

Tisztelt Olvasóink!

Elszállt két esztendő, s megjelent a megújult *Magyar Kémiai Folyóirat* 109-110. és 111. évfolyama. Ennyi időt adott a Magyar Kémikusok Egyesülete közgyűlése, hogy az új szerkesztőbizottság bizonyíthassa a lap életképességét. Elérkezett tehát az ideje annak, hogy az Egyesület elnöksége, közgyűlése, a lap előfizetői és olvasói felmérjék, hogy mennyit sikerült megvalósítani terveinkből, betölti-e hivatását a lap, s döntsön a további támogatásról, arról, hogy a *Magyar Kémiai Folyóirat* képviselte hagyomány fennmaradását óhajtja, fontosnak tartja és segíti-e.

A megjelentetés összes költségeinek fedezetét eddig zökkenőmentesen sikerült biztosítani és a következő néhány évre is garantálnak látszik, hogy a lap fenntartása egyetlen fillérrel sem fogja növelni a Magyar Kémikusok Egyesületének kiadásait. Ez annak ellenére is így van, hogy a korábbi előfizetési díjat igen jelentősen csökkentettük. A lap tehát jelenleg „önfenntartó” hála a *Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya*, a *Magyar Egészségtudományi Társaság*, a *Magyar Elváltás-technikai Társaság* és a *Biogal Rt.* folyamatos és jelentős támogatásának. Mindnyájuknak köszönet érte!

Úgy véljük, hogy a Szerkesztőbizottság legfontosabb céljait sikerült megvalósítani: A negyedévente megjelent számok anyagának mintegy fele összefoglaló közlemény, további harmada az MTA fórumain elhangzott előadások tömörített változata, s az eredeti közlemények ekként csak az össz-terjedelem hatodát teszik ki. Ez utóbbiak lektorait nyomtatékkal kérte a Szerkesztőség, hogy csak eredeti, új tudományos eredményeket is tartalmazó kéziratok elfogadását javasolja. Idegen nyelven már közzétett cikkek magyar fordítását nem közöltük. Mindkét évfolyam egy-egy száma tematikus, vendégszerkesztő gondozta anyagot, illetve az MTA közgyűléséhez kapcsolódó tudományos ülések előadásainak anyagát tartalmazza. A 109-110. kötet 4. száma geokémiai, a 111/4 füzet gyógyszerkémiai témájú közleményeket tartalmaz. A 109-110. kötetben kaptak helyet a 2004. évi akadémiai közgyűlés NMR-tárgyú előadásai, a 111. kötetben a 2005. évi közgyűléshez csatlakozva sorra került előadások szerepelnek, analitika témakörből.

A jelen szám a Szerkesztőbizottság vállalta két évfolyamot követve már „ráadás”, s lényegében összeállt a 2006/2 füzet anyaga, valamint a 2006. év további két számának terve is. Ha tehát a MKE májusi közgyűlése a lap fenntartásáról határoz, a további számok megjelenése zökkenőmentes lehet.

Megvalósult az a kezdeményezésünk is, hogy a *Magyar Kémiai Folyóiratot*, mint az egyetlen magyar nyelvű tudományos kémiai szaklapot, tegyük hozzáférhetővé a határainkon kívül élő magyar anyanyelvű vegyész kollegáink számára, a folyamatosan változó, a nemzetközi szabályokat követő és a magyar nyelv természetével is harmonizáló régi és új szakkifejezések, szaknyelv hiteles forrásaként. Kielégítve a felmerült igényeket, eljuttattuk számos határainkon kívül, a történelmi Magyarország területén élő magyar kémikus, illetve ott működő intézmény számára a folyóirat ingyenes példányait. Erre magyarországi kémikusok két példányra szóló kettős-, illetve olyan személyek előfizetése adott módot, akik a maguk számára nem kívánták előfizetni a lapot. Nekik nevük felsorolásával köszönjük meg önzetlen segítőkészségüket, amellyel egyúttal a *Magyar Kémiai Folyóirat* további megjelentetéséhez is hozzájárultak:

Bazsa György, Bánhegyi György, Blaskó Gábor, Czifrák Katalin, Csabai Andrea, Deckerné dr. Mayer Zsuzsa, Farkas József, Görög Sándor, Horváth Ágnes, Huszthy Péter, Janurik Endre, Kalas György, Kálmán Alajos, Kálmán Erika, Keglevich György, Kotschy András, Körtvélyessy Gyula, Lipták András, Markó László, Márta Ferenc, Medzihradský Kálmán, Meiszel László, Pillich Lajos, Schay Zoltán, Sohár Pál, Steinbach Sándor, Szalontai Gábor, Szoboszlai Sándor, Vértés Attila.

A Szerkesztőbizottság köszönetet mond azoknak a kollegáinknak, akik vállalták a kéziratok véleményezésének sokszor fáradtságos és hálátlan feladatát. Nekik köszönhető, hogy a lap számai késedelem nélkül jelenhettek meg és hogy csak olyan kéziratok kaptak helyet az egyes füzetekben, amelyek szakmai, formai és nyelvi szempontból egyaránt megfeleltek a követelményeknek, s hozzájárulnak legfőbb célunk eléréséhez, a lap szakmai színvonalának megőrzéséhez, illetve reményeink szerint még emeléséhez is.

A 111. kötet lektorai:

Bakos József, Balázs László, Barca Lajos, Bernáth Gábor, Borossy András, Csámpai Antal, Deák György, Dékány Imre, Falkay György, Ferenczy György, Fogarasi Géza, Fülöp Ferenc, Gazdag Mária, Gilányi Tibor, Greiner István, Guzzi László, Hajós György, Hársing László, Herczegh Pál, Hidegh Kálmán, Horvai György, Horváth Attila, Inczédy János, Kapuy Zoltán, Kele Péter, Kiss Éva, Kiss Tamás, Kollár László, Kotschy András, Mátyus Péter, Mink János, Nógrádi Mihály, Pasinszki Tibor, Patonay Tamás, Poppe László, Rockenbauer Antal, Sipos Pál, Szekrényesy Tamás, Veszprémi Tamás.

Végül a Szerkesztőbizottság nevében megköszönöm szerzőink, előfizetőink és olvasóink bizalmát, erkölcsi és anyagi támogatását. Bízom benne, hogy a *Magyar Kémiai Folyóirat* fennmaradásáról kedvezően dönt a MKE közgyűlése, s a magyar vegyésztársadalom e fontos és patinás orgánuma továbbra is betöltheti hivatását, szolgálhatja a magyarországi kémiai tudományt, e terület szakembereit.

Sohár Pál
főszerkesztő

In memoriam Györgydeák Zoltán



Györgydeák Zoltán

1942-2005

Türellemmel viselt súlyos betegség után múlt év október 20-án fájdalmasan korán távozott körünkől kedves kollegánk, Dr Györgydeák Zoltán habilitált egyetemi docens, az MTA Doktora.

Györgydeák Zoltán 1965-ben szerzett vegyészdiplomát a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetemen, majd a Bognár Rezső akadémikus vezette Szerves Kémiai tanszéken működő MTA Antibiotikumkémiai Kutató Csoportban kezdődött szakmai karrierje. Itt készítette egyetemi doktori (1971), majd kandidátusi (1985) értekezését. 1991-től a Szerves Kémiai tanszék munkatársaként folytatta kutatói és oktatói tevékenységét egyetemi docensi beosztásban. 1999-ben habilitált, 2003-ban megszerezte az MTA Doktora fokozatot.

Kutatói érdeklődése kezdettől fogva a szénhidrátok és a heterociklusos vegyületek témakörére összpontosult. Egyetemi doktori értekezésében biguanidok gyűrűzárási reakcióit tanulmányozta, kandidátusi disszertációjának témáját monoszacharidok aminosavakkal lejátszódó reakciói képezték, amelyek az esetek többségében szintén heterogyűrűs származékokat eredményeztek. MTA Doktori értekezésében a H. Paulsen professzor hamburgi laboratóriumában elkezdett, és jelentős nemzetközi érdeklődést kiváltó témát bontakoztatta ki az aldopiranozil-azidok szintézisének és reaktivitásának sokoldalú vizsgálatával.

Györgydeák Zoltán vérbeli szintetikus szerves kémikus volt, munkásságával a szénhidrát-kémiai alap kutatások területén alkotott maradandót. A gyakorlati alkalmazások lehetőségeit

azonban soha nem tévesztette szem elől, és állhatatosan törekedett az általa ígéretesnek tartott vegyületek biológiai hatásainak felderítésére. Ezt tükrözi a „Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology” (Springer) c. kötetben 2001-ben megjelent, Pelyvás Istvánnal közösen írt két összefoglaló cikke is. Életműve megkoronázásaként tekinthető az a több, mint 500 oldalas monográfiája – ugyancsak Pelyvás István társszerzőségével – amelyhez a Nobel-díjas D.H.R.Barton professzor írt előszót, és amelyet a szakterület egyik alpműveként tartanak számon („Monosaccharide sugars: Synthesis by Chain Extension, Degradation and Epimerization” Academic Press, 1997). Több mint 70 tudományos közleményére eddig több, mint 900-szor hivatkoztak.

Gyümölcsöző kapcsolatokat ápolt több hazai, és külföldi kutatócsoporttal, utóbbiakkal főleg a német nyelvterületen (Németország, Ausztria, Svájc), tekintve, hogy a németet anyanyelvi szinten beszélte. Vendégkutatóként több évet dolgozott együtt a szénhidrátkémia olyan nagyságaival, mint H. Paulsen Hamburgban, vagy A.Vasella Zürichben. Az együttműködések eredményességét közös publikációk sora tanúsítja.

Györgydeák Zoltán alapvetően kutatói alkat volt. Az MTA Antibiotikumkémiai Kutató Csoportban eltöltött több, mint 25 év után került oktatói állásba. Az egyetemi hallgatóssággal azonban mindvégig szoros kapcsolatban állt, elsősorban a szerves kémiai laborgyakorlatok révén, majd előadások, diplomamunkák és doktori értekezések témavezetőjeként. Tárgyi tudása, szakmai ismeretei kivételesen szerteágazóak és mélyek voltak, ezekhez páratlan emlékezőtehetség és éleselméjűség párosult. Kollegák és hallgatók egyaránt tudták: mielőtt irodalmi kutatásba fognának, tanácsos megkérdezni Zolit/a Tanár Urat, és ha Ő nem emlékszik a kérdéssel kapcsolatos irodalmi adatra, akkor nem érdemes a könyvtárban órákat eltölteni: a keresett adat egyszerűen nem létezik!

Különleges adottsága volt a dolgokat – és az embereket! – úgy látni, és láttatni, ahogy senki más. Ritka eredeti, szuverén látásmódja fanyar, olykor metsző humorral párosult. Utóbbi nem mindig bizonyult előnyösnek karrierje szempontjából. Főlényes, enciklopédikus tudása nem tette szakbarbárrá. Figyelemre méltóak voltak pl. rovtani ismeretei. Mély, humán érdeklődése első sorban a szépirodalom szeretetében nyilvánult meg. Kedvencei a német klasszikus és kortárs írók voltak, akiknek műveit eredetiben olvasta. Orosz, francia, vagy – mondjuk – dán szerzők sem voltak azonban ismeretlenek előtte. Igazi reneszánsz egyéniség volt, aki korunk utilitárius, és kis stílusú, anyagias szemléletét, a történet és a méltánytalanságot nehezen viselte, és ezekkel állandó perben állt. Az alábbi sorok – melyek szerzőjét azonnal fölismerné, habár az nem az általa annyira kedvelt és ismert (!) német irodalmi Pantheon lakója – talán minden

gyarló méltatásnál jobban jellemzik kiváló kollegánkat, aki hosszú évtizedeken keresztül társunk volt, de talán mégsem ismertük eléggé. „Mert kit megfürdetett már minden vizeknek búja – Nem szállhat révbe többé kalmárhajók után. – S jelzászlók, tüzek hivalgó gögjét únja – Hogy hidak vak szeme bámuljon rá bután.”

Családjának, önfeláldozó és szerető feleségének, szeretett két lányának és unokáinak fájdalmában osztozunk, Györgydeák Zoltán kollegánk emlékét, szakmai és emberi hagyatékát megőrizzük, és törekszünk méltón ápolni.

Szilágyi László

In memoriam Pólos László



Pólos László

1927 - 2005

Pólos László 1927-ben született a felvidéki, Gömör megyei Feled községben. A családban hamar kitudt leleményességével, rátermettségével. Kiskora óta részt vett a középparaszti család munkájában. A helybéli református elemi iskola 4. osztályának elvégzése után felvételt nyert a Rimaszombati Egyesült Protestáns Gimnáziumba, ahol érdeklődése hamar a természettudományok felé fordult. Dr. Pazonyi Béla tanár úr órái végleg meghatározták pályaválasztását. E kiváló pedagógussal annak élete végéig kapcsolata volt. Az 1944/45 évi csonka tanévet követve, a felvidéki magyar tannyelvű iskolák bezárása után, a zöld határt átlépve, Sárospatakon folytatta tanulmányait. Kiváló tanárok alapos ismeretekkel készítették fel és formálták egyéniségét a tovább tanulásra.

Egyetemi tanulmányait 1947-ben kezdte és 1952-ben fejezte be az Eötvös Lóránd Tudomány Egyetem, Természettudományi Kar, Vegyész szakán. Végzése után 1952-től 1955-ig az ELTE Általános Kémia Tanszékén dolgozott, mint tanársegéd, majd 1955-től 1987-ig, nyugdíjba vonulásáig, a Budapesti Műszaki Egyetem, Általános és Analitikai Kémiai Tanszékén működő MTA-BME Műszaki Analitikai Kémiai Kutatócsoportjának volt a munkatársa. Kutatási témái az analitikai kémia különböző területére irányultak, de az egyetem gyakorlatának megfelelően jelentős

mértékben kivette részét az oktató munkából is. Munkássága kezdetén Dr. Erdey László akadémikus irányításával a titrimetria és gravimetria területén tevékenykedett, eredményeiről mintegy 20 közleményben számolt be. Erdey professzor halála után, 1970-től Dr. Pungor Ernő akadémikus munkatársaként folytatta tevékenységét a kutatócsoportban, kezdetben az atomspektroszkópia, atomabszorpció, majd később a felületelemzés SIMS, XPS analitikai alkalmazása területén. Ezen a területen mintegy 60 közleménye jelent meg, elsősorban nemzetközi folyóiratokban.

Az 1970-1985 közötti időszakban Pólos László aktívan részt vett a BME Általános és Analitikai Kémia Tanszék és a Bécsi Műszaki Egyetem Analitikai Kémia és Műszaki Fizikai Intézet közötti együttműködés keretében folyó kutatásokban. Az ionszelektív elektródok működési mechanizmusának a feltárására irányuló kutatásokban a felület-analitikai vizsgálatokkal (XPS, SIMS és FTIR-ATR) foglalkozott. Kiváló szakmai felkészültsége és precizitása nagymértékben hozzájárult a project együttműködés sikeréhez, melyet 10 nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény jelez.

Nagy odaadással és szakértelemmel vett részt az egyetemi oktató munkában is. 1965-től a másoddiplomát adó, műszeres analitika szakmérnök képzés tanszéki felelőse, szervezője volt és maga is tartott előadásokat és gyakorlatokat. Aktív részvételével a 1965-2000 közötti időszakban indított 17 kurzuson összesen kb. 250-300 hallgató végzett. Több egyetemi és szakmérnöki jegyzet és analitikai tárgyú szakkönyv írása, illetve szerkesztése fűződik nevéhez. Ő írta az *“Analitikai kézikönyv”* Mk. (1974) öt fejezetét, szerkesztette az *“Analitikusok kézikönyve”* Mk. (1987) kiadványt és több fejezetét is ő írta. Társszerzője a londoni Butterworths kiadónál (1973) és a CRC kiadónál (1977) és megjelent könyvek egy-egy fejezetének.

Aktívan részt vett a hazai tudományos közéletben a Gépipari Tudományos Egyesület, a Magyar Kémikusok Egyesülete, az MTA Spektrokémiai Munkabizottság és a MKE Spektrokémiai Társaság tagjaként. Munkájával támogatta, segítette a rendezvények, konferenciák rendezését. A Magyar Kémiai Folyóirat Műszaki újdonságok rovatát vezette és szerkesztőbizottsági tagja volt az Anyagvizsgálók lapjának. 1996-tól bekapcsolódott a Nemzeti Akkreditáló Testület (NAT) munkájába is az egyik Szakmai Akkreditáló Bizottság tagja volt haláláig. Budapesten hunyt el 2005. december 28-án.

Bezúr László

Az analitikai kémia néhány környezettudományi kihívása

ZÁRAY Gyula^{a,b,*}

^aELTE TTK Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

^bMTA-ELTE Környezetkémiai Kutatócsoport, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest, Magyarország

Bevezetés

A környezetanalitika elsődlegesen az emberi tevékenység révén a környezetbe jutott szerves és szervetlen szennyezők azonosítását és kvantitatív meghatározását célozza, továbbá segítséget nyújt a különböző biológiai rendszerekre kifejtett hatásait feltárásához és értelmezéséhez. Számos szennyező toxikológiai hatása ismert, megállapították azok határértékét, és szigorúan előírt analitikai kémiai módszerekkel kell koncentrációjukat meghatározni. Így van ez például a levegő gázszennyezőinek, a felszíni vizekben a növényvédőszer maradványoknak, vagy a talajok nehézfém-szennyezőinek a meghatározásánál. A környezettudományi kutatások azonban újabb és újabb szakmai kihívást jelentő feladatokat fogalmaznak meg az analitikai kémia irányába, amelyek napjainkban elsődlegesen a nyomelemzés és az elem-speciáció tárgykörébe tartoznak. Ennek illusztrálására az alábbiakban három folyamatban lévő nemzetközi kutatási projekt eredményeit ismerteti a közlemény, bemutatva a megoldandó feladatokat és válaszolva a megoldás lehetséges útjait.

1. Pt, Pd és Rh meghatározása városi aeroszolban és emberi vizeletben

A múlt század hetvenes éveiben vált ismertté, hogy különböző nemesfém kombinációkkal – főleg Pt, Pd és Rh alkalmazásával – lehetséges a CO és különböző szénhidrogén származékok oxidációja és az NO_x szennyezők egyidejű redukciója. Az elmúlt 30 év során ezen ún. „háromutas” katalizátorok alkalmazása világszerte elterjedté vált mind a benzines, mind a dízelüzemű gépjárművek esetében, és az autógyárak kötelesek beépíteni azokat a gépjárművekbe. Az autókatalizátorok átlagosan 0.10-0.15% koncentrációban tartalmazzák az említett nemesfémeket, amelyek egymás közötti aránya eltérő. Az Egyesült Államokban a Pt/Rh arány 10/1, míg az Európai Közösség országaiban gyártott autók, illetve katalizátorok esetében 5/1.

A katalizátorokból a használat során kémiai, termikus és mechanikai hatások következtében az említett fémek csekély mennyiségben a kipufogó rendszerbe majd onnan aeroszol formában a környezetbe jutnak. König és mts-i¹ 2-60 ngkm⁻¹, míg Artelt és mts-i² 9-124 ngkm⁻¹ Pt-emissziót mértek benzines gépjárműveknél különböző sebesség és terhelési viszonyok mellett. Lüdke és Hoffmann³ 140 km/óra sebességgel próbapadon futó benzínüzemű gépjármű kipufogógázában a Pt-, Pd- és Rh-koncentrációját 120, 0.3 és 20 ngm⁻³ értékűnek találta. Az emittált fémek a kipufogórendszer elhagyó aeroszol szemcseméretétől függően különböző távolságokra juthatnak el. Az emberi szervezetbe jutás szempontjából a PM_{2.5}-es, azaz a respirábilis frakció jelentős. Ezen belül még fontos az a

kérdés is, hogy a kérdéses fémek milyen kémiai formában (fém, fémoxid) vannak jelen. A CEPLACA európai projekt adatai szerint⁴ az emittált fémek mintegy 10%-ka oldódott enyhén savas közegben. Az emberi vizeletmintákban viszonylag kis Pt és Rh koncentrációkat (1-10 ngL⁻¹) mértek, azonban szignifikáns különbség adódott a kis-, illetve nagyforgalmú helyeken élő emberek vizeletének vizsgálatokor meghatározott értékek között.

A városi és légköri aeroszolokban, valamint az emberi vizeletben jelenlévő Pt, Pd és Rh meghatározása pgL⁻¹ kimutatási határokkal rendelkező analitikai módszereket igényel. Erre a célra a katód stripping voltametria (CSV) és az induktív csatolású plazma tömegspektria (ICP-MS) alkalmazható. Az utóbbi előnye az elektroanalitikai módszerrel szemben, hogy szimultán méréstechnika, azaz a platinacsoport elemei egyszerre mérhetők, ami különösen a kis tömegű aeroszolminták esetében alapvető jelentőségű. A legkisebb kimutatási határok elérése érdekében az ICP-MS rendszer alkalmazásánál az analízishez az elemek legnagyobb természetes gyakoriságú izotópjait kell választani, amelynek azonban gyakran gátat szab izobár zavarás vagy a molekulaionok által okozott spektrális zavarás. Ezek a gondok jelentkeznek a kérdéses három elem meghatározásánál, még a nagyfelbontást biztosító, kettős fókuszálású tömegspektrométer alkalmazásánál is. Az 1. táblázat szemlélteti a 4000-es és a 10000-es felbontás esetén lehetséges spektrális zavarásokat a három elem azon izotópjainál, amelyek izobár zavarástól mentesek. Megállapítható, hogy a 10000-es felbontás alkalmazása lenne a legkedvezőbb, de mivel a felbontóképesség növelésével az érzékenység csökken, ugyanakkor a feltárt aeroszolmintákban vagy a vizeletben a Pt-csoport elemeinek koncentrációja rendkívül csekély, a 4000-es felbontás alkalmazása célravezető.

Az argonplazmában keletkező, és a Pt-csoport mérését zavaró molekulaionok fémes alkotói (Hf, Rb, Sr, Y, Ga, Cu, Zn) közül többnek a koncentrációja nagyságrendekkel meghaladja a mérendő elemekét, ezért ajánlott a vizsgálandó oldatok plazmába juttatása előtt a molekulaionokat képző zavaró elemek és a mátrix elválasztása. Erre a célra ioncserélő gyantákat^{5,6} vagy kelátképzőket^{7,8} alkalmaznak. Hangsúlyozni kell azonban, hogy mintaelőkészítés ezen lépéseinél számolnunk kell a minták esetleges elszennyeződésével a felhasznált anyagok relatív nagy vakértéke miatt, vagy éppen a mérendő elemek esetleges veszteségével különböző adszorpciós folyamatok következtében. Jelenleg legígéretesebb útnak az elektrotermikus elpárologtatás (termikus frakcionálás) tűnik, amelynél szabályozott hőmérsékletű grafitkemencében történik a 10-20 µl térfogatú oldat beszárítása, majd a zavaró

*Tel.: 372-2607; fax: 372-2608; e-mil: zaray@ludens.elte.hu

1. Táblázat. A Pt, Pd és Rh izobár zavarástól mentes izotópjainak Ar-ICP ionforrással kapcsolt kettős fókuszalású tömegspektrométerrel végzett vizsgálatánál lehetséges spektrális zavarások

	F e l b o n t á s	
	4000	10000
¹⁹⁵ Pt	¹⁷⁹ Hf ¹⁶ O ⁺ ; ¹⁷⁸ Hf ¹⁷ O ⁺ ; ¹⁷⁷ Hf ¹⁸ O ⁺	-
¹⁰⁵ Pd	⁸⁷ Rb ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁷ Sr ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁸ Sr ¹⁷ O ⁺ ; ⁸⁹ Y ¹⁶ O ⁺ ; ⁶⁹ Ga ³⁶ Ar ⁺ ; ⁶⁵ Cu ⁴⁰ Ar ⁺	⁸⁷ Rb ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁷ Sr ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁸ Sr ¹⁷ O ⁺ ; ⁸⁹ Y ¹⁶ O ⁺
¹⁰³ Rh	⁸⁵ Rb ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁷ Rb ¹⁶ O ⁺ ; ⁸⁷ Sr ¹⁶ O ⁺ ; ⁶⁷ Zn ³⁶ Ar ⁺ ; ⁶³ Cu ⁴⁰ Ar ⁺ ; ⁶⁵ Cu ³⁸ Ar ⁺	⁸⁵ Rb ¹⁸ O ⁺ ; ⁸⁷ Rb ¹⁶ O ⁺ ; ⁸⁷ Sr ¹⁶ O ⁺

elemek és a Pt-csoport alkotóinak szelektív elpárolgatása. A keletkező gőzöket hideg argongázzal keverve jól szállítható aeroszol képződik, ami az ICP-MS rendszerbe vezethető⁹. Ezen kísérletek még folyamatban vannak.

