

## Bevezetés

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán vegyészmérnök-, biomérnök- és környezetmérnökképzés folyik. A régi ötéves tanulmányi rend kifutóban van, amit a 3,5 éves BSc és az erre épülő 2 éves MSc képzés vált ki felfutó rendszerben. A vegyészmérnökök analitikai és szerkezetvizsgálati-, általános vegyipari-, gyógyszeripari- és műanyag/textil/anyagtudományi területeken szakosodhatnak, a biomérnökképzés ipari biotechnológiai-, környezetvédelmi-, élelmiszerminősítő-, valamint egészségvédő szakirányokon, míg a környezetmérnökképzés környezettechnológiai- és környezetmenedzsment szakirányokon folyik. Az MSc képzésben is megjelennek hasonló szakok és szakirányok, de mellettük később egy önálló gyógyszervegyész mérnöki és egy műanyag-, textil- és szálkémiai szak is megjelenik.

Az oktatott területekkel összhangban van a Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar tudományos tevékenysége, ami egyrészt alapkutató, másrészt alkalmazott kutatási jellegű. A kar pályázati potenciálja meglehetősen erős, az OTKA projektektől az EU pályázatokig terjed. Az elmúlt években NKFP és konzorciális pályázatok is voltak, utóbbiak az Intelligens anyagok... Tudásközpont keretében. A Kar különböző ipari partnerekkel intenzív megbízásos munkakapcsolatban áll, közülük a Richter Gedeon NyRt, az EGIS-Servier és a Chinoin-Sanofi-Aventis gyógyszergyárak emelendők ki. A 2007. január 1-vel létrejött öt tanszék főbb kutatási területei az alábbiakban foglalhatók össze.

### A Szeretlen és Analitikai Kémia Tanszék fő kutatási területei:

- Szeretlen molekulák szerkezetének és reakcióinak kvantumkémiai vizsgálata
- Kémiai-és bioszenzorok, nanoszenzorok kutatása
- Anyagtudományi kutatások (pl. termikus, röntgen és elektronsugaras módszerek alkalmazása és fejlesztése)
- Elválasztástechnikai kutatások (GC, HPLC, MS és MS-MS detektálás, új állófázisok kifejlesztése)
- Alkalmazott NMR spektroszkópia
- Környezetvédelmi analitika (helyszíni illetve laboratóriumi módszerek)
- Farmakokinetikai analitika.

A tanszéken működik az MTA-BME Műszaki Analitikai Kémiai Tanszéki Kutatócsoport, amely főleg másodlagos kémiai kölcsönhatásokon alapuló szelektív elektroanalitikai módszerek kifejlesztésével és alkalmazásával foglalkozik. A tanszék igen aktív a megbízásos kutatás-fejlesztési és analitikai mérési tevékenységek területén is.

### A Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék (FKAT) Fizikai Kémiai Laboratóriumának fő kutatási területei:

- Felületi kölcsönhatásokkal kapcsolatos jelenségek tanulmányozása, nanostrukturált vékonyrétegek készítése és azok modell szintű vizsgálata
- Környezet változására érzékenyen reagáló multifunkcionális anyagok, ezen belül is polimer gélek és elasztomerek előállítására és tanulmányozására
- Fotofizikai, fotokémiai és fotobiológiai jelenségek spektroszkópiai vizsgálata
- Magas szintű kvantumkémiai módszerek fejlesztése és alkalmazása

A FKAT **Műanyag- és Gumiipari Laboratóriumának** valamint a vele egy szakmai egységet képező MTA KK Anyag- és Környezetkémiai Intézete Alkalmazott Polimer Fizikai-Kémiai Osztályának fő kutatási területei:

- Heterogén polimer rendszerek szerkezet-tulajdonság összefüggései, az ilyen anyagokban kialakuló határfelületi kölcsönhatások és mikromechanikai deformációs folyamatok
- Kristályos polimerek szerkezete, valamint olvadási és kristályosodási sajátosságainak vizsgálata
- Természetes töltő- és erősítőanyagok, biológiailag lebomló polimerek, és műanyagok orvostechikai alkalmazása
- Cellulóz alapú szálak anyagok felületi tulajdonságainak jellemzése, valamint környezetbarát enzimes technológiák kutatása

### A Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék fő kutatási területei:

- Elválasztás-technikai folyamatok, rektifikálás, membránműveletek, szuperkritikus extrakció
- „Zöld” technológiák
- Petrokémia
- Katalitikus eljárások
- Környezetvédelmi fejlesztések
- Víztechnológia/szennyvíztisztítás, hulladékok ill. szennyvizek kezelése fiziko-kémiai módszerekkel
- Nukleáris technológiák
- Kísérlettervezés
- Irányítástechnika

A fenti témakörökben végzett elméleti kutatások mellett kiemelkedő szerepet játszanak az ipari kapcsolatok, mint pl. petrokémiai üzemek, atomerőmű, gyógyszergyárak, vízkezelő rendszerek és polimer alapanyaggyártó üzemek.

#### **A Szerves Kémia és Technológia Tanszék fő kutatási területei:**

- Természetes szerves anyagok szintézise
- Makrociklusos receptorok, elsősorban királis koronaéterek, kalixarének szintézise és alkalmazása királis katalizátorként enantioszelektív szintézisekben ill. szenzorként
- N-és P-heterociklusos valamint alkaloidkémiái kutatások
- Elemorganikus (fém- és foszfororganikus) kémiai kutatások és azok ipari alkalmazásai
- Környezetbarát kémiai módszerek kifejlesztése a mikrohullámú technika alkalmazásával, oldószermentes reakciók
- Új típusú heterogén és homogén katalizátorok kifejlesztése és alkalmazása szelektív szintézisekben
- Reakciók optimalálása on-line módszerekkel
- Optikai izomerek elválasztása
- Enzimek alkalmazása kémiai átalakításokban, biotechnológiai kutatások.
- Égésgátló és egyéb kompozitok kifejlesztése
- Korszerű anyagtudományi módszereken alapuló gyógyszerkészítmény technológiai kutatások
- Textilszínezési kutatások

A Tanszék integráns részét képezi az MTA Alkaloid Kémiai Kutatócsoport és a Szerves Kémiai Technológiai Kutatócsoport. A Szerves Kémia és Technológia Tanszék intenzív kapcsolatokat ápol a három budapesti gyógyszergyárral, valamint a MAL Zrt-vel.

#### **Az Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszert-tudományi Tanszék fő kutatási területei:**

- Fermentációs folyamatok up-stream és down-stream műveleteinek kutatása
- Mezőgazdasági alapanyagok és hulladékok nem élelmiszer célú hasznosításainak kutatása
- Célzott biodegradációs folyamatok és műveletek kidolgozása és alkalmazása szennyvízelvezető és tisztító rendszerekben
- Mikroba törzsek ipari célú termelésének optimalálása
- Környezet toxikológiai és remediációs kutatások
- Eukarióta sejtek osztódási ciklusának matematikai modellezése; élesztőgombák növekedésének tanulmányozása
- Szárazság, só és oxidatív stressz folyamatok növény biokémiai kutatása
- Élelmiszeranalitikai módszertani kutatások, gyorsvizsgálati módszerfejlesztések.
- Roncsolásmentes eljárások kutatása és alkalmazása biológiai rendszerek és folyamatok vizsgálatában
- Gabonakémiai és technológiai kutatások, új termékek, funkcionális élelmiszerek fejlesztése

A célszám a fenti kutatásokba enged betekintést s bár a válogatás távolról sem fedi le a BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának teljes tudományos tevékenységét, mégis átfogó képet adhat az ott folyó kutatásokról.

Keglevich György

# A mikrohullámú technika alkalmazása foszforkémiai átalakításokban

KEGLEVICH György\*

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

## 1. Bevezetés

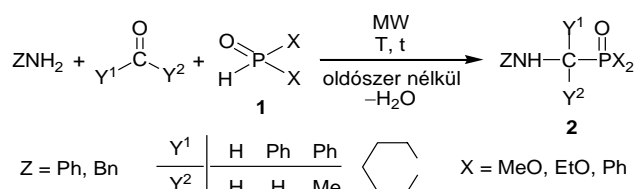
Napjainkban komoly kihívás a szerves kémikusok számára, hogy a szerves vegyipar, ezen belül a gyógyszeripar számára környezetbarát szintézismódszereket és technológiákat dolgozzanak ki. A környezetbarát kémia 12 törvénye<sup>1</sup> értelmében a következő célokat tűztük ki:

- a reakcióidők csökkentése hatékony hőközléssel
- a veszélyes oldószerek használatának mellőzése
- a fázistranszfer katalízis alkalmazása szelektív szintézisekben
- új típusú P-ligandokat tartalmazó átmeneti fém-komplexek hozzáférhetővé tétele és tesztelése katalitikus reakciókban
- szerves kémiai reakciók monitorálása optimalizálás céljából.

A fenti célok közül jelen közleményben a hatékony hőközléssel, vagyis a mikrohullámú (MW) körülmények között megvalósított szerves kémiai átalakításokkal foglalkozunk. Az elmúlt évtizedben a mikrohullámú technika alkalmazása széleskörben elterjedt.<sup>2-4</sup> A mikrohullámú besugárzást leginkább lassú reakciók gyorsítására használják. A legtöbb esetben azonban nem csak a reakciósebesség nő meg, hanem a hatékonyság és a szelektivitás is jelenősen javul. A sebességnövekedés és a hatékonyság a statisztikus eloszlás szerint jelentkező lokális túlmelegedésekre vezethető vissza. Már jelenleg is vannak ipari alkalmazások,<sup>2</sup> áttörés azonban csak az elkövetkező években várható. A mikrohullámú reakciókat – általában nagy dielektromos állandóval rendelkező – oldószerekben, vagy oldószerek alkalmazása nélkül vitelezik ki.

## 2. Eredmények és értékelés

Elsőként a Kabachnik–Fields (újabbán foszfa-Mannich) reakciót vizsgáltuk, ami aminok, oxovegyületek és >P(O)H-funkcióscsoportot tartalmazó vegyületek (**1**) – általában dialkil foszfitok – kondenzációján alapul és a legtöbb esetben  $\alpha$ -aminofoszfonát vagy valamiféle hasonló származék (általános képlettel **10** vegyület) képződéséhez vezet.<sup>5</sup> Végeztek kísérleteket mikrohullámú és oldószertmentes megvalósításokra,<sup>6-9</sup> mégis mi dolgoztunk ki elsőként egy általánosan alkalmazható eljárást.<sup>10</sup> E szerint egyszerű aminok (pl. anilin és benzilamin) aldehidek vagy ketonok (pl. formaldehid, benzaldehid, acetofenon és ciklohexanon), valamint dialkil foszfitok vagy difenilfoszfin-oxid (általános képlettel **1**) háromkomponensű kondenzációja hatékonyan megvalósítható mikrohullámú körülmények között (80–120 °C között) és oldószert alkalmazása nélkül (1. ábra).

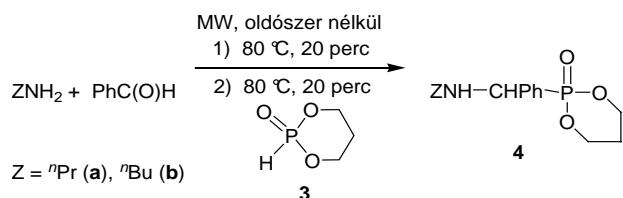


1. Ábra.

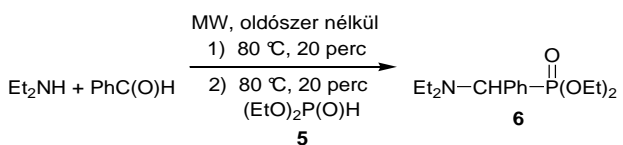
Bizonyos kombinációk esetében, különösen az acetofenon vagy a ciklohexanon, valamint a difenilfoszfin-oxid komponenseket alkalmazó kondenzációk esetében a kétlépéses megoldás tűnt célravezetőnek, amely szerint az első lépésben az amin és az oxokomponens reakciójával Schiff-bázis képződik, majd az reagál tovább a >P(O)H-reagenssel.

A termelések a 80–94% tartományba estek. Módszerünk azért tekinthető jelentősnek, mert kimutattuk, hogy a Kabachnik–Fields reakció megvalósításához semmiféle katalizátorra nincs szükség. Az irodalom ezzel szemben újabb és újabb katalizátorok, mint pl. a GaI<sub>3</sub>,<sup>11</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>12</sup> YbCl<sub>3</sub>,<sup>13</sup> CAN,<sup>14</sup> Ln(OTf)<sub>3</sub>,<sup>15</sup> Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>16,17</sup> In(OTf)<sub>3</sub>,<sup>18</sup> BiCl<sub>3</sub>,<sup>19</sup> SnI<sub>2</sub>,<sup>20</sup> InCl<sub>3</sub>,<sup>21</sup> M(OTf)<sub>n</sub> (M = Li, Mg, Al, Cu, Cl)<sup>22</sup> alkalmazására tesz javaslatot. Ráadásul azt állítják, hogy a katalizátorok alkalmazása környezetbarát. A szóbanforgó reakciókat 26–80 °C-on 20 perc – 12 óra idővel valósították meg. Az igazság ellenben az, hogy ha feleslegesen alkalmazunk katalizátorokat, akkor nem lehet zöldkémiai reakció megvalósításról beszélni.

Gyűrűs foszfit, pl. a dioxafoszforin-oxid (**3**) vagy szekunder amin, pl. dietil-amin alkalmazása mellett is a kétlépéses „one-pot” reakció-megvalósítás tűnt célravezetőnek (2. és 3. ábrák).



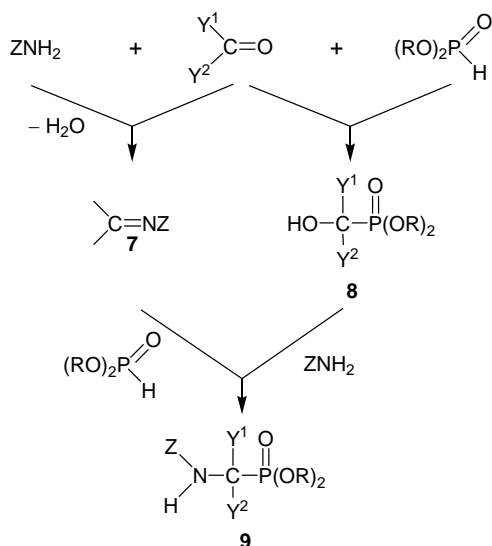
2. Ábra.



3. Ábra.

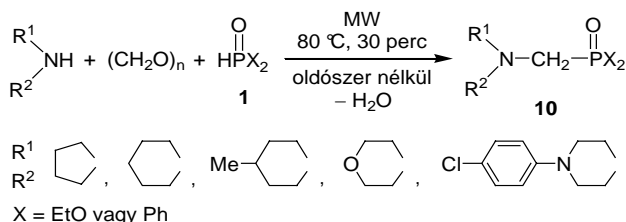
\* Főszerző. Tel.: 463-1111/5883; fax: 463-3648; e-mail: keglevich@mail.bme.hu.

Az  $\alpha$ -aminofoszfónátok (**9**) egyébként vagy az aminokból és az oxovegyületekből képződő Schiff-bázis típusú intermedieren (**7**) keresztül, vagy az oxo-komponensre történő dialkil foszfit addícióval keletkező  $\alpha$ -hidroxifoszfónát intermedieren (**8**) át képződhetnek (4. ábra).<sup>5</sup> Korábban csak kinetikai módszerekkel tanulmányozták a reakciók lefutását.<sup>5</sup> A témában kvantumkémiai számítások vannak folyamatban.

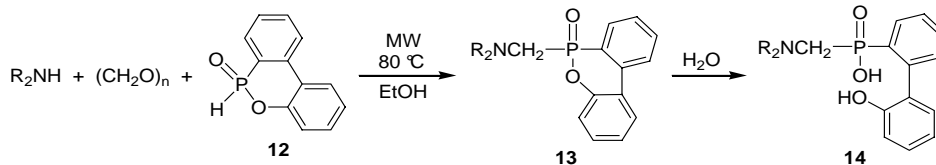


4. Ábra.

A Kabachnik–Fields reakciót N-heterociklusos egységet tartalmazó  $\alpha$ -aminofoszfónátok és  $\alpha$ -aminofoszfín-oxidok (általános képlettel **10** termékek) szintézisében is hasznosítottuk (5. ábra). Ez esetben is bevált az oldószermentes reakciómegvalósítás.<sup>23</sup>



5. Ábra.



$R^1, R^2$  mint fent

**11**

6. Ábra.

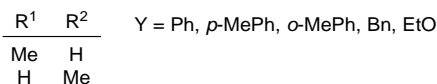
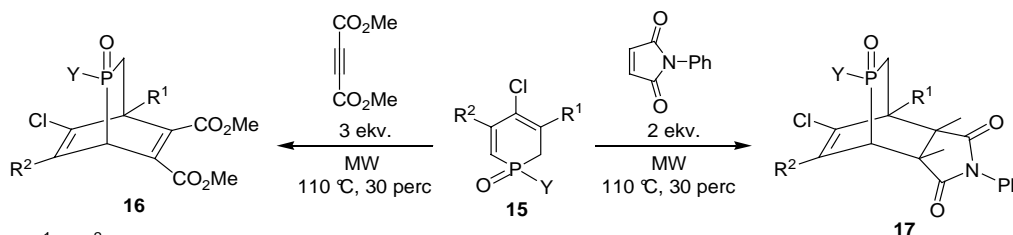
A dibenzooxafoszfórinnal (**12**) hasonló reakciójában a várt termék (**13**) heterogyűrűje a képződő víz hatására felnyílt és **14** bifenilszármazékot eredményezett (7. ábra).<sup>24</sup>

Korábbi kutatásaink során dihidrofoszfín-oxidok (**15**) és dienofilek, mint dimetilacetiléndikarboxilát vagy N-fenilmaleinimid Diels–Alder reakciójában foszfabiciklo[2.2.2]oktadiéneket (**16**) és foszfabiciklo[2.2.2]oktáneket (**7**) szintetizáltunk.<sup>25</sup> Azt tapasztaltuk, hogy mikrohullámú besugárzás és oldószermentes körülmények között –  $110^\circ C$ -on 2–3 ekvivalens dienofilt alkalmazva – a reakcióidő 25–30-ad részére csökkent (8. ábra). Ráadásul a termelések közel kvantitatívek voltak, mivel nem rontották a hatékonyságot polimerizációs mellékreakciók.<sup>26</sup>

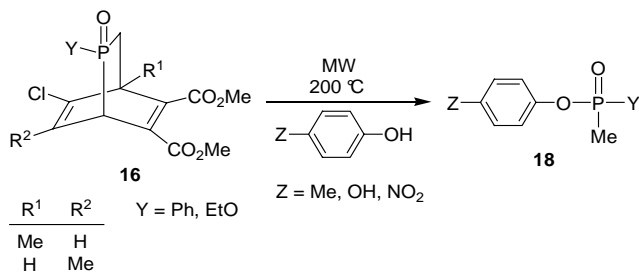
Azt tapasztaltuk, hogy ha a mikrohullámmal elősegített cikloaddíciókat oldószerekben vitelezzük ki, kvaterner ammónium só adalék jelenlétében megnövekedhet a reakciósebesség. A poláris ónium só jelenléte elősegítette a reakcióközeg energiaabszorpcióját.<sup>27</sup>

Az áthidalt vegyületek (**16** és **17**) energiaközlésre elveszíthetik az áthidaló elemüket ( $YP(O)(CH_2)$ ), amely az elegyhez előzőleg hozzáadott nukleofillel foszforilezés közben reagálhat. A korábbiakban hőközléssel vagy UV fény besugárzással váltottuk ki a fragmentációt.<sup>25</sup> Most azt tapasztaltuk, hogy ez mikrohullámú körülmények között is megvalósítható. A 9. ábrán foszfabiciklo[2.2.2]oktadiének (**16**) fenolok jelenlétében oldószer alkalmazása nélkül megvalósított fragmentáció–foszforilezési reakcióegytünetét mutatjuk be.<sup>28</sup>

7. Ábra.

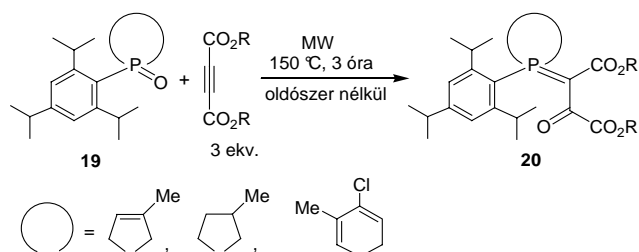


8. Ábra.



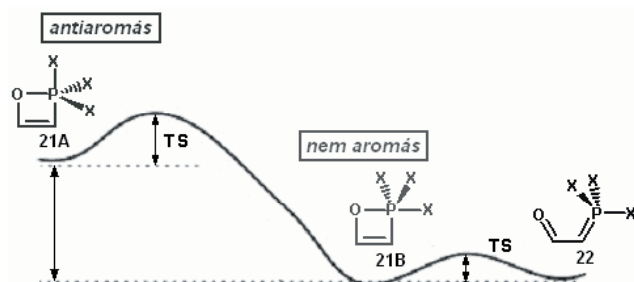
9. Ábra.

Az 1-(2,4,6-trialkylfenil) gyűrűs foszfin-oxidok (**19**) és dialkylacetyléndikarboxilát inverz Wittig-típusú reakciójában  $\beta$ -oxofoszforánok (**20**) képződtek. A reakciók lejátszódása 150 °C-on 10 napot igényelt.<sup>29</sup> Mikrohullámú körülmények között ugyanezen a hőmérsékleten 80-szoros sebességnövekedést sikerült elérni (10. ábra).<sup>30</sup> Másfelől, kis reakcióképességű szubsztitúumok (pl. 2,4,6-trimetilfenil P-heterociklusok is reakcióba léptek mikrohullámú körülmények között.<sup>30</sup>



10. Ábra.

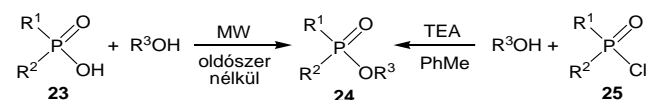
A reakciók DFT kvantumkémiai számítások szerint oxafoszfetén (**21**) intermediereken keresztül játszódhatnak le.<sup>31</sup> Az ekvatoriális oxigénatomot tartalmazó oxafoszfetén (**21A**) instabilisabb, mint az axiális oxigénnel rendelkező (**21B**), ugyanis míg az előbbi antiaromás, az utóbbi nem aromás (11. ábra). **21A** Intermediér pszeudorotációs lépéssel alakulhat át **21B** speciessé, ami azután gyűrűnyílásra  $\beta$ -oxofoszforánt (**22**) adhat.<sup>32</sup> **21B** Oxafoszfetén és **22**  $\beta$ -oxofoszforán relatív energiája az X helyettesítőtől függ. Azt tapasztaltuk, hogy X = Me, Ph, MeO, NMe<sub>2</sub> szubsztituensek esetén a nyíltláncú forma, míg X = F, Cl, CN (tehát erősen elektronvonzó helyettesítők) esetén **21B** oxafoszfetén a stabilisabb. Az elmondottak értelmében a szubsztituensek megválasztásával elvileg befolyásolható, vagyis finoman hangolható a reakció lejátszódása.<sup>33</sup>



11. Ábra.

Ismeretes, hogy a foszfinátokat (**24**) általában foszfin-sav-kloridok (**25**) alkoholokkal megvalósított észterezésével állítják elő. Megfigyelésünk szerint – mikrohullámú körülmények között – maguk a foszfin-savak (**23**) közvetlenül

is észteresíthetők alkoholokkal. A közönséges körülmények között nem megvalósítható észterezés mikrohullámú körülmények között környezetbarát szintézist tesz lehetővé (12. ábra).



12. Ábra.

Végezetül megemlíjtük, hogy alkilezési reakciókban is sikeresen alkalmaztuk a mikrohullámú technikát. Egyrészt CH savas vegyületek alkilezésében ki tudtuk váltani a fázistranszfer katalizátort mikrohullámú besugárással, aminek pozitív környezetbarát vonatkozása van.<sup>34,35</sup> Másrészt fenolszármazékok alkilezésében a bázis (pl. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) és az ónium só katalizátor jelenlétével/távollétével befolyásolni tudtuk az O- és C-alkilezés arányát ill. szelektivitását.<sup>36</sup> Más szavakkal kifejezve érdekes szinergikus hatása lehet a mikrohullámú besugárással és a fázistranszfer katalizátor együttes alkalmazásának.<sup>37</sup>

### 3. Összefoglalás

A mikrohullámú technika egy kiváló eszköz szintézisek környezetbarát módon történő megvalósítására, mert a reakcióidők lerövidülnek és a hatékonyság, valamint a szelektivitás is kedvezőbb lesz. A legtöbb esetben oldószermentes körülmények között lehet dolgozni. A mikrohullámú technika foszforkémiai átalakulásokban is előnyösen alkalmazható. Példaként a mikrohullámú körülmények között megvalósított Kabachnik–Fields (foszfa–Mannich) kondenzációt – amely esetben még a katalizátor is elhagyható –, a dihidrofoszfinin-oxidok és dienofilek Diels–Alder reakcióját, fragmentáció–foszforilezési reakcióegyütteseket, egy inverz Wittig-típusú átalakítást és foszfin-savak egyszerű észterítését mutatjuk be.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszöni a T 067679 sz. OTKA támogatást.

### Hivatkozások

- Barta, K.; Csékei, M.; Csihony, Sz.; Mehdi, H.; Horváth, I. T.; Pusztai, Z.; Vlád, G. *Magyar Kémikusok Lapja* **2000**, *55*, 173.
- Microwaves in Organic Synthesis*, Loupy, A., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- Keglevich, Gy.; Kerényi, A.; Sipos, M.; Ujj, V.; Makó, A.; Csontos, I.; Novák, T.; Bakó, P.; Greiner, I. *Per. Politechn. Chem. Eng.* **2007**, *51*, 53.
- Sallay, P.; Keglevich, Gy. *Magy. Kém. Lapja* **2006**, *61*, 13.
- Cherkasov, R. A.; Galkin, V. I. *Usp. Khim.* **1998**, 940.
- Ranu, B.C.; Hajra, A. *Green Chem.* **2002**, *4*, 551.
- Kabachnik, M. M.; Zobnina, E. V.; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2005**, 1393.
- Mu, X.-J.; Lei, M.-Y.; Zou, J.-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1125.
- Zahouily, M.; Elmakssoudi, A.; Mezdar, A.; Rayadh, A.; Sebti, S. *J. Chem. Res.* **2005**, 324.
- Keglevich, Gy.; Szekrényi, A. *Lett. Org. Chem.* **2008**, nyomdában.



11. Sun, P.; Hu, Z.; Huang, Z. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4293.
12. Wu, J.; Sun, W.; Wang, W.-Z.; Xiu, H.-G. *Chinese J. Chem.* **2006**, *24*, 1054.
13. Lee, S.; Park, J. H.; Kang, J.; Lee, J. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1698.
14. Ravinder, K.; Vijender Reddy, A.; Krishnaiah, P.; Venkataramana, G.; Niranjana Reddy, V. L.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1677.
15. Lee, S.; Lee, J. K.; Song, C. E.; Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 667.
16. Bhagat, S.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1263.
17. Wu, J.; Sun, W.; Xia, H.-G.; Sun, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1663.
18. Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A.; Maiti, D. K. *J. Mol. Catal. A*, **2004**, *210*, 53.
19. Zhan, Z.-P.; Li, J.-P. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2501.
20. Xu, F.; Luo, Y.; Deng, M.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
21. Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.
22. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. *Synthesis* **2004**, 2692.
23. Prauda, I.; Greiner, I.; Ludányi, K.; Keglevich, Gy. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 317.
24. Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Sipos, M.; Ludányi, K.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 207.
25. Keglevich, Gy.; Szelke, H.; Kovács, J. *Current Org. Synth.* **2004**, *1*, 377.
26. Keglevich, Gy.; Dudás, E. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3191.
27. Hohmann, E.; Keglevich, Gy.; Greiner, I. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2007**, *182*, 2351.
28. Keglevich, Gy.; Szekrényi, A.; Kovács, R.; Grün, A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2008**, nyomdában.
29. Keglevich, Gy.; Forintos, H.; Körtvélyesi, T. *Current Org. Chem.* **2004**, *8*, 1245.
30. Keglevich, Gy.; Dudás, E.; Sipos, M.; Lengyel, D.; Ludányi, K. *Synthesis*, **2006**, 1365.
31. Keglevich, Gy.; Körtvélyesi, T.; Ujvári, A.; Dudás, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2497.
32. Mucsi, Z.; Hermeicz, I.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G.; Keglevich, Gy. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1868.
33. Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G.; Novák, T.; Keglevich, Gy. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1759.
34. Keglevich, Gy.; Novák, T.; Vida, L.; Greiner, I. *Green Chem.* **2006**, *8*, 1073.
35. Keglevich, Gy.; Majrik, K.; Vida, L.; Greiner, I. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 224.
36. Keglevich, Gy.; Bálint, E.; Karsai, É.; Grün, A.; Bálint, M.; Greiner, I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5039.
37. Keglevich, Gy. *The [Oxford] Handbook of Green Chemistry: From Molecular Design to Process Scale-up*, Oxford University Press, 2008, közlés alatt.

### The application of the microwave technique in organophosphorus synthesis

The microwave technique is an excellent tool in carrying out organic syntheses under environmentally-friendly conditions. Generally, the reaction time become much shorter and the efficiency, as well as the selectivity increases. In most cases solventless conditions can be used. The microwave technique offers advantages also in organophosphorus chemistry. The Kabachnik–Fields (phospha–Mannich) condensation of amines, oxo-compounds and >P(O)H species affording  $\alpha$ -aminophosphates or  $\alpha$ -aminophosphine oxides may be typically carried out under solvent-free and microwave conditions. We observed that there is no need for a catalyst. Further examples comprise the Diels–Alder reaction of 1,2-dihydrophosphinine oxides and dienophiles, as well as fragmentation-related phosphorylations utilizing the

bridged phosphabicyclo[2.2.2]octene oxides obtained in the [4+2] cycloadditions. Under microwave conditions, the above transformations became more clear-cut as the polymerization side-reactions were suppressed. In the microwave promoted inverse Wittig-type reaction of 1-(2,4,6-trialkylphenyl) cyclic phosphine oxides and dialkyl acetylenedicarboxylate giving rise to  $\beta$ -oxophosphoranes the considerable increase in the rate is noteworthy. Moreover, model compounds of low reactivity can also be involved in the reaction of novel type. Finally, phosphinic acids could be esterified by simple alcohols under microwave irradiation that is otherwise impossible. In summary, either known chemical transformations can be carried out in a faster and a more efficient way, or reactions otherwise impossible can be accomplished under microwave conditions.

# Miért és hogyan szintetizálunk természetes eredetű anyagokat?

SZÁNTAY Csaba\*

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67, Magyarország

MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport 1521 Budapest, Szent Gellért tér 4, Magyarország

## 1. Bevezetés

Kutató együttesünk (MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport KKI, BME Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék) egyik fontos feladata biológiailag hatékony, potenciálisan a gyógyszeriparban vagy pedig az agrárgazdaságban is felhasználható vegyületek szintézise.

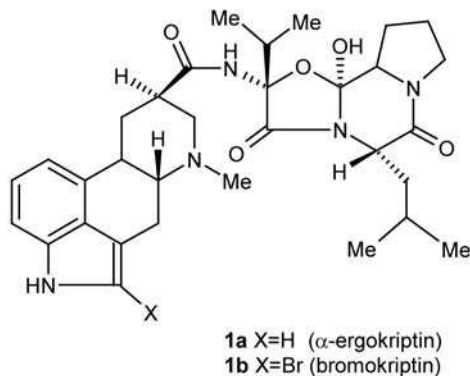
A szintézisek célja:

- a természetben csak kis mennyiségben előforduló és így csak jelentős költségráfordítással nyerhető termékek (pl. rovarhormonok) izolálásánál gazdaságosabb, szintetikus előállítás
- a természetes anyagok szerkezetének modifikálása révén azoknál hatékonyabb vagy előnyösebb biológiai profillal rendelkező vegyületek képzése, beleértve olyan származékokat is, amelyek csak totálszintézissel érhetők el kellő mennyiségben, és így lehetőségünk nyílik a szerkezet-hatás összefüggések széleskörű tanulmányozására.

Az alábbiakban egy-két kiragadott példával szeretném illusztrálni a leírtakat.

### 2.1. Ergot alkaloidok és LSD

Az anyarozs vagy ergot az erő rozskaláson növekvő, többnyire feketés lila képződmény, amelyet a *Claviceps purpurea* tömlőgombákkal történő fertőzés hoz létre. A gombák metabolizmusának termékeiként az anyarozs számos indol vázas alkaloidot tartalmaz, amelyek rendkívül erős biológiai hatással rendelkeznek. A Richter Gedeon Gyógyszergyár hosszú évek óta jelentős exportot bonyolít le az  $\alpha$ -ergokriptinből (**1a**) és félszintetikus származékából, a bromokriptinből (**1b**). E vegyületek általunk kidolgozott gazdaságos totálszintézisét szabadalmaztattuk és a *Magyar Kémiai Folyóirat* egyik korábbi számában<sup>1</sup> ismertettük.



