

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

123. ÉVFOLYAM, 2017

4

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai folyóirat 123. évfolyam, 4. szám 165-216. 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 terjedelemtől 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

OLÁH GYÖRGY EMLÉKÜLÉS ELŐADÁSAI

Hargittai István: Oláh György (1927-2017)
emlékezete 167

Furka Árpád: Szerves vegyületek szerkezettől
függő energiája 176

Horváth István Tamás: Szupersavak, metán
és/vagy szén-monoxid reakcióinak in situ
spektroszkópiai követése 181

Hudecz Ferenc: Hogyan befolyásolja a primer
szerkezet elágazó láncú polipeptidek
térszerkezetét és konjugátumaik
funkcionális tulajdonságait? 185

*Joó Ferenc, Papp Gábor, Horváth Henrietta, Kathó
Ágnes:* Hidrogén tárolása homogén
katalitikus kémiai rendszerekben 196

Molnár Árpád: Oláh György munkássága
a Nobel-díj utáni években 203

Szente Lajos: A fehérje–ciklodextrin kölcsönhatás
terápiás és diagnosztikai jelentősége 210

CONTENTS

LECTURES OF GYÖRGY OLÁH MEMORIAL MEETING

István Hargittai: To remember George A. Olah
(1927-2017) 167

Árpád Furka: Structure dependent energy of organic
compounds 176

István Tamás Horváth: Monitoring the reactions
of superacids, methane and/or carbon
monoxide by in situ spectroscopy 181

Ferenc Hudecz: Influence of primary structure
of branched chain polypeptides on solution
conformation, in vitro cytotoxic/cytostatic
effect and on in vivo blood clearance
properties 185

*Ferenc Joó, Gábor Papp, Henrietta Horváth, Ágnes
Kathó:* Storage of hydrogen in homogeneous catalytic
chemical systems. A tribute to George Olah
..... 196

Árpád Molnár: George A. Olah: Research in
post-Nobel years 203

Lajos Szente: Why CD-protein interactions are so
peculiar? 210

Oláh György (1927-2017) emlékezete

HARGITTAI István ^{*,1}

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kara Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéke, Szent Gellért tér 4, 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés



1. Ábra. Oláh György 1995-ben a szerző műegyetemi szobájában (Hargittai I. felvétele).

Oláh György 1927. május 22-én született Budapesten és 2017. március 8-án halt meg Los Angelesben. Életének első másfél évtizede polgári jólétben telt, szüleivel és három évvel idősebb Péter nevű bátyjával boldog családot alkottak és az Operaházzal szemben a VI. kerület Hajós utca 13-15. szám alatti ház egyik lakásában laktak. Oláh a Piarista Gimnáziumba járt, ahogy előtte bátyja is. Az 1930-as évek végétől a zsidóellenes törvények megjelenésével azonban a külső körülmények egyre több nehézséget okoztak a család és Oláh György életében. Eleinte a család katolikussága és a Piarista Gimnázium toleránsága még enyhítést jelentett, de a Vészkorszak utolsó idejében Oláhnak már bújkálnia kellett és életbenmaradását a legendás evangélikus lelkész Sztéhlo Gábor gyermekmentő akciójának köszönhette. Bátyja nem élte túl a háborút. Hasonló sorsa volt Oláh későbbi feleségének, született Lengyel Juditnak, aki megszökött egy a nyilasok által terelt menetből és bújkált a felszabadulásig, de a menetben maradt nővérét megölték.

^{*} Tel. 36 1 463 3407, e-mail: istvan.hargittai@gmail.com. Ebben a Magyar Kémiai Folyóirat főszerkesztőjének felkérésére írt cikkben szabadon merítettem a közelmúltban Oláh Györgyről megjelent írásaimból. Lásd 1. hivatkozás.

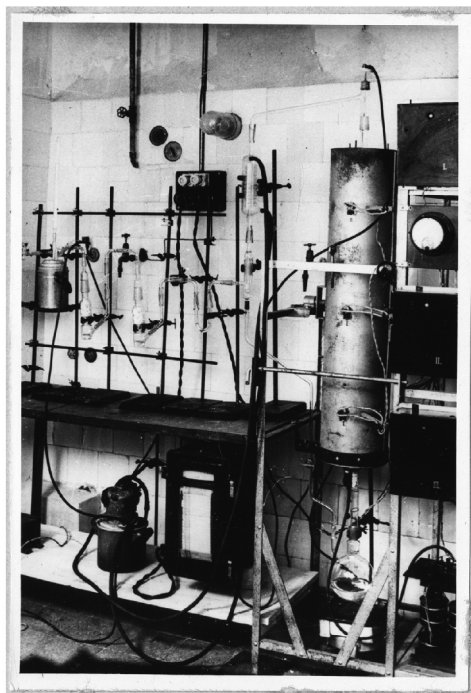
2. Tanulmányok



2. **Ábra.** A gimnazista Oláh György (néhai Oláh György szívességéből).

A Piarista Gimnázium minden jel szerint kiválóan megalapozta Oláh széleskörű érdeklődését és általános műveltségét. Gimnáziumi évei alatt még inkább író vagy történész szeretett volna lenni, de ez a háború után megváltozott. Felismerte, hogy mérnökként, kutatóként nagyobb esélye lesz a boldogulásra, mint valamilyen humán területen. A háború utolsó évében átélt megpróbáltatások sem készítették arra, hogy akárcsak egy percet is kihagyjon, inkább kemény munkával válaszolt a kihívásokra. Leérettségizett, majd beiratkozott a Műegyetemre, ahol a nyolc félév elvégzése után 1949. tavaszán befejezte tanulmányait. Diplomájának dátuma 1949. június 24.

Tanítómestere Zemplén Géza professzor volt, akkoriban a magyarországi szerves kémia vezető tudósa és akinek a tanszékére a végzés után Oláh azonnal tanársegédi kinevezést kapott. Ugyanakkor Oláh aspiránsként is bekapcsolódhatott a tudományos minősítés rendszerébe, 1953-ban beadta és 1954-ben megvédte kandidátusi disszertációját. A disszertáció szerves fluorvegyületek előállításáról és kémiájáról szólt. A disszertáció az MTA Könyvtárának Kézirattárában található és amikor érdeklődtem Oláhnál, hogy 90. születésnapjára készülő írásomban idézhetek-e belőle, nemcsak engedélyt adott erre, de bátorított is a disszertáció anyagával való megismerkedésre. Ebben a munkában Oláh freonreaktort épített.



3. **Ábra.** Oláh György freonreaktora. A fénykép kandidátusi disszertációjából való.

A munka jelentőségét és nehézségeit Oláh a következőképpen látta a diszertáció szavai szerint:

Hazai viszonyok között szerves fluórvegyületek előállításával eddig egyáltalában nem foglalkoztak. Ennek oka elsősorban a vegyületek előállításának preparatív nehézségeiben keresendő. A fluórkémia nálunk nagyjában úgy lett kezelve, mint platina-edényzetet igénylő rendkívül költséges és veszélyes terület, amelynek különösebb gyakorlati jelentősége nincsen. A külföldi irodalomban napvilágot látott közleményeket, amelyek igen előnyös tulajdonságú fluór-tartalmú műanyagok és egyéb származékok előállítását tartalmazták, nálunk úgy fogadták, mint csak a "fejlett" külföldön megvalósítható eredményeket és ezen származékok hazai körülmények közt való előállítását nem tartották lehetségesnek. Mindezt összefoglalva a szerves fluórvegyületek előállításával való foglalkozás nálunk kevés reménnyel kecsegtető feladatnak látszott, amelytől vegyészeink meglehetősen idegenkedtek.

Az értekezés 186 oldalas, tele van kézzel rajzolt képletekkel és reakciókkal és sok új szintetikus kémiai megoldásról számol be. A disszertációba fektetett munka volumene sokkal nagyobb volt, mint önmagukban az új eredmények, mert Oláhnak sok esetben olyan reaktánsokat is elő kellett állítania, amelyekhez másutt kereskedelmi forgalomban könnyen hozzá lehetett férni. A kandidátusi munka eredményeit Oláh tizenhat publikációban közölte, köztük egy 12-részes cikksorozatban, amelynek több tagja magyarul és angolul is megjelent, az utóbbi a ma már nem létező *Acta Chimica Hungaricában*. Több dolgozatban Pavláth Attila szerepel társszerzőként, aki a Műegyetemen Oláh tanítványa volt, később neves amerikai kémikus és az Amerikai Kémiai Társaság elnöke is lett. Oláh két szabadalmi bejelentést is tett, amelyekben találmányait írta le. Az értekezés külön is hangsúlyozza találmányok jelentőségét a freonvegyületek (klórt és fluort tartalmazó szénhidrogének) ipari előállításában. Két további dolgozatot Oláh orvosegyetemi munkatársakkal együtt publikált. Ezekben fluórvegyületek hatásáról számolnak be olyan állatok állapotára, amelyekben mesterségesen daganatot idéztek elő. Ezek közül az egyik cikk a német *Archiv für Geschwulstforschung* című onkológiai folyóiratban jelent meg. Az orvosbiológiai kutatásokhoz Oláh beiratkozott az orvosegyetemre, és elvégzett három évet. Ugyanebben az időben oroszul is tanult, és a kandidátusi fokozat megszerzéséhez szükséges szakmai vizsgákat és a nyelvvizsgát kiváló minősítéssel tette le. Ugyancsak tanulnia kellett a kandidátusi fokozat előírásainak megfelelő politikai tárgyakat. Oláh heti hatvannégy órányi hivatalos elfoglaltságról ad számot egyik beszámolójában, amelyből tizennégy óra diákokkal való közvetlen foglalkozás. A valóságban heti hatvannégy óránál sokkal többet dolgozott.

Oláh pályájának ebben a szakaszában a hazai tudományos életben hatalmas változások történtek. Ezek közé tartozott a Központi Kémiai Kutatóintézet megalakítása, amelynek Schay Géza lett az igazgatója és Oláh Györgyöt igazgatóhelyettesnek nevezték ki. Ennek a kinevezésnek a jelentőségét növelte, hogy Schay, aki akkor már jó ideje nagy tekintéllyel rendelkezett, kevéssé vett részt a mindennapok intézeti tevékenységében és a feladatok jórésze Oláhnak jutott. A Schayjal való kapcsolat azonban Oláhra is jótékony hatással volt, Schay kutatói és emberi kvalitásai minden bizonnyal gazdagították Oláh tapasztalatait. Az oktatás és vezetési tevékenység mellett Oláh kutatásai nem lassultak le és már 1956-ban benyújtotta "nagydoktori" disszertációját. Ez az értekezés az MTA Könyvtárának Levéltárában található. A Levéltár őrzi a meg nem védett értekezéseket? Oláh akadémiai doktori értekezésének megvédésére már nem kerülhetett sor. Az értekezés az aromás elektrofil helyettesítési reakciók mechanizmusáról szól és ennek a munkának az eredményeit Oláh már tekintélyes nemzetközi folyóiratokban publikálta, ezek a következők voltak: *Nature*, *The Journal of the Chemical Society*, *Chemische Berichte*, *Naturwissenschaften*. Oláh szerzőtársai Pavláth Attila és Kuhn István (később Amerikában Steven) voltak. Oláh egész tevékenységét a hatalmas munkabírás és lelkesedés jellemezte. Ugyanakkor, ne felejtjük el, hogy az 1950-es évek első felében a bizalmatlanság légköre hatotta át a magyarországi életet. Oláhról is írtak jelentéseket kollégái, de igazán terhelő adatokat az Állambiztonsági Szolgálatok Történeti Levéltárának anyagai szerint ezek a jelentések nem tartalmaztak. Talán a legsúlyosabb "vád" ellene az volt, hogy "polgárgyerek" aki hol baloldaliságával hol jobboldaliságával tünt ki.

3. Irány Észak-Amerika

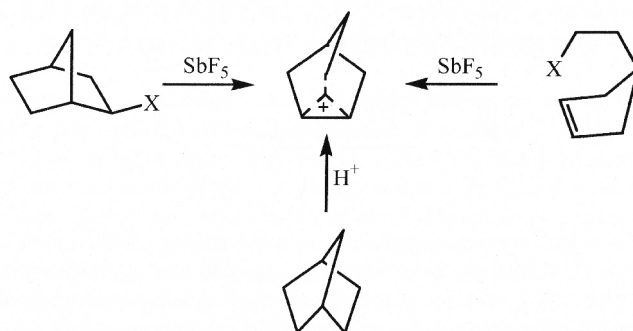
Oláh és családja 1956 novemberében hagyta el Magyarországot. A hazai helyzetet kilátástalannak ítélte nagyformátumú tudományos kutatási tervei szempontjából. Azonban a távozáshoz a Vészkorszakban megélt tragédiák emlékei is hozzájárultak, a megaláztatások és a háborút követő időkben az átélt tragédiák kibeszéletlensége. Oláh és felesége ekkor azt is eldöntötte, hogy lezárja a múltat és újra indítja az akkor már háromtagú, majd hamarosan négytagú család történelmét. Először Londonban álltak meg, ahol Oláh felvette a kapcsolatot olyan kémiai nagyságokkal, mint Alexander Todd és Christopher Ingold, akiket addig csak az irodalomból ismert. Még fontosabb volt az akkor még szintén pályája elején tartó Ronald Gillespie-val való megismerkedése.

Oláhek Kanadát célozták meg, ahol a háború vége óta Lengyel Judit édesanyja élt. Oláh szeretett volna egyetemi álláshoz jutni, de ez nem sikerült. Évekkel később, amikor Oláh már nemzetközi hírű elismert tudós volt kapott egy levelet a Torontói Egyetem egyik szerves kémia professzorától. A professzor tulajdonképpen bocsánatot kért azért, hogy annak idején megakadályozta Oláh kinevezését a Torontói Egyetemre, mert túlságosan nagy kockázatot látott abban, hogy egy ismeretlen menekültet maguk közé fogadjanak. Oláh a Dow cég sarniai kutatólaboratóriumába került és amit ott produkált meghatározta további pályáját és sikereit és nagyszerű példát is mutatott kitartó és elszánt elkötelezettségére a tudomány iránt. A munkaidő alatt maradéktalanul teljesítette a

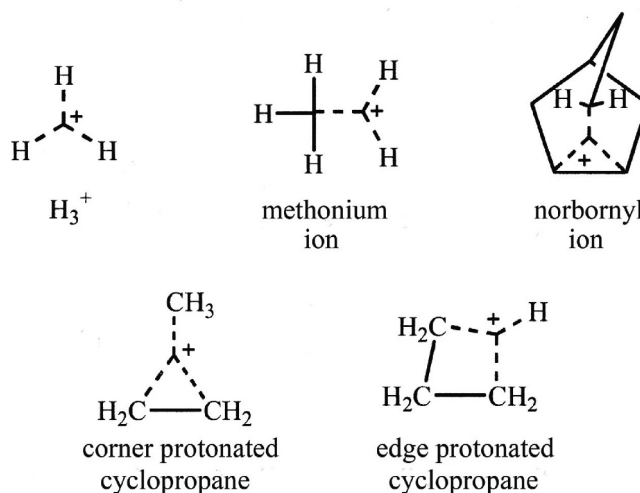
vállalati feladatokat, azután, a mukaidőn kívül folytatta Budapesten elkezdett kutatásait. Főnökei értékelték tudását, szorgalmát, lelkiismeretességét és invenciózusságát. Megengedték Oláhnak, hogy használja kutatásaihoz a Dow laboratórium eszközeit és publikálja eredményeit. Oláh szemináriumokat szervezett meghívott előadókkal és hamarosan őt is kezdték előadástartásra felkérni. A laboratóriumi vezetés csak egy dologban bizonyult túlságosan konzervatívnak, nem ismerték fel az NMR spektroszkópia fontosságát és ezekhez a vizsgálatokhoz Oláh kénytelen volt egyetemi tanszékek segítségét igénybe venni. Ez már csak azért sem volt nehéz, mert kiváló kapcsolatokat alakított ki az akadémiai életben tevékenykedő kollégáival. Az egyik NMR-es laboratórium, ahová vizsgálandó mintáit elküldhette Gillespie tanszéke volt a viszonylag közeli McMaster Egyetemen.

4. Karbokation kémia

Amint már láttuk, Gillespie-vel személyesen Londonban ismerkedett meg. Időközben Gillespie is Kanadába került, de merőben más feltételekkel, mint Oláh. Gillespie-t meghívták a tekintélyes McMaster Egyetemre és Gillespie maga szabhatta meg alkalmazásának feltételeit, amelyek között szerepelt egy korszerű NMR berendezés beszerzése is. Az NMR mérések biztosítása Oláh számára csak egy volt Gillespie és Oláh kutatói pályájának átfedései között. Legfontosabb a szupersavak iránti közös érdeklődésük volt és ebben Gillespie már korábban jelentős eredményeket mutatott fel. Egyik könyvének előszavában Oláh külön is köszönetet mond Gillespie-nek a szupersavak területén elért úttörő eredményeiért. Gillespie másik fontos és nemzetközileg ismert kutatási eredménye a szervesetlen vegyületek molekulaszervezetének megállapításában hasznos vegyérték-héj elektronpár taszítási (VSEPR) model megteremtése volt. Én ezen a területen kerültem vele kapcsolatba és közös könyvet is megjelentettünk erről a modellről. Gillespie és Oláh kapcsolatát a kölcsönös tisztelet és egymás elismerése jellemezte. Nézeteltérés (nem igazán komoly) közöttük csak egyetlen kérdésben volt. Mindkettőjünkkel (külön-külön) beszélgettem azokról a tapasztalatokról, amelyek arra az időre vonatkoztak, amikor Oláh mintáit Gillespie NMR készülékében vizsgálták. Gillespie szerint Oláh jól tette, hogy nem törekedett a minták abszolút tisztítására, mert így nem "tisztította ki" a mintákból azt, amit később karbokationnak nevezett el és ami lehetővé tette korszakos felfedezését. Oláh szerint viszont a minták tisztaságával nem volt semmi probléma.



4. Ábra. A hosszúéletű nem-klasszikus 2-norbornilionhoz vezető utak.



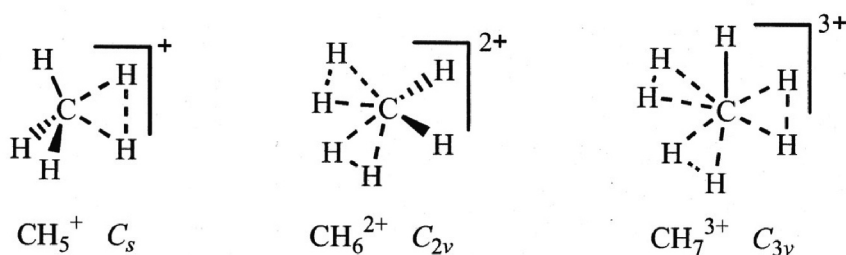
5. Ábra. Jellegetes nem-klasszikus ionok.

Oláh felfedezésének lényege az volt, hogy szupersavak segítségével hosszabb életűvé tette az átmeneti termékként addig azonosíthatatlan karbokationokat. A felfedezés igazi jelentősége abban rejlett, hogy a szén-szén és a szén-hidrogén kovalens kötést reakcióképessé tette és ezáltal az addig nem igazán izgalmas szénhidrogén kémiából egy új kémiát teremtett. A felfedezés nem egy hirtelen felismerésből született, hanem hosszú évek aprólékos kísérletezéseiből, a szintetikus kémia és a fizikai módszerek és a számítási kémia együttes alkalmazásából. Először 1962-ben lépett a nyilvánosság elé Oláh olyan eredményekkel, amelyek azonnal óriási figyelmet kaptak. Ez egy Brookhavenben rendezett, a szerves vegyületek kémiai reakcióinak mechanizmusával foglalkozó konferencián történt, amelyen Oláh meghívott előadást tartott. Ebben az időben már évek óta folyt egy híres vita arról, hogy a 2-norbornil észterek hidrolízise során átmeneti termékként keletkező 2-norbornilion „klasszikus” vagy „nem-klasszikus” szerkezetű-e. A 2-norbornil észter exo származéka sokkal gyorsabban hidrolizál, mint az endo származék. Saul Weinstein szerint az exo esetben a nagy sebesség egy „nem-klasszikus” ion hidas szerkezetének és a C1—C6 kovalens kötés elektron-delokalizációjának volt a következménye. Herbert C. Brown viszont az endo származék lassú reakcióját térbeli gátlásnak tulajdonította, ami a „klasszikus” háromértékű ionok egyensúlyához vezetett. Weinstein és Brown korának két vezető szerves kémikusa volt és vitájukat a kémikusok közössége nagy figyelemmel kísérte. A kísérleti adatok valódiságát senki sem vitatta, nézeteltérés csak a megfigyelések értelmezésére vonatkozott. Oláh bekapcsolódása ebbe a vitába és az, hogy idővel el is döntötte a vitát (a nem-klasszikus ion létezésének igazolásával) őt is reflektorfénybe helyezte. Ennél jobban nem is debütálhatott volna a nemrég még menekült és egy ipari laboratóriumban dolgozó magyar-kanadai kutató.

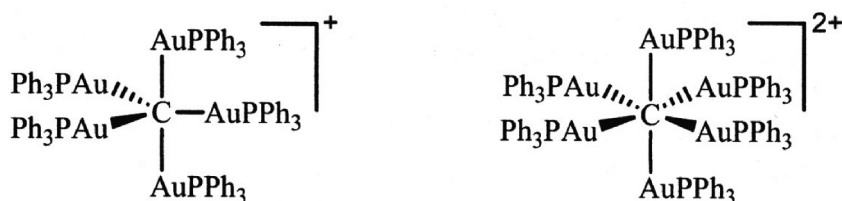


Oláh 1965-ben került vissza az akadémiai-egyetemi életbe, amikor elfogadta a clevelandi Western Reserve Egyetem felkérését a kémiai tanszék vezetésére. Röviddel ezelőtt még a Dow cég munkatársaként az Egyesült Államokba került és Clevelandban indult el igazán amerikai pályája. Miután előbb a Western Reserve Egyetem és a szomszédos Case Műszaki Egyetem kémiai tanszékei (Oláh kezdeményezésére) egyesültek, majd a két egyetem is, ma ez az intézmény a Case Western Reserve Egyetem. Innen ment tovább Oláh és egész laboratóriuma a Los Angeles-i Dél-Kaliforniai Egyetemre, ahol a számára létrehozott Loker Szénhidrogén Intézetben folytatta munkáját, élete végéig.

6. Ábra. Oláh György 1976-ban clevelandi dolgozószobájában. A falon Hans Meerwein, Christopher Ingold, Saul Weinstein, Herbert C. Brown és Frank Whitmore fényképe látható (néhai Oláh György szívességéből).



7. Ábra. Kételektronos kétcentrumú és kételektronos háromcentrumú kötések protonált alkánokban.



8. Ábra. Az egy pozitív töltésű $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu}]_5\text{C}\}^+$ karbokation trigonális bipiramisos szerkezete és a két pozitív töltésű $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu}]_6\text{C}\}^{2+}$ karbokation oktaéderes szerkezete.

A legjellegzetesebb nem-klasszikus karbokation a protonált metán, CH_5^+ amelynek szerkezetét a kvantumkémiai számítások szerint egyetlen szimmetriásík jellemzi. Ha azonban úgy tekintjük ezt az iont, hogy a szénatomot öt elektrondomain veszi körül, amelyeket a feltételezett fluxionális viselkedés következtében nem különböztethetünk meg, akkor Gillespie VSEPR modellje szerint² ennek az ionnak a szerkezetét trigonális bipiramisosnak, vagy tetragonális piramisosnak várnánk – ez a kettő energetikailag alig megkülönböztethető. A számítások azonban következetesen a C_s szimmetriájú modellt hozzák ki legstabilisabbnak, ami három kételektronos kétcentrumú kötés és egy kételektronos háromcentrumú kötés jelenlétét feltételezi.³ Ha a C_s szimmetriájú szerkezethez elég mély energiaminimum tartozik, akkor kísérletileg is megfigyelhető, feltéve, hogy a szerkezet élettartama elég hosszú a fizikai módszerben alkalmazott kölcsönhatás időtartamához képest. Ebben a vonatkozásban az NMR spektroszkópia a viszonylag hosszú kölcsönhatási idő miatt hátrányban van a diffrakciós módszerekkel szemben, de a diffrakciós módszerek hátrányban vannak a hidrogénhelyzetek meghatározásának egyértelműsége és más gyakorlati megfontolások szempontjából. Újabb nagyfelbontású spektroszkópiai mérések is a C_s szimmetriájú szerkezetre utalnak,⁴ de ugyanakkor erős fluxionalitásra is, mintha az öt proton állandó mozgásban lenne a szén körül.⁵ A CH_5^+ karbokationnak hatalmas irodalma van, amely jóval előbb kezdődött, mint maga a karbokation elnevezés. Először 1952-ben írták le egy tömegspektrometriai dolgozatban.⁶ A CH_5^+ karbokation trigonális bipiramisos szerkezete nem tűnik különösen irreálisnak ha figyelembe vesszük, hogy egyértelműen ez a geometria valósul meg, amikor a szénatomot nagy térigényű ligandumok veszik körül, amint ezt az egy pozitív töltésű $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu}]_5\text{C}\}^+$ karbokation példája mutatja. Önmagában a CH_5^+ karbokation szerkezetének rejtvénye is további kutatásokat ösztönöz, lásd, például Varga Zoltán egész sorozat rokon ionra végzett vizsgálatait.⁷

5. Nobel-díj és folytatás



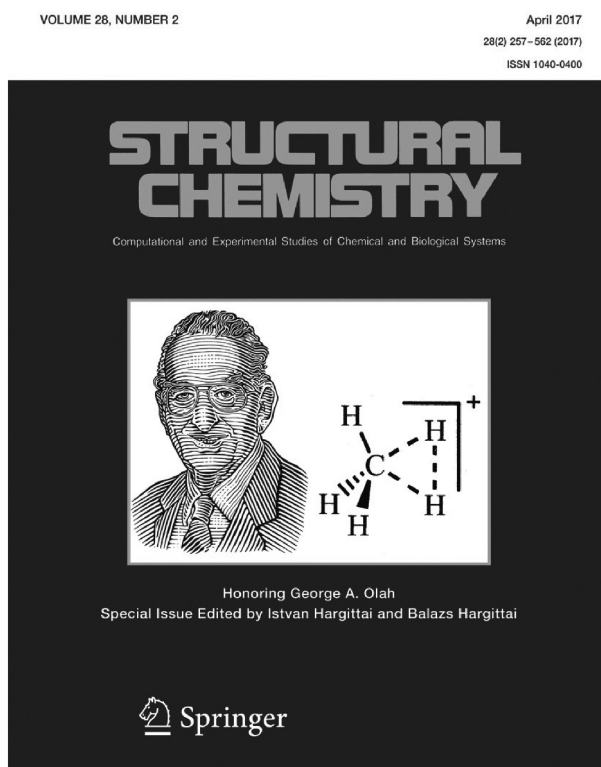
9. Ábra. Nobel-díjasok egy csoportja 2001. december 10-én Stockholmban a díjátadási ünnepségen. Különlegesen sok Nobel-díjas volt jelen, mivel a Nobel Alapítvány ugyanakkor ünnepelte a díjátadások centenáriumát (Hans Mehlín felvétele, © The Nobel Foundation, a Nobel Alapítvány szivességéből). Felülről lefelé haladva és a sorokban balról jobbra a képen a következőket láthatjuk: 7. sor, Klug, X, Huber, X, Varmus (részben takarva), Bishop; 6. sor, Blobel, M. S. Brown, Goldstein, H. C. Brown, Neher, Gilman; 5. sor, Doherty (részben takarva), Heeger, Pople, Lewis (részben takarva), Nüsslein-Volhard, Wieschaus; 4. sor, MacDiarmid, Shirakawa, Oláh, Kroto, Schally (részben takarva), Mullis; 3. sor, Nirenberg, Crutzen, E. H. Fischer, E. G. Krebs, Watson; 2. sor, Benaceraff, Walker, Gilbert, T. N. Wiesel, Rowland; 1. sor, Samuelsson, Vane, Edelman, Jacob; 0. sor, a királyi család két tagja, Carl Philip herceg és Lillian hercegnő.

Oláh György korszakos felfedezéseit még a Dow ipari laboratóriumban tette. Legfontosabb dolgozatát a Case Western Reserve Egyetemről küldte be 1971-ben.⁸ Osztatlan kémiai Nobel-díját 1994-ben vehette át a karbokationok kémiájában elért eredményeiért. Oláh felfedezési már elméleti szempontból is elég jelentősek voltak ehhez a kitüntetéshez, de a díj részletesebb indoklásában a Kémiai Nobel-díj Bizottság elnöke, Saul Gronowitz konkrét alkalmazási példák bemutatásával is hangsúlyozta Oláh felfedezéseinek gyakorlati jelentőségét.⁹ Oláhot a Nobel-díj nem lasította le, mint ahogy a Nobel-díjasokkal többnyire történni szokot, inkább fokozta munkája iránti odaadását. Pályájának ebben az utolsó időszakában, ha lehet, még nagyobb figyelemmel fordult a gyakorlati alkalmazások felé. Arra is szakított időt, hogy munkásságát önéletrajz jellegű könyvben beszélje el, visszafogottan, szerényen, de pontosan és reálisan. Ennek első változata magyarul is megjelent. Nem sokkal halála előtt publikálta a könyv kiegészített változatát.¹⁰ Oláh sok könyvet írt és szerkesztett. Rendszerint, amikor lezárt egy témát, szerzői vagy szerkesztett monográfiában foglalta össze az eredményeket. Alább felsorolom legfontosabb könyveit.

Friedel–Crafts and Related Reactions (szerkesztett, 4 kötet, 1963–1965)
Carbonium Ions (szerkesztett 4 kötet, 1968–1973)
Carbocations and Electrophilic Reactions (1973)
Friedel–Crafts Chemistry (1973)
Halonium Ions (1975)
Superacids (1985)
Hypercarbon Chemistry (1987, átdolgozott kiadás, 2011)
Nitration: Methods and Mechanisms (1989)
Cage Hydrocarbons (szerkesztett, 1990)
Electron Deficient Boron and Carbon Clusters (szerkesztett, 1991)
Chemistry of Energetic Materials (szerkesztett, 1991)
Synthetic Fluorine Chemistry (edited, 1992)
Hydrocarbon Chemistry (1994; 2004)
Onium Ions (1998)
A Life of Magic Chemistry (2000, átdolgozott kiadás, 2015)
Across Conventional Lines (szerkesztett válogatás, 2 kötet, 2003)
Carbocation Chemistry (2004)
Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy (2006, átdolgozott kiadás, 2009)
Superelectrophiles and Their Chemistry (2008)
Superacid Chemistry (2009)
Across Conventional Lines (szerkesztett válogatás, 3. kötet, 2014)

Magyarul is megjelent *Életem és a mágikus kémia* és a *Kőolaj és földgáz után: A metanolgazdaság*. A magyar nyelven olvasók számára különösen szerencsés, hogy Oláh György, Csákvári Béla szerkesztő felkérésére, *A Kémia Újabb Eredményei* könyvsorozat jubileumi, 100. kötetének egyik fejezeteként összefoglalta kutatási eredményeit.¹¹

Az elmúlt negyed században személyes kapcsolatunkban sokat köszönhettem Oláh Györgynek, többek között, ő kezdeményezte sokoldalú és nagyon konstruktív svéd kapcsolatainkat. Eredetileg a szimmetria iránti közös érdeklődésünk hozott össze bennünket. Támogatta a *Chemical Intelligencer* folyóirat megindítását, ami sok további izgalmas esemény kiindulópontja lett. Amikor munkahelye, a Dél-Kaliforniai Egyetem elindította a George Olah Lectureship évente megrendezett előadásait, az Egyetem Oláh javaslatára engem kért fel az első előadás megtartására, amelyre 1996 februárjában került sor.



10. Ábra. A *Structural Chemistry* Oláh György tiszteletére szerkesztett különszámának (2017. április)¹² borítója Orosz István grafikájával.

Az elmúlt másfél évben Hargittai Balázssal közösen a *Structural Chemistry* nemzetközi folyóiratban különszámot szerveztünk Oláh György közelgő 90. születésnapja tiszteletére. Oláh figyelemmel kísérte a különszám készülését és amikor megismerkedett a tartalmával, valamint tudva a Kémiai Tudományok osztálya által 2017. május 3-ra tervezett előadóról, a következő üzenetet kaptam tőle:

Kedves István,

szívből köszönöm neked és Balázsnak az igazán megható sorokat. Veled küldöm mindenkinek köszönetemet és legjobb kívánságaimat.

Ha alkalom lesz az akadémiai eseményen, mondjál köszönetet mindenkinek. Sajnos nem tudok jelen lenni és köszönetemet személyesen is átadni mindenkinek.

Baráti üdvözléssel,

Gyuri.

Ez volt tőle az utolsó üzenet. 2017. március 8-án kaliforniai otthonában elhunyt. Így aztán a május 3-i előadóból, amelyet Huszthy Péter szervezett, emlékülés lett. Oláh György emléke felfedezései, embersége, a tudomány iránti elkötelezettsége velünk marad és a következő generációkat is gazdagítja majd.

Hivatkozások

- Hargittai, I. "Structure and mechanisms in chemical reactions: George A. Olah's life-long search of chemistry." *Structural Chemistry*, 28, pp. 259-277, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0814-x>;
Hargittai I. "Oláh György (1927-2017): A tudós és habitusa." *Magyar Tudomány* 2017. áprilisi szám, 438-449;
Hargittai, B., Hargittai, I. "George A. Olah (1927-2017)." *Structural Chemistry*, 28, pp. 563-564, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11224-017-0945-8>;
Hargittai, I. "George A. Olah (1927-2017): An Introduction." *Periodica Polytechnica - Chemistry* 2017, megjelenés alatt.
<https://doi.org/10.1007/s11224-016-0814-x>
- Gillespie RJ, Hargittai I (2012) The VSEPR model of molecular geometry (Reprint edition; original edition 1991). Dover, Mineola, New York.
- Lásd például: Olah GA (2015) A life of magic chemistry: autobiographical reflections including post-Nobel prize years and the methanol economy. Second updated edition (with Mathew T). Wiley, Hoboken. <https://doi.org/10.1002/9781118840108>
- Asvany O, Yamada KMT, Brünken S, Potapov A, Schlemmer S (2015) Experimental ground-state combination differences of CH₅⁺. *Science* 347:1346–1349. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3304>
- Oka T (2015) Taming CH₅⁺, the "enfant terrible" of chemical structures. *Science* 347:1313–1314
<https://doi.org/10.1126/science.aaa6935>
- Tal'rose VL, Lyubimova AK (1952) Gas-Phase Ion/Molecule Reactions. *Dokl Akad Nauk SSSR* 86:909–912.
- Varga Z (2017) About the structure of CH₅⁺ and structural variations in related systems. *Struct Chem* 28:297–301.
<https://doi.org/10.1007/s11224-016-0850-6>
- Olah GA (1972) The general concept and structure of carbocations based on differentiation of trivalent ("Classical") carbenium ions from three-center bound penta- or tetracoordinated ("Nonclassical") Carbonium Ions. The Role of Carbocations in Electrophilic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 94:808–820. <https://doi.org/10.1021/ja00758a020>
- Gronowitz S (1997) Presentation speech at the Nobel Award Ceremony (in 1994). *Nobel Lectures in Chemistry 1991–1995*. World Scientific, Singapore, pp 139–140.
- Olah, George A. (2015): *A Life of Magic Chemistry: Autobiographical Reflections Including Post-Nobel Prize Years and the Methanol Economy*. Second updated edition (with Mathew, Thomas). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
<https://doi.org/10.1002/9781118840108>
- Oláh György (2008) Félévszázadot felölelő, hagyományos határokon átlépő kutatások. *A kémia újabb eredményei* (szerk. Csákvári Béla) 100:17–59
- Hargittai, Istvan, Hargittai, Balazs, Eds., Honoring George A. Olah. *Structural Chemistry* (special issue), 28:257–561.

