhoz szükséges FGH triszacharidok prekursorait (47-50) a 40-es és 41-es GH diszacharid akceptorok szulfonsav-tartalmú és szulfonsav nélküli glikozil donorokkal (28, 42¹⁷) történő glikozilezésével állítottam elő (9. ábra). A kapcsolási reakciók egy kivételével kiváló hozammal működtek, az aktiválására NIS-TfOH promoter elegyet alkalmaztam.



9. Ábra. Az FGH építőelemek szintézise

A 44-es triszacharid hozamát NIS-AgOTf promoter rendszerrel 73%-ra tudtuk növelni. A triszacharidokról oxidatív módon távolítottam el a (2-naftil)metil-éter védőcsoportot, a termékeket közepes és jó hozamokkal kaptam. A változó hozamok azzal magyarázhatók, hogy a 30 perces reakció során a konverzió nem mindig teljes, ugyanakkor a reakcióidő növekedésével a benzil-csoportok lehasadása is megkezdődik.

2.3. A védett pentaszacharid származékok előállítása glikozilezési reakciókban

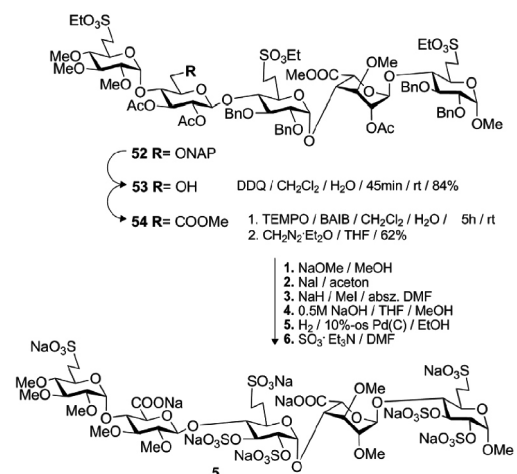


10. Ábra. A védett pentaszacharidok előállítása

A négy FGH triszacharid akceptor (47-50) és a két DE diszacharid donor (32, 51¹⁸) glikozilezésével előállítottam az öt új védett pentaszacharidot (6-10) valamint a korábban más reakcióúton előállított pentaszacharid-triszulfonsavat (52; 10. ábra). A glikozilezési reakciók jó hozammal teljes sztereoselektivitással mentek végbe.

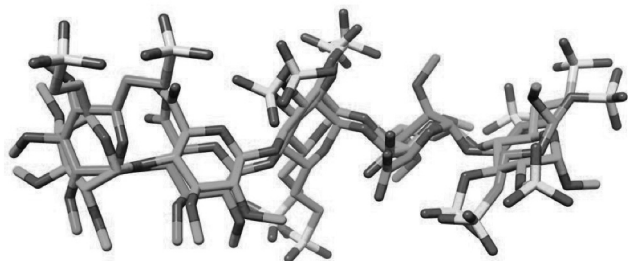
2.4. A pentaszacharid-triszulfonsav szintézise

A munkám második részeként az 52-es pentaszacharidból 8 lépésben előállítottam az 5-ös pentaszacharid-triszulfonsavat közel 100 mg mennyiségben (11. ábra).



11. Ábra. A védett pentaszacharid-triszulfonsav (52) átalakítása végtermékké

Az általam előállított vegyülettel együttműködő partnereink elvégezték a szénhidrát-antitrombin komplex részletes NMR-vizsgálatát és molekuladinamika szimuláció segítségével meghatározták a szabad és az AT-hoz kötött pentaszacharid konformációs adatait (**12. Ábra**).

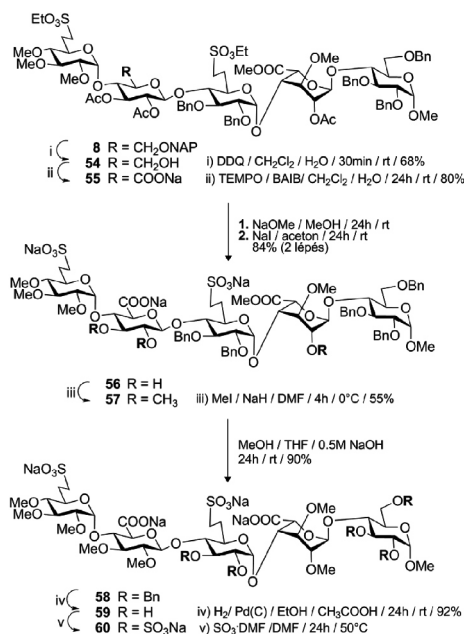


12. Ábra. Az 5-ös pentaszacharid-triszulfonsav antitrombinhoz kötött (kék) és szabad állapotú formájának (zöld) molekulamodellje

Az így nyert eredmények azt mutatták, hogy a fehérjéhez kötött és a szabad állapotú forma szerkezete jelentősen eltér egymástól. Így a gyenge antikoaguláns hatás azzal magyarázható, hogy a fehérjéhez történő bekötődés jelentős változást igényel a konformációban. (A pentaszacharid bekötődése a fehérjéhez a DEF triszacharidon indul meg.^{19,20} Így feltételezhető, hogy már a dokkolás megkezdésénél vannak problémák.)

2.5. A pentaszacharid-diszulfonsav szintézise

A továbbiakban célul tűztük ki valamennyi védett pentaszacharid végtermékké alakítását. Ennek első fázisaként a **8**-as származékból (**D** és **F** egységén tartalmaz szulfonátometil csoportot) előállítottam az első új pentaszacharid-diszulfonsav végterméket (**13. Ábra**).



13. Ábra. A védett pentaszacharid-diszulfonsav (**8**) átalakítása végtermékké

3. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet elsősorban témavezetőmnek *Prof. Dr. Borbás Anikónak* szeretném kifejezni önzetlen segítségéért és támogatásáért. A laborban nyújtott segítségét szeretném megköszönni *Dr. Herczeg Mihály* tudományos munka-társnak. Köszönetemet szeretném kifejezni *Prof. Dr. E. Kövér Katalinnak* az NMR-vizsgálatokért és *Dr. Komáromi Istvánnak* vegyületeim molekulamodellezésért. Köszönettel tartozom a *TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001* azonosító számú *Nemzeti Kiválóság Programnak*, és a *Richter Gedeon Talentum Alapítványnak* a doktori tanulmányaim-hoz nyújtott anyagi támogatásért. A kutatás anyagi támogatását a *Mizutani Foundation for Glycoscience (150091)* és az *OTKA (PD115645)* biztosította.

Hivatkozások

- Gandhi, N. S.; Manecera, R. L. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 1058–1067. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.10.009>
- Chang, C.-H., Lico, L. S., Huang, T.-Y., Lin, S.-Y., Chang, C.-L., Arco, S. D., Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9876–9879. <https://doi.org/10.1002/anie.201404154>
- Lin, F., Lian, G., Zhou, Y. *Carbohydr Res.* **2013**, *371*, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.01.003>
- Manikowski, A., Koziol, A., Czajkowska-Wojciechowska E. *Carbohydr Res.*, **2012**, *361*, 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.08.020>
- Westerduin, P., van Boeckel, C. A. A., Basten, J. E. M., Broekhoven, M. A., Lucas, H., Rood, A., van der Heijden, H., van Amsterdam, R. G. M., van Dinther, T. G., Meuleman, D. G., Visser, A., Vogel, G. M. T., Damm, J. B. L., Overklift, G. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1267–1280. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)82078-7](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)82078-7)
- Lin, F., Lian, G., Zhou, Y. *Carbohydr Res.* **2013**, *371*, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.01.003>
- Herczeg, M., Lázár, L., Bereczky, Zs., Kövér, K. E., Timári, I., Kappelmayer, J., Lipták, A., Antus, S., Borbás, A. *Chem.–Eur. J.*, **2012**, *18*, 10643–10652. <https://doi.org/10.1002/chem.201201041>
- Herczeg, M., Mező, E., Eszenyi, D., Lázár, L., Csávás, M., Bereczki, I., A., Antus, S., Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *25*, 5570–5573. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300681>
- Lázár L., Mező E., Herczeg M., Lipták A., Antus S., Borbás A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7386–7399. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.081>
- Herczeg, M., Lázár, L., Bereczky, Zs., Kövér, K. E., Timári, I., Kappelmayer, J., Lipták, A., Antus, S., Borbás, A. *Chem.–Eur. J.*, **2012**, *18*, 10643–10652. <https://doi.org/10.1002/chem.201201041>
- Mező, E., Herczeg, M., Eszenyi, D., Borbás, A. *Carbohydr. Res.*, **2014**, *388*, 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.02.012>
- Yu, F. Nguyen, H. M. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7330–7343. <https://doi.org/10.1021/jo301050q>
- Peng, P., Xiong, D.C., Ye, X. S. *Carbohydr. Res.*, **2014**, *384*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.11.009>
- Manabe, S., Ishii, K., Ito, Y. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6107–6115. <https://doi.org/10.1021/jo070669p>
- Li, Z., Gildersleeve, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11612–11619. <https://doi.org/10.1021/ja063247q>
- Ek, M.; Garegg, Per J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305–311. <https://doi.org/10.1080/07328308308057876>
- Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Enevoldsen, K.; Marcussen, J.; Moiler, B. L. *Carbohydr. Res.*, **1995**, *277*, 109–123. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(95\)00203-6](https://doi.org/10.1016/0008-6215(95)00203-6)
- Lázár L., Mező E., Herczeg M., Lipták A., Antus S., Borbás A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7386–7399. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.081>
- Scheidin-Weiss, S.; Richard, B.; Olson, S.T. *Arch Biochem. Biophys.* **2010**, *169*–176. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.08.021>
- Langdown, J.; Belzar, K.J.; Savory, W.T.; Baglin, T.P.; Huntington, J.A. *J. Mol. Biol.* **2009**, *1278*–1289. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.01.028>

Modular synthesis of anticoagulant pentasaccharides

Heparin has been present on the market for decades until today and is one of the most often applied anticoagulants, even though it has a number of limitations including the risk of life-threatening heparin-induced thrombocytopenia. Heparin is a sulfated glycosaminoglycan (GAGs) consisting of 1→4 linked hexuronic acids (D-glucuronic and L-iduronic acids in a ratio of 1:9) and glucosamine with varying degrees of sulfation. This negatively charged linear polysaccharide is found inside cells and in the extracellular matrix. It is an indirect inhibitor of trombin through binding to antithrombin (AT, a serine protease inhibitor) which is a regulator protein in the coagulation cascade. Presence of unique pentasaccharide unit (DEFGH, **1**) within a polysaccharide is necessary for the anticoagulant effect. Its synthetic analogue (**2**, fondaparinux sodium) has been used under the name Arixtra® in the medicine since 2001. Some analogues of fondaparinux were prepared in the last decades. One of the most promising molecules is idraparinux (**3**) which is a non-glycosaminoglycan analogue of fondaparinux and it is a more easily obtainable derivative. Its main advantage is the excellent anticoagulation effect (**Scheme 1**).