A fentiekből következik, hogy az elmúlt évek során az irodalomban közölt, kvadrupol ICP-MS rendszerrel nyert koncentráció adatok a Pd és Rh esetében hibával terhelték. Ezért reálisan csak a Pt-koncentráció adataival lehet számolni, amelynél a HfO⁺ molekulaionok okozta spektrális zavarást matematikai korrekcióval elvégezték. Egy magyar-osztrák projekt keretében végzett vizsgálat során megállapítást nyert, hogy a budapesti és a bécsi városi aeroszol minták Pt-koncentrációja eltérő¹⁰.

2. Táblázat. Budapesten és Bécsben vett városi aeroszolminták finom és durva frakciójában mért Pt-koncentrációk (n=6); (d_a=aerodinamikai átmérő)

Aeroszolrészecskék mérettartománya	Pt-koncentráció pgm ⁻³	
	Budapest	Bécs
d _a < 2 μm	3.3 ± 1.0	1.5 ± 0.3
2 μm < d _a < 10 μm	1.4 ± 0.9	8.0 ± 1.6

Figyelembe véve a CEPLACA projekt megállapítását, miszerint a katalizátorok használatának első periódusában (1-8000 km) a nagyobb, lazán kötött szemcsék leválnak a felületről, várható, hogy a több új autót magában foglaló városi forgalom esetén a 2-10 μm mérettartományú frakcióban nagyobb a Pt koncentráció. Ezzel szemben a finomabb frakciónál alapvető szerepet játszik az autó, illetve a katalizátor életkora, amely hazánkban mintegy kétszer nagyobb Ausztriához viszonyítva. Ugyanis a katalizátorok gyártástechnológiájának fejlődésével a katalizátorok össztelege, és ezen keresztül a benne lévő Pt-fémek mennyisége csökken, amelynek következtében a 8-80000 km közötti futási időszakban eleve kisebb mennyiségű emisszióval lehet számolni.

A két város nagyforgalmú területein élő lakosság köréből kiválasztott, Pt-tartalmú készítményekkel nem kezelt 100-100 egyéntől vett vizeletminták Pt-koncentrációja is eltérő képet mutatott (3. Táblázat). Hangsúlyozni kell, hogy az összehasonlíthatóság érdekében valamennyi vizeletminta ugyanazon ICP-MS laboratóriumban, azonos feltételek mellett került elemzésre. Ezért feltételezhető, hogy a budapesti minták mintegy 2-3-szor nagyobb Pt koncentrációja összhangban van a budapesti aeroszolok

finom frakciójának a bécsihez viszonyított nagyobb Pt-tartalmával.

3. Táblázat. Budapesti és bécsi lakosok vizeletében meghatározott, kreatininre vonatkoztatott Pt-koncentrációk (n=100)

	ng Pt/g kreatinin	
	Budapest	Bécs
átlag	10.1 ± 8.8	3.7 ± 2.3
median	7.8	3.2
25% kvartilis	4.0	1.7
75% kvartilis	13.5	4.6

2. Arzén speciszek meghatározása növényekben

A különböző esszenciális vagy éppen toxikus elemeknek biológiai rendszerek általi felvételét és azokon belüli hatását alapvetően befolyásolja az elemek kémiai formája. Ugyanakkor az élettani kutatások szempontjából rendkívül fontos megismerni a biotranszformációs folyamatokat, amelyek során a biológiai rendszeren belül vegyértékállapot változás megy végbe, vagy szerves fémvegyületek képződnek, és ennek következtében a toxikológiai hatás jelentősen megváltozik. Az elmúlt 10-15 évben az analitikai kémiai módszerfejlesztések elsődlegesen az As, Se, Sn, Hg és a Cr speciszekének (kémiai formáinak) a meghatározására irányultak¹¹⁻¹⁵. Szilárd mintáknál (pl. növényeknél) az első meghatározó lépés a speciszek kinyerése a biológiai mintákból, amelynek során ügyelni kell arra, hogy részarányuk ne változzon meg, és a kinyerés határfoka lehetőleg 100%-os legyen. Erre a célra különböző extrakciós technikákat lehet alkalmazni, pl. metanol-víz elegyével ultrahangos kezelés mellett, mely utóbbi elősegíti a sejtfalak roncsolását növelve az extrakció határfokát. A második meghatározó lépés a speciszek elválasztása, amelyeket nagy hatékonyságú folyadékromatográf (HPLC) és kapillárelektroforézis (CE) révén valósíthatunk meg. Ezt követően az elválasztott speciszeket egy folytonos folyadékárammal közvetlenül juttatjuk egy ICP-MS rendszerbe, amely elem-specifikus detektorként szolgál.

A növényélettani kutatásainkhoz kapcsolódóan HPLC-ICP-MS rendszer segítségével határoztuk meg az As(III) vagy As(V) tartalmú tápoldatokon kontrollált körülmények között nevelt uborkanövények xilémnedvében az arzén kémiai formáit, választ keresve az arzén felvételi mechanizmusára és transzlokációjára¹⁶. A kísérletsorozatnak az adott

aktualitást, hogy az öntözésre használt délföldi vizek 50-200 $\mu\text{g/l}$ koncentrációban tartalmazzak arzént, döntően arzénát formájában.

4. Táblázat. 150 $\mu\text{g/l}$ koncentrációban As(III)-t vagy As(V)-t tartalmazó Hoagland-tápanyagokon nevelt uborkanövények xilémnedvében mért As-speciesz koncentrációk ($\mu\text{g/l}$) összevetve a teljes As koncentrációval

As-speciesz a xilémnedvben	Tápanyagban As(V)	Tápanyagban As(III)
As(III)	22.8 \pm 1.1	38.5 \pm 1.5
Dimetil-arzinsav	10.0 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2
As(V)	2.5 \pm 0.20	4.6 \pm 0.4
As-specieszek összege	26.3	44.6
Teljes As koncentráció	29.5	45.7

A 4. táblázat adatai szemléltetik a kísérleti eredményeket, amelyek alapján a következő megállapítások tehetők:

- 1.) Az As biometilációjának mértéke jelentős mértékben függ az As kémiai formájától és a xilémnedvben dimetil-arzinsav detektálható.
- 2.) A növényen belül az As(V) \rightarrow As(III) redukciós lépés játszódik le, azaz az arzénát tartalmú vízzel történő öntözésnél a növényben a toxikusabb arzénit forma alakul ki.
- 3.) Az As(III) felvételi mechanizmusa a foszfátanalóg As(V) felvételi mechanizmusától eltérő.
- 4.) A gyökérből a hajtás felé történő As-transzport az As(III) tartalmú tápanyagon nevelt növényeknél mintegy másfélszer nagyobb mértékű az As(V)-tel kezelt növényekhez viszonyítva.
- 5.) A kimutatható három As-speciesz koncentrációjának összegét és a xilémnedv közvetlen ICP-MS vizsgálatával meghatározott teljes As-koncentrációt összehasonlítva megállapítható, hogy az elem-speciáció hatásfoka 89,1 illetve 97,6 %.

3. Gyógyszermaradványok meghatározása szenny-, felszíni és ivóvizekben

A fekvő- és járóbeteg ellátás során jelentős mennyiségű gyógyszerhatóanyag kerül alkalmazásra, amelynek

eredményeképpen a hatóanyagok, illetve azok metabolitjai a szennyvizekbe kerülnek. A szennyvizet viszont egy adott ország, vagy régió fejlettségétől függően, szennyvíztisztítóba juttatják, vagy tisztítás nélkül közvetlenül a felszíni vizekbe vezetik. Budapesten jelenleg a szennyvizek 46%-a kerül tisztításra, azaz 54%-át közvetlenül a Dunába juttatják. Figyelembe véve az éves gyógyszerfogyasztást (5. Táblázat) megállapítható, hogy egy-egy hatóanyagból, illetve annak metabolitjából évente több tonna jut a Dunába. A felszíni vizek ezen közvetlen terhelése mellett fontos kérdés annak feltárása is, hogy a szennyvíztisztítási technológia milyen mértékben teszi lehetővé a különböző gyógyszermaradványok eltávolítását, továbbá a gyógyszermaradványok eljuthatnak-e az ivóvízbázisokhoz.

5. Táblázat. Néhány gyógyszer 2004-ben értékesített mennyisége alapján becsült hatóanyag felhasználás Budapesten és vonzáskörzetében

Hatóanyag	Hazai értékesítés kg/év	Becsült felhasználás Bp. és környékén kg/év
Metamizol-nátrium	103113	20623
Carbamazepin	13195	2639
Ibuprofen	10263	2052
Naproxen	11546	2309
Chondroitinsulfat	9971	1994
Diclofenac	7764	1552
Nemi hormonok:		
Progeszteron származék	46.8	9.36
Ehtinyloestradiol	4.27	0.86

Az irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a gyógyszermaradványok vizsgálata az elmúlt tíz esztendő során került a kutatások középpontjába. Heberer 2002-ben közölt összefoglaló cikke¹⁷ alapján ismertté vált, hogy a fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő szerek mobilitása és élettartama a legnagyobb, mivel ezek még a partiszűrési kutakból nyert ivóvizekben is kimutathatók (6. Táblázat). Több tanulmány született igazolva azt a tényt, hogy a gyógyszermaradványok egy része nem távolítható el a szennyvíztisztítás során¹⁸⁻²⁰. Ezek koncentrációja 1 ngL^{-1}

6. Táblázat. Az irodalomban közölt adatok alapján a szenny-, felszíni, talaj- és ivóvizekben detektált hatóanyagok száma gyógyszercsoportonként¹⁷

Gyógyszercsoport	Kimutatott gyógyszermaradványok száma		
	Szenny- és felszíni vizek	Talajvíz	Ivóvíz
Fájdalomcsillapítók és gyulladásgátlók + metabolitjaik	26	15	8
Antibiotikumok	31	3	-
Lipid szabályzók és metabolitjaik	7	3	3
Kontrasztanyagok és metabolitjaik	8	6	3
Epilepszia elleni szerek	2	2	2
Fogamzásgátlók	2	-	-

től a 10 μgL^{-1} -ig változott. A rendelkezésre álló adatok szerint²¹⁻²³ elsősorban az erősen poláris gyógyszermolekulák jutnak át a szennyvíztisztítási lépcsőkön és még a partiszűrési kutakból nyert ivóvizekben is kimutathatók.

A gyógyszermaradványok meghatározása a csekély koncentrációk, továbbá a rendkívül összetett és változó mátrix miatt komoly kihívást jelent az analitikus számára.

Elsősorban megbízható elválasztási és dúsítási eljárásokat kell kidolgozni. Alapvető szerepet játszik a szilárd fázisú mikroextrakció, amelyet GC-MS, GC-MS/MS vagy LC-MS technikával kapcsolhatunk a meghatározandó gyógyszermaradvány tulajdonságaitól függően.

A szisztematikus hazai vizsgálatok 2005 szeptemberében kezdődnek és elsősorban a nagymennyiségben felhasznált fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők meghatározását célozzák.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond munkatársainak, név szerint Mihucz Viktornak, Oltiné Varga Margitnak, Óvári Mihálynak és Tatár Enikőnek a kísérleti adatokért és a számítások elvégzéséért. A kutatások szakmai és anyagi háttérét az alábbi nemzetközi projektek biztosították:
- a Bécsi Tudományegyetem kutatóival közös, az Osztrák-Magyar Akció Alapítvány által támogatott projekt (59öu12)
- az Istituto Superiore di Sanità munkatársaival közös, az MTA-CNR tudományos együttműködésén alapuló projekt (2004-2006)
- Kínai-Magyar Tét együttműködési projekt (681/2005) a wuhani „China University of Geosciences” környezettudományi intézetével

Challenges of analytical chemistry generated by environmental sciences

The research projects in the field of environmental sciences need high performance analytical methods characterized with low detection limits, large dynamic range, high selectivity and multi component capability. The challenges of analytical chemistry are illustrated in this paper by tasks and present results of three international projects.

- Determination of Pt, Pd and Rh in airborne aerosol and human urine samples: Concentration of Pt-group elements emitted by automotive catalysts in air and human urine samples changes in concentration range of 1-10 pgm^{-3} and 1-10 ng g^{-1} creatinin in air and human urine samples, respectively. For simultaneous determination of these analytes by ICP-MS technique it is necessary to remove disturbing elements (Cu, Zn, Pb, Cd) applying thermal fractionation using electrothermal vaporization unit connected on-line to the ICP-MS system.
- Determination of As species in plants: In terrestrial plants arsenic can be detectable as As(III) As(V) monomethyl arsonic acid and dimethyl arsinic acid applying HPLC-

Hivatkozások

1. Kőnig, H. P.; Hurtel, R. F.; Koch, W.; Rosner, G. *Atm. Environ.* **1992**, *53*, 741-745.
2. Artelt, S.; Levsen, K.; Kőnig, H. P.; Rosner, G. In *Anthropogenic Platinum-Group Element Emissions*; Zereini, F.; Alt, F., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **2000**; pp 33-44.
3. Lüdke, C.; Hoffmann, E. *Fresenius J. Anal. Chem.* **1996**, *355*, 261-263.
4. <http://www.ucm.es/info/ceplaca>
5. Jarvis, I.; Totland, M. M.; Jarvis, K. E. *Analyst*, **1977**, *122*, 19-26.
6. Akatsuka, K.; McLaren, J. W. In *Anthropogenic Platinum-Group Element Emissions*, Zereini F.; Alt, F., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **2000**; pp 123-31.
7. Schuster, M.; Schwarzer, M. *Anal. Chim. Acta*, **1996**, *328*, 1-11.
8. Di, P.; Davey, D. E. *Talanta*, **1995**, *42*, 685-692.
9. Kántor, T.; Zárny, Gy. *Fresenius J. Anal. Chem.* **1992**, *342*, 927-935.
10. Zárny, Gy.; Óvári, M.; Salma, I.; Steffan, I.; Zeiner, M.; Caroli, S. *Microchem. J.* **2004**, *76*, 31-34.
11. Quaghebeur, M.; Rengel, Z.; Smirk, M. *JAAS*, **2003**, *18*, 128-134.
12. Infante, H.G.; O'Connor, G.; Rayman, M.; Wahlen, R.; Entwisle, J.; Norris, P.; Hearn, R.; Catterick, T. *JAAS*, **2004**, *19*, 1529-1538.
13. Slaets, S.; Adams, F.; Pereiro, I. R.; Lobinski, R. *JAAS*, **1999**, *14*, 851-857.
14. Wang, J. S.; Chiu, K. *Anal. Sciences*, **2004**, *20*, 841-846.
15. Dunemann, L.; Hajimiragha, H.; Begerow, J. *Fresenius J. Anal. Chem.* **1999**, *363*, 466-468.
16. Mihucz, V. G.; Tatár, E.; Virág, I.; Cseh, E.; Fodor, F.; Zárny, Gy. *Anal. Bioanal. Chem.* **2005**, *383*, 461-466.
17. Heberer, Th. *J. Hydrol.* **2002**, *266*, 175-189.
18. Ternes, T. A. *Water Res.* **1998**, *32*, 3245-3260.
19. Zwiener, C.; Glauner, T.; Frimmel, F.H. *J. High Res. Chromatogr.* **2000**, *23*, 474-478.
20. Heberer, Th.; Reddersen, K.; Mechlinski, A. *Water Sci. Technol.* **2002**, *46*, 81-88.
21. Preuss, G.; Willme, U.; Zullei-Seibert, N. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* **2001**, *29*, 269-277.
22. Sacher, F.; Lange, F. T.; Brauch, J. J.; Blankenhorn, I. *J. Chromatogr.* **2001**, *938*, 199-210.
23. Mersmann, P.; Scheytt, T.; Herberer, Th. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* **2002**, *30*, 275-284.

ICP-MS hyphenated technique. Depending on the chemical form of arsenic in the nutrient solution the uptake of arsenic is different, however As(V) is reduced to As(III), which is the most toxic species of arsenic. The biomethylation of arsenic in terrestrial plants is influenced by the original chemical form of arsenic in the nutrient solution.

- Determination of pharmaceutical residues (PR) in waste, surface ground and drinking water: In large cities yearly several tones of analgetics, anti-inflammatory drugs, antibiotics, etc. and their metabolites are transported to the waste water. Depending on the waste water technology and the chemical stability of these compounds, considerable amounts of PR-s go through the waste water treatment plants. The separation, enrichment and quantitative determination of PR-s from these sophisticated matrices are a real challenge for the analyst. To solve this analytical task solid phase extraction coupled with GC-MS, GC-MS/MS and HPLC-MS techniques can be applied.

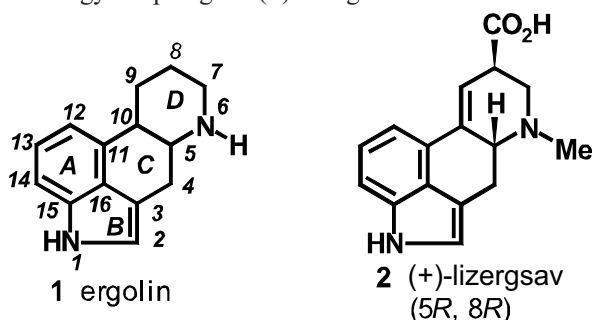
A lizergsav totálszintézisei. 1. rész: befejezett szintézisek

MOLDVAI István*

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Természetes Szerves Anyagok osztály; 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67

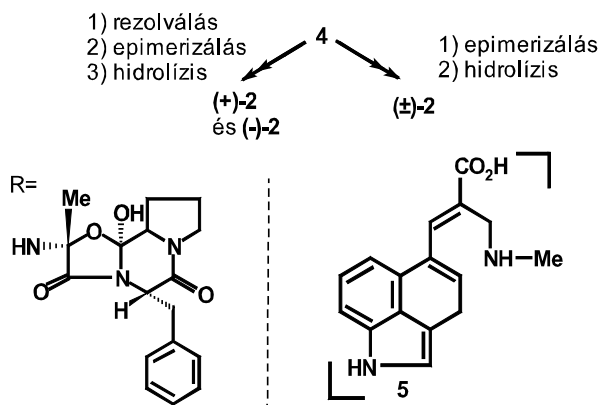
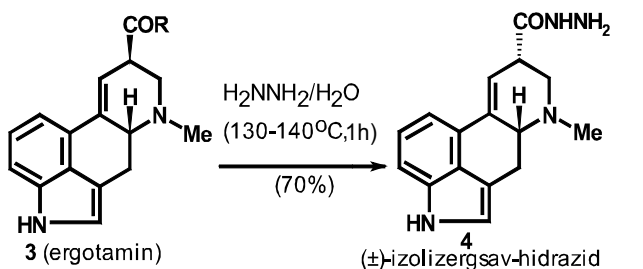
1. Bevezetés

Az anyarozs-alkaloidok az indolváz-alkaloidok családjába tartoznak.¹ A gyógyászati szempontból leg-fontosabb vegyületek közös szerkezeti eleme az ergolinváz (**1**; 1. ábra); a kulcsvegyület pedig a **2** (+)-lizergsav.



1. Ábra. Az ergolin és a (+)-lizergsav

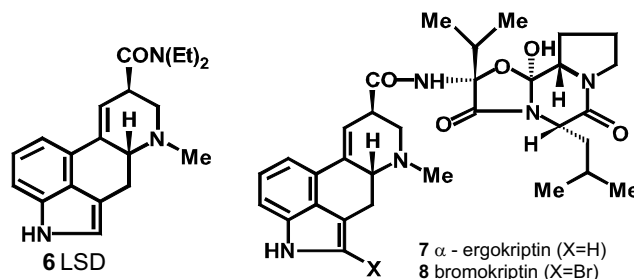
A (+)-lizergsavat 1934-ben^{2,3} izolálták először peptid típusú alkaloidok kálium-hidroxidos hidrolízistermékeként. A hidrolízissel kapcsolatban érdekesség, hogy *Stoll* és *Hofmann* később azt találták, hogy *rac*-lizergsavhoz juthatnak, ha az alkaloid (pl.: ergotamin, **3**; 2. ábra) sav-amidkötésének hasításához hidrazinhidrátot használnak.^{4,5} Az idézett irodalom a *rac* **2** elég hosszadalmas rezolválásait is megadja a **4** hidrazidszármazékon keresztül.



2. Ábra.

A racemizációval kapcsolatban érdemes megemlíteni, hogy a kálium-hidroxidos hasítás enyhe körülmények között nem okoz racemizációt, ellenben a (+)-**2** erőteljes kezelése vizes bárium-hidroxid oldattal⁶ szintén *rac*ém termékhez vezet. Az anyarozs-alkaloidokról ismert, hogy bizonyos származékok a C8 atomon könnyen epimerizálódnak. Az így kapott vegyületeket nevezzük izolizergsav-származékoknak. A C5 és C8 atomok konfigurációjának megváltozásával járó racemizációt Woodward a D-gyűrű felnyílásával magyarázta, ami az **5** akirális diénhez vezet, ennek gyűrűzárása intramolekuláris Michael-addícióban mind a két enantiomer keletkezésével jár. Ez a hipotézis később több totálszintézis alapjául is szolgált.

A lizergsavnak igen sok olyan származéka ismert, amelyek kiemelkedő fiziológiai hatással rendelkeznek. A legközismertebb talán a lizergsav-dietilamid (LSD, **6**; 3. ábra), ami az egyik leghatásosabb hallucinogén hatású vegyület.⁷ A tudományos kutatás számára sokkal fontosabbak azonban azok a vegyületek, amiket a gyógyászat használ. Ezek közül éppen csak megemlítem a csoport talán legbonyolultabb peptid típusú alkaloidját, az α -ergokriptint (**7**), s ennek bromozott származékát (bromokriptin, **8**). A gyógyászatban használt többi lizergsavszármazékot a következő bekezdés közleményei részletesen ismertetik. Az anyarozs-alkaloidok és származékaik gyógyszer-készítményi forgalmát csak megbecsülni lehet: valószínűleg több milliárd USD. Nem meglepő tehát, hogy a kulcsvegyület, a (+)-**2** totálszintézisével foglalkozó kutatócsoportok többsége mögött valamelyik gyógyszergyár áll. A kérdés az, hogy a szintetikus előállított (+)-**2** gazdasági szempontból versenyképes lehet-e a természetes forrásokból (*Claviceps* törzsekkel fertőzött anyarozs; fermentációs út) nyert anyaggal? A leírt megoldások többségéről bátran állíthatjuk, hogy nem.



3. Ábra.