To remember George A. Olah (1927-2017)

George Olah (Oláh György) was born into an upper-middle-class family in Budapest. He attended the Catholic high school of the Piarist Order. He survived the Hungarian Holocaust thanks to the Lutheran Pastor Gabor Sztéhlo, as part of Sztéhlo's legendary action in saving numerous children in 1944⁴⁵. Olah completed his high school studies right upon the end of the war and enrolled at the Budapest Technical University. He graduated as a chemical engineer in 1949; the organic chemistry professor, Géza Zemplén was his mentor, who encouraged Olah to develop his independent research interest. Upon graduation, Olah became an assistant professor at the Technical University and participated in instruction. He also won a fellowship to pursue his doctoral studies. He defended his dissertation on his research in organic fluorine chemistry in 1954 and received his PhD-equivalent degree. He continued his research, and in 1956, he submitted his DSc dissertation, a prerequisite for a professorial appointment. By the time the defense of this higher degree would have taken place Olah had already left Hungary. Olah published his best results in leading international journals and received recognition for his advances. At home, he was appointed deputy director of the newly organized Central Research Institute of Chemistry the Hungarian Academy of Sciences. When the anti-Soviet Hungarian revolution in 1956 was brutally suppressed, Olah left the country and, via London, he moved to Canada. He found employment in an industrial laboratory where he continued his fundamental research in his own time while fulfilling his duties to his employer. In his research, using superacids, he succeeded in prolonging the lifetime of the elusive non-classical 2-norbornilium ion and determined its structure. This achievement brought extraordinary visibility to Olah because it resolved a longstanding controversy between two leading organic chemists. The significance of Olah's discovery, however, was much broader, because by means of superacids he lent reactivity to the rather inert carbon-carbon and carbon-hydrogen sigma bonds of hydrocarbons, thereby he created a whole new chemistry. In the meantime, he moved back to academia, first at the Western Reserve University (Now, Case Western) and then at the University of Southern California (USC). At USC, a separate research institute, now the Loker Hydrocarbon Institute, was established for his project from funding by private sponsors. In 1994, Olah received the Nobel Prize in Chemistry for his contributions to carbocation chemistry. His research activities fortunately synergized synthetic chemistry, physical techniques of structure determination, and computational chemistry, involving the best representatives of the various specialities. In his activities, over the years, Olah always produced a monograph or edited a volume of the research topic he had completed. It was characteristic of his activities as a scientist that he always sought practical applications of his discoveries. In doing so the energy supply of humankind and the protection of the environment remained his principal concerns. He was a great scientist and a caring human being and his example will serve as a role model for generations to come.

Szerves vegyületek szerkezetétől függő energiája

FURKA Árpád¹

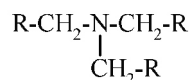
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Rózsa u. 23-25, 1077 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A szerves vegyületek energiatartalma elemi összetételükön kívül jelentős mértékben függ szerkezetüktől is. A szerkezetétől való függés mértéke azonban annak ellenére ismeretlen volt, hogy kísérleti úton már több ezer vegyület energiatartalmát meghatározták, és képződési hőik formájában közzétették¹⁻³. A vegyületek abszolút energiatartalma nem ismert, ezért relatív értékeket adnak meg. Ilyen relatív értékek a képződési hőik, amelyek az energiatartalmat a vegyületet alkotó atomok elemi állapotához viszonyítják. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy az elemi állapothoz zérus energiát rendelnek. Az ezen az alapon létrehozott termokémiai referenciarendszer teljesen logikus és a gyakorlatban jól működik. Az egyetlen kifogásolható dolog az, hogy a képződési hőben együtt jelenik meg a vegyület energiatartalmának az elemi összetételtől függő és a szerkezetétől függő része. Az előbbi rész olyan nagy, hogy teljesen elfedi a vegyületek tulajdonságainak értelmezése szempontjából fontos második részt.

2. Egy alternatív termokémiai referenciarendszer

Ezen a helyzeten egy új, alternatív referenciarendszer bevezetésével lehetett segíteni, amelynek célja az, hogy hozza napvilágra a szerves vegyületek eddig eltemetett, szerkezetétől függő energiatartalmát. Az új referencia-rendszerben a zérus energiát nem az elemekhez, hanem alkalmasan kiválasztott, gáz halmazállapotú referencia-vegyületekhez rendeljük: az el nem ágazó szénláncú alkánokhoz a metán kivételével, és ezeknek az alább feltüntetett szerkezetű származékaihoz: éterekhez, szulfidokhoz, alkil-halogenidekhez és trialkil-aminokhoz.



A továbbiakban is minden adat gáz halmazállapotú vegyületekre fog vonatkozni. Ezt az indokolja, hogy gáz-halmazállapotban a molekulák közötti kölcsönhatás, amely az elemi összetételtől is függ, nem játszik szerepet. Az új rendszerben a képződési hőket (ΔH_f°) relatív entalpiának (H_{rel}^q) nevezett mennyiségek váltják fel, amelyek közvetlenül mutatják a szerkezetétől függő energiát kJ/mol-ban.

A fenti feltételekből kiindulva ki lehetett számolni⁴⁻⁵, hogy az elemekhez mekkora energiaértékeket kell rendelni ahhoz, hogy a gáz halmazállapotú referenciavegyületek energiája zérus legyen. Az elemek relatív entalpiái alább vannak felsorolva. Az értékek kJ/mol-ban vannak megadva, és egyetlen atomra vonatkoznak.

C: -22,83 H: 21,724 O: 125,8 N: -89,3

S: -41,626 F: 198,06 Cl: 47,11 Br: 4,08

I: -53,8 C (gyémánt): -20,94

A szerkezetétől függő energiát úgy számoljuk ki, hogy a vegyület képződési hőjéhez annyiszor adjuk hozzá egy-egy elem relatív entalpiáját, ahányszor a kérdéses elem előfordul a vegyület összegképletében. Példaként az etán szerkezetétől függő energiájának kiszámítását mutatjuk be. Az etán összegképlete C_2H_6 .

$$\Delta H_f^\circ = -84,7 \text{ kJ/mol}, \quad \text{C: } -22,83 \quad \text{H: } 21,724$$

$$H_{rel}^q = -84,7 + 2 \times (-22,83) + 6 \times 21,724 = 0,0$$

Az etán relatív entalpiája, azaz szerkezetétől függő energiája nulla, ami nem meglepő, hiszen az etán a funkciós csoporttal nem rendelkező referenciavegyületek közé tartozik. Az 1. Táblázatban van feltüntetve az első tíz el nem ágazó szénláncú alkán és primer alkohol relatív entalpiája, azaz szerkezetétől függő energiája. Amint az 1. Táblázat mutatja, az alkánok energiatartalma – leszámítva az első tagot, a metánt – a referenciavegyületektől elvárható módon a kísérleti hibák határain belül zérus. A második oszlopban található adatok mutatják, hogy a képződési hőikben milyen nagyok azok a ballasztok, amelyek a szerkezetétől függő energiát elfedik. Az alkoholokban a hidroxilcsoport jelentős energiacsökkenést okoz. Ennek nagysága – ha a metanolt nem számítjuk – közel azonos nagyságú.

1. Táblázat. Az el nem ágazó szénláncú alkánok és a belőlük leszármaztatható elsőrendű alkoholok képződési hője és relatív entalpiája

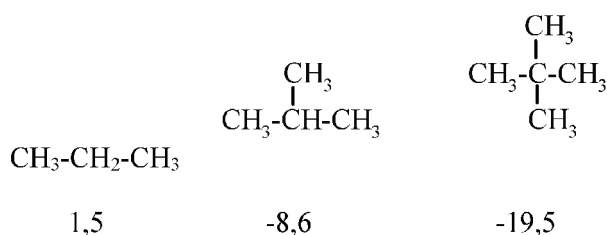
Vegyület	ΔH_f° kJ/mol	I_{rel}^q kJ/mol	Vegyület	ΔH_f° kJ/mol	I_{rel}^q kJ/mol
Metán	-74,9	-10,8	Metanol	-201,2	-11,3
Etán	-84,7	0	Etanol	-234,8	-24,3
Propán	-103,8	1,5	Propanol	-257,5	-26,3
Bután	-126,1	-0,2	Butanol	-274,4	-22,6
Pentán	-146,4	0,1	Pentanol	-298,0	-25,6
Hexán	-167,2	0	Hexanol	-319,6	-26,6
Heptán	-187,6	0,2	Heptanol	-334,8	-21,2
Oktán	-208,4	0	Oktanol	-357,1	-22,9
Nonán	-229,0	0	Nonanol	-377,0	-22,1
Dekán	-249,7	-0,1	Dekanol	-403,3	-27,8

¹ Tel.: 36-1782-8071, e-mail: afurka2@yahoo.com

3. Példák a vegyületek szerkezettől függő energiájára

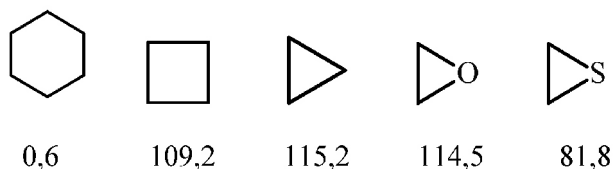
Az elkövetkező példák megmutatják, hogy a vegyületek relatív entalpiái milyen szemléletesen fejezik ki, a szerkezet és az energiatartalom közötti összefüggést.

Már régóta ismert volt, hogy az alkánok láncelágazásai, különösen, ha azok a láncvégehez közeli szénatomról indulnak ki, csökkentik az energiatartalmat. Ezt eltérő szerkezetű izomer vegyületek képződési hőjének összehasonlításával lehetett kimutatni. A relatív entalpiák összehasonlítása ugyanerre az eredményre vezet akkor is, ha az összehasonlított vegyületek nem izomerek. Ezt mutatja az alábbi példa. A képletek alatt a relatív entalpiák értékei vannak feltüntetve kJ/mol-ban.

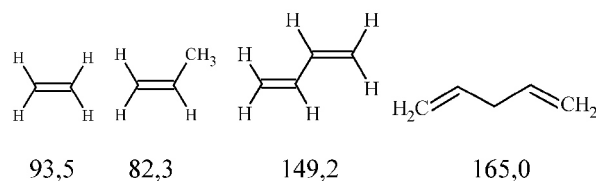


A 2,2-dimetil-propán alacsony energiatartalma leginkább úgy értelmezhető, hogy a központi szénatom kötésiállapota - minthogy négy másik szénatomhoz kapcsolódik, mint a gyémántban - a gyémántéhoz hasonló. Ennek megfelelően ez a szénatom a molekula energiatartalmához a gyémánt szénatom energiájához (-20,94 kJ/mol) közeli értékkel járul hozzá.

A ciklohexán relatív entalpiája, minthogy nincs benne feszültség, közel áll a nyílt láncú n-hexánéhoz (0). A többi vegyület feszült gyűrűs. Ez nyilvánul meg a relatív entalpiák magas pozitív értékeiben. Az is kitűnik, hogy az egyik szénatom helyettesítése oxigénatommal alig befolyásolja az energiatartalmat. Ha azonban kénatommal történik a helyettesítés, jelentős energiacsökkenés mutatkozik. Ez azt jelzi, hogy a kén kevésbé érzékeny a gyűrűfeszültségre, mint a szén vagy az oxigén.

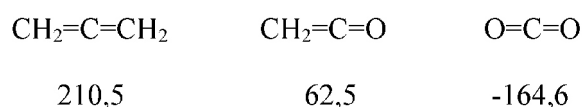


A képződési hő a alkének energiatartalmát sem tükrözi helyesen. Ezért kellett például, az etilén és a butadién energiatartalmát hidrogénezési hőjük révén összehasonlítani. Az etilén és a butadién relatív entalpiáját a képleteik alatti értékek mutatják. A butadién energia-tartalma sokkal kisebb, mint az etilén energiatartalmának kétszerese. Ez a különbség azonban nem tulajdonítható teljes mértékben a konjugációs kölcsönhatásnak. A propén energiatartalma azt mutatja, hogy ha az etilén egyik hidrogénatomját szénatommal helyettesítjük, annak jelentős energiacsökkentő hatása van.

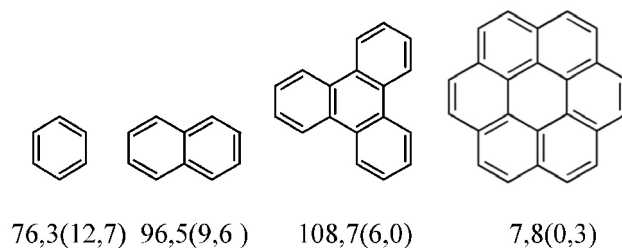


Ezért a butadién energiatartalmát az 1,4-pentadiénéhoz célszerű hasonlítani. A kettő különbsége 15,8 kJ/mol, ez az energiacsökkenés tekinthető a konjugációs kölcsön-hatás következményének.

Az allén energiatartalma igen magas. Az egyik, majd a második metilencsoport helyettesítése oxigénatommal, a keténe keresztül fokozatosan elvezet a rendkívül alacsony energiatartalmú széndioxidhoz.

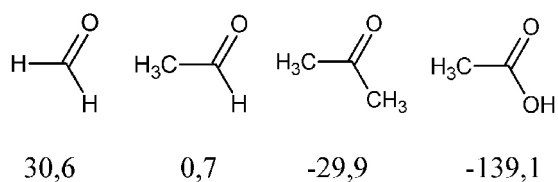


A benzol aromás elektronszerkezetének energiacsökkentő hatása van. Ennek mértéke azonban hosszú időn keresztül vitatott volt⁶⁻⁸. A relatív entalpia egyértelműen mutatja a benzol szerkezettől függő energiatartalmát, amely bármely más vegyület energiatartalmával összehasonlítható. Így például az egyetlen telítetlen kötést tartalmazó etilén energiatartalma nagyobb (93,5 kJ/mol), mint a három telítetlen kötést tartalmazó benzol (76,3 kJ/mol). Ez meggyőzően mutatja az aromás elektron-rendszer energiacsökkentő hatását.

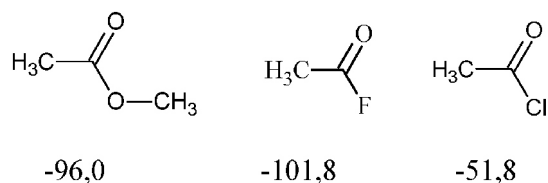


Megfigyelhető, hogy a kondenzált policiklusos aromás vegyületek esetében az egy szénatomra eső energia (zárójelben) annál kisebb, minél nagyobb azon szénatomok részaránya a molekulában, amelyek kizárólag más szénatomokhoz kapcsolódnak. Ezek a szénatomok hasonlóak az alacsony energiájú grafit szénatomjaihoz (-22,83 kJ/mol). Ezért jelenlétük a naftalinban, a trifenilénben és a koronénben, csökkenti az energiát.

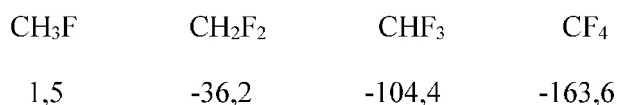
A formaldehid energiája jelentékeny pozitív érték, de jelentősen alacsonyabb, mint az etilén energiája. Ez azt mutatja, hogy a szén-oxigén kettős kötés az energia szempontjából kedvezőbb, mint a szén-szén kettős kötés. Ha a formaldehid egyik majd a másik hidrogénatomját metilcsoporttal helyettesítjük, az energiatartalom 30-30 kJ/mol-lal csökken. Drámai nagyságú energiacsökkenést azonban akkor tapasztalunk, ha a második hidrogén-atomot hidroxilcsoporttal helyettesítjük.



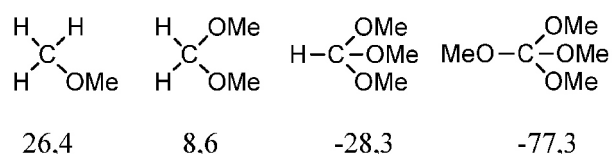
A karbonsavak energiatartalma nagyon alacsony, és közel annyira alacsony az észterek energiatartalma is. Az alacsony energiát az karbonilcsoport és a hozzá kapcsolódó oxigénatom közötti kölcsönhatás biztosítja. Ugyancsak erősen csökkenti az energiát a hidrogénatomnak fluoratommal történő helyettesítése is, sőt még az acetilklorid energiája is alacsonyabb, mint az acetone.



Régebről származó érdekes megfigyelés volt, hogy a metán lépésenkénti fluorozása során egyre nagyobb hő keletkezik. Ennek nyilván az az oka, hogy a fluorozás során egyre alacsonyabb energiatartalmú fluor-származékok képződnek.

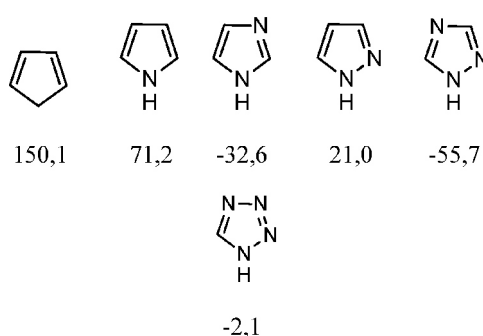


A metán fluorszármazékainak relatív entalpiái azt mutatják, hogy valóban ez a helyzet. Minél több fluoratom kapcsolódik ugyanahhoz a szénatomhoz, annál alacsonyabb az energia. A metoxi-metánok relatív entalpiái arról tanúskodnak, hogy az oxigénatomok hasonló szerepet töltenek be, mint a fluoratomok. Minél több oxigénatom kapcsolódik egy adott szénatomhoz, annál alacsonyabb az energia.



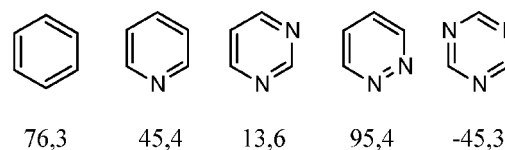
Erre lehet visszavezetni például, az acetálok és ketálok viszonylag alacsony energiatartalmát és közvetve magyarázatul szolgálhat arra is, hogy a cukrok miért képezhetnek ciklusos félacetálokat.

Az alábbi adatok azt mutatják, hogy a nitrogénatom úgy épülhet be az öttagú aromás gyűrűbe, hogy jelentősen csökkenti az energiatartalmat. Ez oda vezet, hogy három nitrogénatom az öttagú ciklusok energiáját a negatív tartományba viszi át. Ha azonban két egymással szomszédos nitrogénatom van a molekulában, az előnytelenebb mintha azok között szénatom van.

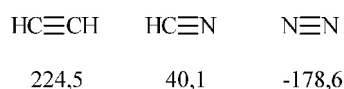


A tetrazol példa arra, hogy ha az ötös gyűrűben négy nitrogénatom mellett csupán egyetlen szénatom helyezkedik el, a relatív entalpia értéke még mindig a negatív tartományban van (-2,1).

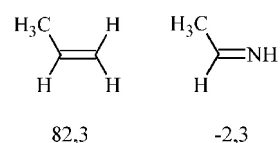
A benzolgyűrű szénatomjainak nitrogénatomokkal történő helyettesítése is energiacsökkenést okoz. Már a piridin energiatartalma is jelentősen alacsonyabb, mint a benzolé, a pirimidin pedig még alacsonyabb. A két szomszédos nitrogénatom azonban a piridazinban az energiát nemcsak a piridiné fölé emeli, hanem az magasabb a benzolénál is. A harmadik nitrogénatom azonban az s-triazinban a relatív entalpia értékét már a negatív tartományba viszi át.



A szénatom helyettesítése nitrogénatommal nemcsak az aromás rendszerek esetén eredményez energiacsökkenést. Példa erre az acetilén egyik szénatomjának helyettesítése nitrogénatommal. Az energiacsökkenés 184 kJ/mol! Ez annak a következménye, hogy a szénellentétben a nitrogén esetében a hármas kötés a kedvezményezett. Ezt a következtetést tovább erősíti a nitrogénmolekula energiatartalma. Az acetilén második szénatomjának helyettesítése újabb nitrogénatommal, még az előbbinél is nagyobb, 219 kJ/mol energiacsökkenést idéz elő!



A propén és az acetaldimin energiatartalmának összehasonlítása azt mutatja, hogy a kettős kötésű szénatom helyettesítése nitrogénnel ugyancsak energiacsökkenést eredményez, azonban az energiacsökkenés kisebb.



A nitrocsoportot tartalmazó vegyületek nagy energiatartalmúak. Jól példázzák ezt az alábbi nitro-metánok. Különösen nagy a tetranitro-metán energiatartalma. Több mint 700 kJ/mol!

CH ₃ -NO ₂	O ₂ N-CH ₂ -NO ₂	O ₂ N-C(NO ₂) ₃
125,7	286,5	708,1

4. Szerves gyökök, kationok és anionok szerkezettől függő energiája

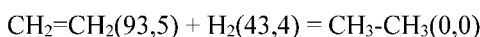
A molekulaszervezet a szerves gyökök, kationok és anionok energiátartalmát is befolyásolja. Ahhoz, hogy ez kiderüljön, a gyökök relatív entalpiájából le kell vonni a metilgyök relatív entalpiáját, a kationokéból a metilkation relatív entalpiáját és az anionokéból pedig a metilanion relatív entalpiáját. Ami visszamarad az kizárólag a szerkezettől függő energia, ami egymással is és az anyavegyület energiájával is összehasonlítható. Az etilgyök, etilkation és az etilanion így leszármaztatott energiája található a képletek alatt a második sorban. A metilcsoport jelenléte legnagyobb mértékben az etilkation energiáját csökkenti (-171,9 kJ/mol), az etilanionét pedig emeli (20,9 kJ/mol).

CH ₃ *	CH ₃ -CH ₂ *	CH ₃ ⁺	CH ₃ -CH ₂ ⁺	CH ₃ ⁻	CH ₃ -CH ₂ ⁻
186,8	182,9	1137,8	965,9	186,7	207,6
	-3,9		-171,9		20,9

Az alábbi adatokból az acetilgyök, acetilkation és acetilanion szerkezettől függő energiája hasonlítható össze egymással és az anyavegyület, az acetaldehid energiájával.

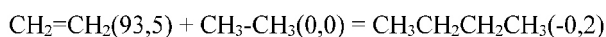
CH ₃ -CHO			
0,7	-51,1	-332,8	-90,7

Egy újabb alkalmazási lehetőséget jelent, hogy a vegyületek relatív entalpiájának ismeretében könnyen kimutatható, hogy a kémiai átalakulások reakcióhőjéhez milyen mértékben járulnak hozzá a kiindulási vegyületek és a termékek. Nézzük például az etilén hidrogén- addícióját (a relatív entalpiákat a képletek mellett zárójelben találjuk). A reakcióhő két tételből tevődik össze: a kiindulási etilén és a kiindulási hidrogén energiájából.



$$\Delta H_r^o = -136,9 \text{ kJ/mol}$$

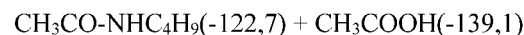
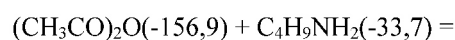
A következő hipotetikus reakcióban az etilénre hidrogén helyett etán addicionálódik. Ez esetben a reakcióhő kizárólag az etilén átalakulásából származik. Ez az adat különben megerősíti azt, hogy az etilén relatív entalpiája helyesen tükrözi annak energiátartalmát.



$$\Delta H_r^o = -93,7 \text{ kJ/mol}$$

A következő átalakulás a butil-amin acilezése. Ha csak a kiindulási butil-amin és ecetsavanhidrid, továbbá a termék savamid relatív entalpiáit vennénk figyelembe a reakcióhő kiszámításánál, a reakció endotermnek adódna (67,9

kJ/mol), azonban a melléktermékként keletkező igen alacsony energiátartalmú ecetsav az egész folyamatot exotermmé változtatja.



$$\Delta H_r^o = -71,2 \text{ kJ/mol}$$

4. Összefoglalás

A tradicionális termokémiai referenciarendszerben a vegyületek energiáját az elemek energiájához viszonyítva adják meg és képződési hő formájában fejezik ki. Ennek következtében a képződési hő két részletből tevődik össze: az elemi összetételtől függő részből és a szerkezettől függő részből. Azért, hogy a szerkezettől függő energiákhoz el lehessen jutni, egy alternatív referenciarendszert kellett alkotni. Ebben a rendszerben a zérus energiát az elemek helyett alkalmasan kiválasztott referenciavegyületekhez rendeltük: a gáz halmazállapotú n-alkánokhoz a metán kivételével, és ezek oxigént, nitrogént, ként vagy halogént tartalmazó származékaihoz, éterekhez, trilakil-aminokhoz (a trimetil-amin kivételével), szulfidokhoz és alkil-halogenidekhez. A képződési hőket relatív entalpiák váltják fel, amelyek közvetlenül kifejezik a szerves vegyületek szerkezettől függő energiáját. Annak érdekében, hogy a referenciavegyületek relatív entalpiája zérus vagy ahhoz közeli érték legyen, az elemekhez a következő (számítások útján meghatározható) relatív entalpiaértékeket kell rendelni:

$$\text{C: } -22,83; \text{H: } 21,724; \text{O: } 125,85; \text{N: } -89,3; \text{S: } -41,626$$

$$\text{F: } 198,06; \text{Cl: } 47,11; \text{Br: } 4,08; \text{I: } -53,8.$$

Ezek az értékek egyetlen atomra vonatkoznak és kJ/mol-ban vannak kifejezve. A vegyületek relatív entalpiáját (H_{rel}^o) úgy számoljuk ki, hogy a képződési hőhöz (ΔH_f^o) annyiszor adjuk hozzá egy-egy elem relatív entalpiáját, ahányszor a kérdéses elem szerepel a vegyület összegképletében. Példaként szolgáljon az etán relatív entalpiájának kiszámítása:

$$H_{rel}^o = -84,7 + 2x(-22,83) + 6x21,724 = 0.$$

Alább szemléltetjük más vegyületek szerkezettől függő energiáit is. Az energiák értékei a vegyület neve után zárójelben vannak feltüntetve, kJ/mol-ban. Propán (1,5), 2-metil-propán (-8,6), 2,2-dimetil-propán (-19,5), ciklohexán (0,6), ciklobután (109,2), ciklopropán (115,2), etilén-oxid (114,5), etilén-szulfid (81,8), etilén (93,5), 1,3-butadién (149,2), 1,4-pentadién (165,0), allén (210,5), ketén (62,5), szén-dioxid (-164,6), benzol (76,3), naftalin (96,5), trifenilén (108,7), koronén (7,8), formaldehid (30,6), acetaldehid (0,7), acetón (-29,9), ecetsav (-139,1), metil-acetát (-96,0), acetil-klorid (-51,8), metil-fluorid (1,5), difluor-metán (-36,2), trifluor-metán (-104,4), tetrafluor-metán (-163,6), dimetil-éter (26,4), dimet-oxi-metán (8,6), trimetoxi-metán (-28,3), tetra-metoxi-metán (-77,3), ciklopentadién (150,1), pirrol (71,2), imidazol (-32,6), pirrazol (21,0), 1,2,4-triazol (-55,7), tetrazol (-2,1), piridin

(45,4), pirimidin (13,6), piridazin (95,4), s-triazin (-45,3), acetilén (224,5), hidrogén-cianid (40,1), N₂ (-178,6), propén (82,3), acetaldimine (-2,3), nitro-metán (125,7), dinitro-metán (286,5), tetranitro-metán (708,1).

A szerkezettől függő energia kiszámítását ki lehet terjeszteni szerves gyökökre, kationokra és anionokra is. A gyökök kiszámított relatív entalpiájából le kell vonni a metilgyök relatív entalpiáját, a kationokéból a metilkation relatív entalpiáját és az anionokéból a metilanion relatív entalpiáját. Ami visszamarad az kizárólag a szerkezettől függő energia. A példaként bemutatandó energiák értékei a nevek után zárójelben vannak feltüntetve és kJ/mol-ban értendők. Etilgyök (-3,9), etilkation (-171,9), etilanion (20,9), acetilgyök (-51,1), acetilkation (-332,8), acetilanion (-90,7).

A vegyületek relatív entalpiái annak kimutatására is felhasználhatók, hogy a szerves átalakulások reakcióhőjéhez a kiindulási vegyületek és a termékek energiája milyen mértékben járul hozzá. Így például kimutatható, hogy az etilén -136,9 kJ/mol-os hidrogénezési hője két komponensből áll össze: az etilén 93,5 kJ/mol és az elemi hidrogén 43,4 kJ/mol relatív entalpiájából, amely felszabadul a hidrogén addíciója során.

Ha az etilénre hidrogén helyett etán addicionálna és ezúton bután keletkezne, a 93,7 kJ/mol-os reakcióhő gyakorlatilag csupán az etilén relatív entalpiájából származna.

Structure dependent energy of organic compounds

In order to bring to light the structure dependent energy of organic compounds hidden in the experimentally determined heats of formation, an alternative thermochemical reference system was introduced. The reference substances replacing the elements are n-alkanes (except methane) and their derivatives: ethers, sulfides, trialkyl amines, and alkyl halides.

In the alternative reference system the heats of formation are replaced by relative enthalpies (-s) that directly express the structure dependent energies. The relative enthalpies of the elements (each for one atom, and expressed in kJ/mol) are:

C: -22.83 H: 21.724 O: 125.85 N: -89.3

S: -41.,626 F: 198.06 Cl: 47.11 Br: 4.08

I: -53.8

The relative enthalpy of compounds is calculated from the heat of formation by adding to it the above values taking into account the elemental composition of the compound. Example is ethane:

$$H_{rel}^{\circ} = -84.7 + 2x(-22.83) + 6x21.724 = 0.0$$

Examples of structure dependent energies of other compounds (expressed in kJ/mol): Propene (1.5), 2-methylpropene (-8.6), 2,2-dimethylpropene (-19.5), cyclohexane (0.6), cyclobutane (109.2), cyclopropane (115.2), ethylene oxide (114.5), ethylene sulfide (81.8), ethylene (93.5), 1,3-butadiene (149.2), 1,4-pentadiene (165.0) allene (210.5), ketene (62.5), carbon dioxide

A fentebb bemutatott eredmények azt igazolják, hogy a relatív entalpiák jelentős mértékben járulnak hozzá a szerves vegyületekről szóló ismereteink bővítéséhez. Részletesebb leírást a korábbi közlemények tartal-maznak⁹⁻¹².

Hivatkozások

1. Cox, J. D.; Pilcher, G. *Thermochemistry of Organic Compounds*, Academic Press: London, New York, **1970**.
2. Stull, D. R.; Westrum, E. F. Jr.; Sinke, G. C. *The Chemical Thermodynamics of Organic Compounds* Wiley: New York, **1969**.
3. <http://webbook.nist.gov/chemistry>
4. Furka, Á. *Croatica Chemica Acta* **1983**, *56*, 199.
5. Furka, Á.; Czimer, I. *Structural Chemistry* **1993**, *4*, 327. <https://doi.org/10.1007/BF00681207>
6. Klages, F. *Chem. Ber.* **1949**, *358* <https://doi.org/10.1002/cber.19490820411>
7. Dewar, M. L. S. *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, McGraw, New York, **1969**, pp 173-177.
8. Furka, Á.; Sebestyén, F. *Croatica Chemica Acta* **1980**, *53*, 555.
9. Furka, Á. *Struct. Chem.* **2009**, *20*, 587–604. <https://doi.org/10.1007/s11224-009-9449-5>
10. Furka, Á. *Struct. Chem.* **2009**, *20*, 605–616. <https://doi.org/10.1007/s11224-009-9450-z>
11. Furka, Á. *Struct. Chem.* **2009**, *20*, 781–788. <https://doi.org/10.1007/s11224-009-9467-3>
12. Furka, Á. *Struct. Chem.* **2017**, *28*, 309-316. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0754-5>

(-164.6), benzene (76.3), naphthalene (96.5), triphenylene (108.7), coronene (7.8), formaldehyde (30.6), acetaldehyde (0.7), acetone (-29.9), acetic acid (-139.1), methyl acetate (-96.0), acetyl chloride (-51.8), fluoromethane (1.5), difluoromethane (-36.2), trifluoromethane (-104.4), tetrafluoro-methane (-163.6), dimethyl ether (26.4), dimethoxymethane (8.6), trimethoxymethane (-28.3), tetramethoxymethane (-77.3), cyclopentadiene (150.1), pyrrole (71.2), imidazole (-32.6), pyrazole (21.0), 1,2,4-triazole (-55.7), tetrazole (-2.1), pyridine (45.4), pyrimidine (13,6), pyridazine (95.4), s-triazine (-45.3), acetylene (224.5), hydrogen cyanide (40.1), N₂ (-178.6), propene (82.3), acetaldimine (-2.3), nitromethane (125.7), dinitromethane (286.5), tetranitromethane (708.1).

The alternative reference system can be extended to organic radicals, cations and anions, too. From the relative enthalpy of the radicals, cations and anions the relative enthalpy of methyl radical, methyl cation and methyl anion is subtracted, respectively, and what remains is the structure dependent energy. Examples in kJ/mol: ethyl radical (-3.9), ethyl cation (-171.9), ethyl anion (20.9), acetyl radical (-51.1), acetyl cation (-332.8), acetyl anion (-90.7).

The relative enthalpies also make possible to show how the energy of reactants and products contribute to the heats of reactions. The heat of the hydrogen addition to ethylene, for example, has two components. These are the relative enthalpy of ethylene and that of the elemental form of hydrogen. These energies are evolving in the reaction and form the heat of reaction.

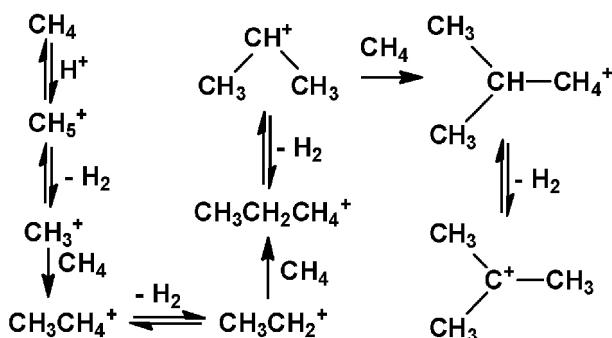
Szupersavak, metán és/vagy szén-monoxid reakcióinak in situ spektroszkópai követése

HORVÁTH István Tamás*

Department of Chemistry, City University of Hong Kong, Kowloon, Hong Kong

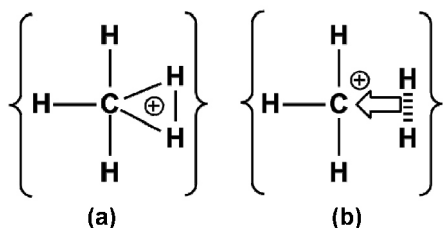
1. Bevezetés

Oláh György magyar származású amerikai Nobel-díjas kémikus egyik legfontosabb felismerése az volt, hogy a metán szupersavak jelenlétében lejátszódó reakciói során¹ elsők a metil karbónium kation, $[\text{CH}_5]^+$,² képződik, amely alacsony stabilitása következtében vagy deprotonálódik vagy molekuláris hidrogént veszít. Az utóbbi esetben képződő metil karbénium kation, $[\text{CH}_3]^+$, metánnal reagálva az etil karbónium kation, $[\text{CH}_3\text{CH}_4]^+$, kialakulását eredményezi. Hasonló reakciólépések és intermedierek képződése vezet az első stabil termék, a *t*-butil karbénium kation kialakulásához.³



1. ábra. A *t*-butil karbénium kation kialakulása metán szupersavak jelenlétében lejátszódó reakciója során.