The aim of my PhD project was the preparation of this series of pentasaccharide sulfonic acids (**6–10**) in protected form (**Scheme 2**.) which can be transformed into isosteric sulfonic acid analogues of the anticoagulant pentasaccharide

idraparinux. Moreover, we also aimed at preparing the pentasaccharide trisulfonic acid **5** in a sufficient amount for detailed STD NMR studies of its interactions with antithrombin.

We elaborated a modular synthetic pathway to obtain the new pentasaccharides **5–10** containing C6-sulfonic acid moieties (**Scheme 3**.) Based on the retrosynthetic analysis the target molecules can be disconnected to two DE disaccharide donor and four FGH trisaccharide acceptor blocks, which can be built up from only eight monosaccharide units.

For large scale synthesis of monosaccharide sulfonic acids **15**, **25**, **26** and **28**, an effective method was developed including nucleophilic substitution of the corresponding glucoside-6-O-triflate with lithiated ethyl methane-sulfonate. This reaction was excellent for the synthesis of O-glucoside derivative (**Scheme 5**.) and we produced unit **H** (**15**) in almost 10 grams. The synthesis of the target molecule **15** by using iodine as a leaving group (**12**) was also attempted. Although the synthesis was successful, the efficacy of this route was low.

Starting from α-thioglycoside derivative **17** we could synthesize the unit **F** with high yield using 2-NAP as the temporary protecting group. Additionally we also used PMP group for temporary protection (**Scheme 5**.)

The synthesis of monosaccharide sulfonic acid unit **D** was carried out also from the β -thioglycoside derivative **28**. We prepared the target molecule **28** with an excellent yield and nearly in 10 grams (**Scheme 6**).

The synthesis of **DE** disaccharide containing a sulfonic acid moiety (**32**) was completed in large scale in a chemo- and stereoselective way (**Scheme 7**). A wide variety of glycosyl donors (**6**, **7**, **8**) and promoters were tested in the glycosylation of units **D** and **E**. Formation of an aglycon transfer side product (**33 α,β**) was observed when glycosyl bromide (**30**) and β -thioglycoside (**29**) were used as the donors (**Scheme 7**). This competitive side reaction could be avoided with the use of β -thioglycoside at a low temperature and a short reaction time.

Based on our previous experiments, the suitable **DE** disaccharide was prepared in appropriate amount for the pentasaccharides which do not contain sulfonatomethyl moiety on the unit **D**.

We carried out the formation of two disaccharide acceptors **GH** (**40**, **41**) by the glycosylation of units **H** (**15**, **35**), with the l-idose derivative (**34**), and subsequent formation of the l-iduronic acid moiety at a disaccharide level (**Scheme 8**).

FGH trisaccharide acceptor precursors (**47-50**) were prepared by condensation of **GH** disaccharide acceptors (**40**, **41**) and **F** monosaccharide donors (**28**, **42**) respectively. In all cases the promoter was TfOH-NIS system, and except for synthesis of **44**, the coupling reactions took place with good yields. We could increase the yield of derivative **44** to 73% by using AgOTf-NIS as the promoter. **FGH** trisaccharide

acceptors were achieved by removal of the 2-naphthylmethyl group from the position 4 of unit **F** (**Scheme 9**).

We synthesized the target pentasaccharides (**6-10**) and the pentasaccharide trisulfonic acids (**51**) in protected form by the glycosylation of the **FGH** trisaccharide acceptors (**47-50**) with **DE** disaccharide donors (**32**, **51**) respectively. All glycosylation reactions took place in a stereoselective way and we obtained the products in good yields (**Scheme 10**).

Second part of my work was the transformation of the pentasaccharide trisulfonic acid (**51**) into the trisulfonic acid end-product (**5**) in eight steps, in 100 mg scale (**Scheme 11**).

This compound was utilized by our co-workers for antithrombin-carbohydrate interaction studies. Three-dimensional structures of the free and AT-bound forms of the trisulfonate analogue were determined by using different NMR spectroscopic data and molecular dynamics simulations (**Scheme 12**). A significant difference in the structure and the conformational flexibility of the idraparinux and its analogue was observed. There is also a notable difference in the 3D structures of the free and bound form of the trisulfonic analogue, revealing that a change in the conformation is required for the activation of antithrombin.

As a continuation of my PhD work, I plan to convert the protected pentasaccharides into the corresponding idraparinux-analogue end-products. We have already started the modification of pentasaccharide **8** which contains sulfonic acid moieties on units **D** and **F** (**Scheme 13**).

Többcsatornás mikrofluidikai rendszerek fejlesztése kromatográfiai alkalmazásokhoz

NAGY Andrea*

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

1. Bevezetés

A mikrofluidika az analitikai kémia egyik, jelenleg intenzíven kutatott területe, amely nano- és pikoliternyi térfogatú folyadékok áramoltatására, elemzésére alkalmas eszközök tervezésével, előállításával, tanulmányozásával foglalkozik.^{1,2} A kutatások célja, hogy mikro- és nanofabrikációs eljárások segítségével a számítógép csipek méretével összevethető nagyságú, integrált laboratóriumokat (lab-on-a-chip) tervezzenek és készítsenek, ezáltal csökkentsék a felhasznált minta- és reagensmennyiséget, az elemzések költségeit és legfőként az analízisek időtartamát.³⁻⁵

A mikrofluidikai csipek analitikai alkalmazásának számos előnye ismeretes, mégis viszonylag kevés mikrocsip alapú kromatográfiai rendszert fejlesztettek ki,⁶ ennek okai a kromatográfiai töltetek kialakításának nehézségeiben keresendők.⁷ Több olyan rendszer ismert, ahol a kromatográfiai töltetek mikrocsipbe integrálásához valamilyen fritet helyeztek a csatornába, ezzel visszatartva a részecskéket.^{8,9} A fritekkel való nehézségek miatt viszont több kutatócsoport is olyan módszereket fejlesztett, amelyek segítségével a kromatográfiai töltetek frit nélkül hozhatóak létre (például többrétegű mikrofluidikai csipek használatával,^{10,11} monolitok¹² vagy akár ideiglenes szűkületek^{13,14} csatornában történő kialakításával).

Munkánk során kromatográfiai elválasztási technikák miniaturizálását, kromatográfiai töltetek mikrofluidikai csipben való kialakítását és alkalmazását tűztük ki célul. Ehhez reprodukálható, gyors töltési módszert fejlesztettünk ki. További célunk volt olyan többcsatornás mikrofluidikai rendszerek kifejlesztése, amelyek párhuzamos csatornáiban több, akár különböző kromatográfiai töltet kialakítására van lehetőség, amelyeken egyidejűleg végezhetünk párhuzamos elválasztásokat. A mikrofluidikai rendszerek jelenlegi alkalmazásának egyik hátránya a rendszerekhez kapcsolt érzékeny detektálási módszerek hiánya. Az általunk kifejlesztett mikrocsipekhez megvizsgáltuk az atomspektroszkópiás detektorok alkalmazhatóságát.

1. Kutatási eredmények

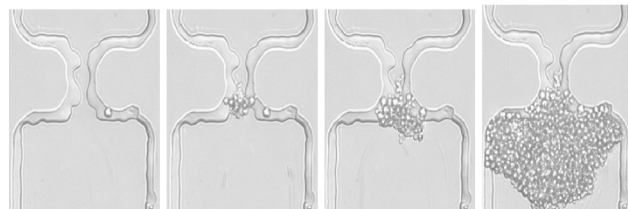
2.1. Kromatográfiai töltetek kialakítása a csatornában

Kromatográfiai részecskék poli(dimetil-sziloxán)-ból (PDMS) készített mikrofluidikai csip csatornájában történő visszatartására kezdetben egy átmeneti csatornaszűkületet hoztak létre, a mikrocsip felületére merőlegesen alkalmazott

nyomóerővel.^{13,14} Az ilyen módon kialakított szilika aerogél töltetek azonban instabilak voltak, használat során degradálódtak vagy részlegesen kimosódtak.

Éppen ezért állandó szűkületet alakítottunk ki a csatornában, először a csatornamagasság megfelelő mértékű csökkentésével (az öntőforma síkjából kiemelkedő csatornamintázat megfelelő helyen történő megkarcolásával létrehozott fritszerű réteg segítségével¹⁵), majd a csatornák szélességének egy adott ponton történő csökkentésével.

A szűkületek kialakításának legegyszerűbb és leginkább reprodukálható módjának a mintázatok tervezése során történő megrajzolását találtuk. A kb. 10-20 μm széles és 50 μm hosszú csatornákat a 100 μm széles csatornába rajzoltuk, ezután a kinyomtatott litográfiai maszkot felhasználva készítettük el az öntőformát, majd a mikrocsipeket. A töltési folyamat során az első részecskék a méretüknél legfeljebb háromszor nagyobb átmérőjű szűkületek elején megragadva tartják vissza a mögöttük jövő részecskéket (zárókóhatás).¹³

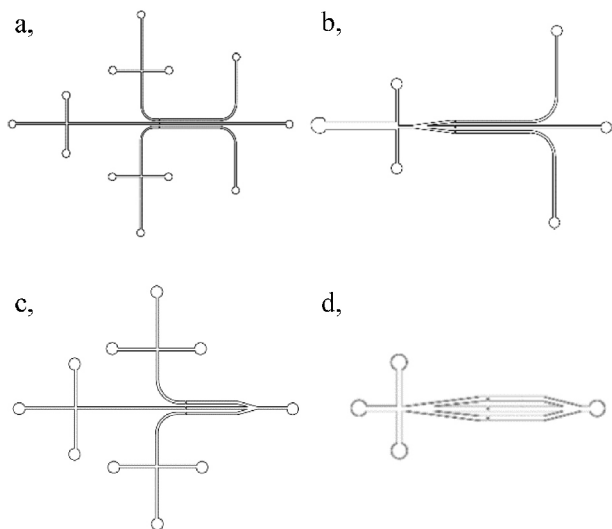


1. Ábra. A kromatográfiai töltetek kialakításának folyamata, a zárókóhatás (10 μm -es C18-as kromatográfiai részecskék, 100 μm csatornaátmérő).