Az anyarozs-alkaloidokról írt összefoglaló közlemények közül kiemelnék egy magyar nyelvű könyvet, ami az 1980-

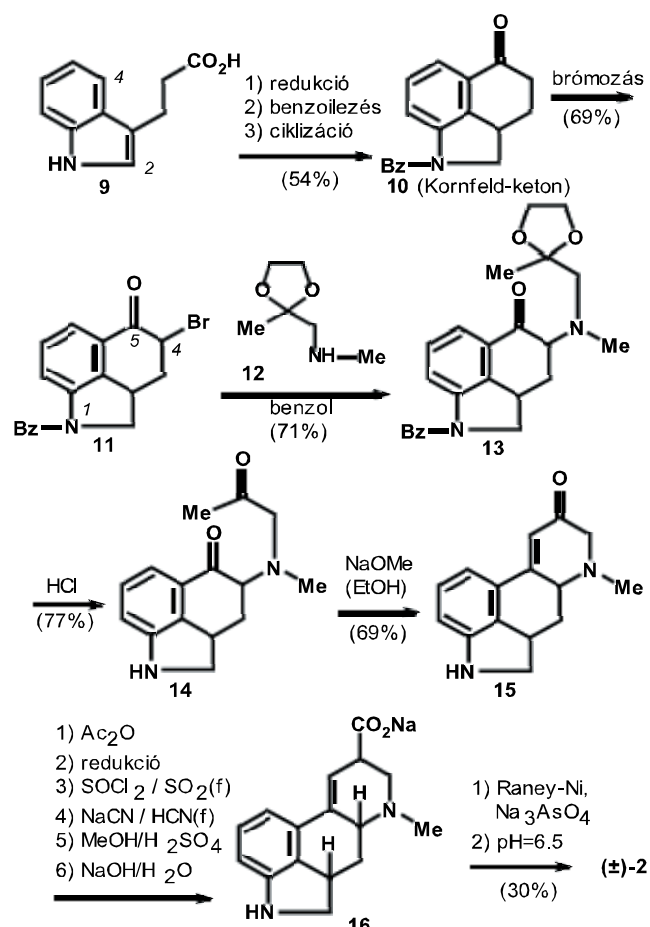
* Szerző. Tel.: 438-1100/587 ; fax: 438-1119 ; e-mail: imoldvai@chemres.hu

as évek közepéig tárgyalja a témakört.⁸ Ennek a dolgozatnak az a fő célja, hogy a közlemény első részében egyrészt az azóta megjelent lizergsav-szintéziseket ismertesse, másrészt a régebbi szintéziseket olyan szempontból értelmezze, ami mögött körülbelül egy évtizednyi kutatási tapasztalat áll. A szintézisek utalásszerű összehasonlításainál az ipari alkalmazhatóság kérdését igyekeztem szem előtt tartani. A közlemény második része a megkísérelt szintéziseket tartalmazza. Az angol nyelvű irodalomból a „The Alkaloids” sorozat köteteit ajánlom a mélyebb részletek iránt érdeklődők figyelmébe.⁹

2. A lizergsav totálszintézisei

2.1. A Woodward-Kornfeld-féle totálszintézis (1954, 1956)

Egy korszak zsenijének és egy hatalmas gyógyszergyár (Eli Lilly) összefogásával született meg a *rac*-2 első totál-szintézise,^{10,11} ami a későbbi szintézisek többségére valamiképp rányomta a bélyegét. A szűkös keretek miatt itt csak néhány szempontot szeretnék kiemelni. Az első szempont a kiindulási anyag (Kornfeld-keton, **10**; 4. ábra) kiválasztása, ami indol-3-propionsavból (**9**) rövid úton előállítható volt. A szintézis végéig így indolinszármazékokat használtak, amikről remélték, hogy kevésbé lesznek érzékenyek, mint az indolszármazékok. Ez az alap gondolat a legtöbb lizergsav-szintézisre jellemző. A redukciós lépés beiktatása viszont két komoly nehézséget



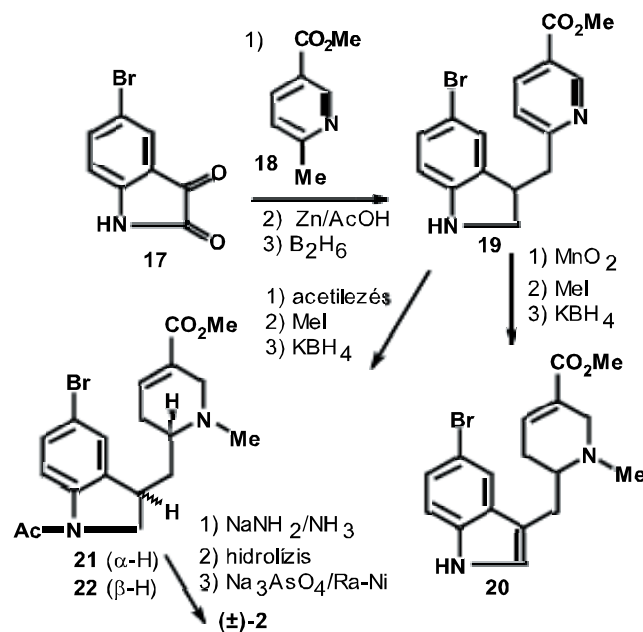
4. Ábra. A Woodward-Kornfeld-féle szintézis

okozott. Az indolinszármazékot a reakcióút végén vissza kell oxidálni indollá, ami csak igen rossz hatásfokkal valósítható meg. Másrészt a szintézis elején bevitt – a végtermék szempontjából főleg – kiralitáscentrum egy idő után diasztereomerelegy keletkezését okozza, ami jelentősen megnehezíti, hogy a szintézis végére sztereo-kémiai egységes, a természetes anyagnak megfelelő termékhez jussanak. Megoldásként marad a racém végtermék bonyolult rezolválása. A második szempont a **11** brómketon és **12** szekamin látszólag igen egyszerűnek tűnő alkilezési reakciója. Meglepő módon a kívánt **13** amin még nyomokban sem keletkezett, ha a reakciót poláris oldószerben hajtották végre. Ellenben apoláris közegben dolgozva (benzol, reflux, 21 óra) a kívánt termék 71%-os termeléssel keletkezett. Ezután az oldalláncban regenerálták a ketonsoprotot, majd a **14** diketon intra-molekuláris aldolkondenzációjával nyerték a **15** tetra-ciklusos α,β -telítetlen ketont.

A keton \rightarrow karbonsav átalakítás is okozott nem várt nehézségeket: az $\text{OH} \rightarrow \text{Cl}$ cserét csak cseppfolyós kéndioxidban lehetett végrehajtani; a $\text{Cl} \rightarrow \text{CN}$ cserét pedig csak cseppfolyós hidrogén-cianidban. A cianidcsoport szokásos hidrolízise eredménytelen maradt, ezért Pinner-reakcióban először észterre alakították, majd ezt hidrolizálva kapták a **16** karbonsav nátriumsót. Ennek oxidációja eredményezte a racém lizergsavat. A lizergsav első totálszintézise is kellőképpen bizonyítja, hogy ebben a témakörben szinte minden molekulához külön kulcsot kell találni, mert az ismert – akár több százszor jól bejáratott kulcsok – nem nyitják azt a különös zárat, amit a lizergsav totálszintézise jelent.

2.2. A Julia-féle szintézis (1969)

A francia kutatócsoport¹² szintén indolinszármazékokat használt a szintézis végéig (5. ábra), bár elsőként próbálták meg elkerülni a legfejlettebb tetraciklusos intermedier indollá való oxidációját. A reakciósor bevezető lépése a **17** 5-bróm-izatin és a **18** α -pikolin-származék Ladenburg-

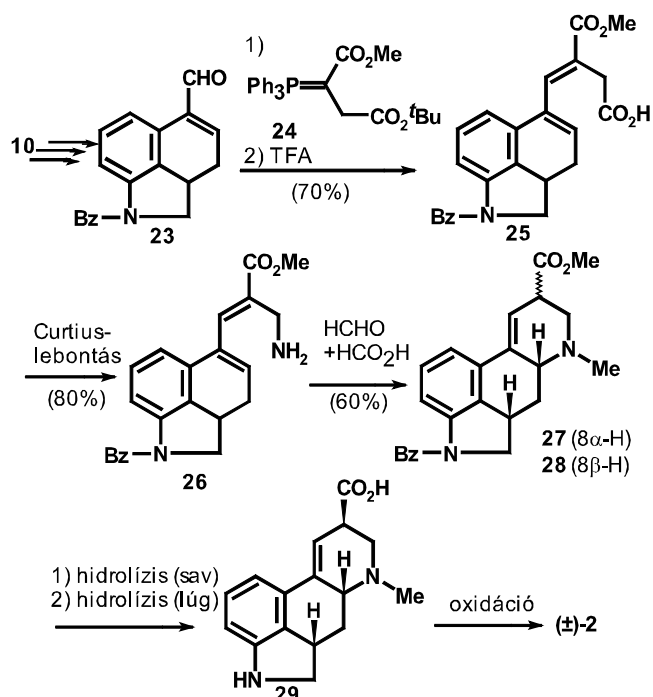


5. Ábra. A Julia-féle szintézis

kondenzációja. Először a kapott izatinilidént, majd a laktámgyűrűt redukálták. Az így kapott **19** indolinból előállították a **20** indolszármazékot, de ennek gyűrűzárása sikertelennek bizonyult. A sikeres úton a piridinggyűrűt részlegesen telítették, majd erős bázissal az A-gyűrűben arint, míg a D-gyűrűben allilaniont generáltak, s ezek reakciójával sikerült létrehozni a C-gyűrűt, valamint helyére került a D-gyűrű kettős kötése is. Komoly hátrányt jelentett, hogy a gyűrűzárásra csak a **22** izomer bizonyult alkalmasnak, így ennél a lépésnél a termelés csak 15%. A további átalakítások az első totálszintézisre épültek.

2.3. A Ramage-féle szintézis (1976, 1981)

Az angol kutatócsoport szintézise^{13,14} a racemizációval kapcsolatos woodwardi hipotézisre épült.



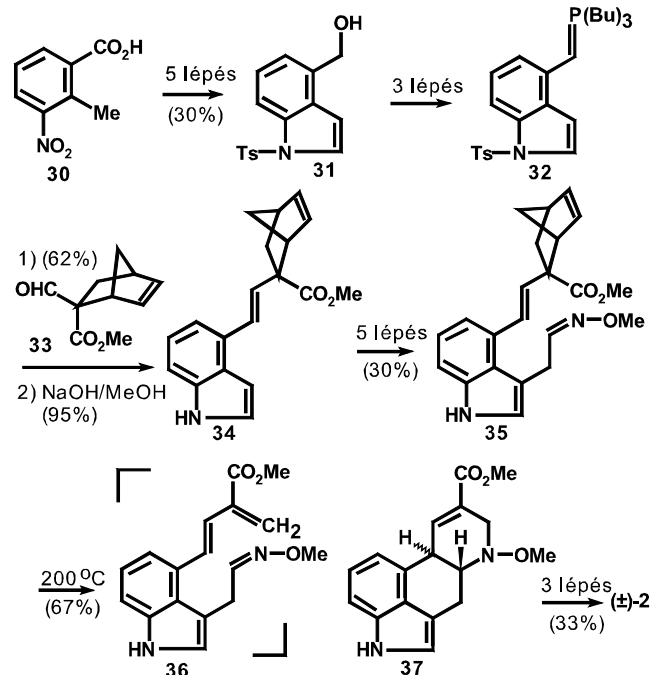
6. Ábra. A Ramage-féle szintézis

Az indol → naftalin izomerizációt elkerülendő a **10** ketont több lépésben – a woodwardi munka alapján – a **23** α,β -telítetlen aldehiddé alakították (6. ábra). Az aldehidet Wittig-reakcióban a **24** foszforánnal reagáltatva diézttert kaptak, amit szelektíven a **25** savvá hidrolizáltak, majd Curtius-lebontással kapták a **26** amint. Ennek Escheiwer-Clarke metilezése a kívánt szek-amint eredményezte, ami a metilezési reakció körülményei között gyűrűt is zárt. A főtermékként kapott epimerkeverék (**27**+**28**) N-védő-csoportját eltávolították, majd a lúgos kezelés körülményei között bekövetkezett az észtercsoport hidrolízise, valamint a C8 atom epimerizációja is. A sztereokémiaileg egységes **29** savat a már ismert módon alakították át a (\pm)-2 végtermékké. A szintézis elég rövid, a termelési adatok elég jók, a zárólépés továbbra is megoldatlan maradt.

2.4. Az Oppolzer-féle szintézis (1981)

A svájci kutatócsoport szintézise¹⁵ elsőként próbálta meg elkerülni minden Kornfeld-ketonból kiinduló megközelítés

alapvető problémáját, az indolin→indol oxidációt, amelyben a legfejlettebb intermedier közel háromnegyede elvész.



7. Ábra. Az Oppolzer-féle szintézis

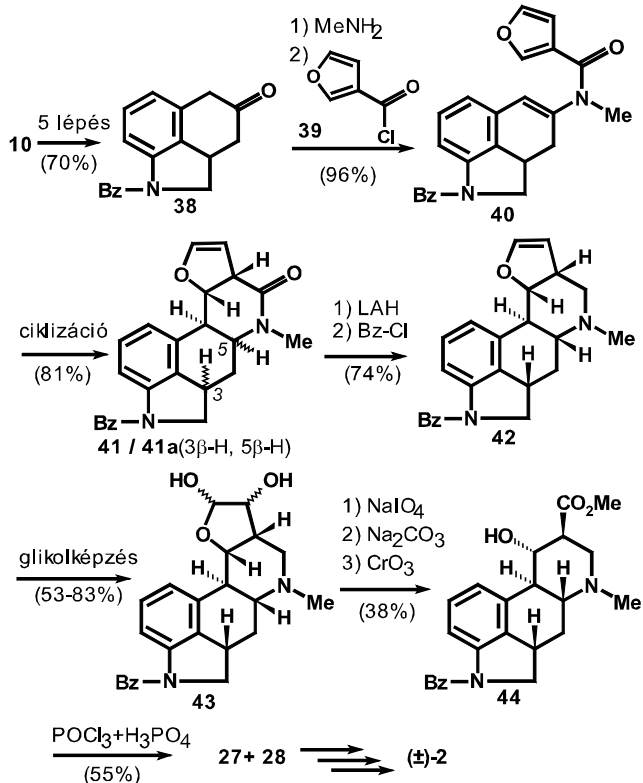
A reakciósor a **30** benzoeszavszármazékból előállított **31** C4 szubsztituált indolszármazékból indul, s az indolgyűrűt a szintézis során végig megőrzi (7. ábra). A hidroximetil-csoportot (OH→Br; foszfóniumsó → foszforán) jó terheléssel alakították át a **32** foszforánná. Ezt a **33** aldehiddel reagáltatva Wittig-terméket kaptak, majd az N-védő-csoportot eltávolították. A **34** olefin C3-atomjára több lépésben (gramin-képzés → nitroetil oldallánc → nitronát-anion → redukció oximéter-képzés) vitték fel az intra-molekuláris imino *Diels-Alder*-reakcióhoz szükséges oldalláncot. Erőteljes hőkezelés hatására a **35** származék C4-oldalláncában *retro-Diels-Alder*-reakcióval létrehozták a dién elemet. A **36** intermedier reakciójában két új gyűrű jött létre egy lépésben. Az így kapott **37** paszpálsav izomerkeveréket néhány további lépésben alakították át (\pm)-2-vé. Tudományos ötleteiben talán ez a lizerginsavszintézis az egyik legszebb, de gyakorlati alkalmazhatósága csekély: szélsőséges reakciókörülmények (-78 °C, 200 °C), igen drága vegyszerek használata, viszonylag szerény termelési adatok. A szintézis így is úttörő jellegű. Az elkövetkező évtized szintézisei – egészen 2004-ig – újra visszatérnek a „biztonságosabbnak” vélt indolinszármazékokhoz.

2.5. A Ninomiya-féle szintézis (1982, 1985)

A japán kutatócsoport szintézise^{16,17} újabb metodikai megoldást (reduktív fotociklizáció) jelent a palettán, de az eddigi alapvető problémákat (iparilag hasznosítható át-alakítások; optikailag aktív végtermék előállítás) nem oldotta meg (8. ábra).

Kiindulási anyaguk a **10** keton izomerje (**38**) volt. A **38** ketonból metilaminnal enamint készítettek, majd ezt a **39** savkloriddal acilezték. A **40** amid redukzív fotociklizációjában (hv, NaBH_4) jó termeléssel (81%) kapták

a **41** pentaciklusos izomerkeveréket. A keverék tisztításával egységes anyagként nyerték ki a szintézis továbbviteléhez szükséges **41a** izomert (54%). A laktámrészletet *tert*-aminná redukálták, majd a *szek*-nitrogént benzoilezéssel újra védtek. A **42** olefin E-gyűrűjének kettős kötését a **43** glikollá alakították (OsO₄, TEA N-oxid). A kapott keveréket az első – gyűrűfelnyílással járó – oxidációs lépésben egy instabil hidroxialdehiddé oxidálták, amit bázissal kezeltek, végül



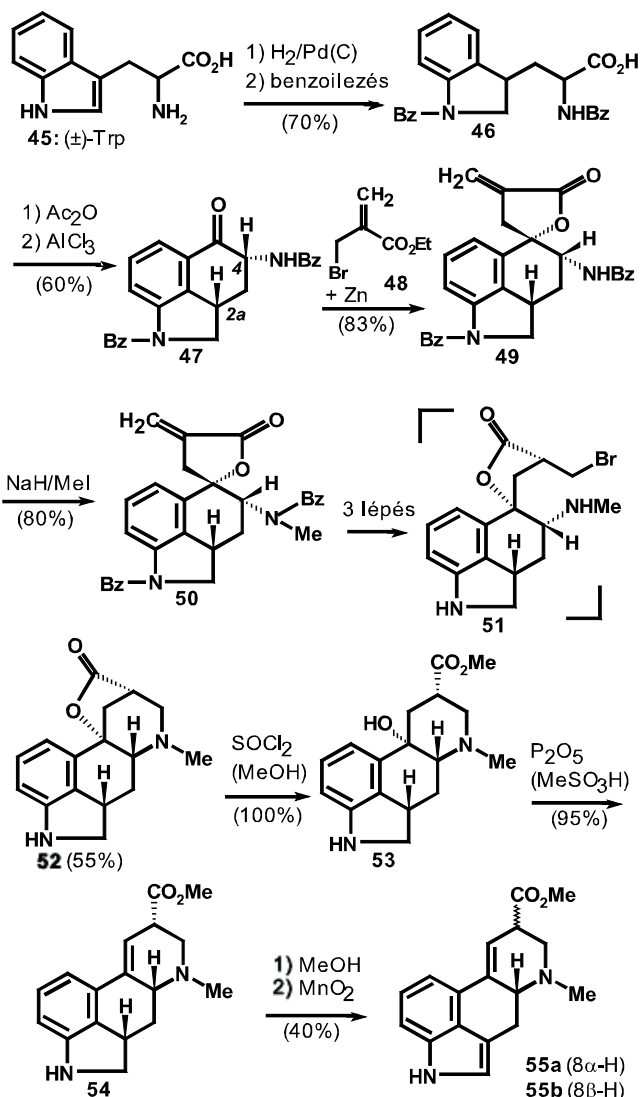
8. Ábra. A Ninomiya-féle szintézis

továbboxidálták metanol jelenlétében króm-trioxidral a **44** hidroxialdehiddé. Ennek dehidratálásával a D gyűrűben a kívánt helyen kialakult a kettős kötés, eljutva így a korábbról ismert észter izomerkeverékhez (**27+28**; ld. 6. ábra). A reakciós záró-lépéseiben újdonságot jelentett az indolin → indol oxidációhoz használt reagenspár alkalmazása: fenilszelen-sav-anhidrid + indol. Ezzel a Barton-féle oxidációs megoldással¹⁸ a termelést javítani lehetett (60%). Ez az oxidációs módszer széles körben nem terjedt el.

2.6. A Rebek-féle szintézis (1983, 1984)

A második amerikai szintézis, a Rebek-féle út^{19,20} sztereokémiai értelmezése majd mindegyik összefoglaló írójának egy kis gondot okoz. A biomimetikusnak ígért szintézis ugyanis – hiszen végső soron optikailag aktív triptofánt is felhasználtak kiindulási anyagként – azt sugallja, hogy végtermékként optikailag aktív lizergsavat állítanak elő.

Azonban ez a szintézis továbbra is a racém végtermék előállításáról szól, azzal kiegészítve, hogy a (+)-2 közvetlen előállításának *lehetősége* valóban benne van a reakció-sorban (ld.: alább). A **45** racém aminosav (9. ábra) indolgyűrűjét sósavas oldatban katalikus hidrogénezéssel

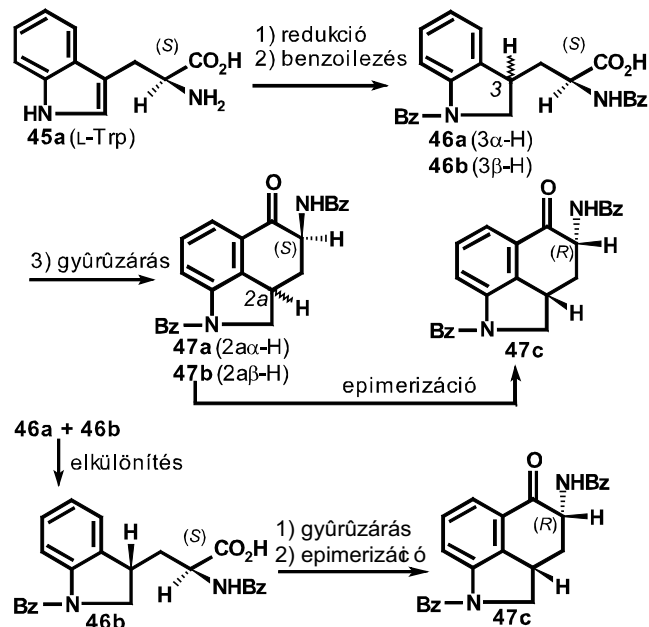


9. Ábra. A Rebek-féle szintézis

redukálták, majd az aminocsoportokat benzoilezéssel védtek. A **46** diasztereomer elegyből (két diasztereomerpár racemátja, amiben a racém *transz*- illetve *cisz*-izomerek aránya: 55/45%), ecetsavanhidriddel azlaktont készítettek, majd AlCl₃ jelenlétében végrehajtották az intramolekuláris Friedel-Crafts-reakciót. A kapott termék a **47** C4-subsztituált Kornfeld-keton. (A **47** képletben a C2a és C4 atomok jelölése csak relatív konfigurációt jelent, azaz a hidrogének egymáshoz képest *cisz*-állásuak). A keton-csoport helyén az **48** brómészterrel α-metilén-γ-lakton részletet alakítottak ki Reformatsky-reakcióban, majd az **49** *szek*-amint metilezték. Az **50** laktont az **51** intermedieren keresztül „one-pot” reakcióban alakították át az **52** laktonná (reagensek: HBr; HCl oldat; NaHCO₃ oldat). A laktongyűrűt tionilkloriddal metanolban felyitva jutottak el az **53** hidroxialdehiddé. Ennek drasztikus dehidratálása eredményezte az **54** észtert, amit metanolban forralva a C8 atomot részlegesen epimerizálták, majd ezt az elegyet a záró-lépésben mangán-dioxidral oxidálták a (±)-lizergsav metilészter (**55a**) és a (±)-izo-lizergsav metilészter (**55b**) keverékké.

Az anyarozs-alkaloidok szintézise terén kézenfekvő megoldás lenne optikailag aktív triptofán használata

kiindulási anyagként, ami aszimmetrikus szintéziseket tennie lehetővé. Ennek egyrészt az szab határt, hogy a triptofán C4 atomja csekély reaktivitású; másrészt egy aminosav vagy aminoketon részletet tartalmazó intermedier igen könnyen epimerizálódik. Ez a helyzet a Rebek-féle szintézissel is (10. ábra).