\*e-mail: szantay@mail.bme.hu

Az anyarozs alkaloidokkal kapcsolatos úttörő kutatások a svájci Sandoz gyógyszergyárban folytak a múlt század első felétől kezdve, Albert Hoffmann vezetésével. 1943-ban Hoffmann állította elő és ki is próbálta a lizergsav dietilamidjának (az LSD-nek) hatását. Miután elfogyasztott 250 mikrogramm (!) LSD-t, óvatosságból megkérte egyik fiatalabb kollégáját, hogy kísérje őt haza. Mindketten együtt, kerékpáron tették meg az utat. Hoffmann úgy érezte, hogy az idő lelassult és órákig tartott, amíg megtették az amúgy alig 15 percet igénybevevő távolságot. Az őt kísérő kollégája pedig természetesen – csak a megszokott negyed órát érzékelte. Hazatérve úgy érezte, hogy színes, groteszk maszkok veszik körül. Izomfeszültséget érzett, alternáló paralízist, amelynek során úgy tűnt, mintha a feje, a végtagjai mind-mind ólomból lettek volna. Azóta tudjuk, hogy az ilyen típusú hatás 14-20 órát szokott tartani. Másnap reggel frissen ébredt, tiszta fejjel emlékezett a történetekre, úgy, mintha ő csak egy kívülálló, független megfigyelő lett volna az előző napon. Mindezekről a tapasztalatokról – lévén fegyelmezett ipari kutató – csak harminc évvel később számolt be az irodalomban.

Egyik jó barátom, Galántay Jenő vegyész mérnök, akivel együtt jártam gimnáziumba, majd a Műegyetemre is, 1956-ban elhagyta a Gyógyszerkutatót és hazánkat, s további munkáját Svájcban a Sandoz vállalatnál folytatta. Ő számolt be nekem személyesen arról, hogy ő maga is kipróbálta az LSD-t egy szállodai szobában. Azt észlelte, hogy az egyik festményt nem pontosan függőlegesen akasztották fel a falra. Ez az apró eltérés, ez e megdöbbentő látvány borzasztóan irritálta, rendkívül nyugtalan lett, és ez a zaklatott idegállapot mindaddig tartott, míg ő maga meg nem igazította a keretet.

Egyetlen más anyag sem produkál olyan különleges lélektani hatásokat, mint az LSD. Egy vízcsep csöpögése például néha ágyúlövések sorozataként hangzik. Érzékszerveink keresztveződhetnek, így színek *hangját*, egy hang *illatát* stb. érzékelhetjük. Az idő lelassulhat (l. fentebb) a másodpercek óráknak tűnnek avagy teljesen megáll az idő, ami roppant ijesztő és megrázó élmény lehet.

Beszámoltak mások arról is, hogy egyes említett jelenségek az „utazás” után hetekkel, sőt hónapokkal is jelentkezhetnek.

Mindezen hatások mechanizmusa ma még ismeretlen. *Miután az említett élmények nem követhetők állat kísérletekkel, rendkívüli kihívást jelent a további vizsgálatok folytatása.* A hatvanas évektől kezdve igen erős hatósági tilalmak korlátozzák az LSD-vel történő kísérleteket embereken, a

további előrelépéshez e tilalmak enyhítése szükségeltetik. Ebben az évben (2008) svájci kutatók folyamodtak engedélyért a további humán kísérletek folytatásához,<sup>2</sup> amit valószínűleg meg is kapnak.

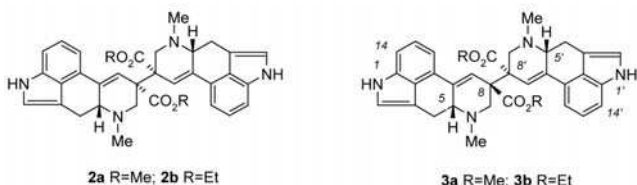
Úgy tűnik, hogy az LSD a preszinaptikus szerotonin receptoron hat, gátolva a neurotranszmitterként funkcionáló szerotonin felszabadulását.

Az 1960-as évek közepéig a Sandoz gyár ingyenes mintákkal látta el az érdeklődő kutatókat, de a kábítószer-szerű mellékhatások nyilvánosságra kerülésével és az ezzel járó hatósági korlátozások után a regisztrált vizsgálatok száma 70-ről 6-ra csökkent. A további kutatásokat majdnem teljesen leállították világszerte. Ennek ellenére azóta is mintegy 1000 klinikai közlemény jelent meg a kb. 40.000 pácienssel végzett LSD kísérletekről.

A pszichoterápiában olyan tudatalatti emlékeket sikerült felszínre hozni a szer segítségével, amelyek a normál terápia alkalmazása során a tudatalatti régiókban maradtak. Ez egy másik, nagyon pozitív példa az egyébként igen nehezen kezelhető „emberkerülő” lelki betegek kedvező válaszára az LSD terápia során.

A fentiek alátámasztják a struktúra-aktivitás összefüggésekkel kapcsolatos további vizsgálatok folytatásának szükségességét a tárgyalt területeken.

Kémiai munkánk során a lizergsav észterek érdekes dimerizációját figyeltük meg,<sup>3</sup> amelynek eredményeként a **2** és **3** szerkezetű vegyület képződött. Figyelemreméltó, hogy a vegyület típusnak több mint 70 éve tartó tanulmányozása során ezt a reakciót még nem realizálták, vagy ha igen, legalábbis nem írták le.



Korábban már tudósítottak arról, hogy a lizergsav és származékai könnyen epimerizálhatók a 8-as szénatomon, ezért nagyon valószínűnek tűnt, hogy metil és etil észter is hasonlóan fog viselkedni. Meglepő módon az utóbbi vegyületek néhány órán át metanolban történő főzése során egy váratlan dimerizáció következett be, és két új szerkezetű sztereoizomer képződött közel azonos mennyiségben. Az általunk vizsgált termékek közül csak a metil- és etil-észterrel lehetett ezt az átalakulást megvalósítani. Javaslatot tettünk e különös reakció gyökönös jellegű mechanizmusára is.

Kutattunk hasonló struktúrák után a *Cambridge Structural Database*-ben is, de ilyen típusú vegyületekre – a hídfőben nagy térkitöltésű észter csoporttal – nem leltünk.

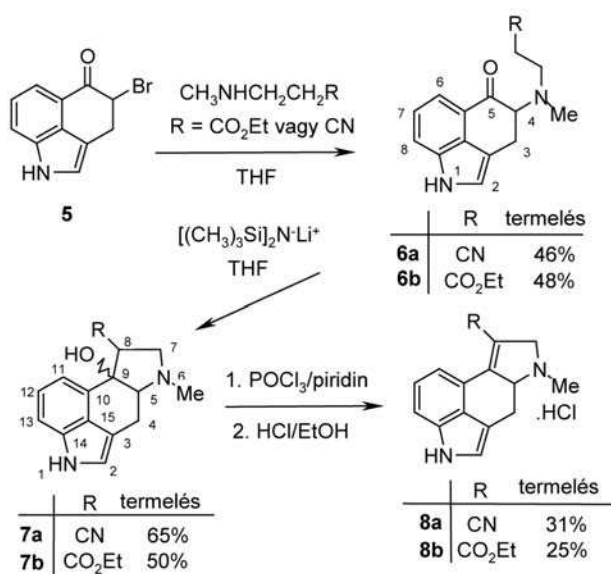
## 2.2. Az utolsó, még nem szintetizált Clavine típusú ergot alkaloid előállítás

A Sandoz gyár kutatócsoportja izolálta az *Ipomea hildebrandtii* magjából a cycloclavin (**4**) nevű alkaloidot,

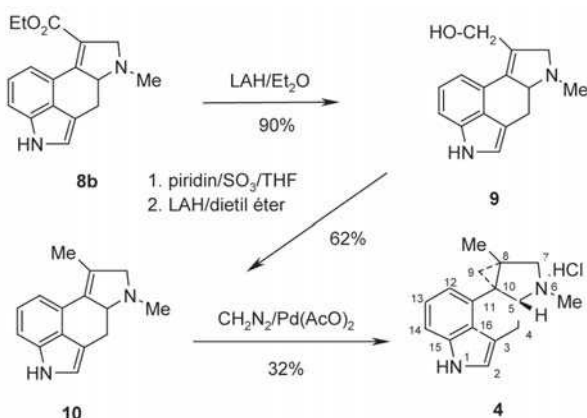
amelynek szintézise nem volt megtalálható az irodalomban. Valószínűleg a szokatlanul zsúfolt környezetben található ciklopropán gyűrű kialakításának nehézségei rettentették vissza a vállalkozó kedvű kutatókat a küzdelemtől, vagy pedig menetközben adták fel próbálkozásaitak.

E gyűrűrendszer kialakítását mi is először a jól bevált, klasszikus úton kíséreltük meg, vagyis a 8,9 kettős kötésre karbén addíciójával kívántuk a háromtagú gyűrűt kialakítani, de számos próbálkozásunk sokáig teljesen eredménytelen maradt.

A sikert végül is az alábbi lépésekkel értük el.<sup>4</sup> Az általunk korábban leírt **5** bróm-ke-ton alkilezése 3-metil-propionsavnitrilrel vagy a megfelelő észterrel szolgáltatta a szükséges intermediereket (**6a**, **6b**), amelyeknek nagyfokú érzékenysége miatt azonnali továbbalakításukra volt szükség.



Végül is a siker édes ízét a feleslegben alkalmazott lítium bis(trimetilszilil)amid (THF, -78 °C) alkalmazása szolgáltatta. Az intramolekuláris Reformatsky reakción keresztül két lehetséges diasztereomer (**7a**, **7b**) képződött, amelyeknek szétválasztása teljesen felesleges, hiszen a releváns aszimmetriacentrumot amúgy is el akarjuk tüntetni a víz elemeinek eltávolítása útján (**8a**, **8b**).





További lépések a **8b** észter származékból történtek; az etoxikarbonil csoport két lépésben (a **9** alkoholon keresztül) metil csoporttá történő redukciója révén, amely reakció a **10** vegyületet szolgáltatta. Sok sikertelen próbálkozás után a diazometán/palládium-acetát rendszer nyújtotta a kívánt **4** alkaloidot. Fontos megjegyezni, hogy palládium acetát jelenléte nélkül semmiféle reakciótermék sem keletkezik (!).

### Epilogus

Egyik régi, sikeres sláger így oktatót a sok-sok szöveg után: „*Mi ebből a tanulság? Abszolúte semmi!*”, ámde néhány strófiával később „*Mi ebből a tanulság? Akad azért bőven!*”. Azt hiszem, hogy én az utóbbi variációval szimpatizálnék. A szerves szintetikus munka mai elméleti tudásunk mellett is számos meglepetéssel és sok figyelemreméltó tanulsággal szolgál.

Az egyik neves folyóirat<sup>5</sup> különszámot áldozott a kudarcot vallott, félbehagyott és annak idején nem közölt szintézis-próbálkozások publikálására. Ebből az áttekintésből rengeteget lehet tanulni. Néha többet, mint a sikeres utakból.

Egyik nagy amerikai gyógyszergyárban meghívásukra tartott előadásom után meglátogattam könyvtáruk (az információs részleget), ahol a szintetikus kémiával foglalkozó vegyész kutató a témakezdés előtt megrendelhetette az „*up today*” irodalmazást. Kezdeti irigységem azonban elpárolgott, amint realizáltam, hogy ez valóban segítség ugyan, de az új utak megtalálásában csak marginális

### Why and how to synthesize natural products?

Psychomimetic drugs are characterized by the fact that they affect thought, perception and mood without causing marked psychomotor stimulation or depression. The effects of LSD depend to a large degree on the social situation in which the drug is taken. It produces psychic effects over 12-20 hours. The LSD psychosis is characterized by thought disturbances which are chaotic and unpredictable. Reported feelings of well being following the use of LSD sparked interest in the drug's psychotherapeutic properties. Less materialism, greater calm, a tendency not to take themselves too seriously, and enhanced understanding both of self and others was reported for users. All the above facts stimulated our chemical work in that area.

jelentőségű a mai számítógépes világban, sőt még szellemi lustasághoz is vezethet.

*Mi ebből a tanulság?* Az, hogy a tárgyalt tudományos-ipari terület is azok közé tartozik, amelyeken relatív anyagi szegénységünk ellenére sem feltétlenül kell leszakadnunk a világ élvonalától.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond az OTKA alapítványnak (K 75705) a munkacsoport támogatásáért.

### Hivatkozások

1. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Magyar Kémia Folyóirat* **2005**, *111*, 7-11.
2. *Természet Világa*, **2007**, *138*, 465 (www.rsc.org. 2007. július 16.)
3. Moldvai, I.; Gács-Baitz, E.; Temesvári-Major, E.; Russo, L.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Szárics, É.; Kardos, J.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1075-1094.
4. Incze, M.; Dörnyei, G.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Egyed, O.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2924-2929.
5. Sierra, M. A.; Torre, M. C. *Angewandte Chemie* **2000**, *39*, 1538-1559.

Dimer isomer mixtures (**2a**, **2b**), characterized by a bridgehead bond were obtained from (+)-lysergic acid methyl or ethyl ester in a solution of methanol or ethanol. The isomers were separated, and their structures were determined by detailed physical measurements. The last so far not yet synthesized member of the Clavine alkaloid family, cycloclavine has been prepared.

Starting from 4-bromo-Uhle's keton (**5**) via an alkylation step using ethyl 3-methylamino-propionate followed by intramolecular aldol condensation, transformation of the ester group into methyl group, finally cyclopropanation of the 8,9 double bond resulted in a six step total synthesis of racemic cycloclavine (**4**). The question put in the title is also answered.

# Kutatások az MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoportban

NOVÁK Lajos,\* TÓTH Flórián és KALÁUS György\*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport

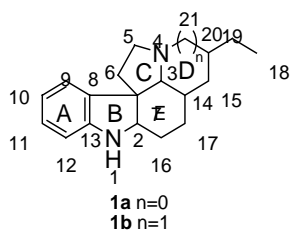
1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.

## 1. Bevezetés

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoportban az alkaloidkémiai, gyógyszerkémiai és szintetikus szerves kémiai kutatások (eburnán-, aszpidoszpermán- és pszeudoaszpidoszpermán-vázás alkaloidok és rokonvegyületeik előállítása, a galantamin új, racionális szintézise, valamint a várhatóan biológiailag aktív vindolin származékok kiépítése, új a szerotonin rendszert kedvezően befolyásoló indol-, izokinolin- és kinolin-vázás vegyületek előállítása), természetes anyagok, vagy azok analogonjainak (juvenil hormonok, feromonok, lipoxigenáz enzimgátlók) szintézise, ill. a modern kémiai módszerek, enzimmatalizált reakciók, szigmatróp átrendeződések tanulmányozása, nitrogéntartalmú királis makrociklusok felépítése és hasznosítása képezik a kutatások fő irányait. Közleményünkben a felsorolt kutatási területekből háromban elért újabb eredményekről számolunk be.

## 2. Az ibofillidin alkaloidok szintézise

Az indolalkaloidok vázát a nagyfokú változatosság jellemzi. Az 1980-as évek elején a *Tabernaemontana* fajokból hat új pentaciklusos ibofillidin-vázás (**1a**) alkaloidot izoláltak. Ezen alkaloidok biogenetikailag a pszeudo ( $\Psi$ )-aszpidoszpermán-vázás (**1b**) alkaloidok csoportjába sorolhatók, de a pentaciklusos vázból hiányzik a C-21-es szénatom, mely öttagú D-gyűrű kialakulásához vezet, szemben a  $\Psi$ -aszpidoszperma alkaloidokban



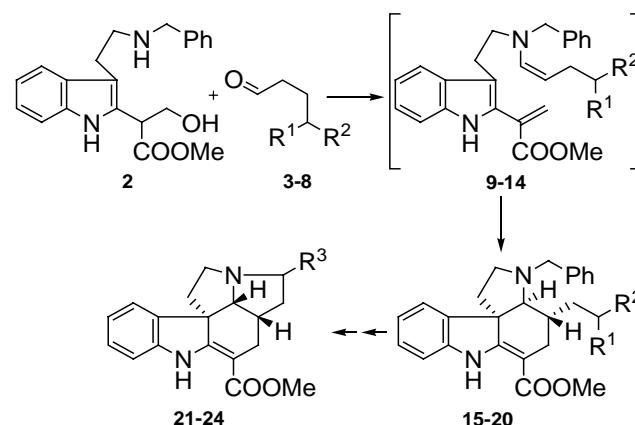
1. Ábra.

található hattagú D gyűrűvel (1. Ábra).<sup>1</sup> Az aszpidoszperma- és a  $\Psi$ -aszpidoszperma alkaloidok kutatása mellett kisebb figyelem irányul az ibofillidin alkaloidok felépítésére, ezért munkánk során célul tűztük ki ezen családba tartozó alkaloidok előállítását.

### 2.1. Célkitűzéseink

A korábbiakban szerzett tapasztalataink reális esélyt adtak céljaink megvalósításához. A konvergens szintéziseink

kulcsintermedierjével a maskírozott akrilészter funkciót tartalmazó triptamin származékot (**2**)<sup>2</sup> választottuk, melyet a kutatócsoportunkban korábban már sikeresen alkalmaztunk számos alkaloid, vagy alkaloidszerű molekula előállításánál.<sup>2-10</sup>



2. Ábra.

Az indolvázás szubsztrát reakciópartnerével olyan aldehideket (**3**  $R^1=OTBDMS$ ,  $R^2=H$ , **4**  $R^1+R^2=COOEt$ , **5**  $R^1=OTBDMS$ ,  $R^2=Et$ , **6**  $R^1=O$ ,  $R^2=Et$ , **7**  $R^1=Br$ ,  $R^2=CH(OTBDMS)Me$ , **8**  $R^1=OAc$ ,  $R^2=CH_2COOMe$ ) kívántunk alkalmazni, melyek felhasználásával a biomimetikus utat követve, szekodin-típusú intermediereken (**9-14**) keresztül, intramolekuláris [4+2] cikloaddíciós reakciókban tetraciklusos vegyületeket (**15-20**) szolgáltatnak.<sup>11</sup> A katalitikus debenzilezést követően a D-szeko-intermedierek elképzeléseink szerint, néhány lépésben a várt pentaciklusos alkaloidokká alakíthatók ( $R^3=H$ , dezetilibofillidin (**21**),<sup>12</sup>  $R^3=\alpha-Et$ , ibofillidin (**22a**),<sup>12,13</sup>  $R^3=\beta-Et$ , 20-epiibofillidin (**22b**),<sup>12</sup>  $R^3=\alpha-CH(OH)Me$ , 19-hidroxiibofillidin (**23a**),<sup>14</sup>  $R^3=\beta-CH(OH)Me$ , 19-hidroxi-20-epiibofillidin (**23b**),<sup>14</sup>  $R^3=\beta-CH_2CH_2OH$ , 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**)<sup>14</sup> (2. Ábra).

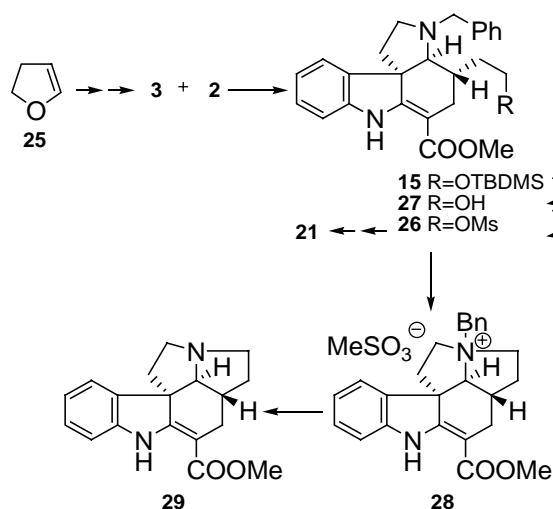
### 2.2. A dezetilibofillidin (21) új szintézisei

Munkánk során elsőként a dezetilibofillidin (**21**) szintézisét valósítottuk meg.<sup>15,16</sup> Az indolvázás kulcsmolekula (**2**) reakciópartnerével a 4-(*tert*-butil-dimetilszilaniloxi)-butiraldehidet (**3**) választottuk. A reakciópartner a 2,3-dihydrofuránból (**25**), mint potenciális aldehidből építettük ki. Miután kezünkben volt a **2** és a **3** aldehid, adottak voltak a feltételek a tervezett szintézis megvalósításához. Elképzelésünk szerint az alkalmasan megválasztott

\* N.L. Tel.: 463-2207; fax: 463-3227; e-mail: lnovak@mail.bme.hu

\* K.Gy. Tel.: 463-1285; fax: 463-3227; e-mail: kalaus@mail.bme.hu

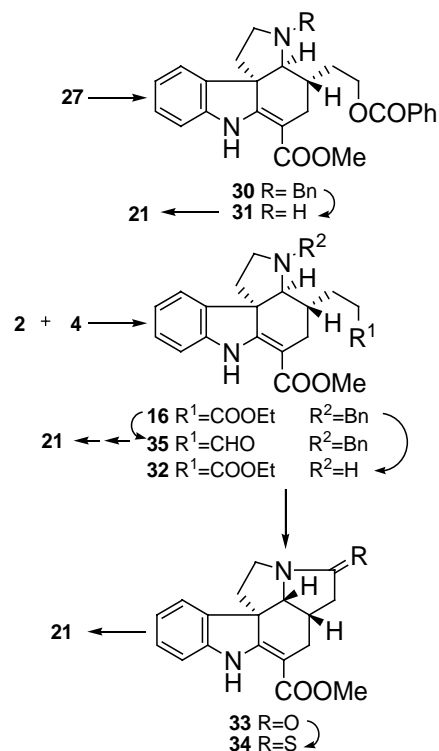
reakciókörülmények között a **2** a reakciópartnerrel (**3**) először enamint képez, majd a melegítés hatására vízkilépéssel kialakuló dién szerkezeti résszel (**9**) intramolekuláris [4+2] cikloaddíciós reakcióban a **15** tetraciklusos észter eredményezi. A reakciót toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva végeztük el, amikor is a várakozásunknak megfelelően, stratégiánk racionalitásának bizonyítékaként a **15** molekulát sikerült jó termeléssel elkülönítenünk. Az ibofillidin alkaloidokra jellemző pirrolidin D-gyűrűt intramolekuláris alkilezéssel kívántuk kiépíteni, ezért előállítottuk a **26** mezilátot (**15** → **27** → **26**), melyet tetrahydrofuranban 4 órán keresztül forralva kvaterner sóvá (**28**) alakítottunk. A só (**28**) katalitikus debenzilezése után jó termeléssel nyertük a 3-epidezetilibofillidint (**29**).



3. Ábra. A 3-epidezetilibofillidin szintézise.

A **29** vegyületben lévő D-E *transz* gyűrűkapcsolatot az irodalomban eddig csak egy esetben írták le.<sup>17</sup> A 80-as évek közepéig még a létét is megkérdőjelezték, mivel a természetből addig csak olyan vegyületeket izoláltak, melyekben a D-E gyűrűkapcsolat *cisz* volt. A pentaciklusos só (**28**) keletkezése a kinetikus kontroll érvényesülésével magyarázható, ugyanis képződésének a rövid reakcióidő kedvez. Abban az esetben, ha a **26**-ot tetrahydrofuranban 48 órán keresztül forraltuk, majd a benzil-csoportot eltávolítottuk, akkor a termodinamikailag stabilisabb terméket, a dezetilibofillidint (**21**) izoláltuk a folyamat végén (3. Ábra).

Tovább vizsgálva az intramolekuláris ciklizációs reakciókat, előállítottuk a **27** alkohol benzoát észterét (**30**) is, melyet katalitikusan debenzilezve, majd a szekunder amint (**31**) toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva, a reakcióelegyből egyedüli termékként a dezetilibofillidint (**21**) sikerült izolálnunk. Kísérleteinket folytatva, a dezetilibofillidin (**21**) előállítását elvégeztük az irodalomban ismert,<sup>15</sup> de más szintézisstratégiával felépített laktámon (**33**) keresztül is. A **2** triptamin-származékot etil 4-oxobutanoáttal (**4**) reagáltattuk *p*-toluolszulfonsav monohidrát katalitikus mennyiségének a jelenlétében, toluolban forralva, termékként a **16** diésztert különítettük el. A benzil-csoport hidrogenolízissal történő eltávolítását követően a szekunder-amint (**32**) jó hozammal

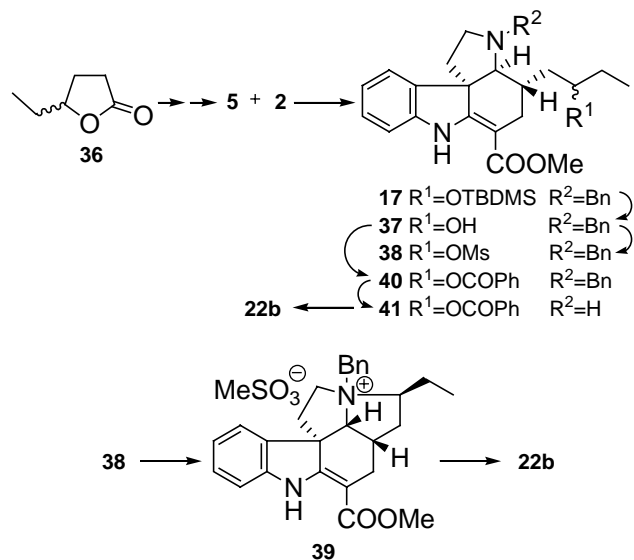


4. Ábra A dezetilibofillidin szintézise.

alakítottuk át a **33** laktámmá. A **33** foszfor(V)-szulfiddal a **34** tiolaktámmá alakítható, melynek Raney-nikkelrel megvalósított redukciójával nyertük a **21** alkaloidot. Abban az esetben ha a **16** diésztert először DIBAL-H-val a **35** aldehiddé alakítottuk, akkor a katalitikus hidrogenolízis körülményei között lejátszódó epimerizációs, ciklizációs és telítési lépésekben szintén a **21**-hez jutottunk el (4. Ábra).

### 2.3. Az ibofillidin ( **22a** ) és a 20-epiibofillidin ( **22b** ) új szintézise

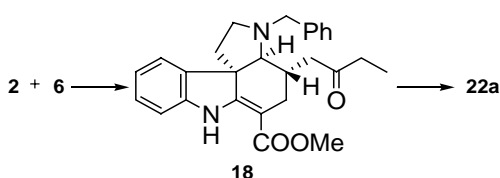
A dezetilibofillidin (**21**) szintézise során szerzett tapasztalatokat felhasználva egyszerű, konvergens



5. Ábra A 20-epiibofillidin szintézise.

reakcióutat dolgoztunk ki az ibofillidin (**22a**) és epimerjének a 20-epiibofillidinnek (**22b**) az előállítására is.<sup>18,19</sup> A reakciópartnerként alkalmazott aldehidet (**5**)  $\gamma$ -kapolaktonból (**36**) építettük ki. A korábbiakban alkalmazott szintézisstratégiát követve az **5** aldehidet a **2** triptamin-származékkal reagáltattuk toluolban, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva. A reakcióelegyből egy termék (**17**) izolálható, mely a várt szerkezetűnek bizonyult.

A **17**-et két lépésben (**17**→**37**→**38**) mezil-észterre (**38**) alakítottuk, melyből tetrahydrofuranban 72 óráig forralva a **39** kvaterner sőt nyertük termékként. Zárólépésként a benzil-csoportot eltávolítva nyertük a 20-epiibofillidint (**22b**). A C3-as szénatomon bekövetkező epimerizáció<sup>20</sup> ebben az esetben is a hosszú forralási idővel magyarázható. Az intramolekuláris alkilezési reakciót a benzoiloxi-csoportot tartalmazó molekula (**41**) esetében is vizsgáltuk. A **37** alkoholból két lépésben állítottuk elő a szekunder-amint (**37**→**40**→**41**), melyből dimetilformamidban, kálium-jodid katalizálta reakcióban forralva, teljes epimerizációval kísért<sup>20</sup> gyűrűzárás után nyertük a várt alkaloidot, a 20-epiibofillidint (**22b**). (5. Ábra).



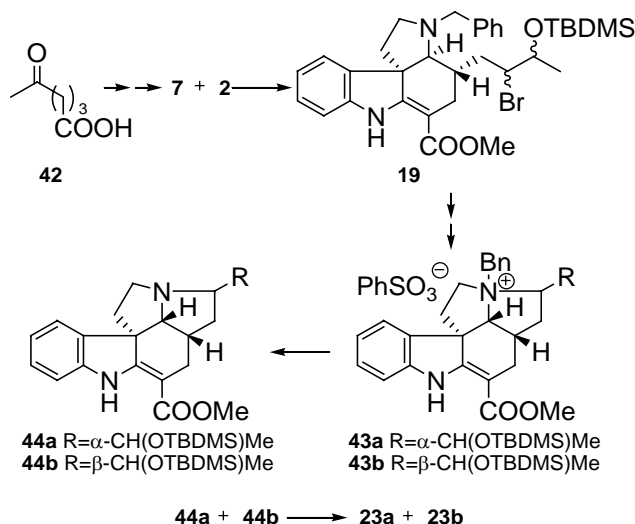
6. Ábra. Az ibofillidin szintézise.

Egy másik szintézisváltozatban reakciópartnerként a 4-oxohexanalt (**6**) alkalmazva és a reakciót a már korábban leírtak szerint elvégezve nyertük a **18** aminoketont, melynek egylépésben metanolban, csontszénas palládium katalizátor jelenlétében szobahőfokon megvalósított debenzilési, epimerizációs, ciklizációs és telítési reakciója az ibofillidinhez (**22a**) vezetett el (6. Ábra).

#### 2.4 A 19-hidroxiibofillidin (**23a**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidin (**23b**) első szintézise

Az előzőekben bemutatott eredményes szintézisstratégiánk alapján a 19-hidroxiibofillidin (**23a**) és epimerjének (**23b**) előállítása is megvalósítást nyert.<sup>21</sup> A **2** reakciópartneréül a **7** aldehidet választottuk, melyet az 5-oxohexánsavból (**42**) építettünk ki. Az aldehid (**7**) és a triptamin-származék (**2**) reakciója során a szekodin-típusú intermedieren (**13**) keresztül alakult ki a várt tetraciklusos észter (**19**).

Folytatásként a pentaciklusos váz D-gyűrűjét építettük ki. Az alkilezési reakcióban a kevésbé reaktív bróm helyett *p*-toluolszulfoniloxi-csoportot alkalmaztunk. Az átalakítást ezüst-toziláttal acetonitrilben forralva végeztük el. Az alkalmazott reakciókörülmények között megtörtént a bróm → toziloxi csoport cseréje és egyúttal végbement a gyűrűzárás is, ami a pentaciklusos sókeveréket (**43a** és **43b**) eredményezte. A továbbiakban a reakcióban keletkező diasztereomer sókeveréket izolálás nélkül katalitikusan debenzileztük, amikor is a védett alkoholok epimerjeinek (**44a** és **44b**) 1:1 arányú keverékét nyertük. A szintézissor zárólépésében a szilil-éterek keverékének a hidrolízisével (**44a**+**44b**→**23a**+**23b**), majd az izomerek elválasztásával a

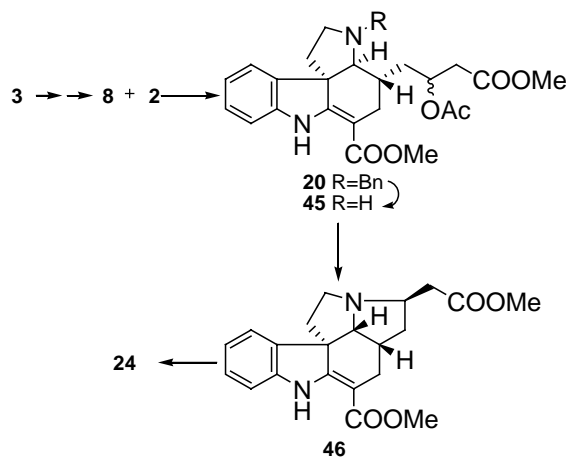


7. Ábra. A 19-hidroxiibofillidin és a 19-hidroxi-20-epiibofillidin szintézise.

19-hidroxiibofillidint (**23a**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidint (**23b**) kaptuk termékként. (7. Ábra).