2.2. Többcsatornás mikrofluidikai rendszerek

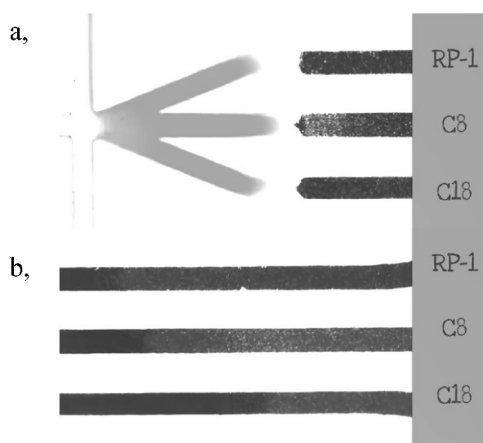
Három különböző kromatográfiai töltet kialakítására alkalmas csatornarendszereket terveztünk, ahol a csatornák egymástól függetlenek (2.a és 2.b ábra) így a kromatográfiai részecskék egymás után juttathatóak be a párhuzamos csatornába, illetve olyan rendszereket is, ahol a kromatográfiai részecskék bejuttatására szolgáló csatornarészek egymással kapcsolatban állnak, közös portban végződnek (2.c és 2.d ábra), így az azonos kromatográfiai töltetek egyidejűleg alakíthatóak ki a rendszerekben. Mindkét típusú mintázatnál terveztünk olyan változatot, ahol három eltérő minta három különböző kereszteződésen juttatható a szeparációs csatornába (2.a és 2.c ábra), illetve olyat is, ahol a bejuttatott egyetlen minta egyenletesen oszlik el a párhuzamos csatornák között (2.b és 2.d ábra).

* Tel: +36 52 512-900/22372; Fax: +36 52 518-660; e-mail: nagy.andrea@science.unideb.hu



2. **Ábra.** Háromcsatornás mikrofluidikai rendszerek AutoCAD programmal készített rajzai.

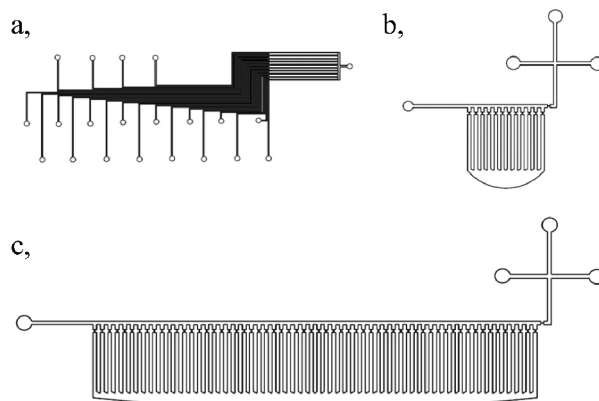
A többcsatornás rendszerek egyik nagy előnye az egyidejűleg végezhető, párhuzamos elválasztások lehetősége. Az egymástól független rendszerekben három különböző kromatográfias töltetet (5 μm -es RP-1, C8 és C18 szénhidrogénláncsal módosított szilikagél részecskékből) alakítottunk ki. Ezekre zöld ételfesték keveréket injektáltunk (sárga (E102, tartrazin) és kék (E133, Brillantkék FCF) komponensekből), ami közel azonos mennyiségben oszlott el a csatornák között (3.a ábra). A kék festék retenciója az RP-1-es tölteten volt a legerősebb, 25% metanol-víz mozgófázis alkalmazása mellett a leggyorsabban elérhető teljes elválasztást a C8-as szénhidrogénláncsal módosított szilikagél részecskékből készült tölteten kaptuk (3.b ábra).



3. **Ábra.** Zöld ételfesték keverék egyidejű elválasztása három különböző (RP-1, C8, C18) kromatográfias tölteten 100 μm széles csatornában.

Olyan tíz párhuzamos csatornát tartalmazó mikrocsipet terveztünk, ahol azonos kromatográfias tölteteket kialakítására van lehetőségünk, viszont a mintát a töltetekre egymástól függetlenül injektálhatjuk (4.a ábra), tehát egyidejűleg akár tíz párhuzamos elemzés is elvégezhető tíz

különböző mintából. A tizenkét párhuzamos csatornát tartalmazó mikrocsip mintázata is azonos kromatográfias töltetek kialakítására ad lehetőséget, de itt az injektált minta tizenkét részre oszlik, így ugyanazon mintából végezhető tizenkét párhuzamos mérés egyidejűleg (4.b ábra). Ezen párhuzamos csatornák száma növelhető akár 60-ig is (4.c ábra), míg a további csatornarészek megfelelő elhelyezésére lehetőség van (például a portok és az injektáló egységek megfelelő távolságban kell legyenek egymástól).

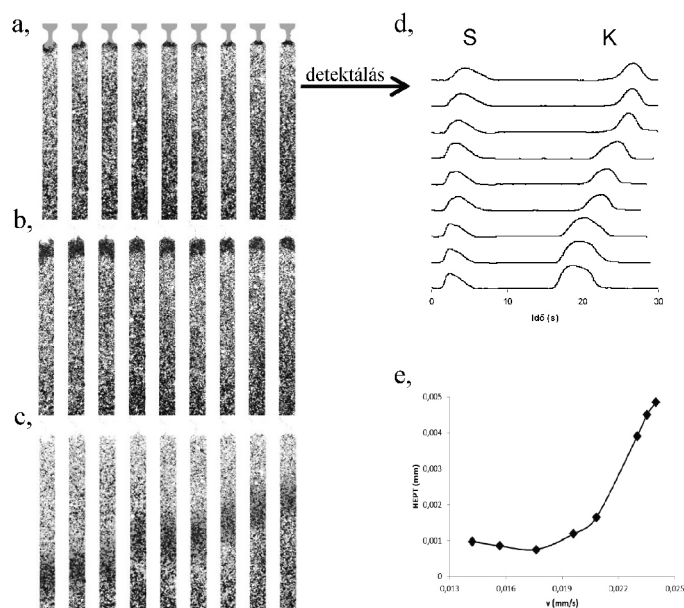


4. **Ábra.** Tíz (a), tizenkettő (b), és 60 párhuzamos csatornát tartalmazó mintázatok AutoCAD programmal készített rajzai.

A sokcsatornás rendszerekben is a párhuzamos csatornák tervezése során létrehozott szűkületek segítségével tartottunk vissza kromatográfias részecskéket. A közös kivezető porton keresztül bejuttatott kromatográfias részecskék eloszlottak a csatornák között és gyorsan tömör töltetek keletkeztek.

A párhuzamos kromatográfias tölteteken való elválasztások demonstrálására sárga és kék ételfesték keverékének mindössze 1 μl -ét injektáltuk a rendszerbe, amely egyenlően oszlott el a tizenkét párhuzamos kromatográfias töltet között (5.a ábra). A keverék sárga komponense visszatartás nélkül haladt át a C18-as szénhidrogénláncsal módosított részecskékből álló tölteteken (5.b ábra), a megkötődött kék komponens metanos mosással oldottuk le róluk (5.c ábra). Az elválasztáshoz mindössze 30 másodpercre volt szükség.

Az elválasztott komponensek detektálása a tizenkét csatornában a színintenzitás változásának egyidejű mérésével történt (5.d ábra). A 2 mm hosszúságú töltetre vonatkozó elméleti tányérmagasság értéke 0,75 μm -nek adódott (0,0176 mm/s, vagyis 4,2 nl/perc áramlási sebesség esetén), az elméleti tányérszám 2500 (1 330 000/m) volt. A Brillantkék FCF (E133) festékre meghatározott teljes kapacitásra ugyanezen a tölteten $7,5 \cdot 10^{-12}$ mol/ μm értéket kaptunk. A párhuzamos csatornában az áramlási sebességek nem azonosak, ezeket a különböző áramlási sebességeket felhasználva egyetlen mérés alapján megalkotható a van Deemter diagram. A diagram görbéjének minimumát meghatározva a hatékony kromatográfias elválasztáshoz szükséges optimális áramlási sebesség egyszerűen meghatározható (5.e ábra), esetünkben ez 4,2 nl/perc-nek (0,0176 mm/s) adódott.¹⁶



5. Ábra. Zöld ételfesték keverék egyidejű elválasztása tizenkét párhuzamos 100 μm széles kromatográfiás tölteten (a-c.), az elválasztások során kapott kromatogramok (d.) és a mért adatokból szerkesztett van Deemter görbe (e.).

A szimulációs szoftverek lehetőséget nyújtanak a mikroszkópikus rendszerek modellezésére és így hatékonyabb tervezésére. A mikrocsipek csatornáiban fellépő áramlási viszonyok szimulálására a COMSOL Multiphysics szoftvert alkalmaztuk, amellyel folyadékok áramoltatását/áramlását tudjuk modellezni mikrofluidikai rendszerekben.

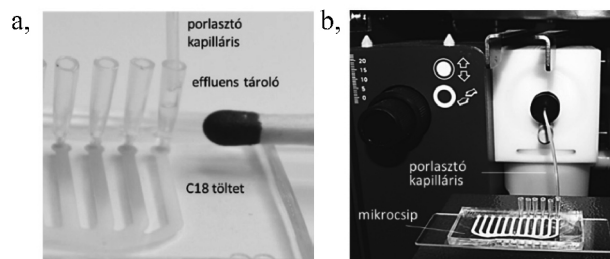
A tizenkét párhuzamos csatornát tartalmazó rendszerben jelentkező sebességkülönbséget szimulációk segítségével is igazoltuk. Vizsgáltuk az áramlási sebességek különbözőségének okait és kísérleteket végeztünk a sebességek párhuzamos csatornában való kiegyenlítésére. COMSOL szimulációk segítségével új csatornamintázatot fejlesztettünk, a párhuzamos csatornák feletti vízszintes csatorna geometriájának megváltoztatása szinte azonos párhuzamos csatornákbeli sebességeket eredményezett. Kísérletes úton bizonyítottuk, hogy a szimulációs szoftverek segítségével a mikrocsipek tervezése nagymértékben egyszerűsíthető, gyorsítható.¹⁷

2.5. Atomspektroszkópiás detektorok kapcsolása mikrofluidikai csipekhez

Az analitikai rendszerek miniaturizálásának egy kritikus pontja a kis mintamennyiségek kellően érzékeny detektálására képes módszer fejlesztése. Mikrocsipejünket lángatomabszorpciós készülékekhez, majd lézerindukált plazma spektrométerhez kapcsoltuk.