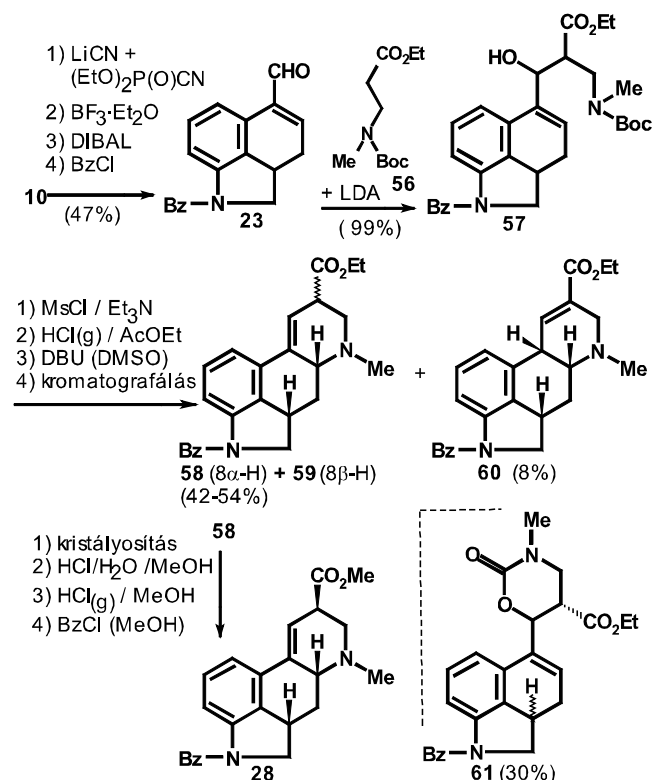
10. Ábra. L-Triptofán, mint kiindulási anyag

A természetes L-triptofánt redukálva, majd benzoilezve diasztereomerkeveréket kaptak, ami most csak két izomert jelent (46a és 46b). Ha ebből a keverékből hajtánánk végre a gyűrűzárást, akkor a 47a *cis*-izomert kapnánk, s elvileg a reakcióban a 47b *transz*-izomernek is keletkeznie kellene. Ez utóbbi azonban nem stabil, így – valószínűleg a reakcióelegy feldolgozása során – a C4 atomon lejátszódó epimerizációval átalakulna a stabilabb 47c *cis*-izomerré. A két *cis*-izomer (47a és 47c) éppen egymás tükörképi párja, tehát valójában majdnem ugyanaz a racém 47 termék keletkezne, mint a (\pm)-triptofánból. Optikailag aktív Kornfeld-keton származékot csak úgy lehetett előállítani, hogy gyűrűzárás előtt a diasztereomereket kristályosítással szétválasztották (46b: 33%; 46a: 25%). A 46b izomerből elvégezték a gyűrűzárást, majd az intermedierként keletkező *transz*-izomer epimerizációja után az optikailag aktív 47c enantiomerhez jutottak, ahol most a C2a és C4 atomok jelölése abszolút konfigurációt jelent. (A 46a izomer gyűrűzárása a 47a enantiomerhez vezetett. A két enantiomer mennyisége közti különbség – a reakciósor első triciklusára számolva – továbbra is minimális [57/43%], tehát valójában az enantioselectivitás igen csekély). A 47c enantiomer lett volna alkalmas arra, hogy belőle a (+)-lizergsav-hoz jussanak, ha a 9. ábrán bemutatott reakciósort optikailag aktív intermedierek felhasználásával végig vitték volna.

2.7. A Kurihara-féle szintézis (1986, 1987)

A második japán szintézis²¹⁻²³ – bevallottan is – a Ramage-féle út módosított, javított változata (11. ábra). A 23 aldehidet új eljárással állították elő a 10 ketonból. Az 56 aminosavszármazékból LDA-val (-78 °C) karbaniont

képeztek, ami aldol-reakcióban kiváló termeléssel reagált az aldehiddel. A változtatás előnye, hogy így elkerülhető a többlépcsős Curtius-átalakítás.

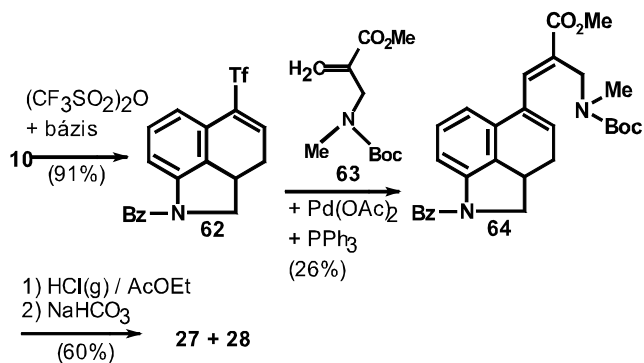


11. Ábra. A Kurihara-féle szintézis

Az 57 alkoholt ezután mezilezték, a nyersteőről eltávolították az *N*-Boc védőcsoportot, majd izolálás nélkül DBU-val kialakították a D-gyűrűt. A „one-pot” reakció végén kromatografálással különítették el a termékeket: főtermékként az 58 és 59 észterek keverékét (42%-54%), illetve minor komponensként (8%) a 60 paszpálsav-származékot. Szerkezetigazolás céljából a keverékből izolálták az 58 főizomert, az észtert hidrolizálták, majd metilészterre alakították. A zárólépésben a nitrogént újra benzoilezték, így megkapták azt a 28 észtert, ami korábbról már ismert volt (6. ábra). Főközleményükben²² beszámoltak arról, hogy a reakciósort végrehajtották úgy is, hogy mezilezés után kromatografálták a feldolgozott reakcióelegyet. Így elég jelentős mennyiségben (30%) izolálták a 61 uretánt is, amit DBU-val kezelve az 58 és 59 észterkeverékké tudtak alakítani.²³ Így a reakció össztermelése 86%-ra javult az 57 alkoholra számolva. A Kurihara-féle szintézis nagy előnye, hogy kevés lépést tartalmaz, és csak a zárólépésben kell kromatografálni. Hátránya mindaz, amit eddig is elmondtam az indolin-származékokon keresztül megvalósított szintézisekről.

2.8. Az Ortar-Cacchi-féle szintézis (1988)

Az 1980-as évek utolsó szintézise egy olasz kutatócsoport munkája²⁴ (12. ábra). Lényegét tekintve szoros rokonságot mutat a Kurihara-féle megoldással; nemcsak a Curtius-reakciót sikerült elkerülni, hanem a dién szerkezeti elemet is a reakciósor legelején alakították ki.



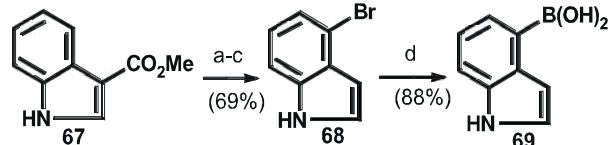
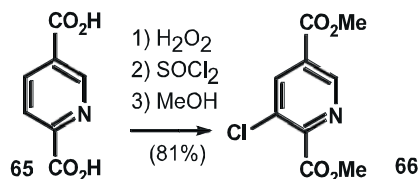
12. Ábra. Az Ortar-Cacchi-féle szintézis

A **10** ketonból **62** vinil-triflátot készítettek, amit módosított Heck-reakcióban a **63** olefinnel kapcsoltak. (A reakcióhoz ekvimoláris mennyiségű Pd-katalizátor kellett, és a reakció termelése is elég szerény. Az elvi megoldás szépségével tehát nincs baj, de a gyakorlati alkalmazhatóság esélyei igen csekélyek). A **64** diénről ezután eltávolították az *N*-Boc védőcsoportot, majd bázis hatására bekövetkezett a kívánt gyűrűzárás. A reakció terméke a már sokadszor előállított észterkeverék (**27** + **28**), amit a szokásos módon alakították át a végtermékké.

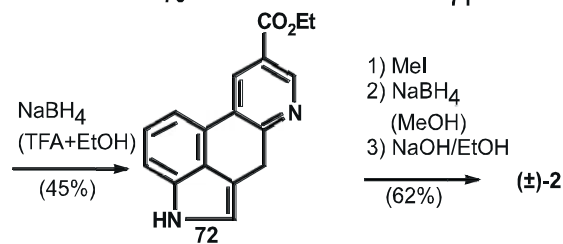
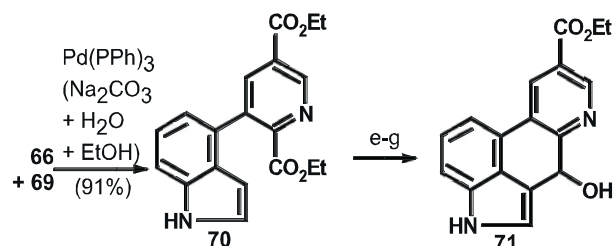
2.9. A Hendrickson-féle szintézis (2004)

Hosszú szünet után 2004-ben két lizergsav-szintézis is megjelent. Közös vonásuk, hogy mindkét szintézis szakít az eddigi indolinszármazékokkal és felvállalja a nehezebbnek vélt utat: végig indolszármazékokkal dolgoznak. A Hendrickson-féle munkában²⁵ az ergolináz D-gyűrűjét a **66** nikotinsav-származékból alakították ki a kereskedelmi forgalomból beszerezhető 2,5-pridindikarbonsavat (**65**) használva kiindulási anyagként. Ennek *N*-oxidját tionil-kloriddal reagáltatva a klóratom az első lépésben *para*-helyzetbe került, de a savklorid metanollal történő megbontása során a kívánt *meta*-helyzetbe vándorolt. A másik reakciópartner előállításához először a **67** indolszármazékot Somei-módszerével²⁶ a C4 atomon funkcionizálták C-Tl kötés formájában, majd ezt C-Br kötésre cserélték. Az észtercsoportot elhidrolizálva, majd a kapott savat dekarboxilezve kapták a **68** brómszármazékot. A zárólépésben elkészítették a megfelelő **69** bórsav-származékot. A **66** halogén- és a **69** bórsavszármazék Suzuki-kapcsolása kiváló termeléssel vezetett a **70** biaril-hoz. (A kapcsolat körülményei között részleges átésztereződés is lejátszódott, így elsőként észterkeverék kaptak. Átészterezés után jutottak egységes termékhez; **70**).

A C-gyűrű kialakításához se a diészter, se a dikarbonsav, se a dikarbonsav-klorid használata nem vezetett gyűrűzáró termékhez. Ezért szelektív redukciónal az α -helyzetű észtercsoportot alkohollá redukálták, majd ezt aldehiddé oxidálták. Ennek bázissal való kezelése (NaOH oldat vagy NaOMe/MeOH) már kiváló termeléssel szolgáltatva a **71** tetraciklust. A hidroxilcsoportot redukciónal eltávolítva a **72** piridinszármazék keletkezett. A további átalakítások során metil-joddal kvaternersót kaptak, amit redukáltak. Az észterszármazékot C8-epimerék keverékékként kapták, melynek lúgos hidrolízisekor egyrészt megtörtént a savvá alakítás, másrészt szimultán folyamatban az izolizergsav



a) $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$ (TFA). b) CuBr_2 (DMF). c) NaOH old.
d) $\text{KH}+n\text{-BuLi}+\text{B}(\text{OBu})_3$



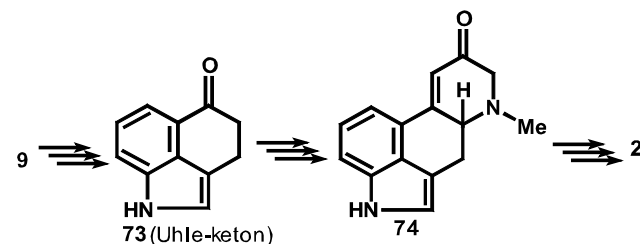
e) $\text{NaBH}_4+\text{CaCl}_2/\text{EtOH}$ (85%). f) MnO_2 (92%). g) bázis (91%).

13. Ábra. A Hendrickson-féle szintézis

epimerizációja lizergsavvá. A reakcióelegy feldolgozása végén, egyszerű kristályosítással a sztereokémiailag egységes (\pm)-**2**-t kapták. A szerzők szintézisük előnyeiként felsorolják, hogy végig indolszármazékokat használnak, az átalakítások számát nyolcra írják, s harmadik szempontként megemlítik, hogy a reakcióorössztermelése 10,6%, ha azt a **66** és **67** komponensekre számoljuk. Az eddigiek fényében ezek valóban nagyszerű számok, de az ipari alkalmazhatóság szempontjából több probléma továbbra is megoldatlan maradt: a végtermék racemát; a reagenszek közül előnytelen a tallium-organikus vegyület, a tűzveszélyes KH, a jelentős mennyiségű Pd-katalizátor használata.

2.10. A Szántay-Moldvai-féle szintézis (2004)

A tizedik szintézis^{27,28} 2004-ben Magyarországon született meg.

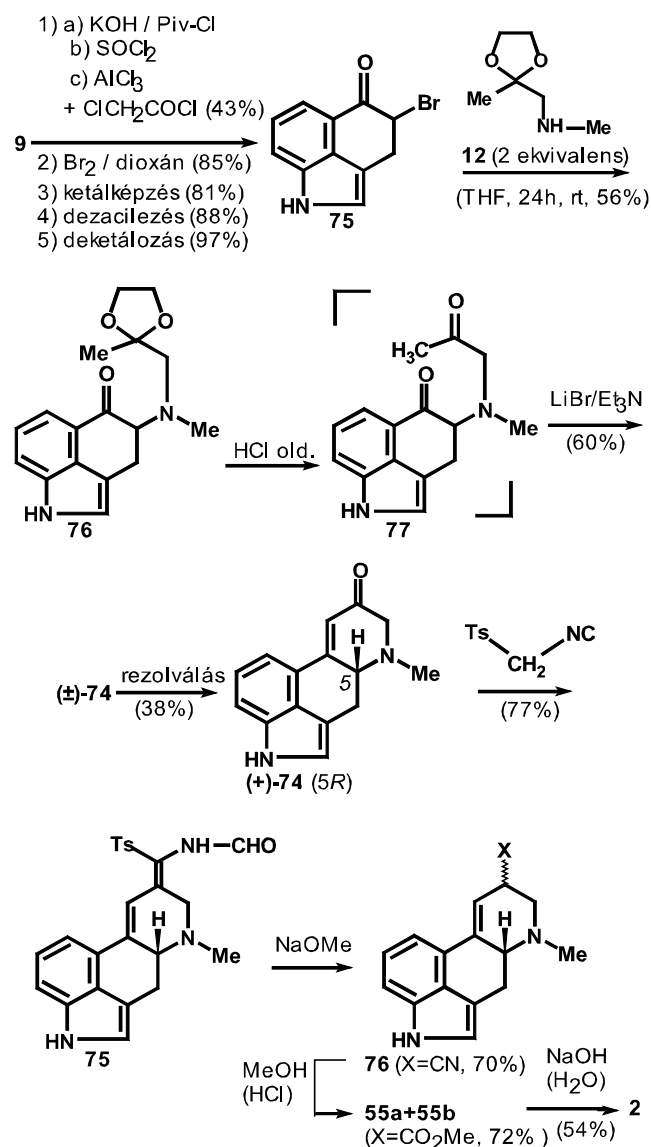


14. Ábra. A Szántay-Moldvai-féle szintézis / 1

Számomra nem könnyű feladat elfogulatlanul írni erről az útról. A megjelenés évszámát is jelképesnek látom: az első szintézis előközleményének ötvenedik évfordulójáról van szó. Az asszociáció nem véletlen; ez a szintézis több elemében közel áll a Woodward-Kornfeld-féle szintézishez. Az alapkoncepció sem először merült fel a lizergsav-szintézisek történetében: a tartópillérek (triciklusos és tetraciklusos keton) nem indolin, hanem indolszármazékok legyenek. A 14. ábrán szerepel a legendás Uhle-keton (73), ami több kutatócsoportot is csábított arra, hogy magát a 73 ketont vagy annak valamilyen származékát használják fel a lizergsav szintéziséhez. A 74 tetraciklusos keton az első totálszintézis kulcsintermedierjének (15) indolgyűrűt tartalmazó analogonja. A szintézis (15. ábra) kiindulási anyaga ugyanaz a 9 karbonsav, amit az első totálszintézisben is használtak (4. ábra). A 9 savat *N*-pivaloil-származékká alakították, melynek gyűrűzárása így a kívánt C4 atomon játszódott le. Az α -helyzetű brómozás után a pivaloilcsoportot eltávolítva kapták a 75 4-bróm-Uhle-ketont. A korábbról ismert 12 amin és a 75 brómketon reakciójában jó termeléssel, egyszerű kristályosítással izolálták a 76 ketált. (A viszonylag hosszú, bevezető lépésekre több okból is szükség volt. A pivaloilcsoport egyrészt biztosította a gyűrűzárás, másrészt a brómozás regio szelektivitását. [A 73 keton brómozása a C2 atomon történik meg].²⁹ Bár a 75 brómketon *N*-pivaloil-származéka is használható alkilezőszernek bizonyult, de így jóval alacsonyabb termelést lehetett elérni, ezért kellett a feleslegessé vált acilcsoportot eltávolítani. Ehhez a legjobb megoldásnak a metilaminnal való átacilezés bizonyult, ezt viszont nem lehetett a brómketonon elvégezni – ilyenkor a nem kívánt alkilezés is bekövetkezett –, ezért kellett a brómketon reaktivitását ketálcépzéssel csökkenteni). A következő lépésben a 76 ketál oldalláncában regenerálták a ketont, s a 77 diketont – izolálás nélkül – LiBr/TEA reagenspárral kezelve a kívánt 74 tetraciklust kapták. Ezt rezolválták, majd a (+)-74 ketont „Tos-MIC-módszerrel” alakították tovább. Az első lépésben kapott 75 formamid-származékot bázissal kezelve a 76 nitril izomerkeveréket kapták, melynek Pinner-reakciója a 77 észterkeverékhez vezetett. (A nitrilcsoport közvetlen hidrolízise itt se bizonyult járható útnak). A C8-epimerék szétválasztására nincs szükség, mert a zárólépésben az észter hidrolízise mellett a kívánt C8-epimerizáció is lejátszódik. A reakcióelegy pH-ját enyhén savasra állítva a természetes anyag izolálható; a fenti reakciósor tehát a (+)-lizergsav első közvetlen szintézise. A magyar kutatócsoport munkája több ponton is előrelépést jelent az eddigiekhez képest: optikailag aktív végtermék előállítását, azaz sikerült elkerülni a racém végtermék bonyolult rezolválását; indolszármazékokat használ, ezen belül is a könnyen hozzáférhető Uhle-keton származékokra építi a szintézist; a felhasznált reagensek nem veszélyesek és nem drágák; egyetlen lépéshez – a (\pm)-74 izolálásához – szükséges kromatográfiás tisztítás, bár ez is ki-küszöbölhetőnek látszik. A reakciósor tizenegy elkülöníthető lépést tartalmaz, az össztermelés 1-2 százalék. A fentiek alapján azt mondhatjuk, hogy ez a szintézis alkalmas lehet a nagyíthatóság kipróbálására is.

Egy problémát nem sikerült még megoldani: ez a (-)-74 enantiomer hasznosítása. A 74 keton C5-hidrogénje lazán kötött. Egyrészt nitrogén melletti, másrészt allil-helyzetű, ezért elvileg a C5 atom racemizálható. Így a rezolválás hatásfokán javítani lehetne, de ehhez a megfelelő reagenst

még nem sikerült megtalálni.²⁹



15. Ábra. A Szántay-Moldvai-féle szintézis / 2

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani, annak a maroknyira zsugorodott alkaloidkémiával foglalkozó mikroközösségnek, akik kutatómunkámban résztvettek, s ennek az összefoglaló közleménynek a megírásában is támogattak (Szántay Csaba, Dörnyei Gábor, Temesvári-Major Eszter, Incze Mária, Gács-Baitz Eszter). A kézirat az OTKA T 046015 kutatási szerződés támogatásával készült.

Hivatkozások

- Hesse, M. Alkaloid Chemistry. Wiley-Interscience Publ. N.Y.-Toronto, **1978**, pp 10-58.
- Jacobs, W.A.; Craig, L.C. *J. Biol. Chem.* **1934**, 547-551.
- Smith, S.; Timmis, G.M. *J. Chem. Soc.* **1934**, 674-675
- Stoll, A.; Hofmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 922-928.
- Stoll, A.; Hofmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 944-965.
- Smith, S.; Timmis, G.M. *J. Chem. Soc.* **1936**, 1440-1444.

7. Hofmann, A. LSD. Bajkeverő csodagyereke. Egy "varázsszer" felfedezése. Edge 2000-NDI: Budapest, **2003**.
8. Szántay Cs.; Sóti F.; Incze M. Anyarozs alkaloidok és szintézisük. A kémia újabb eredményei. Akadémiai Kiadó: Budapest, **1987**.
9. a) Somei, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Recent Synthetic Studies on the Ergot Alkaloids and Related Compounds. In The Alkaloids; Cordell, A.G., Ed.; Academic Press: San Diego, 2000; Vol. 54, pp 191-257.* b) Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *Ergot Alkaloids. In The Alkaloids; Brossi, A., Ed.; Academic Press, New York, 1990; Vol. 38, pp 1-148.* c) Stadler, P.A.; Stutz, P. *The Ergot Alkaloids. In The Alkaloids; Manske, R.H.F.; Holmes, H.L., Ed.; Academic Press, New York, 1975; Vol. 15, pp 1-40.* d) Stoll, A.; Hofmann, A. *The Ergot Alkaloids. In The Alkaloids; Manske, R.H.F.; Holmes, H.L., Ed.; Academic Press, New York, 1965; Vol. 8, pp 726-783.*
10. Kornfeld, E. C.; Fornefeld E. J.; Kline, G. B.; Mann, M.; Jones, G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5256-5257.
11. Kornfeld, E. C.; Fornefeld E. J.; Kline, G. B.; Morrison, D. E.; Jones, G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087-3114.
12. Julia, M.; Le Goffic, F.; Igolen, J.; Baillarge, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1569-1571.
13. Armstrong, V.W.; Coulton, S.; Ramage, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4311-4314.
14. Ramage, R.; Armstrong, V.W.; Coulton, S.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 157-164.
15. Oppolzer, W.; Francotte, E.; Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478-481.
16. Kiguchi, T.; Hashimoto, C.; Naito, T.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1982**, *19*, 2279-2282.
17. Ninomiya, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1985**, 941-948.
18. Ninomiya, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T.; Barton, D.H.R.; Lusinch, X.; Milliet, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1990**, 707-713.
19. Rebek, J. Jr.; Tai, D.F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 859-860.
20. Rebek, J. Jr.; Tai, D.F.; Shue, Y.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813-1819.
21. Kurihara, T.; Terada, T.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 442-443.
22. Kurihara, T.; Terada, T.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4793-4802.
23. Matsubara, Y.; Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1597-1600.
24. Cacchi, S.; Ciattini, P.G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117-3120.
25. Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3-5.
26. Somei, M.; Yamada, F.; Kunitomo, M.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1984**, *22*, 797-801.
27. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993-6000.
28. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Magy. Kém. Folyóirat (közlésre elfogadva)*.
29. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szántay, Cs. (nem publikált eredmények).

Total syntheses of lysergic acid. Part 1.: successful syntheses

Lysergic acid (**2**) represented the central figure in ergot alkaloid research throughout the past half of century. Total syntheses of **2** has attracted significant attention of synthetic organic chemists, as witnessed by the number of total syntheses so far achieved, which now count to ten. The first (Woodward-Kornfeld's group) synthesis of **2** based on a tricyclic ketone, the so called Kornfeld's ketone, which has been continuously playing a key role in the majority of the subsequent syntheses. A tetracyclic ketone was prepared by aldol condensation, which was transformed into carboxylic acid via several steps. The final transformation was an indoline \rightarrow indole oxidation in moderate yield affording (\pm)-**2**. In Julia's work an intramolecular attack of an allyl anion in ring D on an arylene, generated from the ring A, proved to be the key step in forming ring C. The base conception of Ramage's group was the suggestion by Woodward on the epimerization of **2** through an achiral tricyclic amine. A tricyclic *prim*-amine was prepared which gave a tetracyclic intermediate in an intramolecular Michael addition during Eschweiler-Clarke methylation. The fourth synthesis (Oppolzer's group) applied firstly indole derivatives during the whole synthesis. The feature of this work was an intramolecular

imino-Diels-Alder cyclo-addition forming ring C and D in one step. The Ninomiya's group prepared a pentacyclic intermediate by reductive photocyclization. Ring E represented the masked form of the functional groups of ring D in (\pm)-**2**. The Rebek's group elaborated a synthesis of a C4-amine of Kornfeld's ketone from (\pm)-tryptophane. The C5 ketone was transformed in Reformatsky reaction, then a lakton intermediate was opened into hydroxy ester. After dehydration, the double bond of ring D was formed. The seventh (Kurihara's group) and the eighth (Ortar-Cacchi's group) syntheses can be regarded as the simplified version of Ramage's work. In the Hendrickson's route a Suzuki coupling afforded a tricyclic indole derivative with pyridine ring. After forming the ring C, a selective reduction of pyridine part yielded (\pm)-**2**. The Szántay-Moldvai's synthesis involved the preparation of 4-brom-Uhle-ketone from 3-indolepropionic acid, a good partner in alkylation with sec-amin. Tetracyclic ketone was obtained by intramolecular aldol condensation. Resolution of this ketone gave (+)-8-oxo-ergolene. The transformation of ketone into carboxylic acid was performed by TosMIC method to afford (+)-**2** firstly in a direct way.