#### 2.5 A 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**) első szintézise

A sikerrel alkalmazott szintézisstratégiánkat kiterjesztettük a váz D-gyűrűjén (2-hidroxietyl)-oldalláncot hordozó alkaloid, a 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**) előállítására is. A reaktáns (**8**) a dezetilibofillidin (**21**) szintézisének már alkalmazott 4-(*tert*-butil-dimetilszilanoloxi)butirald ehidből (**8**) építettük ki néhány lépésben. Az indolvasz szubsztrát (**2**) és az aldehid (**8**) gyümölcsözőnek ígérkező



8. Ábra. A 18-hidroxi-20-epiibofillidin szintézise.

reakcióját forrásban lévő toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében hajtottuk végre. Várakozásunknak megfelelően a reakcióban csak egy termék (**20**) keletkezett, mely a várt szerkezetűnek bizonyult. A **20** molekuláról a benzil-csoport eltávolítását követően, az intramolekuláris alkilezési reakcióban (**45**→**46**) az ibofillidin-váz kiépítése jó termeléssel volt megvalósítható. A szintézissor befejezésként a **46** D-gyűrűjén lévő észter-csoport regioszelektív redukciójával sikeresen jutottunk el a célként megjelölt pentaciklusos alkaloidhoz (**24**).<sup>22</sup> (8. Ábra)



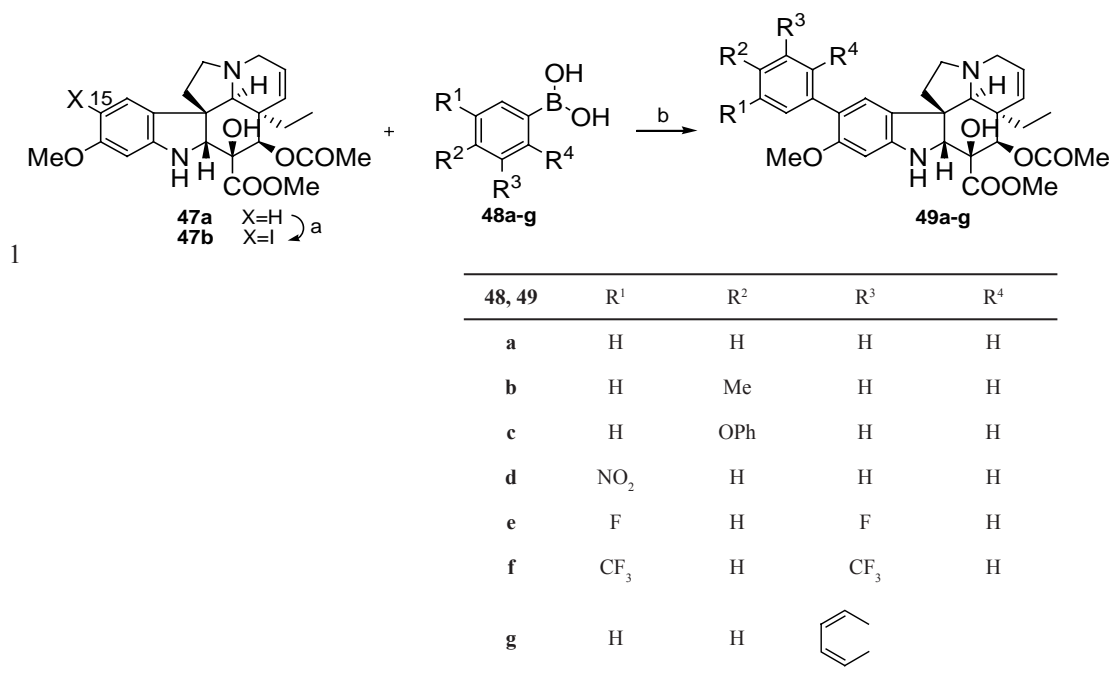
## 2.6. Összefoglalás

Munkánk során a korábbi szintéziseinkben szerzett tapasztalatokat felhasználva konvergens, biomimetikus szintézisutat dolgoztunk ki az ibofillidin alkaloidok (dezetilibofillidin, az ibofillidin, a 20-epiibofillidin, a 19-hidroxiibofillidin, a 19-hidroxi-20-epiibofillidin és a 18-hidroxi-20-epiibofillidin) felépítésére. Eljárásunkban az indolvázás szubsztrátot a megfelelően kialakított aldehidekkel reagáltatva, szekodin típusú intermediereken keresztül, eljutottunk a D-szeko- $\Psi$ -aspidoszpermán-vázás molekulákhoz, melyekből a célként megjelölt alkaloidok néhány lépésben kialakíthatók.

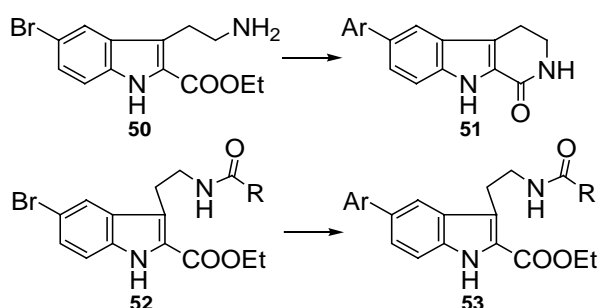
## 3. Gyógyszerkémiai kutatások

A *Catharanthus roseus* növényben a rákterápiában használatos bisz-indol alkaloidok mellett jelentős

mennyiségben megtalálható azok egyik monomerje a vindolin (**47a**) is. (9. Ábra) A vindolin tumorgátló hatást ugyan nem mutat, de származékaitól kedvező farmakológiai hatás és szerencsés esetben a bisz-indol alkaloidokénál alacsonyabb humán toxicitás várható. A vindolin molekula C-15-ös helyzetben szubsztituált származékait (**49a-g**) Suzuki-reakcióval állítottuk elő.<sup>23</sup> A reakciósor első lépésében *N*-jódzucchinimiddel a 15-jódvindolint (**47b**) képeztünk, melyet Pd<sup>(0)</sup> katalizált reakcióban fenilboronsav származékokkal (**48a-g**) reagáltattunk. Az új vindolin-származékok közül több jelentős gátló hatást mutatott human epidermális karcinóma sejteken. A vizsgálatok kapcsán részletesen tanulmányoztuk a Suzuki kereszt-kapcsolásos reakciók függését az alkalmazott bázistól, a katalizátor ligandumaitól, az oldószertől, és a reakciópartner (**48a-g**) boronsav szerkezetétől (9. Ábra). A kapcsolási reakcióban előnyös volt a Pd(OAc)<sub>2</sub>, a (*o*-tolil)<sub>3</sub>P és a K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> használata víz és DME elegyében forralva.



9. Ábra. Vindolin származékok előállítása ((a) NIS; (b) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-tolil)<sub>3</sub>P, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, Δ).



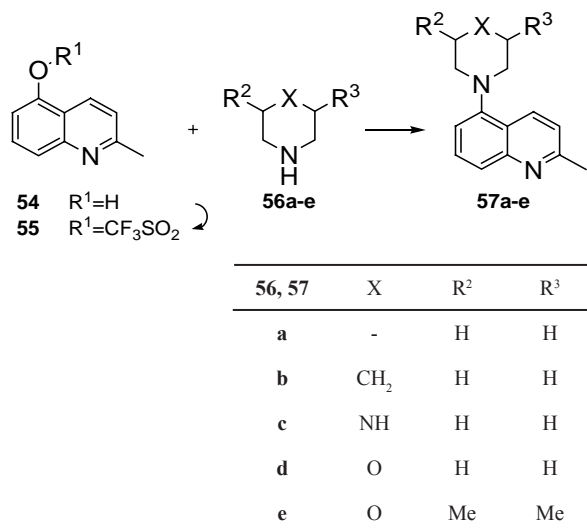
10. Ábra.  $\beta$ -Karbolin és indol származékok (R=fenil, 4-metilfenil, 4-fenoxifenil, 3,5-bisz(trifluorometil)fenil, 3,5-difluorfenil).

A Suzuki-reakciót felhasználtuk néhány új,  $\beta$ -karbolin és triptamin-származék előállítására is (**51** és **53**).<sup>24</sup> (10. Ábra)

A fentiekhez hasonlóan, Pd<sup>(0)</sup> katalizált reakcióval szintetizáltuk a 11. ábrán feltüntetett kinolin származékokat (**57a-e**). Az aminokkal lejátszódó Buchwald-reakciót sikerült alkalmassá tennünk magasan szubsztituált aminok kapcsolására.<sup>25</sup> (11. Ábra)

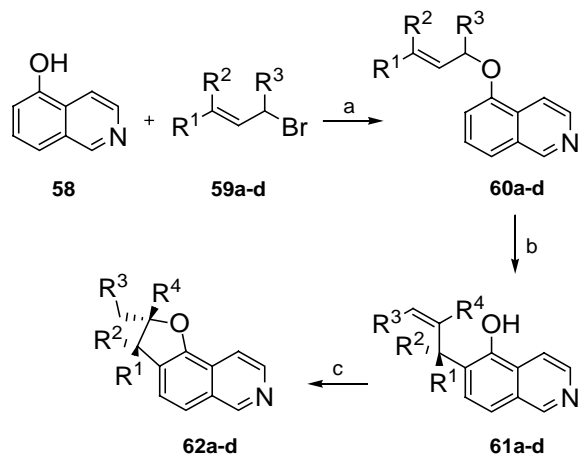
Az újabban előállított furo[3,2-*f*]izokinolinok erős foszfodiészteráz IV inhibitor hatást mutattak, még néhányukat gyulladásgátló és/vagy érelmeszesedést gátló anyagként tartják számon. A feltételezve a kedvező farmakológiai hatást előállítottuk az eddig nem ismert szerkezeti izomert, a furo[2,3-*f*]izokinolinokat (**62a-d**).<sup>26</sup>

Az új vegyületcsoport szintézisére az allil-aril éterek egymást követő Claisen-átrendeződését és savkatalizált intramolekuláris gyűrűzárását alkalmaztuk. (12. Ábra)



11. Ábra. Kinolin származékok szintézise (Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluol, Δ).

Az 5-hidroxiizokinolinból (**58**) és az allil-bromidokból (**59a-d**) szintetizált allil-aril éterek (**60a-d**) termikus [3,3]-szigmatróp átrendeződése – egy kivételtől eltekintve a kívánt vegyületeket (**61a,c,d**) szolgáltatva, melyek kénsav katalizált gyűrűzárása a furo[2,3-*f*]izokinolinokhoz (**62a,c,d**) vezetett el. A **62c** és **62d** esetében a reakcióelegyből a *cis* és *transz* vegyületek 1:1 arányú keverékét izoláltuk. Az izomereket preparatív HPLC kromatográfiásan különítettünk el. (12. Ábra)

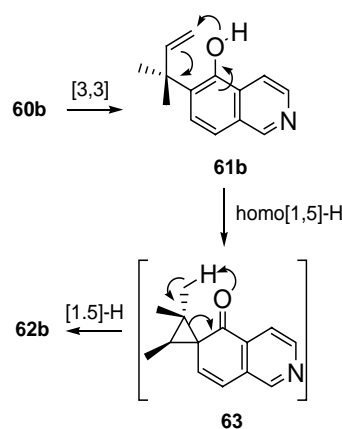


59, 60	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	61, 62	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	H	H	H	H	a	H	H	H	H
b	Me	Me	H	H	b	Me	H	H	Me
c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H

12. Ábra. (a) NaH, DME, 25 °C; (b) klórbenzol, Δ vagy mikrohullámú besugárzás, 120 °C; (c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C

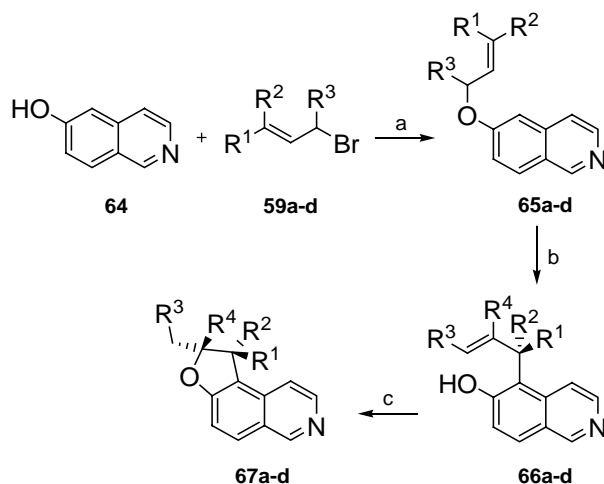
A metallilbromiddal (**59b**) képzett éter (**60b**) termikus reakciójából **62b** vegyületet izoláltuk. Ez utóbbi keletkezése összetett reakcióban, egymást követő szigmatróp átrendeződésekkel értelmezhető: az első lépésben [3,3]-

szigmatróp átrendeződéssel a **61b** intermedierhez jutunk el, melyből úgynevezett homo[1,5]-hidrogénvándorlással **63** képződik. Ezt követően megtörténik a reakciósort záró [1,5]-hidrogén vándorlás (13. Ábra).



13. Ábra. A metalliléter átrendeződési reakciója.

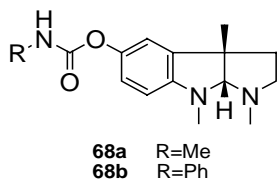
A fentiekhez hasonló úton állítottuk elő 6-hidroxikinolinból a furo[3,2-*f*]kinolin származékokat (14. Ábra, **67a-d**).<sup>27</sup> A 6-hidroxikinolinból (**64**) képzett éterek (**65a-d**) termikus átrendeződése a C-5-ös helyzetben szubsztituált kinolin származékokat (**66a-d**) eredményezte, melyekből kénsav katalizálta gyűrűzárással jutottunk el a kívánt furokinolinokhoz (**67a-d**).



59, 65	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	66, 67	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	H	H	H	H	a	H	H	H	H
b	Me	Me	H	H	b	Me	H	H	Me
c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	c	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	d	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H

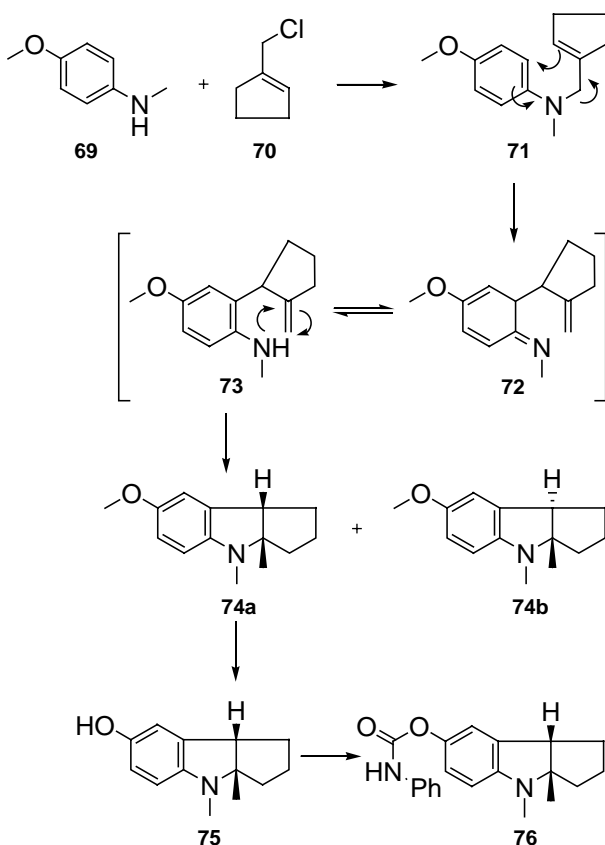
14. Ábra. (a) NaH, DME, 25 °C; (b) klórbenzol, Δ vagy mikrohullámú besugárzás, 175 °C; (c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C.

Az Alzheimer-kór a fejlett társadalmakban az egyik vezető halálok. A betegség progresszív, gyógyítani nem tudjuk, legfeljebb kifejlődése lassítható. Kezelésére az Afrikában őshonos kalabárbab alkaloidját a (-)-physostigmint (**68a**) és félszintetikus analogóját a panserint (**68b**) használják.



15. Ábra. Physostigmin és phenserin.

A kedvező farmakológiai hatás elérésének reményében elkészítettük a phenserin úgynevezett karba-analogonját (16. Ábra, **76**).<sup>28</sup> A szintézis első lépésében a 4-metoxi-*N*-metilanilint (**69**) 1-(klórmetil)ciklopent-1-énnel (**70**) alkileztük, majd a terméket (**71**) aza-Claisen átrendeződésnek vetettük alá. A **71**-et  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -tal kezelve (a **72** és **73** tautomereken keresztül) a *cis*z és *transz* izomerekhez (**74a** és **74b**) jutottunk el. A *cis*z izomert (**74a**)  $\text{BBr}_3$ -dal reagáltatva a metoxicsoportot hasítottuk, majd a hidroxivegyületet (**75**) fenilizocianáttal reagáltatva nyertük a **76** phenserin analogont.



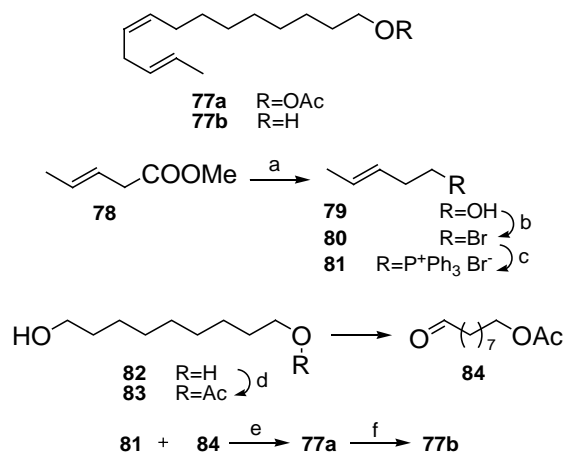
16. Ábra. Phenserin analogon szintézise.

A 16. ábrán bemutatott eljárással további phenserin karba-analogonokat állítottunk elő.

#### 4. Rovarkártevők feromonjainak szintézise

A készletmoly (*Ephestia kuehniella*, Zeller) a tárolt magvak, a liszt és a gyümölcsök jelentős kártevője. A biztonságos védekezés elsősorban a rovar szexuális csalogatóanyagjával megtöltött csapdákkal oldható meg.

A készletmoly szexferomon extraktuma a (*Z,E*)-tetradeka-9,12-dienil acetát (**77a**) és a (*Z,E*)-tetradeka-9,12-dien-1-ol (**77b**) 4:1 arányú elegyét tartalmazza. A feromon komponensek szintézisét a 17. ábrán feltüntetett módon végeztük el.

17. Ábra. Készletmoly feromon komponenseinek szintézise ((a)  $\text{LiAlH}_4$ ; (b)  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ ; (c)  $\text{PPh}_3$ ; (d)  $\text{AcOH}$ ; (e)  $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ ; (f)  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ).

Eljárásunkban, a kereskedelmi forgalomban kapható metil (*E*)-pent-3-enoát (**78**) redukciójával, majd az alkohol (**79**) bromozásával a **80** vegyületet állítottuk elő, melyet trifenilfoszfánnal kezelve a kívánt foszfónium sóhoz (**81**) jutottunk el. A **81**-ből képzett foszforán reakciópartnerét az 1,9-dihydroxinonanból (**82**) szintetizáltuk. A diolt (**82**) acileztük, majd a monoacetátot (**83**) piridinium-klór-kromáttal oxidáltuk. A nyert aldehid (**84**) reakciója a foszforánnal 96 % feletti izomertisztasággal a major feromon komponenst (**77a**) szolgáltatva, mely báziskatalizált hidrolízisével nyertük a minor feromon komponenst (**77b**).<sup>29</sup>

#### Köszönetnyilvánítás

N.L. köszöni az NKFP-3A/0035/2002 és a 1/047/2001 sz. támogatását, valamint a Bábolna Környezetbiológiai Központ Kft segítségét. T.F. és K.Gy. köszöni a T 046060 sz. OTKA támogatását.

#### Hivatkozások

1. Le Men, J.; Taylor, W. J. *Experientia* **1965**, *21*, 508.
2. Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1434-1442.
3. Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6076-6082.
4. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1245-1251.
5. Kalaus, Gy.; Vágó, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 197-204.
6. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9188-9191.
7. Kalaus, Gy.; Léder, L.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Vékey,

- K.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5661-5666.
8. Kalaus, Gy.; Tóth, F.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2006**, *68*, 257-270.
  9. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Pipa, G.; Greiner, I.; Szöllösy, Á.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2008**, *75*, 65-76.
  10. Kalaus, Gy.; Greiner, I. and Szántay, Cs. *Synthesis of Some Aspidosperma and Related Alkaloids. Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry (Part E)* Attaur-Rahman Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1997**; Vol. 19, pp 89-116.
  11. Tóth, F.; Oláh, J.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Szöllösy, Á.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7949-7955.
  12. Kan, C.; Husson, H. P.; Jacquemin, H.; Kan, S. K. és Lounasmaa, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 55-58.
  13. Khuong-Huu, F.; Cesario, M.; Guilhem, J.; Goutarel, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2539-2543.
  14. Kan, C.; Husson, H. P.; Kan, S. K. és Lounasmaa, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3363-3366.
  15. Kuehne, M. E. és Pitner, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4553-4569.
  16. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2301-2317.
  17. Wenkert, E.; Porter, B.; Simmons, D. P.; Ardisson, J.; Kunesch, N.; Poisson, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3733-3742.
  18. Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3407-3420.
  19. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 865-880.
  20. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Éles, J.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 245-251.
  21. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12011-12016.
  22. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Horváth, D. V.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7823-7827.
  23. Fekete, M.; Kolonits, P.; Novák, L. *Heterocycles* **2005**, *65*, 165-171.
  24. Fekete, M.; Kolonits, P.; Ngo-Thi Hien; Novák, L. *Cent.Eur.J.Chem.* **2005**, *3*, 792-802.
  25. Fekete, M.; Törincsi, M.; Novák, L. *Cent.Eur.J. Chem.* **2008**, *6*, 33-37.
  26. Törincsi, M.; Kolonits, P.; Pálosi, E.; Novák, L. *Synthesis* **2007**, 284-288.
  27. Törincsi, M.; Kolonits, P.; Pálosi, E.; Fekete, M.; Novák, L. *ARKIVOC* **2008** (iii) 43-53.
  28. Király, I.; Hornyánszky, G.; Kupai, K.; Novák, L. *Heterocycles* **2008**, *75*, 43-56.
  29. Hornyánszky, G.; Rohály, J.; Novák, L. *Synth. Commun.* **2008**, *75*, 1533-1540.

#### Research in the Technical University of Budapest - Research Group for Alkaloid Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences

We have described a new, biomimetic synthesis pathway for the construction of ibophyllidine alkaloids (deethylibophyllidine (**21**), ibophyllidine (**22a**), 20-epiibophyllidine (**22b**), 19-hydroxyibophyllidine (**23a**), 19-hydroxy-20-epiibophyllidine (**23b**) and 18-hydroxy-20-epiibophyllidine (**24**)). The reaction of the tryptamine derivative (**2**) with the appropriately functionalized aldehydes (**3-8**) resulted in molecules containing D-*seco*- $\Psi$ -aspidosperma skeleton (**15-20**), from which the desired alkaloids have been formed in several steps.

A series of aryl-substituted vindoline derivatives **49a-g** were prepared by Suzuki cross-coupling reaction of 15-iodovindoline (**47b**) with arylboronic acids **48a-g** (Scheme 9.). This method was also applied for the preparation of novel  $\beta$ -carboline and tryptamine derivatives (**51** and **53**, respectively).

Likewise, Pd<sup>0</sup>-catalyzed reaction (Buchwald-reaction) was used for the synthesis of aminoquinoline derivatives **57a-e** (Scheme 11.).

Novel furo[2,3-*f*]isoquinolines (Scheme 12., **62a-d**) were prepared by reacting isoquinolin-5-ol (**58**) with allyl bromides **59a-d**. The resulting allyloxyisoquinolines **60a-d** were thermally rearranged to

afford the corresponding allylisoquinoline (**61a-d**), which was then subjected to acid-catalyzed cyclization.

The rearrangement of the methallyl ether **60b** yielded an unexpected product **61b**. The formation of this compounds could be based on consecutive rearrangement reactions (Scheme 15.). Namely, [3,3]-sigmatropic rearrangement of ether **60b** afforded intermediate **61b**, which then underwent a homo[1,5]-H shift. The [1,5]-H shift on the product **63** furnished compound **62b**.

Under similar conditions, furo[3,2-*f*]quinoline derivatives (Scheme 14., **67a-d**) were prepared from quinolin-6-ol (**64**) and allyl bromides **59a-d** by rearrangement and subsequent cyclization.

Carba analog of (-)-physostigmine alkaloid (**68a**) was prepared from the appropriately substituted aniline (**69**). The key step of the synthesis was an aza-Claisen rearrangement of an allyl-aryl ether **71**.

An improved method for the preparation of mill moth's sex pheromone components (Scheme 17., **77a** and **77b**) was elaborated. The new method is efficient, stereoselective and applicable for large-scale preparation.



# Számítógéppel a periódusos rendszerben

HARGITTAI Magdolna, KOVÁCS Attila, NYULÁSZI László\* és VESZPRÉMI Tamás

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék és MTA-BME Anyagszerkezeti és Modelllezési Kutatócsoport

Szt Gellért tér 4 H-1521 Budapest, Magyarország

*Talán már nincs messze az az idő, amikor a kémiai jelenségek nagy részét ki fogjuk tudni számítani. Gay-Lussac 1808'*

## 1. Bevezetés

Minden természettudomány alapja a kísérlet. Ahhoz, hogy a bennünket körülvevő jelenségeket megértsük, pontosan definiált körülmények között végrehajtott kísérleteket végzünk el, amelyek eredményeinek ismeretében törvényszerűségeket figyelünk meg és összefüggéseket állítunk fel. Amennyiben ezek az összefüggések jó modelljei a valóságnak, akkor alkalmasak új, korábban nem ismert jelenségek megjóslására, vagy esetleg a kísérleti körülmények között mai tudásunk szerint nem mérhető adatok, tulajdonságok meghatározására. Mindez segítségünkre lehet a paraméterek olyan megváltoztatásában, ami a kísérleti eredményeket számunkra kedvező irányban befolyásolhatja. Azaz, a jól működő modellünk segítségével egy-egy kísérleti eredménynél jóval többet tudhatunk meg a világ jelenségeiről, sőt akár képesek lehetünk új jelenségek megjóslására, vagy éppen új tulajdonságú anyagok létrehozására.

A kvantummechanika eredményeinek felhasználásával, s nem utolsósorban a számítógépek teljesítőképességének robbanásszerű fejlődésével mára a kémia egy jól alkalmazható modellezési lehetőséghez jutott. Mindez alaposan megváltoztatta a számításokról alkotott képet. Gay-Lussac 1808-ban elhangzott kijelentése kivételes előrelátásról tesz tanúságot, ami közel sem volt általános. Még néhány évtizeddel ezelőtt is sok, a kísérletes kémiával foglalkozó vegyész inkább csak mosolygott az elméleti munkával foglalkozókon. Ma viszont már a vezető kémiai folyóiratokban megjelenő közlemények mintegy fele-harmada tartalmaz *ab initio* kvantumkémiai- vagy sűrűségfüggvény-számítást, molekulamechanikai vizsgálatokat, amelyeket a következőkben összefoglalóan számítógépes kémiának fogunk nevezni. Ezt a fejlődést mi sem nyugtázza jobban, mint az 1998-ban a tématerület fejlődésében vezető szerepet játszó John Pople-nek és Walter Kohnnak ítélte kémiai Nobel-díj. További tényező, amely a számítógépes kémiát népszerűvé teszi az, hogy a számítások elvégzése nemcsak relatíve olcsó (ma jó teljesítményű többmagvú processzorokkal felszerelt személyi számítógépeken is színvonalas számítások végezhetőek el), hanem lehetőség van szinte minden, a vegyészt érdeklő probléma vizsgálatára, kezdve a kémiai reakciók tanulmányozásától fiziko-kémiai adatok (szerkezeti avagy éppen mágneses tulajdonságok, spektroszkópiai jellemzők) meghatározásán át a különböző kémiai fogalmakhoz (kémiai kötés, aromáság) rendelhető számszerű adatok megadásáig.

Mivel a számítógépes kémia eszközeit felhasználva a

problémák igen széles skáláját lehet vizsgálni, a jelen összefoglaló célja nem lehet az, hogy bemutassa a BME Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Karán folyó összes ilyen irányú tevékenységet. Így nem szerepelnek e helyen Kállay Mihály módszerfejlesztő és alkalmazott kvantumkémiai munkái; Csonka Gábor John Perdew professzorral (és másokkal) végzett munkássága, mely a sűrűségfüggvény elméletnek a jelenlegiekénél pontosabb, jobb funkcionáljainak fejlesztésére irányul; nem tárgyaljuk Poppe László enzimreakciók modellezésével foglalkozó tevékenységét; sem Keserü György gyógyszerkémiai irányultságú munkáit. Azt, hogy a szervetlen kémiai tárgyú számítógépes munkákból válogatunk egy csokrot, csupán a tanszék nevéből adódó kutatási profil indokolja. Annak ellenére, hogy ilyen nagyszámú érdekes témakör kimarad a jelen összefoglalóból, reményeink szerint a cikk így is példázni fogja a számítógépes kémia széleskörű felhasználási lehetőségeit. Munkánkat három fejezetre bontva tárgyaljuk, amelyekben egyrészt a számításoknak a kémia legkülönbözőbb területein való alkalmazhatóságát, másrészt a periódusos rendszer különböző részein található elemekre való felhasználását is demonstráljuk. Az összefoglalóban – a kémiára koncentrálna – nem szerepeltetjük az alkalmazott számítási módszereket, amelyek mindegyike természetesen megtalálható a hivatkozott eredeti közleményben.

## 2. Eredmények

### 2.1 Szerkezet és számítások: (az *sp*, *d* és *f* mező fémek vegyületei)

A kvantumkémiai számítások szempontjából a fém-halogenidek érdekes csoportot képeznek. Noha molekuláik csak néhány atomból állnak, ezek az atomok általában nagyok, és a fématomok gyakran nyílt elektronhéjúak (*d* és *f* mező atomjai), ezért kvantumkémiai kezelésük nehéz és számítások felhasználásával történő vizsgálatuk később kezdődött, mint a szerves molekulák esetén. A számítási technika fejlődése és különösen a nehéz atomok leírását segítő ún. törzspotenciálok megjelenése azonban lehetővé tette ezen molekulák szerkezetének megbízható vizsgálatát is. Ennek a jelentősége nagy, mivel a fém-halogenidek szerkezetvizsgálata – különösen molekuláinak a vizsgálata – kísérleti módszerekkel is nehéz. Ezekre a rendszerekre különösen érvényes, hogy számításokkal gyorsabban, egyszerűbben és olcsóbban nyerhetünk értékes információt róluk. A továbbiakban néhány példával szemléltetjük a legérdekesebb eredményeket, amelyeket a

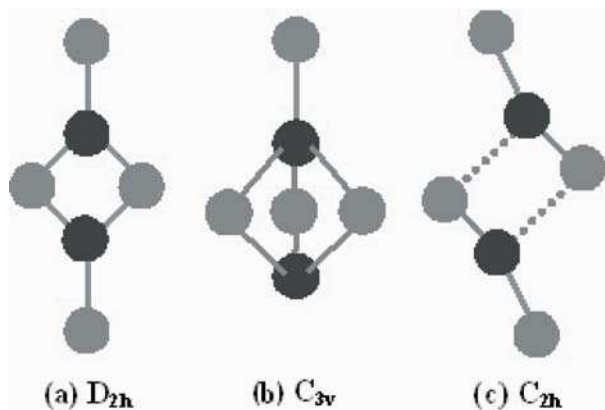
\*tel: 4633281, e-mail: nyulaszi@mail.bme.hu

számításos kémiával értünk el. A korábbi munkáról részletes összefoglaló jelent meg.<sup>2</sup>

#### Az *sp*-mező fém-halogenidjei

A kémiában jól használható molekulaszerkezeti modellek (pl. VSEPR modell)<sup>3</sup> szerint az alkáliföldfém-halogenidek egyszerű lineáris háromatomos molekulákból állnak. Noha már korábban is voltak ezzel ellentmondó kísérleti adatok (amelyek szerint egyes idetartozó molekulák hajlítottak), ezek az eredmények sohasem voltak teljesen meggyőzőek. Magasszintű számításokból, sokszor kísérleti adatokkal kombinálva azokat, ma már tudjuk, hogy a nagy és erősen polarizálható fématomokból és a kis, erősen polarizáló hatású halogénekből álló molekulák valóban hajlítottak és egyes molekulák, mint például a  $\text{CaF}_2$ ,<sup>4</sup> vagy a  $\text{SrCl}_2$ <sup>5</sup> ún. kvázilineáris szerkezetűek, amivel azt fejezzük ki, hogy a hajlítási potenciálfelületük rendkívül lapos, és ezért lineárisak és hajlítottak is egyben.

A fém-halogenidek gőzében a monomer molekulák mellett gyakran vannak jelen kisebb-nagyobb tagszámú oligomerek is, és ezek ismerete a széleskörű gyakorlati alkalmazások miatt fontos. A dimereket korábban kettős halogénhidakkal képződött szerkezetként képzeltük el. Kvantumkémiai számítások mutattak rá arra, hogy ez sokszor nem így van, lásd 1. ábra.<sup>6</sup>



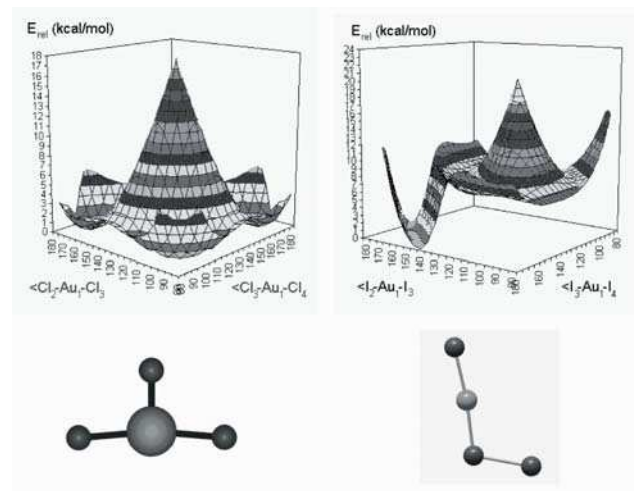
1.Ábra. Fém-dihalogenid dimerek alakja (a)  $\text{Mg}_2\text{Cl}_4$ , (b)  $\text{Ba}_2\text{Cl}_4$ , (c)  $\text{Hg}_2\text{Cl}_4$

#### A *d*-mező fém-halogenidjei

A szerkezeti kémiában viszonylag gyakran előfordul az ún. Jahn-Teller hatás. Röviden azt jelenti, hogy az elfajult elektronállapotú molekulák nagy-szimmetriájú szerkezetben nem stabilisak, ezért torzulnak, ezáltal a szerkezet elfajultsága megszűnik és a molekula stabilis állapotba kerül. A jelenséget sokáig nehezen tudták kísérletileg kimutatni, mert a torzulás mértéke gyakran nagyon kicsi. A fém-halogenidek ebből a szempontból kivételnek bizonyultak, amennyiben az effektus nagyon erősen jelentkezik, ahogy a  $\text{MnF}_3$ ,<sup>7</sup> és az arany- és ezüst-trihalogenidek példája is igazolja ezt, lásd 2. ábra.<sup>8</sup> Ezek a számítások egyben azt is megmutatták, hogy egyes molekulák szerkezete egészen más, mint ahogy azt vártuk, lásd az  $\text{AuI}_3$  a 2. ábrán.