Megállapítottuk, hogy a 30 μl az a legkisebb mintatérfogat, ami még az elfogadható érzékenységgel és reprodukálhatósággal FAAS detektáláshoz szükséges, ez azonban még mindig nagyon nagy folyadéktérfogat a tipikus mikrofluidikai alkalmazásokhoz. Az eluált térfogatok növelése érdekében megnöveltük a mikrotölteteink dimenzióit (a kromatográfiás töltetek megnövelt méretei 20 mm x 1 mm x 0,1 mm).

Az eluátumokat $\sim 40 \mu\text{l}$ térfogatú, műanyag pipettahegyből készült hidrofób edényekbe gyűjtöttük, amelyeket a csatornák végén kialakított portokhoz csatlakoztattunk (6.a ábra). A lángatomabszorpciós spektrométer porlasztójának teflonkapillárisán keresztül a minta teljes térfogatát ($\sim 30 \mu\text{l}$), pillanatszerűen szippantottuk fel a spektrométer lángjába (diszkrét mikroinjektálás) (6.b ábra).



6. Ábra. Fordított fázisú (5 μm , C18) kromatográfiás tölteteken megkötött intenzív sárga színű Cr(VI) minták és a csatornák végéhez csatlakoztatott effluenstároló edények (a.), illetve a mikrocsip és az FAAS készülék összekapcsolása (b.).

A rendszer teszteléséhez ionpár kromatográfiás módszerrel Cr(VI)-ot kötöttünk meg a csatornában kialakított fordított fázisú tölteteken, majd az eluált komponenseket juttattuk a FAAS készülékbe. Az elválasztás/dúsítás során az irodalomból ismert körülményeket alkalmaztuk.¹⁸ A mintában lévő Cr(III) ionok és más ionos komponensek visszatartás nélkül áthaladtak a tölteten, míg a Cr(VI) ionpárt képezve a tetrabutil-ammonium-ionokkal (TBA) megkötődött a C18-as szénhidrogénlánccal módosított szilikagél részecskék felületén. A megkötődött Cr(VI) minták metanollal moshatóak le a töltetről.

A mikroszipről készített fénykép szoftveres kiértékelésével (pl. CP Atlas 2.0, vékonyréteg kromatográfiai kiértékelő program¹⁹), azaz a színintenzitások mérésével is kaphatunk információkat a minták Cr(VI) tartalmáról (legalább 20 µg/ml Cr(VI) tartalom szükséges).

A töltetek (5 µm, C18, 20 mm x 1 mm x 0,1 mm) teljes kapacitás értékére 0,45 µg/mm-t határoztunk meg. 80 µl Cr(VI) mintaoldat töltetre vitelével és a metanolos 30 µl térfogatú effluens FAA spektrométerbe porlasztásával 0,0031 µg/ml kimutatási határt értünk el. Tizenkét effluens lángatomabszorpciós mérése esetén a csúcsmagasságokra és csúcs alatti területekre számított relatív standard deviációk értéke 3,7 RSD% és 5,8 RSD% volt. A lángatomabszorpciós spektrométerrel kapcsolt mikrofluidikai rendszerek egyik legnagyobb előnye, hogy tizenkét kromatográfiai elválasztáshoz/dúsításhoz és FAAS detektáláshoz mindössze 5 percre volt szükség.²⁰

Az FAAS készülék mikrofluidikai csipekhez való kapcsolása mellett megvizsgáltuk a lézerindukált plazma spektrométer detektorként való használatát, melynek nagy előnye a mikroszip és a LIBS készülék közötti kapcsolat kialakításának egyszerűsége. A LIBS mérések során nagyenergiájú lézer sugárral löttük meg a mikroszipet. A lézer hatására mikroplazma alakul ki a lövés helyén, amely atomizálja és gerjeszti a jelen lévő anyagokat. Az emittált spektrum felvételével, majd az atomvonalak azonosításával minőségi meghatározást végezhetünk.

A mérésekhez a megnövelt méretű (20 mm x 1 mm x 0,1 mm) csatornában fordított fázisú kromatográfiai tölteteket (5 µm, C18) alakítottunk ki, a rendszerek tesztelésére a már előzőekben használt, ionpár kromatográfian alapuló módszert használtuk. A megkötött Cr(VI) minták elemzése, lézerrel való meglövése történhetett magán a kromatográfiai tölteten, vagy metanolos elúciót követően a csatorna portja körül beszáradt rétegen. A lézersugár hatására keletkező mikroplazma emissziós spektrumát spektrofotométerrel detektáltuk, a króm jellemző, intenzív vonalait 357,869 nm, 359,349 nm és 360,533 nm hullámhosszaknál figyeltük meg. Krómra nézve 28,9 ng/mm² kimutatási határt (LOD) határoztunk meg a 359,349 nm-es vonalnál.

3. Mikrofluidikai csipek készítése

A mikroszipek készítésekor Whitesides és kutatócsoportja által közölt eljárást²¹ alkalmaztuk. Megterveztük a csatornahálózatokat, ezt követően elkészítettük az öntőformát, amit a mikroszipek öntéséhez használtunk fel. A lágy litográfiai módszerekkel készített mikroszipek anyagaként a PDMS-t használtunk, amely (Si(CH₃)₂O)-egységekből álló polimer anyag.

A mikroszipek tervezéséhez AutoCAD számítógépes szoftvert (AutoCAD 2013, Autodesk Inc., San Rafael, CA, USA) használtunk, mellyel pontosan megtervezhetőek az 50-100 µm átmérőjű csatornamintázatok. A megtervezett mintázatok nagyfelbontású nyomtató (3600 dpi, Képpont Kft., Debrecen) segítségével átlátszó fóliára nyomtatva kaptuk a fotolitográfiai

maszkt. Ezt a litográfiai maszktot használtuk a mikroszipek készítéséhez szükséges öntőformák előállításához.

Az öntőforma hordozójaként szolgáló szilícium lapka felületén kb. 35 µm vastagságú réteget hoztunk létre a negatív típusú fényérzékeny anyagból (SU-8 2025), majd a fotolitográfiai maszkon keresztül UV fényel (365 nm) sugároztuk be. Az UV fényel érintkezett részek (csatornamintázat) előhívást követően is a lapon maradtak.

Az így elkészített öntőformára a monomer és a térhálósító adalék 10:1 arányú keverékét öntöttük, melyet 65 °C-os kemencében térhálósítottunk. A térhálósodást követően méretre vágtuk a mikroszipeket, majd egy kézi lyukasztó segítségével kialakítottuk a 0,7 mm átmérőjű portokat, amelyeken keresztül pumpacsövekkel csatlakozhatunk a csatornához.

Utolsó lépésként a csatornamintázatot tartalmazó műanyagot levegő plazmával történő aktiválást követően irreverzibilisen egy üveg tárgylemezhez ragasztottuk.

4. Összefoglalás

PhD munkám során fő céloom kromatográfiai töltetek kialakítására alkalmas többszörös mikrofluidikai rendszerek fejlesztése, készítése és tanulmányozása volt.

Az általunk fejlesztett mikroszipek párhuzamos csatornáiban 3, 12 vagy akár ennél is több kromatográfiai töltet alakítható ki. Ezekben a tölteteken több, párhuzamos elválasztás végrehajtására van lehetőségünk, mellyel nagymértékben csökkenthető az analitikai vizsgálatokhoz szükséges idő és a meghatározások költsége.

Az ilyen rendszerekben lehetőségünk van különböző töltetek kialakításával kromatográfiai töltetek gyors összehasonlítására vagy az adott analitikai feladathoz megfelelő töltet kiválasztására, így az új módszerek kifejlesztése lényegesen felgyorsulhat. A kromatográfiai részecskékkel töltött PDMS mikroszipek gyorsan, viszonylag reprodukálhatóan készíthetőek, előállítási és működtetési költségeik csekélyek. A mikrofluidikai csipek atomspektroszkópiai módszerekkel való összekapcsolásával új detektálási módszerek lehetőségét mutattuk be.

Mivel a gazdasági fejlődéssel egyre több és minél olcsóbb analitikai meghatározás elvégzésére van szükség a jövőben a mikrofluidikai csipeken történő analitikai elemzések széleskörű elterjedése várható.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Gáspár Attilának a munkám során nyújtott segítségével. Köszönöm Dr. Lázár Istvánnak az aerogélek elkészítését, Dr. Iván Kristófnak és Leelőssyné Tóth Eszternek a szimulációs számítások kivitelezését, illetve a lézerindukált plazma spektrométerrel történt méréseket Dr. Galbács Gábornak és Metzinger Anikónak.