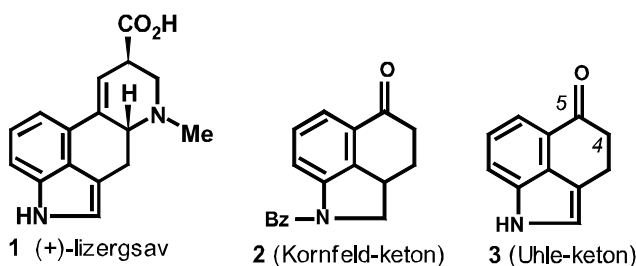
A lizergsav totálszintézisei. 2. rész: megkísérelt szintézisek

MOLDVAI István*

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, Természetes Szerves Anyagok osztály; 1025 Budapest, Pustaszeri út 59-67

1. Bevezetés

Az előző részben¹ bemutattam az **1** lizergsav (1. ábra) tíz sikeres, befejezett szintézisét. Ráműtöttem arra is, hogy a sikeres szintézisek többsége a **2** Kornfeld-ketont, illetve annak valamilyen származékát használta kiindulási anyagként. A tíz szintézisből három indolszármazékokkal dolgozott az egész szintézis során, elkerülve ezzel a rossz termeléssel járó indolin \rightarrow indol zárólépést. Egy szintézis, a Szántay-Moldvai-féle szintézis a **3** Uhle-keton C4-brómszármazékát használta kiindulási anyagként, és elsőként valósította meg a természetes anyag közvetlen szintézisét.



1. Ábra.

Míg az előző részben törekedtem a teljességre, addig ez a rész inkább csak válogatás jellegű. A megkísérelt szintézisek száma értelemszerűen jóval több, mint a befejezeteké, és a reakciók tárháza is talán még gazdagabb. Ehhez a részhez a vezérfonalat elsősorban a **3** Uhle-keton és származékainak reakciói adják. Ezek a reakciósorok alkotják a közlemény első csoportját. A második csoportban néhány egyéb indolszármazékokat felhasználó szintéziskísérletet mutatok be, s végül egy indolin-származékokat felhasználó megközelítést.

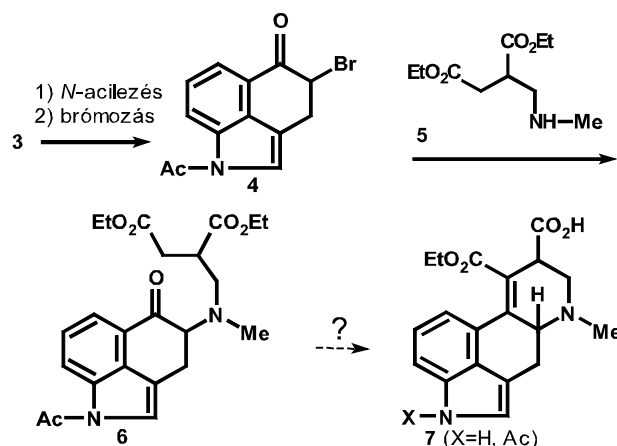
2. A lizergsav megkísérelt szintézisei

2.1. Kiindulási anyag: az Uhle-keton és származékai

2.1.1. Az Uhle-féle szintéziskísérlet (1951)

Ez a szintéziskísérlet rövid, ötmondatnyi előközlemény.² Bár a bemutatott reakciósor (2. ábra) a második kísérlet a **3** keton felhasználására, a névadó Uhle iránti tiszteletből mégis ezzel kezdem. A **3** ketonból két lépésben előállította a **4** brómszármazékot, amivel az **5** szek-amint alkilezve a **6** diészterhez jutott. Ennek intramolekuláris ciklizációját – feltehetően Stobbe-kondenzációra gondolható, aminek terméke a **7** hipotetikus tetraciklus lenne – és további átalakításait ugyan megígéri a szerző, de erről többé semmi nyom nem található az irodalomban. Jó húsz évvel később a Bowman-vezette kutatócsoport az alkilezési

reakció sikerességét is kétségbe vonta (2.1.4). Márpedig brómketonnal *szek*-amint lehet alkilezni.³ Igaz, a reakció-körülményekre ügyelni kell: a hőmérséklet emelése kedvez az eliminációs reakciónak; az *N*-acilcsoport jelenléte ront az alkilezés sikerességén.

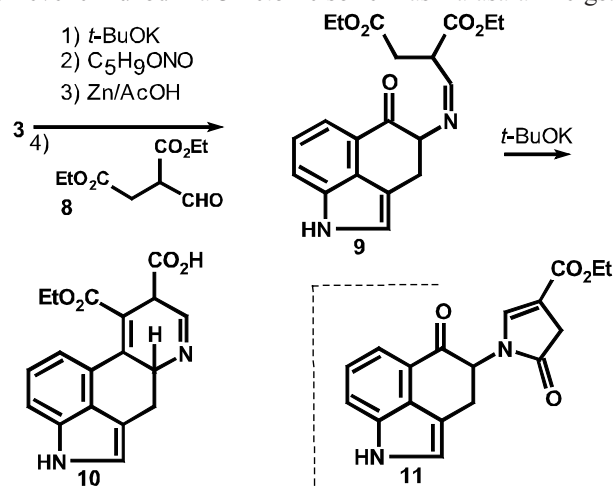


2. Ábra. Az Uhle-féle szintéziskísérlet

Az Uhle-féle kísérlet fölvetett több olyan gondolatot, ami a későbbi munkákra termékenyítőleg hatott.

2.1.2. A Stoll-féle szintéziskísérlet (1950, 1952)

A Sandoz cég – az 1910-es évektől napjainkig – az anyarozs-alkaloidok előállítására terén nagyhatalomnak számít. Több évtizeden át *A. Stoll* volt a gyár kutatásainak irányítója. Az ő nevéhez fűződik a **3** keton első felhasználása a lizergsav



3. Ábra. A Stoll-féle szintéziskísérlet

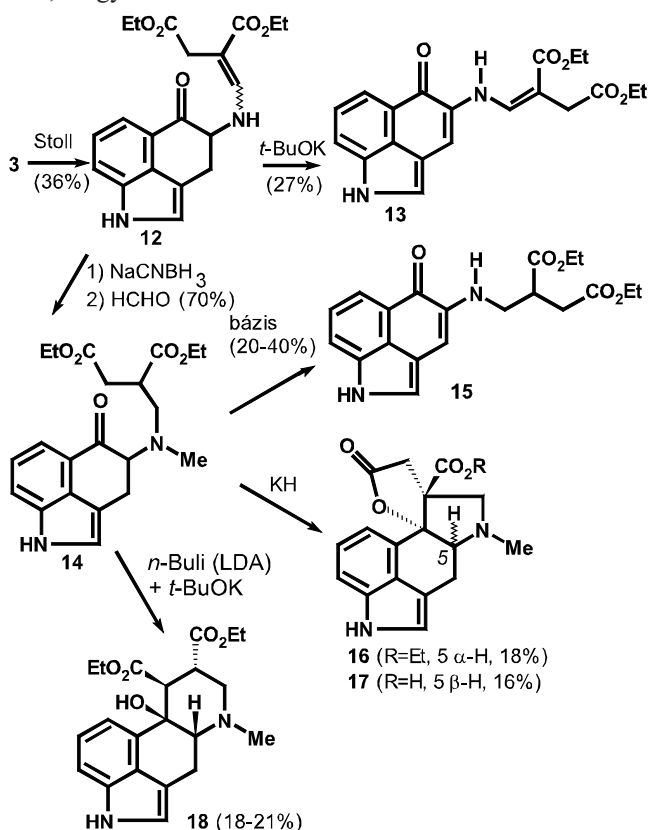
* Szerző. Tel.: 438-1100/587 ; fax: 438-1119 ; e-mail: imoldvai@chemres.hu

szintézisének reményében.⁴ A **3** ketont a **9** Schiff-bázissá (α -helyzetű oximálás, redukció aminná, az aminoketon kondenzációja **8** aldehiddel) alakították, majd ezt bázissal kezelve kapták a **10** lizerginsavszármazékot (3. ábra).

A további átalakítások viszonylag egyszerűnek látszanak, de a két évvel későbbi közleményükből⁵ kiderült, hogy a reakciósor első terméke nem a **9** Schiff-bázis, hanem a vele tautóméria viszonyban álló enamín (ld. alább; **12**); és ami ennél lényegesebb: a gyűrűzárás nem a **10** tetraciklushoz, hanem az oldallánc reakciójával képződő **11** laktámhoz vezetett.

2.1.3. Az ergolinváz és a Stobbe-reakció (1999-2003)

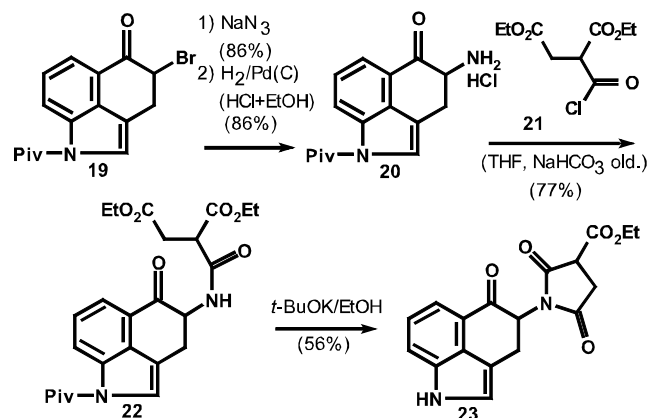
Bár mind az Uhle-féle, mind a Stoll-féle kísérlet eredménytelen maradt, az alapötlet (intramolekuláris Stobbe-kondenzáció) vonzónak tűnt a magyar kutatócsoport (MTA, KK BKI) számára, hiszen a D-gyűrű összes elemét elvileg rövid úton fel lehet építeni a **3** ketonra. Bowman vizsgálatai alapján – a kutatómunka kezdetén – az alkilezési reakció elég kétségesnek látszott, ezért a csoport a Stoll-féle út reprodukciója, módosítása (4. ábra) mellett döntött. A **12** enamín⁶ E/Z-izomerkeverékként (3/2) képződött. Ezt bázissal kezelve a Stoll-csoport által leírt termékek (**10**, **11**) egyike sem keletkezett, csak a C-gyűrűben oxidálódott **13** triciklus. A Stobbe-kondenzáció további vizsgálatához telített oldalláncot tartalmazó származék biztatóbbnak tűnt. A **12** enamint csak úgy sikerült átalakítani, hogy a redukció után kapott szekunder amin – izolálás nélkül – redukzív közegben vizes formaldehiddel azonnal metilezték. A diasztereomer-elegyként kapott **14** diészter az Uhle-féle intermedier *N*-dezacetil származéka (**6**, 2. ábra). Úgy tűnt, hogy a **14** diészter birtokában a szintézis nehezen



4. Ábra. Stobbe-reakció / 1

sikerült továbbjutni, de a kísérletek azt mutatták, hogy a kondenzációhoz használt szokásos bázisok (fém-alkoxidok) mindegyikével csak az oxidálódott **15** triciklus izolálható. Az első áttörést a kálium-hidrid + koronaéter reagenspár használata jelentette, bár a termékként kapott D-nor-ergolin- származékok (**16**, **17**) nem alkalmasak a szintézis folyta-tásához. A kívánt gyűrűrendszert szuperbázisokkal (*n*-BuLi+*t*-BuOK vagy LDA+*t*-BuOK⁷) lehetett kialakítani. A **18** tetraciklusos diészter előállítására újabb előrelépést jelentett, hiszen a további átalakítások első lépése egyszerűnek tűnt: egy *tert*-hidroxilcsoport eltávolítása vízeliminációval, kialakítva ezzel a kívánt helyen a kettős kötést. Ennek sikertelensége miatt feladták ezt az utat (v.ö.: 2.3.1).

Egy másik megközelítésben⁸ még az ergolinvázig sem sikerült eljutni (5. ábra). A **19** brómketont a megfelelő azidszármazékon keresztül a **20** aminná alakították. (Az aminoketon sóként stabil; bázis formájában nagyon érzékeny a levegő oxigénjére). Az *in situ* felszabadított aminoketon a **21** savkloriddal acilezve a **22** amid keletkezett, amelynek bázissal történő kezelése a kívánt ergolinszármazék helyett – az oldallánc reakciójában – a **23** imidet adta.



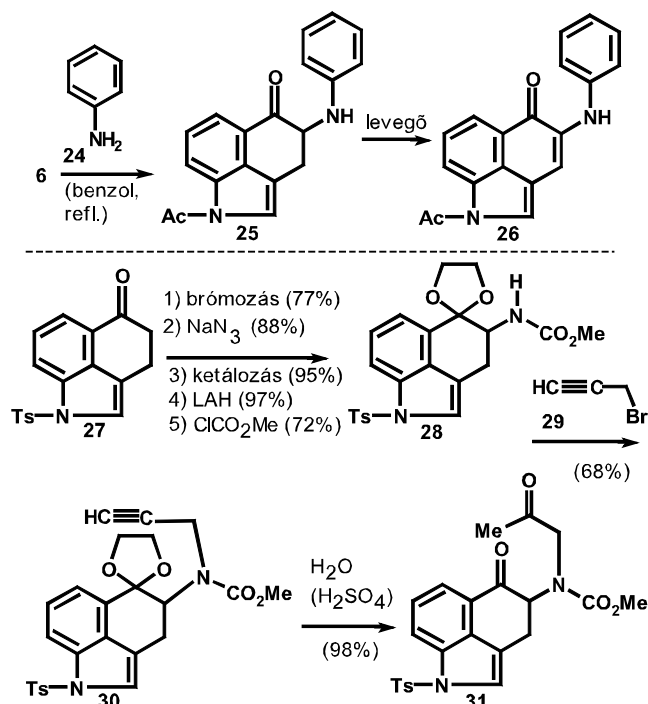
5. Ábra. Stobbe-reakció / 2

2.1.4. A Bowman-féle szintéziskísérlet (1972-2002)

A kitaró és sokrétű munkából itt csak néhány szempontot lehet kiemelni. Az egyik fontos megállapításuk az volt, hogy a **4** brómketonnal egyetlen amin, a **24** anilint⁹ tudták alkilezni (6. ábra). A levegő kizárásával a **25** szek-amin képződött, ami rendkívül gyorsan oxidálódott a **26** aminná. Az ergolinváz felépítéséhez szükséges aminokkal semmilyen bázikus terméket nem tudtak izolálni. Ezért kénytelenek voltak kerülő utat választania a D-gyűrű elemeit tartalmazó oldallánc felviteléhez.^{10,11} Kiindulási anyaguk a **3** keton **27** *N*-tozil származéka volt, amit α -helyzetben brómozta, majd a brómsoportot azidcsoportra cserélték. A ketont ketálként védték, az azidot aminná redukálták és klórhingyasav-metilészterrel acilezték. A **28** uretán nátrium sóját a **29** propargil-bromiddal alkilezve a **30** acetilészterhez jutottak. A hármas kötésre vezetve adiciónálta (Kucserov-reakció; Hg-só katalízis) a **31** diketon kapták. A diketon intramolekuláris aldol-kondenzációját egyetlen kipróbált reagens felhasználásával sem tudták megoldani.

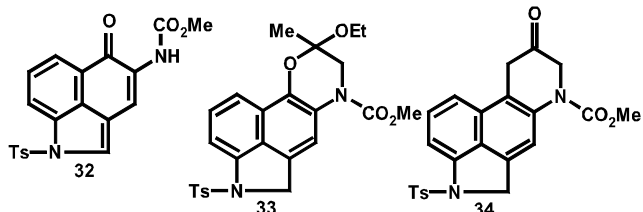
Kitérő: 2004-ig a Bowman-féle **31** diketon volt az egyetlen olyan ismert vegyület, amely indolszármazék és alkalmas lehetne az ergolinváz kialakítására intramolekuláris

aldolkondenzáció alkalmazásával. A magyar kutatócsoport ezért a fenti reakciósort is reprodukálta. (A 6. ábrához felírt reakciókörülmények, termelési adatok erre a reprodukciós munkára vonatkoznak). A **31** diketonhoz szinte minden elképzelhető reagenst kipróbáltak a kívánt tetraciklusos keton előállításának reményében, de a várt eredményt



6. Ábra. A Bowman-féle szintéziskísérlet

egyik reagens se nyújtotta. A legbosszantóbb kudarcot talán a LiBr/TEA reagenspár jelentette: míg ez a lizergsav szintézise során jól bevált a gyűrűzáráshoz,³ addig a **31** diketon reakciójából csak a **32** uretán-származékot (7. ábra)¹² tudták izolálni jelentős mennyiségű kiindulási anyag mellett. A savas katalizátorok közül csak a *p*-toluolszulfonsav használata adott egyértelműen definiálható szerkezetű terméket, a **33** hemiketált. A **34** keton képződése (KF/Al₂O₃, benzol, reflux, 2 óra, 62%) bizonyította ugyan, hogy a kívánt C-C kötés a **31** diketonból kialakítható, itt viszont az anyarozs-alkaloidok kémiájának egy újabb nehézsége, az indol → naftalin izomerizáció akadályozta meg a szintézis folytatását. (Ez utóbbi esetben a sikertelenség oka valószínűleg a tozilsoport jelenléte lehetett).

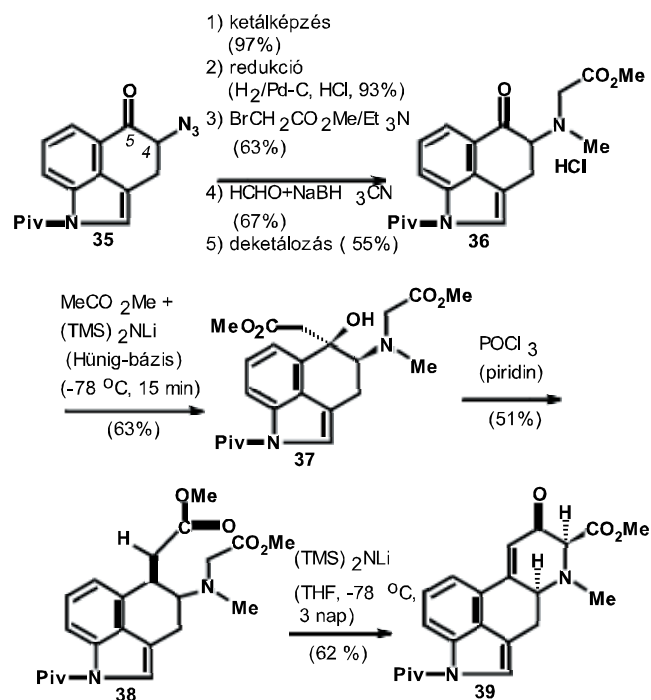


7. Ábra. A **31** diketon reakcióinak termékei

2.1.5. A Dieckmann-kondenzáció alkalmazása (2003)

A hazai kutatócsoport a sikeres szintézis előtt még egy megközelítést dolgozott ki tetracyclic keton előállítására¹³ (8. ábra), melynek kulcslépése egy intramolekuláris

Dieckmann-kondenzáció volt. A **35** azid-származékot ketáltként védtek, majd az azidcsoportot aminná redukálták. A kapott *prim*-amint először brómcetsav-metilészterrel alkilezték, majd a kapott szek-amint metilezték. A ketált savas hidrolízissel alakították át a **36** ketonná. Módosított Reformatsky-reakcióban kapták a **37** alkoholt, amit dehidratáltak a kívánt *Z*-geometriájú **38** olefinné. Ennek Dieckmann-kondenzációjával kapták a **39** β -keto-észtert. A **39** keto-észter előállítása sajnos egyben a szintéziskísérlet végét is jelentette, mert az észtercsoportot szelektíven nem sikerült eltávolítani a molekuláról.

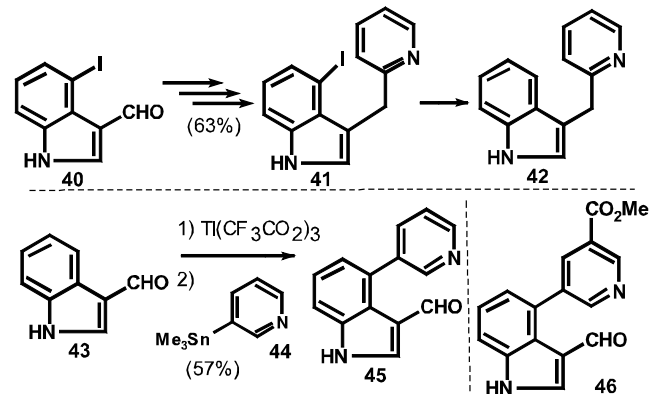


8. Ábra. Szintéziskísérlet Dieckmann-kondenzációval

2.2. Egyéb indolszármazékokat felhasználó kísérletek

2.2.1. A Somei-féle megközelítések (1986-1989)

A Somei-vezette japán kutatócsoport körülbelül száz cikket publikált ebben a témakörben, de legjobb tudásom szerint tetracyclic származékig nem sikerült eljutniuk.



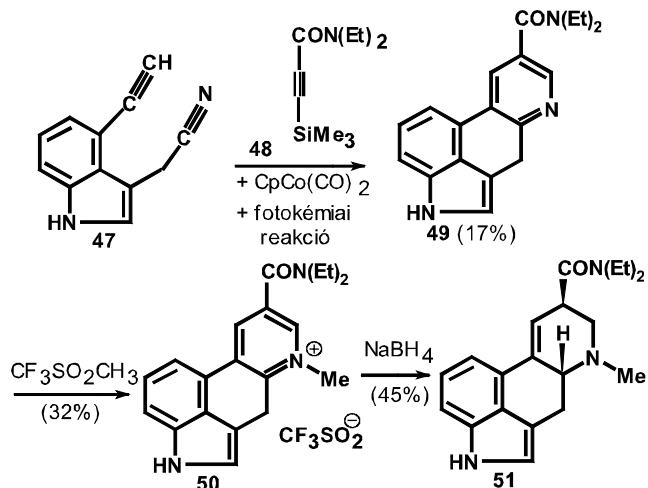
9. Ábra. Somei-megközelítései

Az egyik kísérletükben¹⁴ a **40** 4-jód-indol-3-karbaldehidet (9. ábra) a **41** 3-szkatilpiridin-származékká alakították.

Ennek fotokémiai reakciója a várt gyűrűzárás helyett a 42 dehalogénezett piridinszármazékot eredményezte. Egy másik úton¹⁵ a 43 aldehidet tallium-organikus származékká alakították, s ezt kapcsolták Pd-só jelenlétében a 44 ón-organikus piridinszármazékkal („tin-thall” reakció). A reakcióban a 45 aldehyd keletkezett, melynek gyűrűzárásáról a későbbiekben nem számoltak be. Ez a helyzet a lizergsavhoz jóval közelebb álló 46¹⁶ aldehiddel is.

2.2.2. A Vollhardt-Saá-féle (±)-LSD szintézis (1994)

A spanyol-amerikai összefogással megalkotott szintézis¹⁷ körül megoszlanak a vélemények.