A Jahn-Teller hatás speciális esete a lineáris molekulákra vonatkozó Renner-Teller hatás. Erre találtunk érdekes példát a  $\text{CrCl}_2$  és  $\text{CrF}_2$  molekulákban, amelyek a Renner-

Teller effektus következtében hajlítottak és nem lineárisak, mint ahogy ezt az első átmenetifém sor dihalogenidjeiben várnánk. Ennek oka a Cr atom  $d^4$  elektronkonfigurációja.<sup>9</sup>



2. Ábra. Az  $\text{AuCl}_3$  (bal) és az  $\text{Au}_3$  (jobb) potenciális-energia felülete és az alapállapotú molekuláik alakja.

#### Az *f*-mező fém-halogenidjei

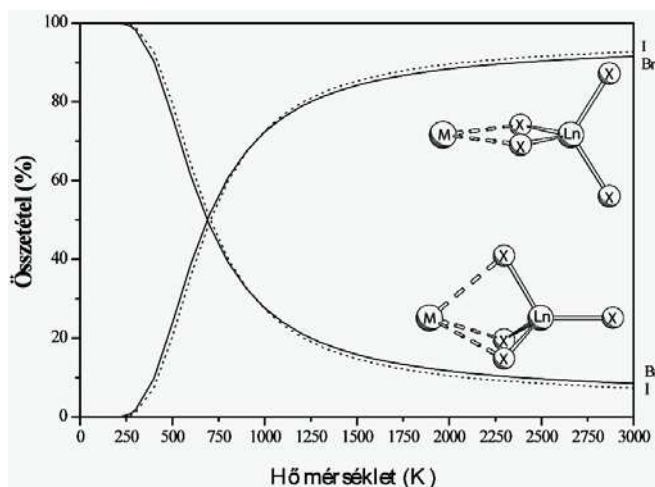
A lantanida-trihalogenideknek a fényforrásiparban van nagy jelentősége, ahol a fém-halogenid lámpák alapvető komponensei. Új, hatékonyabb termékek és technológiák kialakításához a magas üzemi hőmérsékleten végbemenő folyamatok megfelelő termodinamikai modellezése elengedhetetlen, ehhez pedig pontos szerkezeti és rezgési adatokra van szükség. Ezen rendszerek kísérleti vizsgálata különösen nehéz, ami ismételten aláhúzza a kvantumkémiai számítások jelentőségét.

A kvantumkémiai modellezést az elmúlt 10 év során vontuk be a rezgési spektroszkópiai kísérleti adatok értelmezésébe. A számított frekvenciák és IR intenzitások segítik a magas hőmérsékleten végzett IR spektroszkópiai vizsgálatok értelmezését, amennyiben a közeli átlapoló és a komplex rotációs sávkontúr, valamint a forró sávok miatt a komplex sáv alakok nehezen értelmezhetők. A számítások ugyancsak megadják a kísérleti módszerrel nem detektálható alaprezgések közelítő frekvenciáit.<sup>10</sup>

A lantanida-halogenidekben a spin-pálya csatolás és az *f*-elektronok szerepének vizsgálata a kémiai kötésben és a szerkezet alakulásában jól illusztrálja azt, hogy a számításos kémia ma már a legnehezebb atomokat tartalmazó molekulák számára is elérhető és fontos információval szolgál.<sup>11</sup>

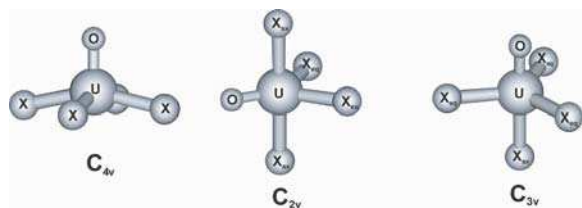
A legújabb generációs fém-halogenid-lámpákban a lantanida-trihalogenid alkáli-halogenidekkel képzett  $\text{MLnX}_4$  ( $M$  = alkálifém,  $\text{Ln}$  = lantanida,  $X$  = halogén) komplexé formájában van jelen a gőztérben. A gőzfázis összetett jellege miatt ezekről a molekulákról nincs még kísérleti információ; a termodinamikai modellezéshez szükséges adatokat a kvantumkémiai számítások szolgáltatják.<sup>12</sup> Eredményeink közül egyik legfontosabb információ e komplexek szerkezeti izomériája, lásd a 3. ábrán feltüntetett kétfogúnak és háromfogúnak nevezett szerkezeteket. A két- és háromfogú szerkezetek stabilitása hasonló, relatív mennyiségük a gőzben erősen függ a hőmérséklettől és

a komplexet alkotó atomoktól. Számításaink szerint az alkálifém és halogén rendszámának növekedése a háromfógu szerkezetet teszi energetikailag kedvezőbbé. Ugyanakkor a magas hőmérsékleten jelentőssé váló entrópiafaktor a kétfógu szerkezet javára tolja el az egyensúlyt (3. ábra).



3. Ábra. Az  $MLnX_4$  típusú komplexek két jellemző szerkezete, és e szerkezetek arányának változása a hőmérséklet függvényében. M: alkálifém, X: halogén, Ln: lantanida.

A periódusos rendszer exotikus végére merészkedve, meghatároztuk  $UOX_4$  vegyületek (X = halogén) szerkezeti és kötési tulajdonságait.<sup>13</sup> Az átmenetifémekkel való analógia feltételezésével három szerkezeti izomer vezethető le (4. ábra), amelyek közül az  $UOX_4$  molekulák a közeli energiájú  $C_{2v}$  és  $C_{3v}$  szimmetriájú trigonális bipiramisok formájában létezhetnek. Míg a legkisebb rendszámú halogén, a fluor, a  $C_{3v}$  szerkezetet preferálja, a nehezebb halogéneknél a stabilitás eltolódik a  $C_{2v}$  izomer irányába. Az irodalomban elsőként mutattuk ki az ITI (inverse trans influence) kölcsönhatás kialakulását anti helyzetű U=O és U-X kötések között, aminek jelentős szerepe van az  $UOF_4$   $C_{3v}$  szerkezetének – a várakozástól eltérő – nagy stabilitásában. Megállapítottuk továbbá, hogy a formálisan U=O kettős kötés valójában hármaskötés jellegű, amelyben a második  $\pi$ -kötés a halogének egyik magános párjának az urán üres f pályáira való koordinálódásával alakul ki.

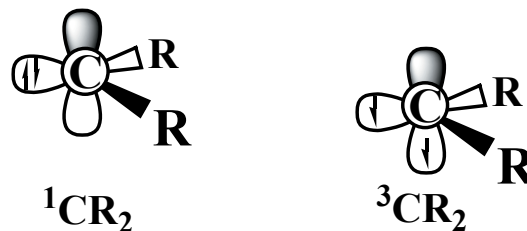


4. Ábra. Az  $UOX_4$  oxohalogenidek jellegzetes szerkezetei.

## 2.2 Egzotikus vegyületek stabilizálhatósága (főcsoportbeli elemek)

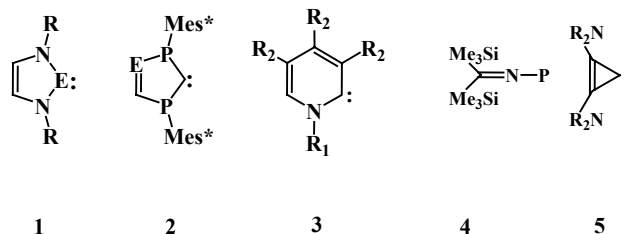
A szén – mint ezt a középiskolás kémiában is tanítják - négy vegyértékkel rendelkezik. Noha két vegyértékű szén tartalmazó vegyületeket – karbéneket – régóta<sup>14</sup> szeretnének a vegyészek előállítani, e törekvések hosszú ideig nem jártak sikerrel. (Reaktív köztiterméként azonban a karbének régóta fontos szerepet játszanak a szerves kémiában.) A legegyszerűbb karbén a metilén ( $CH_2$ ) triplet alapállapotú

( $^3CR_2$ , R: H, 5. ábra). Amennyiben az R csoport (1. ábra)  $\pi$ -donor tulajdonságú, képes a szingulett karbén ( $^1CR_2$ , 5. ábra) betöltetlen  $p_z$  pályájával stabilizáló kölcsönhatásba lépni. Így például a karbének dihalogénszármazékai valamennyien szingulett alapállapotúak. Ezen molekulák szerkezetanalízisét kvantumkémiai számítások segítségével végeztük el.<sup>15</sup> A 14. csoport nehezebb elemeit tartalmazó karbén-analógok (szililének, germilének, sztannilének) esetén maguk a hidridek is szingulett alapállapotúak, s stabilizálhatóságuk a karbénékéhez hasonló.<sup>16,17</sup> Megjegyzendő, hogy a szingulett-triplett állapotok energiakülönbsége nagyon eltérő; az általunk vizsgáltak közül legnagyobb a  $PbF_2$ -ben és a legkisebb a  $Cl_2$ -ben.<sup>15</sup>



5. Ábra. Szingulett és tripllett karbén elektronkonfigurációját illusztráló sematikus rajz. R: H esetén az alapállapot tripllett, ezt szimbolizálандó, a szingulett szerkezet az ábrán feljebb helyezkedik el.

Az 1990-es évek elején sikerrel járt az első egyértelműen karbénnek tekinthető vegyület,<sup>18</sup> az 1,3-adamantil-imidazol-2-ilidén (1, E: C, R: Ad) szintézise,<sup>19</sup> melynek stabilitásában a két  $\pi$ -elektronküldő nitrogén meghatározó szerepet játszik.



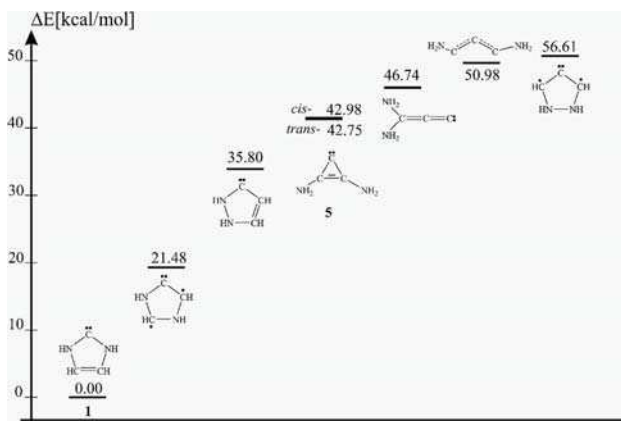
További stabilizációt az aromás  $\pi$ -elektronsexzett kialakulása (lásd később) okoz. Az elmúlt csaknem 20 évben nem pusztán újabb karbéneket (illetve a szén nehezebb analógiáit tartalmazó szililéneket, germiléneket és sztanniléneket) sikerült előállítani, hanem kihasználva, hogy a karbének ligandumként a foszfinokhoz hasonlóan viselkednek, polgárjogot nyertek mint katalizátorok építőelemei, több esetben kiemelkedő hatást mutatva.<sup>20</sup> Érthető tehát, hogy új, stabil karbének előállítása folyamatos érdeklődésre tart számot, hiszen egy komplex katalitikus képességeinek finom-hangolására a karbén-ligandumok változtatása lehetőséget kínál. Stabil karbének (szililének, germilének) megtervezésében (azaz a kétértékű szén megfelelő helyettesítő csoportjainak megválasztásában) a számítógépes kémia eszköztára kiválóan használható.<sup>17</sup> Ha megvizsgáljuk az (1) úgynevezett izodezmikus<sup>21</sup> reakció energiáját, ez a karbén centrum, és az  $R^1R^2$  helyettesítő csoportok közötti kölcsönhatást mutatja. A különböző helyettesítő csoportokkal kiszámítható az elmélet valamely szintjén<sup>22</sup> az egyes molekulák energiája, s ezen energiaértékekből adódik a





reakció energiája. Esetünkben az endoterm reakció jelzi, hogy a  $\text{CR}^1\text{R}^2$  karbén stabilisabb, mint a  $\text{CH}_2$  alpmolekula. Ezen reakció energiája a legstabilabb karbének (így **1** E: C, R: H) esetén eléri a 110 kcal/mol értéket, és minden ismert stabil előállított karbén esetén 90 kcal/mol értéknél nagyobb stabilizációs energia adódott.<sup>23</sup> Mindez lehetőséget adott új, a korábbiakban elő nem állított karbének stabilitásának megíjósására. Egy ilyen vegyület **1** foszforanalógja, melynek szupermezitil csoportokkal helyettesített származéka **2** (E: CH) esetén az (1) egyenlet stabilizációja meghaladta a 90 kcal/mol értéket. Miután egy szintetikus kémiában élenjáró német kooperációs partner elvállalta **2** (E: CH) szintézisét, a számítási eredményeken alapuló jóslatot csak egy összefoglaló munkában<sup>24</sup> közlés későbbiekben megjelöléssel jelentettük meg, hiszen a sikeres szintézissel együtt közölt számítási eredmények sokkal érdekesebbnek ígértek. Sajnos **2** (E: N) szintézise egy másik kutatócsoportban hamarabb járt sikerrel,<sup>25</sup> mint partnerünknel, mindazonáltal bebizonyosodott, hogy számításaink valóban prediktív erővel bírnak. A fenti elveket felhasználva **3** karbén<sup>26</sup> és **4** foszfinidén (ez utóbbi a foszfor karbénékkel analóg hipovalens vegyülete)<sup>27</sup> előállíthatóságát jósoltuk meg. Fontos megjegyezni, hogy az előállíthatóság megbízható előrejelzéséhez szükséges volt részletesen vizsgálni a javasolt molekulák szintézise során keletkező egyéb lehetséges termékek relatív stabilitását, illetve magának a célmolekulának további reakcióit dimerizációs, illetve oligomerizációs folyamatokban.

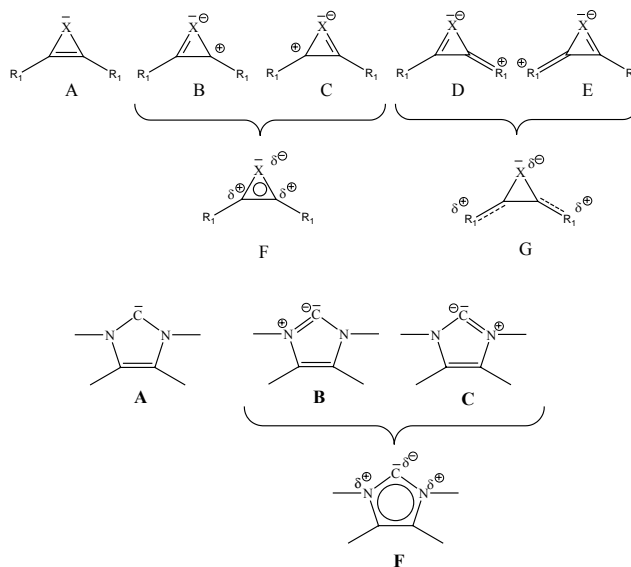
Amint fentebb megállapítottuk, a tárgyalt karbének különleges stabilitásáért elsősorban a két szomszédos  $\pi$ -donor szubsztituens (N, P, S) felelős. Éppen ezért okozott nagy meglepetést a 2006-ban előállított<sup>28</sup> stabil ciklopropenilidén-származék (**5** R: iPr), melyben a karbén centrum szomszédjai szénatomok, ráadásul egy, már önmagában is igen feszült háromtagú gyűrűben (séma). **5** (R: H) esetén az (1) reakcióban 96.9 kcal/mol stabilizáció adódik, ami a fent említett már ismert karbének 90 kcal/mol stabilizációs energiahatárát valóban meghaladja, összhangban **5** előállíthatóságával. Az amino helyettesítők erőteljesen növelik a háromtagú gyűrűs karbén stabilizációját. A  $\text{C}_3\text{H}_2$  ciklopropenilidénre (melyet egyébként mátrix izolációs technikával előállítottak,<sup>29</sup> és a csillagközi térben is detektáltak<sup>30</sup> az (1) reakcióban mindössze 75.3 kcal/mol stabilizációs energia adódik.



6. Ábra.  $\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_4$  izomerek relatív stabilitása.

Érdekes, hogy **5** (R: H) **1** (R: H) szerkezeti izomérje, mint számításaink<sup>31</sup> mutatják, termodinamikai szempontból jóval kevésbé stabilis az öttagú gyűrűnél (6. ábra). A destabilizáció fontos eleme a hármas gyűrű nagyobb feszültsége. Részlegesen relaxált referenciaszerkezetek energiájának kiszámításával **1** (R: H) esetén 25.4, míg **5** (R: H) esetén 60.5 kcal/mol gyűrűfeszültség adódott.<sup>31</sup>

A legfontosabb reakciókkal szembeni stabilitást vizsgálva azt találtuk, hogy egy lehetséges nukleofil támadás, valamint az izomerizációs és a dimerizációs reakciók aktiválási energiája igen nagy, és összemérhető **1** analóg reakcióinak aktiválási gátjaival. **5** különleges stabilitása tehát nem az abszolút termodinamikai stabilitással, hanem a lecsökkent reakciókészséggel, a karbén centrum jelentős stabilizálódásával magyarázható.<sup>31</sup> Érdemes tehát vizsgálni a delokalizációt, illetve az esetleges aromaticitást, mely a gyűrűt nagymértékben stabilizálhatja. Az 1. séma **1** illetve **5** legfontosabb rezonanciaszerkezeteit ábrázolja. Ezek relatív súlyát a molekula szerkezetében az ún. NRT- elmélet (Natural Resonance Theory) segítségével számítottuk. Amint az 1. táblázat adataiból kiolvasható, **1** legfontosabb rezonanciaszerkezetei a gyűrű aromás jellegét támasztják alá, s hasonlóképpen a ciklopropenilidén alpmolekula ( $\text{C}_3\text{H}_2$ ) esetén is számottevő szerepe van a ciklikus delokalizációnak. Ugyanakkor **5** esetében az aromás határszerkezet szerepe lecsökken, és sokkal hangsúlyosabb a molekula ilidikus jellege (D- és E-szerkezetek), mely stabilizáló hatásában az aromaticitást is felülmúlja.



1. Séma. **1** (R: H) és **5** (R: H) fontosabb rezonancia-szerkezetei.

1. Táblázat. A ciklopropenilidén, valamint **1** (R: H) és **5** (R: H) egyes rezonancia-szerkezeteinek relatív súlya (%).

	A	F (B+C)	G (D+E)
$\text{C}_3\text{H}_2$	56	38	-
<b>5</b> (R: H)	7	34	44
<b>1</b> (R: H)	-	72	-

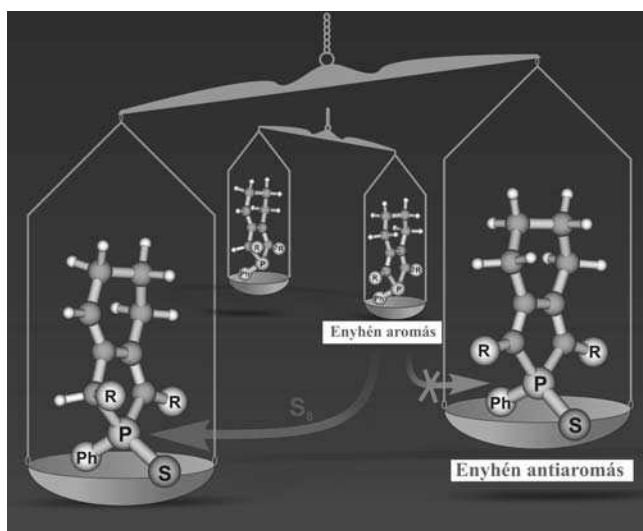
Mint fentebb említettük, a szililének és germilének szinglett állapota stabilizálódik a karbénhez képest. Munkánk<sup>31</sup> alapján érdekes módon kiderült, hogy a **1** esetében a trend éppen



fordított: az analóg szililén és germilénszármazékok kevésbé stabilak, mint a megfelelő karbén, továbbá a lehetséges dimerizációs reakciók végbemenetele is kedvezőbb energetikailag, mint a szénanalóg esetén. Mindazonáltal számításaink arra is rámutattak, hogy a még ismeretlen diamino-szilaciklopropenilidén és -germilén előállítására jó esély van, hiszen mindkettő kinetikai stabilitása hasonló a megfelelő karbénéhoz.<sup>31</sup>

A fentiekből kiderül, hogy egy molekula stabilizációjához, mint azt **1** (E: C<sup>32</sup>, Si<sup>32,33</sup>), **2**<sup>24</sup> és **3**<sup>26</sup> esetén is kimutatható, az esetleges aromás elektronszerkezet kialakulása számottevően hozzájárulhat, így az aromáság meghatározása, számszerűsítése nagy jelentőségel bír, s mindebben a számítógépes kémia nagyon jól használható. Az aromáság vizsgálatát, mint azt a *Chemical Reviews* 2001-ben<sup>34</sup> és 2005-ben<sup>35</sup> megjelent tematikus különszámai is mutatják, nagy érdeklődés kíséri. Tekintettel a szűkös helyre, a mélyebben érdeklődő olvasónak ezen összefoglalókat ajánljuk, és e helyt csak a legalapvetőbb szempontokat foglaljuk össze. Az aromás elektronszerkezet kialakulása következtében több számítható (és mérhető) fizikai mennyiség megváltozik a hasonló, ám nem aromás szerkezetekhez képest. Így a jól számítható kötőhosszak (pontosabban a kötésrendek) kiegyenlítődsére törekszenek amelynek mértéke statisztikailag elemezhető,<sup>36</sup> s ezen túl – összhangban a stabilitás megnövekedésével – a kötésrendek átlaga megnövekszik a kanonikus szerkezetekéhez képest.<sup>37</sup> További lehetőség a jól számítható mágneses sajátságok vizsgálata, melyek közül – egyszerűségében rejlt minden buktatójával együtt – kiemelkedik a gyűrű középpontjában számítható mágneses árnyékolás, a NICS.<sup>38</sup>

A stabilitás – mely az aromáság talán legfontosabb jellemzője a vegyész szempontjából – nyomonkövethető az aromás rendszer (szintén jól számítható) energiájának stabilizációján egy megfelelő referenciaszerkezethez képest. Ez utóbbi megfelelő kiválasztása nem egyszerű feladat. Egy szellemes módszer az izomer stabilizációs energia (ISE), mely két olyan izomer energiáját hasonlítja össze, melyek közül csak az egyikben van lehetőség ciklikus konjugációra.<sup>39,40</sup> Az ISE nem pusztán elméleti érdekességgel bír, hiszen valós



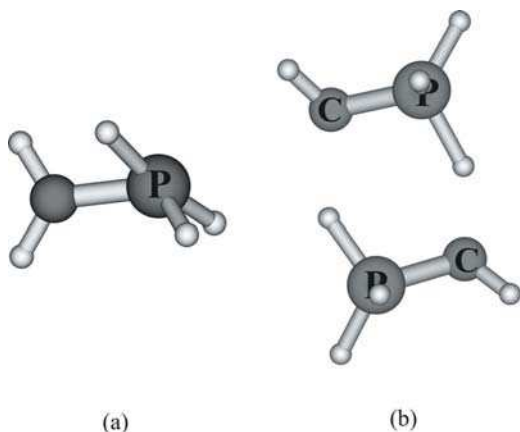
7. Ábra. Foszforszármazék és izomerje relatív stabilitásának, és aromáságának változása kénnel való reakcióban.

molekulák energiakülönbségét vizsgáljuk. Így előfordulhat, hogy az aromásághoz kapcsolható energiajáruléék megváltozása (például egy kémiai reakció során) további kémiai változásokat indukál a rendszerben, és esetenként kis energiaváltozások akár minőségileg más szerkezet kialakulásához is vezethetnek. Így egy foszforszármazék elemi kénnel való reakciójában keletkező foszfor-szulfid kialakulása a  $\pi$ -rendszer teljes átrendeződésével, és az exociklusos kettőskötéssel rendelkező izomer képződésével jár (a ciklikusan delokalizált rendszer *destabilizálódik!*). A folyamat hajtóereje az, hogy a (geometriai, energetikai és mágneses szempontból) enyhén aromás foszfol elkerülje a (geometriai, energetikai és mágneses szempontból) enyhén antiaromás foszfol-szulfidba való átalakulást, mint azt a 7. ábrán szemléltetjük.<sup>40</sup>

### 2.3. Kémiai reakciók jellemzőinek számítása (főcsoportbeli elemek)

Mint már a fenti példák némelyike is mutatta, a számítások talán legizgalmasabb hozadéka a kémiai reakciók megértése, mechanizmusuk vizsgálata. Kémiai reakciók kvantumkémiai modellezése több szinten lehetséges. A legegyszerűbb megközelítés, ha a szubsztrátot számítjuk, és a molekula különböző tulajdonságai alapján (töltéseloszlás, elektrosztatikus potenciál, a molekulapályák alakja) igyekszünk következtetni például a reagens támadásának valószínű helyére. Pontosabb módszer az, ha kiszámítjuk a reagens, termékek, köztermékek és átmeneti állapotok teljes energiáit (illetve szabadentalpiáit). A termodinamikai adatok (termékstabilitás) alapján és a sebességet meghatározó aktiválási gát(ak) ismeretében vizsgálható, hogy egy reakció végbemegy-e avagy sem, továbbá különböző reakcióutak is összehasonlíthatók. Végül az ún. molekuladinamika segítségével modellezhető a különböző reakcióutak statisztikája is. Az alábbiakban egy példát adunk egy alapvető fontosságú foszforvegyület kémiai reakcióinak vizsgálatára.

A foszfor ilidek  $R_3P=CR'_2$  jelentősége a Wittig reakcióban való szerepük miatt nyilvánvaló. (E reakcióért Georg Wittig 1979-ben Nobel díjat kapott). Kötésszerkezetükön<sup>41</sup> (melyet az ilid, illetve a kettőskötéses ilén szerkezettel próbálnak jellemezni) túl érdekességük, hogy a foszforon hidrogént tartalmazó H-ilidek ( $R_2HP=CR'_2$ ) nem stabilak, mivel átalakulnak az izomer foszfinná ( $R_2P-CHR'_2$ ). Mindezt az alapmolekula  $H_3P=CH_2$  esetén kvantumkémiai számításokkal már 1984-ben megállapította Radom csoportja,<sup>42</sup> hozzátéve, hogy a monomolekuláris reakció gátja magas, így az ilidnek gázfázisban kimutathatónak kell lennie. A fenti elméleti jóslatból kiindulva 1992-ben valóban igazolták a  $H_3P=CH_2$  ilid létezését nagyvákuumban, neutralizációs-reionizációs tömegspektroszkópiával.<sup>43</sup> Noha stabil H-ilid létezését néhány esetben feltételezték, a rendelkezésre álló bizonyítékok nem voltak egyértelműek.<sup>44</sup> Legújabban két esetben is sikerült H-ilidet izolálni, és röntgenszerkezetüket meghatározni.<sup>45,46</sup> (A bonyolult szerkezetű molekulákat az érdeklődő olvasó az eredeti közleményekben megtalálhatja.) Mindkét molekulát a megfelelő lítiumsó protonálásával állították elő, s tekintettel a proton kis méretére, feltételezték, hogy kinetikai gátlás nem érvényesül, és a két lehetőség (C- vagy P-protonálás) közül a stabilisabb termék keletkezett.



8. Ábra. Az átmeneti állapot szerkezete foszfor-ilid hidrogénvándorlásának monomolekulás (a) és bimolekulás (b) reakcióján.

Kvantumkémiai számításaink mindkét esetben<sup>45,46</sup> megmutatták, hogy az ilid kevésbé stabil, mint a foszfin, vagyis a fenti feltételezések alapján nem keletkezhetne. Ugyanakkor a reagáló lítiumvegyületek elektrosztatikus potenciáltérképe meggyőzően mutatja, hogy az adott molekulák esetén csak a foszforatomon van a támadó proton számára elérhető negatív töltés. Kimutatható volt továbbá, hogy a molekulán belüli protonvándorlás reakciógátja nagy, a rendszer (hasonlóan a  $H_3P=CH_2$  alpmolekulához) nem tud átalakulni a stabilisabb foszfinná.<sup>45</sup> A fentiek alapján merül fel a kérdés, hogy miért nem sikerült korábban H-ilideket előállítani, ha a foszfinná való átalakulás izomerizációs gátja magas? Ismét csak a kvantumkémiai számítások adnak választ a kérdésre, ugyanis amennyiben a reakció nem monomolekulás folyamatként játszódik le (az ehhez tartozó átmeneti állapot a 8a. ábrán látható), hanem bimolekulás folyamatként (két proton egyszerre történő átadásával a 8b. ábrán látható módon) zajlik, a számítások a  $H_3PCH_2$  alpmolekula esetén a reakciógát csaknem 0-ra csökkenését mutatják. Mindez összhangban van az előállított H-ilidek szerkezetével is, amelyeken nagy térkitöltésű csoportok helyezkednek el, megakadályozva a bimolekulás reakciót.

### 3. Összefoglalás, következtetések

A munkáinkból összeválogatott csokor bemutatja, hogy a korszerű kvantumkémiai módszerek, sűrűségfunkcionál számítások segítségével a kémia legkülönbözőbb problémáira, s a vegyületek legváltozatosabb fajtáira lehetséges érdekes, és sok esetben másképp meg nem kapható válaszokat találni.

### 4. Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az Országos Tudományos Kutatási Alapnak a támogatásért (OTKA K60365, T049258, T048796). Köszönet illeti továbbá Hollóczki Oldamurt a 7. ábra elkészítéséért.

### Hivatkozások

1. Gay-Lussac, J. L. (1778-1850), "Memoir on the Combination of Gaseous Substances with Each Other." *Mémoires de la Société d'Arcueil* **1809**, 2, 207-34)

2. Hargittai, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2233.  
 3. Gillespie, R. J.; Hargittai, I. *The VSEPR Model of Molecular Geometry*, Allyn and Bacon, 1991.  
 4. Koput, J.; Roszczak, A. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 9267.  
 5. Varga, Z.; Lanza, G.; Minichino, C.; Hargittai, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8345.  
 6. Levy, J. B. Hargittai, M. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 1950; Hargittai, M. *Struct. Chem.* **2005**, 16, 33; Donald, K. J.; Hargittai, M.; Hoffmann, R. *Chem. Eur. J.* in press.  
 7. Hargittai, M.; Réffy, B.; Kolonits, M.; Marsden, C. J.; Heully, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9042.  
 8. Réffy, B.; Kolonits, M. Schulz, A.; Klapötke, T. M.; Hargittai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3127; Hargittai, M.; Schulz, A.; Réffy, B. Kolonits, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1449; Schulz, A.; Hargittai, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3657; Müller-Rösing, H. C.; Schulz, A.; Hargittai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8133.  
 9. Vest, B.; Varga, Z.; Hargittai, M.; Herrmann, A.; Schwerdtfeger, P. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5130.  
 10. Kovács, A.; Booij, A. S.; Konings, R. J. M. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 268, 207-212.  
 11. Lanza, G.; Varga, Z.; Kolonits, M.; Hargittai, M. *J. Chem. Phys.* **2008**, 128, 074301.  
 12. Groen, P.; Oskam, A.; Kovács, A. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 6001; Groen, P.; Oskam, A.; Kovács, A. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 851; Varga, Z.; Hargittai, M. *Struct. Chem.* **2006**, 17, 225.  
 13. Kovács, A.; Konings, R. J. M. *ChemPhysChem*, **2006**, 7, 455-462.  
 14. Büchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 8, 2377.  
 15. Hargittai, M.; Schultz, G.; Hargittai, I. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50, 1903; Hargittai, M.; Schultz, G.; Schwerdtfeger, P.; Seth, M. *Struct. Chem.* **2001**, 12, 377; Szabados, Á.; Hargittai M.; *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 4314-1421.  
 16. Nyulászi, L.; Belghazi, A.; Kis-Szétsi, S.; Veszprémi, T.; Heinicke, J. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **1994**, 313, 73-81.  
 17. Nyulászi, L.; Veszprémi, T. *Silylenes*: in *The Encyclopedia of Computational Chemistry* (Schleyer, P. v. R.; Schreiner, P. Eds.) J. Wiley, Chichester, 1998. Veszprémi, T.; Nyulászi, L. *Karbén és szililének stabilitása és stabilizálhatósága. A kémia újabb eredményei* Akadémiai Kiadó, Budapest, 2000.  
 18. Az 1984-ben Seppelt csoportjában előállított szulfinilkarbén felfogható, mint  $\lambda_6$ -szulfaacetilén (Pötter, B.; Seppelt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 150), míg az 1988-ban Bertrand és csoportja előállított szilil-foszfino-karbén (Igau, A.; Grützmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6463-6466),  $\lambda_5$ -foszfaacetilénnek is tekinthető (Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 674-676).  
 19. Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.  
 20. Néhány új, a témában megjelent közlemény, illetve összefoglaló: (a) Anderson, D. R.; Lavallo, V.; O'Leary, D. J.; Bertrand, G.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7262-7265; (b) Leuthäusser, S.; Schwarz, D.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7195-7203; (c) Arnold, P. L.; Pearson, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 596-609; (e) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122-3172; (f) Clement, N. D.; Routaboul, L.; Grotevendt, A.; Jackstell, R.; Beller M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7408-7420.  
 21. Az izodezmiikus reakció mint neve is mutatja az egyforma kötések közül azonos számú tartalmaz az egyenlet mindkét oldalán. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Radom, L.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4796.  
 22. A Schrödinger egyenlet megoldásánál elhanyagolásokat alkalmazhatunk, minden egyes közelítés az elmélet egy-egy szintje.  
 23. Nyulászi, L.; Veszprémi, T. Forró, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 3127-3129.  
 24. Nyulászi, L. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1229-1246.