Hivatkozások

- Whitesides, G. M. *Nature* **2006**, 442, 368-373. <https://doi.org/10.1038/nature05058>
- Lee, A. *Lab Chip* **2013**, 13, 1660-1661. <https://doi.org/10.1039/c3lc90031b>
- Reyes, D. R.; Iossifidis, D.; Auroux, P.-A.; Manz, A. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 2623-2636. <https://doi.org/10.1021/ac0202435>
- Haerberle, S.; Zengerle, R. *Lab Chip* **2007**, 7, 1094-1110. <https://doi.org/10.1039/b706364b>
- Manz, A.; Graber, N.; Widmer, H. M. *Sens. Actuators* **1990**, B1, 244-248. [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80209-1](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80209-1)
- de Mello, A. *Lab Chip* **2002**, 2, 48N-54N. <https://doi.org/10.1039/b207266c>
- Kutter, J. P. *J. Chromatogr. A* **2012**, 1221, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.10.044>
- Ocvirk, G.; Verpoorte, E.; Manz, A.; Grasserbauer, M.; Widmer, H. M. *Anal. Methods Instrum.* **1995**, 2, 74-82.
- Sato, K.; Tokeshi, M.; Otake, T.; Kimura, H.; Ooi, T.; Nakao, M.; Kitamori, T. *Anal. Chem.* **2000**, 72, 1144-1147. <https://doi.org/10.1021/ac991151r>
- Huft, J.; Haynes, C. A.; Hansen, C. L. *Anal. Chem.* **2013**, 85, 1797-1802. <https://doi.org/10.1021/ac303153a>
- Huft, J.; Haynes, C. A.; Hansen, C. L. *Anal. Chem.* **2013**, 85, 2999-3005. <https://doi.org/10.1021/ac400163u>
- Ericson, C.; Holm, J.; Ericson, T.; Hjertén, S. *Anal. Chem.* **2000**, 72, 81-87. <https://doi.org/10.1021/ac990802g>
- Gáspár, A.; Piyasena, M. E.; Gomez, F. A. *Anal. Chem.* **2007**, 79, 7906-7909. <https://doi.org/10.1021/ac071106g>
- Gáspár, A.; Hernandez, L.; Stevens, S.; Gomez, F. A. *Electrophoresis* **2008**, 29, 1638-1642. <https://doi.org/10.1002/elps.200700489>
- Gáspár, A.; Nagy, A.; Lázár, I. *J. Chromatogr. A* **2011**, 1218, 1011-1015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.12.091>
- Nagy, A.; Gáspár, A. *J. Chromatogr. A* **2013**, 1304, 251-256. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.065>
- Nagy, A.; Tóth, L. E.; Iván, K.; Gáspár, A. *Microchem. J.* **2015**, 123, 125-130. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2015.05.019>
- Posta, J.; Berndt, H.; Luo, S. K.; Schaldach, G. *Anal. Chem.* **1993**, 65, 2590-2595. <https://doi.org/10.1021/ac00067a008>
- www.lazarsoftware.com
- Nagy, A.; Baranyai, E.; Gáspár, A. *Microchem. J.* **2014**, 114, 216-222. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.01.008>
- Duffy, D. C.; McDonald, J. C.; Schueller, O. J. A.; Whitesides, G. M. *Anal. Chem.* **1998**, 70, 4974-4984. <https://doi.org/10.1021/ac980656z>

Development of multichannel microfluidic systems for chromatographic applications

M.; Widmer, H. M. *Anal. Methods Instrum.* **1995**, 2, 74-82.

In our work multichannel microfluidic systems were developed and studied for chromatographic applications. The microfluidic chips were designed and then prepared from polydimethylsiloxane. We developed a new packing process for the preparation of chromatographic packings, which does not require any frit. During this procedure the particles were permanently retained by a bottleneck in the channels.

This bottleneck was created by the reduction of the channel height. (Decreasing the channel height to 15-20 μm was enough for the retainment of the 5 μm diameter chromatographic particles.) It was achievable by the tapering of the channel pattern at the proper location. On the other way, the bottlenecks were created by the appropriate reduction of the channel width. It was reduced from 100 μm to 15-20 μm , which allowed the reproducible preparation of chromatographic packings from the 5 μm diameter particles. The length of the packings was freely variable from 200 μm to more centimeters. Using of this process it was possible to prepare chromatographic packings in multichannel systems. We found that a suitable bottleneck can be created even if the contour of the bottleneck (a 10 μm wide and 50 μm long channel) was drawn directly onto the photolithographic mask and proper lithographic conditions were applied.

In our microfluidic systems 3-12 parallel chromatographic packings were prepared. The number of these parallel chromatographic packings is ultimately limited by the number and the position of the outlet and injection ports. If the system contains only one injection part the number of the chromatographic packings can be increased even to 60. These multichannel systems can contain independent or merged channels. In the independent channel systems different parallel

chromatographic packings can be created, while in the merged channels the packings can be formed at the same time through a common outlet port. In both type of microchips we have the possibility to measure one or more sample at the same time. For the sample injection a multiple cross section was necessary, the injected sample distributed between the channels and only a small part of the liquid flowed to the direction of the packings. In those systems where the parallel channels were packed the injected sample can be split to several equal parts before the packings, because the hydrodynamic resistance of the parallel packings was equal.

We separated two component food dye mixture on chromatographic packings prepared from 5 μm diameter particles. The two components could be separated within 30 s. The smallest theoretical plate height was 0.75 μm , the obtained highest plate number value was 2500 (1330000/m). The overall capacity of a packing was calculated to be $7.5 \cdot 10^{-12}$ mol/ μm for the Brilliant Blue FCF (E133) dye.

Three different types of chromatographic packings (from 5 μm diameter RP-1, C8 and C18 particles) were made in microfluidic systems. Parallel chromatographic separations of food dye mixtures were made in these systems (the mobile phase was 25% methanol-water mixture). These systems were suitable for the fast comparison of chromatographic packings or the selection of the appropriate chromatographic packing for the analytical problem, thus the development of the new methods can be faster.

Simulation softwares were applied for the modeling of the flows in our multichannel systems. During our experiments we observed that the flow rates in the parallel channels were different (0.014-0.024 mm/s), reduced towards the outlet

ports (the ratio of the maximum and minimum velocity was 2.2). For equalizing of the flow rates in the system we designed a new channel pattern, where this flow rate ratio was reduced for 1.05. The results of the simulations agreed well with the experimental results.

Interfacing the flame atomic absorption spectrometer (FAAS) with our microfluidic systems containing chromatographic packings were demonstrated. In this work the first step was the increasing of the sample volume with the modification of the microfluidic channels/packings dimensions. The minimal sample volume was 30 μL , this was enough for the reproducible and sensitive FAAS detection. In the modified channel systems the 5 μm C18 packings were 20 mm long, 1 mm wide and 0.1 mm thick. With the developed method preconcentration and separation of the chromium(VI) were demonstrated. The limit of the

detection value for the Cr(VI) was 0.0031 $\mu\text{g/ml}$ with the injection of 80 μL sample into the microchip.

The absorbed Cr(VI) on the packings were analyzed with laser induced breakdown spectroscopy (LIBS), too. After the elution of the Cr(VI) to the outlet port of the microchip, the dried sample was determined with the laser beam of the spectrometer. The obtained limit of detection value was 28,9 ng/mm^2 for chromium. The detection of the Cr(VI) can be directly performed on the chromatographic packings, too.

These PDMS microchips packed with chromatographic particles can be prepared in a fast and reproducible way, the costs of the preparation and operation are inexpensive. With the economic development there will be a high demand for the performance of more and cheaper analytical determinations, the widespread distribution of the microfluidic systems for analytical analysis can be expected.

Fényemittáló vegyületek előállítása és vizsgálata

RÁCZ Dávid*

Debreceni Egyetem, Alkalmazott Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszéke hosszú évtizedek óta foglalkozik polimerkémiai kutatásokkal, az utóbbi években pedig a speciális polimerek (fényemittáló és alakmemória polimerek) és egyéb intelligens anyagok fejlesztése került a fókuszpontba, így folyamatosan lépést tartva a kor tudományos kihívásaival. Az ilyen intelligens anyagok előállítása a kutatók régi álma, ugyanis ezek az élő szervezetekhez hasonlóan reagálnak bizonyos külső hatásokra (pl. fény, hőmérséklet, elektromos áram). A PhD kutatómunkám során előállított és vizsgált fluoreszcens intelligens anyagok környezetük megváltozását a kibocsátott fényük színváltozásával jelzik.

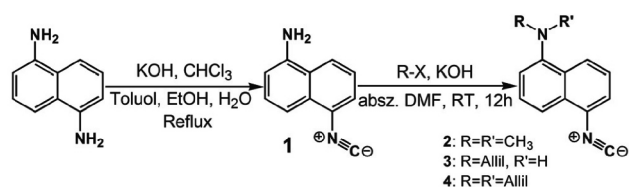
A fluoreszcens festékanyagok elsősorban az orvosi diagnosztika és a bioanalitika nélkülözhetetlen reagentái, jelölőanyagként biomolekulákhoz kötve vizsgálják velük az anyagok szerkezetét, kölcsönhatásait, mozgását a szerkezeten belül. Különleges jelentőséggel bír az úgynevezett szolvatokróm festékanyagok csoportja, esetükben ugyanis a kibocsátott fluoreszcencia hullámhossza és intenzitása függ a molekula közvetlen környezetének polaritásvizonyaitól. A jelenség oka, hogy a fényt absorbeáló molekula alap- és gerjesztett állapotok másképp szolvatálódik a különböző polaritású közegekben, és ez jelentős befolyással van az ilyen molekulák emissziós spektrumára is.¹ A legfontosabb alkalmazási területeken, a bioanalitikában és a fluoreszcens mikroszkópiában a szolvatokróm festékanyagok segítségével a kibocsátott fluoreszcenciájuk színe alapján jól elkülöníthetőek a különböző polaritású sejt- illetve szövetrészek.²⁻⁴

A fényemittáló polimerek a fluoreszcens anyagok egy speciális csoportját képviselik. Legfontosabbak ezek közül is a konjugált polimerek, melyek gerjesztése fényen kívül (félvezető tulajdonságuknak köszönhetően) elektromos árammal is lehetséges, ennek megfelelően elsősorban képi megjelenítő eszközökben történő felhasználásukra folynak kiterjedt kutatások. Ezekkel különleges igények is könnyen kielégíthetők (pl. hajlékony hordozóra is felvihető), ami egyrészt a polimerek kedvező tulajdonságainak (rugalmasság, szívósság, oldhatóság, jó alakíthatóság), másrészt a könnyű feldolgozhatóságuknak köszönhető.⁵⁻⁶ Legnagyobb jelentőséggel a kék fény kibocsátására képes fényemittáló polimerek bírnak, ugyanis a kék színből más, kisebb energiájú szín is könnyen előállítható.⁷

2. Kutatási eredmények

2.1. Új, amino-izocianonaftalin alapú fluoroforok

Az elmúlt években kutatócsoportunk kifejlesztett egy új, szolvatokróm fluoreszcens vegyületcsaládot, melynek alapja az 1,5-diaminonaftalinból diklórbárbénnal, lúgos kloroformos oldatban előállított 1-amino-5-izocianonaftalin (ICAN, 1. ábra (1)), mely jelentős pozitív szolvatokróm effektust mutat.