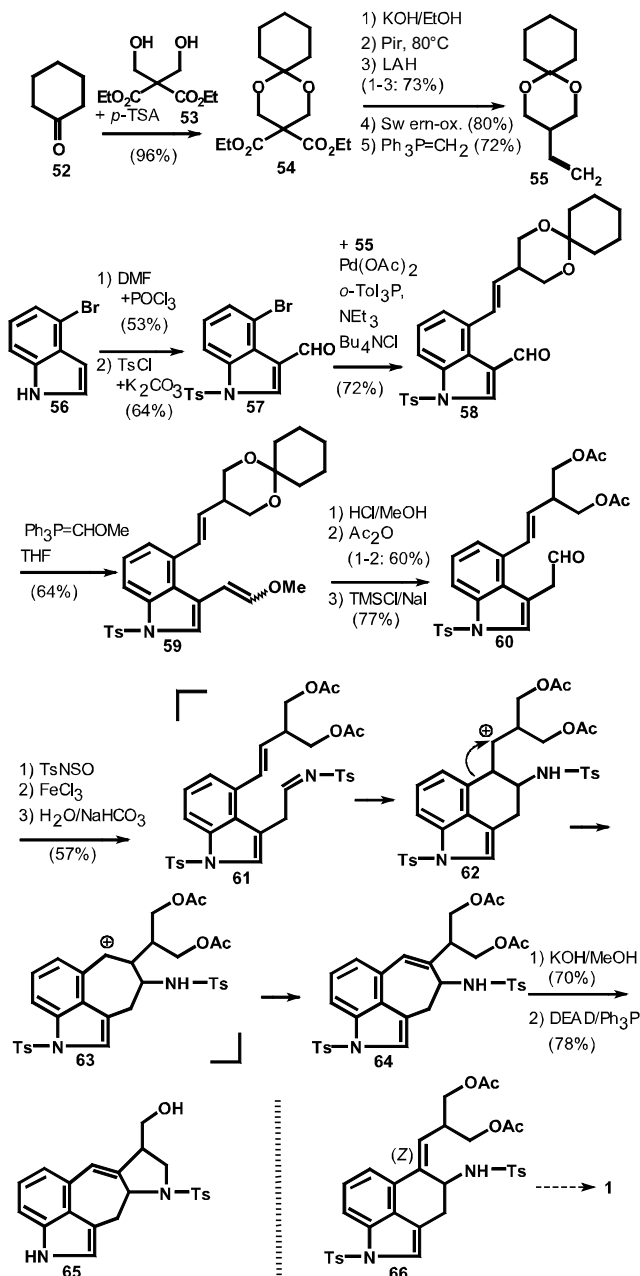


10. Ábra. A Vollhardt-Saá-féle (±)-LSD szintézis

Vannak szerzők, akik lizergsav-szintézisként értelmezik, míg többen nem tartják annak. (A cikk címében a lizergsav szó le sincs írva, s magában a cikkben sincs semmilyen utalás arra, hogy lizergsavat előállítottak volna). Ez a megközelítés azért került bele ebbe a válogatásba, mert talán ez áll a legközelebb egy konvergens-úthoz, amiből nincs túl sok a lizergsav-szintézisek között, eltekintve talán az Oppolzer-féle úttól.¹ A szintézis (10. ábra) kulcs lépése a 47 α,ω -alkinnitril és a 48 acetilénszármazék fotokémiai [2,2,2]cikloaddíciója, amit ciklopentadienil-kobalt-dikarbonil komplex jelenlétében hajtottak végre. (Igaz ugyan, hogy a 47 partner előállításához legalább féltucat lépés szükséges). A kívánt 49 tetraciklusos cikloaddukt elég szerény termeléssel keletkezett. Ezt kvaternereztek, majd az 50 sót redukálva jutottak az 51 (±)-LSD-hez.

2.2.3. A Weinreb-féle megközelítés (1996)

A szintéziskísérlet¹⁸ (11. ábra) első kulcs lépése egy Heck-reakció. A Heck-reakcióhoz szükséges olefin komponenst kereskedelmi forgalomból beszerezhető, olcsó kiindulási anyagokból állították elő: az 52 ciklohexanonból és az 53 dietil bisz(hidroximetil)malonátból elkészítették az 54 ketált. Az észtercsoportokat hidrolizálták, majd a kapott dikarbonsavat decarboxilezték. A monokarbonsavat redukálták hidroximetilcsoporttá, majd ezt Swern-oxidációval aldehiddé alakították. Wittig-reakcióban kapták a kívánt 55 olefin. A Heck-reakció másik partnerét, az aromás brómvegyületet a kereskedelmi forgalomból beszerezhető, bár igen drága 56 4-bróm-indolból állították elő: az első



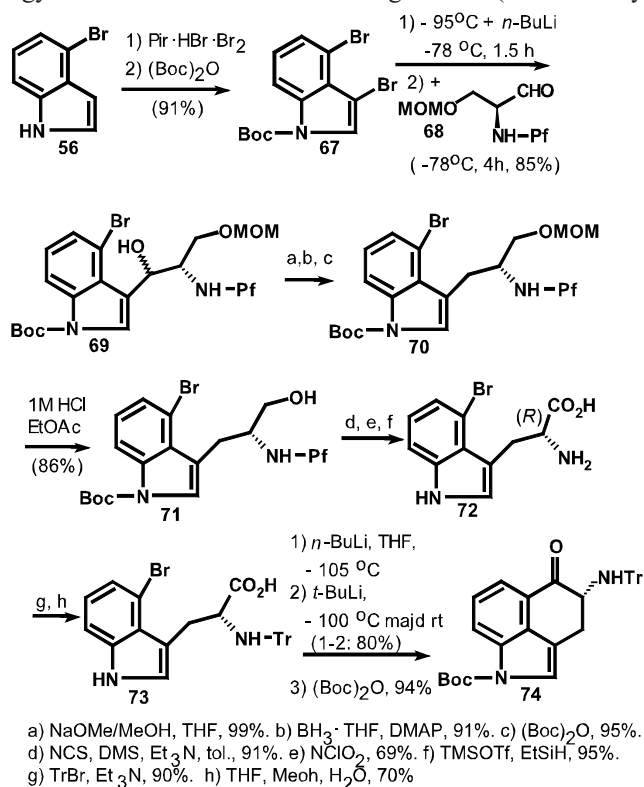
11. Ábra. A Weinreb-féle szintéziskísérlet

lépésben Vilsmeier-Haack-reakcióban a C3-atomot formilezték, majd az indolszármazék nitrogénjét tozilcsoporttal védve kapták az 57 komponenst. A kapcsolási reakcióban az 55 és az 57 reakciópartnerekből jó termeléssel keletkezett az 58 olefin. A formilcsoportot ezután Wittig-reakcióban az 59 enoléterre alakították. Sósavas metanol hatására bekövetkezett a ketálcsoport hidrolízise, valamint az enoléter dimetil-acetállá alakult. A kapott diolt acetilezték, majd a harmadik lépésben *in situ* generált trimetilszilil-jodiddal kapták a 60 aldehidet. A reakciósor második kulcs lépésében a Kresze-reakció¹⁹ körülményei között a 60 aldehidet *N*-szulfinil-*p*-toluolszulfonamiddal (TsNSO) reagáltatva az első lépésben *N*-szulfonyl-imint kaptak, ami a Weinreb-féle módosítás szerint a második lépésben Lewis-sav (FeCl_3) hatására *N*-tozil-iminium komplexet adott, ami így alkalmas partnerre vált egy intramolekuláris elektrofil ciklizációhoz. A gyűrűzárás során minden bizonnyal

elsőként a **62** karbokation képződött, ami előre nem várt és nem kiszámítható módon a **63** karbokationná rendeződött át. Utólag a magyarázat egyszerűnek látszik: a **63** karbokationban a pozitív töltés benzil-helyzetbe került, ez lehetett az átrendeződés hajtóereje. A zárólépésben a **63** kation protonleadással stabilizálódva adta a **64** olefint, amiben a C-gyűrű héttagúvá bővült. A **64** termék NMR spektrumai a várt **66** vegyületre is ráillettek volna, ezért folytatták a szintézist. A lúgos hidrolízis után kapott diol Mitsunobu-reakciójában (DEAD = dietil azido-dikarboxilát) a **65** terciklus keletkezett. Ennek spektroszkópiai adatai azonban már komoly eltéréseket mutattak a várt vegyulettől, ezért a szerkezetkutatási munkák során elkészítették a **63** triciklus röntgendiffrakciós vizsgálatát, ami egyértelművé tette, hogy az átrendeződés a módosított Kresze-reakció során következett be. A Weinreb-féle kísérlethez két megjegyzés kívánczik. A sikeres gyűrűzárás terméke a **66** triciklus lett volna, de innen a lizergsavig még nagyon hosszú út vezetne. Ez a szintéziskísérlet is egy újabb adalék annak bizonyításához, hogy az ergolinvázis vegyületek szintézise – jól eltervezett retroszintetikus elemzések ellenére is – előre nem kiszámítható nehézségekkel szembesítik e tématerület művelőit.

2.2.4. Rapoport szintéziskísérlete (1999)

A Rapoport-féle megközelítés²⁰ (12. ábra) e közlemény első fő csoportjába is besorolható lenne, de itt valójában egy Uhleketon származék előállításáról van szó. A szintéziskísérlet megjelenése után nem sokkal Rapoport professzor meghalt; így a befejezetlenség egyik oka bizonyára ez. Ez a megközelítés nem kis feladatra vállalkozott, nevezetesen egy enantioszelektív szintézis kidolgozására. (E közlemény



12. Ábra. A Rapoport-féle kísérlet

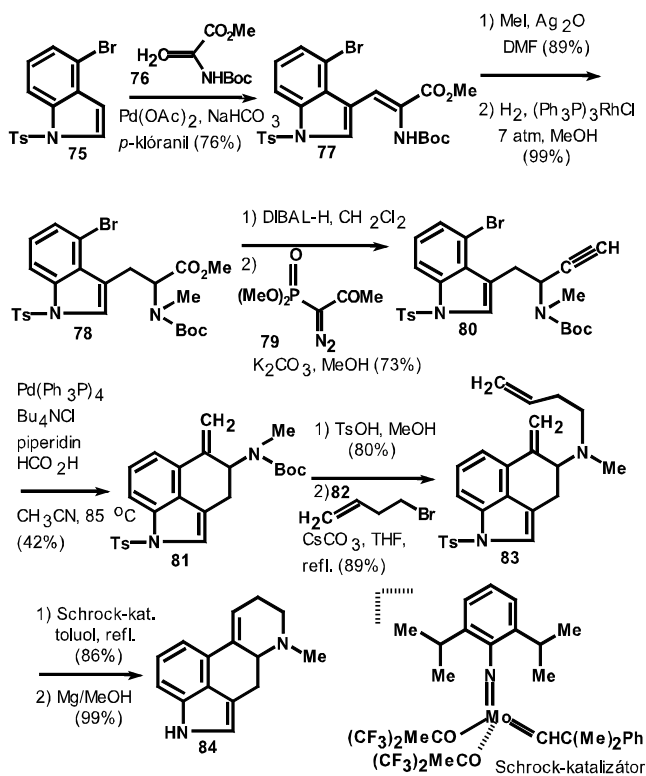
első részében¹ nagyon érintőlegesen megemlítettem, hogy az anyarozs-alkaloidok szintéziseiben igen kevés enantioszelektív megoldás található. Az itt bemutatott reakciósor is talán jelzi, hogy egy optikailag aktív közti termék előállítását is mennyire gyötrelmes feladat, nem is beszélve egy végtermékről).

A reakciósor kiindulási anyaga az előző pontból már ismert **56** 4-brom-indol, amit ezúttal a C3-atomon bromoztak. A kapott dibrómszármazék instablnak bizonyult, ezért azonnal Boc-védőcsoportot vittek fel a molekulára. Ezután a **67** dibrómszármazékot kapcsolták a **68** a kétszeresen védett szerial-származékkal (MOM = metoxi-metil-csoport; Pf = 9-fenil-fluorenil-csoport). Ez a kapcsolási reakció – különösen 1 mmol feletti mennyiséggel dolgozva – elég különleges körülményeket igényelt. A C3-atom litiálásához a **67** tetrahydrofurános oldatához cseppfolyós nitrogén adtak, hogy közel -100 °C-os belső hőmérsékletet érjenek el, majd ezután adták az oldathoz az *n*-BuLi oldatot. A reakcióban a **69** alkohol keletkezett diasztereomerek elegyeként. A Boc-védőcsoportot eltávolították, majd a *szek*-alkoholt – elég különleges körülmények között – redukálták, s végül az indol nitrogénjét Boc-csoporttal újra védték. Az így kapott **70** származékról a MOM-védőcsoportot szelektíven eltávolítva kapták a **71** *prim*-alkoholt. A Corey-féle módszerrel (N-klór-szukcinimid + dimetil-szulfid + trietil-amin) az alkoholt először aldehiddé, majd az aldehidet nátrium-hipoklorittal savvá oxidálták. A védőcsoportokat eltávolítva jutottak el az **R**-konfigurációjú **72** 4-brom-triptofánhoz. A **72** aminosavat tritil-bromiddal reagáltatva kétszeresen védett származék keletkezett, melynek karboxilcsoportját újra szabaddá tették. (A nitrogénen hagyott tritilcsoport szerepe az volt, hogy a racemizációtól védje az aminosav részletet). A **73** aminosavszármazék gyűrűzárása ismét elég különleges reakciókörülményeket igényelt. Az alacsony hőmérsékletéről ezúttal is úgy gondoskodtak, hogy a reakcióelegyhez cseppfolyós nitrogént adtak, majd *n*-BuLi-val a lazán kötött hidrogéneket eltávolítva trianiont képeztek. A C4-atom litiálását *t*-BuLi-al hajtották végre, s a gyűrűzárás eredményeként az optikailag aktív C4-atomon szubsztituált Uhleketonhoz jutottak, amit Boc-védőcsoporttal azonnal megvédték. A reakció termékeként kapott **74** triciklus azonban még így is nagyon érzékeny volt a levegő oxigénjére, s igen hamar α,β -telítetlen ketonná alakult (v.ö.: 2.1.3). Megjegyzés: az aromás brómsóport \rightarrow litium csere több évtizedes, jól bevált módszer. Ennek ellenére a fentiekben láthattuk, hogy indolszármazékoknál még ez a reakció is különös gondosságot igényelt. Az alacsony hőmérsékletre azért volt szükség, mert debrómozódás következett be a várt reakciók helyett.

2.2.5. A Martin-féle megközelítések (2001)

A Martin-csoport egyik megközelítése²¹ napjaink egyre szélesebb körben használt módszerére, az RCM-módszerre²² épített (RCM = „ring closing metathesis”; magyarul talán: gyűrűzárás kettős kötés áttételével).

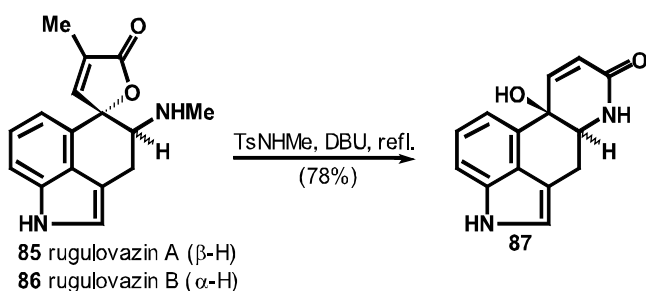
A reakciósor kiindulási anyaga most is az **56** 4-brom-indol volt, amit tozilcsoporttal (NaH, TsCl, 74%) védték. A **75** indolszármazékot palládiumsó jelenlétében a **76** védett dehidroalaninnal reagáltatva kapták a **77** dehidrotriptofán-



13. Ábra. A Martin-féle megközelítés RCM-módszerrel

származékot. Az aminocsoportot metilezték, majd Wilkinson katalizátor jelenlétében a kettős kötést telítve jutottak a **78** 4-brom-triptofán származékhoz. [Hasonló szerkezetű triptofán-származékkal a Rapoport munka kapcsán már találkozunk (**73**); valamint a japán Yokoyama-Murakami-csoport is több 4-brom-triptofán származék előállítását írta le].²³⁻²⁵ A **78** aminosav-származék észtercsoportját aldehiddé redukálták, majd 1-diazo-(2-oxopropil)-foszfonáttal reagáltatva a **80** acetilén-származékot izolálták. Rengeteg próbálkozás után sikerült olyan Heck-reakció változatot találniuk (Heck-reakció + hidridanion csapda) amivel a kívánt **81** triciklus kialakítható volt. A Boc-védőcsoport eltávolítása után a kapott szek-aminot a **82** brómvegyülettel alkilezve kapták a **83** diolefinet, ami az RCM-reakció körülményei között (Schrock-katalizátor) gyűrűzárt terméket adott. A zárólépésben, a tozilcsoport eltávolítása után a **84** 8-dezkarboxi-lizergsavhoz jutottak. A 13. ábráról jól látható, hogy a **82** brómszármazék változtatásával elvileg lehetőség nyílna több természetes anyag előállítására is, de erre utaló nyomokat az irodalomban eddig még nem találtam.

A Martin-csoport egy másik szintézisében²⁶ a rugulovazin A és B-t (**85**, **86**) állította elő totálszintézissel.

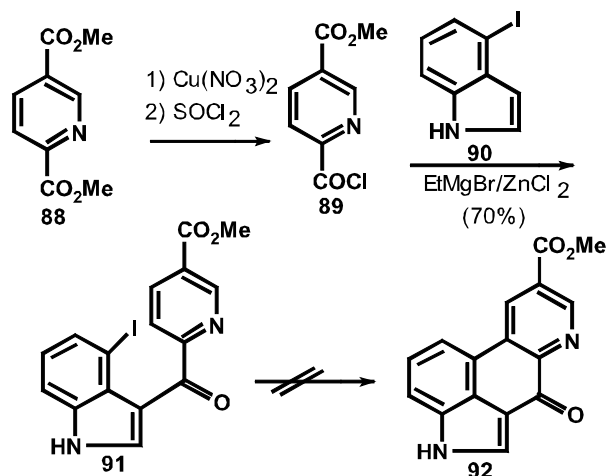


14. Ábra. A rugulovazin A és B átalakítása

Ennek részleteivel természetesen itt nem foglalkozom, csak annyit említenék meg, hogy találtak olyan reakció-körülményeket (14. ábra), amivel ezt a természetes anyagot a **87** tetraciklussá tudták átalakítani. Bár a **87** tetraciklusból – elvileg – több anyarozs-alkaloid előállíthatónak látszott, sikerrel egy sem járt.

2.2.6. A Hendrickson-féle kísérlet (2004)

Az amerikai csoport cikkében²⁷ a sikeres lizergsavszintézis mellett található egy sikertelen megközelítés is (15. ábra).



15. Ábra. A Hendrickson-féle kísérlet

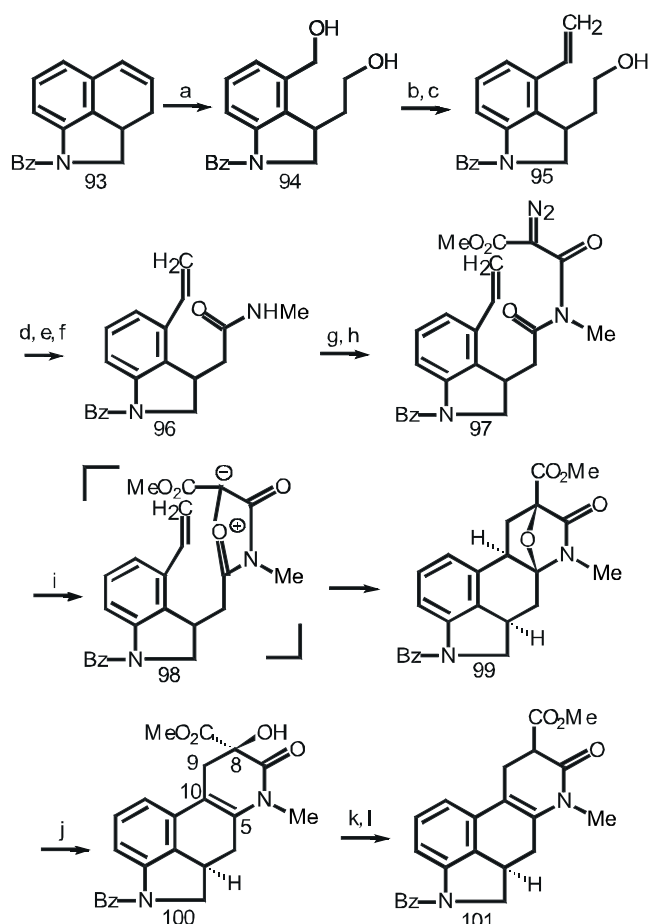
Ezen az úton dikarbonsavból első lépésben a **88** diésztert készítették el, amit szelektíven α -helyzetben savvá hidrolizáltak, majd a kapott félsav-félszterből előállították a **89** savkloridot. A másik komponens a **90** 4-jód-indol volt, amit Grignard-reagenssel kezeltek, hogy biztosítsák az acilezés regioszelektivitását. Az így kapott komplexet a **89** savkloriddal acilezve a kívánt **91** piridinszármazék jó termeléssel keletkezett, de a gyűrűzárás, ami a **92** tetraciklushoz vezetett volna, semmilyen módon nem tudták elérni.

2.3. Kiindulási anyag: 2,3-dihidroindol-származék

2.3.1. A Padwa-féle szintéziskísérlet (1995)

A Padwa-csoport szintéziskísérletét²⁸ (16. ábra) ennek a résznek az egyik legszebb reakciórészének tartom, annak ellenére is, hogy indolin-származékokat használtak.

A szintéziskísérlet kiindulási anyaga az irodalomból régóta ismert **93** triciklus volt,²⁹ ami a **2** ketonból állítható elő. A C-gyűrű kettős kötésének ozonizálásával, majd redukív feldolgozással a **94** diolt kapták. A benzil-helyzetű hidroxilcsoportot aldehiddé oxidálták, majd Wittig-reakcióval alakították ki a C4-atomon a kettős kötést. Az így kapott **95** prim-alkoholt savvá oxidálták, majd ebből 1,1'-karbonildiimidazzal aktív észtert készítettek, s a reakcióelegyet vizes metil-aminhoz öntve a **96** amidot izolálták. Az amidot metil malonil-kloriddal acilezték, s kapott imidet diazo-transzferrel a **97** többszörös gyűrűzárásra alkalmas azovegyületté alakították. Ródiom-perfluorbutirát hatására az első lépésben a **98** dipólusmolekula keletkezett, ami cikloaddíciós reakcióban a **99** pentaciklusos



- a) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ majd $NaBH_4$, rt, 98%. b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 87%.
 c) $Ph_3P=CH_2$, 95%. d) H_2CrO_4 , aceton majd e) Im_2CO , CH_2Cl_2 majd
 f) vizes $MeNH_2$, d-f: 47%. g) $ClCOCH_2CO_2Me$, benzol, refl., 95%.
 h) MsN_3 , CH_3CN , Et_3N , rt, 98%. i) $Rh_2(pfb)_4$, CH_2Cl_2 , rt, 2 h, 93%.
 j) $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , 98%. k) NaH , $ClC(=S)OPh$, 20%. l) Bu_3SnH ,
 AIBN, benzol, $95^\circ C$, 8h, 19%.
 $Im_2CO=1,1'$ -karbonil-diimidazol, $Rh_2(pfb)_4=$ fródium-perfluorbutirát,
 AIBN=2,2-azo-bisz(izobutironitril)

16. Ábra. A Padwa-féle szintéziskísérlet

kulcsvegyületet eredményezte 93%-os termeléssel, egyetlen izomerként. (Meg kell jegyezni, hogy a kutatócsoport rengeteg modellkísérletet is elvégzett, mielőtt nekiláttak volna az indolinszármazékokat felhasználó reakciónak. Ezek az előkísérletek hol biztatóak voltak, hol nem). Lewis-sav hatására az oxigén áthidalás felnyílásával a **100** enamidhoz jutottak. (A modellvegyületeken az enamín részlet kettős kötését telíteni tudták, de a *terc*-hidroxilcsoport eltávolítása a C8-C9 atomok közötti kettős kötés kialakításával sikertelennek bizonyult; v.ö.: 2.1.3). A **100** enamid hidroxilcsoportjának eltávolításához módosított Barton-McCombie reakciót (1. lépés: tiokarbonát-képzés; 2. lépés: gyökös redukció) használtak. A **101** amid izolálása egyben a reakciósor végét is jelentette; a C5-C10 kettős kötet semmilyen módon nem tudták a kívánt C9-C10 helyzetbe átizomerizálni.

Közleményem első részéből¹ kiderült, hogy 1988-2004 (16 év!) között egyetlen sikeres lizergsav-szintézist sem publikáltak. Remélem, hogy ez a második rész kellően bizonyítja, hogy több neves kutatócsoport se adta fel a reményt, hogy szintetikus lizergsavhoz jussanak.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani, annak a maroknyira zsugorodott alkaloidkémiaiával foglalkozó mikro-közösségnek, akik kutatómunkámban részt vettek, s ennek az összefoglaló közleménynek a megírásában is támogattak (Szántay Csaba, Dörnyei Gábor, Temesvári-Major Eszter, Incze Mária, Gács-Baitz Eszter). A kézirat az OTKA T 046015 kutatási szerződés támogatásával készült.