A metil karbónium kation gáz fázisban való létezését és szerkezetét infravörös spektroszkópai módszerekkel^{4,5} és elméleti számításokkal⁶⁻⁹ tanulmányozták. A $[\text{CH}_5]^+$ ötös koordinációjú szénatomjához három hidrogén atom kételektronos-kétcépusos kötéssel és két hidrogén atom egy kételektronos-három-centrumos kötéssel kapcsolódik (2a. ábra). A metil karbénium kation és a molekuláris hidrogén kételek-tronos kötése közötti kölcsönhatás szintén magyarázhatja a spektroszkópia adatokat (2b. ábra).



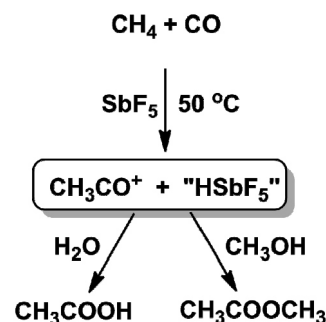
2. ábra. A metil karbónium kation két lehetséges szerkezete

2. Metán reakciója szupersavakban

A metil karbónium kation folyadék fázisban való létezését eddig még nem sikerült kísérletileg igazolni. A metán és $\text{HF}/\text{SbF}_5(1:1)$ szupersav reakciójában mi is csak a *t*-butil karbénium kationt tudtuk kimutatni.¹⁰ Ezzel szemben az ezerszer kisebb savasságú $\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5(1:1)$ mágikus sav esetén a *t*-butil karbénium kation mellett C_{3-6} karbénium kationok is képződnek, jelezve, hogy a sáverősség jelentősen befolyásolja az intermedierek és a termékek stabilitását. Fontos kiemelni, hogy a karbónium és karbénium kationok képződési mechanizmusának feltérképezése jelentősen hozzájárult a világűrben található szénhidrogének eredetének megértéséhez.¹¹

3. Metán és szén-monoxid reakciója szupersavakban

A földgáz szelektív és gazdaságos átalakítása a kémia egyik legizgalmasabb megoldásra váró kihívása. A lehetséges reakciók közül kiemelkedik a metán, szén-monoxid és SbF_5 reakciója, amelyet a Shell kutatói irtak le 1969-ben.¹² Az 50 $^\circ\text{C}$ -on végrehajtott reakció során az acilium ion, $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$, és a „ HSbF_5 ” szelektív keletkezését feltételezték,¹³ amelyet a vízzel vagy metanollal való feldolgozás során keletkező ecetsav vagy metilacetát képződése igazolt (3. ábra).

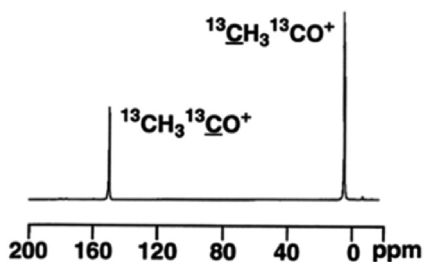


3. ábra. Metán és szén-monoxid reakciója SbF_5 -ben és a keletkező termék acilium ion reakciója vízzel és metanollal.

A metán és szén-monoxid alapú ecetsav gyártás természetesen sokkal olcsóbb lenne a napjainkban alkalmazott ródium vagy irídium katalizátorok jelenlétében végzett metanol karbonilezésnél.

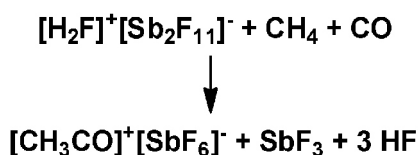
Nagy-nyomású NMR kísérleteinket zafír egykristályból és titán fejből készült csövekben végeztük.¹⁴ A metán és szén-monoxid reakciója mind a $\text{HF}/\text{SbF}_5(1:1)$ mind a $\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5(1:1)$ szupersavban az acilium ion kialakulásához vezetett (4. ábra).¹⁵

* HORVÁTH István Tamás. Tel.: (+852) 3442-7878; fax: (+852) 3442-0522 ; e-mail: istvan.t.horvath@cityu.edu.hk.

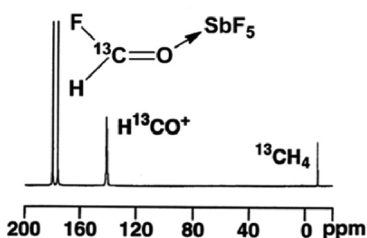


4. ábra. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: 15 mmol HF/SbF₅(1:1), 34 atm $^{13}\text{CH}_4$, 19 atm ^{13}CO , 80 óra 80 $^\circ\text{C}$ -on.

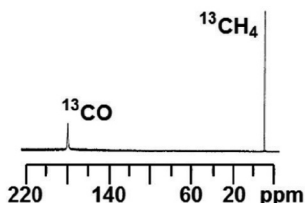
Az acilium ion keletkezése mellett SbF₃ és HF képződése is kimutatható volt, mely alapján a reakció stöchiometriája is meg lett határozva:



A két szupersavban történő reakciók között az a különbség, hogy az ezerszer savasabb HF/SbF₅(1:1) protonálja a szén-monoxidot és a formil kation, [HCO]⁺,¹⁶ egyensúlyban van a formil fluorid SbF₅ adduktjával (5. ábra). Ezzel szemben, a szén-monoxid nem protonálódik a HSO₃F/SbF₅(1:1) szupersavban és a formil fluorid SbF₅ addukt sem képződik (6. ábra).



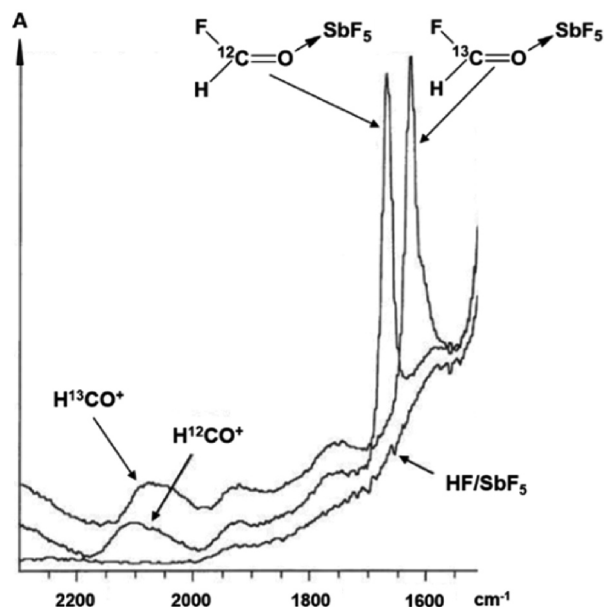
5. ábra. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: 15 mmol HF/SbF₅(1:1), 34 atm $^{13}\text{CH}_4$, 19 atm ^{13}CO , 25 $^\circ\text{C}$ -on.



6. ábra. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: 11.5 mmol HSO₃F/SbF₅(1:1), 3.5 mmol $^{13}\text{CH}_4$, 3.5 mmol ^{13}CO , 25 $^\circ\text{C}$ -on.

A formil kation kísérleti észlelése nem várt eredmény volt, mivel korábban csak a gáz fázisban volt megfigyelhető.^{17,18} A folyadék fázisban való létezésének alaposabb igazolására számos nagy-nyomású infravörös és NMR spektroszkópiai kísérletet végeztünk.¹⁶

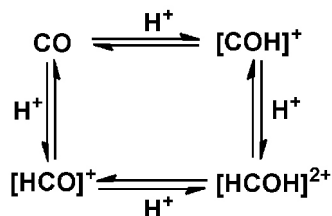
A HF/SbF₅(1:1) szupersav IR spektrumát a ReactIR 1000 készülékkel vettük fel (7. ábra). A 2000 cm⁻¹-től emelkedő alapvonalon kívül más sáv nem volt látható. Az oldat 28 atm szén-monoxid nyomás alá helyezése két új sáv megjelenését eredményezte. Amíg a 2110 cm⁻¹-nél észlelt széles sáv a formil kationhoz, addig az 1671 cm⁻¹-nél megjelent éles sáv a formil fluorid SbF₅ adduktjához volt rendelhető.



7. ábra. IR spektrumok 25 $^\circ\text{C}$ -on: HSO₃F/SbF₅(1:1) és N₂ (alsó), HSO₃F/SbF₅(1:1) és 28 atm ^{12}CO (középső), HSO₃F/SbF₅(1:1) és 28 atm ^{13}CO (felső).

A hozzárendelést megerősítette a kísérlet ^{13}CO -val történt megismétlése. A formil kation és a formil fluorid SbF₅ adduktjának sávjai a várt eltolódást mutatva, 2060 és 1629 cm⁻¹ hullámszám értékeknél jelentek meg.

Fontos kiemelni, hogy a [H¹³CO]⁺ ¹H-NMR jele 25 $^\circ\text{C}$ -on egy szinglet és a várt ¹H-¹³C csatolás nem észlelhető. Ez valószínűleg a CO, [HCO]⁺, [COH]⁺ és [HCOH]²⁺ között lejátszódó gyors egyensúlyi folyamatok eredménye.¹⁶



A metán és szén-monoxid szupersavban lejátszódó reakció magas szelektivitása azzal magyarázható, hogy az acilium kation protonnal vagy más karbónium vagy karbénium kationokkal való reakciója nem kedvezményezett. Noha egy pozitív töltésű intermedier, nem elég elektrofil ahhoz, hogy a metánnal reakcióba lépjen.

4. Személyes emlékek

Oláh Györggyel 1980-as évek elejétől voltam kapcsolatban és gyakran találkoztunk konferenciákon. Beszélgetéseink a kémiáról hetekre elláttak gondolatokkal és a világról alkotott véleménye is maradandó nyomokat hagyott. Segítőkészsége és mindeki irányába megmutatózó kedvessége híres volt. Emberként és tudósként is örök példa marad valamennyiünk számára.

Hivatkozások

1. Olah, G. A.; Schlosberg, R. H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2726 – 2728. <https://doi.org/10.1021/ja01012a066>
2. Tal'roze, V. L.; Lyubimova, A. K. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1952**, *86*, 909 – 912.
3. Olah, G. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 808 – 820. <https://doi.org/10.1021/ja00758a020>
4. White, E. T.; Tang, J.; Oka, T. *Science* **1999**, *284*, 135 – 137. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.135>
5. Asvany, O.; Yamada, K. M. T.; Brunken, S.; Potapov, A.; Schlemmer, S. *Science*, **2015**, *347*, 1346 – 1349. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3304>
6. Marx, D.; Parrinello, M.; *Nature* **1995**, *375*, 216 – 218. <https://doi.org/10.1038/375216a0>
7. Schreiner, P. R.; Kim, S.-J.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3716 – 3720. <https://doi.org/10.1063/1.466147>
8. Scuseria, G. E. *Nature* **1993**, *366*, 512 – 513. <https://doi.org/10.1038/366512a0>
9. Muller, H.; Kutzelnigg, W.; Noga, J.; Klopper, W. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 1863 – 1869. <https://doi.org/10.1063/1.473340>

5. Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani John A. Gladysz-nak és Peter de Rege-nek a több éves együttműködésükért. Köszönöm az Exxon Corporate Research (Annandale, New Jersey, USA) és az Amerikai Tudományos Alap (National Science Foundation, Washington DC, USA, CHE9401572) támogatását.

10. de Rege, P. J. F.; Gladysz, J. A.; Horváth, I. T. Abstracts of Papers of the ACS (Part 1, 203-INOR), 1998, 215, U761-U761.
11. Smith, D.; Adams, N. G. *Astrophys. J.* **1978**, *220*, L78 – L92. <https://doi.org/10.1086/182642>
12. Hogveen, H.; Lukas, J.; Roobek, C. F. *Chem. Commun.* **1969**, 920-921. <https://doi.org/10.1039/C29690000920>
13. Hogveen, H. *Rec. Trav. Chim.* **1967**, *86*, 809 – 815. <https://doi.org/10.1002/recl.19670860803>
14. Horváth, I. T.; Ponce, E. C. *Rev. Sci. Instrum.* **1991**, *62*, 1104 – 1105. <https://doi.org/10.1063/1.1142016>
15. de Rege, P. J. F.; Gladysz, J. A.; Horváth, I. T. *Adv. Synth. & Cat.* **2002**, *344*, 1059 – 1062. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200212\)344](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200212)344)
16. de Rege, P. J. F.; Gladysz, J. A.; Horváth, I. T. *Science* **1997**, *276*, 776 – 779. <https://doi.org/10.1126/science.276.5313.776>
17. Woods, R. C.; Dixon, T. A.; Saykally, R. A.; Szanto, P. G. *Phys. Rev. Lett.* **1975**, *35*, 1269 – 1272. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.35.1269>
18. Amano, T. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 3595 – 3599. <https://doi.org/10.1063/1.446216>

Monitoring the reactions of superacids, methane and/or carbon monoxide by in situ spectroscopy

The reaction of alkanes with superacids, including the roles of carbonium and carbenium cations, was perhaps the most important discovery of Prof. George A. Olah, the late Hungarian-American Noble laureate. The reaction of methane with HSF/SbF₅(1:1) or HSO₃F/SbF₅(1:1) starts with the protonation of CH₄ to results in the methyl carbonium cation, [CH₅]⁺, which either eliminate a proton or a molecular hydrogen. In the latter case, the resulting methyl carbenium ion, [CH₃]⁺, reacts with CH₄ to yield the ethyl carbonium cation. The elimination of hydrogen from [CH₃CH₄]⁺ results in the ethyl carbenium cation, which reacts with methane to yield the *normal*-propyl carbonium cation. [(CH₃CH₂CH₄)⁺ eliminates molecular hydrogen to form *iso*-propyl carbenium cation. After the reaction of [(CH₃)₂CH]⁺ with methane, the product *sec*-butyl carbonium cation loses molecular hydrogen to yield the *tert*-butyl carbenium cation, the first stable product in the superacid HSO₃F/SbF₅(1:1).

We have confirmed these results by recording a high-pressure ¹³C{¹H}-NMR of a solution of 12.5 mmol HF/SbF₅(1:1) under 23.5 atm ¹³C-methane heated at 80 °C for 16 hours. The two peaks at 335 and 42 ppm can be assigned to the carbon atoms of the carbenium cation and the

three methyl groups, respectively. In the case of the 1000 times less acidic HSO₃F/SbF₅(1:1), besides the presence of the *tert*-butyl carbenium cation, a series of C₃₋₆ carbenium cations formed, indicating that the acidity of the superacids has a major effect on the stability of the intermediates and products.

The mechanistic aspects of the chemistry of methane and other hydrocarbons in superacids have contributed significantly to the understanding of some of the most important acid catalyzed petrochemical processes in refineries as well as the origin of hydrocarbons in the universe.

When HF/SbF₅(1:1) or HSO₃F/SbF₅(1:1) were treated with 34 bar of ¹³C-methane and 19 bar ¹³C-carbon monoxide in a single crystal sapphire high-pressure NMR tube at 80 °C for 80 hours, the formation of acylium cation, [CH₃CO]⁺[SbF₆]⁻, SbF₃ and HF were observed. The acylium cation was identified by both NMR (¹³C peaks at 149 and 1 ppm) and IR (bands at 1618 and 662 cm⁻¹). The presence of side product SbF₃ was confirmed by the IR bands at 619 and 575 cm⁻¹. The *in situ* NMR has revealed the transient formation of the formyl cation, [HCO]⁺[SbF₆]⁻ and the SbF₅ adduct of

formyl fluoride, $\text{H(F)C=O} \rightarrow \text{SbF}_5$, immediately after the pressurization of the NMR tube with methane and carbon monoxide, even before heating the reaction mixture.

Accordingly, superacid HF/SbF_5 (1:1) reacts with ^{13}C -carbon monoxide at room temperature to yield formyl cation, $[\text{HCO}]^+ [\text{SbF}_6]^-$ (^{13}C at 149 ppm) and the SbF_5 adduct of formyl fluoride, $\text{H(F)C=O} \rightarrow \text{SbF}_5$ (^{13}C at 179 ppm). It should be noted that the ^1H -NMR signal of the $[\text{HCO}]^+ [\text{SbF}_6]^-$ is a singlet and the expected ^1H - ^{13}C coupling was not observable. This is probably due to the fast equilibria between CO , $[\text{HCO}]^+$, $[\text{COH}]^+$ and $[\text{HCOH}]^{2+}$. These results were confirmed by monitoring the reaction with high-pressure infrared measurements using the ReactIR 1000 System (ASI Applied System Inc.). It should be noted that the 1000 times less acidic $\text{HSO}_3\text{F/SbF}_5$ (1:1) did not

protonate the dissolved carbon monoxide (NMR: ^{13}C at 184 ppm), indicating the importance of the strength of the acid.

The carbonylation of methane with carbon monoxide in superacid $[\text{H}_2\text{F}]^+ [\text{Sb}_2\text{F}_{11}]^-$ leads to the exclusive formation of the acylium cation, $[\text{CH}_3\text{CO}]^+ [\text{SbF}_6]^-$, the primary activation product, antimony trifluoride, SbF_3 and three equivalents of hydrogen fluoride, HF . Thus, the electrophilic activation of methane leads to a cationic species, which is protected from further electrophilic activation. In addition, the acylium cation is not electrophilic enough to activate either methane or carbon monoxide. This approach therefore successfully combines full protection of the initial product from the species activating methane and fine-tuning the reactivity of the initial product resulting in total control of selectivity.

Hogyan befolyásolja a primer szerkezet elágazó láncú polipeptidek* térszerkezetét és konjugátumaik funkcionális tulajdonságait?

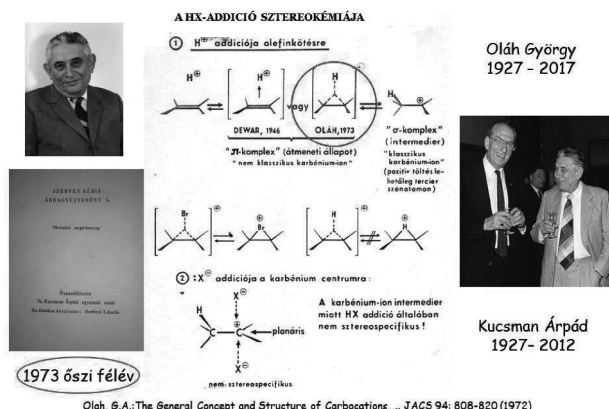
HUDECZ Ferenc^{a,b}

^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

Oláh György professzor nevével először a Szerves kémia előadáson találkoztam. Az ELTE TTK vegyész szakos hallgatójaként a II. év első félévében került sor a Szerves kémia tárgy (heti 4 óra) előadásaira. 1973 őszén Kucsman Árpád professzor, a főkéllégium előadója az addíciós reakciók mechanizmusát elemezve mutatta be azt az eredményt, amelyet Dr. G. A. Olah nem sokkal előbb 1972-ben közölt (JACS 94: 808-820) és amely jelentős mértékben megalapozta a Nobel-díjat (1994). A 70-es évek szerves előadásai, az előadó törekvéseinek megfelelően, a szakmai minőség és a teljesítmény elismerése jegyében szóltak hozzánk. Később személyesen is találkoztam az MTA tiszteleti tagjával és őrzöm a metanol-gazdasággal foglalkozó, magyarul 2007-ben megjelent kötetének egy dedikált példányát.



A biológiailag aktív elágazó láncú polimer polipeptidek kutatásának jelentős hazai hagyományai vannak az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban. Sela és munkatársai 60-as években közölt inspiráló eredményei¹ és Szekerke Mária munkássága² nyomán a kutatócsoport az 1970-es évektől foglalkozik polilizin gerincű elágazó polipeptidek szintézisével, szerkezeti (kémiai) és funkcionális (biológiai) jellemzésével.

Az elmúlt évtizedekben közel 50 tagú új vegyületcsalád együtttest állítottunk elő. A polipeptidek közös tulajdonsága, hogy bennük egy átlagosan 100-150, esetenként 200 lizin egységből álló polimer "gerinchez", a poli[L-Lys] homopolipeptidhez ugyancsak aminosavakból álló "oldalláncok" kapcsolódnak. Ezek az oldalláncok átlagosan 1-6 aminosavat tartalmaznak, egy, kettő vagy háromféle aminosavból épülnek fel és eltérnek egymástól az aminosav sorrend tekintetében is. Az oldalláncok a lizin egységek -amino csoportján egy rövid, 3-4 aminosavból álló oligo(DL-Ala) vagy oligo(DL-Ser) szakaszt és/vagy egy vagy kétféle optikailag aktív (L- vagy D-konfigurációjú) aminosavat (X és/vagy U) tartalmaznak. Az X és U aminosav megválasztásával létre lehetett hozni különböző töltésű, töltéssűrűségű, hidrofil/ hidrofób karakterű vegyületeket.³⁻¹⁶

Az MTA Kémiai Tudományok osztálya Oláh György emlékülésén (Budapest, 2017. május 3.) elhangzott előadás alapján készült jelen össze-foglaló áttekintést nyújt e vegyületek szintézisének stratégiájáról, főbb lépéseiről és három különböző elágazó láncú vegyületcsoport tanulmányozása során megfigyelt összefüggésekről. Példákon keresztül bemutatja, hogy a polipeptidek primer szerkezete (az aminosavösszetétel, az oldalláncok felépítése, a vegyület töltésviszonyai) miként befolyásolja az oldatbeli konformációt, az *in vitro* citotoxicitás mértékét, valamint a biodisztribúció egy elemének (jelenlét a vérkeringésben) jellemzőit. További tájékozódást nyújthatnak a korábban közölt összefoglaló cikkek^{5,10,14} és az eredeti közlemények, amelyeket az irodalomjegyzék sorol fel.

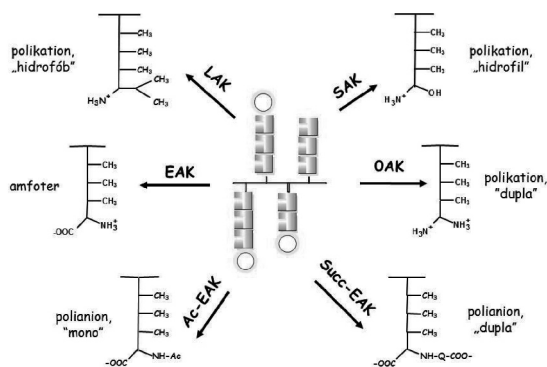
Terjedelmi okok miatt e szöveg nem tér ki a szerkezet-hatás összefüggések teljes körének bemutatására, ezért csak utalhatunk arra, hogy az oldalláncok felépítése, különösen a láncvégi aminosavrész hidrofobicitása, a molekula töltésviszonyai és az oldatbeli konformáció meghatározóak a polipeptid foszfolipid modelmembránon kifejtett aktivitásában.¹⁷⁻²¹ Dr. Rajnavölgyi Éva (ELTE Immunológia Tanszék) kutatásai alapján bizonyítást nyert, hogy állatkísérletekben az oldallánc aminosav összetétele, az oldalláncvégi, optikailag aktív aminosav konfigurációja

* Az elágazó láncú polipeptidek elnevezésénél a megfelelő szabályokat [IUPAC-IUB, 1984] alkalmaztuk. Az m index az oligo-DL-alanin láncok átlagos hosszát adja meg (pl. m = 3), az i pedig az X aminosav átlagos szubsztitúció fokát jelzi (i ??1). A vegyületek nevének rövidítésénél az aminosavak egybetűs kódját alkalmaztuk, azaz K = lizin, A = ala-nin, X = az oldalláncban szereplő aminosav. [IUPAC-IUB Commission on Biomedical Nomenclature. Eur. J. Biochem. 138, 9-37 (1984)].

jelentősen befolyásolja a polipeptidek immunválaszt kiváló képességét, az immunreakció sajátosságait. ²²⁻²⁴ Dr. Gaál Dezső (Országos Onkológiai Intézet) vizsgálatai szerint szerkezetüktől függően modulálják sejtes immungének által indukált immunválaszt, ellensúlyozni képesek tumorelles kemoterápiás szerek (pl. vinkrisztin) vagy radioaktív sugárzás *in vivo* immunszuppresszív hatását. ²⁵⁻²⁷

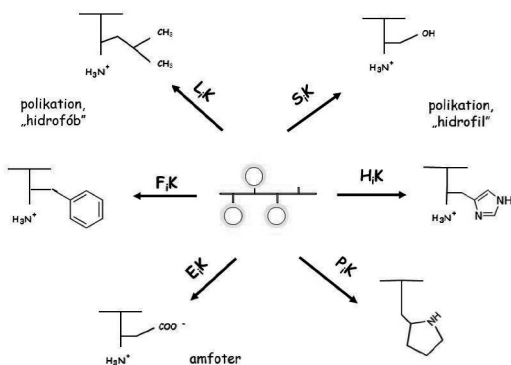
2. Az elágazó láncú polilizin gerincű polipeptidek szintézise, primer szerkezete és jellemzése

A tárgyalt vegyületek három csoportjának vázlatos szerkezetét és egyes reprezentánsokat mutatja be az első három ábra (1-3. ábra). A poli[Lys(X_i -DL-Ala $_m$)]* (továbbiakban XAK) vegyületek csoportjában a poli[Lys] polimer polipeptidhez rövid oligo(DL-Ala) lánc kapcsolódik -amid kötéssel és annak *N*-terminálisán (-amid kötés révén) helyezkedik el az *X* aminosav illetve acilezett (pl. Ac-Glu, Suc-Glu vagy Mal-Glu) származéka (1. ábra).



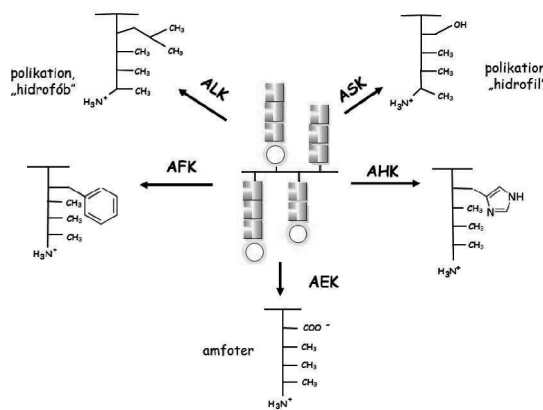
1. Ábra. A poli[Lys(X_i -DL-Ala $_m$)] (továbbiakban XAK) vegyületek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ és $X =$ (D)Leu, Ile, Nle, Val, (D)Phe, (D)Tyr, Pro, (D)His, (D)Lys, Arg, Orn, Ser, Thr, (D)Glu, Ac-Glu, Suc-AK, Suc-Glu vagy Mal-Glu.

Az *X* aminosavat tartalmazó poli[Lys(X_i)] (továbbiakban X_iK) típusú polipeptidekben az oldallánc rövid, csupán egyetlen *X* aminosavból áll (2. ábra), amelyet -savamid kötés rögzít a poli[Lys] gerinchez.



2. Ábra. A poli[Lys(X_i)] (továbbiakban X_iK) vegyületek, ahol $i < 1$ és $X =$ (D)Glu, (D)Leu, (D)Phe, (D)Ala, Ile, Pro, His, Ser

Az XAK vegyületekkel azonos aminosavakat tartalmazó, de fordított szekvenciájú oldalláncokkal rendelkeznek a poli[Lys(DL-Ala $_m$ X_i)] (továbbiakban AXK) csoport tagjai (3. ábra).

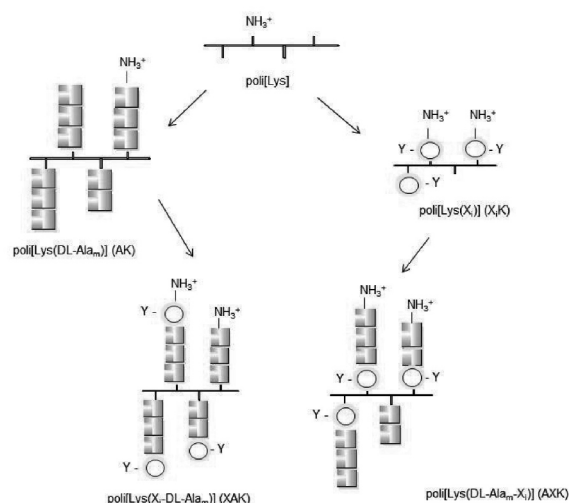


3. Ábra. A poli[Lys(DL-Ala $_m$ X_i)] (továbbiakban AXK) vegyületek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ és $X =$ (D)Leu, Phe, Pro, His, Ser, (D)Glu.

Említést érdemel, bár ebben az összefoglalóban nem kerül részletes tárgyalásra, hogy készültek az oldalláncvégeken Lys-Lys, Glu-Glu vagy Tyr-Tyr dipeptidet illetve átlagosan három aminosavból Lys vagy Glu peptidszakaszt tartalmazó variációk is.

A Kutatócsoportban az évek során a kidolgozott és optimalizált szintézis stratégiát, annak gondolatmenetét mutatja be a 4. ábra.

A poli[L-Lys] polipeptidláncot L-Lys(Z)-NCA dietilamin iniciált polimerizációjával előállítottuk elő. Az *N*-karboxi anhidrid szintézise L-Lys(Z)-OH származék és korábban foszgén, ^{3,4} majd trifoszgén felhasználásával, optimalizált körülmények kimunkálásával valósult meg. ¹⁶



4. Ábra. A poli[Lys(X_i -DL-Ala $_m$)] (XAK), a poli[Lys(X_i)] (X_iK) és a poli[Lys(X_i -DL-Ala $_m$)] (AXK) vegyületek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$. szintézisének stratégiája.

Az XAK típusú polipeptidek előállításakor először eltávolítottuk az N-Z védőcsoportokat (HBr/jégecet), majd a poli[L-Lys] szabad N-amino csoportjai reagáltak DL-Ala NCA-val úgy, hogy átlagosan 3-4, esetenként hosszabb (6-9) aminosavból álló oligo(DL-Ala) oldalláncok jönnek létre. Az így kialakított poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK) oldalláncok N-terminálisához konjugáltuk a védett X aminosavat aktív észteres kapcsolással HOBt kapcsolószert jelenlétében.^{3,4,11} Az Arg tartalmú polipeptideknél a guanidino-NO₂ védőcsoport szelektív hasítására új módszer kidolgozására is sor került: NaBH₄ segítségével, réz komplex katalizátor jelenlétében.¹⁶ A védőcsoportoktól mentes Glu tartalmú polipeptid acilezésével állítottunk elő polianionos (Ac-EAK, Suc-EAK, Mal-EAK) származékokat.^{9, 15}

Az X_iK típusú polipeptidek szintézisének, N-Z védőcsoport eltávolítását követően a polilizin N-amino csoportjaihoz – az N-amino csoporton és szükség esetén az X aminosav oldalláncán (pl. Glu -COOH csoport) védett – aminosavat [pl. Z-Glu(OBzl)] kapcsolunk aktív észteres módszerrel, majd a védőcsoport(ka)t eltávolítottuk HBr/jégecet kezeléssel.^{6-8,11}

Ez a polipeptid (X_iK) szolgált iniciátorként az AXK típusú polimer polipeptidek szintéziséhez, amikor N^α-karboxi-DL-Ala anhidrid (DL-Ala NCA) felhasználásával 3-4 aminosavból álló oligo(DL-Ala) oldalláncot alakítottunk ki (4.ábra).^{6-8, 11}

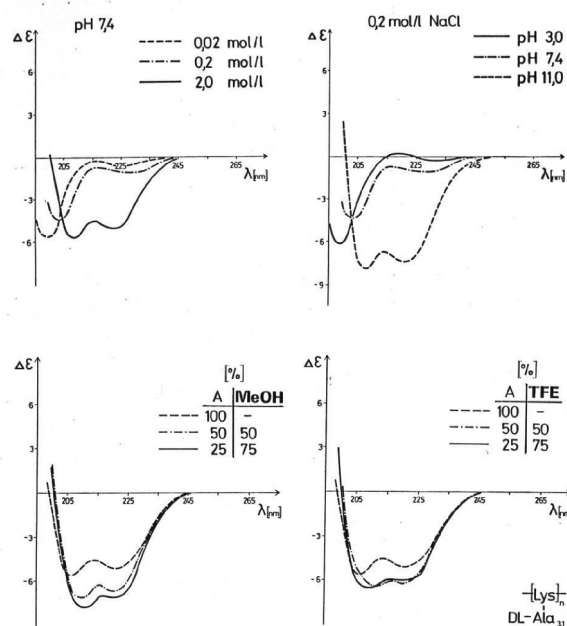
Megjegyzendő, hogy sor került SK és XSK (ahol X = Leu vagy Glu) típusú polipeptidek előállítására is. Ekkor a poli[L-Lys] N-amino csoportjai DL-Ala NCA helyett N^α-Z-DL-Ser(Bzl) anhidriddel reagáltak úgy, hogy a kívánt hosszúságú oligo(Ser) oldalláncok jönnek létre. A védett poli[Lys(DL-Ser_m)] (SK) polipeptid N-amino csoportjaihoz ezután került sor az X aminosav megfelelő származékának kapcsolására, majd a benzil-éter védőcsoportok lehasítására.¹¹⁻¹³

Az oldalláncok összetételének, az aminosavak konfigurációjának (L/D) módszeres változtatásával egymással rokon, de kisebb-nagyobb mértékben eltérő szerkezettel (pl. töltés, hidrofilitás) jellemezhető polimer polipeptidek kerültek előállításra (1-3. ábrák).¹⁴⁻¹⁶ A primer szerkezet és a méret minden korábbinál pontosabb leírása során meghatározták a polipeptidek méreteloszlását (szedimentációs analízis, géelpermeációs kromatográfia, újabban tömegspektrometria.²⁸⁻³⁰) és összetételét (aminosavanalízis és végcsoportanalízis), az oldalláncok hosszúság-eloszlását és enantiomer-összetételét.³¹⁻³³

3. Térszerkezet - az oldatbeli konformáció jellemzése

A polimer polipeptidek konformációs tulajdonságait cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiával jellemeztük. Az első oldatbeli térszerkezet vizsgálatokra Dr. Karel Blaha kutatócsoportjában, Prágában (Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czechoslovak Academy of Sciences) került sor.³⁴

A módszer nagy előnye, hogy segítségével érzékenyen detektálható a környezeti tényezők (pH, ionerősség, oldószert polaritása, hőmérséklet stb.) konformációt befolyásoló hatása. A polipeptidek CD spektrumait különböző kémhatású [savas (pH~3), közel semleges (pH~7,4), bázikus (pH~12)], ionerősségű (0,02, 0,2, 2,0 M NaCl) illetve alkohol tartalmú (TFE illetve MeOH, 100%, 75%, 50%), c = 0,5-1,0 mg/cm³ koncentrációjú oldószerekben. A [θ]_{MR} értékeket a főlánc egy lizin egységére vonatkoztatva állapítottuk meg beleértve a teljes oldalláncot. Példaként az AK polipeptid – különböző körülmények között felvett – spektrumait mutatja be az 5. ábra.