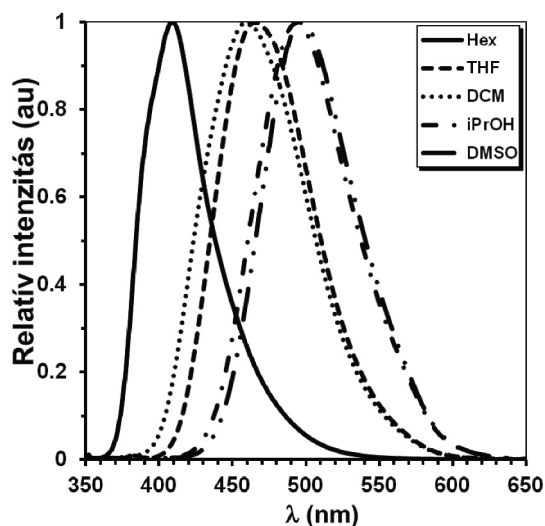


1. Ábra. Az 1-amino-5-izocianonaftalin (1) és alkilezett származékainak (dimetil (2), monoallil (3), diallil (4)) előállítása

A kiindulási 1,5-diamino- és az analóg szerkezetű 1,5-diizocianonaftalinnal ellentétben az ICAN emissziós maximuma a spektrum látható tartományába esik (2. ábra), hullámhossza hexánban a legalacsonyabb (409 nm), az alkalmazott legpolárisabb oldószerben, vízben pedig a legmagasabb (513 nm). A fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényező értéke jellemzően igen magas, 1,4-dioxánban $\Phi_F=0,95$, de vízben is $\Phi_F=0,04$ értékű, általánosságban véve csökken az oldószer polaritásának növekedésével.

Az abszorpciós spektrumokat különböző oldószerekben kvantumkémiai számításokkal is meghatároztuk az időfüggő sűrűségfüggő elmélet (TD-DFT) alapján, melyek alakja jó egyezést mutatott a mért spektrumokkal. Az oldószerek polaritásának emissziós spektrumra gyakorolt hatását a Lippert-Mataga, a Kamlet-Taft és a Catalán egyenletekkel is modelleztük, az utóbbi kettő, melyek a specifikus kölcsönhatásokat is figyelembe veszik, jó közelítést szolgáltatottak. Az ICAN fluoreszcenciáját ciklohexán/tetrahydrofuran elegyben vizsgálva kedvezményezett oldódást figyeltünk meg, vagyis az ICAN oldószerburkában a THF molaránya lényegesen nagyobbak bizonyult, mint tömbfázisban.

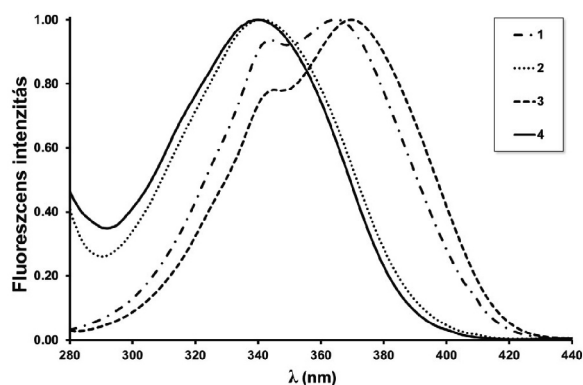
* Tel.: +36 52 512-900/22454; Fax: +36 52 518-662; e-mail: racz.david@science.unideb.hu



2. **Ábra.** Az 1-amino-5-izocianonaftalin emissziós spektruma hexánban (Hex), tetrahydrofuranban (THF), diklórometánban (DCM), 2-propanolban (iPrOH) és dimetil-szulfoxidban (DMSO)

A gerjesztett állapot élettartama a lézer villanófény fotometriás vizsgálatok alapján a vizsgált oldószerek mindegyikében 10 ns nagyságrendbe esett, legrövidebb hexánban (6,4 ns), leghosszabb DMSO-ban (16,3 ns) volt.

Az N-alkilezett származékok (dimetil, mono- és diallil) a kiindulási vegyülethez hasonlóan viselkedtek, bár a szolvatokróm emissziós tartományuk valamivel szűkebbnek bizonyult. A diallil származékok gerjesztési spektruma egyszerűbb szerkezetű, ezek esetében hiányzik a kisebb hullámhossznál lévő váll, ami a szabad amino hidrogének hiányával magyarázható, hiszen így nem képesek hidrogénkötés kialakítására az oldószerral (3. ábra).



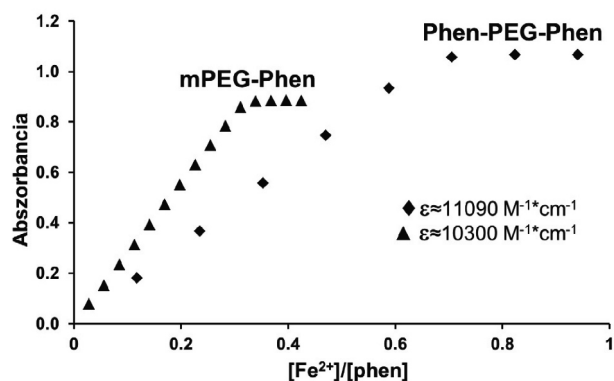
3. **Ábra.** Az ICAN (1), annak dimetil- (2), monoallil- (3) és diallil-származékának (4) normált gerjesztési spektruma (THF, 20 °C)

Megállapítottuk, hogy molekuláris sajátosságainál fogva az ICAN fluoreszcenciája apolárosabb környezetben intenzívebb. Ez a tulajdonsága a gyakorlati életben is jól használható, modellkísérletként az ICAN-t egy felületaktív anyag, a nátrium-laurilszulfát kritikus micellaképződési koncentrációjának meghatározására használtuk fel. Cmc felett az ICAN a képződő micellák apoláros magjába ágyazódott be, melyet az emisszió jelentős mértékű kék irányú eltolódása és a kvantumhasznosítási tényező növekedése jelzett.⁸

Az ICAN és annak szabad amin hidrogénnel rendelkező monoalkilezett származékai különleges fluoreszcencia kioltási jelenséget mutattak piridinnel. Kis mennyiségű piridin hatására ugyanis a fluoreszcencia intenzitás drasztikusan lecsökken, nagyobb koncentráció esetén azonban jelentősen visszaemelkedik. Ezt egy piridinnel hidrogénkötésen keresztül kapcsolódó nem fluoreszkáló alapállapotú komplex és egy fluoreszcenciát kibocsátó π -szendvicskomplex egyidejű jelenlétével magyaráztuk, a két forma között egyensúlyt feltételeztünk.⁹

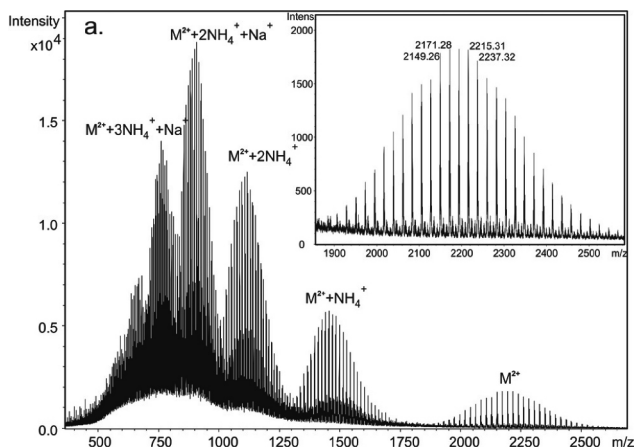
2.2. Fenantrolin-funkcionalizált polimerek és Fe(II)-komplexeik

Tanszékünkön hosszú idő óta kiterjedt kutatások folynak különböző funkcionizált poli(izobutilén) (PIB) és poli(etilénlikol) (PEG) származékokkal kapcsolatban. Mindkét polimer nagy gyakorlati jelentőséggel bír, a PEG elsősorban poláris közegben, leginkább vízben, míg a PIB apoláris közegben, főleg szerves oldószerekben hasznosítható jól. Ezek mono- és bifenantrolin-funkcionalizált származékait Williamson-szintézissel állítottuk elő. A fenantrolin ugyanis kék fény emissziójára képes vegyület, emellett közismert jó komplexképző képességéről is bizonyos fémionokkal, mely a fényemisszió szabályozására is alkalmas lehet. A várakozásoknak megfelelően azt tapasztaltuk, hogy mind a PEG-, mind a PIB-fenantrolin származékok stabil komplexeket képeznek Fe^{2+} -ionokkal. A komplexképződést UV-Vis spektrofotometriával vizsgáltuk a PEG fenantrolin származékainak vizes oldatában. A komplexképződés minden esetben gyakorlatilag kvantitatívnak bizonyult a képződő komplexek valószínűleg igen nagy egyensúlyi együtthatójának köszönhetően, a fenantrolin végcsoportok és a Fe^{2+} -ionok arányát 3:1-nek határoztuk meg. A phen-komplexek moláris abszorpciós koefficiense $\epsilon = 10000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ nagyságrendű (4. ábra).



4. **Ábra.** Az abszorbanca változása 515 nm-en a hozzáadott Fe(II)-ionok és a polimer fenantrolin funkciós csoportjai molarányának függvényében, vizes oldatban. Poli(etilénlikol)- α -monometil- ω -5[1,10]fenantrolin éter (\blacktriangle , $c=2,710^{-4} \text{ M}$, mPEG-Phen). Poli(etilénlikol)-5[1,10]fenantrolin diéter (\blacklozenge , $c=1,25 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, Phen-PEG-Phen).

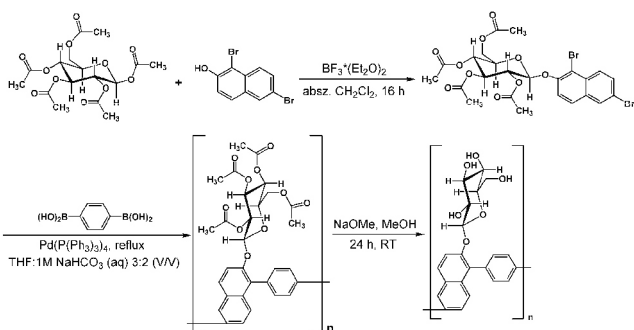
Az ESI-TOF mérések alapján a PEG-biszfenantrolin Fe^{2+} -ionokkal keresztkapcsolt szerkezeteket hoz létre, míg a PEG-monofenantrolin vízben aggregátumokat képez. A cmc-t és az aggregátumok hidrodinamikai sugarát dinamikus fényszórás méréssel határoztuk meg.