25. Martin, D.; Bacciredo, A.; Gornitzka, H.; Schoeller, W. W.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1700-1703.
26. Hollóczki, O.; Nyulászi, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4794-4799.
27. Benkő Z.; Streubel, R.; Nyulászi, L. *Dalton Trans.* **2006**, 4321-4327.
28. Lavallo, V.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W. W.; Bertrand, B. *Science* **2006**, *312*, 722-724.
29. Reisenauer, H. P.; Maier, G.; Riemann, A.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 641.
30. Matthews, H. E.; Irvine, W. M. *Astrophys. J.* **1985**, *298*, L61.
31. B. Pintér, T. Veszprémi, *Organometallics* in press.
32. Heinemann, C.; Müller, T.; Apeloig, Y.; Schwartz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023-2038; Boehme, C.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2039-2046.
33. Veszprémi, T.; Nyulászi, L.; Hajgató, B.; Heinicke, J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1998**, *431*, 1-6.
34. Schleyer P. v. R. (Guest Editor) *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115-1566.
35. Schleyer P. v. R. (Guest Editor) *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3433-3947.
36. Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409-1414.
37. Nyulászi, L.; Várnai, P.; Veszprémi, T. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1995**, *358*, 55-61.
38. Schleyer, P. v. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; van Eikemma Hommes, N. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317-6318; Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3842-3888.
39. Schleyer, P. v. R.; Pühlhofer, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873-2876.
40. Nyulászi, L.; Hollóczki, O.; Lescop, C.; Hissler, M.; Réau, R. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2006**, *4*, 996-998.
41. Nyulászi, L.; Veszprémi, T.; Réffy, J. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 10142-10146.
42. Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5805-5808.
43. Keck, H.; Kuchen, W.; Tommes, P.; Terluow, J. K.; Wong, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 86-87.
44. Kolodiazhny, O. I. Phosphorus Ylides. Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
45. Ekici, S.; Gudat, D.; Nieger, M.; Nyulászi, L.; Niecke, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3367-3371.
46. Ito, S.; Miyake, H.; Yoshifuji, M.; Hölzl, T.; Veszprémi, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5960-5965.

### Touring the Periodic System with a Computer

Computational Chemistry has become an indispensable tool in contemporary chemistry. In this paper we present some of our recent computational results on different inorganic and organometallic compounds. The examples were selected to cover molecules containing all important atom types in the periodic system and to show the diversity of the physical and chemical problems, where computational chemistry can be applied.

We have shown that the structure of isolated metal halide molecules (including their oligomers) can successfully be determined using computational methods, providing unexpected structures and otherwise inaccessible thermodynamic data, which can be utilized in various applications. The structural results on alkali earth metal-, d-element- and f-element halides are discussed.

The comparison of relative energies of carefully selected reference compounds as well as calculation of reaction barriers in dimerization (oligomerization) reactions allows us to draw conclusions about the stability of unknown exotic compounds. Such predictions have been made for some carbenes (**2**, **3**) and phosphinidene **4**, among

them **2** has since been successfully synthesized. Also, the stabilizing factors in the recently synthesized 3-membered ring carbene **5** were analysed, discussing the importance of cyclic delocalization and the substituent effect. The results were extended for the corresponding compounds with heavier analogues of divalent carbon (silylenes and germylenes).

The importance of the quantitative evaluation of aromaticity in the stabilization of different molecular systems has been discussed. In addition to the above mentioned carbene **5**, the aromaticity of a phosphole derivative has been compared to that of the corresponding phosphole sulfide, which is slightly antiaromatic. The chemical consequence of this small change is a proton shift and isomerisation, to escape from antiaromaticity – in full agreement with the observed reactivity.

The different computational approaches used in reactivity studies are also discussed, including simple estimations based on calculated charge density distributions and detailed studies of energies of transition structures of different reaction pathways, on the example of phosphorus H-ylides.



# Fehér biotechnológiai kutatások

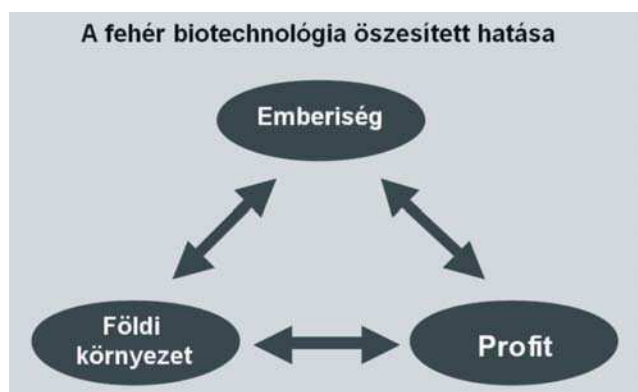
HETÉNYI Kata,<sup>a</sup> NÉMETH Áron,<sup>a</sup> és SEVELLA Béla<sup>a\*</sup>

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék Műegyetem rkp 3. H-1111 Budapest, Hungary

## Bevezetés

Napjainkra egyre elterjedtebb a szakirodalomban a dinamikusan fejlődő biotechnológia felosztása az alábbi 3 fő területre: vörös biotechnológia az a terület, amely egészségügyi vonatkozású, fehér biotechnológiának nevezik a tiszta vegyipart megteremtő biotechnológiát (másnéven ipari biotechnológia), illetve zöld biotechnológiaként említik az agrár- és élelmiszer témákkal foglalkozó ágát (ritkán külön kék-biotechnológiának nevezik a víz és tengeri biotechnológiát).<sup>1,2</sup>

A fehér biotechnológia elterjedésének hajtóereje többértű: 1) kőolaj független, megújuló nyersanyagot használ, 2) CO<sub>2</sub> semleges, 3) energia és nyersanyagtakarékos.<sup>2</sup> Ezeknek köszönhetően ha a fenntartható fejlődés résztvevői egy kooperáló és önerősítő ciklusban együttműködnek, akkor a fehér-biotechnológia új állásokat jelenthet, miközben csökkenti a környezeti hatást, és profitot is termel (1. ábra).



1.Ábra. A fehér-biotechnológia kedvező hatása ("Triple P").<sup>3</sup>

Bár a biotechnológia alapjai több ezer éves múltra tekintenek vissza (sör-, bor-, sajtgyártás), az újkori biotechnológia még fiatalnak tekinthető (néhány évtizedes) szemben a több mint száz éves kőolaj alapú szerves kémiai eljárásokkal. Ennek köszönhetően még számos területen az alaposan optimalt és hosszú ideje felhasznált vegyipari eljárások olcsóbbak a jelenleg ismert biotechnológiai vetélytársuknál. A fehér biotechnológia előnyei azonban egyes prognózisok szerint (McKinsey&Company) lehetővé teszik már rövid távon, hogy átvegye a vezető szerepet: 2010-re a finomkémiai ágazat termékeinek 60%-át biotechnológiai úton fogják előállítani.<sup>2,3</sup> Ehhez azonban szükséges, hogy a nyersanyagok ára versenyképes maradjon, illetve politikai, gazdasági és társadalmi támogatásra is szükség van, valamint a folyamatok fejlesztése, optimalizálása sem lezárult még.

Kutató csoportunk tevékenységének középpontjában az utóbbi években a fehér biotechnológiai kutatások állnak,

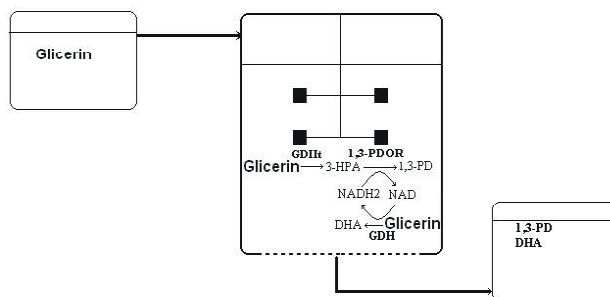
ugyanakkor, kisebb hangsúllyal piros (*Pichia pastoris*-AntitrombinIII) és zöld (almafélék tüzelhalását kiváltó *Erwinia amylovora* baktérium fágjainak előállítás) tematikájú kutatásokat is végzünk/végeztünk. A két fő fehér-biotechnológiai kutatási területünk a biodízel melléktermék glicerinnel enzim úton történő hasznosítása, illetve a gabona alapú, tejsav platformú biofinomító technológia fejlesztése.

## 1. Kutatási eredmények glicerinnel enzim hasznosítására

A glicerinnel a fehér-biotechnológia mintapéldája, hiszen 1) sokáig szintetikusán állították elő, 2) mára viszont a biodízelgyártás melléktermékeként keletkezik (megújuló eredetű), és 3) platformkötő vegyület, tehát egyszerű – hagyományos – vegyipari technikákkal vagy biotechnológiai úton nagy hozzáadott értékű származékok nyerhetők belőle, mint például a glicidol, a glicerinkarbonátok, a propilénglikol, az 1,3-propándiol (PD) és a 1,3-dihidroxiacetone (DHA).

Kutatócsoportunkban kifejlesztettünk és szabadalmaztattunk egy olyan kapcsolt enzim eljárást, amely során a glicerinnel, mint egyedüli szubsztrátból egyidejűleg PD és DHA keletkezik koenzimregenerálás közben diszproporcióval. Ezt a folyamatot 3 enzim katalizálja (2. ábra).<sup>4</sup>

Az enzim eljárást az alábbi előnyökkel szolgálhat a de novo fermentációval szemben: 1) nincs biomassza képződés, ezért a nyersanyag nagyobb hányada fordítható terméké képzésre (magasabb a termékhozam), 2) nem képződnek melléktermék metabolitok, ezért „tiszta technológiának” is szokták hívni, 3) nincs szükség koenzim adagolásra, mint a rekombináns fermentáció esetében (DuPont).<sup>5</sup>



2.Ábra. Az enzim glicerinnel hasznosítás membránreaktorban: GDH: glicerinnel-dehidratáz, PDOR: 1,3-propándiol-oxidoreduktáz, GDH: glicerinnel-dehidrogenáz enzimek, NAD/NADH<sub>2</sub>: oxidált/redukált koenzim.

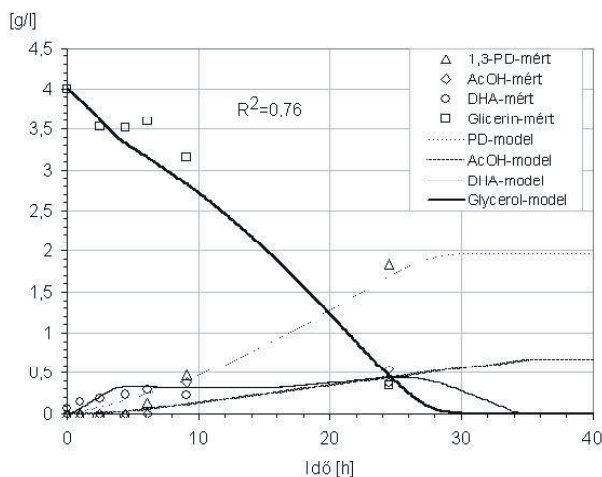
A biokonverzióhoz szükséges 3 kulcsenzimet a glicerinnel – 1,3-propándiol átalakítására képes, természetes

\*Dr. Sevela Béla. Tel.: 463-2595 ; fax: 463-2598 ; e-mail: bsevela@mail.bme.hu

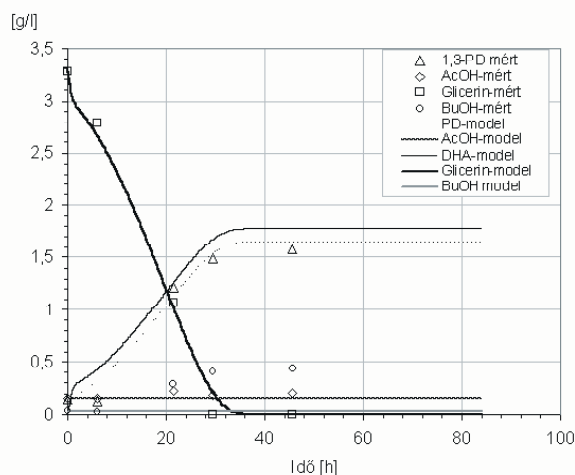


mikroorganizmusokból kívántuk kinyerni. A szakirodalom szerint ötféle genusba sorolt baktérium képes erre anaerob körülmények mellett: Klebsiellák, Citrobacterek, Clostridiumok, Lactobacillusok és Enterobacterek,<sup>6</sup> Kutatásaink során *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Lactobacillus reuteri*, és *Clostridium butyricum* törzsek enzimermentációját vizsgáltuk, és hasonlítottuk össze. A tenyészetekből ultrahangos feltárással nyers enzimoldatot nyertünk ki, amelynek GDHt, PDOR, és GDH aktivitását vizsgáltuk. Ezt a tisztítatlan nyers enzimoldatot membránreaktoros biokonverziókban használtuk fel glicerint átalakításra. A biokonverziók során azonban melléktermék képződést tapasztaltunk (ecetsav, vajsav), ami a tisztítatlan enzimoldatnak köszönhető. A melléktermékképzés vizsgálatára, és a kiküszöbölés lehetőségeinek tanulmányozására összetett matematikai modellt állítottunk fel, amellyel *in silico* kísérleteket végeztünk. A modell megalkotásakor a sejtek glicerinhasonosító metabolikus útvonalát szimuláltuk, a koenzim használó útvonalak esetében random bi-bi mechanizmust, a többi esetben Michaelis-Menten kinetikát feltételezve. A kinetikai paramétereket a modell kísérleti adatokhoz történő illesztésével határoztuk meg, az illesztés jóságát pedig a determinációs együtthatóval ( $R^2$ ) jellemeztük. A modellt mindkét forrás mikroorganizmusra alkalmaztuk és megállapítottuk, hogy míg a *K. pneumoniae* eredetű enzimek készítmény alkalmatlan a DHA/PD egyidejű előállítására,<sup>7</sup> addig a *C. butyricum* eredetű alkalmas.<sup>8</sup> Ennek oka az, hogy az előbbi esetében a GDHt kulcsenzimet ATP koenzim energiájának segítségével regenerálni szükséges, mivel a GDHt az átalakulás során „önnyilkos inaktivációt” szenved, ezt az ATP-t pedig a melléktermék képző metabolikus út termeli. *Clostridium* esetében nem szenved öninaktivációt a GDHt enzim, ezért nincs szükség ATP-függő regenerálásra, így a melléktermék képző útvonal eliminálható (3. és 4. ábra).

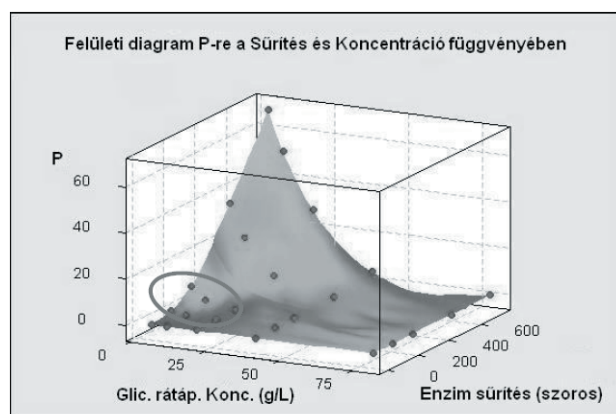
A felállított matematikai modellel azt is meg tudtuk vizsgálni, hogy megvalósíthatók-e olyan kísérleti körülmények, amelyek mellett eljárásunk a jelenleg használatos ipari eljárással versenyképes lehet. A modell alapján megfelelő enzim dózis alkalmazásával a folytonos üzemű enzimes membránreaktor potenciálisan versenyképesnek bizonyult az ipari fermentációs eljárással (5. ábra).



3.Ábra. Glicerint biokonverzió és modell illesztés *Klebsiella* eredetű enzimek készítménnyel.



4.Ábra. Glicerint biokonverzió és szimuláció *Clostridium* eredetű enzimek készítménnyel és vajsav inhibícióval



5.Ábra. Folytonos üzemű enzimes glicerint biokonverzió hatékonyságának *in silico* vizsgálata (P=PD termelékenység/maradék glicerint koncentráció) A megjelölt pontoknál a PD termelékenység >2,5g\*l<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>, a maradék glicerint koncentráció <1 g/L.

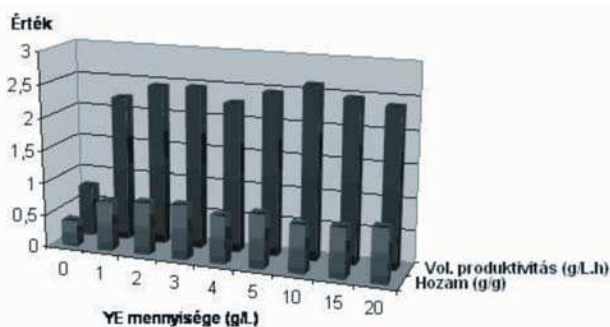
## 2. Kutatási eredmények tejsav előállítására

A tejsav szintén nagy potenciállal rendelkező intermedier molekula. A tejsavplatform alkotói között megtalálhatóak „zöld-oldószer” (tejsav-észterek), politejsav (PLA), akrilsav, laktonitril, és propilén-glikol is, amelyek mindegyike jelentős piaccal rendelkezik a vegyiparban. A tiszta tejsav önmagában is piacképes termék a gyógyszer és élelmiszeripar számára.

Bár előállítására kémiai és biológiai úton is van lehetőség, a kémiai szintézis racém elegyet, a fermentációs előállítás pedig optikailag tiszta tejsavat eredményez. A mikrobiális fermentáción alapuló ipari termelés az 1950-es évek óta ismert. Ennek során mezofil *Lactobacillus*-okkal konvertálnak glükózt tejsavvá. Mivel a termék erősen savas, valamint a disszociálatlan sav toxikus a termelő mikrobára, ezért fermentáció közben a pH-t szabályozni kell. Erre a klasszikus technológiában  $\text{CaCO}_3$ -ot alkalmaznak, amely a tejsavval  $\text{Ca}$ -laktátot képez. A fermentáció után a  $\text{Ca}$ -laktáttól kénsavval szabadítják fel a szabad tejsavat, amit azután desztillálással és bepárlással tisztítanak. A kénsavas kezelés mellékterméke nagy mennyiségű gipsz, amelynek piaca korlátozott, ezért gyakran csak deponálják.

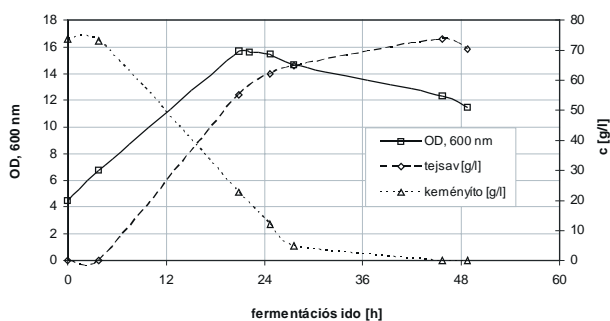


további alternatívákat vizsgáltunk. Megállapítottuk, hogy a leginkább költséghatékony eljárás az, ha a technológia során eddig elválasztott glutént hidrolizált formában a tápoldathoz adjuk, így ugyanis az élesztőkivonat koncentrációját minimálisra tudtuk csökkenteni (8. ábra).



8.Ábra. A minimálisan szükséges élesztőkivonat koncentrációjának meghatározása.<sup>11</sup>

A közvetlen keményítő hasznosító mikroorganizmusok közül a *Lactobacillus amylovorus* törzssel végeztük tejsav



9.Ábra. Keményítő alapú tejsav fermentáció lefutása.<sup>12</sup>

### Hivatkozások

- DaSilva, E. J. *Electron. J. Biotechnol.* **2004**, 7, (3), 01-02.
- EuropaBio, White Biotechnology: Gateway to a More Sustainable Future. EuropaBio Position Paper 2003. [http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten\\_final\\_screen.pdf](http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten_final_screen.pdf) Letöltve:2008.08.14.
- Bachmann, R. Presentation at the Bio-Conference; New York; **2003**
- Sevella B.; Kupcsulik B.; Németh Á.; Novák L.; Poppe L.; Dukai J.; Nagy F., *P 05 00961* 2005.
- Lisa Anne Laffend Vasantha Nagarajan and Charles Edwin Nakamura. U.S. Patent 5,686,276, 1995.
- Biebl, H.; Menzel, K.; Zeng, A.-P.; Deckwer, W.-D., Microbial production of 1,3-propanediol. *Applied Microbiology and Biotechnology* **1999**, 52, (3), 289-297.
- Németh, Á.; Sevella, B., *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2008**, 144, (1), 47-58.
- Németh, Á., Ph.D dissertation, Budapest University of Technology and Economics, 2008.
- Hetényi, K., Németh, Á. and Sevella, B. *Fifth Croatian Professional and Scientific Conference on Biotechnology with International Participation* **2007**, Stubicke Toplice.
- Hetényi, K., Németh, Á., and Sevella, B. *Hung. J. Ind. Chem.* **2008**, közlésre elfogadva, megjelenés alatt
- BME, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tsz. Búzálszt alapú tejsavtermelő technológia fejlesztése, *Kutatás-fejlesztési jelentés*, **2008**.
- Pásztor, A.. *TDK dolgozat*, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, **2007**

### Researches on White Biotechnology

Today it becomes usual to divide biotechnology into 3 (or 4) branches: one of these is the so called "white biotechnology" or industrial biotechnology. As it serves numerous advantages (less dependency from petrol, less CO<sub>2</sub> emission and more economical energy and raw material utilization), several segments of the chemical industry will utilize biotech processes as high as 60% of its total production in 2010 according to forecasts. These facts

lead us to carry out our researches mostly on the field of white biotechnology beside a few red and green biotechnological works.

One of our most promising researches is to develop and improve an enzymatic utilization of the biodiesel byproduct glycerol. In our patented<sup>4</sup> process 3 key enzymes are linked to each other through their coenzymes, thus they catalyze the disproportion of glycerol

### 3. Összefoglalás

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszékének Fermentációs kísérleti üzemi kutatócsoportja innovatív és intenzív kutatásokat végez elsősorban a fehér biotechnológia területén. Ezen belül az egyik legjelentősebb eredményünk a biodízel melléktermék glicerinnel enzimhasznosításának kidolgozása, amelynek során sikerült laboratóriumi léptékben megvalósítani egy koenzimregeneráló membrán-bioreaktoros eljárást, amely a glicerinnel egyidejűleg 1,3-dihydroxiacetont és 1,3-propándiolt állít elő (akár a jelenlegi előállításokkal versenyképesen is).

Fehér biotechnológiai kutatásaink másik igen fontos területe egy gabonabázisú tejsav-platformon alapuló biofinomító technológia fejlesztése, amelynek során sikerült az optimált laboratóriumi tápközegen elérhető eredményeket ipari tápközegen is elérni. A technológia intenzifikálása érdekében folytatott kísérleteinket új törzsek (termotoleráns) és technológiai megoldások (pl. direkt keményítő fermentáció) kiválasztására jelenleg is folytatjuk.

into 1,3-propanediol (PD) and 1,3-dihydroxyacetone (DHA) at the same time. According to the literature<sup>6</sup> we examined several natural PD producer microorganisms to test their enzyme producing ability. Using *Klebsiella pneumoniae* and *Clostridium butyricum* bacteria as enzyme sources we compared their raw enzyme solution in glycerol bioconversion. The conversion accompanied with some byproduct formation (acetic acid and butyric acid), so we built up a complex mathematical model for studying the behaviour of this enzyme system. We found that in the case of *K. pneumoniae* it is not possible to eliminate the byproduct formation, because it serves the ATP needed for the regeneration of suicide inactivated glycerol-dehydratase enzyme. We demonstrated mathematically and experimentally (Fig.4.) that the raw enzyme solution of *C. butyricum* is able to produce DHA and PD simultaneously. Using the mathematical description, we compared our process to the only biological PD production (*de novo* fermentation at DuPont), and found, that our system can be competitive to the industrial technology in continuous operation with concentrated enzyme solution (Fig. 5.).

An other promising case is related to the development of the production technology of a lactic acid biorefinery. The fermentative production of lactic acid – an intermedier to “green-solvents” (esters), poly-lactic acid (PLA), propylene-glycol and acrylic acid – has been applied since the early 1950’s, but there remained

numerous possibilities to further develop the technology. The classical method utilizes pure glucose solution and additives, but in Hungary it would be more advantageous to utilize wheat flour. For this reason, we tested wheather the flour suspension is applicable to lactic acid fermentation or not. We found, that some additional nitrogen-sources are needed, so we tested several ones. The most effective solution was to apply 30g/L of yeast extract, but it’s use would not be cost effective. An other good solution could be to use the gluten fraction of the flour suspension, of the own technology of the planned biorefinary. In this case we determined the minimum YE requirement (Fig. 8.).

An other improvement possibility is to find alternative producer strain, which is able to convert starch directly into lactic acid. We tested *Lactobacillus amylophilus* and *amylovorus*, and found the second one more effective. Applying it on a wheat flour based medium 30g/L yeast extract was also needed (Fig.9.). Further experimental routes will be to find an effective alternative to this huge amount of YE in this case, too.

Lactic acid fermentation is followed by a reactive distillation step (after filtration) which allowed us to use ammonium-hydroxide for pH control during the fermentations. This is very important, because the gypsum formation (produced in large amount in the classical lactic acid technology) can be avoided.



# Technológiai hulladékvizek kezelése fiziko-kémiai módszerekkel

MIZSEY Péter,\* KOCZKA Katalin, TUNGLER Antal

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki u. 8, 1521, Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az elmúlt években a vegyipar minden területén egyre fontosabb szerepet játszik a környezetvédelem. Annak ellenére, hogy a környezetvédelemben a hulladékok keletkezésének megelőzése a cél, mégis, számos esetben elkerülhetetlen, hogy hulladék keletkezzen. Erre tipikus példa a technológiai hulladékvizek esete, melyek keletkezése elkerülhetetlen. Ilyenkor hatékony csővégi hulladékkezelés szükséges a közvetlen kibocsátás helyett.<sup>1</sup> A csővégi hulladékkezelési módszerek esetében fontos ügyelni az esetlegesen visszanyerhető anyagokra ill. azok recirkulációjára.

Szennyvizek esetében szerves szennyezők eltávolításakor, általában a biológiai szennyvíztisztításra gondolunk, melyet mechanikai műveletekkel kombinálhatnak. A biológiai szennyvíztisztítás egyrésztől tipikus csővégi hulladékkezelés, melynél a recirkuláció szinte teljesen lehetetlen, másrésztől pedig nem mindig alkalmazható mivel műveleti korlátai vannak.<sup>2,3</sup> Lakott területeken az önkormányzatok sem engedik alkalmazását az esetlegesen hiányzó védőtávolság miatt. Ezért vegyipari üzemekben, különösen lakott települések esetében, más vízkezelési alternatívákat is figyelembe kell venni, pl. fiziko-kémiai módszereket. Mivel a hulladékégetés kizárja a recirkuláció lehetőségét, jellegzetesen szennyező eljárás és vizes hulladékok esetében drága is, ezért ez a legkevésbé előnyben részesített megoldás.

A szóba jövő fiziko-kémiai módszerek közé tartoznak azok az elválasztó egységek, melyek működése a relatív illékonyaságok különbözőségén alapul. Ha a szerves szennyező anyag(ok) illékonyabb(ak) mint a víz (volatile organic compounds, VOC), vagy heteroazeotropot formál(nak) a vízzel, akkor a desztilláció valamelyik alternatíváját, pl. sztrippelés, rektifikálás, egyszerű lehajtás, sikerrel alkalmazhatjuk. Ezek a fiziko-kémiai módszerek rendelkeznek azzal az előnnyel, hogy a kérdéses szerves szennyező komponensek visszanyerhetők és újrahasznosíthatók.<sup>4-7</sup>

Amennyiben nem-illékony szennyezések is vannak a hulladékvízben, akkor más fiziko-kémiai módszert alkalmazunk, pl. bepárlás, membrán művelet, nedves oxidáció.<sup>8,9</sup>

A bepárlás ötlete meglehetősen tünhet, de ma már reális alternatíva, hogy a vizet bepárlóban lehajtják, és így csak kisebb mennyiségű hulladékot kell tovább kezelni, pl. égetőbe vinni. Ezt a megoldást a különböző költségek és bírságok növekedése tette versenyképessé.

Amennyiben jelentős mennyiségű illékony és nem-illékony szennyező együtt fordulnak elő a technológiai vízben, úgy rektifikálás után alkalmazhatjuk a nedves oxidációt. Az oxidáció mértékét az alkalmazott hőmérséklet, oxigén parciális nyomás és adott esetben a katalizátor határozzák meg. Az illékony komponensektől megszabadított, viszont oldott nagyobb molekulatömegű szerves anyagokat még tartalmazó technológiai vizeket célszerű oxidálni, mégpedig nedves oxidációval, azaz a vizes oldatban magában. Oxidálószerként levegőt, vagy újabban oxigént használunk, ez utóbbi ugyan drágább, de a művelet során alkalmazott össznyomás sokkal kisebb lehet.

Ezek az alternatívák kihívást jelentenek a mérnökök számára, hogy olyan új folyamatokat tervezzenek, melyek alkalmassá teszik az üzemeket, hogy megfeleljenek a környezetvédelmi előírásoknak.<sup>10</sup>

A relatív illékonyaságok különbözőségén alapuló, elsősorban a desztillációs elválasztások, reális alternatívát kínálnak a szerves halogénvegyületek eltávolítására is (Adsorbable Organically bound Halogenes, AOX).

## 2. Desztilláció a technológiai hulladékvizek kezelésében

A desztilláció alkalmazási területe az elválasztás-technikában óriási, és jól alkalmazható a hulladékvizek kezelésére is. A vegyipar számos ágazatában keletkező hulladékvizek esetében az illékony ill. kidesztillálható szerves komponensek (VOC) kinyerése jelentősen csökkenti a kémiai oxigénigényt (KOI). (Azt a KOI értéket, melyet az illékony ill. kidesztillálható komponensek okoznak VOC-KOI-nak nevezünk.) A VOC-KOI-nak tulajdonítható KOI csökkenés sok esetben már csatornázzhatóvá teszi a hulladékvizet, azaz a KOI < 1000 O<sub>2</sub> mg/lit. Az AOX is csökkenthető desztillációval a kibocsáthatósági határérték alá, de a feldolgozást körültekintően kell végezni.

A vegyiparban keletkező technológiai hulladékvizek általában többkomponensű elegyek, melyek kezelése desztillációval vagy más módszerrel nehézségeket okozhat. Általában alkoholokat (metanol, etanol, i-propanol, benzilalkohol stb.), egyéb szerves oldószereket (aceton, etilacetát), halogénezett szénhidrogéneket (diklóromtán, benzil klorid), és aromás szénhidrogéneket tartalmaznak.

Desztilláció alkalmazása esetén két szempontra kell ügyelni:

\*Mizsey Péter, Tel: +36 1 463 2202, Fax: +36 1 463 3197, e-mail: mizsey@mail.bme.hu

- a fenéktermék legyen VOC és AOX mentes,
- a fejtermék, desztillátum, legyen lehetőleg minél töményebb (esetleges további felhasználás vagy égetés esetén ez általában így célszerű)

Ennek a két szempontnak az együttes teljesítésére rektifikálást célszerű alkalmazni.

## 2.1. Esettanulmányok

Számos gyógyszeripari és finomkémiai hulladékvizet vizsgáltunk abból a szempontból, hogy milyen körülmények között és milyen mértékben lehet azokat a szennyezéstől megtisztítani. Az 1. táblázatban bemutatunk néhány jellemző típusvizet, melyekkel találkozhatunk. A komponensek közt csak az illékony ill. kidesztillálható valamint az AOX-et okozó komponenseket tüntettük fel. Az egész elegyre mért KOI értéket összevethetjük a VOC-KOI-val. A VOC-KOI ugyanis az összetétel alapján számítható. Ezt a számolást megoldhatjuk pl. a ChemCAD szoftver csomaggal.<sup>11</sup> A számított és a mért KOI csökkenthetőségi értékek jól egyeztek.

A hulladékvizek desztillációja előtt azokat bevizsgáljuk. Egyszerű lehajtási próbát végzünk, ami alapján megállapíthatjuk

- a kérdéses hulladékvíz hogyan viselkedik a lehajtás során (kiválások, stb.),
- a lehajtható, illékony komponenseket,

1. Táblázat. Vizsgált technológiai hulladékvizek kiindulási összetétele, tömeg%

	1. elegy	2. elegy	3. elegy	4. elegy	5. elegy	6. elegy
Metanol MeOH	-	1,90	0,06	-	0,01	0,40
Etanol EtOH	0,02	2,80	0,15	0,98	1,33	0,26
Izopropanol IPOH	7,85	8,70	17,40	-	-	-
Diklórmétán DKM	-	-	-	0,09	0,52	0,34
Etilacetát EtAc	0,08	-	-	0,30	1,95	0,44
Benzilalkohol BA	-	-	-	-	0,25	0,11
Benzol Be				0,04		
KOI [O <sub>2</sub> mg/lit]	159140	167860	546450	15515	23100	38470

Mindezek alapján az 1. táblázat elegyeit folyamatos rektifikálásnak is alávetettük. A rektifikációs kísérleteket számítógépes szimulációval segítjük. Ezek célja, hogy az elvégzendő kísérletek számát csökkentjük, és mielőbb megállapítsuk a kedvező üzemiállapotot, vagyis a szükséges:

- tányérszámot,
- refluxarányt,
- betáplálás helyét és hőállapotát,
- desztillátum mennyiségét (desztillátum/betáplálás, D/F) arányt.

Egy gyógyszeripari üzemben a termelés során sokféle hulladékvíz keletkezik, melyet az 1. táblázat is példáz, ahol is csak a jellemzőbb vizeket tüntettük fel. A sokféle

- a hulladékvíz szilárdanyag tartalmát,
- a szilárdanyag okozta KOI-t.

A KOI és az AOX értékét ISO előírás alapján mérjük. Víz tartalmat Karl-Fischer titrálási módszerrel határozzuk meg.