Hivatkozások

- Moldvai, I. Magyar Kém. Folyóirat (közlés alatt).
- Uhle, F.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2402-2403.
- Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993-6000.
- Stoll, A.; Rutschmann, J.; Petrzilka, Th. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2257-2261.
- Stoll, A.; Rutschmann, J. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 141-147.
- a) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Gömöry, Á.; Nyulászi, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2321-2333. b) Moldvai, I.; Temesvári-Major E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Nyulászi L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2000**, *53*, 759
- Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Platthy, T.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2003**, *60*, 309-319.
- Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Balázs, M.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Szántay, Cs. *J. Chem. Research (S)* **1999**, 687; *J. Chem. Research (M)* **1999**, 3018-3029.
- Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Nagy, H.; Weale, J.; Weyell, D.J.; White, A.C. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1972**, 1926-1932.
- Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Nagy, H.; Weale, J.; Weyell, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1973**, 438-442.
- Bowman, R.E.; Evans, D.D.; Guyett, J.; Weale, J.; White, A.C. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1973**, 760-766.
- Moldvai, I.; Gács-Baitz, E.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Poppe, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2004**, *64*, 153-175.
- Incze, M.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Dörnyei, G.; Kajtár-Peredy, M.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4281-4286.
- Somei, M.; Amari, H.; Makita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3971-3973.
- Somei, M.; Yamada, F.; Naka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1322-1325.
- Somei, M. *Yakugaku Zasshi* **1988**, *108*, 361-380. *Chem Abstr.* **1989**, *110*, 95573.
- Saá, C.; Crotts, D.D.; Hsu, G.; Vollhardt, K.P.C. *Synlett* **1994**, 487-489.
- Ralbovsky, J.L.; Scola, P.M.; Sugino, E.; Burgos-Garcia, C.; Weinreb, S.M.; Parvez, M. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1497-1512.
- Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483-489.
- Hurt, C.R.; Lin, R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 225-233.
- Lee, K.L.; Goh, J.B.; Martin, S.F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1635-1638.
- Grubbs, R.H.; Sukbok, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.
- Yokoyama, Y.; Matsumoto, T.; Murakami, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1486-1487.
- Yokoyama, Y.; Kondo, K.; Mitsunashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9309-9312.
- Yokoyama, Y.; Hikawa, H.; Mitsunashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7803-7806.
- Liras, A.; Lynch, C.L.; Fryer, A.M.; Vu, B.T.; Martin, S.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5918-5924.

27. Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* 2004, 6, 3-5.
 28. Marino, J.P.Jr.; Osterhout, M.H.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2704-2713.

29. Nichols, D.E.; Robinson, J.M.; Li, D.S.; Cassady, J.M.; Floss, H.G. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1977, 9, 277-282.

Total syntheses of lysergic acid. Part 2.: attempted syntheses

The *Ergot* family have attracted the attention of synthetic chemists for decades. Certainly the pivotal representative of this class is (+)-lysergic acid (**1**) and its derivatives as they possess a very wide spectrum of biological activity. Besides ten successful syntheses of **1**, a lot of synthetic efforts to obtain **1** (attempted syntheses) can be found in the literature. This review has been given a selection of the attempted syntheses divided into three groups.

The common feature of the first group is the starting material, i. e. the so-called Uhle's ketone (**3**) and its derivatives having the intact 1*H*-indole ring. Uhle started his approach with *N*-acetylation and subsequent bromination, and he claimed that the obtained bromoketone (**4**) could be subjected successfully to a substitution reaction with sec-amine (**5**) containing a diester in the side chain. As for the cyclization forming ring D, there is no further information. The Stoll's group prepared an imin (**9**) in a one-pot reaction, which afforded a tetracycle (**10**) in a Stobbe condensation. The results were corrected later. Hungarian researchers (Szántay's group, Chemical Research Center) reinvestigated and modified the Stoll's route. Enamine (**12**) was transformed into a diester (**14**) with a saturated side chain. Applying the so-called superbases for cyclization of **14**, they succeeded in performing an unprecedented intramolecular Stobbe-like condensation yielding a tetracyclic hydroxydiester (**18**). Formation of a double bond in ring D by elimination of water failed. The Bowman's group, avoiding the alkylation of amines with bromoketones, prepared a tricyclic diketone (**31**), which would be suitable for an intramolecular aldol condensation leading to a tetracyclic α,β -unsaturated ketone but this cyclization step remained unsolved. The Szántay's group repeated the preparation of **31**. The aldol reaction was carried out with KF, however, the indole \rightarrow naphthalene isomerization interfered with the continuation of the reaction sequence toward **1**. In the next approach of Szántay's group a properly substituted C4-amine was prepared with an ester side chain (**36**) in the first stage. A modified Reformatsky reaction gave hydroxyester at C5 (**37**), which was treated with dehydrating reagent to yield diester as the appropriate *Z*-isomer (**38**). The Dieckmann condensation was performed smoothly to yield tetracyclic β -ketoester (**39**) but the removal the ester group always failed.

In the second group the researchers chose other indole derivatives as starting materials. The Somei's group attained a C3,4-disubstituted derivative with a pyridil ring (**46**) in a "tin-thal" reaction without information of ring closure forming ring C. The end-product of the Vollhardt's reaction sequence was (\pm)-LSD (**51**). In this convergent pathway an α,ω -alkynenitrile was coupled with acetylene (**48**) in a photochemical cyclization leading to a tetracyclic pyridine derivative (**49**). After preparing the quaterner salt (**49**) followed by a selective reduction, **51** was obtained. In the attempted synthesis of Weinreb's group two key steps can be found. While the first, a Heck reaction worked well to afford an olefin (**58**), the second one resulted in a surprising derivative (**65**) as the end-product. Lewis acid-promoted cyclization of the *N*-tosylimine (**61**), derived from aldehyde alkene (**60**), afforded a rearranged tricycle (**64**) with a seven-membered ring rather than the expected intermediate containing the elements of ergoline ring. The Rapoport's route resulted in an optically active C4-substituted Uhle's ketone derivative (**74**), which proved to be very susceptible to air oxidation. The characteristic of Rapoport's work was the extensive application of lithium organic compounds. The Martin's group developed a novel entry to the ergoline ring, featuring by a Heck reaction of acetylene (**80**) by hydride capture to generate the tricyclic key intermediate (**81**) and a ring closing metathesis reaction to give a tetracyclic ergoline (**84**). As the second approach, rugulovasine A and B (**85**, **86**) was obtained by a new total synthesis and the mixture transformed into a tetracyclic derivative (**87**). Despite numerous efforts, they have thus far been unable to convert **87** into any of the naturally occurring ergot alkaloids. In the approach of Hendrickson's group 4-iodoindole (**90**) was acylated with a pyridil derivative (**89**) but the obtained derivative (**91**) did not afford a tetracycle.

The characteristic of the third group is the starting material, i.e. applying a 2,3-dihydroindol derivative. In the pathway of Padwa's group a diazo imide (**97**) was prepared, which was treated with rhodium (II) perfluorobutyrate as the catalyst to afford a pentacyclic derivative (**99**) formed in a 1,3-dipolar cycloaddition. After opening the oxygene-containing ring followed by a Barton-McCombie reaction enamide (**101**) was formed. The inability to carry out a double bond isomerization thwarted their efforts to synthesize **1**.

Az Eötvös-törvény és a kapillaritás-elmélet paraméteres reprezentációja

PÁSZLI István^a, LÁSZLÓ Krisztina^{b*}

^a Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kolloidkémiai és Kolloidtechnológiai Tanszék; 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 2.

^b Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék; 1111 Budapest, Budafoki út 8

A hagyományos kapillaritás-elmélet eszközrendszere explicit módon nem tartalmazza a saját skaláris változóira is fennálló általános dimenzió-egyenletet. Bevezetésével a rétegeket generáló tömbfázisokat a kapilláris kölcsönhatás szempontjából individuális módon jellemző, kísérletileg meghatározható fizikai mennyiségek (ún. szubsztanciális paraméterek) értelmezhetők. Az új típusú változókkal bővített eljárások felhasználásával az Eötvös-törvény is viszonylag egyszerű módon előállítható.

Bevezetés

Az Eötvös-törvény [1], [2] a kapillaritás egyik alapvető, a szabad folyadékfelszín moláris felületi energiájával összefüggő empirikus egyenlete. Jelentőségét fokozza, hogy elvi leszámaztatása az elmélet „tipikus” eszközei helyett – több molekulár-kinetikai kísérlet [3] – [8] után – végülis a felületi hullámokkal kapcsolatos, kvantumfizikai megfontolásokat is igénylő módszer segítségével [9] vált csak lehetővé.

A tradicionális kapillaritás „keretei” közt még annak saját változói sem mind határozhatók meg (pl. szilárd felszíni feszültségek), az elmélet azonban számos esetben sikeresen alkalmazható: a Young-egyenlet a nedvesedési-, a Gibbs-egyenlet pedig az adszorpciós hatások nagy részét leírja. Viszonylag kisebb heurisztikai ereje tehát csakis hiányosan kiépült algebrai struktúrájával függhet össze: a meglévő eszközrendszer kiegészítésre szorul.

Jelen közlemény célja az, hogy a kapillaritás-elméletet dimenzió-analízissel (ill. a hasonlóság-elmélettel) kibővítve alkalmazzuk az Eötvös-törvény leírására.

A dimenzió-egyenlet és az individuális állapotváltozók

A kapillaritás eszközrendszere az ún. általános dimenzió-egyenletet [10] – [15] nem tartalmazza, holott a skaláris fizikai mennyiségek mindegyikére érvényes összefüggést az elmélet változói is szükségképp kielégítik: a kapcsolat alkalmazásából eredő megszorítások tehát *eo ipso* teljesíthetők.

Az alapkoncepció szerint a rendszer $\phi \in \{\varphi, \psi\}$ szomszédos fázisait elválasztó $S_{\varphi\psi}$ határréteg leszámaztatott kapilláris mennyiségeinek nagyságát a tömbfázisok szükségképp ugyanazon jellegű független $\{..., i, ..., \}$ rész-kölcsönhatásai, ill. az ezeket jellemző $\{..., x_i, x_j, ..., \}$ individuális alapváltozók szimultán határozzák meg [16], [17]. Ezért a pozitív értékeket felvevő és skaláris jellegű $\gamma_{\varphi\psi}$ felületi feszültség

tradicionális – ún. Bakker-féle [18] – definíciója kollektív jellegű „rétegváltozók” helyett – paradox módon – a réteget generáló tömbfázisok mennyiségeivel is kifejezhető.

A felületi feszültség a fázisokra az általános dimenzió-egyenlet alapján egységesen értelmezett

$$\chi_{\phi} = \prod_{i=1}^r |_{\phi} x_i^{v_i} | \quad (1)$$

anyagi (tenzió-) paraméterek

$$\chi_{\phi} = \prod_{i=1}^r |_{\phi} x_i^{v_i} | \quad (2)$$

összefüggéssel megadható kifejezése [16], [17], [19]. Az (1) transzformációs formulában a χ_{ϕ} változó a ϕ tömbfázis individuális alapváltozóinak összevont járuléka (a v_i kitevők külön-külön csak az i -ik rész-kölcsönhatástól függenek).

Az (1) egyenlet alkalmazásával a kapillaritás-elmélet tradicionális összefüggései ún. paraméteres reprezentációban adhatók meg. Ennek alapján az individuális mennyiségek mérési utasításai értelmezhetők.

Az anyagi paraméterek folyadékokra felületi feszültség adatokból, gőzökre pedig szabadfelszíni feszültségek és folyadék-paraméterek felhasználásával kaphatók meg [16], [17], [19].

A szomszédos fázisok tömb-tartományainak állapotát megszabó rész-kölcsönhatások $_{\phi} x_i$ alaplármennyiségei vagy különböznek egymástól (lokális állapotváltozók), vagy – egyéb híján – ugyanakkora értéket felvevő ún. pseudo-lokális mennyiségek.

Az utóbbi sajátosság jellemzi a hőmérsékletfüggést meghatározó egyensúlyi alapváltozót is, amely a pontonként azonos T kanonikus hőmérséklet szükségképp egyértékű, folytonos és szigorúan monoton $_{\phi} x_T = \tau(T)$ függvénye. A tenzió-paraméter a nem-termikus alaplármennyiségeket tartalmazó (ezért T -től független) ${}^0\chi_{\phi}$ változó és a $\tau(T)$ „hőmérsékleti faktor”

$$\chi_{\phi} = {}^0\chi_{\phi} [\tau(T)]^{v_r}$$

szorzata. A $\{{}^0\chi_{\phi}, {}^0\chi_{\psi}\} = {}^0\gamma_{\varphi\psi}$ jelölés bevezetésével az $s_{\varphi\psi}$ határréteg felületi feszültségét tehát a

$$\gamma_{\varphi\psi} = {}^0\gamma_{\varphi\psi} [\tau(T)]^{2v_r} \quad (3)$$

általános összefüggés határozza meg.

A leszámaztatott mennyiségek konkrét értékei $\tau(T)$ algebrai szerkezetétől is függenek. A $\tau(T)$ függvény – a konvergencia-tartomány valamennyi T hőmérsékleten – MacLaurin-sorba

* László Krisztina. Tel.: 1-463-1893; fax: 1-463-3767; e-mail: klaszlo@mail.bme.hu

fejthető. A $(d\tau/dT)$ differenciálhányados függvényértékei – $\tau(T)$ pszeudo-lokális „jellege” miatt – a fázisok mindegyikére szükségképp ugyanakkorák; első rendű közelítésben tehát

$$\tau(T) \cong c' + cT \quad (4)$$

(c és c' az anyagi minőségre külön-külön jellemző rögzített mennyiségek). Ezért

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial\gamma_{\varphi\psi}}{\partial T}\right) &= {}^0\gamma_{\varphi\psi} \left\{ 2\nu_T [\tau(T)]^{2\nu_T-1} \left(\frac{\partial\tau(T)}{\partial T}\right) \right\} = \\ &= \gamma_{\varphi\psi} \left(2\nu_T \frac{1}{T+(c'/c)} \right) \end{aligned}$$

A kitevő a réteg (belső-) energiájára a Gibbs-Helmholtz egyenletből adódó

$$u_{\varphi\psi} = \gamma_{\varphi\psi} - T \left(\frac{\partial\gamma_{\varphi\psi}}{\partial T} \right) = \gamma_{\varphi\psi} \left(1 + 2\nu_T \frac{T}{T+(c'/c)} \right)$$

kapcsolat, ill. a hőmérsékleti együttható felhasználásával megadható a

$$\nu_T = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{u_{\varphi\psi}}{\gamma_{\varphi\psi}} \right) \left(1 - \frac{(c'/c)}{T} \right)$$

és a

$$\nu_T = \frac{1}{2} \frac{1}{\gamma_{\varphi\psi}} \left(\frac{\partial\gamma_{\varphi\psi}}{\partial T} \right) [T + (c'/c)] \quad (5)$$

kifejezéssel is. (c/c') ismeretében a mennyiségek mért adatokból számíthatók.

Az aktuális-, ill. a referencia-állapot T , ill. T_{ref} hőmérséklete kapcsolatára a (3) egyenlet alapján a T változóra nem-lineáris

$$\gamma_{\varphi\psi}(T) = \gamma_{\varphi\psi}^{ref} + {}^0\gamma_{\varphi\psi} \left[(cT + c')^{2\nu_T} - (cT_{ref} + c')^{2\nu_T} \right]$$

összefüggés kapható. A hőmérsékleti faktor konvergens Taylor-sora felhasználásával $(T_{ref} - T)$ függvényként is kifejezhető. Ezért az $(1/\tau)(\partial\tau/\partial T)$ mennyiség T_{ref} hőmérsékletre tartozó értékének bevezetésével az előző egyenlet alapján adódó

$$\gamma_{\varphi\psi}(T) = \gamma_{\varphi\psi}^{ref} + \left[\gamma_{\varphi\psi}^{ref} \frac{2\nu_T}{T_{ref} + (c'/c)} \right] \left\{ (T - T_{ref}) + B(T_{ref} - T)^n \right\}$$

kapcsolat szabja meg végül a $\{\varphi; \psi\}$ fázispár felületi feszültségének hőmérsékletfüggését;

$$B = \left\{ \frac{1}{2\nu_T} \sum_{n=2}^{\infty} \left[\binom{2\nu_T}{n} \left(\frac{1}{T_{ref} + (c'/c)} \right)^{n-1} \right] \right\}$$

Az általános összefüggés közvetlenül alkalmazható folyadék/gőz – ún. szabad – határfelületekre.

Az s_{LV} réteg a fázispár T_{krit} kritikus hőmérsékletén megszűnik, ezért felületi feszültsége is eltűnik. A (3) és (4) egyenlet alapján így a kritikus állapotra

$$T_{krit} = -(c'/c)$$

érvényes, vagyis az aktuális-, ill. a kritikus állapot mennyiségeinek kapcsolatát a

$$\gamma_{LV}(T) = - \left(\frac{\partial\gamma_{LV}}{\partial T} \right) \left\{ (T_{krit} - T) + C \left[1 - \left(\frac{T - T_{ref}}{T_{krit} - T_{ref}} \right)^n \right] \right\} \quad (6)$$

összefüggés rögzíti, ahol

$$C = \frac{1}{2\nu_T} \sum_{n=2}^{\infty} (-1)^n \binom{2\nu_T}{n} (T_{ref} - T_{krit})$$

A felületi feszültséget tartalmazó leszarmaztatott kapilláris fizikai mennyiségek hőmérsékletfüggésének a γ_{LV} változótól függő járuléka meghatározható.

A moláris felületi energia és az Eötvös-törvény

A szabad folyadékfelszín felületi feszültségét, ill. a folyadékfázis V_M móltérfogatát is tartalmazza az

$$E_M(T) := \gamma_{LV}(T) [V_M(T)]^{2/3} \quad (7)$$

moláris felületi energia. Hőmérsékletfüggését az „alappennyiségek” együttesen szabják meg.

A (6) egyenletbe, ill. a moláris felületi energia kifejezésébe bevezethető a $(\partial\gamma_{LV}/\partial T)$ változó bővítéseként értelmezett

$$k_E = - \frac{1}{2\nu_T} \left(\frac{\partial\gamma_{LV}}{\partial T} \right)_{ref} V_M^{2/3} = \gamma_{LV}^{ref} \frac{1}{T_{ref} - T_{krit}} V_M^{2/3} > 0 \quad (8)$$

mennyiség. Értéke a ν_T univerzális állandó mellett kizárólag csak a kémiai-anyagi minőségtől függ. Ha a referenciaállapot hőmérséklete megegyezik a rendszer T aktuális hőmérsékletével (vagyis $T_{ref} = T$ teljesül), az $E_M(T)$ leszarmaztatott mennyiséget az

$$\begin{aligned} E_M(T) &= k_E \left\{ (T_{krit} - T) + \frac{1}{2\nu_T} \sum_{n=2}^{\infty} (-1)^n \binom{2\nu_T}{n} (T_{ref} - T_{krit}) \right\} = \\ &= k_E (T_{krit} - T) \left\{ 1 - \sum_{n=2}^{\infty} \frac{(-1)^n}{2\nu_T} \binom{2\nu_T}{n} \right\} \end{aligned}$$

általános összefüggés határozza meg. Az összegzésjeles kifejezés csökkenő tagú alternáló sor. Ha az egység után álló összeget elhanyagoljuk, az egyenlet (kvázi-) lineáris kapcsolattá degenerálódik.

A moláris felületi energiát kvázi-lineáris közelítésben éppen az empirikus eredetű

$$\gamma_{LV} V_M^{2/3} \cong k_E (T_{krit} - T) \quad (9)$$

Eötvös-törvény [1], [2] fejezi ki (a k_E faktor az ún. Eötvös-állandó).

A moláris felületi energia valójában a T hőmérséklet lineárisnál bonyolultabb függvénye, mert a móltérfogat is hőmérsékletfüggő és $A \cong 0$ sem áll fenn. Az $(T_{krit} - T) = T^*$ mennyiség bevezetésével az általános összefüggésből

$$\gamma_{LV} V_M^{2/3} \cong k_E (T_{krit} - T - T^*)$$

kapható, amely viszont a 4–6 °C tartományba eső T^* -értékű folyadékokra a Ramsay-Shields-féle korrigált formulának [20] feleltethető meg.

Az 1. táblázat a komponensek individuális adataiból [21]

– [23] meghatározott mennyiségeket tartalmaz.

A k_E mennyiségek ($\text{Jmol}^{-2/3}\text{K}^{-1}$) egységben megadott átlaga kissé eltér a kapillaris hullámok alapján adódó 2,45 értéktől.

Az Eötvös- (ill. az ún. Ramsay-Shields-féle módosított) törvény tehát az individuális reprezentációval bővített kapillaritás-elmélet alapján is meghatározható.

1. Táblázat. Válogatott folyadékok anyagi jellemzői, irodalmi és számított Eötvös-állandója [21] – [23]

Folyadék	T (°C)	T_{krit} (°C)	γ_{LV} (mN/m)	$\frac{\partial \gamma_{LV}}{\partial T}$ (mN/m K)	V_M (cm ³ /mol)	u_{LV} (mN/m)	v_T	$k_E \cdot 10^{-7} \frac{\text{J}}{\text{mol}^{2/3} \text{K}}$	$k_E^{kalk} \cdot 10^{-7} \frac{\text{J}}{\text{mol}^{2/3} \text{K}}$
Argon	-189	-122	13,30	-0,241	28,8	33,58	0,607	1,8651	2,2643
Oxigén	-203	-119	18,10	-0,256	14,0	36,06	0,594	1,2516	1,4870
Xenon	-109	37,3	18,46	-0,130	37,3	43,83	0,526	1,6381	1,7259
Szén-monoxid	-192	-138,7	9,60	-0,207	36,7	26,42	0,575	1,9890	2,2893
Nitrogén	-195	-147,1	8,75	-0,226	17,3	26,41	0,618	1,2219	3,0214
Klór	-70	144	33,15	-0,189	47,0	71,54	0,610	2,0174	2,4614
Víz	20	374	72,8	-0,147	18,0	115,89	0,357	1,4124	1,0096
Kloroform	25	263	26,67	-0,129	79,6	65,13	0,575	2,0735	2,3870
Szén-tetraklorid	25	289,1	26,48	-0,122	96,4	62,85	0,608	2,1079	2,5649
n-Hexán	20	234,8	18,40	-0,102	130,5	48,30	0,595	2,2038	2,6242
n-Heptán	20	266,8	20,14	-0,098	146,7	48,86	0,611	2,3101	2,8266
n-Oktán	20	298,2	21,6	-0,095	162,3	49,45	0,611	2,3101	2,8266
Benzol	20	290,5	28,8	-0,11	84,3	61,04	0,516	2,0469	2,1148
Toluol	20	106,3	28,52	-0,118	106,3	63,11	0,622	2,1276	2,6479
Ciklohexán	20	281	25,24	-0,118	180	59,83	0,610	3,0829	3,7618
1-Oktanol	20	358	27,5	-0,079	158	50,80	0,527	2,2019	2,3234
Ecetsav	20	321,8	27,59	-0,099	57,2	56,73	0,543	1,3571	1,4756
Aceton	25	235	24,02	-0,112	73,3	57,41	0,489	2,0033	1,9616
Metil-acetát	22	233,7	25,7	-0,11	79,9	58,16	0,453	2,2520	2,0406
Klórbenzol	25	359,2	26,67	-0,129	101,7	65,13	0,808	1,7387	2,8106
Bróm-benzol	20	397	35,82	-0,116	104,7	69,82	0,610	2,1106	2,5768

Összefoglalás

Az általános dimenzió-egyenletet a kapillaritás eszközrendszere kötelező érvénnyel tartalmazza. A hatvány-összefüggést is „figyelembe vevő” individuális reprezentáció felhasználásával az Eötvös-törvény előállítható. A „paraméteres módszer” tehát heurisztikus erő tekintetében meghaladja a tradicionális elmélet kínálta lehetőségeket.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA T 046532 pályázat támogatásával készült. Szerzők köszönettel tartoznak Bosznai Györgynek, Fülöp Emesének és Puskás Istvánnak a technikai segítségért.

Hivatkozások

- 1 Eötvös, R. *Math. és Term. Tud. Értesítő* **1884**, 4, 34.
- 2 Eötvös, R. *Ann. Phys.* **1886**, 27, 448.
- 3 Sutherland, K. L. *Phil. Mag.* **1887**, 27, 305.
- 4 van der Waals, D. J. *Z. phys. Chem.* **1897**, 13, 657.
- 5 Einstein, A. *Ann. Phys.* **1911**, 34, 165.
- 6 Madelung, E. *Phys. Z.* **1913**, 14, 729.
- 7 Brillouin, L. *Compt. Rend.* **1925**, 180, 1248.