5. Ábra. A PEG-monofenantrolin származékai Fe^{2+} -vel alkotott komplexének ESI-TOF tömegspektruma. Az M^{2+} az $[(\text{mPEG-phen})_3\text{Fe}]^{2+}$ -t jelöli.

A polimerek monofenantrolin származékaiból képződő komplexeket ESI-TOF tömegspektrométerrel vizsgáltuk, melyek ezzel a módszerrel egyértelműen azonosíthatók voltak (5. ábra). A PEG-biszfenantrolin és Mohr-só reakciójából vörös színű, gumyszerű polimer hálózatot hoztunk létre, a vízoldható ionomert UV-Vis spektrofotometriás módszerrel és mikroszkóppal is megvizsgáltuk. Az ionomer szerkezetnek köszönhetően a Fe^{2+} -ionok levegőn is stabilnak bizonyultak, nem tapasztaltunk oxidációt. A PIB-biszfenantrolint, mivel csak apoláris szerves oldószerben oldható, diklórmetánban oldva elegyítettük a Mohr-só vizes oldatával, melynek eredményeként nagy mennyiségű gélt kaptunk, mely állás közben jelentős mennyiségű vizet veszített. A megszáradt polimer hálózatot nem sikerült semmilyen, egyébként PIB oldására alkalmas oldószerben feloldani, ami térhálós szerkezet kialakulását valószínűsíti. Míg a PIB-monofenantrolin Fe^{2+} -komplexei csak apoláris oldószerben, a PEG-monofenantrolin Fe^{2+} -komplexei poláris és apoláris oldószerben is egyaránt jól oldódnak, ezért akár fázisátvitel-katalizátorként is ígéretes lehet alkalmazásuk.¹⁰

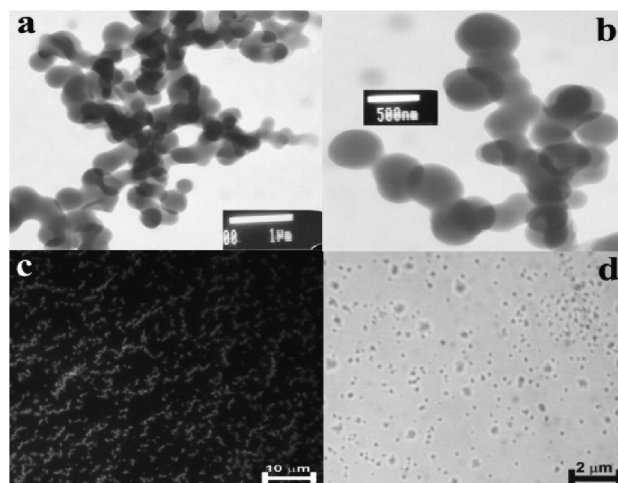
2.3. Amfifilikus, kék fényt emittáló glükozilezett polinaftalén-fenilén kopolimer



6. Ábra. A poli(2-(glükopiranozil-1,6-naftalén-1,4-fenilén) szintézise

Ismert, hogy a naftalin bizonyos származékai intenzív kék fluoreszcenciával rendelkeznek. Fényemittáló polimerekként való elterjedését azonban jelentősen akadályozza, hogy az ilyen polimerek nagyon rossz oldhatósággal rendelkeznek. Kutatásunk során ezt a hátrányos tulajdonságot a könnyen hozzáférhető, megfelelően nagy térkitöltésű glükóz szubsztituens naftalin monomerre való felvitelével sikerült orvosolnunk. Az így kapott 1,6-dibróm-2-naftil-tetra-O-acetil- β -D-glükozid és benzol-1,4-dibórsav közötti Suzuki-polikondenzációval glükozilezett naftalén-fenilén típusú kopolimert állítottunk elő (6. ábra).

Ezzel elsőként poli(2-(tetra-O-acetil-glükopiranozil)-1,6-naftalén-1,4-fenilén)-t kaptunk, melyet azután teljesen dezacetileztünk. A polimert gélpermeációs kromatográfiai és ^1H NMR spektroszkópiai eljárások alapján jellemeztük. A glükozilezett kopolimer poláris oldószerben, így metanol/tetrahidrofuran egyben és akár vízben is oldhatónak bizonyult, ezen felül mindkét oldószerben



önszerveződést is megfigyeltünk.

7. Ábra. A poli(2-(glükopiranozil-1,6-naftalén-1,4-fenilén) elektronmikroszkópos képe (a), ennek nagyított részlete (b); A kopolimerből kialakult aggregátumok optikai mikroszkópos képe $\lambda=320\text{-}360$ nm-es UV-sugárzással gerjesztve (c) illetve áteső fényben (d)

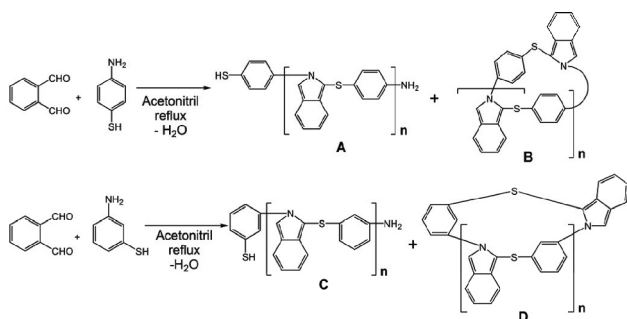
Transzmissziós elektronmikroszkóppal, szilárd fázisban egységes méretű nanogömböket láttunk, 460 nm átlagos átmérővel. A nanogömbök kék színű fluoreszcenciáját optikai mikroszkóp alatt is meg lehetett figyelni (7. ábra). Kimutattuk, hogy a kopolimer vizes közegben is képez aggregátumokat, melyek kritikus micellaképződési koncentrációját és hidrodinamikai sugarát dinamikus fényszórás-méréssel határoztuk meg.

Tanulmányoztuk a kopolimer fluoreszcenciás tulajdonságait is. Az emissziós fluoreszcenciasáv maximuma az acetilezett kopolimer esetében $\lambda_{\text{em}}=396$ nm, ennek dezacetilezett származékánál pedig az alkalmazott oldószerrel függően $\lambda_{\text{em}}=403\text{-}405$ nm volt. Az emissziós sáv maximuma és alakja egyaránt oldószerfüggést mutatott, ami a fentiek ismeretében a kopolimer önszerveződésével magyarázható. Valószínűsíthető az is, hogy az emissziós sáv vörös irányú eltolódása és kiszélesedése is az önszerveződés következménye, és a polimer láncok között létrejövő π -kölsönhatásnak tulajdonítható.

Az előállított glükozilezett kopolimer jó oldhatósága és önszervező képessége miatt tervezett, jól meghatározott szerkezetű felületi struktúrák létrehozását teszi lehetővé, emissziós spektrumának befolyásolhatósága révén pedig a kék fényt emittáló polimerek egy igen ígéretes képviselője lehet.¹¹

2.4. Új, egyszerű polikondenzációs eljárás kénhidias izoindol-fenilén alapú, kék fényt emittáló kopolimerek előállítására

Bár a poliizoindolok elektronikai szempontból kedvező tulajdonságokkal rendelkező, kék-kékeszöld színű fény emissziójára képes anyagok, instabilitásuk miatt mégsem terjedtek el szélesebb körben. A stabilabb N-alkilezett származékokat korábban bonyolult eljárásokkal, különleges katalizátorokkal tudták csak előállítani, melyek ha a termékben maradnak, komoly problémát okoznak.¹²⁻¹³



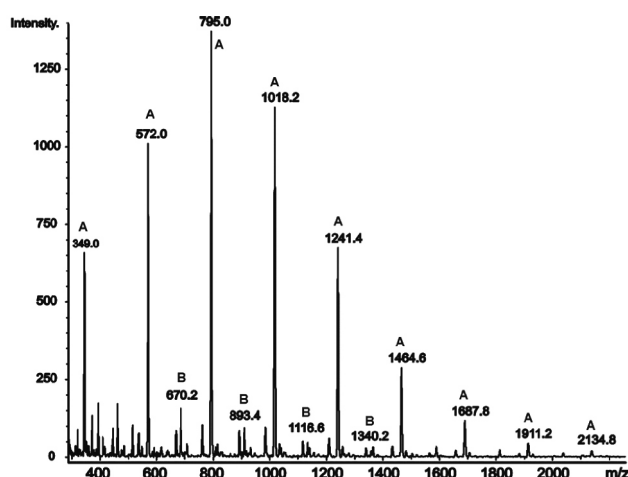
8. Ábra. A poli[(1,2-izoindolén)-(1-szulfán-4-fenilén)] (*felső*) és a poli[(1,2-izoindolén)-(1-szulfán-3-fenilén)] (*alsó*) előállítása; A és C a lineáris, B és D a gyűrűs termékeket jelöli

Kutatócsoportunk az analitikában elterjedt, aminok ftáldaldehiddel történő mennyiségi meghatározásához használt reakció alapelveit felhasználva egy új, egyszerű, katalizátormentes polikondenzációs eljárást dolgozott ki orto-ftáldaldehid (OPA) és 3- illetve 4-aminotiofenol között, mellyel sikerült poli[(1,2-izoindolén)-(1-szulfán-4-fenilén)]-t és poli[(1,2-izoindolén)-(1-szulfán-3-fenilén)]-t tisztán, jó kitermeléssel előállítanunk (8. ábra). A polikondenzációs reakció oldószerfüggőnek bizonyult, egyedül acetonitrilben, nyomnyi mennyiségű víz jelenlétében ment végbe megfelelően. Mivel a képződött polimerek rosszul oldódnak acetonitrilben, az elérhető molekulatömeg korlátozott. A molekulatömeget csökkenti a gyűrűképződés is, mely különösen meta-aminotiofenol alkalmazása esetén jelentősebb mértékű.

Vizsgáltuk a monomerek egymáshoz viszonyított arányának polikondenzációra gyakorolt hatását is, de nem bizonyult érzékenynek az arányok változtatására, azonban az OPA nagy feleslege kerülendő. MALDI-TOF tömegspektrometriás módszerrel a kopolimereken amin és tiofenil végcsoportokat mutattunk ki, valamint a gyűrűs termékek jelenlétét is sikerült bizonyítani (9. ábra).