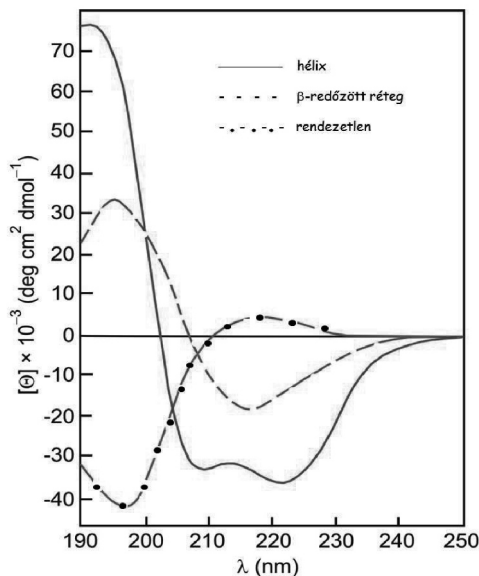


5. Ábra. A poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK) polipeptid, ahol m ~ 3-4 CD spektrumai különböző ionerősségű (0.02 M, 0.2 M, 2.0 M NaCl), kémhatású (pH 3, 7.4 vagy 11) és alkohol tartalmú vizes oldatban

A környezeti hatások feltérképezése lehetővé teszi a polipeptid konformációjának jellemzését, az elsődleges szerkezet és a térszerkezet közötti összefüggések tanulmányozását. Összehasonlító elemzésekből következtetéseket vontunk le a töltés, a hidropátia tulajdonságok konformációt befolyásoló hatására vonatkozóan.^{5-8, 10-14, 16, 34-36}

A spektrumok interpretációja a lineáris homopolimer polipeptidek, elsősorban a poli[L-Lys] spektrumán alapul (6. ábra).^{37,38} Az -helikális szerkezet három abszorpciós maximummal jellemezhető: negatív sáv (= 222-224 nm), amely az n- * átmenethez rendelhető, azonos intenzitású negatív sáv (= 206-208 nm) és egy pozitív sáv a (= 191 nm), amelyek a - * átmenethez tartoznak. Az n- * sáv intenzitása csak kis mértékben függ a helikális szakasz hosszától, míg a - * sáv páros intenzitása erősen függ a szakaszt alkotó aminosavak számától. A rendezetlen konformáció spektruma, vizes, sómentes oldatokban egy gyenge pozitív maximumot (= 217-218 nm), és egy

intenzív negatív maximumot ($\lambda = 196-198$ nm) mutat, nagy sókoncentráció esetén egy gyenge ($\lambda = 220-225$ nm) és egy erős negatív maximum ($\lambda = 190-205$ nm) észlelhető. A β -szerkezet spektruma egy negatív maximum ($\lambda \sim 215$ nm) és egy intenzívebb pozitív maximum ($\lambda \sim 205$ nm) jellemzi.

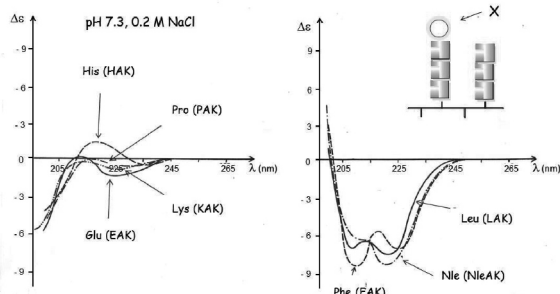


6. Ábra. A poli[L-Lys] CD spektrumai és a görbék értelmezése^{37,38}

Az alábbiakban példák segítségével bemutatásra kerül a) miként befolyásolja az X aminosav mineműsége és annak pozíciója az oldatbeli 3D szerkezetet, b) milyen jellemző struktúrák jöhetnek létre a fiziológiás körülmények között (pH 7,4, 0,2 M NaCl).

2.1 Az oldallánc N-terminálisán elhelyezkedő X aminosav mineműségének szerepe

A DL-Ala_m (AK) illetve X-DL-Ala_m (XAK) oligopeptid oldalláncok N-terminálisán elhelyezkedő aminosavak közös sajátossága (a Pro kivételével), hogy -NH₂ csoportot tartalmaznak. Ennek következtében e vegyületek savas (pH ~3) és közel semleges (pH ~7,4) körülmények között pozitív töltésűek, míg bázikus oldatban (pH ~12) nem viselnek töltést. Ez magyarázhatja azt a megfigyelést, amely szerint a vizes oldat pH értékének növelése a rendezett térszerkezet kialakulásának kedvez.



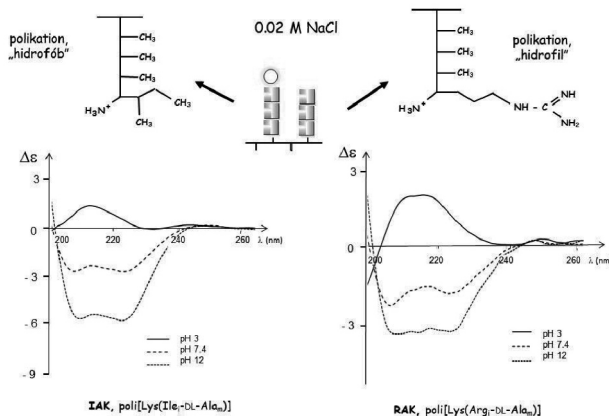
7. Ábra. A poli[Lys(X_i-DL-Ala_m)] vegyületek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ és X = His, Lys, Glu, Pro illetve Leu, Nle, vagy Phe CD spektruma közel fiziológiás ionerősségű (0,2 M NaCl) és kémhatású (pH 7,4) vizes oldatban.

Az ionerősség emelése elősegíti a polipeptid rendezett, döntően α -helikális konformációjának kialakulását (6. ábra). Fehérjékre leírt irodalmi adatok szerint a TFE megjelenése a vizes oldatban a rendeződésnek kedvez. Adataink ezt megerősítették a szintetikus polipeptidek vonatkozásában és bizonyítást nyert, hogy e sajátossággal rendelkeznek más alkohol (pl. MeOH) is.³⁴⁻³⁶

A kísérletek azt mutatták, hogy a közel fiziológiás (pH ~7,4, 0,2 M NaCl) oldatban az aminosavoldalláncban töltéssel bíró N-terminális aminosavak (X = His, Lys, Orn, Glu) jelenléte rendezetlen térbeli elrendeződést eredményez (7. ábra). Ugyanakkor a hidrofób aminosav-oldalláncú aminosavak karakterétől (lineáris, elágazó, aromás) függő mértékben, az X = Leu, Ile, Nle, Val, Phe, Tyr tartalmú polipeptidek alapvetően rendezett konformációt vesznek fel (7. ábra).^{16, 34-36} Fontos az a megfigyelés is, amely szerint Ser vagy Thr tartalmú polipeptidek (SAK, TAK) CD spektrumai részben rendezett konformációra illetve a rendezett és rendezetlen konformerek elegyére utalnak.¹¹

Érdeemes felhívni a figyelmet arra, hogy – fenti körülmények között – a Leu (LAK), Ile (IAK), Nle (NleAK) vagy Val (VAK) jelenléte egymáshoz hasonló CD spektrumokat eredményez, de esetenként a kimutatható konformerek elegye eltérő összetételű lehet. Például, a Val tartalmú polipeptid (VAK) részben α -hélix és részben β -kanyar konformert hoz létre, míg a Nle tartalmú vegyület (NleAK) CD spektrumában a β -kanyar konformer és rendezetlen szerkezet mutatható ki. A különbség értelmezésénél az alkil oldalláncok különbözősége, a hidrofób kölcsönhatás erőssége játszhat szerepet.¹⁶

Újabb eredményeink arra is utalnak, hogy rendezett konformáció létrehozható kationos oldalláncú (X = Arg) aminosav beépítésével (RAK) is. A hidrofób oldalláncú Ile (IAK) és a guanidino csoportot tartalmazó Arg (RAK) CD spektrumainak összevetése azonos körülmények között (8. ábra) jelzi, hogy a pH változása a lúgos tartomány irányába (pH 3 - pH 7,4 - pH 12) mindkét elágazó láncú polipeptid esetében a rendezett konformáció domináns jelenlétét eredményezi.¹⁶

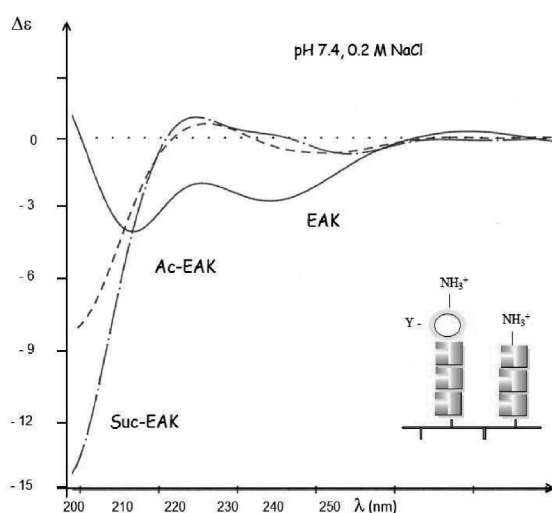


8. Ábra. A poli[Lys(X_i-DL-Ala_m)] X = Ile (IAK) és X = Arg (RAK) polipeptidek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ CD spektrumai különböző kémhatású (pH 3, 7,4 vagy 12), 0,02 M NaCl ionerősségű vizes oldatban.

Kiemelést érdemel, hogy az arginin tartalmú polipeptid (RAK) CD spektrumai - meglepő módon - az *N*-terminálison hidrofób oldalláncú izoleucint tartalmazó vegyület (IAK) spektrumával mutat hasonlóságot és nem a szintén kationos, láncvégén Lys aminosavat tartalmazó polipeptiddel (KAK) (lásd 7. és 8. ábra).

Megállapítható tehát, hogy a vizsgált kationos, elágazó láncú, XAK típusú, polipeptidek esetében mind a magasabb pH érték (savas vs bázikus), mind a növekvő ionerősség a rendezett, jellemzően helikális szerkezet kialakulásához vezet. Az oldalláncvégi $-NH_2$ csoportok csökkenő protonáltsága, illetve az növekvő ionkoncentráció „árnyékoló” képessége rendezett szerkezetet alakít ki.

Ha az *N*-terminális X pozícióban levő glutaminsavat acetilezzük (Ac-EAK) vagy szukcinilezzük (Suc-Glu) – különböző töltéssűrűségű – polianionos vegyületekhez jutunk.^{9, 15} Az azonos körülmények között rögzített CD spektrumok (9. ábra) jelzik, hogy míg az amfoter sajátosságú EAK görbéje rendezettségére utal, a csak negatív töltést hordozó származékokra a rendezetlenségre jellemző. Ez értelmezhető a monomer egységenként egy (Ac-EAK) illetve két (Suc-EAK) negatív töltés taszító hatásával.

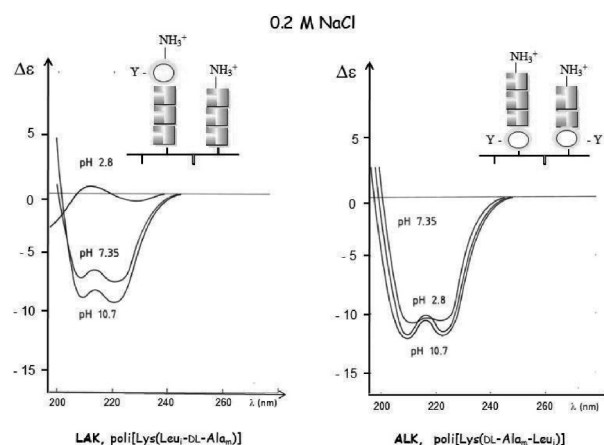


9. Ábra. A poli[Lys(X_i -DL-Ala $_m$)] $X =$ Glu (EAK), Ac-Glu (Ac-EAK) és Suc-Glu (Suc-EAK) polipeptidek, ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ CD spektrumai vizes oldatban (pH 7.4, 0,2 M NaCl).

Összegezve megállapítható, hogy az XAK típusú elágazó láncú polipeptidek oldatban rendezett konformációt hozhatnak létre. Ennek hátterében lehet az oldallánc végi X-aminosavak között fellépő intramolekuláris ionos (pl. Arg, Glu), hidrofób (pl. Leu, Nle), valamint a H-híd kölcsönhatás (pl. Ser, Thr). A jelenség értelmezése az oldalláncok közötti kölcsönhatások kombinációjához és ezek erősségéhez köthető. Ennek felismerése lehetővé teszi az adott körülmények között kívánatos konformációjú vegyület tervezését.^{5,10, 14, 16, 34-36}

2.2 Az oldalláncban elhelyezkedő X aminosav pozíciójának szerepe

Az X aminosav oldalláncban elfoglalt helye befolyásolhatja a térszerkezetet. Ennek vizsgálatára a fenti módszertan szerint felvett CD spektrumok összehasonlító elemzése történt meg. Az XAK és AXK típusú polipeptid párok ($X =$ Leu vagy Phe) esetében azt tapasztalható, hogy a rendezett konformáció kialakulásának körülményeit az X aminosav oldallánc milyensége és az oligopeptid oldalláncban elfoglalt helye határozza meg. Például Leu kapcsolódása közvetlenül a polilizin gerinc -amino csoportjához (ALK) rendezett -hélix)

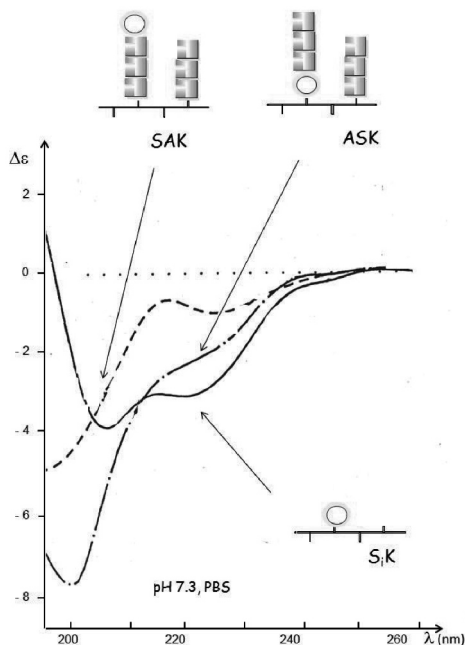


10. Ábra. A poli[Lys(Leu-DL-Ala $_m$)] (LAK) és a poli[Lys(DL-Ala $_m$ -Leu $_i$)] (ALK) polipeptid, ahol ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ CD spektrumai különböző kémhatású (pH 3, 7.4, 10,7), 0,2 M NaCl tartalmú vizes oldatban

konformációhoz vezet savas, alacsony ionerősségű 0.02 M NaCl oldatban, míg a Leu jelenléte az oligopeptid oldallánc *N*-terminálisán (LAK) – azonos körülmények között – rendezetlen térszerkezetet eredményez (10. ábra).

Érdeemes megjegyezni, hogy ez a markáns különbség lényegében eltűnik, ha az oldat pH értékét emelik. Semleges vagy bázikus oldatban mindkét polipeptid kifejezetten rendezett konformációra utaló CD spektrumot mutat (10. ábra). Hasonló viselkedésműködés volt tapasztalható az FAK vs AFK polipeptid pár esetében (pH 3.0, 0.02 M NaCl).⁶

Az SAK és ASK polipeptidek oldallánci protonáltak savas (pH 2.1, 0.02 M NaCl) vizes oldatban és mindkét vegyület konformációja rendezetlen. A pH emelésére (pH 7.2) egyformán reagálnak és részben rendezett konformáció jelenik meg. Ugyanakkor az ionerősség növelése (0.2 M NaCl) és/vagy a pH további emelése – szemben az ASK polipeptiddel – az SAK polipeptid esetében markáns hélix-tartalom (rendezettség) növekedésével járt (11. ábra).



11. Ábra. A poli[Lys(Ser_i-DL-Ala_m)] (SAK), a poli[Lys(DL-Ala_m-Ser_i)] (ASK) polipeptid és a poli[Lys(Ser_i)] (S_iK), ahol ahol $i < 1$, $m \sim 3-4$ CD spektrumai (pH 7.4) 0.2 M NaCl tartalmú vizes oldatban.

Ez arra utalhat, hogy a polilizin gerinchez közeli pozícióban a Ser jelenléte kevésbé segíti elő a rendezett konformáció kialakulását, míg a távolabbi (az oligopeptid oldallánc *N*-terminálisán) pozíció markáns rendezettséghez vezet.^{11,12} Ezt az interpretációt finomítja az SAK, ASK és S_iK polipeptidek fiziológias körülmények között felvett CD spektrumainak összehasonlító elemzése (11. ábra). Az S_iK polipeptid spektrumának lefutása arra utal, hogy a vegyület jelentős mértékben rendezett. A rendezettség kialakításában szerepet játszó (az OH csoport jelenlétével összefüggő) H-híd kötés markáns hatását „lerontja” a Ser aminosavhoz (S_iK) kapcsolt oligo(DL-Ala) oldallánc.¹²

A Glu tartalmú polipeptidek ECD spektrumainak összehasonlítása arra utal, hogy a glutaminsav jelenléte a polilizin gerinc közvetlenül kapcsolva (E_iK) savas kémhatású oldatban (pH 2) már alacsony ionerősség esetén (0.02 M NaCl) részleges rendezettséget eredményez, amelynek mértéke nő az ionerősség növelésével (0.2 illetve 2.0 M NaCl). Az oligo(DL-Ala) oldallánccal kiegészített polipeptid (AEK) ezzel ellentétben csak magasabb ionerősség (0.2 M NaCl, pH 2.1) esetén mutat részleges rendezettséget. Ugyanakkor az oldallánc *N*-terminálisán szereplő Glu (EAK) a teljes pH tartományban (1.1 – 9.7) rendezetlen (0.2 M NaCl oldatban) és csak a legmagasabb ionerősség (2.0 M NaCl) képes rendezettséget kiváltani.

Az amfoter EAK és AEK (valamint az E_iK) polipeptidek oldalláncai töltést viselnek a teljes pH tartományban. Savas közegben az -amino csoportok protonáltak, míg bázikus közegben a -karboxil csoportok viselnek negatív töltést. Vizes oldatban, a körülmények (pH és ionerősség) térszerkezet befolyásoló hatása az -amino és a -karboxil

csoportok közötti ionos kölcsönhatás létrejöttével lehet összefüggésben. Ezen ionos kölcsönhatás pedig jelentős mértékben attól függ, hogy a polipeptid oldalláncban a Glu aminosav (-karboxil) térben hol helyezkedik el: közelebb (EAK) vagy távolabbi (AEK) a polipeptid oldalláncvégi -amino csoporthoz képest.⁸

Összegezve elmondható, hogy az elágazó láncú polipeptidek térszerkezetét az oldallánc felépítése: az X aminosav pozíciója, oldalláncának hidrofób karaktere, heteroatom, ionizálható csoport jelenléte együttesen befolyásolja.

A rendezett, rendszerint -helikális konformáció, kialakulását, stabilizálódását elősegítheti az apoláros aminosav alkil vagy aril oldallánccok közötti hidrofób kölcsönhatás (XAK vs AXK polipeptidek X = Leu, Phe), az ionos kölcsönhatás a Glu -karboxil és az oldalláncvégi -aminocsoport (EAK vs AEK) vagy H-híd kötés a Ser hidroxil csoport és a polipeptid oldalláncvégi -aminocsoport között (SAK vs. ASK). Fontos hangsúlyozni, hogy a kölcsönhatás mértéke, s így a térszerkezetre gyakorolt hatása függ a partnerek közötti távolságtól. Az eredmények arra utalnak, hogy a fenti típusú, az X aminosav jelenlétével összefüggő kölcsönhatások – az adott körülmények (pH, ionerősség, oldószer) – erősebbnek bizonyultak, mind a polipeptid oldallánccok végén elhelyezkedő -aminocsoportok közötti taszító hatás.

3. Szerkezet - *in vitro* citotoxicitás

A következő példák segítségével röviden bemutatjuk, hogy milyen összefüggést állapítottunk meg a különböző sejteken megfigyelt *in vitro* citotoxicitás/citosztatikus hatás mértéke, valamint a szerkezetbeli eloszlás (biodisztribúció) sajátosságai és a kémiai szerkezet között.

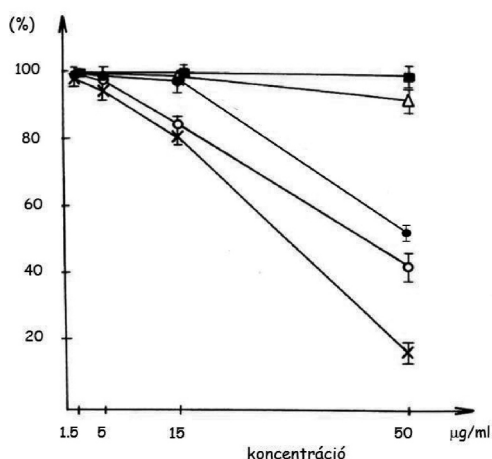
A polipeptidek *in vitro* citotoxicitását izolált patkány máj-, egér lépsejteken²⁶, egér csontvelői eredetű makrofág sejteken¹⁵ illetve Balb/c eredetű J774 monocita-makrofág sejtvonalon³⁹ sejtein vizsgáltuk. A citosztatikus tulajdonságot C26 egér vastagbél carcinoma¹², HeLa humán carcinoma^{23,24}, HT-29 humán (ATCC HB-8065)⁴⁰ és HepG2 humán hepatocelluláris carcinoma (ATCC HTB-38)⁴⁰ sejtek szaporodására gyakorolt gátló hatással jellemeztük.

A polipeptideket izolált patkány máj- vagy egér lépsejtekkel inkubáltunk (1 és 24 óra, 37°C, 1,5-50 g/ml koncentrációtartomány).^{12, 24, 26} Az élő sejtek arányát (%) határoztuk meg a kezeletlen kontrollhoz képest (12. Ábra).

A polipeptidek toxikus hatását izolált májsejtekre nagymértékben befolyásolta az oldalláncában előforduló X aminosav minemúsége. A szabad -aminocsoportokat (pK_a = 10,53) hordozó poli[L-Lys] – és nagyobb mértékben – a poli[D-Lys], valamint az oldallánc végén lizint tartalmazó változat (KAK) toxikusnak bizonyult. Ezzel szemben a szabad -aminocsoportokat hordozó poli[-Lys] lényegesen kisebb mértékben csökkentette a sejtek életképességét.^{24, 26}

Az amfoter (EAK), a polianionos (Ac-EAK, Suc-EAK) polipeptidek vagy az oldalláncban hidroxil csoportot (SAK, S_iK) tartalmazó polikationos vegyületek nem csökkentették az élő sejtek számát.^{12, 24} Ehhez hasonlóan a polikationos polipeptidek (X = Leu, Phe, His, Pro) sem mutattak markáns citotoxikus hatást (< 5%).

Érdemes megjegyezni, hogy az oligo(DL-Ala) oldallánc hossza (m= 3,5 vagy 8,5) befolyásolja a sejtszám csökkenés mértékét. Fontos megfigyelésünk, hogy az oldalláncban sem az X aminosav pozíciója (EAK/AEK, SAK/ASK, LAK/ALK), sem pedig az X aminosav konfigurációja (pl. EAK/D-EAK, LAK/D-LAK, FAK/D-FAK, KAK/D-KAK, HAK/D-HAK) nem befolyásolta az effektus mértékét.^{10, 12, 24}



12. Ábra. A poli[Lys], poli[Lys(Lys)], poli[Lys(DL-Ala_m)] (A_mK), továbbá XAK és AXK típusú polipeptidek *in vitro* citotoxicitása. Izolált patkány májsejtek viabilitása a koncentráció függvényében (inkubálás: 1 óra, 37° C), ahol ■ = EAK, AEK, SAK, ASK, Δ = LAK, ALK, D-LAK, FAK, D-FAK, HAK, D-HAK, PAK, D-EAK, A_mK (m = 8.5) vagy poli[Lys(Lys)], ● = A_mK (m = 3), ○ = KAK, D-KAK, × = poli[Lys].

Az elágazó láncú polipeptidek metotrexáttal képzett konjugátumai – az alkalmazott polipeptid kémiai szerkezetétől függően – igéretes *Leishmania donovani* intracelluláris parazita ellenes hatást mutattak.⁴¹ A makrofágokban fellelhető kórokozó perspektivikus eltávolítása érdekében kutatásaink során tanulmányoztuk a hordozóként alkalmazni kívánt polipeptidek citotoxicitását egér csontvelőből izolált makrofág sejteken tripánkék eljárást alkalmazva.¹⁵ Alacsony koncentrációban (c = 1,0 g/ml) sem a poli[L-Lys], sem a polikationos vagy amfoter poli[Lys(X_i)] (X_iK, X=His, Pro illetve Glu), sem pedig az XAK típusú polikationos (SAK, TAK), amfoter (EAK) vagy polianionos (Ac-EAK, Suc-EAK, Mal-EAK) vegyület nem mutatott toxikus hatást (1 óra, 37°C). Töményebb oldatban (c= 20 g/ml), két X_iK típusú elágazó láncú (P_iK, H_iK) és a lineáris a poli[L-Lys] polikationos vegyület csökkentette az élő sejtek számát (rendre 30 %, 80% illetve 90%-kal).^{15, 42}

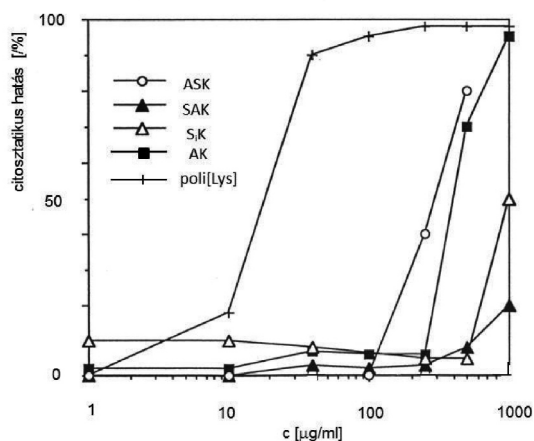
Egy másik kísérletsorozatban e sejteket polikationos XAK (X = Arg, Leu, Ile, Nle, Val), valamint X_iK (X = Leu) polimer polipeptidekkel inkubáltuk (1 óra, 37°C, c = 0,6-100 g/ml). A citotoxicitás mértékét MTT módszer alapján az

IC₅₀ értékkel jellemeztük.¹⁶ Azt tapasztaltuk, hogy az Arg tartalmú vegyület (RAK), amely az -NH₂ csoport mellett guanidino csoportot is magában foglal (IC₅₀=17,9 5,4 g/ml) és a polipeptid gerinchez közvetlenül kapcsolt leucint tartalmazó L_iK (IC₅₀=121,2 21,9 g/ml) polipeptidek citotoxikusak voltak. Ugyanakkor a szintén polikationos, hidrofób oldalláncú aminosavat és láncvégi -NH₂ csoportot tartalmazó vegyületek (LAK, IAK, NleAK, VAK) nem okoztak sejtszám csökkenést a vizsgált koncentráció tartományban (IC₅₀ > 100 g/ml).¹⁶

A következőkben Balb/c eredetű J774 monocita-makrofág sejtvonal sejtjeit kezeltük (1, 24 vagy 48 óra, 37°C, c = 0,2-200 g/ml) a polipeptidekkel és az élő sejtek számát MTT módszerrel határoztuk meg.³⁹ Rövid inkubációt követően a legmagasabb koncentrációban (c= 200 g/ml) a poli[Lys] (LC₅₀ = 65.7 g/ml), a polikationos X_iK, (X=His), valamint a polianionos Suc-EAK okozott sejtpusztulást (rendre 85% illetve 25%). De sem a polikationos Pro, vagy amfoter Glu tartalmú X_iK, sem az AK, sem az XAK típusú polikationos (SAK, TAK), amfoter (EAK), polianionos (Ac-EAK) vegyületek nem bizonyultak toxikusnak. Hosszabb (24 óra) kezelést követően a polikationos X_iK (X = Pro, His) és XAK (SAK, TAK), valamint az amfoter X_iK (X = Glu) és a polianionos Suc-EAK okozott jelentősebb (15-40 %) sejtpusztulást.^{39,42}

A human HeLa carcinoma sejtek szaporodására gyakorolt gátló (citosztatikus) hatást az egyes polipeptidekre meghatározott CT₀ (g/ml) értékkel (3 nap, 37°C) jellemeztük.^{23,24} Ennek alapján a polipeptideket három csoportba osztottuk: alacsony (CT₀ > 100 g/ml), közepes (10 < CT₀ < 100 g/ml) és magas (CT₀ < 10 g/ml) citosztatikus hatású vegyületek. Az amfoter polipeptideknek (pl. EAK) nem volt gátló hatásuk (CT₀ > 400 g/ml), míg bizonyos polikationos vegyületek közepesen (AK) és az X (XAK) aminosavtól függően [X = (D)His, (D)Leu, (D)Phe, Pro] (10 < CT₀ < 100 g/ml) vagy erősen [X = (D)Lys] gátló hatásúnak bizonyultak (CT₀ < 10 g/ml). Sem az X aminosav oldalláncbeli pozíciója (pl. EAK/AEK, LAK/ALK) sem konfigurációja (pl. EAK/D-EAK, FAK/D-FAK, HAK/D-HAK, KAK/D-KAK) nem befolyásolta e besorolást. Megjegyzendő, hogy mind a poli- -lizin, mind pedig a poli- -lizin kifejezetten citosztatikusnak bizonyultak (5 g/ml < CT₀).^{23,24}

C26 egér vastagbél carcinoma sejtek osztódására a poli- -lizin (poli[L-Lys]) markáns gátló hatást fejt ki (13. ábra). Az oligo(DL-Ala) oldallánc kiépítése [poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK), ahol m = 6.5] egy nagyságrenddel, míg a Ser aminosav megjelenése közvetlenül a poli[L-Lys] gerincen [poli[Lys(Ser_i)] (S_iK), ahol i < 1] két nagyságrenddel csökkenti a citosztatikus hatást. A Ser pozíciójának az oligopeptid oldalláncban jelentős befolyása van: láncvégi helyzetben (SAK) a vegyület nem citosztatikus, míg a polilizin gerinchez közeli pozícióban (ASK) az AK polipeptidhez mérhető gátló hatása van.¹²



13. Ábra. A Ser tartalmú polipeptidek, továbbá a poli[L-Lys] és poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK) (ahol $m=6,5$) *in vitro* citosztatikussága C26 egér vastagbél carcinoma sejteken (inkubálás: 3 óra, 37° C): o = ASK, ▲ = SAK, △ = S,K, (ahol $i < 1$) ■ = AK és × = poli[Lys].

A polikationos polipeptidek HT-29 humán vastagbél carcinoma (ATCC HB-8065) illetve HepG2 humán hepatocelluláris carcinoma sejtvonalból származó sejtek osztódására gyakorolt hatását tanulmányoztunk. Az inkubálást követően (1 óra, 37°C, $c = 6,25-100$ g/mL) az élő sejtek arányát MTT módszerrel meghatározva mindkét sejtpopuláción azt tapasztaltuk, hogy az AK, az XAK (X = Arg, Ser, vagy Thr) vagy AXK (X = Leu), illetve az X_iK (X = Leu, His vagy Pro) polimer polipeptidek nem befolyásolták a sejtek életképességét még az alkalmazott legnagyobb koncentrációban ($c = 100$ g/mL) sem. Ugyanakkor a poli[L-Lys] toxikusnak bizonyult mind a HT-29 ($LC_{50} = 44.1 \pm 4.6$ µg/mL), mind a HepG2 sejteken ($LC_{50} = 32.3 \pm 10.8$ µg/mL).⁴⁰

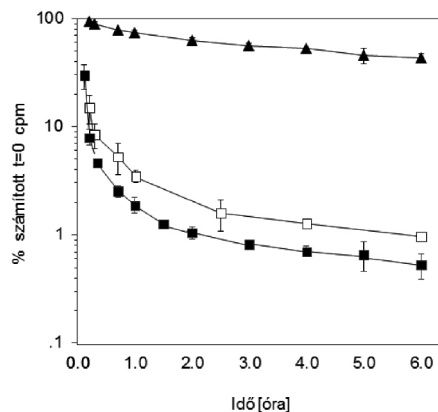
Habár a citotoxikus/citosztatikus hatást nagyon különböző sejteken vizsgáltunk, összefoglalásként érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy az elágazó polipeptidek gerincét képező poli[L-Lys] illetve az XAK (X = Lys) származék pusztító/gátló hatása jól megfigyelhető volt. Azok a polipeptidek, amelyek oldalláncaikban -karboxil (pl. EAK, Ac-EAK, AEK) vagy hidroxil (pl. SAK, ASK, TAK) csoportot hordoznak, azaz Glu, Ser vagy Thr aminosavat tartalmaznak nem mutattak markáns citotoxikus/citosztatikus hatást sem izolált patkány máj-, sem egér lép- vagy csontvelo eredetű sejteken, sem pedig a vizsgált különböző sejtvonalak (J774, C26, HT-29 vagy HepG2) sejtjein.

3. Szerkezet - *in vivo* plazmakoncentráció

Az elágazóláncú polipeptidek szerkezete befolyásolja a vegyületek szöveti eloszlását, biodisztribúcióját.^{9,12,43} E kutatási program keretében radioaktív izotóppal jelzett polipeptideket intravénásan adtunk egészséges és tumort hordozó kísérleti állatoknak és azt tanulmányoztuk, hogy a különböző szerkezetű vegyületek milyen gyorsan távoznak a keringésből, mely szövetekben és milyen mértékben halmozódnak fel 24 óra után.

Az XAK típusú polikationos (AK), amfoter (EAK) és polianionos (Ac-EAK, Suc-EAK) polipeptidek jelölésére három különböző izotópot használtunk. A ¹²⁵I bevétele 3-(4-hidroxi-5-[¹²⁵I]jódfenil)-propionsav-*N*-hidroxiszukcinimid-észter (Bolton-Hunter reagens) segítségével történt⁴³, míg az ¹¹¹In vagy ⁵¹Cr izotópok a polipeptidek kelátor (DTPA) származékával képeztek stabil komplexet.^{9,44} Azt figyeltük meg, hogy a jelzett vegyületek keringésből történő távozására, annak kinetikájára az alkalmazott izotóp, a jelölés módja (kovalens vs komplex kötés) nincs markáns hatással. Megállapítottuk, hogy a szöveti eloszlást, szervekben (tumorban) való felgyűlés mértékét nagyban befolyásolhatja a választott izotópot tartalmazó vegyület metabolizmusa.⁴⁶

Ugyanakkor a polimer polipeptid szerkezete jelentős mértékben meghatározza a konjugátumok keringésből történő távozását (14-16. ábrák). A polikationos sajátosságú vegyületek (AK, LAK) gyorsan távoznak a keringésből (14. ábra).

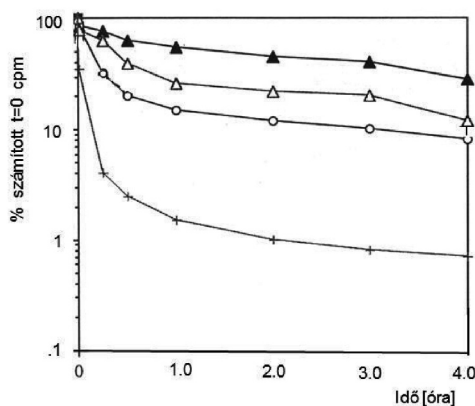


14. Ábra. ¹²⁵I izotóppal jelölt amfoter (EAK) és polikationos (LAK, AK) polipeptidek távozása a vérkeringésből az idő függvényében. BALB/c egerek intravénás kezelése után: ▲ = EAK, ■ = LAK és □ = AK (ahol $i < 1$).

Ezzel szemben az amfoter karakterű polipeptid (EAK) lényegesen hosszabb ideig maradnak a vérkeringésben. Ezt a különbséget az X-aminosav konfigurációja (pl. LAK/D-LAK, EAK/D-EAK) érzékelhető módon nem befolyásolja.^{43,46}

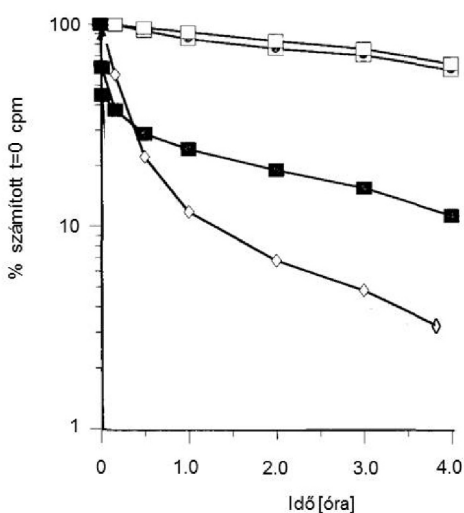
Fontos megjegyezni, hogy a polikationos polipeptidek távozásának kinetikája függ az oldalláncban szerkezetétől, az X aminosav jelenlététől, minőségétől és az oldalláncban elfoglalt helyétől (15. ábra). Például a Leu (LAK) vagy Lys (KAK) tartalmú vegyület⁴⁵ rövidebb ideig, a Ser tartalmú polipeptid (SAK) pedig hosszabb ideig és ebből adódóan 4 óra után különböző koncentrációban van jelen a keringésben (lásd 14. és 15. ábra). A hidroxil csoportot tartalmazó Ser közvetlenül a polipeptid gerincéhez kapcsolódva (S_iK) gyorsan, míg az oligo(DL-Ala) egységgel kiegészített származék (ASK) lassabban távozik a vérkeringésből. Az oligopeptid *N*-terminálisán elhelyezett Ser variáns (SAK) pedig az injektált dózis közel 50%-nak jelenléte mutatható ki egészséges egerek vérmintáiban.¹²

Az amfoter polipeptidhez (EAK) hasonlóan viselkedik a polianionos, de monomer egységenként egyetlen negatív töltést hordozó polipeptid, az acetilezett EAK (Ac-EAK).