Ezt követően szakaszos rektifikálást végzünk, mely alapján ellenőrizhető az anyag viselkedése, a rektifikálás során esetlegesen bekövetkező változások, ellenőrizhető a szükséges refluxarány.

## 2.2. Rektifikáló oszlop tervezése

A tervezés kísérleteken alapul, melyek során eldöntendő, hogy a rektifikációt szakaszos vagy folyamatos üzemenet mellett kívánjuk-e végezni. Ezt műveleti és mennyiségi paraméterek döntik el. Nevezetesen, ha kevés a feldolgozandó elegy, akkor szakaszosan, ha sok akkor folyamatosan rektifikálunk. Douglas<sup>12</sup> mennyiségileg is adott erre nézve irányszámokat. Ha kevesebb, mint 50 tonna/év a termék azaz a feldolgozandó elegy, akkor szakaszost javasol, ha 5000 tonna/év feletti ez a mennyiség akkor folyamatos üzemi a cél. A kettő közt mérnöki elbírálás szükséges.

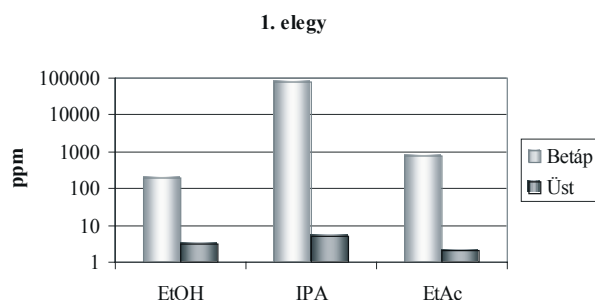
A műveleti paraméterek vonatkozásában azt kell meggondolni, hogy egy többkomponensű elegy szegényítése a feladat. Ilyenkor rektifikálás esetén szükséges, hogy a kolonnában legyen szegényítő/sztrippelő oszloprész. Ez a cél mindenképpen a folyamatos üzemi megoldást igényli.

hulladékvizet nem célszerű a kísérleti stádiumban összekeverni, mert nem lehet később megállapítani, hogy melyikük a kritikus, azaz a legnehezebben tisztítható, és melyik az a hulladékvíz amelyik problémát okoz a rektifikálás során, pl. eltömődéseket okoz, korróziós jelenségek lépnek fel. Ezeket a vizeket nem rektifikálják, hanem pl. égetésre viszik.

Mindezek azt példázzák, hogy a tervezés során a számítógép csak segíti a tervezést, de minden egyes esetet kísérletekkel kell ellenőrizni.

A rektifikáló oszlop tervezését úgy kell elvégezni, hogy egy oszlop elegendő legyen az összes víz feldolgozására, azaz az üzemi ne kelljen minden egyes hulladékvízre külön

kolonnát építeni. Ezért ha a kolonna méreteit rögzítjük, melyhez a betáplálás helyét is hozzávesszük, akkor a refluxarány és a D/F arány helyes megválasztásával kell a kívánt tisztítást elérni.



1. Ábra. 1. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele.

### 2.3. Eredmények

Az egyes vizek tisztítását, az előzetes vizsgálatok után, folyamatos rektifikálással végeztük. Az előzetes kísérletek és a számítógépes modellezés alapján egy 15 elméleti tányéros, közébetáplálásos rektifikáló oszlopot terveztünk. A kolonnabelő rendezett töltet volt. A 2. táblázat mutatja, hogy az egyes elegyeknél milyen refluxarányal illetve desztillátum/betáplálás aránnyal kell dolgozni, hogy kellő tisztítást érjünk el.

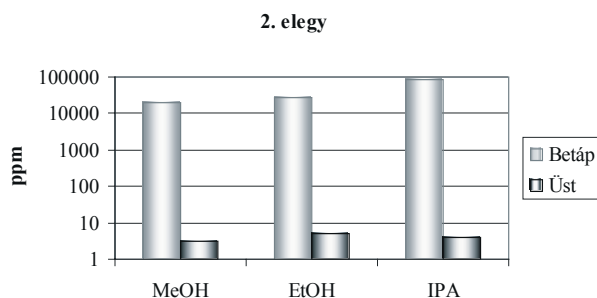
2. Táblázat. Javasolt refluxarány és D/F arány

Elegy	Refluxarány	D/F (desztillátum/betáplálás arány)
1	20	0,09
2	20	0,16
3	20	0,26*
4	20	0,016**
5	10-20	0,1**
6	20	0,06**

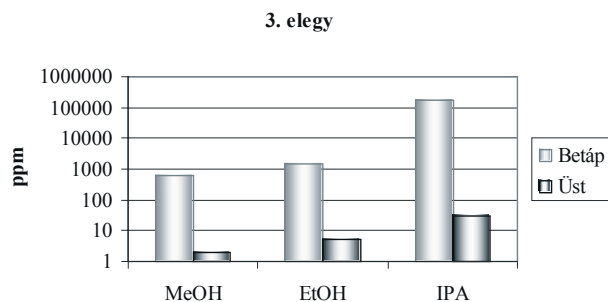
\* Nagymennyiségű IPOH és IPOH-Víz azeotrop miatt, több fejterméket kell elvenni

\*\* AOX mentesítés, AOX<8ppm

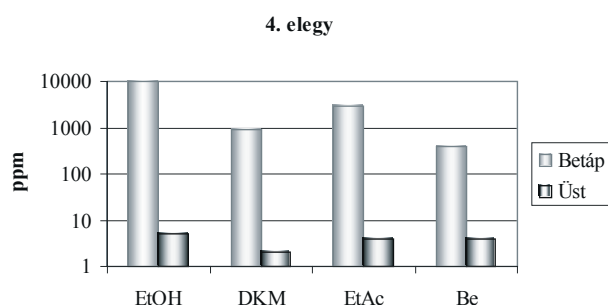
Az 1-6 ábrák mutatják a fenékterméktisztulását a betápláláshoz képest. A nagy koncentrációváltozás miatt logaritmusos a koncentráció-ábrázolás léptéke! Az egyes rektifikálásokat szándékosan közel azonos refluxarányal üzemeltetjük,



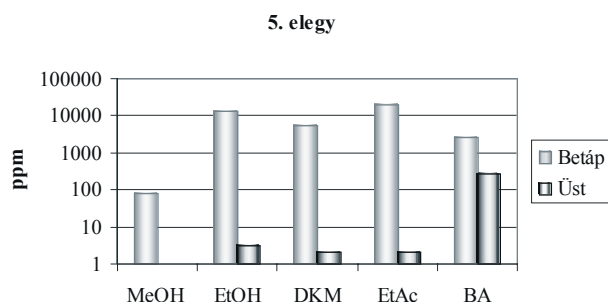
2. Ábra. 2. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele.



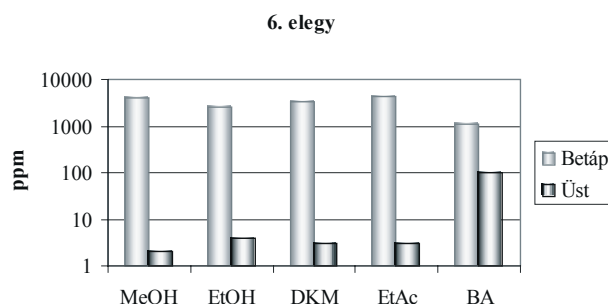
3. Ábra. 3. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele.



4. Ábra. 4. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele.



5. Ábra. 5. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele



6. Ábra. 6. elegy kiindulási és fenéktermékének összetétele

hogy ezzel az üzemi alkalmazásnál csak az elvétel mennyiségére kelljen ügyelni. Megjegyezzük, hogy a refluxarány=20 kissé nagy tünhet, de mivel a desztillátum mennyisége nem túl nagy ezért nem dolgozunk jelentős refluxáramokkal.

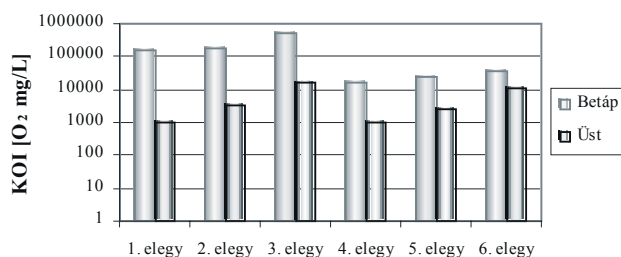
A rektifikálás energiaszükségletét jelentősen csökkenthetjük a hulladékvizek tisztításánál, ha kolonnából távozó forró üstmaradékkal előmelegítjük a betáplálást.

A rektifikálás további különlegessége, hogy mivel hulladékvízzel dolgozunk, ezért nem kell az oszlophoz külön üstöt tervezni, direkt vízgőzbefúvatást lehet alkalmazni. Ez azért is kedvező, mert az esetleges kiválások valószínűségét csökkenti.

Az egyes hulladékvizek rektifikálásánál képződhet és képződik kétfázisú fejtermék is, de a reflux visszavezetésénél nem célszerű ezzel külön foglalkozni, hiszen az elválasztás így is kellően jól működik, másrészt a rektifikáló kolonna üzemeltetése bonyolódna ezzel. Ugyanakkor üzemi tapasztalatok azt is mutatják, hogy sokszor a rektifikálható hulladékvizeket összekeverik, így célszerűbb a minél egyszerűbb üzemmenet felé törekedni. Itt jegyezzük meg, hogy minden egyes hulladékvíz-fajtát rektifikálás előtt be kell kísérletileg vizsgálni, mert előfordulhatnak nem várt lerakódások, akár a kondenzátorban is.

Az 5. és 6. elegy benzilalkohol tartalmát is lehetséges csökkenteni rektifikálással. A benzilalkohol heteroazetropot képez a vízzel (7,8 tömeg% BA, 92,2 tömeg% víz) és sok vizet kell vele kidesztillálni. Lehetséges heteroazetrop desztilláció alkalmazása vagy a nedves oxidáció. Ha a hulladékvíz csatornázhatóságát nem zavarja a vízben maradt benzilalkohol, akkor további kezelés nélkül is kibocsátható.

A 7. ábra mutatja a KOI csökkenést. Mivel az 1. és 4. elegy KOI értéke 1000 O<sub>2</sub> mg/l alatt van, ezért ezek az elegyek egyértelműen, minden további kezelés nélkül csatornázhatók. A többi elegy esetében ez egyedi elbírálás kérdése, nevezetesen, hogy alkalmaznak-e további kezelést, pl. nedves oxidációt, vagy csatornázzák, ami ilyen esetben bírságot von maga után.



7. Ábra, A vizsgált elegyek kiindulási és fenéktermékének KOI értékei.

Az 1. táblázatban felsorolt hulladékvizek szerves halogén koncentrációját minden esetben sikerült biztonságosan az előírt 8 ppm-es határérték alá vinni. Megállapíthatjuk, hogy rektifikálással a szerves halogénvegyületek (AOX) is jól eltávolíthatók.

Az itt bemutatott rektifikáláson alapuló vízkezelés hatásosságát ma már három megvalósult ipari tervezésünk bizonyítja a petrokémia és a gyógyszeripar területén.

### 3. Membrántechnika a szennyvízkezelésben

A fiziko-kémiai műveletek közé soroljuk a membrántechnikát is. A teljesség igénye nélkül megemlítjük, hogy ipari alkalmazást nyert mára már a membránszűrés és a membrán bioreaktorok alkalmazása.<sup>13,14</sup> A pervaporáció alkalmazása is elterjedőben van.<sup>15</sup>

Tanszékünkön kutatási eredményeket értünk el a membránszűrés alkalmazása terén:

- hulladékvizek nehézfémektől történő megtisztításában<sup>9</sup>.
- hulladékvizek mennyiségének csökkentésében, hibrid elválasztási technológia alkalmazásával<sup>16</sup>
- hulladékvizek KOI értékének csökkentésében<sup>17</sup>.

Mivel ezek az eredményeink még nem nyertek ipari alkalmazást ezért ezeket csak megemlítjük.

### 4. Nedves oxidáció a hulladékvizek kezelésében

A nedves oxidáció alkalmas a különösen toxikus, nagy szerves anyag tartalmú szennyvizek kezelésére. A szerves, és oxidálható szerves anyagok folyadékfázisban történő oxidációját jelenti, 125-320°C közötti hőmérsékleten és 5-200 bar nyomáson, levegő vagy oxigén felhasználásával. A módszert olyan szennyvizek kezelésére használják, amelyek túl higak az égetéshez, és túl koncentráltak a biológiai kezeléshez. A bontás során a szerves vegyületek széndioxidá és az eredeténél kevésbé ártalmas, biológiailag bontható végtermékekké alakulnak.<sup>18</sup>

Az oxidáció végrehajtható oxidáló szerekkel (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ózon) homogén katalízis alkalmazásával, mint amilyen a Fenton reakció. Ennek alapvető hátránya az, hogy csak savas közegben működik. A vegyszeres oxidációk további hátránya, hogy drágák az alkalmazott reagensek miatt, általában kisebb mennyiségű szennyvíz kezelésére alkalmas módszereknek tekinthetők.<sup>19</sup>

Mintegy 50 éve ismert a Zimmermann<sup>20</sup> által kifejlesztett nedves, levegős oxidáció (WAO), amelyet nagy KOI értékű (10.000 – 100.000 közötti), szennyvizekre alkalmaznak. Ez 250-300°C-on, 50-100 bar nyomáson levegővel reagáltatja a szennyvizet, ilyenkor a szerves anyagok többsége oxidálódik, a KOI érték tört részére csökken. A reakcióidőtől és természetesen a vízben lévő szerves anyag oxidálhatóságától függően teljes mineralizáció (CO<sub>2</sub> és H<sub>2</sub>O, mint végtermékek) történik vagy csak részleges oxidáció megy végbe és például szerves karbonsavak, mint például az ecetsav, keletkeznek. Ennek az eljárásnak a megvalósítása elsősorban olyan helyeken történt, ahol állandó összetételű, többnyire nem túl sokféle szennyezőt tartalmazó vizeket kellett ártalmatlanítani. A technológia buborékoszlopos reaktorokat alkalmaz, amelyek kompresszorral és hőcserélővel egészülnek ki. Az adott körülmények között a korróziós folyamatok sebessége igen megnő, ezért csak speciális szerkezeti anyagokat lehet használni a reaktorban, például titán bélést. Az eljárás alkalmazására jellemző példa a kommunális szennyvíztisztítók iszapjának a kezelése, amivel az iszapot tömöríteni lehet, azaz a szilárd anyag egész kis térfogatra sűrítendő és a víz visszavihető a biológiai tisztításhoz.<sup>21</sup>

A fentebb vázolt eljárás egyik továbbfejlesztett változata a Bayer LOPROX technológia, ami alacsonyabb hőmérsékleten és nyomáson dolgozik (150-200°C, 20-30 bar) vas ion és kinon katalízissel, viszont erősen savas közeget igényel (pH 1-2). A hozzáférhető adatok szerint elsősorban egy-egy szerves vegyipari eljáráshoz kapcsolják, nem kezelnek vele változó összetételű vizeket.<sup>22</sup> További



jellemző az, hogy a savas közeg miatt zománczott berendezéseket igényel, méghozzá nyomásállókat, nagy méretekben.

A fenti eljárásokban gyakran homogén fémion katalízist használnak, viszont ilyenkor a kezelt vízből a fémionokat, mint például a rezet, a reakció befejeztével le kell választani. Ez plusz lépést igényel és újabb szennyezőt vihet a vízbe.<sup>18</sup>

A heterogén katalitikus szennyvíz oxidációról kevés a hozzáférhető információ, japán cégek használnak ilyen technológiát, például kokszolói fenolos szennyvíz kezelésére.<sup>22-26</sup> Az üzemelési körülmények nem ismertek. A számos hozzáférhető tudományos publikáció és a fentebb vázolt adatok is arra utalnak, hogy heterogén katalizátorokkal ugyan legtöbb szerves anyag (fenol, anilin, krezolok) oxidálható vizes oldatban a WAO-hoz képest enyhébb körülmények között, viszont olyan problémák jelentkeznek,

mint a katalizátorok deaktiválódása, többek között az aktív anyag tartalom kioldódása miatt. Ez különösen nemes fém tartalmú (Pt, Pd, Ru) katalizátorok esetén jelent nehézséget a fémek ára és mérgező volta miatt.

A saját vizsgálataink szerint a finomkémiai eredetű technológiai vizek a nedves oxidációval ártalmatlaníthatók, előnyös megoldás katalizátor alkalmazása. Az általunk kifejlesztett monolit katalizátor stabil és megfelelő aktivitású. Így enyhébb körülmények között dolgozhatunk, illetve megnövelhető az oxidációs reaktor teljesítménye. A technológiai vizekben előforduló anyagok oxidálhatósága nagyon különböző, vannak gyorsan oxidálható szennyeződések, vannak olyanok, amelyeket csak nagyobb hőmérsékleten és oxigén parciális nyomáson lehet oxidálni. Azt tapasztaltuk, hogy az oldószermaradványok, különösen százalékos koncentrációban nagyon lelassítják más anyagok oxidációját, ezért megvizsgáltuk, hogy ez megváltozik-e, ha először az oldószer tartalmat desztillációval lecsökkentjük.

**3. Táblázat.** Eredeti és az abból rektifikálással kapott hulladékvíz oxidációjának eredményei

Minta vagy reakció jele	TOC (g/l)	TOC csökkenés %	KOI (O <sub>2</sub> g/l)	KOI csökkenés %
Eredeti hulladékvíz	170		573	
Eredeti hulladékvíz oxidálása (E8)	133	22	420	27
Eredeti hulladékvíz oxidálása katalizátorral (E9)	137	20	434	24
Rektifikálás üstmaradék	31		112	
Üstmaradék oxidálása (R10)	31	0	78	30
Üstmaradék oxidálása katalizátorral (R11)	10	68	20	74
Rektifikálás üstmaradék 2	37		127	
Üstmaradék oxidálása 240°C-on, katalizátorral (R12)	25	32	65	49

A 3. táblázatban lévő adatok egyértelműen mutatják a KOI csökkentés kombinált eljárásának előnyeit. Az eredeti oldószer tartalmú vizet csak kis mértékben lehetett oxidálni a viszonylag enyhe körülmények között (5 órás reakcióidővel 250 °C-on és 50 bar össznyomáson) még katalizátorral is. (E8, E9) Ha viszont a technológiai víz oldószer tartalmát desztillációval eltávolítottuk, az így kapott maradék TOC és KOI csökkenése az oxidációban, különösen katalizátorral, lényegesen nagyobb volt (R10, R11). A hőmérséklet további csökkentése rontja az oxidáció eredményességét (R12).

## 5. Stratégia hulladékvíz-kezelő módszerek alkalmazására

Napjainkban két fő csoportba sorolhatjuk a hulladékvíz-kezelő módszereket:

- fiziko-kémiai módszerek,
- biológiai módszerek.

Ezek együttes alkalmazására stratégiát javasolunk (8. ábra). A stratégiánál a hulladékvizekben lévő értékes anyagok újrahasznosítását szolgáló kinyerését tekintjük elsődleges célnak. Ezért a biológiai szennyvízkezelés a stratégia legutolsó lépése.

Először eldöntendő, hogy van-e a kérdéses hulladékvízben

szerves halogénvegyület (AOX). Ha igen, akkor rektifikálni kell, ha nem akkor a KOI-t vizsgáljuk. AOX eltávolítása esetén ehhez a KOI vizsgáló lépéshez térünk vissza. Mivel a rektifikálással történő tisztítást és szervesanyag eltávolítást vizsgáljuk, ezért a VOC-KOI-t kell megvizsgálni. Ezt összetétel alapján is meghatározhatjuk. Ha a VOC-KOI értéke magas, azaz több mint 5000-20 000 O<sub>2</sub> mg/l, akkor célszerű rektifikálást beiktatni.

A VOC-KOI eltávolítása után a maradék KOI értékét vizsgáljuk. Ha ennek értéke kisebb, mint 1000 O<sub>2</sub> mg/l, akkor a víz csatornázzható. Ha nagyobb, akkor mérnöki megfontolások alapján választunk a következő alternatívák közül:

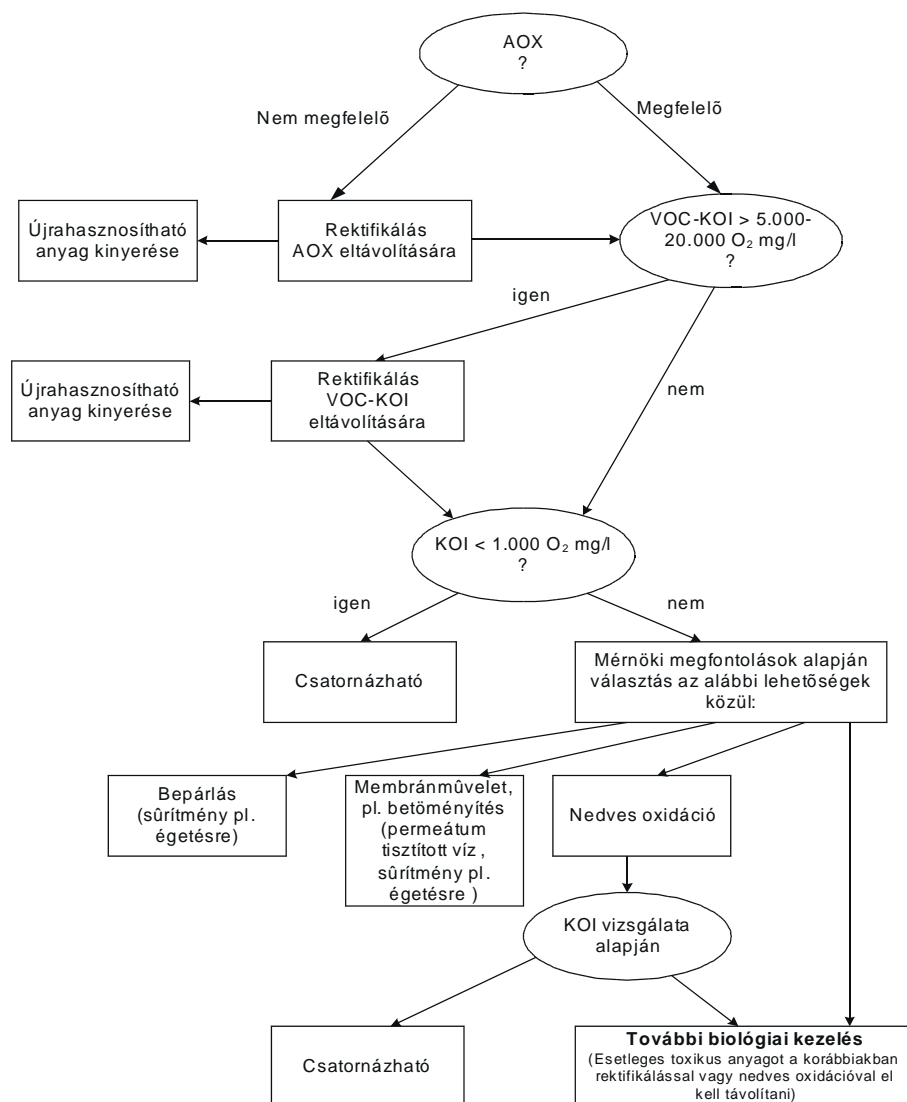
- bepárlás, amikor is a vizet lehajtjuk, és a visszamaradt sűrítmenyt kezeljük pl. égetésre visszük,
- membránművelet, pl. membránszűrés betöményítési vagy egyéb tisztítási céllal,
- nedves oxidáció, elsősorban akkor használjuk, ha az oldott anyag toxikus az eleveniszapos tisztításban.

A fenti fiziko-kémiai műveletek után megvizsgáljuk, hogy a hulladékvíz már csatornázzható, vagy a biológiai szennyvíztisztítást kell alkalmazni.

## 6. Összefoglalás

A technológiai hulladékvizek kezelése fontos környezetvédelmi feladat. Hagyományosan, ilyenkor a biológiai szennyvízkezelésre/szennyvíztisztításra gondolunk, azonban ez számos esetben nem valósítható meg. Ennek okai összetettek lehetnek, így pl. (i) sokszor a lakosság védelme érdekében hatósági előírások tiltják, hogy bizonyos gyártelepeken alkalmazzák a biológiai szennyvíztisztítást, (ii) a technológiai hulladékvizek sok

esetben túl töményen tartalmazzák a szennyező kémiai komponenseket és ezért nem alkalmasak közvetlenül, csak előkezelés után, biológiai tisztításra. A hulladékégetés egy lehetséges megoldás, de környezetvédelmi hatástanulmányok igazolják, hogy ez a megoldás egyrészt túlságosan szennyező, másrészt drága. A Tanszéken vizsgált fiziko-kémiai módszerek ilyenkor reális alternatívákat kínálnak a hulladékvizek kezelésére, tisztítására. Ipari esettanulmányok bizonyítják, hogy az illékony szerves komponenseket pl. alkoholokat, ketonokat, észtereket,



8. Ábra. Stratégia technológiai hulladékvíz-kezelő módszerek alkalmazására.

szénhidrogéneket (Volatile Organic Compounds, VOC) tartalmazó hulladékvizek jól tisztíthatók sztrippeléssel vagy rektifikálással, mellyel sok esetben elérhető a csatornázási határérték (kémiai oxigénigény, KOI = 1000 O<sub>2</sub> mg/lit), és egyben reális alternatívát kínál az említett komponensek visszanyerésére és újrahasznosítására. A szerves halogént tartalmazó vizeket is jól lehet tisztítani sztrippeléssel vagy rektifikálással, és a 8 ppm-es kibocsátási határérték teljesíthető.

Kutatási eredményeink azt igazolják, hogy technológiai hulladékvizek kezelésére ma már nem biztos, hogy

kizárólag a biológiai szennyvíztisztítást kell automatikusan alkalmazni. Először, a javasolt stratégiánk alapján, meg kell vizsgálni és fontolni a fiziko-kémiai módszerek előzetes alkalmazását. Nevezett módszereket azután kombinálhatjuk a biológiai szennyvíztisztítással. Az egyes módszerek nem egymás vetélytársai, hiszen mindegyiknek meg van a maga jól definiált alkalmazási területe. A különböző módszerek kombinálása azok eredményességét javítja és a végső kombinált technológia hatékony hulladékvíz-kezelési megoldást eredményez. Kutatásaink eredményességét megvalósult ipari tervezéseink támasztják alá.

## Irodalomjegyzék

- Mizsey P. Waste reduction in the chemical industry - a two level problem, *Journal of Hazardous Materials* **1994**, *37*, 1-13.
- Getzner, M.. The quantitative and qualitative impacts of clean technologies on employment, *Journal of Cleaner Production* **2002**, *10*, 305-319.
- Belis-Bergouignan, M-C., Oltra, Jean, M. S. Trajectories towards clean technology: example of volatile organic compound emission reductions", *Ecological Economics* **2004**, *48*, 201-220.
- Lucia, E., Finger J. Co-solvent selection and recovery, *Advances in Environmental Research* **2003**, *8*, 197-211.
- Dursun, D., Sengul, F. Waste minimization study in a solventbased paint manufacturing plant, *Resources, Conservation and Recycling* **2006**, *47*, 316-331.
- Pinto, R. T. P., Lintomen, L., Luz Jr, F. L., Wolf-Maciell, M. R. Strategies for recovering phenol from wastewater: thermodynamic evaluation and environmental concerns, *Fluid Phase Equilibria* **2005**, *228-229*, 447-457.
- Masango, P. Cleaner production of essential oils by steam distillation, *Journal of Cleaner Production* **2005**, *13*, 833-839.
- Levec, J., Pintar, A., Catalytic wet-air oxidation processes: A review, *Catalysis Today*, **2007**, *In press*.
- Cséfalvai, E., Pauer, V., Mizsey, P. Recovery of Copper from Process Waters by Nanofiltration and Reverse Osmosis, PERMEA Conference, Siófok, pp. 34, Full text on CD, ISBN 978-963-9319-69-1, **2007**.
- Chao-Hong, H., Yun-He, G., Shuang-Hua, Y., Edwards, D. W. Optimization of the process for recovering caprolactam from wastewater in a pulsed-sieve-plate column using green design methodologies, *Journal of Loss Prevention in the Process Industries* **2004**, *17*, 195-204.
- <http://www.chemcad.net>
- Douglas, J. M. Conceptual design of chemical processes, McGraw-Hill, **1989**.
- [http://www.kochmembrane.com/iww\\_wastewatert.html](http://www.kochmembrane.com/iww_wastewatert.html)
- [http://www.water.siemens.com/en/Corporate/Technologies/Pages/biological\\_membrane\\_mbr.aspx](http://www.water.siemens.com/en/Corporate/Technologies/Pages/biological_membrane_mbr.aspx)
- Garcia, V. Towards chemical waste minimisation, recovery of organic solvents by pervaporation, PERMEA, Siófok, **2007**.
- Csefalvai, E., Koczka, K., Mizsey, P. Treatment of Pharmaceutical Waste Water by Hybrid Separation Processes, European Congress of Chemical Engineering – 6, pp. 912, Copenhagen, **2007**.
- Cséfalvai, E., Imre, P., Mizsey, P. Applicability of Nanofiltration and Reverse Osmosis for the Treatment of Wastewater of Different Origin, *Cent. Eur. J. Chem.* **2008**, *6(2)*, 277-283.
- Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Copyright © **2002** by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.) Wastewater (Walter Simmler, Bayer AG, Leverkusen, Federal Republic of Germany)
- Belhatcheche, D. H. *Chem. Eng. Prog.* **1995**, *91 (8)*, 32-51.
- Zimmermann, F. J., Diddams, D. G. *TAPPI*, **1960**, *43*, 710-715.
- Dietrich, M. J., Randall, T. L., Canney, P. J., Zimpro, I. *Environ. Prog.*, **1985**, *4 (3)*; 171-177.
- Kolaczowski, S.T., Plucinski, P.F., Beltran, J., Rivas, F.J. McLurgh, D.B., *Chem. Eng. J.*, **1999**, *73*; 143-160.
- Harada, Y., Fujiya, H., Hayashi, M., Osaka Gas Co. Ltd. Treatment of ammonium nitrate containing waste water, **1992**, JP 04, 200, 790, (Chem Abs 118:11248t).
- Harada, Y., Doi, Y., Miura, S., Osaka Gas Co. Ltd., Treatment of ammonium nitrate containing waste water, **1992**, JP 04, 200, 692, (Chem Abs 118:11249u).
- T. Ishii, K. Mitsui, K. Sano, Inoue, A. Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Company Ltd., Method for treatment of wastewater, **1991**, Eur. Pat. Application 90313238.9, Publication Number 0 431 932, A1.
- Ishii, T., Mitsui, K., Sano, K., Shiota, Y. Catalyst for treating wastewater, process for producing it, and process for treating wastewater with the catalyst, **1994**, U.S. Patent 5,374,599.

## Treatment of process waters with physicochemical techniques

In the chemical industry there are such technological waters that contain organic compounds in high content, like mother liquors. Such wastewaters are the so called process waters. If such process waters are treated, it is not so obvious that only the biological treatment should be automatically considered. Moreover, the biological treatment can be even prohibited or blocked. These facts might cause a local but serious environmental problem.

Physicochemical tools can offer a powerful solution for such cases. The volatile organic compounds can be removed with stripping or rectification. The non-volatile compounds can be eliminated with wet oxidation. This option can even offer a good carbon source for a possible later biological treatment.

Several industrial case studies to present the practical importance of the physicochemical tools applied. The chemical oxygen demand (COD) and the Adsorbable Organically bound Halogenes (AOX) values can be decreased successfully. A methodology is given for the proper application of the different process water treatment options.

It can be also concluded that the different process/waste water treatment options can strengthen each other merits and offer a wide variety alternatives for the environment protection.

# Racém 2,3-epoxibutanol-származékok rezolválása és enantioszelektív átrendeződési reakciói

FAIGL Ferenc<sup>a,b\*</sup>, FARKAS Ferenc<sup>a</sup>, KOVÁCS Ervin<sup>a</sup>, THURNER Angelika<sup>b</sup>, HEGEDŰS László<sup>b</sup> és Alessandro MORDINI<sup>c</sup>

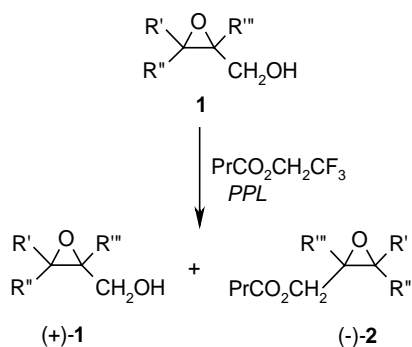
<sup>a</sup>BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>MTA Szerves Kémia és Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

<sup>c</sup>Istituto di Chimica dei Composti OrganoMetallici, Dipartimento di Chimica Organica, Polo Scientifico, Via della Lastruccia 13, I-50019, Sesto Fiorentino, Italy

## 1. Bevezetés

A királis oxirán- és oxetán-származékok (epoxidok, oxaciklobutánok) gyakran használt gyógyszer- és növényvédőszeripari intermedierek. Többek között antibiotikumok,<sup>1,2</sup> vírus-ellenes szerek,<sup>3</sup> rákterápiában alkalmazott hatóanyagok,<sup>4</sup> herbicidek,<sup>5</sup> feromonok<sup>6</sup> szintézisében fontos építőkövek. Ennek megfelelően például az optikailag aktív 2-hidroxi-metiloxiránt ipari méretben is gyártották<sup>7</sup>. Optikailag aktív 2,3-diszubsztituált-oxiránokat többféle úton előállítottak már. Ezek közül az egyik legismertebb a Sharpless-oxidáció, amikor allil-alkoholokat oxidálnak *tert*-butil-hidroperoxid-dal, titán-izopropoxid és királis katalizátor (borkósav-észter) jelenlétében.<sup>8</sup> Ezzel a módszerrel az oxirán-származék mindkét enantiomerje előállítható, ha a megfelelő konfigurációjú borkósav-észtert használjuk. Több esetben azonban a kapott termék enantiomer-tisztasága nem megfelelő, illetve a reakcióelegyek feldolgozása nehézkes és hosszadalmas. Ezért napjainkban is nagy gyakorlati jelentősége van a racém 2,3-diszubsztituált-oxiránokból kiinduló hatékony rezolválási eljárások kifejlesztésének.