A kopolimerek NMR-vizsgálatával a térszerkezeti modellezéssel is valószínűsített, nagymértékben csavarodott szerkezet tényét erősítettük meg, ugyanis egy különleges, ortogonális σ - π kölcsönhatást figyeltünk meg az aromás gyűrűk között.

A kopolimerek oldata kék fényemissziót mutatott, az emissziós fluoreszcenciasáv maximuma $\lambda_{em}=448$ nm-nél található az 1,4-, míg $\lambda_{em}=426$ nm-nél az 1,3-kopolimer esetében. Az előállított izoindol alapú kopolimerek tehát jó modellvegyületként szolgálhatnak hasonló szerkezetű új, hatékony, kék fényt emittáló polimerek fejlesztéséhez.¹⁴



9. Ábra. A poli[(1,2-izoindolén)-(1-szulfán-4-fenilén)] MALDI-TOF tömegspektruma. Az A és B sorozat a 8. ábra szerinti lineáris (A) illetve gyűrűs (B) termékeket jelöli

Tanszékünkön a jövőben is folytatjuk a fényemittáló intelligens anyagokkal kapcsolatos kutatásokat, különösen a naftalin és izoindol alapú polimerek fejlesztése területén van még számtalan kiaknázatlan lehetőség. Tervezzük továbbá az amino-izocianoaril vegyületsalád bővítését is, és biológusok bevonásával vizsgáljuk a sejtfestékként való alkalmazásuk lehetőségét is.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kéki Sándornak kutatómunkám során nyújtott segítségével, folyamatos támogatásáért, továbbá Dr. Nagy Miklósnak, aki nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Köszönöm a következő pályázatoknak a kutatásainkhoz nyújtott anyagi segítséget: OTKA K-72524, OTKA K-101850, OTKA K-116465, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0036, NKFI-116465.

Hivatkozások

- Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed. Springer: New York, **2006**, pp 205. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4_6
- Zhang, J.; Campbell, R. E.; Ting, A. Y.; Tsien, R. Y. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, *3*, 906-918. <https://doi.org/10.1038/nrm976>
- Fernández-Suárez, M.; Ting, A. Y. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2008**, *9*, 929-943. <https://doi.org/10.1038/nrm2531>
- Ntziachristos, V. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2006**, *8*, 1–33. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095831>
- Bernius, M. T.; Inbasekaran, M.; O'Brien, J.; Wu, W. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1737-1750. [https://doi.org/10.1002/1521-4095\(200012\)12:23<1737::AID-ADMA1737>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-4095(200012)12:23<1737::AID-ADMA1737>3.0.CO;2-N)
- Zheng, H.; Zheng, Y.; Liu, N.; Ai, N.; Wang, Q.; Wu, S.; Zhou, J.; Hu, D.; Yu, S.; Han, S.; Xu, W.; Luo, C.; Meng, Y.; Jiang, Z.; Chen, Y.; Li, D.; Huang, F.; Wang, J.; Peng, J.; Cao, Y. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1971. <https://doi.org/10.1038/ncomms2971>
- Kim, D. Y.; Cho, H. N.; Kim, C. Y. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1089-1139. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(00\)00034-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(00)00034-4)
- Rácz, D.; Nagy, M.; Mándi, A.; Zsuga, M.; Kéki, S. *J. Photoch. Photobiol. A.* **2013**, *270*, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2013.07.007>
- Nagy, M.; Rácz, D.; Lázár, L.; Purgel, M.; Ditrói, T.; Zsuga, M.; Kéki, S. *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 3614-3625. <https://doi.org/10.1002/cphc.201402310>
- Nagy, M.; Zsuga, M.; Rácz, D.; Kéki, S. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2010**, *48*, 2709–2715. <https://doi.org/10.1002/pola.24054>
- Nagy, M.; Rácz, D.; Daróczy, L.; Lukács, B.; Jóna, I.; Zsuga, M.; Kéki, S. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 1891-1899.
- Ding, Y.; Hay, A. S. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **1999**, *37*, 3293-3299. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19990815\)37:16<3293::AID-POLA27>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19990815)37:16<3293::AID-POLA27>3.0.CO;2-N)
- Gauvin, S.; Santerre, F.; Dodelet, J. P.; Ding, Y.; Hill, A. R.; Hay, A. S.; Anderson, J.; Armstrong, N. R.; Gorjanc, T. C.; D'Iorio, M. *Thin Solid Films* **1999**, *353*, 218-222. [https://doi.org/10.1016/S0040-6090\(99\)00391-0](https://doi.org/10.1016/S0040-6090(99)00391-0)
- Nagy, M.; Rácz, D.; Herczegh, P.; Batta, G.; Deák, G.; Lukács, B.; Jóna, I.; Zsuga, M.; Kéki, S. *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 549-557. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.10.021>

Synthesis and investigation of light emitting compounds

A new fluorophore was prepared by the reaction of 1,5-diaminonaphthalene with dichlorocarbene in basic chloroform solution. The resulting 1-amino-5-isocyanonaphthalene showed strong positive solvatochromic effects. The emission maxima fell in almost every case in the visible region of the spectrum (Figure 1). The solvatochromic range was between 409 nm (hexane) and 513 nm (water). The fluorescence quantum efficiency varied between $\Phi_F=0.95$ (1,4-dioxane) and $\Phi_F=0.04$ (water). The shape of the absorption spectra in different media was calculated using time-dependent density function quantum chemical model. The Lippert-Mataga plot, the Kamlet-Taft and the Catalán equation were applied to describe the solvent polarity effect on the emission spectra. The phenomenon of preferential solvation was detected in cyclohexane/THF solutions of ICAN. The fluorescence lifetimes were observed between 6.4 ns (hexane) and 16.3 ns (dimethyl sulfoxide). Derivatives with alkyl substituents have similar properties to that of the starting compound, however their solvatochromic emission region is slightly narrower. The differences in the absorbance spectra of the dialkylated molecules can be explained by the lack of the free amine N-H hydrogens, therefore the missing ability to form hydrogen bonds. It was demonstrated that ICAN can be applied for the cmc determination of surfactants such as sodium lauryl sulfate (SLS) with long nonpolar chain.

Mono and diphenanthroline-terminated poly(ethylene glycol)s and polyisobutylenes were prepared using the Williamson synthesis. It was shown that both PIB and PEG-phenanthrolines form strong complexes with Fe^{2+} ions. The complex formation was quantitative in each case, the ratio of the phenanthroline termini and Fe^{2+} ions was 3:1. Molar absorption coefficients were determined for PEG

complexes and were found to be $\epsilon=11090 M^{-1}cm^{-1}$ and $\epsilon=10300 M^{-1}cm^{-1}$ for the bisphenanthroline and the monophenanthroline PEG-derivative, respectively. The bisphenanthroline PEG-derivative was shown to form cross-linked structure with Fe^{2+} ions, while the monophenanthroline PEG-derivative was found to form aggregates in water. In the case of monofunctional ligands single complexes with Fe^{2+} ions can be clearly identified in the ESI-TOF mass spectra. A red-colored rubbery polymer network was created from the bisphenanthroline PEG-derivative and the Mohr's salt. A well-defined microstructure was found according to optical microscopic studies of the layer. Well controlled structure was prepared from the bisphenanthroline PIB-derivative and Fe^{2+} ions in a heterophase reaction.

A glucosylated naphthalene-phenylene-type copolymer was prepared by the Suzuki polycondensation of 1,6-dibromo-2-naphthyl tetra-O-acetyl- β -D-glucoside and benzene-1,4-diboronic acid, which was then deacetylated to obtain poly(2-glucopyranosyl-1,6-naphthalene-1,4-phenylene). The acetylated copolymer showed self-assembly behavior in MeOH/THF mixture and in aqueous media. The formation of uniform sized nanospheres in solid phase having an average diameter of 460 nm was detected by transmission electron microscopy. The nanospheres showed blue fluorescence under optical microscope (Figure 2.). It was shown that the copolymer forms aggregates also in aqueous medium. Using dynamic light scattering method, the critical micelle concentration and hydrodynamic radius of the aggregates were determined. The fluorescence properties of the copolymer were also studied. Emission spectra were recorded and the emission maximum was determined. $\lambda_{max}=396$ nm was found for the acetylated and $\lambda_{max}=403-405$ nm for the desacetylated form depending on the

solvent applied. The emission maximum and the shape of the emission peak showed solvent-dependence that can be attributed to the self-assembly of the copolymer. It was shown that the red shift and broader emission peak can be attributed to a specific π -interaction between the polymer chains due to self-assembly.

Poly[(1,2-isoindolene)-(1-sulfane-4-phenylene)] and poly[(1,2-isoindolene)-(1-sulfane-3-phenylene)] new isoindole based copolymers were prepared in a simple polycondensation reaction between ortho-phthalaldehyde and 4- or 3-aminothiophenol. The reaction proceeds under mild conditions without the presence of any catalyst. The reaction gives the pure copolymers with high yields. The polycondensation was found to be largely solvent

dependent. It proceeds well only in acetonitrile in the presence of trace amounts of water. Unfortunately, the copolymers are insoluble in acetonitrile therefore the obtainable molecular weight is limited. The other molecular weight limiting factor can be cyclization when meta-aminothiophenol is applied. MALDI-TOF MS investigation showed the presence of amino and thiophenyl endgroups, while the formation of cyclic product could also be detected (Figure 3). NMR studies indicated a largely twisted structure, where orthogonal σ - π interactions are present. Optical study of the copolymers showed blue-light emission in solution with $\lambda_{em}=448$ nm for the 1,4- and $\lambda_{em}=426$ nm for the 1,3-copolymer.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Helyreigazítás:

A 2017/2. számban, tévesem jelent meg vendégszerkesztőként Hajós Péter neve. (Véletlenül maradt benn az előző számból). A 2017/2. szám vendégszerkesztője Farkas Etelka. A hibáért elnézést kérünk!

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Molnár István

A szerkesztőség címe:

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

Kiadó:

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

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

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

Nyomda:

Europrinting Kft., 1201 Budapest, Vágóhíd u. 55.; telefon: 287-8495, 96; fax: 287-8497

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

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

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.

A folyóiratot az MTMT indexeli, és a REAL archiválja.

Index: 25.540

HU ISSN 1418-9933