15. Ábra. I^{125} izotóppal jelölt, Ser tartalmú polipeptid és poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK) (ahol $m=3$) távozása a vérkeringésből az idő függvényében. BALB/c egerek intravénás kezelése után: \blacktriangle = SAK, \circ = ASK, Δ = S_iK, (ahol $i < 1$) és $+$ = AK.

Amennyiben egy polikationos vegyület (pl. AK) oligopeptid oldalláncának -amino csoportját acilezzük borostyánkósav anhidriddel ugyancsak polianionos, monomerenként egyetlen töltést hordozó származékhoz jutunk. E vegyületek (pl. Suc-AK, Suc-LAK) jelentősen hosszabb ideig tartozkodnak a vérkeringésben, mint az acilezés nélkül kiindulási vegyületek (pl. AK, LAK).⁹ Az N -aminocsoporton módosított amfoter EAK, amely így monomer egységenként két negatív töltést visel (Suc-EAK), távozása a keringésből jelentősen felgyorsul (16. ábra).⁴⁵



16. Ábra. I^{111} izotóppal jelölt XAK polipeptid és poli[Lys(DL-Ala_m)] (AK) (ahol $m=3,1$) távozása a vérkeringésből az idő függvényében. BALB/c egerek intravénás kezelése után: \blacksquare = EAK, \diamond = Suc-EAK, \square = Ac-EAK és \blacksquare = AK.

Az eredményeket összegezve arra a következtetésre jutottunk, hogy a polimer polipeptidok véráramban való jelenlétének mértéke, ennek csökkenése és a vegyület kémiai szerkezete között szoros – elsősorban a vegyületek töltésével

és a töltéssűrűséggel összefüggő – kapcsolat áll fenn. Az amfoter, illetve – az X aminosav oldalláncától függően – bizonyos polikationos vegyületek (pl. X = Ser), valamint az egyszeres negatív töltéssel bíró polianionos vegyületek (pl. Ac-EAK) jelenléte a vérkeringésben markáns mértékben hosszabb, mint az oldalláncban N -aminocsoportot (pl. KAK) vagy kétszeres negatív töltést hordozó polipeptideké (pl. Suc-EAK). E megfigyelések érvényeseknek bizonyultak tumort hordozó egerek esetében is.^{46,47}

4. Összefoglalás és kitekintés

A hazai és nemzetközi tudományos együttműködésben feltárt összefüggések azt bizonyítják, hogy az elágazó láncú polimer polipeptidok kémiai szerkezet (aminosavösszetétel, oldallánc felépítés, aminosav konfiguráció) átgondolt módosításával előállítható olyan, különböző töltéssel rendelkező (pozitív/negatív/amfoter karakterű) vegyület, amely adott (pl. fiziológiai) körülmények között rendezett/ rendezetlen oldatbeli térszerkezetet vesz fel. A feltárt, kémiai szerkezet és biológiai hatás, összefüggések alapján lehetőség nyílik olyan polipeptidok tervezésére is, amelyek *in vitro* citotoxicitása elhanyagolható mértékű és vérkeringésben a kívánt (hosszabb/rövidebb ideig van jelen. Állatkísérletekkel bizonyítottuk, hogy e polimerek vérkeringésből történő távozását, szervezetbeli eloszlását, sejttoxicitását töltésviszonyaik (pozitív/negatív, sűrűség) nagymértékben befolyásolják.

Az előadásban bemutatott eredmények vezettek olyan, új biokonjugátumok tervezéséhez, előállításához és funkcionális jellemzéséhez, amelyekben tumorellenes (pl. daunomicin⁴⁸⁻⁵⁰, hormon^{15a}), antimikrobiális (pl. metotrexát^{16,41,51}) szer kapcsolódik makromolekuláris hordozóként alkalmazott elágazó láncú polipeptidhez, a hatásos vegyületek esetében a hatás mechanizmus tisztázásához (pl. a „scavenger A” szerepének tisztázása).

Köszönetnyilvánítás

Az előadásban bemutatott eredmények, munkatársaim, a laborban dolgozó doktori hallgatók, diákok, valamint hazai (a szövegben említettek kivül: Dr. Kajtár Judit, ELTE Szerves kémiai Tanszék, Dr. Kovács L. Attila, ELTE Állatszervezettani tanszék, Dr. Kurucz István, Gyógyszerkutató Intézet, Dr. Köhidai László, SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet) és nemzetközi (Dr. K. Blaha és Dr. H. Votavova, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Prague; Prof. R. W. Baldwin, Dr. J. Clegg és Dr. M.V. Pimm, University of Nottingham; Prof. S.Gordon, Oxford University; Professor H. Maeda, Kumamoto University) partnerek munkáját tükrözik.

Köszönöm az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkatársainak, doktoránsainak a hatékony együttműködést.

Köszönöm az MTA, az ELTE, az OTKA, valamint az MTA-CsTA (Magyar-Cseh), a Tét alapítvány (Magyar-Brit, Magyar-Japán) és EU-COST programok, ipari partnereink, Richter G. Nyrt, Reanal Rt és a többiek támogatását.

Hivatkozások

1. Sela M. in: Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins.(ed. Stahmann, M.A.) Univ Wisconsin Press, Madison, Wisconsin **1962**, 347- 358.
[https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60614-2](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60614-2)
2. Szekerke, M.; Wade, R.; Whisson, M.E. *Neoplasma*, **1972**, 19, 199-209. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(74\)80716-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(74)80716-7)
3. Hudecz, F.; Szekerke, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, 45, 933-940. <https://doi.org/10.1135/cccc19800933>
4. Hudecz, F.; Szekerke, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1985**, 50, 103-113. <https://doi.org/10.1135/cccc19850103>
5. Hudecz, F.; Votavova, H.; Gaál, D.; Sponar, J.; Kajtár, J.; Blaha, K.; Szekerke, M. In: *Polymeric Materials in Medication*. (eds.: Gebelein, Ch.G., Carraher, Ch.E.). Plenum Press, New York, **1985**, 265-289.
6. Mező, G.; Votavova, H.; Hudecz, F.; Kajtár, J.; Sponar, J.; Szekerke, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1988**, 53, 2843-2858. <https://doi.org/10.1135/cccc19880903>
7. Mező, G.; Hudecz, F.; Kajtár, J.; Szókán, Gy.; Szekerke, M. *Biopolymers*, **1989**, 28, 1801-1826.
<https://doi.org/10.1002/bip.360281013>
8. Mező, G.; Kajtár, J.; Hudecz, F.; Szekerke, M. *Biopolymers*, **1993**, 33, 873-883. <https://doi.org/10.1002/bip.360330603>
9. Hudecz, F.; Kojima, Y.; Miyamoto, Y.; Kajtár, J.; Maeda, H. *J. Controlled Release* **1994**, 28, 301-302
[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)90189-9](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90189-9)
10. Hudecz, F. *Anti-Cancer Drugs* **1995**, 6: 171-193.
<https://doi.org/10.1097/00001813-199504000-00001>
11. Mező, G.; Kajtár, J.; Nagy, I.; Szekerke, M.; Hudecz, F. *Biopolymers*, **1997**, 42, 719-730.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0282\(199711\)42:6<719::AID-BIP9>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0282(199711)42:6<719::AID-BIP9>3.0.CO;2-X)
12. Hudecz, F.; Pimm, M.V.; Rajnavölgyi, É.; Mező, G.; Fabra, A.; Gaál, D.; Kovács, A.L.; Horváth, A.; Szekerke, M. *Bioconjugate Chemistry*, **1999**, 10, 781-790.
<https://doi.org/10.1021/bc990015q>
13. Mező, G.; Reményi, J.; Kajtár, J.; Barna, K.; Gaál, D.; Hudecz, F. *J. Controlled Release* **2000**, 63, 81-95.
[https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00175-3)
14. Hudecz, F. In: *Self-Assembling peptide systems in biology, medicine and engineering*. (eds.: Agelli, A., Boden, N., Zhang, S.) Kluwer Academic Publisher, The Netherlands **2001**, 139-160.
15. a) Mező G.; Mező, I.; Pimm, M. V.; Kajtár, J.; Seprődi, J.; Teplán, I.; Kovács, M.; Vincze, B.; Pályi, I.; Idei, M.; Szekerke, M.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry*, **1996**, 7, 642-650. <https://doi.org/10.1021/bc9600574>
b) Szabó, R.; Peiser, L.; Plüddemann, A.; Bösze, S.; Heinsbroek, S.; Gordon, S.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry*, **2005**, 16, 1442-50.
<https://doi.org/10.1021/bc050168f>
16. Sebestyén, M.; Szabó, R.; Kőhidai, L.; Pállinger, É.; Mező, G.; Kóczán, Gy.; Hudecz, F. *Structural Chemistry*, **2017**, 28: 527-536. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0901-z>
17. Nagy, I.B.; Haro, I.; Alsina, A.; Reig, F.; Hudecz, F. *Biopolymers*, **1998**, 46, 169-179.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0282\(199809\)46:3<169::AID-BIP4>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0282(199809)46:3<169::AID-BIP4>3.0.CO;2-J)
18. Nagy, I.B.; Majer, Zs.; Hudecz, F. *Biopolymers*, **2001**, 58, 152-164.
[https://doi.org/10.1002/1097-0282\(200102\)58:2<152::AID-BIP40>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0282(200102)58:2<152::AID-BIP40>3.0.CO;2-V)
19. Hudecz, F.; Nagy, I.B.; Kóczán, Gy.; Alsina, M.A.; Reig, F. In: *Biomedical polymers and polymer therapeutics*. (eds.: Chiellini, E., Sunamoto, J., Migliari, C., Ottenbrite, R.M., Cohn, D.) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York **2001**, 103-120. https://doi.org/10.1007/0-306-46842-5_9
20. Szabó, R.; Hudecz, F.; Reig, F. *J. Colloid and Interface Science* **2003**, 267, 18-24.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9797\(03\)00604-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00604-0)
21. Nagy, I.B.; Hudecz, F.; Alsina M.A.; Reig, F. *Biopolymers*, **2003**, 70, 323-335. <https://doi.org/10.1002/bip.10494>
22. Rajnavölgyi, E.; Hudecz, F.; Mező, G.; Szekerke, M.; Gergely, J. *Mol.Immunol.* **1986**, 23, 27-37.
[https://doi.org/10.1016/0161-5890\(86\)90168-9](https://doi.org/10.1016/0161-5890(86)90168-9)
23. Rajnavölgyi, É.; Lányi, A.; Hudecz, F.; Kurucz, I.; Kiss, K.; László, G.; Szekerke, M.; Gergely, J. *Molec. Immunol.* **1989**, 26, 949-958.
[https://doi.org/10.1016/0161-5890\(89\)90113-2](https://doi.org/10.1016/0161-5890(89)90113-2)
24. Hudecz, F.; Gaál, D.; Kurucz, I.; Lányi, S.; Kovács, A.L.; Mező, G.; Rajnavölgyi, É.; Szekerke, M. *J. Controlled Release* **1992**, 19, 231-243.
[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(92\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0168-3659(92)90079-7)
25. Gaál, D.; Hudecz, F.; Szekerke, M. *J. Biol. Resp. Modifiers*, **1984**, 3, 174-184. PMID:6547165
26. Gaál, D.; Hudecz, F.; Kovács, A.L.; Szekerke, M. *J. Biol. Resp. Modifiers* **1986**, 5, 148-159. PMID:3525762
27. Gaál, D.; Hudecz, F.; Szekerke, M. *Eur. J. Cancer* **1993** 29A: Suppl. VI, S225.
[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)91882-L](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)91882-L)
28. Hudecz, F.; Kovács, P.; Kutassi-Kovács, S.; Kajtár, J. *Colloid and Polymer Sci.*, **1984**, 262, 208-212.
<https://doi.org/10.1007/BF01458962>
29. Idei, M.; Dibó, G.; Bogdán, K.; Mező, G.; Horváth, A.; Érchehyi, J.; Mészáros, Gy. ;Teplán, I.; Kéri, Gy.;Hudecz, F. *Electrophoresis* **1996**, 17,1357-1360.
<https://doi.org/10.1002/elps.1150170813>
30. Schlosser, G.; Jakab, A.; Pocsfalvi, G.; Vékey, K.; Hudecz, F.; Mező, G. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **2009**, 23,1249-1254. <https://doi.org/10.1002/rcm.3993>
31. Szókán, Gy.; Mező, G.; Hudecz, F. *J. Chromatography*, **1988** 444, 115-122.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)94014-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)94014-2)
32. Hudecz, F.; Kutassi-Kovács, S.; Mező, G.; Szekerke, M. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **1989**, 370, 1019-1026.
<https://doi.org/10.1515/bchm3.1989.370.2.1019>
33. Hudecz, F.; Dibó, G.; Kovács, P.; Szókán, Gy. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **1992**, 373, 337-342.
<https://doi.org/10.1515/bchm3.1992.373.1.337>
34. Votavova, H.;Hudecz, F.; Kajtár, J.; Szekerke, M.;Sponar, J.; Blaha, K. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1980**, 45, 941-949. <https://doi.org/10.1135/cccc19800941>
35. Votavova, H.; Hudecz, F.; Sponar, J.; Szekerke, M.; Blaha, K. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1982** 47: 3437-3446 (1982). <https://doi.org/10.1135/cccc19823437>
36. Votavova, H.; Hudecz, F.; Kajtár, J.; Sponar, J.; Blaha, K.; Szekerke, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1985**, 50, 228-244. <https://doi.org/10.1135/cccc19850228>
37. Greenfield, N.J. *Nat Protoc.* **2006**, 1, 2876–2890.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2006.202>
38. Greenfield, N.J.; Fasman G.D. *Biochemistry*. **1969**, 8,4108–4116. <https://doi.org/10.1021/bi00838a031>
39. Szabó, R.; Mező, G.; Pállinger, É.; Kovács, P.; Kőhidai, L.; Bösze, Sz.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry*, **2008**. 19, 1078-1088. <https://doi.org/10.1021/bc7004544>
40. Szabó, R.; Sebestyén, M.; Kóczán, Gy.; Orosz, Á.; Mező, G.; Hudecz, F. *ACS Combinatorial Science*, **2017**, 19, 246-254. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.6b00133>

41. Kóczán, Gy.; Ghose, A.C.; Mookerjee, A.; Hudecz, F. *Bioconjugate Chemistry*, **2002**, 13, 518-524. <https://doi.org/10.1021/bc015530e>
42. Szabó, R. Ph.D. Disszertáció, **2005**, Eötvös Loránd Tudományegyetem,
43. Clegg, J.A.; Hudecz, F.; Mező, G.; Pimm, M.V.; Szekerke, M.; Baldwin, R.W. *Bioconjugate Chem.*, **1990**, 1, 425-430. <https://doi.org/10.1021/bc00006a009>
44. Pimm, M.V.; Clegg, J.A.; Hudecz, F.; Baldwin, R.W. *Int. J. Pharmaceutics* **1992**, 79, 77-80. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90096-K](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90096-K)
45. Pimm, M.V.; Gribben, S.J.; Mező, G.; Hudecz, F. *J. Labelled Compd Radiopharm.* **1995**, 36, 157-172. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580360208>
46. Pimm, M.V.; Gribben, S.J.; Bogdán, K.; Hudecz, F. *J. Controlled Release* **1995**, 37, 161-172. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00080-R](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00080-R)
47. Pimm, M.V.; Hudecz, F. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1996**, 122, 45-54. <https://doi.org/10.1007/BF01203072>
48. Gaál, D.; Hudecz, F. *Eur. J. Cancer* **1998**, 34, 155-161. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00338-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00338-9)
49. 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>
50. Szabó, R.; Bánóczy, Z.; Mező, G.; Láng, O.; Köhidai, L.; Hudecz, F. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2010**, 1798, 2209-2216. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.07.023>
51. Díaz, E.; Köhidai, L.; Ríos, A.; Silva, A.; Vanegas, O.; Szabó, R.; Mező, G.; Hudecz, F.; Ponte Sucre, A. *Experimental Parasitology* **2013**, 135, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.06.007>

Influence of primary structure of branched chain polypeptides on solution conformation, *in vitro* cytotoxic/cytostatic effect and on *in vivo* blood clearance properties.

Despite numerous papers in the literature which include many encouraging results even in experimental and/or preclinical models, very few systematic studies were reported on structural and functional factors required for an optimal macromolecular carrier. To this end we have initiated investigation for establishing structure - function type correlation to facilitate rational design and/or selection of polymeric polypeptides as synthetic macromolecular carrier. We have prepared new groups of branched chain polymeric polypeptides with the general formula poly[Lys(X_i-DL-Ala_m)] (XAK), poly[Lys(X_i)] (X_iK) and poly[Lys(DL-Ala_m-X_i)] (AXK) where $i < 1$, $m \sim 3$, and X represent an additional optically active D- or L-amino acid residue. These polymeric polypeptides were characterized by their size, chemical (primary structure, solution conformation) and biological (*in vitro* cytotoxicity, pyrogenicity, biodegradation, immunoreactivity and biodistribution) properties. In this communication a brief outline is provided concerning the synthesis, structural analysis with a special emphasis on solution conformation new the above three sets of polymeric polypeptides. In

addition two aspects related to biological properties, namely *in vitro* cytotoxic/cytostatic effect on isolated rat liver, mouse spleen and mouse bone-marrow cells as well as on various cell lines (J774, C26, HepG2, HT-29) and blood clearance after i.v. injection of ¹²⁵I, ¹¹¹In or ⁵⁴Cr labelled polypeptides. In all three chapters the focus of the discussion is on the correlation between primary structure (amino acid composition, side chain structure, charge properties) and the solution conformation studies by CD spectroscopy, cell viability/inhibition and blood clearance/survival. We report here that the formation of ordered conformation in solution could be well designed by the appropriate intramolecular secondary linkages (e.g. ionic, H-bond and/or hydrophobic) between the branches. This can be achieved by the nature, configuration and position of amino acid X. The *in vitro* cytotoxic/cytostatic effect of the polypeptide as well as the *in vivo* blood clearance properties are predominantly determined by the charge of the compounds. High positive or negative charge density could result in marked cytotoxicity/cytostasis and quick and efficient disappearance of the polypeptide from the blood circulation.

Hidrogén tárolása homogén katalitikus kémiai rendszerekben

JOÓ Ferenc,^{a,*} PAPP Gábor,^a HORVÁTH Henrietta^b és KATHÓ Ágnes^a

^aDebreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

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

1. Bevezetés

A földi légkörben található szén-dioxid –üvegház hatása miatt– jelentős mértékben hozzájárul a globális felmelegedéshez. Koncentrációja jelenleg már meghaladja a korábban kritikusként emlegetett 400 ppm értéket¹. Az atmoszférába jutó szén-dioxid jelentős hányada fosszilis eredetű folyékony motorhajtó anyagok elégetéséből származik. A légköri CO₂ felhalmozódás lassításának egyik módja a megújuló forrásból származó üzemanyagok használata. E megállapítással természetesen nem kívánjuk csökkenteni a más területeken –pl. cementgyártás, fosszilis energiahordozók nem üzemanyagként történő elégetése– elérhető eredmények értékét. Minden olyan technológiai folyamat és közlekedési, energetikai fejlesztés, ami hozzájárul a légköri szén-dioxid koncentráció csökkentéséhez (vagy legalább a kibocsátás mérsékléséhez), rendkívül fontos szereppel bír a klímaváltozás hatásainak enyhítésében.

Világszerte kiterjedt kutatás és fejlesztés folyik a megújuló energiák hasznosítása, a segítségükkel nyerhető nem szén vagy kőolaj alapú üzemanyagok előállítása és felhasználása céljával. A benzin és a gázolaj helyettesítésére számos anyagféleséget javasoltak már, közülük most csak a hidrogént,² a metanolt³ és a γ -valerolaktont⁴ említjük. Mindhárom alternatív üzemanyagoknak vannak előnyös és hátrányos fizikai és kémiai tulajdonságai, ezeket itt nem részletezzük. Egyedül arra utalunk, hogy míg a metanol és a γ -valerolakton közönséges körülmények között folyadék halmazállapotú, így a jelenlegi motorhajtó anyagokhoz hasonlóan tárolható ill. szállítható, addig a H₂ -252,88 °C hőmérséklet felett gáz, aminek tárolására és járművek fedélzetén történő szállítására különleges módszereket kell alkalmazni.⁵ Minthogy azonban a hidrogén oxidációja tüzelőanyag cellákban közvetlenül elektromos energiát szolgáltat (miközben a környezetre ártalmatlan víz keletkezik), továbbra is nagy érdeklődést vált ki a H₂ tárolása, akár mobil, akár helyhez kötött eszközök energia ellátása érdekében.

A hidrogén tárolásának egyik lehetséges módja, ha azt megfelelő módon egy olyan vegyületbe építjük be (hidrogénezés), amelyből a szükségletnek megfelelő időben és sebességgel H₂ gázt lehet felszabadítani (dehidrogénezés). A hidrogénezés és dehidrogénezés az esetek túlnyomó többségében csak katalizátorok hatására játszódik le. Egyszerűsíti a helyzetet ha mind a hidrogénezést, mind a H₂ felszabadítást ugyanazzal a

katalizátorral, ugyanabban az edényben végezhetjük, a körülmények (elsősorban a H₂ nyomás és/vagy a hőmérséklet) változtatásával. Ez esetben beszélhetünk H₂-akkumulátorról, melynek töltése (hidrogénezés) és kisütése (dehidrogénezés) az elektromos akkumulátorok működésével analóg folyamat. A következőkben bemutatjuk kutatócsoportunk eredményeit a H₂-akkumulátorok megalkotásában valamint azoknak a kémiai folyamatoknak a vizsgálatában, melyek alkalmasak lehetnek ilyen akkumulátorok létrehozására. Ezzel egyben tisztelni kívánunk Oláh György emléke előtt, aki ezeken a területeken is rendkívül fontos eredményeket ért el.

2. Oláh György munkásságának néhány kiemelkedő eredménye az alternatív motorhajtó anyagok valamint a hidrogén tárolása terén

Oláh György energetikai vonatkozású munkásságából talán a leginkább ismert eredmény az un. metanol gazdaság koncepciója^{5,6,7}. E javaslat szerint a metanol lehetne az az un. platform vegyület, amelynek bázisán az ipar a jelenleg fosszilis szénhidrogén alapon előállított vegyületek, anyagféleségek sokaságát gyártaná. Ugyancsak a metanol lehetne a legszélesebb körben használt motorhajtó anyag, ideális esetben közvetlenül metanollal működő tüzelőanyag elemekben⁸ oxidálva vízzé és szén-dioxiddá. Ha a metanolt légköri szén-dioxid hidrogénezésével állítják elő (1. egyenlet), aminek üzemanyagként történő elégetése során ekvimoláris mennyiségű CO₂ keletkezik, akkor a körfolyamat révén formálisan nem kerül többlet szén-dioxid a levegőbe.

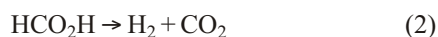


Az elképzelés szélesebb körű valósággá válását több tényező hátráltatja. Bár a szén-dioxid heterogén katalitikus közvetlen hidrogénezése metanollá technikailag megoldott, a metanol ipari előállítása jelenleg nem CO₂, hanem fosszilis forrású szintézis gáz alapon történik. Ugyanakkor a metanol tüzelőanyag elemek jelenleg még nem alkalmasak arra, hogy a közlekedésben általánosan átvegyék az elektromos meghajtású gépjárművek áramforrásának szerepét. Nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy a metanol erősen mérgező, és mivel vízzel elegyedik könnyen bekerülhet a környezetbe is. Ahhoz, hogy a CO₂ hidrogénezésén alapuló metanol előállítás gazdaságos lehessen olcsó hidrogénre van szükség, amit elvileg a megújuló energiaféleségek (szél- és napenergia, stb.) felhasználásával lehet nyerni – e téren

* Tel.: +36-52-512-900; fax: +36-52-512-915; e-mail: joo.ferenc@science.unideb.hu

azonban még sok a teendő. Mindezen akadályozó tényezők ellenére az izlandi Reykjanes-ben 2012-ben megkezdte működését az Oláh Györgyről elnevezett metanol üzem, légköri CO₂ és helyben elérhető, olcsó geotermikus energia felhasználásával⁹.

A hidrogén tárolásának ígéretes és intenzíven vizsgált anyaga a hangyasav. A hangyasav közönséges körülmények között könnyen tárolható és szállítható, nem mérgező folyadék, melynek bomlása hidrogént (és CO₂-t) eredményez (2. egyenlet).

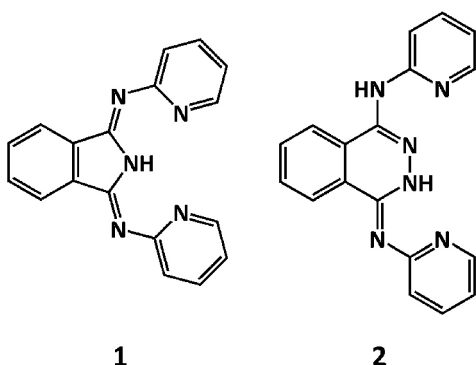


A folyamat homogén^{10,11,12} és heterogén^{13,14} katalizátorok hatására egyaránt végbemegy. A képződő H₂-t motorhajtásra is használhatják hidrogén üzemanyag cellák alkalmazásával – utóbbiak már technikailag érett, stabilis konstrukciók. Fontos feltétel azonban, hogy a (2) folyamat mellékreakciójaként ne menjen végbe a hangyasav dehidratálása, ami az üzemanyag elem elektródjait mérgező szén-monoxidot eredményez (3. egyenlet).



Atomgazdaságosság szempontjából a CO₂ hangyasavvá történő hidrogénezése, azaz a (2) folyamat fordítottja kedvezőbb, mint a metanol (1) szerinti szintézise, mert nem kíséri vízképződés, ami az értékes H₂ egy részének elvesztéséhez vezet. Gyakorlatilag azonban a CO₂ hangyasavvá történő hidrogénezése adalékanyagok (aminok, amino-alkoholok, egyéb bázisok) nélkül csak lassan és kis konverzióval játszódik le. Ez magyarázza, hogy a kutatások túlnyomó részében a hangyasavat, mint nagy volumenű ipari terméket adótnak tekintik és a dehidrogénezés (bontás) katalízisére koncentrálnak.

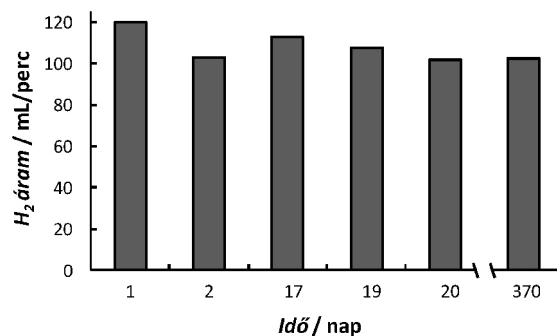
Oláh György és munkatársai kiemelkedő eredményeket értek el a hangyasav bontás katalízisében IrCl₃-ból és különféle N-tartalmú ligandumokból in situ előállított katalizátorok alkalmazásával¹⁵ (1. ábra).



1. Ábra. Oláh György és munkatársai által hangyasav bontásához szintetizált irídium-alapú katalizátorok ligandumai¹⁵.

Az IrCl₃ és indH (1; 1,3-bisz(2'-piridilimino)-izoindolin) reakciójában képződő katalizátor aktivitását és stabilitását mutatja a 2. ábra, mely szerint a komplex 20 napon keresztül 100 mL/perc sebességű H₂/CO₂ gázfejlesztést tett lehetővé

(folyamatos HCO₂H betáplálással). Ez idő alatt a gázelegy közvetlen felhasználásával egy hidrogén üzemanyagcella feszültségét 7 V körüli értéken tudták tartani. A különösebb óvintézkedések nélkül tárolt szilárd katalizátor 370 nap után is változatlan aktivitást mutatott. Érdeemes megjegyezni, hogy a katalizátor rosszul oldódik a vizes hangyasavban, lényegében tehát heterogén katalízis valósul meg.

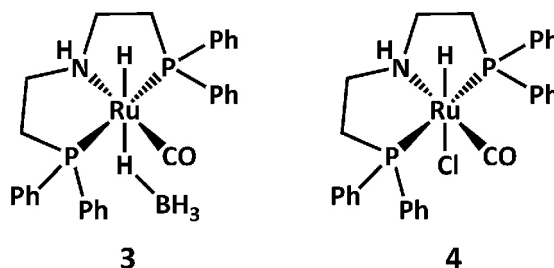


2. Ábra. Az Ir-indH katalizátor stabilitása hangyasav bontásában¹⁵. [Ir]=[1]=9,987 mM; [HCO₂H]₀=3,50 M; [HCO₂Na]=0,40 M; T=100°C.

Mint korábban említettük, a CO₂ hidrogénezése hangyasavvá adalékanyagok nélkül csak lassan és csekély konverzióval megy végbe, ezért ez a kémiai folyamat H₂ akkumulátorok kialakítására nem alkalmas. Nagyobb esélyt nyújt erre a formiát sók vizes oldatban végrehajtott dehidrogénezése, összekapcsolva a hidrogénkarbonát sók hidrogénezésével (4. egyenlet).



Oláh György és munkatársai Ru(II)-pincer komplexeket használtak erre a célra¹⁶. Ezek közül 3 és 4 (3. ábra) mind a HCO₃Na hidrogénezésére, mind a HCO₂Na (+H₂O) dehidrogénezésére alkalmasnak bizonyult tetrahydrofuran/víz elegyekben. A reakciók viszonylag lassan, de a katalizátor aktivitásának lényeges csökkenése nélkül mentek végbe; hat hidrogénezés/dehidrogénezés ciklus során az összesített katalitikus ciklusszám (TON = átalakított szubsztrátum anyagmennyisége/katalizátor anyagmennyisége) 11 500 volt. Elvileg az ilyen típusú Ru(II)-komplexek lehetőséget adnak hidrogén akkumulátorok megalkotására, azonban az említett közleményben¹⁶ erről a szerzők nem számolnak be.

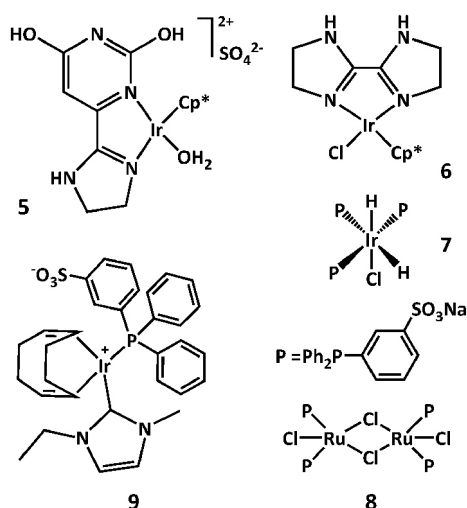


3. Ábra. Ru-pincer katalizátorok H₂ fejlesztéséhez víz/tetrahydrofuran elegyekben oldott Na-formiátból¹⁶.

3. Hangyasav katalitikus dehidrogénezése és hidrogénkarbonát/formiát alapú H₂ akkumulátorok – saját eredmények

3.1. Hangyasav katalitikus dehidrogénezése

A hangyasav homogén katalitikus dehidrogénezésére számos katalizátor alkalmas, ezek közül néhányat a 4. ábrán mutatunk be. Igen nagy katalitikus aktivitást észleltek ródium^{17,18}, ruténium¹⁹ és irídium²⁰ komplexekkel, de különféle vas²¹ és nikkel²² komplexeket is aktívnak találtak. Himeda és munkatársai részletesen vizsgálták különféle hidroxibipiridin és hidroxibipirimidin ligandumok Ir(I) komplexeit, melyek kiváló katalizátornak bizonyultak. Így pl. [Cp*Ir(H₂O)L], **5** katalizátor alkalmazásával (Cp* = pentametilciklopentadienil, L = 6-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-il) pirimidin-2,4-diol) rendkívül gyors H₂ fejlődést tapasztaltak, a katalitikus frekvencia, TOF = TON/idő = 322 000 h⁻¹-nek adódott²³. Li és munkatársai a [Cp*IrCl(2,2'-bi-1,4,5,6-tetrahidropirimidin)]Cl, **6** katalizátor esetében tapasztalták az eddig ismert legnagyobb katalitikus aktivitást ebben a reakcióban (TOF = 486 500 h⁻¹) és az elért katalitikus ciklusszám TON = 2 400 000 volt²⁴.

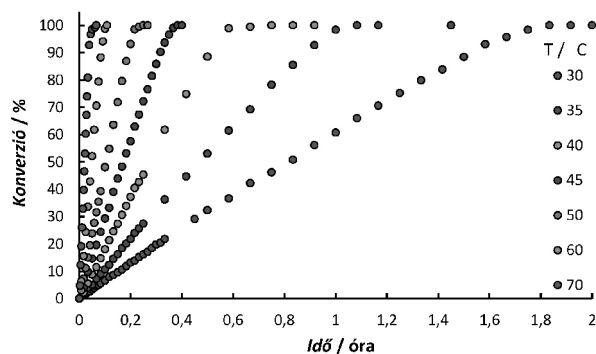


4. Ábra. Néhány nagy aktivitású katalizátor hangyasav bontásához.

Ir(I)-tercier foszfin komplexeiket elsőként Coffey használt hangyasav bontásának katalizálására 1967-ben. [IrH₃(PPh₃)₃] alkalmazásával TOF = 8890 h⁻¹, [IrH₂Cl(PPh₃)₃] használatával pedig TOF = 1187 h⁻¹ katalitikus aktivitást tapasztalt²⁵.

A vizes közegű fémorganikus katalízis tanulmányozása során azt találtuk, hogy IrCl₃·3H₂O és monoszulfonált trifenilfoszfin Na-só (3-difenilfoszfino-benzolszulfonsav Na-só, *mtpms*-Na) etanolos oldatát refluxálva abból fehér csapadékként kiválik a *cis-mer*-[IrH₂Cl(*mtpms*-Na)₃] komplex (4. ábra, **7**)²⁶. A vegyületet elemanalízissel, infravörös valamint ¹H, ³¹P és ¹³C NMR spektroszkópiával és ESI-MS spektrometriával jellemeztük.

A komplex jól oldódik vízben és vizes hangyasav oldatokban. A hangyasav bontás sebességét atmoszférikus nyomáson, 30-70 °C hőmérséklet tartományban vizsgáltuk (5. ábra)²⁶.

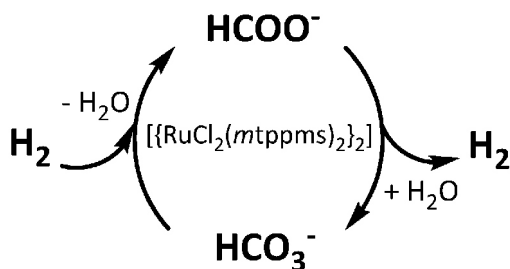


5. Ábra. Hidrogén fejlesztés hangyasav *cis-mer*-[IrH₂Cl(*mtpms*-Na)₃]-katalizálta bontásával – a hőmérséklet hatása. n(7) = 4.9 × 10⁻⁶ mol; n(HCO₂H) = 3.58 × 10⁻³ mol; n(HCO₂Na) = 4.9 × 10⁻⁴ mol; V = 5,0 mL.