- 8 Marx, Gy.; Szamosi, G. *Magy. Fiz. Folyóirat* **1957**, 5, 124.
- 9 Born, M.; Courant, R. *Phys. Z.* **1913**, 14, 731.
- 10 Buckingham, E. *Phys. Rev.* **1914**, 4, 345.
- 11 Ehrenfest-Afanassjewa, T. *Math. Ann.* **1916**, 77, 259.
- 12 Fues, E. *Z. Physik* **1937**, 107, 662.
- 13 Bridgman, P. W. *Dimensional Analysis*, AMS Press: New York, **1978**.
- 14 Wallot, J. *Grössengleichungen, Einheiten und Dimensionen*, J. A. Barth Verl.: Leipzig, **1953**.
- 15 Szücs, E. *Similitude and Modelling* (Fundamental Studies in Engineering 2), Elsevier: Amsterdam - Oxford - New York, **1980**.
- 16 Pászli, I.; László, K. *Colloid Polym Sci* **2004**, 282, 243.
- 17 Pászli, I.; László, K. *Magy. Kémiai Folyóirat* **2004**, 109-110, 76.
- 18 Bakker, G. *Kapillarität und Oberflächenspannung* (Wien, W.; Harms, F. ed.: *Handbuch der Experimentalphysik*, Bd. 6.), Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1926**.
- 19 Pászli, I. *Z. phys. Chemie* (Leipzig) **1986**, 267, 433.
- 20 Ramsay, W.; Shields, J. *Phil. Trans.* **1893**, 184, 647; *Z. phys. Chem.* **1893**, 12, 433.
- 21 Wolf, K. L. *Physik und Chemie der Grenzflächen* (Bd. I.), Springer Verl.: Berlin - Göttingen - Heidelberg, **1957**.
- 22 Jasper, J. J. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1972**, 1, 841-1010.
- 23 CRC *Handbook of Chemistry and Physics*, 63rd Edn.: Boca Raton, **1982**.

The Eötvös Law and the Parametric Representation of Capillary Theory

The apparatus of classical capillary theory does not explicitly contain the general dimensional equation of its own scalar variables. Introduction of such an equation permits the interpretation of experimental physical quantities characterizing the bulk phases from the point of view of the capillary interaction. The extended theory also enables Eötvös's Law to be deduced in a relatively simple way.

Eötvös's law is one of the basic empirical equations of capillarity relating to the molar free energy of the free liquid surface. This paper attempts to apply extended capillary theory to determine the Eötvös Law.

The classical capillary theory can be extended as discussed in [17]. The material parameters can be obtained from the surface tension and the physico-chemical parameters of the liquid phase. The surface tension of the $s_{\varphi\psi}$ interfacial layer can be described by a general expression given in eq. (3), where ${}^0\gamma_{\varphi\psi} = \{ {}^0\chi_{\varphi}, {}^0\chi_{\psi} \}$ is the athermal part of the tension parameter (see eq. (2)), $\tau(T)$ is the 'temperature factor' and v_i depends only on the i th partial

interaction. On the basis of the Gibbs-Helmholtz equation and an identical mathematical transformation, eq. (6) can be derived.

The temperature dependence of the molar surface energy expressed in eq.(7), combined with eq. (6), yields expression (8), which depends only on material parameters and on a universal constant v_T introduced in eq. (1).

The molar surface energy can be expressed by the quasi-linear Eötvös Law (eq. (9)), where k_E is the so called Eötvös constant. The latter can be calculated either by eq. (8) or (9). The k_E^{calc} and k_E values of selected liquids, respectively, are listed in Table 1 together with the physico-chemical data used for the calculations. The difference of the averages of the two constants as given in Table 1 is about 20 %, which may be due to experimental error.

From the extended capillary theory, Eötvös's law can also be generated. Thus, the heuristic potential of this parametric method goes beyond the limits of traditional theory.

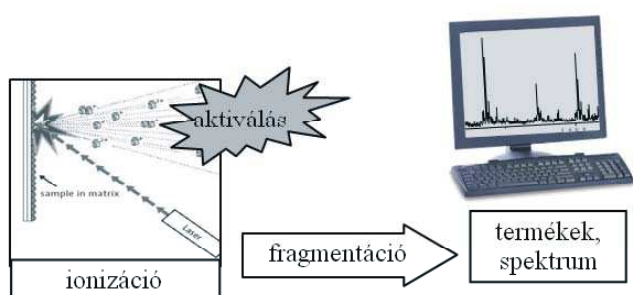
Stratégiaaváltás a tömegspektrometriában: biokémiai és orvosi kutatási irányzatok

VÉKEY Károly*, BIHARI Mária, DRAHOS László, GÖMÖRY Ágnes, IMRE Tímea, JAKAB Annamária, LUDÁNYI Krisztina, NAGY Kornél, POLLREISZ Ferenc, TAKÁTS Zoltán, ÚJSZÁSZY Kálmán

MTA Szerkezeti Kémiai Intézet, Budapest, Pusztaszeri út 59, H-1025

1. Bevezetés

A tömegspektrometria mind a szerkezetkutatás, mind pedig az analitika egyik legszélesebb körben alkalmazott módszere. Ennek sematikus vázlatát az 1. ábra mutatja:



1. Ábra. A tömegspektrometria sematikus vázlata

A mintából ionokat állítunk elő, majd meghatározzuk az ionok pontos tömegét és intenzitását. Az ionizáció során az ionokat gerjesztjük, mely bomlásukhoz (fragmentációhoz) vezet. Ennek jelentősége, hogy a molekuláról különböző atomcsoportok hasadnak le, mely az adott molekula szerkezetének függvénye. Ez teszi lehetővé, hogy a tömegspektrometriát a molekulaszervezet meghatározására használjuk. A tömegspektrométerben észlelt jel intenzitása a vizsgált anyagmennyiséggel arányos, ami az analitikai alkalmazások alapja. Az így nyert tömegspektrum az egyes ionok intenzitáseloszlását (előfordulásuk gyakoriságát) jelenti. A módszer rendkívül érzékeny, akár pmol, fmol mennyiségű anyag vizsgálatára is alkalmas.

A tömegspektrometria alapvető változásokon ment keresztül az utóbbi években, évtizedekben. Az új mintabeviteli módszerek (HPLC, kapilláris elektroforézis) és az új ionizációs technikák nagymértékben megkönnyítették és hatékonytá tették anyagkeverékek, nyomszennyezések ill. biológiai mátrixban lévő anyagok vizsgálatát. Előnyös tulajdonságai miatt a tömegspektrometriát a kémia számos területen használják, ezek közül is kiemelkedő jelentőségű a biokémia, a gyógyszeripar és a környezetvédelem.

2. Stratégiaaváltás – új kutatási koncepció

Az utóbbi években a tömegspektrometria alkalmazása a biokémiai és orvosi kutatások irányába tolódott el. A tudománytól elvárt, hogy társadalmi igényeket elégítsen ki, az egyik legfontosabb ilyen igény az életminőség javítása. Ennek egyik látványos jele az orvosi kémiai, orvosi analitikai kutatás-fejlesztés előretörése. A

tömegspektrometria ilyen irányú alkalmazását az új ionizációs módszerek (az úgynevezett elektroporlasztás és a MALDI ionizáció) kifejlesztése forradalmasította, lehetővé téve makromolekulák (elsősorban proteinek) és komplex keverékek (így például vér, vizelet) vizsgálatát. A tömegspektrometria jelentős előretörése ezen a területen elsősorban annak köszönhető, hogy a) kis mennyiségben rendelkezésre álló b) bonyolult mátrixokban lévő minor komponensekről is szerkezeti és mennyiségi információ nyerhető. Mindennek eredményeképpen a tömegspektrometria mind a biokémia, mind az orvosi analitika egyik fő eszközévé vált, melynek fontosságát a 2002 évi Nobel díj (Fenn, Tanaka: ESI és MALDI ionizációs módszerek kifejlesztése) jól jelzi.

Az orvosi diagnosztika egyik gyorsan fejlődő iránya a szervezet állapota és molekuláris jellemzők (egy-egy vegyületek megléte, vagy koncentrációváltozása) közötti összefüggések vizsgálatán alapul. Genetikai eltérések, proteinek, enzimek szintjén bekövetkező változások, ill. a szervezetben előforduló különböző kis molekulák (~1000 Da-nál kisebb molekulatömegű vegyületek, metabolitok) koncentrációváltozásai követhetők nyomon, esetenként kóros metabolitok megjelenése is bekövetkezik. Tömegspektrometriával mind kis molekulák, mind proteinek szintjén bekövetkező változások, eltérések vizsgálhatók, az ilyen irányú biokémiai, orvosi-analitikai kutatások gyors ütemben terjednek.

Az MTA Szerkezeti Kémiai Intézetében ennek a szemléletváltásnak a jelentőségét elsők között felismerve, nemzetközi tendenciákkal összhangban, új kutatási témákat indítottunk. Ezek részben módszertani jellegűek, részben pedig orvosi-analitikai célfeladatok megoldására irányultak és irányulnak.

3. Módszertani fejlesztések

Módszertani fejlesztéseink egyik célja a kutatás és a gyakorlati alkalmazások hatékonyságának növelése. Ma már a tömegspektrométerek működése jelentős mértékben automatizált (ill. automatizálható), így a kutatás és a gyakorlati alkalmazás egyik legidőigényesebb része az eredmények értékelése. Olyan számítógépes programcsomag kifejlesztésén dolgozunk, mely spektrumok értékelését segíti¹. Két kiemelt témakörre koncentrálnunk, egyrészt peptidek ún. de-novo szekvenálására, mely a proteomika talán legkevésbé megoldott feladata, másrészt

* Főszerző. Tel.: 438-4141; fax: 438-1157; e-mail: vekey@chemres.hu

gyógyszermetabolitok spektrumának elméleti előrejelzésére, mely a metabolitkutatást segíti és gyorsítja.

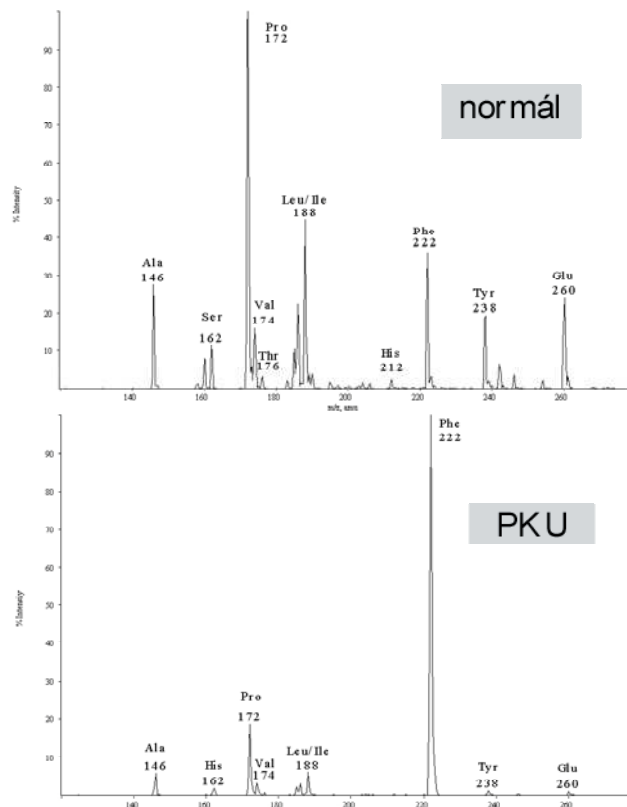
Metodikai kutatásaink másik fontos iránya új ionizációs módszerek fejlesztése. Olyan megoldást keresünk, mely felületek vizsgálatára alkalmas, így például szövetek ill. a testfelszín közvetlen vizsgálatát is lehetővé teszi. Távlati célunk élő szövetek vizsgálata, ami a tömegspektrometria biokémiai és orvosi alkalmazásait forradalmasíthatja.

4. Orvosi alkalmazások

Orvosi-analitikai munkánk célja, hogy segítsük betegségek korai kimutatását, a megfelelő gyógyszerek kiválasztását, és ezzel hozzájáruljunk a sikeres gyógykezeléshez. Ennek érdekében új módszereket dolgozunk ki, külföldön bevált módszereket adaptálunk, valamint ezeket alkalmazzuk orvosi célfeladatok megoldására. Ezek közül két témát mutatunk be, melyek jól illusztrálják mind a kis molekulákkal kapcsolatos klinikai alkalmazások, mind pedig a makromolekulákkal (proteomikával) kapcsolatos orvosbiológiai kutatások eredményeit.

Újszülöttkori anyagcsere rendellenességeket ma már számos országban tömegspektrometriás módszerekkel szűrnek. Ezt a külföldön már bevált technológiát a Heim Pál Kórház és a Budai Gyermek Kórházzal együttműködésben adaptáltuk, bevezettük a hazai gyakorlatba. A korai diagnózis lehetővé teszi számos anyagcsere betegség korai, rutinszerű kimutatását és gyógyítását, még a tünetek jelentkezése előtt. Ennek azért van igen nagy a jelentősége, mert ha a kezelést csak a tünetek megjelenése után kezdik el, maradandó károsodás, esetleg halál is bekövetkezhet. A módszerrel az anyagcsere során képződő különböző metabolitok (aminosavak és acilkarnitinek) vérbeli koncentrációját határozzuk meg. Kóros esetben egyes komponensek koncentrációja megváltozik – ezt detektáljuk tömegspektrometriával. Szűrőmódszerről lévén szó, a gyakorlati szempontok igen fontosak. Szűrőpapírra szárított vércseppet dolgozunk fel, mivel ennek szállítása problémamentes. A minta-előkészítés viszonylag egyszerű és könnyen automatizálható metanolos extrakció, melyet butilészter képzés követ. A vizsgálat eredményeként kapott aminosavprofil (2. ábra) jól jelzi az aminosav anyagcsere esetleges rendellenességeit. Az acilkarnitinekről analóg módon hasonló profilt nyerünk.

Az analízis tandem tömegspektrometriával (MS-MS-sel) történik, mely rendkívül specifikus és érzékeny analitikai technika. A tandem tömegspektrometria gyorsan terjedő, nagy teljesítőképességű módszer. Ez a hagyományos tömegspektrometriánál lényegesen szelektívebb, alkalmazása bonyolult keverékek, mátrixok esetén különösen előnyös. MS/MS esetén a célzott vegyületcsoport közös tömegspektrometriás fragmentációját használjuk ki e vegyületek szelektív azonosítására. Butilészter aminosavakra a butil-formiát ill. az ezt követő ammóniavesztés jellemző; így az MS/MS kísérletet úgy végezzük, hogy ezeket a folyamatokat detektálja. Acilkarnitinek közös jellemzője egy 85 Da tömegű fragmens megjelenése, így MS/MS segítségével ennek képződését használjuk azonosításra és mennyiségi meghatározásra³. Tandem tömegspektrometria alkalmazása lehetővé teszi a vérben ppm ill. ez alatti koncentrációban jelen levő aminosavak

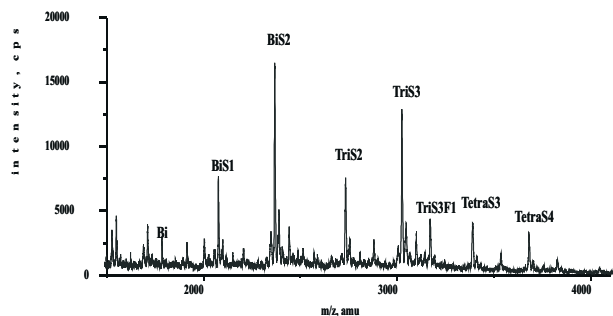


2. Ábra. Vér aminosavprofilja egészséges ill. fenilketonuriás (PKU) esetben

és karnitinek mennyiségi meghatározását anélkül, hogy előzetes vagy „on-line”, kromatográfias elválasztást kellene alkalmaznunk. Fontos hangsúlyozni, hogy az általában szokásos kromatográfias lépés elhagyása nem öncélú („mi még ezt is meg tudjuk csinálni”), hanem a vizsgálat idejének jelentős rövidítését szolgálja. Ez MS-MS esetén 1-2 percre rövidül, szemben a kromatográfias futáshoz szükséges, tipikusan mintegy 30 perc körüli idővel. Ez az időnyereség sorozatvizsgálatok esetén igen fontos szempont. Az itt ismertetett módszert validáltuk, és számos kórházzal együttműködve a gyakorlatban is alkalmazzuk. Az eddigiekben elsősorban célzott vizsgálatokat végeztünk, a sokszáz elvégzett vizsgálat során mintegy 25 anyagcserebeteg időben azonosítottunk. Ezzel jelentősen hozzájárultunk a sikeres gyógyításhoz, vizsgálatainknak több esetben életmentő szerepe is volt. A módszert a közeljövőben mint országosan kötelező (minden újszülöttnél elvégzendő) szűrővizsgálatot is bevezetik.

Orvos-analitikai kutatásaink másik fontos területe az ú.n. savas 1-alfa glikoprotein (AGP) vizsgálata, mely irány a proteomikához kapcsolódik. Az AGP egy igen heterogén szérumpférje, melyet több gén kódol. A peptidlánchoz 5 különböző helyen ú.n. „komplex” struktúrájú oligoszacharid csoportok kapcsolódnak (N-glikozileződés). Az oligoszacharid láncok változatos felépítésűek, jelenős heterogenitást mutatnak, amely a glikozileződés helyétől is függ. Kutatásaink célja az AGP glikozileződési mintázatának meghatározása és annak vizsgálata, hogy ez milyen jellemző változást szenved rákos megbetegedés esetén. Vizsgálataink első lépéseként az intakt glikoproteint tanulmányoztuk, melyet az Országos Onkológiai Intézetben, együttműködés keretében izoláltak⁴. Megállapítottuk, hogy a molekula,

az előzetes várakozásnak megfelelően igen heterogén, különböző szerkezeti változatainak molekulatömege 30 és 45.000 Da közötti tartományban észlelhető. A vizsgálatok következő lépése a molekulán levő oligoszaccharid struktúrák szerkezetmeghatározása. A glikoproteínról PNGase F enzimmel lehasítottuk az oligoszaccharid láncokat, majd ezek szerkezetét MALDI tömegspektrometriával vizsgáltuk. Az AGP cukorfrakcióra jellemző MALDI tömegspektrum a 3. ábrán látható. Mintegy 40 különböző



3. Ábra. Egy AGP minta oligoszaccharid komponenseinek jellemző MALDI tömegspektruma.

szerkezetet azonosítottunk és meghatároztuk ezek eloszlását (előfordulási gyakoriságát). Megállapítottuk, hogy az oligoszaccharidok az egyes mintákban (a különböző személyekből izolált AGP esetén) jellemző, és egymástól eltérő eloszlást mutatnak^{5,6}. A szerkezetvizsgálat következő lépése az egyes glikozileződési pontok vizsgálata volt. A glikoproteint tripszinnel emésztettük, és a képződő glikopeptideket azonosítottuk kapilláris-HPLC-hez kapcsolt tömegspektrometria és tandem tömegspektrometria segítségével. A vizsgálat eredményeképp meghatároztuk a jellemző oligoszaccharid eloszlásokat. Megállapítottuk, hogy ez az eloszlás az egyes glikozileződési pontokon különböző, ami a molekula szerkezeti változatosságát tovább növeli. A glikoprotein szerkezetvizsgálatát követően megvizsgáltuk, hogy az oligoszaccharid eloszlás jellemzi-e, illetve milyen mértékben jellemzi a szervezet állapotát. A vizsgálathoz mintegy 40-50 különböző személytől származó AGP mintát használtunk fel, melyeket 3 különböző csoporttól származnak: (1) egészségesek, (2) ovarium tumoros ill. (3) lymphomás betegek. A tömegspektrometriás vizsgálat eredményeképp kapott oligoszaccharid eloszlásokat kemometriai módszerekkel értékeltük. Lineáris diszkriminancia analízis (LDA) segítségével sikeresen megkülönböztethetők mind az egészséges és a beteg, mind pedig a két különböző rákos megbetegedésben szenvedő egyének. Az eredmények azt mutatják, hogy a glikozileződés, ill. konkrétan az AGP glikozileződése a betegségre jellemző mintázatot mutat, így ez potenciálisan egy új, széles körben elfogadott onkomarker lehet.

New Focus in Mass Spectrometry: Biochemical and Biomedical Applications

Mass spectrometry is among the most important and widespread structure determination and analytical tools. For a long time its main application fields were related to organic chemistry, pharmaceutical and environmental applications, predominantly molecules below 1000 Da molecular mass were studied. Developments in methodology and instrumentation resulted in innovative

5. Kitekintés

A tömegspektrometria mintegy fél évszázada a szerkezetkutatás és az analitika egyik legfontosabb, legszélesebb körben használt módszere. Korábban ennek alkalmazása viszonylag kisméretű molekulákra korlátozódott. Az utóbbi évek módszertani fejlesztései eredményeképp óriásmolekulák, molekuláris komplexek, valamint igen bonyolult keverékek is vizsgálhatóvá váltak, aminek következtében a tömegspektrometria új kutatási területeken jutott kulcsfontosságú pozícióba. Ezek közül talán a biokémia és az orvosi analitika a legfontosabb, a tömegspektrometriai kutatások súlypontja is erre tolódott el. Várható, hogy a következő évtizedben a tömegspektrometria nem csak az orvosi kutatásban, hanem a klinikai gyakorlatban is jelentős szerepre tesz szert. Véleményünk szerint e területen, már csak társadalmi jelentősége miatt is, a közeljövőben forradalmi fejlődés várható, saját kutatásainkat is ilyen irányban koncentráljuk.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk nyilvánítani jelenlegi és korábbi kollégáinknak, hazai és külföldi együttműködő partnereinknek, akik részvétele és segítsége nagy mértékben hozzájárult munkánk, kutatásaink sikeréhez. Ezek közül is kiemelném Prof. Kremmer Tibort, Dr Schuler Ágnes, Dr Szabó Terézt, Dr Schlosser Gittát, Dr Pócsfalvi Gabriellát, és Prof. Antonio Malornit, akikkel a fent bemutatott orvosi-diagnosztikai kutatásokat végezzük. Köszönettel tartozunk továbbá az OTKA T043538, a 1/A/005/2004 NKFP MediChem2 és az EU QLK2-CT-2002-90436 számú Center of Excellence in Biomolecular Chemistry projekteknek a kutatást lehetővé tevő pénzügyi támogatásért.

Hivatkozások

1. Drahos, L.; Vékey, K. *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 237-263.
2. Takats, Z.; Wiseman, J. M.; Gologan, B.; Cooks, R. G. *Science* **2004**, *306*, 471-473.
3. Nagy, K.; Takats, Z.; Pollreisz, F.; Szabo, T.; Vekey, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2003**, *17*, 983-990.
4. Nagy, K.; Vekey, K.; Imre, T.; Ludanyi, K.; Barrow, M. P.; Derrick, P. *J. Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4998-5005.
5. Szollosi, T.; Kremmer, T.; Ludanyi, K.; Imre, T.; Schlosser, G.; Boldizsar, M.; Vincze, B.; Vekey, K. *Chromatographia* **2004**, *60*, S213-S219.
6. Kremmer, T.; Szollosi, E.; Boldizsar, M.; Vincze, B.; Ludanyi, K.; Imre, T.; Schlosser, G.; Vekey, K. *Biomed. Chromatography* **2004**, *18*, 323-329.

ionization techniques (making macromolecules amenable for mass spectrometry); in the widespread use of tandem mass spectrometry (yielding more structural information and facilitating mixture analysis); and convenient on-line coupling to chromatography. These developments opened new fields for application of mass spectrometry, among which proteomics, biochemistry and

biomedical applications are in the forefront of interest. Our own research efforts are concentrated in two closely interacting fields: Developments of new mass spectrometric technology and biomedical applications.

In the paper two recent applications in the biomedical field are discussed: Neonatal screening, based on the study of small molecules and the search for new tumor markers, related to proteomics (glycoproteins). Neonatal screening is widespread, and

is mostly based on tandem mass spectrometry. We have introduced this technique to Hungary, methods related to amino acid and acilcarnitine profiling have been applied in a clinical environment. We have studied the structural diversity (heterogeneity) of alpha-1-acid glycoprotein (AGP), and correlation between sugar structures and neoplastic diseases. It was found the the oligosaccharide distribution of this glycoprotein depends significantly on the state of the patient, the patterns corresponding to healthy subjects, ovarium tumor and lymphoma patients are characteristically different.