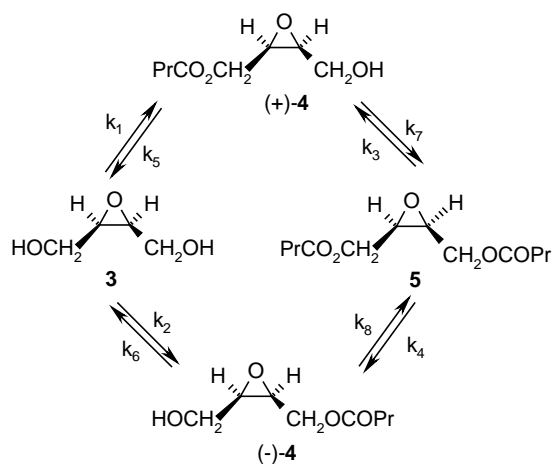


1. Ábra. Az 1 epoxipropanol enzimkatalizált kinetikus rezolválása (R: alkilcsoport).

Így például a PPL (*porcine pancreatic lipase*) enzim segítségével megvalósították a 2,3-diszubsztituált-2,3-epoxipropanolok (1) rezolválását toluolban és tetrahydrofuranban is (1. ábra).<sup>9</sup>

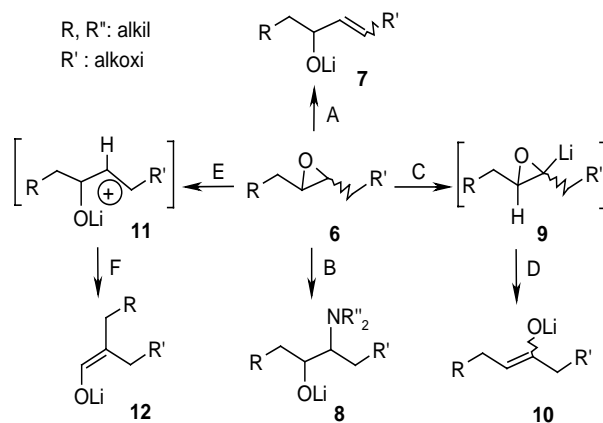
A szimmetrikusan helyettesített *cis*-2,3-bis(hidroxi-metil)-oxirán (3) PPL enzim jelenlétében vinil-butiráttal úgy reagál, hogy az enzim csak az egyik hidroxi-csoportot észtertesíti ezért a királissá vált (eredetileg *mezo*) termék az egyik enantiomerben dúsul fel. Így elvileg a kiindulási alkohol

teljes mennyisége az egyik optikai izomer (4) félészterre alakítható.<sup>10</sup> Természetesen ugyanennek az enzimnek a felhasználásával megvalósítható a szimmetrikus 5 diészter enantioszelektív hidrolízise vagy alkoholízise is (2. ábra).



2. Ábra. A 3, illetve 5 oxiránok enzimkatalizált rezolválásának lehetőségei (ahol  $k_1 \neq k_2$ ,  $k_3 \neq k_4$ ,  $k_5 \neq k_6$  és  $k_7 \neq k_8$ ).

A 2,3-diszubsztituált-oxiránok szintetikus alkalmazásának új irányait nyitották meg azok a kutatások, amelyek során megfigyelték, hogy alkálialkil vegyületek és/vagy alkáldialkilamidok (pl. lítium-dialkilamidok) hatására a 6 általános képlettel jellemzett oxiránok átrendeződnek más



3. Ábra. A 6 oxiránok erős bázisokkal kiváltott átrendeződési reakciói.

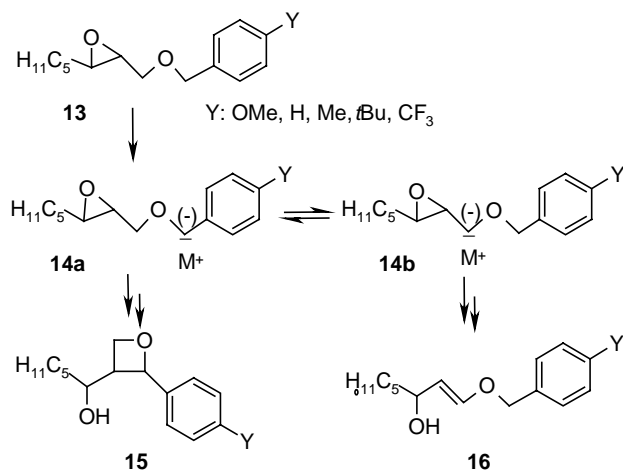
\*Tel.: 463 3652; fax: 463-3648; e-mail: ffaigl@mail.bme.hu



vegyületekké.<sup>11,12</sup> A  $\beta$ -eliminációval képződő **7** allil-alkohol keletkezésén kívül (A út) számos más reakció is végbemehet (B úton a **8** aminoalkoholát, a C-D reakcióban a **10**, az E-F úton pedig a **12** enolát képződhet, 3. ábra).

Azt találták, hogy a lítium-diizopropilamid és a kálium-*tert*-butilát együttes használata (LIDAKOR reagens) nagymértékben kedvez az oxirángyűrű felnyitásának, és jó termeléssel vezet a **7** allilalkoholhoz (A út). A reakció sztereoselektivitása függ az oxiránok szerkezetétől, azaz a gyűrű helyettesítőinek számától, helyzetétől és típusától. Az alkoximetil helyettesítőt is tartalmazó diszubsztituált oxiránok főleg *E*-térállású enoléterekké alakulnak át, míg a 2,2,3- vagy 2,3,3-trisubsztituált-oxiránok reakciói a harmadik helyettesítő helyzetétől függően sztereoizomerek elegyéhez ill. kizárólag *E*-enoléterekhez vezetnek.<sup>11</sup>

A **13** szerkezetű 2,3-epoxioktanol-benzil-éter LIDAKOR indukálta intramolekuláris átrendeződése a fenilgyűrű szubsztituenseitől függően két regioizomer termékhez vezetett: a **15** 2,3-diszubsztituált-oxetánhoz és/vagy a **16** benzil-vinil-éterhez (4. ábra).<sup>12</sup>



4. Ábra. A **13** szerkezetű vegyületek LIDAKOR jelenlétében végbemenő átrendeződési reakciói.

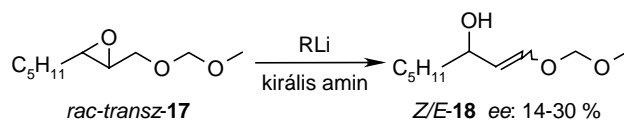
A termékek aránya függ a **14a** és **14b** arányától. Elektronküldő csoport hatására ( $Y = OCH_3$ ) az egyensúly **14b** felé tolódik el, és kizárólag **16** képződik. Fluor, *p*-metil, ill. *tert*-butil helyettesítők esetén a transzmetallálódási egyensúly miatt a **15** oxetán és **16** keveréke keletkezik. Megállapították azt is, hogy ha  $Y = H$  (szubsztituátlan benzil-származék), akkor az izomerizáció kemo- és sztereoselektív, csak olyan oxetán képződik, amelyben a gyűrűn lévő szubsztituensek egymástól távol (*transz* állásban) helyezkednek el (**15**, 4. ábra).<sup>13</sup>

## 2. Eredmények

### 2.1. Enantioselektív átrendeződési reakciók királis lítiumamidok jelenlétében

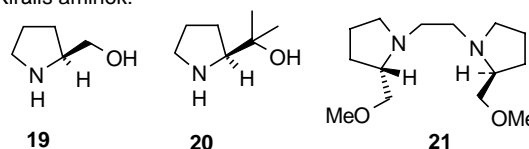
A **13** szerkezetű vegyületek szelektív átrendeződési reakcióinak részletes vizsgálatát a CNR firenzei intézete és az MTA tanszéki kutatócsoportja közötti kétoldalú együttműködési szerződés keretében valósítottuk meg laboratóriumunkban. Először a **17** *cisz*- és *transz*-2,3-epoxi-

1-(metoximetoxi)oktán optikailag aktív lítiumamid típusú bázisokkal megvalósítható kinetikus rezolválási lehetőségeit tanulmányoztuk (5. ábra).<sup>14</sup>



RLi = BuLi, sBuLi

Királis aminok:



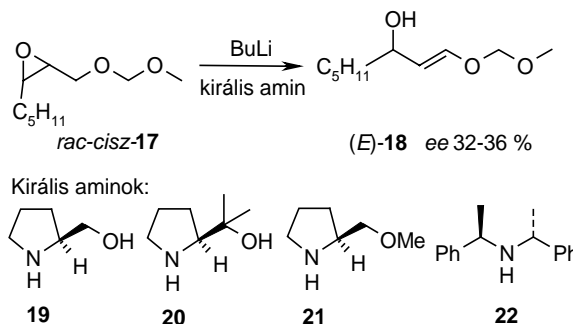
5. Ábra. A *transz*-**17** oxirán átrendeződése királis bázisok jelenlétében.

A racém *transz*-**17** izomerizációjának vizsgálatok azt tapasztaltuk, hogy a képződött **18** allilalkohol *Z/E* aránya (kb. 35/65) csak kismértékben változik a bázis és a reakció körülményeinek változtatásával. A **19** és **20** aminok jelenlétében végzett reakciókban optikailag aktív terméket csak pentánban kaptunk (*ee* 14-30%). A termék izomerek az ellentétes konfigurációjú izomerben dúsultak (*Z*-(*R*)-**18** és *E*-(*S*)-**18**) minden esetben. A **19** amin használatokor a kisebb mennyiségben keletkező *Z*-(*R*)-**18** enantiomertiszasága (*ee* 30%) nagyobb volt, mint az *E*-(*S*)-**18** izomeré (*ee* 21%). A **21** komplexánsal aktivált *szek*-butillítium használatokor azonban a tetrahydrofuranban képződött optikailag aktív termékben a *Z*-**18** izomer racém formában volt jelen, de az *E*-(*S*)-**18** izomer 22% enantiomerfelesleggel keletkezett (*ee* 22%, 5. ábra).

A racém *cisz*-**17** izomerizációja szinte kizárólag az *E*-konfigurációjú allil-alkoholhoz (**45**) vezetett (6. ábra). A legnagyobb enantiomerfelesleget az optikailag aktív **19**, **21** és **22** aminok jelenlétében kaptuk (*ee* 32-36%), míg a nagyobb térkitöltésű **20** prolin származék alig eredményezett enantioselektivitást.

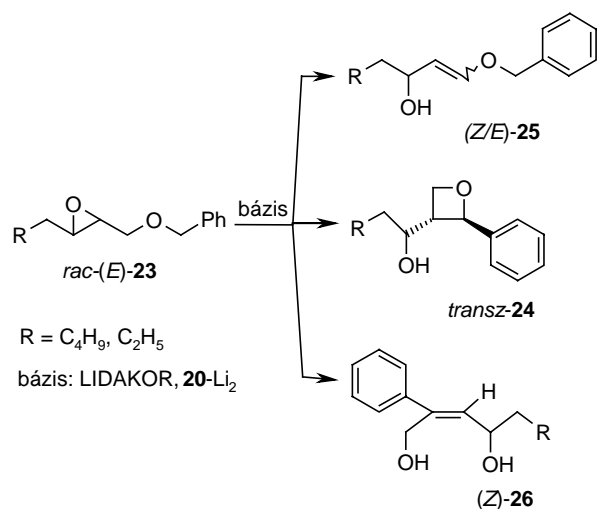
### 2.2. Az 1-benziloxi-2,3-epoxialkánok regio- és sztereoselektív átrendeződési reakciói

A **23** (*E*)-1-benziloxi-2,3-epoxialkánok átrendeződési reakcióit LIDAKOR, valamint lítium-*(S)*-2-(dimetil-hidroxi-metil)pirrolidid (**20**-Li<sub>2</sub>) reagensok jelenlétében tanulmányoztuk.<sup>15</sup> Az oldószer, a hőmérséklet és a butil-lítium többi komponenshez viszonyított mennyiségét változtatva megállapítottuk, hogy alacsony hőmérsékleten (-75 °C)



6. Ábra. A *cisz*-**17** oxirán átrendeződése királis bázisok jelenlétében.

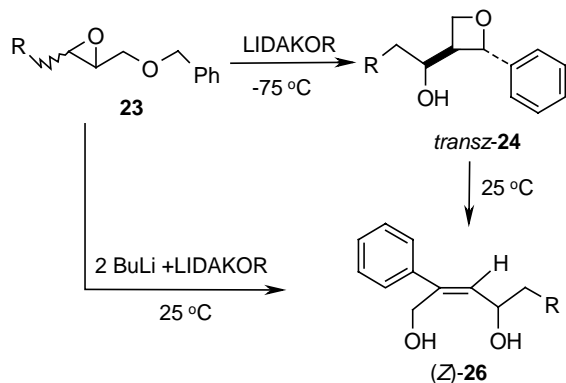
főleg a **24** *transz*-oxetán képződik, az oldószertől, illetve a butil-lítium feleslegétől függő *cisz/transz* aránnyal. Ekkor a **25** enoléter nem volt kimutatható a reakcióelegyben (7. ábra).



7. Ábra. A benziloxi-csoportot tartalmazó **23** oxiránok átrendeződési reakciói.

Szobahőmérsékleten, nagy butil-lítium felesleg mellett azonban egy teljesen új izomerizációs termék jelent meg ((*Z*)-**26**). Ennek mennyisége az alkalmazott oldószertől függött: hexánban a **26** diol és a **24** oxetán 4:1 arányú elegye keletkezett, míg éter típusú oldószerben dolgozva oxetánt nem tartalmazott a nyerstermék, a **26** diolt nyertük ki egyedüli főtermékként.<sup>15</sup> Ez az általunk felfedezett új átrendeződési reakció is sztereoselektíven játszódott le, a kiindulási oxirán szerkezetétől függetlenül mindig a (*Z*)-2-fenil-4-hidroxi-alk-2-enol (**26**) képződött. Vizsgálataink azt mutatták, hogy az oxetán -75 °C-on nagy butil-lítium felesleg ellenére sem rendeződött át a **26** típusú vegyületté, de 25 °C-on éter típusú oldószerben kizárólag a telítetlen diolt izoláltuk a reakcióelegyből. Így a teljes izomerizációra a 8. ábrán vázolt séma adható meg.

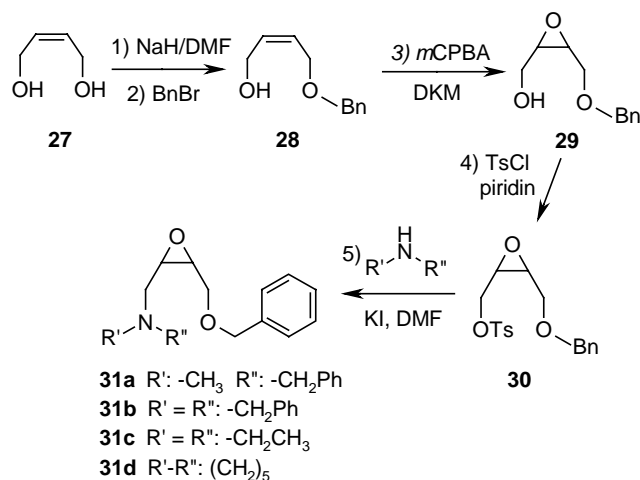
Deutérium- és karbonsav-származékok képzésével bizonyítottunk, hogy az **24** oxetán alacsony hőmérsékleten benzilhelyzetben metallálódik és a kísérleti eredmények alapján javaslatot tettünk az oxetán → diol átrendeződés mechanizmusára.<sup>15</sup> Ezzel az irodalomban eddig ismeretlen átrendeződési reakcióval olyan (*Z*)-térállású telítetlen 1,4-diolokhoz juthatunk, amelyek fontos intermedierek lehetnek biológiai aktív anyagok szintézisének.<sup>16</sup>



8. Ábra. A (*Z*)-**26** diol előállításai módjai **23** oxiránból.

### 2.3. Dialkilamino-csoportot tartalmazó 1-benziloxi-2,3-epoxibutánok szintézise és diasztereomer sóképzéses rezolválásuk

A **23** típusú oxirán-éterek fentiekben vázolt új, oxetánszármazékokhoz, illetve (*Z*)-but-2-én-1,4-diolokhoz vezető átrendeződési reakcióinak kiterjesztése érdekében számos új optikailag aktív oxirán-származékot állítottunk elő. Így *tercier* aminocsoportot tartalmazó oxirán-étereket (**31a-d**) is szintetizáltunk. A kiindulási anyagként szolgáló *cisz*-4-benziloxi-2,3-epoxibutanolt (**29**) (*Z*)-but-2-én-1,4-diolból (**27**) állítottuk elő monobenzilezést követő *m*-klórperbenzoesavas oxidációval (9. ábra). Ezután a szabad hidroxilcsoportot toziláttá alakítottuk, és a megfelelő szekunder aminnal dialkilamino-csoportra cseréltük.<sup>16</sup>



9. Ábra. A **31a-c** vegyületek szintézisének vázlata.

Az új aminocsoportot tartalmazó oxiránok közül **31c** és **31d** racemátokat diasztereomersó képzéssel sikerült enantiomerjeire szétválasztani.<sup>17</sup> Mindkét esetben dibenzoil-(*R,R*)-borkósav rezolválószerrel kaptunk jól kristályosodó sőt de enantiomertiszta termékekhez csak ismételt rezolválással sikerült eljutni. Megfigyeltük, hogy a sók kristályosítási időtartama jelentősen befolyásolja a rezolválás határfokát: a sókban lévő **31c**, illetve **31d** enantiomer-tisztasága az idő előrehaladtával jelentősen nőtt és így újrarezolválás helyett elegendő volt az optimális kristályosodási idő betartása ahhoz, hogy mindkét vegyület esetében 95 % feletti enantiomer-tisztaságú bázist nyerjünk ki jó hozammal a diasztereomer sókból (1. táblázat).<sup>18</sup>

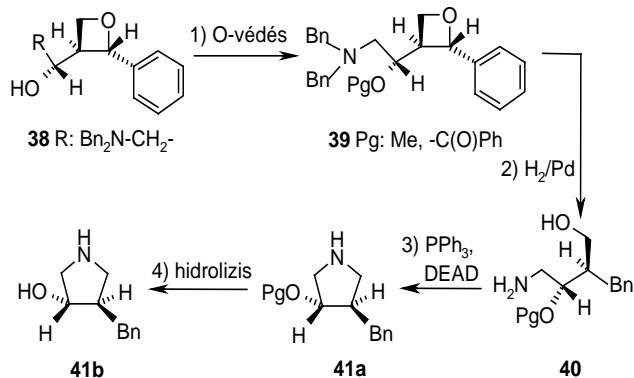
Megjegyzendő, hogy a **31a** és **31b** vegyületeket ilyen módszerrel nem sikerült enantiomerjeire bontani.

### 2.4. Racém *cisz*-4-helyettesített-2,3-epoxibutanolok enzimmatalizált kinetikus rezolválása

Az átrendeződési reakciókhoz felhasználható optikailag aktív oxirán-éterek számos képviselője előállítható úgy is, hogy az optikailag aktív 4-helyettesített-2,3-epoxibutanolok szabad hidroxilcsoportját alakítjuk át. Ezt enzimmatalizált kinetikus rezolválási eljárásokat dolgoztunk ki a *cisz*-4-benziloxi-2,3-epoxibutanol (**29**) és a *cisz*-4-tritiloxi-2,3-epoxibutanol (**33**) optikai izomerjeinek elválasztására. A **29** racemátot PPL (*porcine pancreatic lipase*) enzim jelenlétében vinilacetáttal, vinilpropionáttal és vinilbutiráttal észteressítettük (10. ábra).



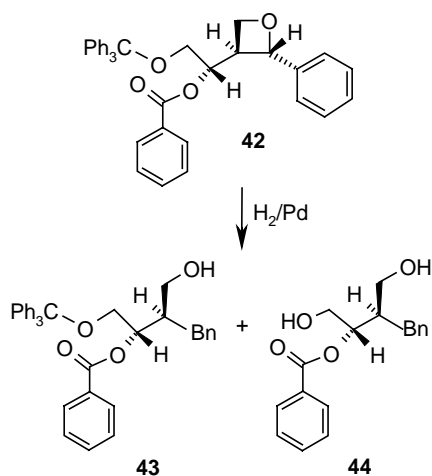
anyagok szintézisében és/vagy királis ligandumként hasznosítható pirrolidin-, illetve tetrahydrofuran-származékokká. Így például a dibenzilaminometil csoportot tartalmazó oxetán-származék (**38** ahol R:  $\text{Bn}_2\text{NCH}_2$ -) hidroxilcsoportját alkilezéssel vagy észterképzéssel védjük, majd a **39** vegyület csontszénés palládium (SQ-6) katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A redukív gyűrűfelynyílás és debenzileződés eredményeképpen kapott királis aminoalkoholból (**40**) a Mitsunobu-reakció körülményei között állítottuk elő a két aszimmetria-centrumot tartalmazó 3-benzil-4-(védett)hidroxipirrolidin-eket (**41a-b**) racém és optikailag aktív formában (13. ábra).<sup>23,24</sup>



13. Ábra. Királis 3,4-diszubsztituált-pirrolidinek szintézise **38** oxetánokból.

A tritiloximetil-csoportot tartalmazó oxetánok, például **42** (R:  $\text{TrOCH}_2$ -) redukív gyűrűnyitásokor megfigyeltük, hogy az oxetángyűrű felhasadása és a tritilcsoport redukív eltávolítása az oldószer és a hidrogénezési körülményeinek változtatásával szelektíven megvalósítható (14. ábra).<sup>24</sup>

A hidrogénezési reakciókban vizsgáltuk az oldószer, a nyomás és a reakcióidő változtatásának hatását a termékösszetételre. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. A redukciókban az optikailag aktív oxetánból mindig a kiindulási anyaggal azonos enantiomertisztaságú alkoholt (**43**) vagy diolt (**44**) kaptunk.



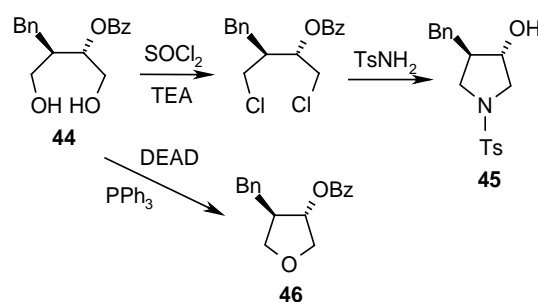
14. Ábra. A **42** oxetán redukív gyűrűnyitása.

A **44** diolból a hidroxilcsoportok jobb távozócsoportra történő cseréje után tozilamiddal a más úton már előállított

2. Táblázat. Kísérletek a **42** oxetán hidrogénezésére

Oldószer	p (bar)	t (óra)	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>
DKM	10	8	-	40%	47%
DKM+MeOH	8,2	7,5	-	-	82%
EtOAc	10	6,5	50%	50 %	-
EtOAc	10	24	-	83 %	-

3-benzil-4-hidroxipirrolidin (**41b**) N-tozil-származékához (**45**) jutottunk, ugyanis a gyűrűzárás körülményei között a benzoilcsoport (Bz) is lehasadt (15. ábra). A **44** diolból a Mitsunobu-reakció körülményei között jó hozammal állítottuk elő a 3-benzil-4-hidroxitetrahydrofuran (**46**) racém és optikailag aktív formában is.<sup>23,25</sup>



15. Ábra. Királis pirrolidin- és tetrahydrofuran-származékok szintézise.

### 3. Összefoglalás

A királis 2,3-epoxialkanol-származékok előállításai lehetőségeit és fémorganikus reagensek jelenlétében megvalósítható enantioszelektív átrendeződési reakcióit nemzetközi tudományos együttműködés keretében tanulmányoztuk kutatócsoportunkban. Megfigyeltük, hogy a *cisz*- és *transz*-2,3-epoxi-1-(metoximetoxi)oktán optikailag aktív litiumamidok jelenlétében csekély enantioszelektivitással alakítható át optikailag aktív 3-hidroxioktánal enoléterévé (5. és 6. ábra). Az 1-benzioloxi-2,3-epoxialkanok számos új racém és optikailag aktív képviselőjét állítottuk elő. Megvalósítottuk két, *tercier*aminocsoportot tartalmazó származék diasztereomeres képzéses rezolválását és felismertük, hogy a kristályosítási idő jelentősen befolyásolja a diasztereomer sóban lévő enantiomer tisztaságát (1. táblázat). Új, enzimkatalizált kinetikus rezolválási módszereket dolgoztunk ki a racém 4-benziloxi-2,3-epoxi-butanol, valamint a 4-tritiloxi-2,3-epoxi-butanol optikai izomerjeinek elválasztására. Megfigyeltük, hogy az enzimatis reakcióban keletkező észter igen jó határfokkal választható el a reagálatlan alkoholtól ha a szilárd hordozóra rápárolt reakcióelegyet szuperkritikus állapotú széndioxidral extraháljuk. Az előállított új oxirán-származékok enantioszelektív átrendeződési reakcióit LIDAKOR jelenlétében valósítottuk meg. Felismertük, hogy butil-lítium felesleg jelenlétében szobahőmérsékleten egy új termék, (*Z*)-2-fenil-4-helyettesített-but-2-én-1,4-diol keletkezik (12. ábra). Az előállított új oxetán-származékokból biológiailag aktív anyagok szintézisében, illetve királis ligandumként hasznosítható 3,4-diszubsztituált-pirrolidin- és tetrahydrofuran-származékokat állítottunk elő (13-15. ábrák).



### Köszönetnyilvánítás

A kutatómunka pénzügyi háttérét az OTKA (T 048362) és az MTA-CNR kétoldalú tudományos együttműködési megállapodás biztosította, amelyért a szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki. Farkas Ferenc doktori munkáját a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

### Hivatkozások

1. Ichikawa, E.; Kato, K. *Synthesis* **2002**, 1-28.
2. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Reviews*, **1992**, *92*, 1745-1768.
3. Kidwai, M. K.; Goel, Y.; Srivastava, K. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 871-874.
4. Wang, M.; Cornett, B.; Nettles, J.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1059-1068.
5. Mori, K.; Seu, Y-B. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1035-1038.
6. Brunner, H. G.; Moser, H.; Pissiotas, G. European Patent EP0530642, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 95312.
7. Ladner, W. E.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7250.
8. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765-5767.
9. Kanerva, L. T.; Vánttinen E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 85-90.
10. Kanerva, L. T.; Vánttinen E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1529-1532.
11. Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2411-2424.
12. Mordini, A.; Pecchi, S.; Capozzi, G.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4784-4790.
13. Mordini, A.; Bindi, S.; Pecchi, S.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G.; Serci, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4374-4378; Mordini, A.; Bindi, S.; Pecchi, S.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Reginato G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4466-4468.
14. Bigi, A.; Mordini, A.; Thurner, A.; Faigl, F.; Poli, G.; Töke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2293-2299.
15. Thurner, A.; Faigl, F.; Mordini, A.; Bigi, A.; Reginato, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11597-11602.
16. Thurner, A.; Faigl, F.; Töke, L.; Mordini, A.; Valacchi, M.; Reginato, G.; Czira, G. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8173-8180.
17. Faigl, F.; Thurner, A.; Kovári, J.; Tárkányi, G.; Töke, L.; Mordini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 59-68.
18. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Proszenyák, Á.; Valacchi, M.; Mordini, A. *Arkivoc*, **2004** (vii), 53-59.
19. Faigl, F.; Thurner, A.; Battancs, M.; Farkas, F.; Poppe, L.; Bódoi, V.; Kmezc, I.; Simándi, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3841-3847.
20. Farkas, F. Diplomamunka, BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék, Budapest, 2004.
21. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Battancs, M.; Poppe, L. *Chirality* **2007**, *19*, 197-202.
22. Farkas, F.; Battancs, M.; Thurner, A.; Simándi, B.; Poppe, L.; Faigl, F. *Műszaki szemle* (Cluj, Romania), **2007**, *39-40*, 13-16.
23. Farkas, F.; Thurner, A.; Kovács, E.; Faigl, F. Új, királis, négy és öttagú, O- és N-heterociklusos vegyületek enantioszelektív szintézise. Proceedings, 12th International Conference of Chemistry, HTSS Transylvania, ISBN-10 973-7840-14-3, ISBN-13 978-973-7840-14-1, Csíkszereda 2006, p. 113.
24. Faigl, F.; Farkas, F.; Thurner, A.; Tárkányi, G.; Mordini, A. Novel Methods for the Synthesis of Optically Active Oxirane, Oxetane and Pyrrolidine Derivatives. Proceedings of the 7th Korea-Hungary Symposium on Organic Chemistry, Budapest, 2007.
25. Kovács, E. Diplomamunka, BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék, Budapest, 2008.

### Optical Resolution and Enantioselective Rearrangements of Racemic 2,3-Epoxybutanols

In the framework of a scientific cooperation between the CNR (Firenze) and the MTA (Budapest) groups, synthesis and organometallic bases promoted enantioselective rearrangements of 2,3-epoxybutanols have been investigated. Isomerization of *cis* and *trans*-2,3-epoxy-1-(methoxymethoxy)octane was carried out in the presence of optically active lithium amides. The enol ether of 2-hydroxyoctanal was formed enantioselectively with moderate *ee* (Figures 5 and 6). On the other hand, numerous new 1-benzyloxy-2,3-epoxyalkanes have been prepared in racemic and in optically active forms. Thus, optical resolution of two, tertiary amino group containing oxirane derivatives was developed using dibenzoyl-(*R,R*)-tartaric acid. Efficiencies of the resolutions strongly depended on the duration of crystallization: practically pure enantiomers were isolated from the diastereoisomeric salts after 144 hours of crystallization (Table 1). New kinetic resolution methods have also been developed for the separation of the

enantiomers of 4-benzyloxy-2,3-epoxybutanol and 4-trityloxy-2,3-epoxybutanol using lipase enzymes as chiral catalysts (Figures 10 and 11). In the first case, a new, efficient extraction method was also developed for the separation of the unreacted alcohol from its butyrate ester using supercritical carbon dioxide. Starting from the new, optically active oxirane derivatives, enantioselective rearrangement reactions were accomplished to yield series of new optically active oxetane derivatives. In addition, another new enantioselective rearrangement reaction was recognized and elaborated for the preparation of several optically active *cis*-but-2-ene-1,4-diol derivatives (Figure 12). Reductive ring opening of the prepared oxetane derivatives followed by cyclization of the formed 2-benzyl-3-substituted-4-aminobutanols or 2-benzyl-3-substituted-butane-1,4-diols provided a new synthetic route to optically active 3-benzyl-4-substitutedpyrrolidines and tetrahydrofuranes, separately (Figures 13 and 15).

# Különböző béta-gócképzők hatása az izotaktikus polipropilén kristályosodására

VARGA József<sup>a,\*</sup> és MENYHÁRD Alfréd<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag és Gumiipari Laboratórium Műegyetem rakpart 3 H. Ép.I., 1111 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Pusztaszeri út 59-67, 1025 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az izotaktikus polipropilén (iPP) a szabályos térszerkezetű, az u.n. sztereoreguláris polimerek első és ma is legfontosabb képviselője. Az iPP-t Natta és munkatársai<sup>1</sup> állították elő a Ziegler által felfedezett katalizátor segítségével. Zieglert és Nattát korszakalkotó tudományos felfedezéséért Nobel díjjal tüntették ki. Napjainkban az iPP az egyik legnagyobb mennyiségben gyártott műanyag. A világ polipropilén gyárainak kapacitása 2007-ben elérte az évi 47 millió tonnát. Hazánkban a Tiszai Vegyi Kombinátban 280 ezer tonna iPP-t állítanak elő évente. Nagy műszaki-gazdasági jelentőségének és tudományos érdekességének köszönhetően az iPP-vel kapcsolatos polimerkémiai és –fizikai, valamint műanyagtechnológiai kutatások rendkívül széleskörűek és szakirodalmuk nagyon gazdag.