A katalitikus aktivitás a hőmérséklet növelésével exponenciálisan nőtt, 70 °C-on TOF = 17813 h⁻¹ katalitikus frekvenciát határoztunk meg. A reakció sebessége éles maximumot mutatott pH = 3,75 –nél; ez az érték megfelel a hangyasav pK_a értékének a reakció körülményei között. Nagyobb hangyasav mennyiségek bontásakor a reakciót egy 100 mL térfogatú Parr-reaktorban vizsgáltuk, és a nyomás időbeli növekedését követtük (a reakció lejtését követően nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia alkalmazásával az esetleg maradó HCO₂H koncentrációt is meghatároztuk). 100 °C hőmérsékleten TOF = 298 000 h⁻¹ katalitikus frekvencia értéket határoztunk meg, ami szerint a *cis-mer*-[IrH₂Cl(*mtpms*-Na)₃] az oldható fémkomplexei között a harmadik legnagyobb aktivitású ismert katalizátor H₂ fejlesztéséhez hangyasav bontása révén. Kiváló a vegyület stabilitása is: egy 40 órás kísérletben 115 °C hőmérsékleten a katalitikus ciklusszám TON = 674 000 volt²⁶. A katalizátor elsősorban aktivitása és stabilitása miatt érdemel figyelmet, de lényeges szempont az előállítás egyszerűsége is.

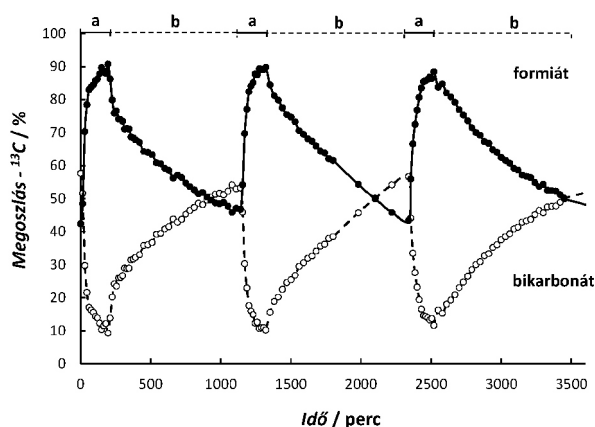
3.2. Formiát/hidrogénkarbonát alapú H₂-akkumulátorok

A szulfonált trifenilfoszfin tartalmazó [{RuCl₂(*mtpms*-Na)₂}₂] az egyik legrégebben ismert katalizátor a vizes közegű fémorganikus katalízisben²⁷. Egyebek mellett felhasználást nyert C=C és C=O telítetlen vegyületek hidrogénezésében, vizes közegben oldott formiát sókról történő hidrogén-átvitel révén²⁸. Korábbi munkánk során kimutattuk, hogy ez a vegyület már viszonylag enyhe körülmények között is aktívan katalizálja a hidrogénkarbonát sók hidrogénezését formiáttá (4. egyenlet, az alsó nyíl irányában)²⁹. Azt is tapasztaltuk, hogy zárt reaktorokban a hidrogénezési folyamat nem játszódott le 100% konverzióval, ami arra utalt, hogy a képződő formiát bomlásával (dehidrogéneződés) is számolni kell. Az a kedvező helyzet áll tehát elő, hogy ugyanaz a vegyület, a [{RuCl₂(*mtpms*-Na)₂}₂] (**8**) mindkét irányban katalizálja a (4) folyamatot. A reakció termodinamikai paraméterei (egyensúlyi helyzete) valamint a hidrogénezés ill. dehidrogénezés sebessége optimális esetben lehetővé tehetik egy a gyakorlatban is működő H₂-akkumulátor összeállítását. Az akkumulátorban lejátszódó ciklikus folyamatok vázlatát a 6. ábra mutatja.



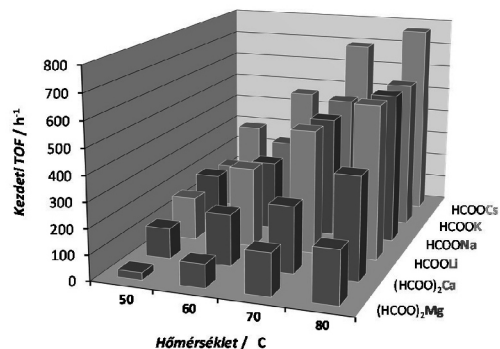
6. Ábra. HCO_3^- hidrogénezés/ HCO_2^- dehidrogénezés ciklus $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps}-\text{Na})_2\}_2]$, 8 katalizátorral.

A H_2 -akkumulátorban lejátszódó folyamatokat modellrendszeren, nagy nyomású zafir NMR-csőben, ^{13}C NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltuk, $\text{H}^{13}\text{CO}_3\text{Na}$ alkalmazásával³⁰. Az eredményeket a 7. ábra mutatja.



7. Ábra. HCO_3^- hidrogénezés (a)/ HCO_2^- dehidrogénezés (b) ciklusok követése ^{13}C NMR spektroszkópiával³⁰. a: töltés $P(\text{H}_2)=100$ bar; b: kisütés $P(\text{H}_2)=1$ bar. $[\text{Ru}]=10\text{mM}$; $[\text{mtppps}]=42,5\text{mM}$; $[\text{H}^{13}\text{CO}_3\text{Na}]=257\text{mM}$; $T=83^\circ\text{C}$, $V(\text{D}_2\text{O})=2,0\text{mL}$.

A ciklust a hidrogénkarbonát hidrogénezésével indítottuk, melynek vizes oldatát 83°C hőmérsékleten 100 bar H_2 nyomás alá helyeztük. Kezdetben a ^{13}C izotóp kizárólag $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ ionként volt jelen, azonban 200 perc alatt a hidrogénkarbonát 90%-a átalakult formiáttá (hidrogénezés), amit az NMR jel egyértelműen mutatott. Ekkor a H_2 -nyomást a csőben 1 bar-ra csökkentettük, a csövet ismét lezártuk és továbbra is 83°C hőmérsékleten tartottuk. Ezen a nyomáson és hőmérsékleten megindult a formiát bomlása (dehidrogénezés), ami 1000 perc alatt mintegy 50%-ban ment végbe. A hidrogénezés/ dehidrogénezés ciklust még kétszer megismételtük (7. ábra). Ez a rendszer volt az irodalomban elsőként leírt, adalékanyagot (bázist) nem alkalmazó, kizárólag szervesetlen sók reakciójára épülő, és oldószerként egyedül vizet tartalmazó H_2 -akkumulátor. A további munkához lényeges bátorításként ez a kísérlet azt is egyértelműen megmutatta, hogy a hidrogénkarbonát-formiát- H_2 - H_2O rendszerben az egyensúly helyzete kellően érzékeny a hidrogén nyomására a technikailag ésszerű nyomások tartományában. Ez igen lényeges különbség a hangyasav bontásával összehasonlítva, amikor is a (2) folyamat lényegében egyirányúnak tekinthető és rendkívül nagy H_2 nyomás alkalmazása sem vezet számottevő konverzióval HCO_2H képződéshez²⁰.

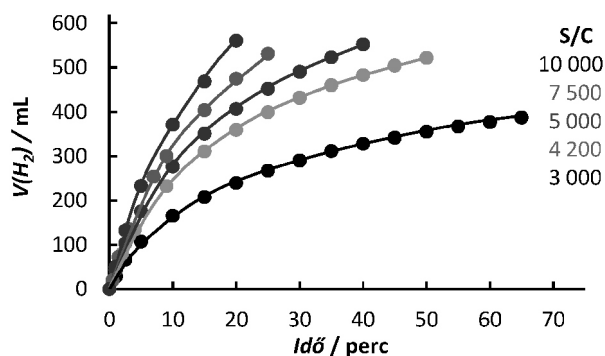


8. Ábra. Különböző formiát sók dehidrogénezésének sebessége a hőmérséklet függvényében³¹. $[\text{Ru}] = 2\text{mM}$; $[\text{mtppps}] = 8\text{mM}$; $[\text{HCO}_2^-] = 240\text{mM}$; $V(\text{H}_2\text{O}) = 5,5\text{mL}$.

Ugyancsak a $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps}-\text{Na})_2\}_2]$ katalizátorral megvizsgáltuk különböző formiát sók dehidrogénezésének sebességét ill. azok hőmérsékletfüggését³¹. Azt tapasztaltuk, hogy míg a Li-, Na- és K-formiát az $50\text{--}80^\circ\text{C}$ hőmérséklet tartományban összevethető sebességgel dehidrogénezhető, addig a Cs-formiát dehidrogénezésének sebessége mintegy 35-40%-kal nagyobb (8. ábra). Minthogy oldékonysága is igen nagy (678 g/1000 g víz), ezért további kísérleteink során Cs-formiátot alkalmaztunk munkaanyagként.

A vizes közegű fémorganikus katalízis kutatások keretében széleskörűen vizsgáljuk vízoldható *N*-heterociklusos karbén ligandumú fémkomplexek alkalmazását különböző folyamatok (hidrogénezés, hidrodehalogénezés, redoxi izomerizáció, stb.) katalizátoraiként^{32,33}.

Azt találtuk, hogy az $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{emim})(\text{mtppps})]$, 9 (4. ábra; cod = 1,5-ciklooktadién, emim = 1-etil-3-metilimidazol-2-ilidén) kiemelkedően nagy sebességgel katalizálja mind a HCO_3Na hidrogénezését, mind a HCO_2Na (+ H_2O) dehidrogénezését (9. ábra)³⁴. Amint a 9. ábrán látható, S/C = 10 000 arány mellett, 80°C hőmérsékleten 20 perc alatt közel 600 mL H_2 fejlődött azaz a rendszer jelentős gázaramok létrehozására is alkalmas.

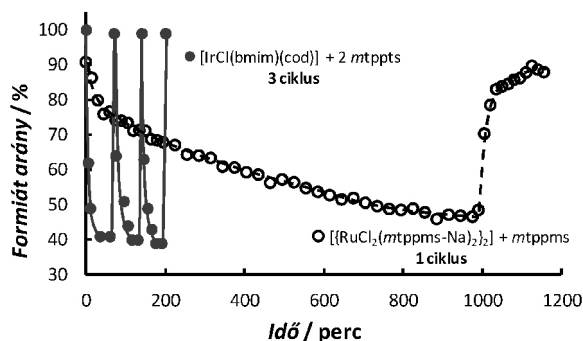


9. Ábra. Hidrogén fejlődés különböző $[\text{HCO}_2^-]/[\text{Ir}]$ (S/C) értékeknél³⁴ 9 katalizátorral. $[\text{Ir}]=0,5\text{mM}$; $[\text{mtppps}-\text{Na}]=1,0\text{mM}$; $V(\text{H}_2\text{O})=10,0\text{mL}$; $T=80^\circ\text{C}$; $P(\text{total})=1\text{bar}$.

Ugyanakkor a HCO_2Cs jó oldékonysága olyan reakcióelegyek alkalmazását is lehetővé teszi, melyben a szubsztrátum/katalizátor (S/C) arány akár 20 000 is lehet. Itt jegyezzük meg, hogy szemben a hangyasav bontásával,

amikor is H_2 és CO_2 1:1 arányú elegye képződik, a vizes formiát oldatokból kizárólag H_2 gázt nyerünk, ami előnyös a tüzelőanyag elemekben történő felhasználáshoz.

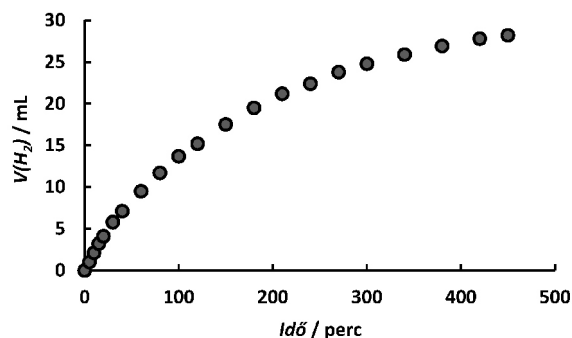
Ez esetben is elvégeztük a hidrogénezés és dehidrogénezés vizsgálatát ^{13}C NMR spektroszkópiával, az előzőekben ismertetett módon. Az eredmények azt mutatták, hogy **9** alkalmazásakor mindkét irányú folyamat rendkívül gyors (10. ábra). Egy hidrogénezési/dehidrogénezési ciklus teljes időigénye mindössze 60 perc volt, szemben a $[RuCl_2(mtpms-Na)_2]$ katalizátor esetével, amikor a teljes ciklus 1200 percet igényelt. A nagy aktivitás nagy stabilitással is párosul: amikor egy lezárt NMR csőben H_2 alatt tárolt reakcióelegyet 71 nap múlva ismét megvizsgáltunk, a hidrogénezési, dehidrogénezési ciklusok ugyanolyan sebességgel játszódtak le, mint a reakcióelegy összeállítását követően az első ciklusok.



10. Ábra. Ir (**9**) és Ru (**8**) katalizátorok aktivitásának összehasonlítása ^{13}C NMR spektroszkópia segítségével³⁴. $[Ir]=10$ mM, $[mtpms]=20$ mM; $[Ru]=10$ mM, $[mtpms]=42.5$ mM; $[H^{13}CO_2Na]=257$ mM; $V(H_2O)=0,5$ mL; $T=80^\circ C$.

Felvetődik a kérdés, hogy gyakorlati alkalmazás céljára homogén katalitikus rendszerek egyáltalán szóba jönnek-e. Ilyenkor ugyanis a katalizátor és a reakcióelegy többi alkotója (hidrogénkarbonát, formiát, H_2 , H_2O) folyamatosan egy oldatban vannak és ez lehetőséget ad arra, hogy a hidrogénezés vagy dehidrogénezés szándékunk ellenére is lejátszódjon. Az akkumulátor működésének szabályozásában –a nyomás mellett– fontos szerepe van a hőmérsékletnek. Egyrészt előnyös az, hogy közönséges hőmérsékleteken a formiát dehidrogénezés sebessége elenyésző. Másrészt viszont, amikor jelentős mennyiségű hidrogénre van szükség, akkor a reakcióelegyet megfelelő hőmérsékletre kell melegíteni. Nagy oldattérfogatok esetén sem a felfűtés, sem a leállskor szükséges hűtés nem végezhető el gyorsan. Ezért az utóbbi időben az $[Ir(cod)(emim)(mtpms)]$, **9** komplexszel katalizált folyamatot áramlásos rendszerben vizsgáljuk. A reakcióelegyet fő tömegét (a benne oldott katalizátorral) egy termosztált tartályban $25,0^\circ C$ hőmérsékleten tartjuk, miközben egy kis részét folyamatosan átvezetjük egy $100^\circ C$ hőmérsékletre fűtött csőreaktoron, majd vissza a tartályba. A reaktorból kilépő reakcióelegy lényegében szobahőmérsékletre hűl mire a tartályba visszaér (léghűtés). A tartály termosztálása elsősorban

azért szükséges, mert a fejlődő H_2 gáz térfogatát egy kapcsolt gázbürettával folyamatosan mérjük, ami állandó hőmérsékletet igényel. Egy ilyen gázfejlődési görbét mutat a 11. ábra. Eredményeink azt mutatják, hogy a tartály és a reaktor térfogatának és az áramlási sebességnek a megválasztásával elérhető, hogy kellő mennyiségű H_2 fejlődjön anélkül, hogy a tartályban lévő reakcióelegy hőmérséklete lényegesen szobahőmérséklet fölé emelkedne.



11. Ábra. Gázfejlődési görbe áramlásos reaktor alkalmazásával $[9]=0,033$ mM; $[mtpms]=0,066$ mM; $[HCO_2Cs]=13,2$ mM; $V(H_2O)=25,0$ mL; $T=100^\circ C$; áramlási sebesség=2 mL/perc

4. Összefoglalás

Hidrogén kémiai tárolására alkalmas rendszereket vizsgáltunk. Megállapítottuk, hogy az egyszerűen szintetizálható *cisz-mer*- $[IrH_2Cl(mtpms-Na)_3]$, **7** rendkívül nagy katalitikus aktivitással bontja a hangyasavat H_2 -re és CO_2 -re (katalitikus frekvencia $298\ 000\ h^{-1}$). Az adott reakcióelegyben a vegyület kémiai stabilitása is nagy: 40 óra alatt $115^\circ C$ hőmérsékleten a katalitikus ciklusszám $674\ 000$ volt. A formiát-hidrogénkarbonát- H_2 - H_2O rendszert alkalmasnak találtuk gyakorlatban is megvalósítható H_2 -akkumulátorok alapjául. Az akkumulátorban lejátszódó hidrogénezési és dehidrogénezési folyamatot mind az $[RuCl_2(mtpms-Na)_2]$, **8** mind az $[Ir(cod)(emim)(mtpms)]$, **9** komplex hatékonyan katalizálja; az utóbbi katalizátor 20-szor nagyobb sebességű hidrogénezést és dehidrogénezést tett lehetővé, mint a Ru-komplex. Az iridium-alapú katalizátor kiemelkedő kémiai stabilitást mutatott. Áramlásos reaktorban a hidrogén fejlődés sebessége a reaktor térfogatának és hőmérsékletének valamint az áramlási sebességnek a megválasztásával úgy szabályozható, hogy a reakcióelegy fő tömege nem melegszik fel jelentősen.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Szabolcsi Roland, Ölveti Gábor és Kovács Henrietta közreműködéséért a kísérleti munka egyes részeiben. A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta (NKFI-1 PD115535).

Hivatkozások

1. A Mauna Loa Observatory adatsora; <https://www.esrl.noaa.gov/gmd/obop/ml0/>
2. Nikolaidis, P.; Poullikkas, A. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *67*, 597-611;
3. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Goepfert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12881-12898; <https://doi.org/10.1021/ja202642y>
4. Horváth, I. T.; Mehdi, H.; Fábos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 238-242; <https://doi.org/10.1039/B712863K>
5. F. Orteni, G. Pede, A. S. Ramadhas, in *Alternative Fuels for Transportation*, ed. A. S. Ramadhas, CRC Press, **2011**; ISBN 9781439819579
6. a. Olah, G. A.; Goepfert, A.; Prakash, G. K. S. *Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy*, 2. kiadás, Wiley-VCH, Weinheim, Németország, **2009**. /b. Oláh György - Goepfert, Alain - Prakash, G. K. Surya: *Kőolaj és földgáz után: a metanolgazdaság*. Better, Budapest, **2008**. 368. o; ISBN 978-963-86233-5-5.
7. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *Efficient and Selective Chemical Recycling of Carbon Dioxide to Methanol, Dimethyl Ether and Derived Products*. U.S. Patent 7 608 743, **2009**.
8. Sordakis, K.; Tang, C.; Vogt, L.K.; Junge, H.; Dyson, P.J.; Beller, M.; Laurency, G. *Chem. Rev.* **2017**, accepted; <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00182>
9. <http://www.chemicals-technology.com/projects/george-olah-renewable-methanol-plant-iceland/>
10. Loges, B.; Boddien, A.; Junge, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3962-3965; <https://doi.org/10.1002/anie.200705972>
11. Tanaka, R.; Yamashita, M.; Chung, L. W.; Morokuma, K.; Nozaki, K. *Organometallics* **2011**, *30*, 6742-6750; <https://doi.org/10.1021/om2010172>
12. Fellay, C.; Dyson, P.J., Laurency, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3966-3968; <https://doi.org/10.1002/anie.200800320>
13. Q. Liu, X. Yang, Y. Huang, S. Xu, X. Su, X. Pan, J. Xu, A. Wang, C. Liang, X. Wang, T. Zhang, *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 3204-3207; <https://doi.org/10.1039/C5EE02506K>
14. F. Wang, J. Xu, X. Shao, X. Su, Y. Huang, T. Zhang, *ChemSusChem*, **2016**, *9*, 246-251; <https://doi.org/10.1002/cssc.201501376>
15. Czaun, M.; Kothandaraman, J.; Goepfert, A.; Yang, B.; Greenberg, S.; May, R. B.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 7475-7484; <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01605>
16. Kothandaraman, J.; Czaun, M.; Goepfert, A.; Haiges, R.; Jones, J.-P.; May, R. B.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 1442-1451; <https://doi.org/10.1002/cssc.201403458>
17. Fukuzumi, S.; Kobayashi, T.; Suenobu, T. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 827-834; <https://doi.org/10.1002/cssc.200800147>
18. Józai, I.; Joó, F. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *224*, 87-91; <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.08.045>
19. Mellone, I.; Bertini, F.; Peruzzini, M.; Gonsalvi, L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 6504-6512; <https://doi.org/10.1039/C6CY01219A>
20. Iguchi, M.; Himeda, Y.; Manaka, Y.; Kawanami, H. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2749-2753; <https://doi.org/10.1002/cssc.201600697>
21. Boddien, A.; Mellmann, D.; Gartner, F.; Jackstell, R.; Junge, H.; Dyson, P. J.; Laurency, G.; Ludwig, R.; Beller, M. *Science* **2011**, *333*, 1733-1736; <https://doi.org/10.1126/science.1206613>
22. Enthaler, S.; Brück, A.; Kammer, A.; Junge, H.; Irran, E.; Güllak, S. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 65-69; <https://doi.org/10.1002/cctc.201402716>
23. Wang, W. H.; Ertem, M. Z.; Xu, S.; Onishi, N.; Manaka, Y.; Suna, Y.; Kambayashi, H.; Muckerman, J. T.; Fujita, E.; Himeda, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5496-5504; <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01090>
24. Wang, Z.; Lu, S.-M.; Li, J.; Wang, J.; Li, C. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12592-12595; <https://doi.org/10.1002/chem.201502086>
25. Coffey, R. S. *Chem. Commun.* **1967**, 923; <https://doi.org/10.1039/c1967000923a>
26. Papp, G.; Ölveti, G.; Horváth, H.; Kathó, Á.; Joó, F. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14516-14519; <https://doi.org/10.1039/C6DT01695B>
27. Tóth, Z.; Joó, F.; Beck, M. T. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *42*, 153-161; [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)88906-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)88906-9)
28. Bényei, A.; Joó, F. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151-163; [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(90\)85035-G](https://doi.org/10.1016/0304-5102(90)85035-G)
29. Joó, F.; Laurency, G.; Nádasdi, L.; Elek, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 971-972; <http://dx.doi.org/10.1039/A902368B>
30. Papp, G.; Csorba, J.; Laurency, G.; Joó, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10433-10435; <https://doi.org/10.1002/anie.201104951>
31. Papp, G.; Horváth, H.; Purgel, M.; Baranyi, A.; Laurency, G.; Joó, F. *18th Int. Symp. Homogeneous Catalysis (ISHC-18)*, July 9-13, **2012**, Toulouse, France, Book of Abstracts P-085.
32. Csabai, P.; Joó, F. *Organometallics* **2004**, *23*, 5640-5643; <https://doi.org/10.1021/om049511a>
33. Horváth, H.; Kathó, Á.; Udvardy, A.; Papp, G.; Szikszai, D.; Joó, F. *Organometallics* **2014**, *33*, 6330-6340; <https://doi.org/10.1021/om5006148>
34. Horváth, H.; Papp, G.; Szabolcsi, R.; Kathó, Á.; Joó, F. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 3036-3038; <https://doi.org/10.1002/cssc.201500808>
35. Horváth, H.; Papp, G.; Kovács, H.; Kathó, Á.; Joó, F. *6th Conf. on Frontiers in Organic Synthesis Technology (FROST-6)*, October 18-20, **2017**, Budapest, Hungary, P-32. Book of Abstracts, p. 83. <https://doi.org/10.1039/c1967000923a>

Storage of hydrogen in homogeneous catalytic chemical systems. A tribute to George Olah.

Increase of the concentration of carbon dioxide in the atmosphere can be reduced by replacing fossil fuels with synthetic fuels produced on the expense of renewable energy, provided ultimately by the Sun. Available amounts of solar, wind and similar energies are fluctuating in time, depending on weather conditions, consequently the energy derived from such sources must be stored to allow use on demand.

George Olah was a pioneer and resolute proponent of the so-called *methanol economy*^{6,7}. According to this concept –in addition to other uses– methanol is seen as the most important liquid fuel for transportation vehicles and local power plants, ideally via application of direct methanol fuel cells. When methanol is obtained by hydrogenation of CO₂ (eq. 1) its oxidation merely gives back the amount of CO₂ used for its synthesis, so the cycle is carbon neutral (with thermodynamic limitations). Although in the everyday practice methanol has not yet acquired the status of general purpose liquid fuel, its synthesis based on hydrogenation of atmospheric CO₂ is practiced by Carbon Recycling International in the George Olah Renewable Methanol Plant at Reykjanes, Iceland⁹.

Hydrogen has also been suggested as general purpose energy carrier (*hydrogen economy*²), however, being a flammable gas at atmospheric pressure it requires special handling. Catalytic hydrogenation/dehydrogenation of suitable compounds as means of H₂ storage has attracted much interest recently. Formic acid (FA) has emerged as one of the possible storage materials since its catalytic decomposition supplies H₂ (+ equimolar amounts of CO₂, eq. 2). Similarly, aqueous solutions of formate salts can be dehydrogenated to yield pure H₂ and bicarbonates (eq. 4). H₂ or H₂+CO₂ mixtures can be directly used in fuel cells for generation of electricity.

Olah and co-workers developed catalysts for both processes. For decomposition of formic acid, the Ir-complex obtained in reaction of IrCl₃ and IndH (**1**, Fig. 1) proved to be a highly active and durable catalyst which showed unchanged activity even after 370 days (Fig. 2)¹⁵. Conversely, for dehydrogenation of Na-formate (in THF-water mixtures) Ru(II)-pincer complexes, such as **3** (Fig. 3) were synthesized¹⁶. Although the latter dehydrogenation reactions were relatively slow, **3** was capable of catalysis of bicarbonate hydrogenation, too, and this allowed construction of a dehydrogenation/hydrogenation cycle with the same catalyst for both half-reactions.

During our research on aqueous organometallic catalysis we have synthesized a number of water-soluble transition metal catalysts for hydrogenations in aqueous systems or for hydrogen transfer from aqueous formates to C=C and C=O unsaturated compounds^{27,28}. Several of these catalysts could be usefully applied for hydrogen storage and/or delivery, too.

One of the earliest examples of homogeneous catalytic decomposition of formic acid with the use of [IrH₃(PPh₃)₃] and [IrH₂Cl(PPh₃)₃] catalysts was published by Coffey in 1967²⁵. We have found that a similar, but water-soluble iridium(I) complex, *cis-mer*-[IrH₂Cl(*mtp*ppms-Na)₃], **7** (Fig. 4) was outstandingly active in FA decomposition; in fact it showed the third highest activity (TOF = 298 000 h⁻¹) among the known homogeneous catalysts of this reaction²⁶. High chemical stability of **7** is exemplified by the high turnover number (TON = 674 000) obtained in the presence of a large excess of formic acid.

With the purpose of hydrogen storage in chemical systems we investigated the catalytic activity of [{RuCl₂(*mtp*ppms)₂}₂], **8** (Fig. 4) both in hydrogenation of Na-bicarbonate²⁹ and in dehydrogenation of aqueous Na-formate³⁰. It was discovered that the two processes could be successfully coupled for construction of a hydrogen battery³⁰. In such a device hydrogen uptake or delivery can be regulated merely by changing the H₂ pressure. Charge/discharge cycles were followed by ¹³C NMR spectroscopy (Fig. 7). Even more satisfyingly, the mixed-ligand [Ir(cod)(emim)(*mtp*ppms)], **9** (Fig. 4), containing both a tertiary phosphine and an *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand showed approximately 20 times higher catalytic activity, than **8**³⁴. These chemical systems represent viable hydrogen batteries, since –in addition to the catalyst and H₂– they contain only an aqueous solution of inorganic salts and the catalysts are stable for long times under H₂ pressure.

The rates of hydrogen uptake or evolution is dependent on the temperature. However, in case of large volumes of aqueous storage solutions it is inconvenient (in practice, impossible) to heat or cool the entire solution to obtain sufficient H₂ flow or to stop the reaction, respectively. Recently we work on developing closed-loop flow systems³⁵, in which only a fraction of the total volume is heated in a flow-through reactor. In such a device the H₂ delivery can be regulated by proper combination of appropriate temperatures and flow rates without warming up the entire storage solution.

Oláh György munkássága a Nobel-díj utáni években

MOLNÁR Árpád*

Szegedi Tudományegyetem: Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8, 6720 Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

Oláh professzor mindkét önéletrajzi könyvében szerepel egy fejezet a következő címmel: „A Nobel-díjat követő évek”.¹ Az újabb kiadás vonatkozó fejezetének bevezetőjében a következőket írja: „Én...szilárdan elhatároztam, hogy a díj nem fog jelentős befolyást gyakorolni az életemre, és különösen nem kutatómunkámra. Most, két évtizeddel később, visszatekintve ezekre a Nobel-díj utáni esztendőkre úgy érzem, hogy nagyrészt elértem célkitűzésemet. Ezek az évek kutatásomban nagyon eredményes és több más módon is hasznos évek voltak. ...nemcsak, hogy folytatni tudtam kutatásaimat, hanem új, nagy gyakorlati jelentőségű területekre tudtam kiterjeszteni.” Jelen közleményben munkásságának utolsó két évtizedéből szeretnék felvillantani néhány olyan momentumot, amelyekkel jelentősen árnyalhatjuk a róla és tevékenységéről kialakult képet. Ezek mellett néhány olyan, nem közvetlenül a fenti időszakra vonatkozó információról is említést teszek, amelyek megmutatják munkásságának tágabb összefüggéseit és inspiráló hatását, és így számot tarthatnak az olvasók érdeklődésére.

2. A könyvek

Újra csak az önéletrajzokhoz fordulok egy idézetért: „...az évek során azt a gyakorlatot követtem, hogy amikor úgy éreztem, hogy kutatásaim egy meghatározott területen lényegében elérték céljukat és elérkezett az ideje, hogy a hangsúlyt máshova helyezzem, erről a területről írtam (vagy sajtó alá rendeztem) egy könyvet vagy egy átfogó ismertetést.”

Ezt a gyakorlatot megtartotta a Nobel-díjat követő években is. Ennek eredményként született az *Onium Ions* című munka 1998-ban,² amelyben az összes fontos (N, O, S, Te, P, As, halogén) óniumion, valamint ónium dikationok szintézisét, tulajdonságait és alkalmazását tárgyalták. A munkatársaival együtt szerkesztett *Carbocation Chemistry* (2004) gyakorlati fontosságú információkat ad a karbokationok szintézisére, képződésük mechanizmusára és spektroszkópiai vizsgálatukra vonatkozóan.³ A *Superacids* című alapmű (1985) újabb, jelentősen bővült terjedelmű, mintegy 25 év gazdag eredményeit tárgyaló új kiadása megváltozott címmel (*Superacid Chemistry*) 2009-ben jelent meg.⁴ Egy talán kevésbé ismert terület, a hiperszénkémia és a rokon bórvegyületek területén született első monográfiát követően (*Hypercarbon Chemistry*, 1987) az újabb eredményekről is készült új kiadás 2011-ben.⁵ Az Oláh professzor által kidolgozott szuperelektrofil koncepcióról és ennek

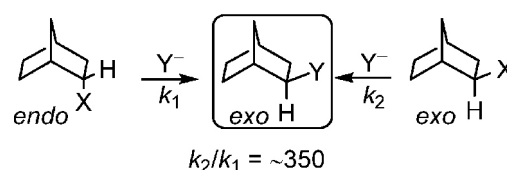
kémiájáról is napvilágot látott egy összefoglaló munka.⁶ Az 1995-ben publikált *Hydrocarbon Chemistry*-t követte a 2. kiadás 2003-ban⁷ és még szerencsém volt együtt dolgozni vele az elmúlt két évben az újabb, bővített kiadáson, amelynek ez év őszére várható megjelenését, sajnos, már nem érthette meg.⁸

Külön kell említenem a később tárgyalandó metanol-gazdaság koncepciót. A vonatkozó könyv már két kiadást ért meg,⁹ de megjelent magyar (2007), japán (2010), kínai (2010), svéd (2007) és orosz (2007) nyelven is.

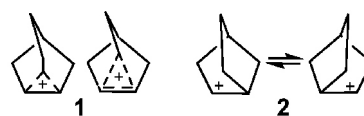
3. A „nem klasszikus ion”-vita és lezárása

Az 1960-as évektől kezdve hosszú időn át folyt a „nem klasszikus ion”-vita néven ismert polémia a 2-norbornil-kation (biciklo[2.2.1]heptil kation, $C_7H_{11}^+$) szerkezetéről. Ez a vita még jóval a Nobel-díj elnyerése előtt történt, tehát szorosán véve nem tartozik a közlemény címében jelzett időszakhoz. Ugyanakkor egy közelmúltbeli fontos, a vitát véglegesen eldöntő eredmény szükségessé teszi e témakör rövid tárgyalását is.

A vita lényegében Winstein és Trifan kezdeti megfigyeléseitől indult. 1949 és 1952 között tanulmányozták a 2-norbornil-brozilátok szolvólízisét és azt találták, hogy az *endo*-izomer kizárólag *exo* konfigurációjú terméket adott. Ezzel szemben az *exo* izomer *exo* szubsztituált terméké alakult és ez utóbbi reakció 350-szer gyorsabban ment végbe (1. ábra).



1. Ábra. Izomer 2-norbornil-származékok szolvólízise.



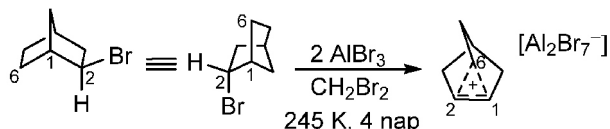
2. Ábra. A 2-norbornil-kation. 1: nem klasszikus, σ -delokalizált ion (két ábrázolási lehetőség); 2: klasszikus, ekvibráló ionok.

Magyarázatul egy σ -delokalizált, áthidalt, szimmetrikus híd szerkezetű, két-elektronos-három-centrumú (2e-3c) norbornil-kation köztiterméket tételeztek fel, amely az *exo*-prekursor esetén anchimerikus részvétel révén segíti a folyamatot¹⁰ (2. ábra, 1).

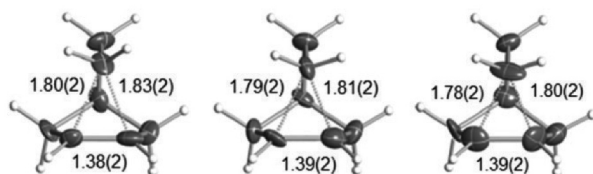
* e-mail: amolnar@chem.u-szeged.hu

H.C. Brown, aki 1979-ban kapott Nobel-díjat a hidrobórlás területén elért eredményeiért, ezzel szemben más álláspontot képviselt. Szerinte nem szükséges feltételezni a nem klasszikus ion részvételét, mert az izomerek átalakulásában megfigyelt jelentős különbségek jól értelmezhetők az *endo*-izomer ionizációjának gátlásával, vagyis szterikus tényezőkkel.¹¹ Ezek szerint nem az *exo*-vegyület reagál gyorsabban, hanem az *endo*-izomer reakciója lassabb, vagyis az ion szerkezetét szabályos (klasszikus) háromvegyértékű ionok gyors egyensúlya fejezi ki [2. ábra, 2; ezt „ablaktörő” („windshield wiper”) átrendeződésnek nevezte]. A Brown–Winstein vita az utóbbi váratlanul korai halálával Brown–Oláh, sokszor személyeskedésbe is hajló polémiává alakult. A vita tényleges lezárására az 1983. évi American Chemical Society szimpóziumon került sor. Oláh a műszeres eljárásokkal nyert kísérleti bizonyítékokat [¹H és ¹³C NMR, szilárd fázisú ¹³C NMR (5 K), ESCA] annyira meggyőzőnek tartotta,¹² hogy előadását így fejezte be: „Ezt a tárgykört illetően nincs szándékomban semmilyen további kutatást folytatni. Már nincs miről vitatkozni...” Ezt követően többé már valóban nem foglalkozott a 2-norbornil-kationnal.

2013-ban egy közleményben Krossing, Meyer, Schleyer és munkatársaik leírták a norbornil-kation egy alumínium-bromid sójának a szintézisét (3. ábra).¹³ Három kristallitot sikerült izolálniuk és elkészítették ezek XRD-felvételét 40 K-en. A 4. ábrán bemutatott topológiák szerint a C₆–C₁ és C₆–C₂ kötések gyakorlatilag azonos hosszúságúak és a rövidebb C₂–C₁ kötés világosan jelzi ennek részleges kettős kötés jellegét. Ezek az adatok egyértelműen alátámasztják az ion szimmetrikus szerkezetét, vagyis a 2-norbornil-kation valóban nem-klasszikus ion.



3. Ábra. A 2-norbornil-kation alumínium-bromid sójának szintézise.

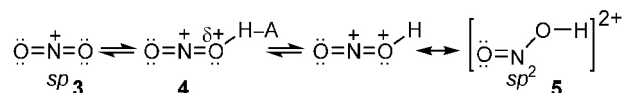


4. Ábra. A 2-norbornil-kation kristálytanilag független három kristályminta elektron-sűrűségi maximumainak topológiája (a számadatok Å-ben értendőek). Copyright: The American Association for the Advancement of Science, 2017.

4. Szuperelektrofilek és az „Oláh-enzim”

Oláh a szupersavas karbokationos és óniomos rendszerekkel folytatott korábbi kutatásain alapulva kidolgozta a szuperelektrofil koncepciót.⁶ A téma jelentőségének

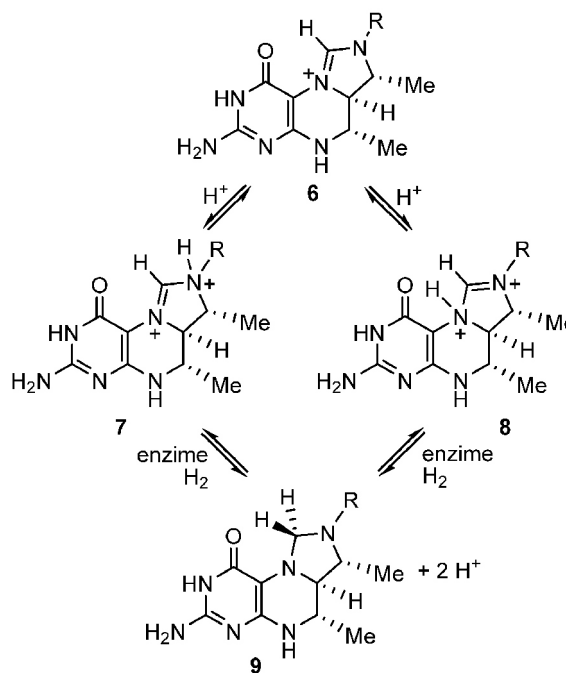
bemutatására jó példaként szolgálhat a nitrónium-kation (5. ábra, 3). A lineáris szerkezetű kation nem rendelkezik üres molekulapályával és ennek következtében gyenge elektrofil. Emiatt olyan gyenge nukleofilokkal, mint a metán vagy dezaktivált arének (*meta*-dinitrobenzol, pentafluorbenzol), nem képes reagálni. Ezzel szemben a reakcióelegy savasságának növelésével a képződő protoszolvatált ion (4) és a hajlított szerkezetű szuperelektrofil protonitrónium dikation (5) rehibridizált *sp*² nitrogénjével már reakcióképes.



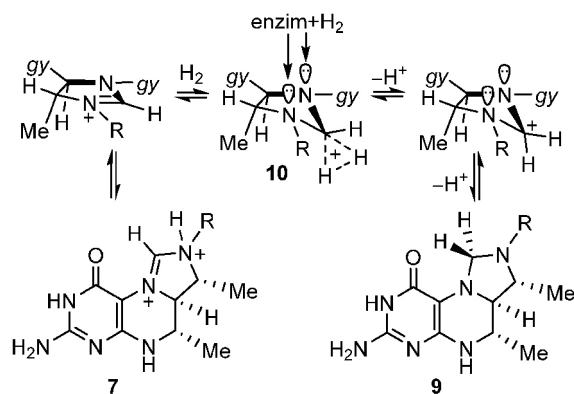
5. Ábra. A nitrónium-kation protonálása.

E témakörrel kapcsolatban érdemes megemlíteni az úgynevezett „Oláh-enzim” kérdését is.

1995-ben Berkessel és Thauer javasolt egy érdekes mechanizmus-értelmezést a *Hmd* enzim hatásának értelmezésére szuperelektrofil aktiválást feltételezve [*Hmd*: hidrogénképző metilén-tetrahidrometanopterin dehidrogenáz enzim].¹⁴ Eszerint az enzim aktív helyén lévő 6 karbokation protonálódik akár az *N*⁵ akár az *N*¹⁰ nitrogéneken a 7 és 8 karbodikationokat képezve (6. ábra). A dikationképződés konformációváltozással jár együtt (7. ábra). Az így kialakult torzult öttagú gyűrűben a két nitrogénatom nemközös elektronpályája antiperiplanáris elrendeződésbe kerül. Mindezek lehetőséget adnak arra, hogy az enzim a 10 pentakoordinált átmeneti állapotban keresztül katalizálja a hidrid-átvitelt a hidrogénmolekulából a 7 és 8 dikationra, létrehozva a 9 redukált terméket.¹⁵



6. Ábra. Szuperelektrofil aktiválás.

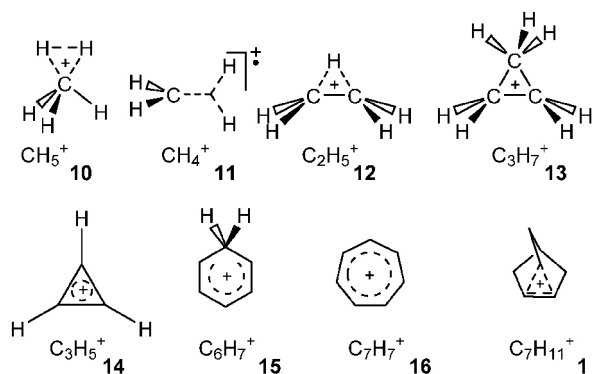


7. Ábra. A szuperelektrofil aktiválás értelmezése az N^{10} -protonált 7 dikation példáján (gy: a gyűrűrendszer többi része).

5. „Égi jelek”

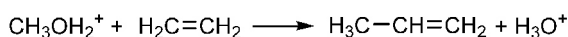
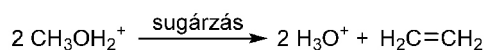
Az elmúlt években meglepő, jelentősen új információkhoz jutottunk a Titán, a Szaturnusz egyik holdjának atmoszférájáról. A NASA 1997-ben bocsátotta fel a Cassini–Huygens űrszondaparózt. A komoly teljesítményű, moder műszerekkel felszerelt Huygens leszállóegység [az Európai Űrügynökség (ESA) fejlesztése] 2004-ben jutott el a hold felszínére. A Cassini plazmaspektrométere és ionsemleges spektrométere valamint a Huygens műszerei (Doppler-eltolódást mérő eszköz, gázkromatográf, tömegspektrométer) segítségével a Titán felső atmoszférájában (900–1300 km) mintegy 200 bonyolult szerkezetű alifás és aromás szénhidrogént, karbokationokat, karbanionokat ($<C_{18}$), és oxigén- és nitrogéntartalmú vegyületeket sikerült azonosítani. A mérési eredményeket Ali, Puzzarini és munkatársai elemezték és értelmezték.¹⁶ Az azonosított vegyületek között nagy számban találtak Oláh munkájához kötődő karbokationokat (8. ábra) és ezek képződését a nem-klasszikus karbokation-kémia alapján tartják értelmezhetőnek. Ennek kulcsvegyülete a CH_5^+ metónium-ion (protonált metán, **10**). További érdekesebb képviselők a metán gyök-kation (**11**), az eténium-ion (protonált etén, **12**) és a sarkon-protonált ciklopropóniumion (**13**). A gyűrűs kationok közül említhetjük a legegyszerűbb Hückeloid aromás 2π rendszert (Breslow ciklopropenil-kationja, **14**), a benzéniumion (protonált benzol, **15**) és a 6π aromás tropiliumion (**16**). Végül, de nem utolsó sorban, megtalálták az 2-norbornil-kationt is (**1**). Oláh, nem kis meglepetéssel, ezt így kommentálta: „...és még a norbornil-kationt is azonosították, amely a CH_5^+ kation mellett kulcsszerepet játszott a klasszikus-nem klasszikus ion vitában és a karbóniumion kémiában.”

A fentiekben említett asztrofizikai módszerekkel a csillagközi űrben kozmikus méretű metán és metanol felhőket is megfigyeltek és ez a két molekula lehet a valószerű kiindulási anyaga a fenti szerves molekuláknak és ionoknak. Ilyen megfigyelést első alkalommal 1995-ben tettek, amikor a Tejútrendszerben találtak egy gigantikus, kozmikus méretű metanol felhőt (Sagittarius B2 felho), amelyben a számítások szerint 10^{25} tonna metanol található nagyon alacsony sűrűséggel (3000 atom/cm^3). Ugyanakkor azonban ez a szokásos molekuláris felhőkhöz képest mintegy 20–40-szer nagyobb sűrűséget jelent.



8. Ábra. Néhány, a Titán atmoszférájában talált és azonosított karbokation.

Mivel a metanol jelentősen reaktívabb, mint a metán, ezért Oláh és munkatársai egy új, szénhidrogének képződéséhez vezető lehetőséget vázoltak fel. A földi analógiáknak megfelelően, a földön kívüli (extraterresztriális) eredetű metanol átalakulása olefinekké a 9. ábra két reakcióútjának megfelelően értelmezhető.¹⁷



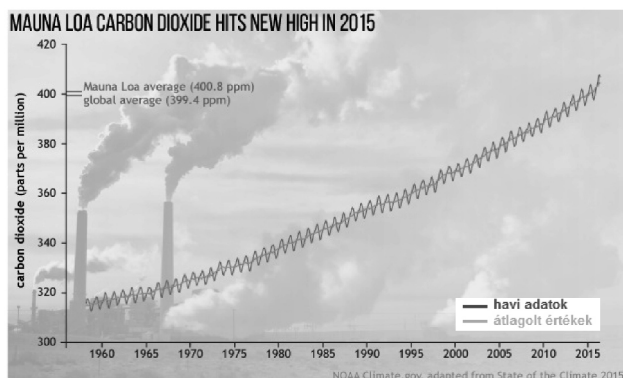
9. Ábra. A földön kívüli eredetű metanol átalakulása olefinekké.

6. A metanolgazdaság⁹

Az Oláh professzort az utolsó két évtizedben legtöbbet és folyamatosan foglalkoztató téma a csökkenő fosszilis szénkészletek illetve az antropogén (az emberi tevékenységből eredo) szénkibocsátás és ehhez kapcsolódóan az ezek lehetséges megoldásaként kidolgozott metanolgazdaságra vonatkozó koncepció foglalkoztatta. Az elképzelés kidolgozásában szorosan együttműködött Surya Prakash-sal, egykori doktoranduszával (utódja, a Loker Intézet jelenlegi igazgatója).

A fosszilis tüzelőanyagok (szén, földgáz, kőolaj) az ipari forradalommal elkezdődött nagymértékű és folyamatosan növekvő felhasználása eredményeként ezek kitermelhető mennyisége – az újabb, de egyre ritkábban felfedezett és nehezebben kitermelhető készletek ellenére – csökken. Úgy becsülhető, hogy a földgáz- és kőolajtartalmú várhatóan csak a század végéig elegendőek, még akkor is, ha figyelembe vesszük az új feltárásokat, korszerűbb technológiákat, takarékosabb felhasználást és a nem hagyományos forrásokat, mint a nehézkőolaj, olajpala, szurokföld, metánhidrátok, széntelepek metánja stb.

A fosszilis tüzelőanyagok felhasználásával együtt járó jelentős és ugyancsak egyre növekvő szén-dioxid-kibocsátás ugyanakkor komoly környezeti tényező, amely jelentős mértékben járul hozzá a globális klímaváltozáshoz. A 10. ábrán az elmúlt hat évtizedre vonatkozó adatok alapján látható a CO_2 -kibocsátás folyamatos növekedése. A széndioxid légköri koncentrációja 2016-ban meghaladta a 400 ppm-et.¹⁸ Vessük ezt össze az ipari forradalom előtti 270 ppm-mel!



10. Ábra. A Mauna Loa (Hawaii) csillagvizsgálónál 1955 óta mért légköri CO₂-koncentrációk.

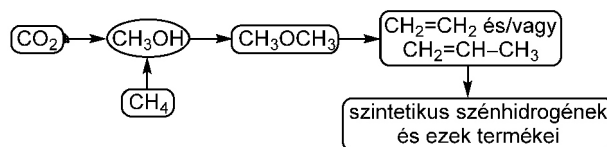
Ezeknek a problémáknak a kezelésére született a metanolgazdaság koncepció. A szerzők könyvükben⁹ alapos összefoglalást és értékelést adnak a lehetséges megújuló energiaforrásokról (víz-, szél-, nap-, biomassza-, árapály-energia és geotermikus energia), ezek előnyeiről, hátrányairól és korlátairól. Az atomenergiával kapcsolatban természetesen elemzik a biztonságot, a nukleáris hulladékok tárolásának kérdését és az egyéb kapcsolatos lehetőségeket (tenyésztő reaktorok, nukleáris fúzió), illetve az uránál sokkal nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló tórium fűtőanyagok felhasználási lehetőségeit. Következtetésük, hogy a (biztonságossá tett) atomenergia szükséges a jövőben is.

Részletesen, külön fejezetben foglalkoznak a hidrogéngazdasággal, mint a metanolgazdaság lehetséges alternatívájával. A hidrogén tárolásának és szállításának jelentős korlátai vannak, ugyanis rendkívül illékony, potenciálisan robbanásveszélyes és emiatt kezelése különleges technológiákat igényel. Ez egyrészt gazdasági szempontból komoly gátló tényező, ugyanakkor a hidrogén önmagában sok alkalmazási területen nem tudja megoldani a szénhidrogének iránti igényeket.

Ezzel szemben a metanol kényelmesen használható, folyadék halmazállapotú és előállítható a még meglévő hatalmas földgázkészletek közvetlen oxidatív átalakításával. Valójában, ha felhagynánk a földgáz energiatermelés céljából történő elégetésével, akkor készleteink sokkal hosszabb időszakig tartanának. Metanol ugyanakkor a fosszilis tüzelőanyagokat elégető hőerőművek szén-dioxidban gazdag füstgázainak, vagy végső soron a levegőből befogható CO₂ hidrogenatív konverziójával is előállítható. A szén-dioxid tulajdonképpen a metanol és a belőle előállítható termékek kimeríthetetlen forrása lehet. A szükséges hidrogént a víz elektrolízisével nyerhetjük, az energiát a biztonságossá tett atomenergia és megújuló energiaforrások szolgáltathatják. Így az illékony és veszélyes hidrogéngázt a kényelmesen és biztonságosan tárolható és szállítható folyékony metanollá alakíthatjuk.

Összefoglalva tehát, a metanol megújítható szénforrás, tüzelőanyag és energiátároló. Emellett alapvető kemikáliák kiindulási anyaga is. Gondoljunk csak arra, hogy a petrokémiai ipar már ma is működtet olyan, metanollal kiinduló eljárásokat, amelyekkel egyszerű alpmolekulákat

(etilén, propilén) gyártanak. Ilyen például a metanollal olefin (MTO) technológia, amely az etilén szintézisének meghatározó eljárása és propilén előállítására is használják. Hasonló a metanollal aromások (MTA) módszer is. Az így gyártott vegyületekből aztán egyéb származtatott termékek készíthetők (11. ábra).

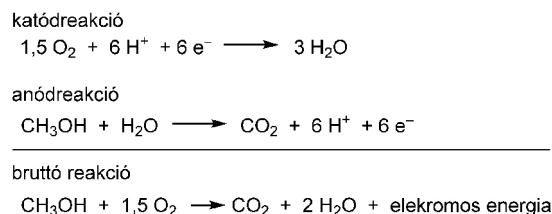


11. Ábra. Földgáz (CH₄) és CO₂, a metanol és termékei szintézisének alapanyagai.

A metanol (oktánszám >100) önmagában is kitűnő tüzelőanyag és felhasználható a belső égésű motorokban és az indításegítővel ellátott dízelmotorokban is. A közlekedésben és szállítmányozásban történő alkalmazás szempontjából fontos tényező, hogy elosztására a már meglévő infrastruktúra alkalmas.

Meg kell említenünk az üzemanyagcellákat is. Az üzemanyagcellában a kémiai energia közvetlen alakul át elektromos energiává. Hatékonysága (40%) nagyobb, mint a belsőégésű motoroké (20%), de elméletileg ez 97%-ig emelhető.

A Loker Intézet és a NASA Sugárhajtás-Laboratóriumának (Caltech-Jet Propulsion Laboratory, California, Pasadena) együttműködésében kidolgoztak egy közvetlen metanol alapú üzemanyagcellát. Ebben metanolt vagy ennek származékait alakítják energiává. A készülékben a metanol a levegő oxigénjével reagál egy megfelelő katalizátorral (ebben az esetben ez egy Pt–Ru kétfémes katalizátor) és elektromosságot termel, miközben CO₂ és H₂O képződik. A lejátszódó folyamatokat a 12. ábra mutatja. Az üzemanyagcellák hatékonyak, tiszták és biztonságosak és laptopokban, mobiltelefonokban már alkalmazást is nyertek, sőt a Yamaha és Nissan cég üzemanyagcellával hajtott motorkerékpárt és gépkocsit is gyártott.



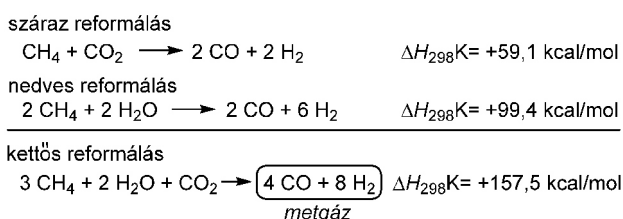
12. Ábra. A metanol alapú üzemanyagcella kémiai folyamatai.

Fontos rámutatni arra is, hogy a folyamat megfordítható. A regeneratív üzemanyagcellában a szén-dioxid és a víz metanollá és oxigénezett származékává alakítható, vagyis anélkül, hogy előbb elektrolízissel hidrogént állítanánk elő.

A metanol jelentőségét mutatja, hogy a világtermelés 2016-ban kb. 95 millió tonna volt. Ennek jelentős részét tovább alakították hasznos termékekké (formaldehid, ecetsav, dimetil-éter, MTBE), de mintegy 11%-át

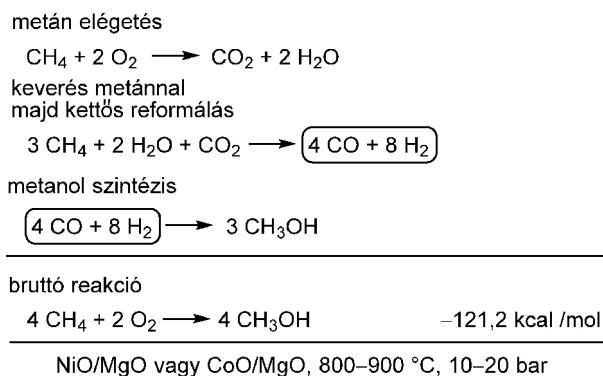
benzinadalékként használták. Kína 2016-ben a világtermelés 54%-át fogyasztotta el és óriási mértékű fejlesztésekre fogott. 140 milliárd dollár befektetésével 100, egyenként 2 millió tonna éves kapacitású metanol üzem építenek. Amikor és amennyiben a terv megvalósul, akkor Kína a világ teljes metanol szükségletét képes lesz kielégíteni.

Oláh és munkatárai kidolgoztak egy kombinált, önfenntartó, oxidatív kettős reformálásnak nevezett eljárást a metanol szintézisére.¹⁹ Ennek indítéka az volt, hogy a földgáz vízgőzzel végzett nedves vagy száraz (CO₂) reformálása, illetve oxidációja 3:1 arányú H₂+CO elegyet ad, miközben a metanol szintéziséhez 2:1 arányú elegyre (*metgáz*) van szükség. Ez elérhető a két eljárás kombinációjával, a kettős reformálással (13. ábra).



13. Ábra. Kettős reformálás.

A kettős reformálás azonban erősen endoterm folyamat. Ezt kiküszöbölendő, az oxidatív kettős reformálás során a felhasznált metán negyedét elégetik és ezzel fedezik a teljes folyamat energiaszükségletét. A kettős reformálással kombinált eljárás (önfenntartó, oxidatív kettős reformálás) ugyancsak a metanol szintéziséhez megfelelő 2:1 arányú H₂+CO elegyet adja (14. ábra).



14. Ábra. Önfenntartó, oxidatív kettős reformálás.

Ezek a technológiák addig működhetnek, amíg még a metán rendelkezésünkre áll. Ezt követően a metanol a szén-dioxid közvetlen hidrogénezésével készülhet. Ezzel kapcsolatban érdemes megemlíteni egy, az Izlandon 2012 óta működő üzem (15. ábra). Ennek termelése – a nagy kapacitású metanol üzemekhez képest – ugyan jelentéktelen (évi mintegy 5000 tonna), azonban nyilvánvalóan jövőbe mutató vállalkozás. Az üzem Izland viszonylag olcsó geotermikus energiáját és az ezzel kapcsolatban felszínre jutó szén-dioxidot használja.

A metanolgazdaság elképzelés lényege tehát a szén-dioxid befogása és kémiai úton történő visszaforgatása (CCR – carbon capture and recycling) szén-semleges módon, vagyis anélkül, hogy tovább növelnénk a légkör szén-dioxid tartalmát. A kulcsszereplő a metanol, mint megújuló szénforrás, hiszen a szén-dioxid hidrogénezésével készíthető, felhasználható üzemanyagként és továbbalakítható hasznos termékekké. Az ezek elégetése és felhasználása során képződő szén-dioxid aztán újra a metanolszintézis alapanyaga lesz.



15. Ábra. A „George Olah” szén-dioxid–megújuló metanol üzem (Carbon Recycling International).

Izrael állam körmánya 2011-ben megalapított egy évente odaítélendő, 1 millió dolláros díjat az alternatív motorhajtóanyagok fejlesztése területén jelentős eredményeket elért kutatóknak („The Eric and Sheila Samson Israel Prime Minister’s Prize for innovation of alternative fuels for transportation”). A metanolgazdaság koncepció jelentőségét mutatja, hogy a díjat 2014-ben Oláh György és G.K. Surya Prakash nyerte el. Oláh professzor ezt így kommentálta: „Ez számomra azért jelent különleges örömet, mert elsősorban a Nobel-díjam után végzett munkámat méltányolja.”

7. Összefoglalás

A fenti rövid összefoglalás alapján mindannyiunk számára világos lehet, hogy Oláh professzor komolyan gondolta a Nobel-díj elnyerése utáni évekre vonatkozó elhatározását és az utóbbi évtizedekben is valóban sokoldalú, hasznos és gyakorlati szempontból is jelentős eredményeket hozó munkát tudott végezni. Ahogy tervezte: „...megtanulok a Nobel-díjjal élni, és nem pihenni a babérokön.”

Befejezésül engedtessek meg néhány személyes megjegyzés is. A Loker intézetben (több részletben) eltöltött közel 4 év folyamán közeli kapcsolatba kerültem vele, ami több volt egyszerű munkakapcsolatnál. Gyakori megbeszéléseinken tapasztaltam széleskörű, alapos tudását és rendkívüli érdeklődését. Ez nem korlátozódott csak a kémiára. Igen sokat olvasott, hiszen, ahogy írta, ez látóköre és ismeretei kiszélesítést tette lehetővé. Ismert, hogy egyetemi éve alatt filozófiai, történelmi, és jogi előadásokat is látogatott, sőt két évet sikeresen elvégzett az orvosegyetemen is.

Rendkívüli memóriával rendelkezett. 2015–2016-ban több alkalommal is eltöltöttem egy-egy hónapot az intézetben (ekkor a már fentebb említett, a szénhidrogének kémiáját összefoglaló monográfia újabb, harmadik kiadásán dolgozva). A heti csoportmegbeszéléseken történő megjegyzéseiből láttam, hogy közel 90 évesen is – miközben egészségi állapota folyamatosan romlott – pontosan emlékezett mindenre, még apró részletekre is, amit évtizedekkel korábbi kutatásai során megfigyelt és publikált.

Hivatkozások

1. Oláh, Gy. Életem és a Mágikus Kémia; Better: Budapest, 2002 és 2016.
2. Olah, G. A.; Laali, K. K.; Wang, Q.; Prakash, G. K. S. Onium Ions; Wiley-Interscience: New York, 1998.
3. Carbocation Chemistry, Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2004.
<https://doi.org/10.1002/9780471678656>
4. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Molnár, Á.; Sommer, J. Superacid Chemistry; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009.
<https://doi.org/10.1002/9780470421604>
5. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Wade, K.; Molnár, Á.; Williams, R. E. Hypercarbon Chemistry, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2011.
<https://doi.org/10.1002/9781118016466>
6. Olah, G. A.; Klumpp, D. A. Superelectrophiles and Their Chemistry, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008.
<https://doi.org/10.1002/9780470185124>
7. Olah, G. A.; Molnár, Á. Hydrocarbon Chemistry, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2003.
<https://doi.org/10.1002/0471433489>
8. Olah, G. A.; Molnár, Á.; Prakash, G. K. S. Hydrocarbon Chemistry, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2017.
9. Olah, G. A.; Goepfert, A.; Prakash, G. K. S. Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy; Wiley-VCH, 2009.
<https://doi.org/10.1002/9783527627806>
10. a) Winstein, S.; Trifan, D. S. J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 2953. <https://doi.org/10.1021/ja01176a536>
b) Howe, R.; Friedrich, E. C.; Winstein, S. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 381–382.
<https://doi.org/10.1021/ja01080a043>
11. Brown, H. C. Acc. Chem. Res. 1973, 6, 377–386;
<https://doi.org/10.1021/ar50071a003> 1983, 16, 432–440;
<https://doi.org/00310.1021/ar00096a002> Tetrahedron 1976, 32, 179–204. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(76\)87001-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(76)87001-9)
12. a) Olah, G. A. Acc. Chem. Res. 1976, 9, 41–52.
<https://doi.org/10.1021/ar50098a001>
b) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Saunders, M. Acc. Chem. Res. 1983, 16, 440–448.
<https://doi.org/10.1021/ar00096a003>
13. Scholz, F.; Himmel, D.; Heinemann, F. W.; Schleyer, P. v. R.; Meyer, K.; Krossing, I. Science 2013, 341, 62–64.
<https://doi.org/10.1126/science.1238849>
14. Berkessel, A.; Thauer, R. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2247–2250.
<https://doi.org/10.1002/anie.199522471>
15. Corr, M. J.; Murphy, J. A. Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 2279–2292. <https://doi.org/10.1039/c0cs00150c>
16. a) Ali, A.; Sittler, E. C., Jr.; Chornay, D.; Rowe, B. R.; Puzzarini, C. Planet. Space Sci. 2013, 87, 96–105.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2013.07.007>
b) Ali, A.; Sittler, E. C., Jr.; Chornay, D.; Rowe, B. R.; Puzzarini, C. Planet. Space Sci. 2015, 109–110, 46–63.
<https://doi.org/10.1016/j.pss.2015.01.015>
17. a) Olah, G. A.; Mathew, T.; Prakash, G. K. S.; Rasul, G. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 1717–1722.
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b00343>
b) Olah, G. A.; Mathew, T.; Prakash, G. K. S.; J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 6905–6911.
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b03136>
18. Forrás: <http://www.esrl.noaa.gov/gmd/obop/mlo/>
19. a) Olah, G. A.; Goepfert, A.; Czaun, M.; Prakash, G. K. S. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 648–650.
<https://doi.org/10.1021/ja311796n>
b) Olah, G. A.; Goepfert, A.; Czaun, M.; Matthew, T.; May, R. B.; Prakash, G. K. S. J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 8720–8729. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02029>

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Dr. Nagy Ferencnek, a Better Kiadó tulajdonosának az Oláh György önéletrajzi könyvéből vett idézetek és kémiai átalakulások közlésének engedélyezéséért.

George A. Olah: Research in post-Nobel years

Nobel laureate Professor George A. Olah passed away in March, 2017 leaving behind a great legacy. Being active and innovative throughout his life, he continued his successful research career in his post-Nobel years. This communication is a short summary about some of his achievements. First, a number of books are listed edited and published in this period, including *Onium Ions* (1998), *Carbocation Chemistry* (2004), *Superelectrophiles* (2008) and new editions of *Superacid Chemistry* (2009), *Hypercarbon Chemistry* (2011), and *Hydrocarbon Chemistry* (2003, 2017).

Next, the so-called nonclassical ion controversy, a long debate between Olah and Brown about the true nature of the 2-norbornyl cation ($C_7H_{11}^+$) is summarized. This is contrasted with recent findings to show the XRD structure of a salt of this cation with a highly symmetric that is nonclassical structure. This information strongly supporting Olah's interpretation appears to be the final episode of the nonclassical ion controversy.

The behavior and reactivity of the nitronium cation in strong (super)acids and the so-called "Olah-enzyme" serve as examples to show the essence of superelectrophilic concept and its related effect.

A section titled "Signs in the Sky" describes recent surprising observations by astrophysicists closely related to Olah's carbocation chemistry. Namely, the Cassini-Huygens spacecraft using onboard instruments (plasma and mass spectrometers, gas chromatograph) observed, quite surprisingly, about 200 hydrocarbon derivatives, ions and O- and N-containing derivatives in the

upper atmosphere of Titan, one of the moons of Saturn. These, among others, include protonated methane (CH_5^+), the cycloproponium ion ($C_3H_3^+$), protonated benzene (benzenium ion, $C_6H_7^+$), and quite surprisingly, even the nonclassical 2-norbornyl cation. Finally, extraterrestrial methane and methanol were also detected as highly abundant species in interstellar space.

The final section is about Olah's pioneering "methanol economy" concept arguably his most innovative idea of this period developed with Professor Surya Prakash, his former graduate student and successor as director of the Loker Institute. "Methanol economy" was inspired by his concern about our diminishing and excessive use of fossil fuel resources and related significant increases in atmospheric carbon dioxide. Briefly, it is a chemistry-based new approach to capture and recycle carbon dioxide. This gives a possibility to supplement photosynthetic recycle by nature and provides an inexhaustible source for carbon-based fuels and, at the same time, it mitigates our excessive carbon footprint. The key chemical entity in the methanol economy is methanol. It can be produced by the hydrogenation of CO_2 and may be used as the fuel of internal combustion engines. In contrast to hydrogen (the basic energy carrier in the hydrogen economy), it allows safe storage, handling, transportation and dispensing. Furthermore, methanol is also a feedstock for varied hydrocarbons (ethylene, propylene, aromatics) and derived products.

The communication concludes with a few personal remarks about the long-time collaboration of the author with Professor Olah.

A fehérje–ciklodextrin kölcsönhatás terápia és diagnosztikai jelentősége

SZENTE Lajos

CycloLab Ciklodextrin Kutató-fejlesztő Kft. Illatos út 7, 1097 Budapest

1. Bevezetés

A ciklodextrinek gyűrű alakú szénhidrátmolekulák, melyek három méretben (6, 7 és 8 tagú alfa-, béta- és gamma-ciklodextrin) megtalálhatók a természetben is. A növekvő igények miatt ma már több tízezer tonnát gyártanak évente a természetes ciklodextrinekből, és egyre nagyobb mennyiséget a legfontosabb származékokból, így a hidroxipropil-, random metil- és szulfobutil-béta-ciklodextrinből (HPBCD, RAMEB és SBEB CD) is.

Az elmúlt csaknem 40 év alatt a ciklodextrin (CD) technológia a korszerű ipar szinte minden területén talált gyakorlati alkalmazást. A ciklodextrin-tartalmú termékekből jelenleg több mint 60 humán gyógyszer, 10 állatgyógyászati készítmény és több száz élelmiszeripari-, kozmetikai- és háztartás-vegyipari termék található a piacon.

E termékek közös sajátossága, hogy bennük a ciklodextrinek, csupán segédanyagok, kapszulázó ágensek, a termékek minőségének javítására, egyes alkotóinak stabilizálására, vízdékonyságuk, felszívódásuk, biológiai hasznosságuk fokozására szolgálnak. Napjainkig a ciklodextrinek által kapszulázott hatóanyagok nagy része természetes és szintetikus kismolekula volt, ezek molekulatömege a 200-700 Dalton közötti tartományba esett.

A korszerű biotechnológiai eljárásokkal sejt- és szövetkultúrákban termelt biológiai hatóanyagok mind molekuláris méretük, mind molekulatömegük tekintetében jelentősen eltérnek a fent említett kis molekulás hatóanyagoktól. A terápiás hatású fehérjék molekulatömege már a 2000–300.000 Dalton tartományba esik. Ezen érzékeny makromolekulák sajátos, olykor kiszámíthatatlanul változó térszerkezete, molekulafelszíni polaritási viszonyaik miatt a ciklodextrinnekkel történő egyszerű „host-guest” (gazda-vendég) típusú kölcsönhatásuk tanulmányozása a szokásos analitikai módszerekkel nehezen végezhető. Nem meglepő tehát, hogy a ciklodextrinek irodalma, a napjainkig közölt kb. 4500 fehérje-peptid tárgyú közlemény ellenére, a ciklodextrinek hatása tekintetében nem mutat egységes képet. Számos – olykor egymásnak ellentmondó – eredmény miatt is nehéz általános következtetéseket levonni a ciklodextrin-fehérje kölcsönhatás nyújtotta lehetőségekről. Ennek egyik

feltételezhető oka, mely az irodalom tüzetes átnézésekor derül ki, hogy több, egyébként színvonalas közleményben, a szerzők az alkalmazott ciklodextrinek típusát nem kellően definiálták. Egyes szerzők pl. béta-ciklodextrinnek nevezik a származékoltalan béta-ciklodextrint (helyesen), éppúgy, mint a metil-béta-ciklodextrint, a szulfobutiléter-béta-ciklodextrint és a 2-hidroxipropil-béta-ciklodextrint is. A ciklodextrinek és fehérjék kölcsönhatásával kapcsolatos közzétett eredmények tehát nem pontosan köthetők egy bizonyos ciklodextrin típus hatásához. Egy másik, technikai jellegű ok az, hogy a fehérjék stabilitásvizsgálata során a stresszelésre/terhelésre alkalmazott módszerek jellegétől függően hol a ciklodextrinek, hol a detergens jellegű stabilizáló adalékok hatékonyak¹.

A témában folyó kutatómunka intenzitásának illusztrálására az 1. Táblázatban a ciklodextrin fehérje/peptid kölcsönhatásról eddig megjelent közlemények száma látható.

keresési kulcsszó	publikációk száma * (2017 júniusi adatok)
protein	4500
peptid	1360
aminosav	2800
enzim	1200
chaperone	155

1. Táblázat A fehérje-ciklodextrin kölcsönhatás irodalmi statisztikája néhány keresési kulcsszó alapján

Az utóbbi évtizedben a korszerű gyógyszerhatóanyagok között rohamosan nőtt a biotechnológiai eszközökkel előállított terápiás célú peptidok, fehérjék, különféle antitestek aránya.¹ A fehérje-gyógyszerek piaca az elmúlt 10 évben óriási növekedést mutatott, már 2010-es évek elején csak az USA-ban több milliárdos forgalmat jósoltak a 2015 évre.²

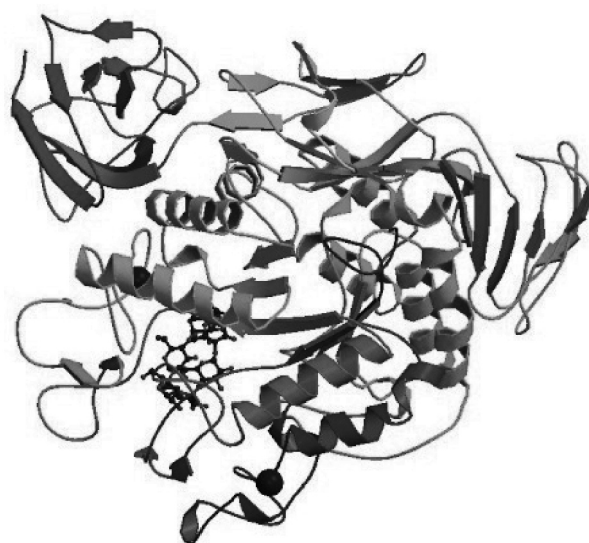
A fehérje alapú gyógyszerek piaca kerülésének fontos feltétele, hogy a termékek megfelelő stabilitást mutassanak többnyire vizes oldatokban, azaz a terápiás fehérjeszerkezet és farmakológiai hatás biztosítható legyen. A fehérjék érzékeny molekulák, szerkezeti és funkcionális sajátosságaik megőrzése a korszerű gyógyszer technológia komoly kihívása. A jelen összefoglaló közlemény célja a ciklodextrin-technológia lehetőségeinek és korlátainak bemutatása a fehérjék ill. biológiai hatóanyagok formulálásában.

* Tel.: +36-1-347-6060; fax: +36-1-347-6068; e-mail: szente@cyclolab.hu

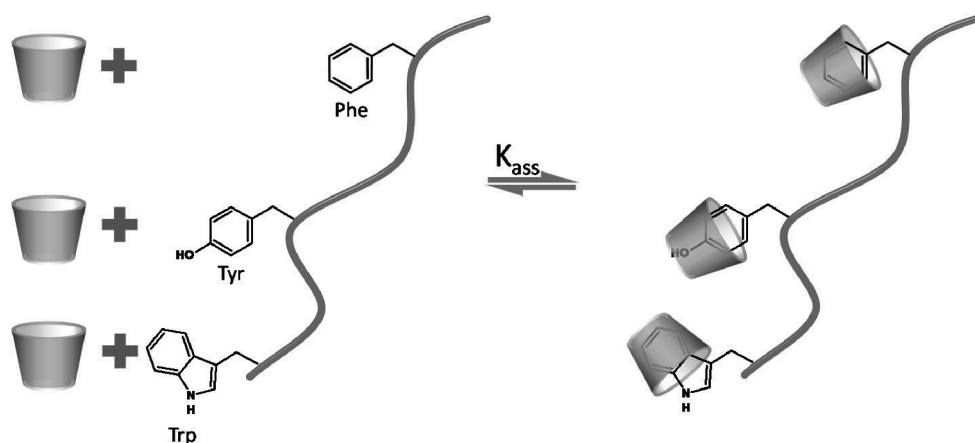
2. Mitől különös a ciklodextrin-fehérje kölcsönhatás?

A ciklodextrinekről régóta ismert, hogy a víznél kevésbé poláris, és megfelelő geometriájú, méretű kismolekulákkal nem-kovalens szupramolekulákat, zárványkomplexeket képeznek. Ezekben a komplexekben az adott vendégmolekula egészben vagy részlegesen foglalja el a ciklodextrin gazdamolekula kb. 1 nm átmérőjű apoláris üregét.³ A peptidek, fehérjék esetében ez a gazda-vendég típusú kölcsönhatás azonban sajátosan jelentkezik, mivel a vendégmolekulák mérete sokszorosa a ciklodextrinének. Egy ciklodextrin-fehérje Dávid-Góliát szerű kölcsönhatása során nyilvánvalóan nem történik meg a fehérje molekuláris kapszulázása, hiszen a ciklodextrinek e makromolekulák bizonyos egységeihez, az aromás aminosavakhoz asszociálódnak. Egy ilyen, számítógép segítségével megjelenített „komplekképződést” mutat be az 1. ábra.

A fehérje-ciklodextrin kölcsönhatás molekuláris szinten a ciklodextrin üreg, és/vagy üregfelszín, valamint aromás aminosavak reverzibilis zárványkomplex-képződése révén jön létre⁴. (2. ábra)



1. ábra Dávid és Góliát: Egy glukoziltranszferáz enzim és a béta-ciklodextrin közötti kölcsönhatás számítógépes modellje⁵

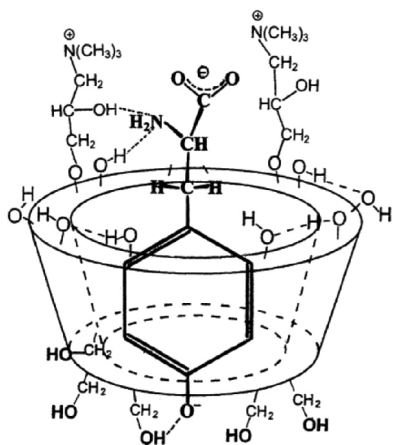


2. ábra A ciklodextrin-fehérje kölcsönhatás sematikus ábrázolása vizes oldatban: az aromás aminosavak ismert komplekképzők⁴

A három gyakorlati jelentőségű alap CD közül az alfa- és a béta-ciklodextrin képes nem-kovalens zárványkomplexek kialakítására aminosavakkal. A komplekképződés mértékét az asszociációs állandóval (K_{ass}) jellemezzük. A fehérjealkotó aminosavak közül az aromás vegyületek (a fenilalanin, a tirozin és a triptofán) zárványkomplex-képzése számottevő ($K_{ass} = 100 \text{ l/M}$), az alifás aminosavak közül a leucin gyenge komplexet képez ($K_{ass} = 20 \text{ l/M}$), míg a többi alig kimutathatóan lép kölcsönhatásba ($K_{ass} = 3 \text{ l/M}$) vizes oldatban a ciklodextrinnekkel.⁶ Hasonló tendencia érvényes a kémiailag módosított ciklodextrinek aminosavakkal képzett komplexeinek stabilitására is. Anionos vagy kationos ciklodextrin-származékok aminosav komplexei esetében nemcsak az üreg és pl. az aromás aminosav-rész, hanem a ciklodextrin felületi töltése és az amino- vagy karboxil-funkciók a vendégmolekula oldaláról is szerepet játszanak a komplex szerkezet stabilizálásában.⁶ A 3. ábra a

deprotonált L-tirozin és a kationos kvaterner-amino-béta-ciklodextrin komplexének szerkezetét mutatja be NMR vizsgálati eredmények alapján. Jól látható, hogy a zárványkomplex szerkezetének stabilizálásában inklúzió mellett elektrosztatikus és H-hidas kapcsolatok is szerepet játszanak.

Az aminosavak és a különféle átmérőjű királis ciklodextrin üregek között fellépő komplekképződés szinte kínálta a lehetőséget az aminosavak szelektív dúsítására, az aromás és alifás aminosavak egymástól történő elkülönítésére és ezen aminosavak enantiomerjeik elválasztására. A zárványkomplekképzésen alapuló aminosav enantiomer elválasztások mintegy 600 közlemény tárgyát képezik. Különösen bevált az aminosav származékolt (pl. danzilezett, fluorofórral jelölt) formáinak reszolválása ciklodextrinek segítségével.^{7,8}



deprotonált L-tirozin és a kvaterner-amino-béta-ciklodextrin 1:1 mólarányú komplexének szerkezete NMR vizsgálok alapján.⁶

Az aminosavak- peptidek, fehérjék és ciklodextrinek komplexképződésére jellemző és gyakorlatban hasznosítható elemek:

- A ciklodextrinek a peptidek/fehérjék hidrofób szakaszaihoz asszociálódnak.
- A kölcsönhatás reverzibilis, klasszikus inklúziós „gazdavidég” típusú, melyet elektrosztatikus és H-hidas kapcsolat is megerősít.
- A ciklodextrinek oldatban többnyire „dajkafehérje” funkciót láthatnak el, azaz mesterséges chaperonként viselkednek.
- A sok komponensű izomerelegy ciklodextrin származékok molekuláris „kaotrópként” gátolhatják a fehérjék önszerveződését és a rendezettség és aggregáció kialakulását vizes oldatban.

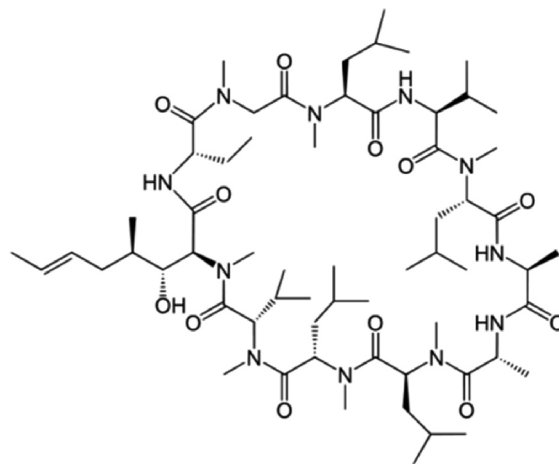
3. A fehérje-ciklodextrin kölcsönhatás gyakorlati jelentősége

3.1. A ciklodextrinek hatása a fehérjék oldékonyságára és aggregációjára

A fehérjék vizes oldatban bekövetkező aggregációjának csökkentése, megelőzése a biológiai gyógyszerek gyártása és készítménnyé fejlesztése szempontjából egyaránt fontos cél. A biológiai készítményekben az aggregáció következtében a fehérjék transzportja, membránpermeációja és így terápiás hatékonysága is csökken. Emiatt a hatóanyagok farmakokinetikája is megváltozhat. A fehérje monomerek önszerveződése során – egy kritikus aggregátum-méret felett – a fehérjék immunogénné válhatnak, akár anaphylaxist is okozhatnak. Az oldatban fizikai stabilitás csökkenése a készítmények lejárati idejét és eltarthatóságát csökkentik. A monoklonális antitestek különösen hajlamosak aggregációra, mert számos hidrofób felülettel rendelkeznek, pH 5.0 - 7.5 között a nettó felületi töltésük minimális, így a monomer egységek között nincs elektrosztatikus taszítás. A ciklodextrinnekkel biztosítható nem-kovalens, gyenge-közepes komplexképződéssel a fehérjék önszerveződése vizes oldatban előnyösen befolyásolható. A fehérjék zárvány-képződésen alapuló -

fizikai és kémiai értelemben vett - stabilizálása a technológiai előnyök mellett iparjogi szempontból is jelentős lehet („Compositions of matter” típusú életciklus-hosszabbítás).

A ciklosporin, egy természetben előforduló, 1200 Dalton molekulatömegű, ciklikus peptid, (4. ábra) melynek nagy jelentősége van a szervátültetések gyógyszeres támogatása, az immunosuppresszió terén. A vízben igen rosszul oldódó hatóanyag formulázása a gyógyszer technológia régi, ezidáig csak részben megoldott kihívása.



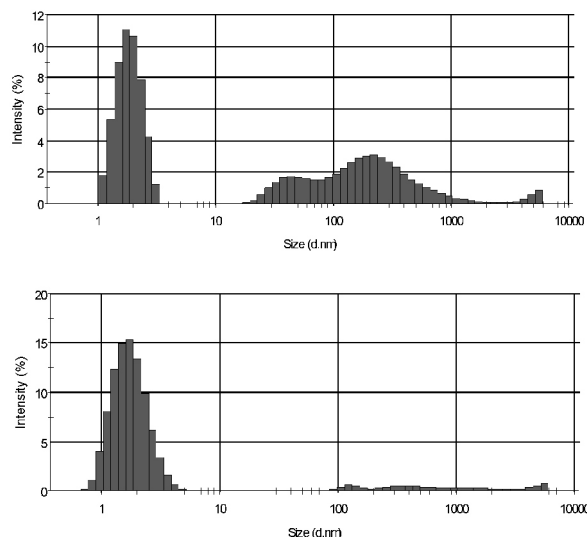
4. ábra Egy terápiás ciklikus peptid, a ciklosporin A szerkezete

A ciklikus peptid rossz vízdékonyságát detergensok és oldószerek kombinációjával, mikro- és nano-diszperziók előállításával, valamint liposzómális készítményekkel (Neoral®, Sandimmun®) sikerült fokozni.⁹ A detergens és kozsolvens típusú adalékok ismert hátránya, hogy parenterális úton adva az excipiensek számos kellemetlen mellékhatást okoznak.¹⁰ Japán és finn kutatók ismerték fel elsőként, hogy a ciklosporin vízdékonysága alfa-ciklodextrinek, különösen a 2-hidroxi-propil-alfa-ciklodextrin jelenlétében oly mértékben nő, hogy az már a terápiás használhatóságot is biztosítja.^{11, 12}

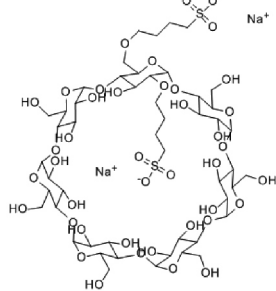
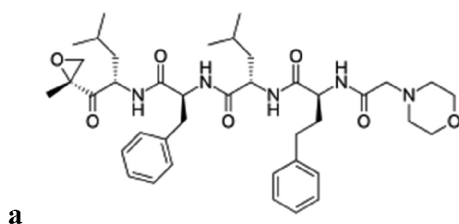
A TT-232 jelzésű ígéretes sztomatosztatin analóg hepta-peptid¹³ vizes oldatban fellépő aggregációja metil-béta-ciklodextrinnel hatékonyan gátolható. Az 5. ábra a hepta-peptid aggregációját mutatja pufferben és dimetil-béta-ciklodextrint tartalmazó pufferben, 6 órás keverés után. A hatékony aggregáció-csökkentés és vízdékonyság-fokozás feltételezett oka, hogy a heptapeptid szerkezetében a három aromás aminosav (D-Phe, D-Trp, Tyr) egyidejű jelenléte tette lehetővé a ciklodextrin dokkolását és egy átmeneti hidrofób burkok kialakulását.

A fehérjék és peptidek oldékonyságának fokozására és aggregációjuk gátlására ionos ciklodextrinek különösen alkalmasak. A parenterális célra már több termékben engedélyezett anionos beta-CD származék, a szulfobutiléter-béta-CD segítségével sikerült terméké formulázni egy szintetikus tetrapeptid-epoxi ketont, a karfilzomibot. (6. ábra) Ez a vegyület a mieloma egy

nehezen kezelhető fajtájának gyógyításában játszik fontos szerepet és Kyprolis® néven került forgalomba (Amgen-Onyx terméke) Az injekciós liofilizált formulációban 60 mg karfilzomib hatóanyagot 3 g szulfobutíler BCD tartóoldatban, azaz a peptid: ciklodextrin mólarány = 1:16).



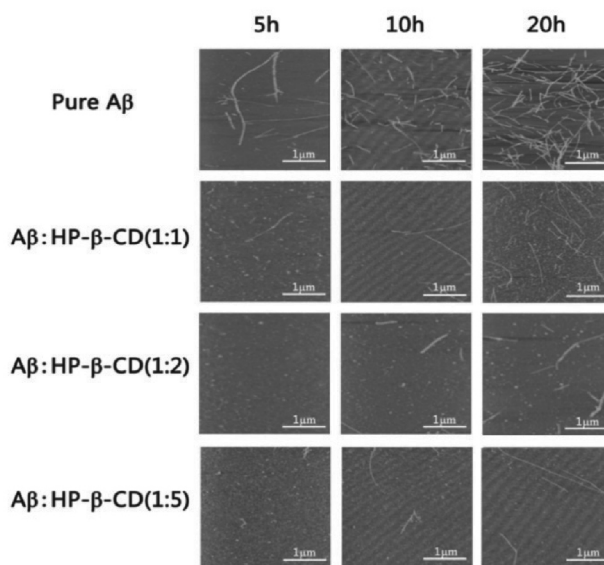
5. ábra A TT-232 szintetikus hepta-peptid aggregációja pufferben (felül) és dimetil-béta-ciklodextrint tartalmazó pufferben (alul) 6 órás keverés után fotonkorrelációs spektroszkópiával (CycloLab nem közölt eredménye)



6. ábra Kyprolis® injekció alkotói: a: karfilzomib peptid, b: szulfobutíler-BCD és c: a Kyprolis® termék

A fehérjék aggregációjának nemcsak a gyógyszer-hatékonyság- és stabilitás szempontjából van jelentősége, hanem egyes betegségek kialakulása szempontjából is. Talán legismertebb ilyen patológiás vonatkozású fehérjeszerkezeti változás és aggregáció az időskori neurodegenerációval és az Alzheimer-kórral összefüggésbe hozott jelenség. Nem meglepő, hogy intenzív kutatás folyik a ciklodextrinek és fehérjék kölcsönhatásának e tekintetben történő terápiás felhasználását célozva. Az amyloid peptidek aggregációjának gátlására több ciklodextrin-féleséget is teszteltek.¹⁴

A leghatékonyabb *in vitro* aggregáció gátlást – koncentrációfüggő módon – a hidroxipropil-béta-CD (HPBCD) mutatta. (7. ábra)



7. ábra AFM felvételek amyloid beta- peptid aggregációjáról HPBCD jelenlétében 5-10-20 órás inkubáció után.¹⁴

A biztató *in vitro* eredményt követően a Weil Cornell egyetem kutatói igazolták, hogy a HPBCD származék amyloid aggregációt gátló hatása *in vivo* is jelentkezik.¹⁵

3.2. Ciklodextrinek a fehérjék stabilizálására

Irodalmi adatok szerint a ciklodextrinokkal történő fehérje stabilizálás nem általánosan alkalmazható módszer. A kémiai értelemben vett fehérje bomlás gátlására csak bizonyos ciklodextrinek alkalmasak, leggyakrabban az alfa-ciklodextrint, a hidroxipropil-béta-ciklodextrint, és a metil-béta-ciklodextrint használják e célra. Az immunglobulin G stabilitását hagyományos adalékok (szaharóz, poliszorbát 80) és hidroxipropil-béta-CD mellett vizsgálták. A magas hőmérsékleten tartott immunfehérje bomlását a szaharóz, és a detergens is gátolta, de a ciklodextrin-származék stabilizáló hatását egyik adalék sem érte el.¹⁶

Az eritropoetin egy 34 kDa molsúlyú glikoprotein, melynek kémiai stabilizálására hidroxipropil-béta- és gamma-ciklodextrinokat alkalmaztak.¹⁷ A kétféle ciklodextrin-származék közül a hét tagú, béta-ciklodextrin számottevően jobb stabilizáló hatást mutatott, mint a gamma üregméretű származék. (2. Táblázat)

2. Táblázat 57 °C-on tárolt eritropoetin formulációk hatóanyag tartalma 10. és 20. nap után (%)¹⁷

Stabilizáló adalékok	10 nap után	20 nap után
kontrol	40	24
HSA 0.25%	57	30
HPBCD 5%	68	55
HPBCD 20%	100	88
HPGCD 5%	46	29
HPGCD 20%	78	36

rövidítések:

HSA: Humán Szérum Albumin,

HPBCD: hidroxipropil-béta-CD,

HPGCD: hidroxipropil-gamma-CD

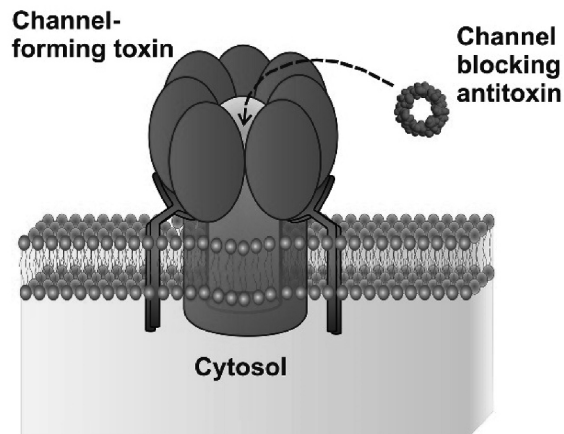
A fehérjék enzim bontással szembeni stabilizálását a gyógyszer technológusok a szájon át szedhető fehérjekészítmények kifejlesztése céljából vizsgálják. Az emésztőrendszer fehérjebontó enzimek működésükkel gátolják orális biológiai készítmények fejlesztését. A ciklodextrinek e tekintetben történő alkalmazása sem ígér túl sokat. Kezdeti biztató eredményeket közöltek terápiás peptidek pl. [D-Trp⁶, des-Gly¹⁰] LHRH etilamid, vagy deslorelin kimotripsinnel szembeni stabilizálásáról.¹⁸ Az ezúttal módosított ciklodextrinek közül a maltozil-béta-ciklodextrint találták hatékony stabilizálószernek, mely a buzerelin-acetát antiandrogén-hatású peptidet és a sárgatest-képződést serkentő (LHRH) hormont védte az alfa-kimotripsin támadásával szemben.¹⁹

4. Különleges ciklodextrin-fehérje kölcsönhatások: ciklodextrinek és a pórusképző fehérjék

A ciklodextrinek és fehérjék közötti kölcsönhatás különös esete, amikor a ciklodextrin maga helyezkedik el egy fehérje pórusban (csatornában) és az ott zajló folyamatokat jelenlétével befolyásolja. A természetben előforduló pórusképző fehérjék pl. egyes baktérium exotoxinok, egy sejtmembrán lipid kettősrétegébe ágyazódva, ott önszerveződve, alakítanak nanoméretű csatornát. Ezek a pórusokon többnyire bakteriális toxinokat juttatnak a recipiens sejtbe, így azokat elpusztítják.²⁰ E különleges fehérje-ciklodextrin kapcsolatnak és a molekuláris „póruszűkítésnek” két gyakorlati szempontból fontos terápiás vonatkozása van:

- Újszerű antibiotikus terápia lehetősége: a baktérium toxinok sejtbe jutásának megakadályozása;
- Valós idejű, automatizált és költséghatékony DNS szekvenálási diagnosztikai eszköz fejlesztése.

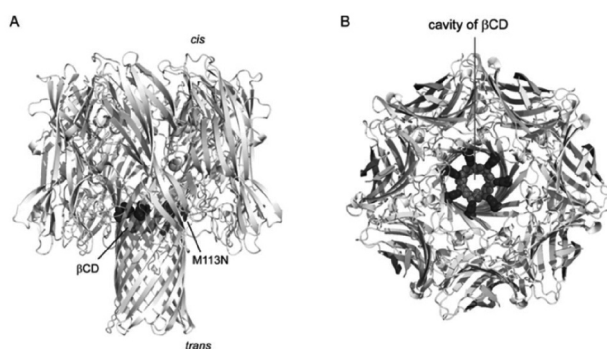
Újszerű antibiotikus terápia lehetősége: Ez esetben nem a baktériumok elpusztítása a cél, hanem a baktériumok virulenciájának és toxintranszportjainak csökkentése, megakadályozása. Az újszerű antibiotikus terápiás elvet a 8. ábra szemlélteti.²¹



8. ábra A lépfene (Anthrax) bacillus fertőzőképessége csökken a bakteriális toxinok transzportjának ciklodextrin által történő gátlásával.²¹

Valós idejű, automatizált DNS szekvenálási technika: Az újszerű, ciklodextrinnel segített szekvenálási elvet Hagan Bayley és munkatársai dolgozták ki.^{22, 23}

Az alfa-hemolizin fehérjepórusán keresztüli iontranszport tanulmányozásakor alakult ki az elképzelés, hogy a fehérjepórusba ültetett - molekuláris felismerőképességgel rendelkező - nanogyűrű pl. egy ciklodextrin, lehetővé teszi a szűkített póruson áthaladó molekulák azonosítását. (9. ábra)



9. ábra Az alfa hemolizin és benne ülő ciklodextrin sematikus szerkezete A: szemből nézve, B: felülről nézve²¹.

A fenti „gyűrű a pórusban” típusú molekuláris elrendezés alapján fejlesztett valós idejű DNS szekvenálási folyamat az alábbi lépésekből áll:

- szigetelő szilikonrétegbe ágyazott hemolizin fehérjepórus, benne a ciklodextrin olvasófejjel, melyen folyamatos ionáram halad át;
- a mintaelőkészítés: a DNS mintát egy exonukleáz enzim hasítja bázisokká;
- az enzim által lehasított nukleinsav töredék a szűkített nanopóruson áthaladva az olvasófej CD-hez ér, ott lassul ill. megáll, attól függően, mekkora affinitása van a ciklodextrinhez, ezzel az ionáramot megszakítja (minden nukleobázis sajátos, jellemző megszakítási jelet ad).

Az Oxford Nanopore Technologies nevű vállalat a fenti elven alapulva már piacra vitte a Minion nevű termékét, melyet 2014 óta folyamatosan használnak gyors, költséghatékony DNS szekvenálási diagnosztikai célra. (10 ábra)



10. ábra MinION® lap top géphez csatlakoztatva (Oxford Nanopore Technologies)

Irodalmi hivatkozások:

- Charman, S.A.; Mason, K.L.; Charman, W.N. *Pharm. Res.*, **1993**, *10*(7), 954-962. <https://doi.org/10.1023/A:1018994102218>
- SBWire: Global protein drugs market 2017 <http://www.sbwire.com/press-releases/global-protein-drugs-market-2017-eli-lilly-ucb-group-genentech-johnsonjohnson-novo-nordisk-biogen-idec-amgen-877609.htm>
- Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publ. Dordrech, Holland, **1988**. Pp.1-13. <http://www.springer.com/us/book/9789027723147> https://doi.org/10.1007/978-94-015-7797-7_1
- Szejtli, J.; Szenté, L.; Specht, M. *Treatment of protein hydrolyzates to remove phenylalanine*. *Ger. Offen.* DD 147615 15 Apr **1981**, *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 202298.
- Schmidt, A.K., Cottaz, S., Driguez, H., Schulz, G.E. *Biochem.* **1998**, *37*, 5909-5915. <https://doi.org/10.1021/bi9729918>
- Sebestyén, Z.; Buvári-Barcza, A.; Rohonczy, J. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, *73*(1-4), 199-210. <https://doi.org/10.1007/s10847-011-0043-2>
- Jin, H.L.; Stalcup, A.; Armstrong, D. W. *Chirality*, **1989**, *1*(2), 137-141. <https://doi.org/10.1002/chir.530010207>
- Sun, X.; Li, D.; Lee, M.L. *Anal. Chem.* **2009**, *81*(15), 6278-6284. <https://doi.org/10.1021/ac9001832>
- Trull, A.K.; Tan, K.K.; L.; Tan, L.; Alexander, G.J.; Jamieson, N.V. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **1995**, *39*, 627-631. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb05722.x>
- Boukhris, T.; Lahiani-Skiba, M.; Martin, D.; Skiba, M. *J. Incl. Phen. Macrocyclic Chem.* **2013**, *75*, 323- 332. <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0189-6>
- Miyake, K.; Hirayama, F.; Uekama, K. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*(1), 39-45. <https://doi.org/10.1021/js980284+>
- Matilainen, L.; Jaervinen, K.; Toropainen, T.; Naesi, E.; Auriola, S.; Jaervinen, T.; Jarho, P. *Int. J. Pharm.* **2006**, *318*(1-2), 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.009>
- Tejeda, M.; Gaál, D.; Hullán, L.; Schwab, R., Szokolczi, O., Kéri, Gy. *Anticancer Res.* **2007**, 4015-4019. PMID:18225564
- Ren, B.; Jiang, B.; Hu, R.; Zhang, M.; Chen, H.; Ma, J.; Sun, Y.; Jia, L.; Zheng, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*(30), 20476-20485. <https://doi.org/10.1039/C6CP03582E>
- Yao, J.; Ho, D.; Calingasan, N.Y.; Pipalia, N.H.; Lin, M.T.; Beal, M.F. *J. Exp. Med.* **2012**, *209* (13), 2501–2513. <https://doi.org/10.1084/jem.20121239>
- Hartl, E.; Dixit, N.; Besheer, A.; Kalonia, D.; Winter, G. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *85*, 781-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.04.021>
- Konings, F.J.; Noppe, M.J.M.; Mesens, J.L. Patent WO 9111200 A1 8 Aug 1991, US Pat. 5,376,632, *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 189805.
- Koushik K.N.; Bandi N.; Kompella U.B. *Pharm. Dev. Technol.* **2001**, *6*(4), 595-606. <https://doi.org/10.1081/PDT-120000297>
- Matsubara, K.; Ando, Y.; Irie, T.; Uekama, K. *Pharm. Res.* **1997**, *14*(10), 1401-1405. <https://doi.org/10.1023/A:1012120705408>
- Karginov, V.A.; Nestorovich, E.M.; Moayeri, M.; Leppla, S. H.; Bezrukov, S.M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102* (42), 15075-15080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507488102>
- Karginov, V.A.; Yohannes, A.; Robinson, T.M.; Fahmi, N.; Eddine, A.K.; Hecht, S.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.07.054>
- Gu, L.; Braha, O.; Conlan, S.; Cheley, S.; Bayley, H. *Nature* **1999**, *398*(6729), 686-690. <https://doi.org/10.1038/19491>
- Gu, L.; Cheley, S.; Bayley, H. *Science* **2001**, *291*(5504), 636-640. <https://doi.org/10.1126/science.291.5504.636>

5. Összefoglalás

A fehérje-CD kölcsönhatás intenzíven kutatott (biológiai hatóanyagok/bioszimilárisok).

- Az első ciklodextrinnel formulázott peptid hatóanyagú gyógyszer, a Kyprolis™ (Amgen) már piacon van.
- Egy speciális fehérje-CD kölcsönhatáson alapuló diagnosztikai alkalmazás is megvalósult: az Oxford Nanopore termékei : Minion™, piacra kerültek.

Protein – Cyclodextrin Interaction in Therapy and Diagnostics

The interaction between cyclodextrins (CDs) and proteins has been known for decades and subject of over 4000 papers. Despite the large number of literature data often contradictory results are reported, no generally valid conclusions have been drawn from these non-covalent molecular interactions. The present paper attempted to show the possibilities and limits of utility of CD technology in formulation of proteins.

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides. Three representatives: alpha-, beta- and gamma-CDs, consisting of 6, 7 and 8 glucose units, resp. can be found in the nature. The industry responded to the growing demand by increasing the production: nowadays CDs are produced in ten thousands of tons yearly. Even some derivatives, such as hydroxypropyl, random methylated and sulfobutyl beta-CD are produced in large quantities.

There are several cyclodextrin-containing products available. More than 60 human and 10 veterinary drug formulations, hundreds of products of the food, cosmetic and toiletry industry have been marketed.

Most of these applications are based on complexation of small molecules (the molecular weight falls in the range of 200–700 Dalton). In the modern biotechnology, however, the active compounds are of larger size and larger molecular weight. The proteins with therapeutic effect are characterized with 2000–300000 Dalton molecular weight. These molecules need different approach. The main challenge is the stability that is the preservation of the original structure and functionality in the pharmaceutical formulation.

Why CD-protein interactions are so peculiar?

It is well-known that CDs form inclusion complexes with low-polarity small molecules. The guest molecules occupy the cavity of CDs in these non-covalent supramolecules. The diameter of the cavity is less than 1 nm. The peptides and proteins, however are large molecules, much larger than the CDs. This is a David–Goliath interaction. As shown in Fig. 1 CDs associate to certain units of proteins only, these are the aromatic amino acids. The protein-CD interaction is realized through the reversible inclusion complex formation between the aromatic amino acids, such as phenylalanine, tyrosine and tryptophane and CDs. (Fig. 2) Among the three natural CDs alpha- and beta-CD are able to form inclusion complexes with these aromatic amino acids. The degree of complex formation is characterized by the complex association constant (K_{ass}). The aromatic amino acids form complexes with CDs in a high extent (K_{ass}=100 1/M), leucin in a lower extent (K_{ass}= 20 1/M), while the other aliphatic amino acids show hardly any interaction with the CDs (K_{ass}= 3 1/M).⁶ Similar trends are observed for the CD derivatives, too. In the case of anionic and cationic CD derivatives not only the hydrophobic interactions between the aromatic moiety of the amino acid and the cavity but also the surface charge provided by the amino and carboxyl functions play a role in the stabilization of the complex.

Fig. 3 shows the structure of tyrosine complexed by quaternary amino beta-CD as determined by NMR.

The chiral CD cavity offers the possibility of enantioselective recognition utilized for the selective concentration and separation of amino acid enantiomers described in approx. 600 scientific papers. Especially the derivatized (dansylated, labeled with fluorophore) amino acids can be resolved by using CDs.^{7,8}

The main characteristics of the peptide/protein-CD interactions are as follows:

- CDs associate to the hydrophobic parts of the peptides/proteins.
- The interaction is reversible, the classical “host-guest” interaction is reinforced by electrostatic forces and H-bonding.

- CDs function as chaperon.
- CD derivatives are mixtures of isomers, which as “chaotropic agents” can inhibit the self-organization, aggregation of proteins in aqueous solutions.

Practical importance of protein-CD interaction

The main objective in the development and production of biological drugs is the reduction of aggregation in aqueous solution. The proteins in aggregated form behave differently compared to their monomeric form, their transport, membrane permeation and with this also the therapeutic effect are changed. The large aggregates can be immunogenic and may cause anaphylaxis. The low stability results in reduced durability and short expiry period. The complex formation with CDs can control the self-aggregation. Further advantage may lay in IP rights also.

Cyclosporine is a natural cyclic peptide of 1200 Dalton molecular weight. (Fig. 4) It is used as an immunosuppressant in organ transplantations. This drug has poor aqueous solubility which was improved by combination of solvents and detergents, micro- and nanodispersions, and liposomes (Neoral®, Sandimmun®). These formulations, however, have several side-effects.⁹ Japanese and Finnish researchers recognized first that the solubility of cyclosporine can be improved to the therapeutically desired level by alpha-CD, especially with hydroxypropyl alpha-CD (HPACD).

The aggregation of TT232, a statin analog heptapeptide, can be effectively hindered by methyl beta-CD. Fig. 5 shows the aggregation of the peptide in buffered aqueous solution (top) and in the presence of dimethyl beta-CD (bottom) after 6 h of stirring. The enhanced aqueous solubility and reduced aggregation are attributed to the cyclodextrin complexation of the three aromatic amino acids (D-Phe, D-Trp, Tyr) creating a provisional hydrophilic molecular wrapping.

The CDs with ionic functionalities are especially useful for enhancing the solubility and reducing the aggregation of proteins and peptides. Carfilzomib, a synthetic tetrapeptide-epoxy ketone was formulated by anionic CD derivative, sulfobutylether beta-CD (SBEBCD) and marketed under the trade name of Kyprolis® (the product of Amgen-Onyx). (Fig. 6) In the lyophilized formulation for injection 60 mg carfilzomib is solubilized by 3 g SBEBCD corresponding to 1:16 molar ratio.

It is intensively investigated if the aggregation-suppressing effect of CDs can be utilized in various diseases, such as neurodegeneration with aging and Alzheimer diseases. Several CDs were studied for hindering the aggregation of amyloid peptides.¹⁴ HPBCD was the most effective (Fig. 7)

CDs improve the stability of proteins against the effect of heat. Table 2 shows that HPBCD could effectively preserve the protein erythropoietin content upon storage at elevated temperature for 10 and 20 days.

Peculiar protein-CD interactions can be observed with the pore-forming proteins. CDs behave as gatekeepers (Fig. 8 and 9), which can be utilized for:

- hindering the entrance of the bacterial toxins into the cells (antibiotic effect)
- developing real time, automated, cost-effective DNA sequencing device.(Fig. 10)

As a conclusion the importance of protein-CD interactions are shown by the fact that currently two marketed products are related to these interactions:

- An injectable anticancer drug under tradename of Kyprolis™ by Amgen,
- A real time DNA sequencing device under the name Minion™ by Oxford Nanopore.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

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