### 1.1. Az iPP kristályszerkezete és polimorfija

Szabályos láncszerkezetének köszönhetően az iPP kristályosodásra hajlamos polimer, amelyet kristályos állapotban használnak fel. A kristályos polimerek kétfázisú rendszerek, amelyek a hosszútávú háromdimenziós rendezettségű tartományok mellett rendezetlen amorf területeket is tartalmaznak. Kristályos polimerekben a párhuzamosan elhelyezkedő polimerláncok alakítják ki az elemi cellát és határozzák meg az elemi cella geometriáját, illetve a jellemző kristályrendszert. A kristályos polimerek építőelemei a lamellás vagy a fibrilláris primer krisztallitok, amelyekbe a polimerláncok hajtogatottan épülnek be. Ezek a kristályosodás során különböző geometriai formákban rendeződve hozzák létre u.n. szupermolekuláris képződményeket (szferolit, cilindrit, hedrit stb.).<sup>2</sup>

A kristályos iPP polimorf polimer, amelynek több kristály módosulata ismeretes. Ezek a monoklin ( $\alpha$ ), a trigonális ( $\beta$ ) és az ortorombos ( $\gamma$ ) forma.<sup>3</sup> Laboratóriumi és feldolgozástechnológiai körülmények között az iPP hagyományos típusai alapvetően  $\alpha$ -módosulatban ( $\alpha$ -iPP) kristályosodnak. Elsőként Padden és Keith [4] mutatta ki, hogy az  $\alpha$ -módosulat mellett nagy túlhűtés mellett lejátszódó kristályosodás esetén kisebb-nagyobb mennyiségben  $\beta$ -módosulat is képződik kísérő fázisként. A későbbiekben megfigyelték azt is, hogy a nyírt<sup>5,6</sup> és nyújtott<sup>7</sup> ömledék kristályosodása során a mechanikai igénybevételek környezetében  $\beta$ -módosulatban gazdag tartományok alakulnak ki. Vékony ömledékfilmek hőmérsékletgradiensben végzett kristályosítása során is  $\beta$ -módosulatban gazdag film állítható elő.<sup>8,9</sup> Az iPP  $\gamma$ -módosulatának képződését a random propilén kopolimerek

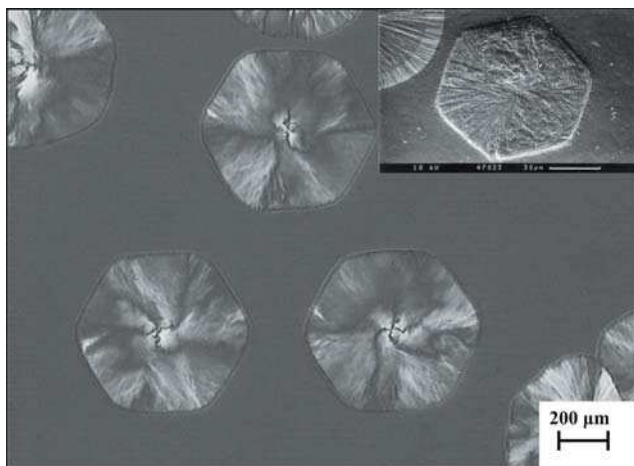
kristályosodása során figyelték meg először.<sup>10</sup> Nagy nyomáson végzett kristályosítással szintén előállíthatók  $\gamma$ -módosulatban gazdag termékek.<sup>11</sup>

### 1.2. Az iPP $\beta$ -módosulatának jellegzetességei

A  $\beta$ -iPP a hagyományos  $\alpha$ -módosulatú termék komplementer típusának tekinthető műanyag. Megállapították ugyanis, hogy a  $\beta$ -iPP több előnyös tulajdonsággal rendelkezik, és néhány speciális alkalmazástechnikai igényt kielégítő műanyag.<sup>3</sup> Az egyik különösen kedvező tulajdonsága a kitűnő ütésállóság.<sup>12,13</sup> Kutatócsoportunk a nyolcvanas évektől kezdve foglalkozik a  $\beta$ -iPP tanulmányozásával. Eredményeinkről rendszeresen beszámoltunk a Magyar Kémiai Folyóiratban a „Polimerek olvadása és kristályosodása I-XXVII”, valamint a Műanyag és Gumiban a „A  $\beta$ -nukleált izotaktikus polipropilén feldolgozása I-V.” közleménysorozatban. Több alkalommal összefoglaló közleményeinkben<sup>2,14-16</sup> tekintettük át a  $\beta$ -iPP-vel kapcsolatos kutatások aktuális helyzetét.

Egyik legújabb összefoglaló munkánkban részletesen bemutattuk az eddig elért legfontosabb eredményeinket,<sup>16</sup> amelyek közül a következőket emelhetjük ki. Elsőként állítottuk elő a  $\beta$ -iPP-t tiszta formában<sup>17</sup> a laboratóriumunkban szintetizált és szabadalmilag védett nagy szelektivitású és hőstabilitású  $\beta$ -gócképzők segítségével.<sup>18</sup> Kimutattuk, hogy a  $\beta$ -iPP képződésének alsó [ $T(\alpha\beta) = 100-105$  °C] és felső [ $T(\beta\alpha) = 140$  °C] kritikus hőmérsékletetára van.<sup>14-16</sup> A  $\beta$ -iPP kristályosodásának, olvadásának és szupermolekuláris szerkezetének jellegzetességeit tanulmányozva néhány, a polimerfizikában eddig ismeretlen, unikális jelenséget ismertünk fel (olvadási és hőkezelési memória effektus,<sup>14,17,19</sup>  $\beta\alpha$ - és  $\alpha\beta$ -növekedési módosulátváltás).<sup>2,6,20</sup> Mikroszkópos (POM, SEM és AFM) vizsgálatokkal kimutattuk,<sup>2, 18, 21, 22</sup> hogy a  $\beta$ -iPP magas hőmérsékletű kristályosodása során hedrites szerkezet alakul ki (1. ábra). Modellkísérletek segítségével felderítettük a nyíró<sup>6</sup> és nyújtó igénybevételnek<sup>7</sup> kitett ömledékekben lejátszódó kristályosodás alapvető törvényszerűségeit. Részletes feldolgozástechnológiai vizsgálatokat végeztünk  $\beta$ -nukleált iPP granulátumokkal a  $\beta$ -iPP alapú késztermékek előállításának feltételeinek tisztázása érdekében.<sup>23,24</sup> Meghatároztuk a  $\beta$ -iPP alapvető mechanikai jellemzőit és ütésállóságát a feldolgozási paraméterek, illetve a polimorf összetétel függvényében.<sup>24</sup> Elsőként állítottunk elő különféle  $\beta$ -iPP alapú polimer-keverékeket és töltött rendszereket, és meghatároztuk ezek kialakulásának feltételeit.<sup>14,25,26</sup>

\*Varga József, Tel.: +36-1-463-2016, Fax.: +36-1-463-3474, Email: jvarga@mail.bme.hu



1. **Ábra.** A polipropilén  $\beta$ -módosulatának magas hőmérsékletű kristályosodása során kialakuló hedrites szerkezet. Megjegyzés: A fénymikroszkópos felvétel alapján egykristálynak tűnő hedrit a SEM felvétel szerint (jobb felső sarok) lamellás krisztallitok halmaza.

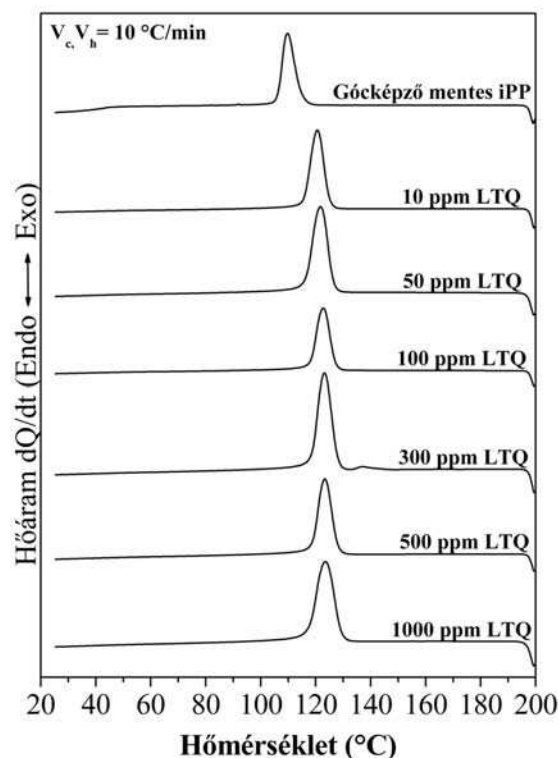
A közelmúltban végzett vizsgálataink két témakörre terjedtek ki. Egyrészt, a korábban ismert és a legújabb  $\beta$ -gócképzők minősítő és összehasonlító vizsgálatával foglalkoztunk.<sup>27-29</sup> Másrészt, a  $\beta$ -iPP alapú keverékek előállításának további lehetőségeit tanulmányozzuk, különös tekintettel a keverékek fázisszerkezetét alapvetően módosító kompatibilizátorok szerepének felderítésére.<sup>30-32</sup> Jelen közleményünkben a  $\beta$ -gócképzőkkel kapcsolatos néhány újszerű megfigyelésünkről számolunk be.

## 2. A $\beta$ -gócképzők összehasonlító vizsgálata

Ipari körülmények között  $\beta$ -módosulatban gazdag termékek nagy hatékonyságú, szelektív  $\beta$ -gócképzők adagolása révén állíthatók elő. A gócképzők a polimerömlédekben szilárd formában fejtik ki hatásukat. A klasszikus termodinamikai megközelítés szerint a hatékony gócképzők esetén a kritikus méretű góccok képződésének szabadentalpiája lecsökken annak következtében, hogy a képződő kristályfázis és a gócképző határfelületén a felületi energia kisebb, mint az ömladék és a képződő kristály határfelületén. A szerkezeti elmélet szerint a gócképző felülete az új fázis epitaxiális növekedését indukálja, aminek a gócképző és a képződő kristályfázis kristálytani szoros illeszkedése (matching) a feltétele. A gócképzők felületén tehát a kristályosodást megindító góccok képződésének termodinamikai (felületi energia) és/vagy szerkezeti (epitaxia) feltételei kedvezőbbek, mint az ömladék tömegében. Ennek köszönhetően növelik a kristályosodás sebességét és a nagyobb gócsűrűség következtében szupermolekuláris szerkezetek méretét is jelentősen lecsökkentik (mikroszferolitos szerkezet kialakulása). Több mint háromezer  $\alpha$ -gócképző hatású adalékanyag ismeretes. A  $\beta$ -gócképzők választéka lényegesen kisebb. Az első nagy szelektivitású  $\beta$ -gócképző a vörös pigmentként alkalmazott lineáris transz- $\gamma$ -kinakridon (LTQ) bizonyult.<sup>33</sup> Shi és munkatársai<sup>34</sup> kalcium-sztearát és pimelinsav keverékének (kétkomponensű  $\beta$ -gócképző) nagy hatékonyságát mutatták ki. Laboratóriumunkban szintetizált  $\beta$ -gócképzők közül a parafasav és a pimelinsav kalcium sója bizonyult a leghatékonyabbnak.<sup>15,18</sup> Nagy szelektivitású és hatékonyságú újabb  $\beta$ -gócképzők az alábbiak: N,N'-diciklo-

tereftámid és származékai,<sup>35</sup> valamint az N,N'-diciklohexil-2,6-naftalin-dikarboxamid.<sup>36</sup> Ez utóbbit NJ Star NU-100 néven forgalmazzák. A gócképzők egy újabb csoportját a trimezinsav-trisz-amidjai alkotják,<sup>37</sup> amelyeket CIBA cégnél fejlesztettek ki. Meglepő módon e vegyületek közül egyesek  $\alpha$ -gócképzők és/vagy az optikai tulajdonságokat javító adalékanyagok („clarifier”), az egyik ciklohexil származék viszont effektív  $\beta$ -gócképző (CG). Megjegyezzük, hogy számos egyéb gyenge vagy mérsékelt aktivitású  $\beta$ -gócképző is ismeretes az irodalomban.

A  $\beta$ -iPP-vel kapcsolatos vizsgálatok során a kutatók a  $\beta$ -gócképzők kristályosodásra gyakorolt hatását különböző iPP típusokon tanulmányozták, amelyek molekuláris jellemzői (móltömeg és polidiszperzitás) eltérőek voltak. A polimerhez adagolt, a feldolgozástechnológiai és az alkalmazástechnikai tulajdonságait módosító segédanyagokról (stabilizátor, csúsztató, stb.) az alapvető információk azonban hiányoztak. A vizsgálati módszerek és a kísérleti körülmények sem voltak egységesek. Ezért az irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak és alkalmatlanok az egyes  $\beta$ -gócképzők aktivitásának egzakt összehasonlítására. Ezért laboratóriumunkban egy jól jellemzett alappolimeren azonos vizsgálati módszereket és körülményeket alkalmazva hasonlítottuk össze a nagy effektivitású  $\beta$ -gócképzőket, amelyek koncentrációját széles határok között (10-1000 ppm) változtattuk. Vizsgálatainkba a lineáris transz- $\gamma$ -kinakridont (LTQ), a kalcium pimelátot (Ca-pim) és szuberátot (Ca-sub), az N,N'-diciklohexil-2,6-naftalindikarboxamid (NJS) és a trimezinsav-trisz-amidjának egyik származékát (CG) vontuk be.<sup>27,28</sup>

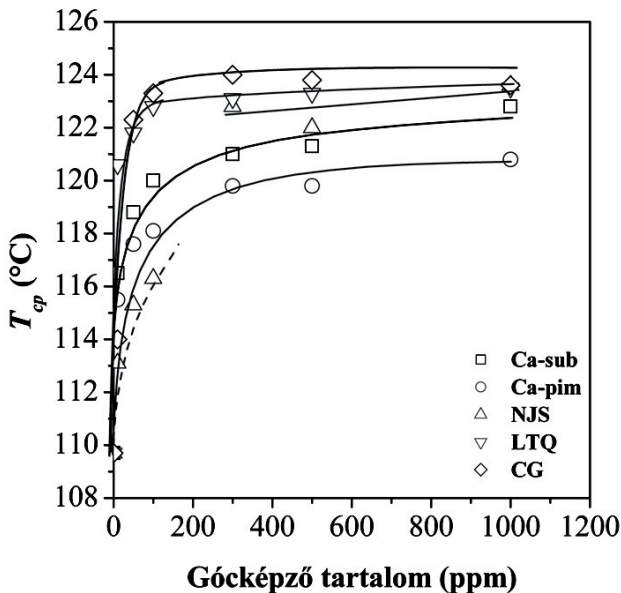


2. **Ábra.** Az LTQ hatása az iPP kristályosodására.

A gócképzők *hatékonyságát* a kristályosodás sebességére gyakorolt hatása alapján minősítik. Ezt legegyszerűbben állandó sebességgel hűtött minták kalorimetriás módszerrel



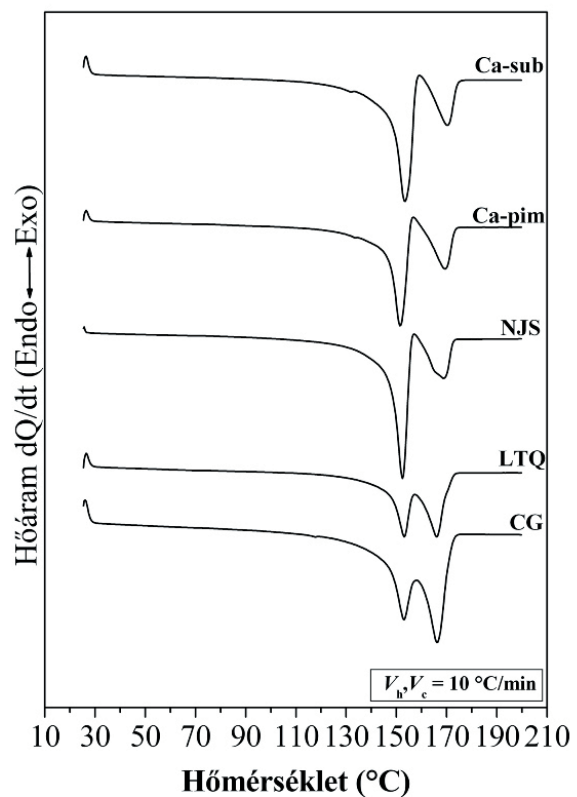
regisztrált kristályosodási görbéinek csúshőmérsékletével ( $T_{cp}$ ) számszerűsítik. A gócképzők a kristályosodás intervallumát a magasabb hőmérséklet tartományokba tolják el, és egyúttal növelik a  $T_{cp}$  értékét. (2. ábra). A vizsgált gócképzők hatékonyságát jellemző  $T_{cp}$  értékek alakulását a gócképző minőségének és mennyiségének függvényében a 3. ábrán mutatjuk be. Megállapítható, hogy a gócképző koncentrációjának függvényében a hatékonyság határértékhez tart. A gócképzők hatékonysági sorrendje: CG > LTQ > NJS > Ca-sub > Ca-pim.



3. Ábra. A kristályosodási csúshőmérséklet alakulása a gócképző koncentrációjának függvényében.

A  $\beta$ -gócképzők *szелеktivitása* a jelenlétükben kristályosodott minta  $\beta$ -hányadával jellemezhető. A  $\beta$ -hányadot a röntgendiffraktogramok alapján számítható  $k$  értékkel számszerűsítik, amelyet Turner Jones és munkatársai<sup>38</sup> vezettek be. A  $k$  0 és 1 közötti érték lehet. A polimorf összetétel meghatározható a kalorimetriás olvadási görbék alapján is, amennyiben a fűtési körülményeket megfelelően választjuk meg. A korai vizsgálatok során megfigyelték,<sup>8</sup> hogy a termodinamikailag instabilis  $\beta$ -iPP olvadási folyamata összetett. A szobahőmérsékletre induló felmelegítés esetén a  $\beta$ -iPP parciális olvadása során  $\alpha$ -módosulatba kristályosodik át ( $\beta\alpha$ -átkristályosodás), majd ezt követően olvad meg a képződött, magasabb olvadáspontú  $\alpha$ -forma. Más szóval, a  $\beta$ -iPP endoterm olvadási folyamatára egy exoterm átkristályosodási folyamat ( $\beta\alpha$ -átkristályosodás) szuperponálódik, aminek következtében a regisztrált olvadási görbék bonyolult alakúak (4. ábra) lesznek, és a polimorf összetétel meghatározása ilyen görbék alapján megbízhatatlan. A  $\beta$ -iPP olvadásának egyes részfolyamatai hőmérséklet-modulált kalorimetriás vizsgálattal (TMDSC) szétválaszthatók.<sup>28</sup> Az 5. ábrán bemutatott TMDSC felvétel szemléletesen tükrözi, hogy a  $\beta$ -iPP reverzibilis olvadásával egyidejűleg játszódik le az irreverzibilis exoterm  $\alpha\beta$ -átkristályosodás. A polimorf összetétel meghatározását zavaró  $\beta\alpha$ -átkristályosodás hatása azonban eliminálható, ha a minta kristályosodását követően nem hűtjük le egy kritikus hőmérséklet ( $T_R \sim 100$  °C) alá.<sup>17</sup> Ennek megfelelően

az izoterm kristályosítást követően a mintát a kristályosítás hőmérsékletéről indulva melegítjük fel, illetve az anizoterm kristályosítás esetén a mintát legfeljebb 100 °C-ig hűtjük le (korlátozott visszahűtés). Ebben az esetben a  $\beta$ -módosulat átkristályosodás nélkül, szeparáltan olvad meg, és a vegyes polimorf összetételű minták olvadási görbéin az  $\alpha$ - és a  $\beta$ -módosulat olvadási csúcsai elkülönülten, de egymást részlegesen átfedve jelennek meg (6. ábra). A  $\beta$ -iPP olvadásának jellegét tehát a kristályos minta termikus utóélete jelentősen befolyásolja. Ezt az általunk felismert jelenséget nevezzük olvadási memória effektusnak.<sup>17</sup> Annak ellenére, hogy számos összefoglaló munkánkban és az utóbbi években közölt kéziratunkban is több helyen felhívtuk a figyelmet erre a jelenségre, még jelenleg is találkozhatunk hibás kiértékelési módszerrel.



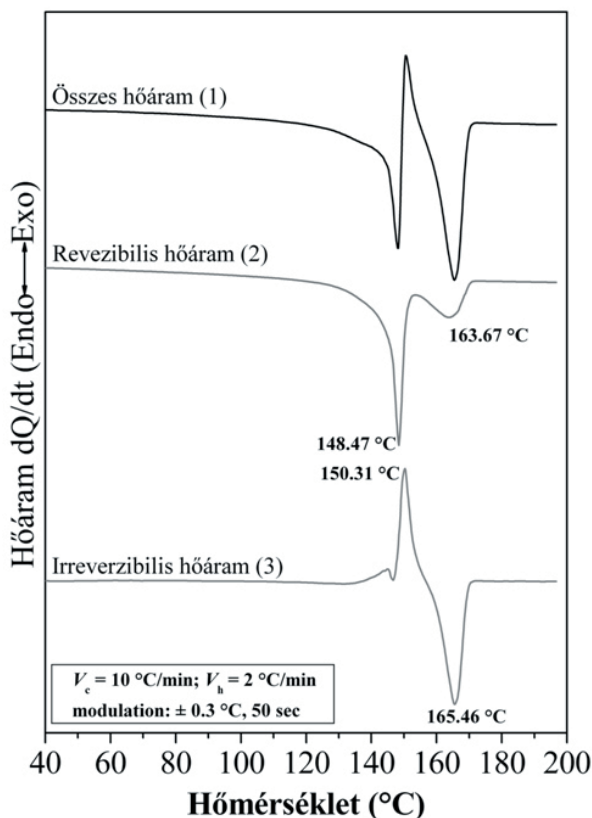
4. Ábra. Szobahőmérsékletre lehűtött  $\beta$ -nukleált minták olvadási görbéi különböző gócképzők jelenlétében (gócképző tartalom 1000 ppm).

Az  $\alpha$ - és a  $\beta$ -olvadási csúcs alatti terület alapján a  $\beta$ -hányad ( $\beta_c$ ) az (1) összefüggés segítségével határozható meg:

$$\beta_c = \frac{\frac{\Delta H_{m,\beta}}{\Delta H_{m,\beta}^0}}{\frac{\Delta H_{m,\alpha}}{\Delta H_{m,\alpha}^0} + \frac{\Delta H_{m,\beta}}{\Delta H_{m,\beta}^0}} = \frac{X_\beta}{X_\alpha + X_\beta} \quad (1)$$

Az egyenletben szereplő  $\Delta H_{m,\beta}$  és  $\Delta H_{m,\beta}^0$  az  $\alpha$ - és  $\beta$ -iPP olvadáshője és  $\Delta H_{m,\alpha}^0$  és  $\Delta H_{m,\beta}^0$  pedig az  $\alpha$ - és  $\beta$ -iPP egyensúlyi olvadáshője, amelyre az irodalomból találhatóak adatok,<sup>15,16</sup>  $X_\alpha$  és  $X_\beta$  pedig az  $\alpha$ - és a  $\beta$ -módosulat kristályos hányada.



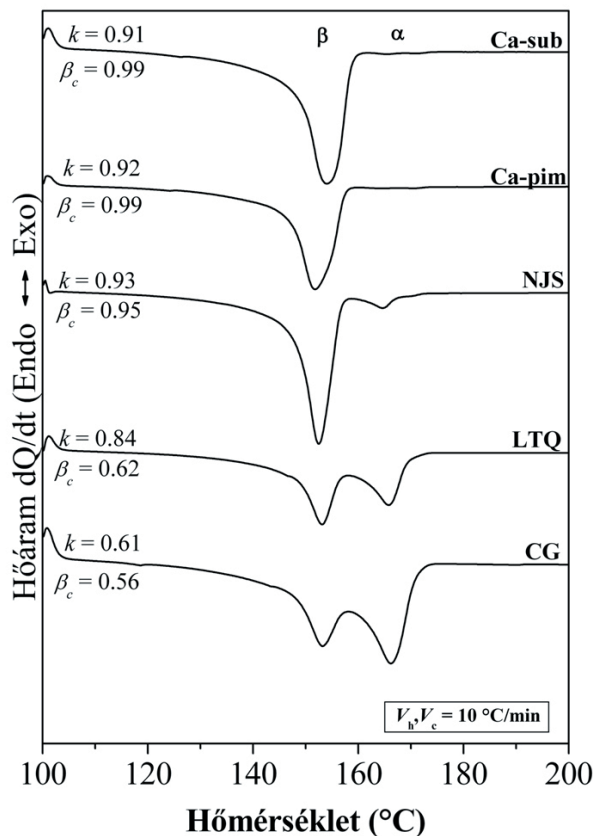


5. Ábra. NJS jelű  $\beta$ -gócképzőt tartalmazó visszahűtött minta olvadásának és  $\beta$ - $\alpha$ -átkristályosodásának TMDSC görbéi 2 °C/min fűtési sebesség és adott moduláció mellett (500 ppm).

A polimorf összetételt tükröző oladási görbéken feltüntetjük a szelektivitást jellemző  $\beta_c$  és  $k$  értékeket is (6. ábra) Ezen értékek alapján a szelektivitás az alábbi sorrendben változik: Ca-sub  $\sim$  Ca-pim  $>$  NJS  $>$  LTQ  $>$  CG.<sup>28</sup> A gócképzők koncentrációjának a polimorf összetételre gyakorolt hatását vizsgálva, megállapítottuk, hogy az NJS kivételével már kis koncentrációban (50-100 ppm) adagolva is érvényesül  $\beta$ -gócképző hatásuk.<sup>28</sup> A legnagyobb szelektivitású Ca-sub és Ca-pim adagolásakor a koncentráció növelésével monoton nő a  $\beta$ -hányad és 100 ppm felett gyakorlatilag tiszta  $\beta$ -iPP képződik. Más szóval ezek a gócképzők teljes mértékben szelektívek. Az LTQ és a CG esetében a  $\beta$ -hányad a koncentráció függvényében maximumon halad át.<sup>28</sup> Ez arra utal, hogy az utóbbiak *duális gócképző hatással* rendelkeznek, azaz mind  $\alpha$ - mind pedig a  $\beta$ -módosulat képződését indukálják.

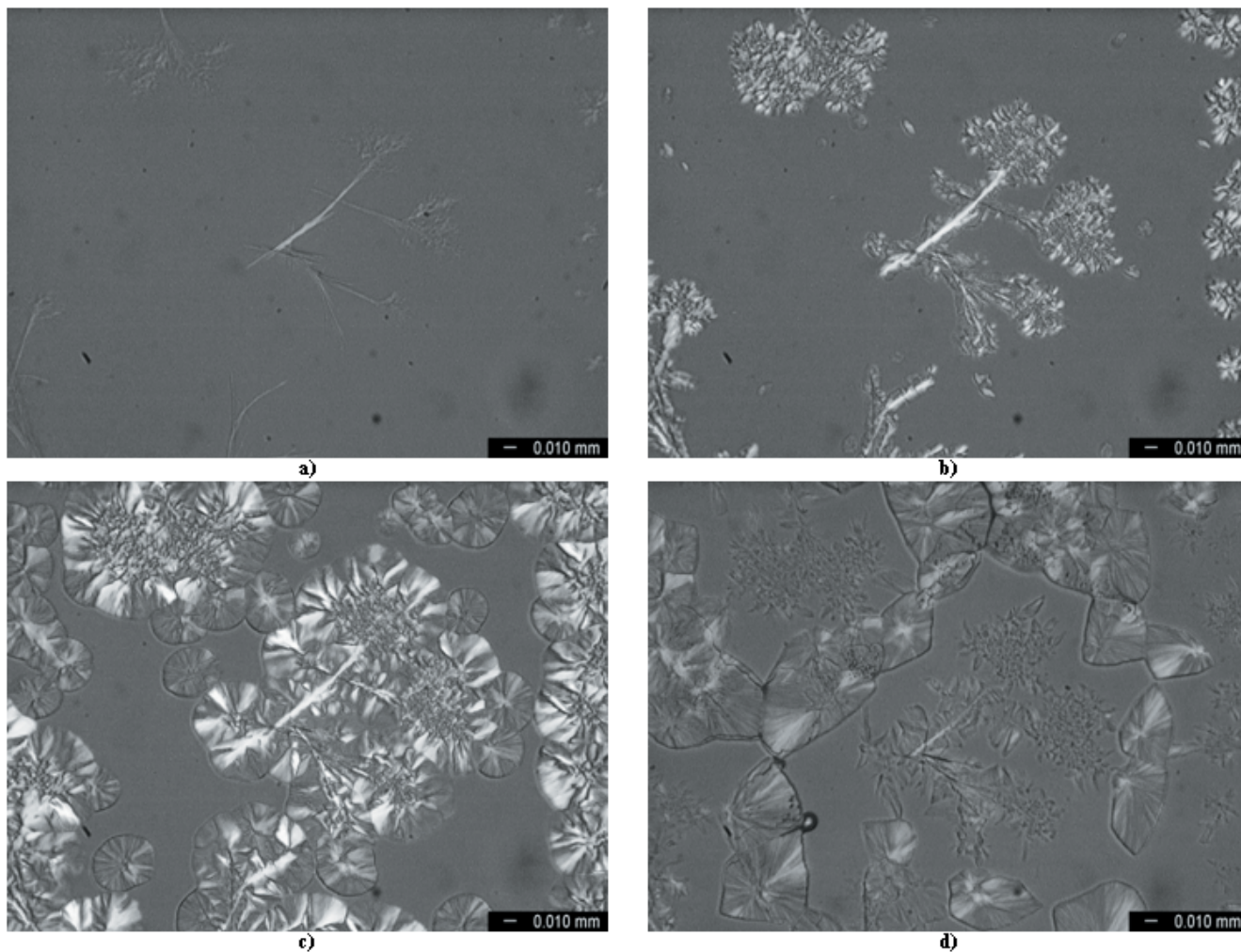
Az NJS azonban csak egy kritikus koncentráció érték ( $\sim$ 300 ppm) felett fejti ki  $\beta$ -gócképző hatását.<sup>28</sup> Ezen túlmenően más anomáliák is megfigyelhetők, amelyek az NJS oldódására vezethető vissza.<sup>29</sup> Fénymikroszkópiás vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a koncentrációtól és az ömledék hőmérséklettől függően az NJS részlegesen vagy teljes mértékben oldódik az iPP ömledékben. Az ömledék hűtésekor viszont a hűtési viszonyoktól függően az NJS tűk vagy mikrokristályok formájában kiválik, amelyek felületén különféle szupermolekuláris képződmények növekedhetnek (dendrites, mikrokristályos, transz-kristályos szerkezet).<sup>29</sup> Az NJS oldhatóságának következtében az iPP kristályosodása, polimorf összetétele és szupermolekuláris szerkezetének jellege a kísérleti körülményektől függően

széles határok között változhat. Az elmondottakat a 7. ábrán bemutatott felvételsorozattal illusztráljuk. Látható, hogy az NJS egy része a hűtés során tűk formájában kristályosodott ki, a tűk csúcsának környezetében viszont a gócképző mikrokristályai váltak ki (7.a ábra). A tűk laterális felületén transzkristályos szerkezet, tűk csúcsának környezetében pedig mikrokristályos szerkezet alakult ki. A kristályosodás közbeeső szakaszában virágra emlékeztető képződmény figyelhető meg (7.b ábra). Az NJS kristályok környezetében erősen kettőtörő,  $\beta$ -módosulatban gazdag, vegyes polimorf összetételű tartomány képződik a további növekedés során (7.c ábra). A  $\beta$ -módosulat szeparált kiolvadása után az NJS kristályok környezetében  $\alpha$ -módosulatú krisztallitok maradnak vissza (7.d ábra). Ez azt bizonyítja, hogy az NJS az LTQ-hoz és a CG-hez hasonlóan duális gócképző hatású adalék. A hatékonysági és a szelektivitási jellemzőket összevetve megállapítható, hogy a duális gócképzők hatékonysága ( $T$ -t növelő hatása) meghaladja a szelektívékét. Ez azzal magyarázható, hogy az  $\alpha$ -gócképző hatás az olvadáspont alatti teljes hőmérséklet tartományban érvényesülhet, míg  $\beta$ -gócképződés csak a  $T(\beta\alpha) = 140$  °C hőmérséklet alatt lehetséges.



6. Ábra. A korlátozottan visszahűtött minták oladási görbéi különböző szelektivitású  $\beta$ -gócképzők jelenlétében (1000 ppm). Az oladási görbéből meghatározott  $\beta_c$  és a röntgenifraktogramokból kiértékelt  $k$  értékeket feltüntetjük az egyes gócképzők esetében.

Összefoglalva megállapítható, hogy a vizsgált  $\beta$ -gócképzők eltérő jellegzetességeket mutatnak: egyesek teljesen szelektívek (kalcium pimelát és szuberát), míg másik csoportjuk duális gócképző hatású (LTQ, CG, NJS). A képet tovább bonyolítja az a körülmény, az NJS a polimerömledékben oldódik. Ennek következtében a  $\beta$ -gócképzők szerepét nem lehet egységes hatásmechanizmussal magyarázni. A duális



7. **Ábra.** Az NJS jelű  $\beta$ -gócképző oldódásának következtében kialakuló különleges virágszerű szupermolekuláris képződmény. A gócképző koncentrációja 300 ppm.  $T_c = 135^\circ\text{C}$ , **a)** -  $t_c = 1$  min, **b)** -  $t_c = 7$  min, **c)** -  $t_c = 24$  min, **d)** -  $T = 156^\circ\text{C}$  a  $\beta$ -módosulat olvadása után.

gócképzők hatásmechanizmusnak értelmezésére a termodinamikai és a szerkezeti elmélet alkalmazatlannak tűnik.

### Köszönetnyilvánítás

Munkánk az OTKA ((T 049340) támogatásával készült. A támogatásért a szerzők köszönetüket fejezik ki. Vizsgálatainkban felhasznált új  $\beta$ -gócképzőket K. Stoll (CIBA) bocsátotta rendelkezésünkre, amiért köszönettel tartozunk.

### Hivatkozások

- Natta, G.; Corridini, P. *Nuovo Cimento* **1960**, *15*, (Suppl. 1) 40-51.
- Varga, J. *J. Materials Sci.* **1992**, *27*, 2557-2579.
- Lotz, B.; Wittmann, J. C.; Lovinger, A. J. *Polymer* **1996**, *37*, 4979-4992.
- Padden, F. J.; Keith, H. D. *J. Appl. Phys.* **1959**, *30*, 1479-1484.
- Leugering, H. J.; Kirsch, G. *Angew. Makromol. Chem.* **1973**, *33*, 17-23.
- Varga, J.; Karger-Kocsis, J. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys. Ed.* **1996**, *34*, 657-670.
- Varga, J.; Ehrenstein, G. W. *Polymer* **1996**, *37*, 5959-5963.
- Fujiwara, Y.; *Colloid Polym. Sci.* **1975**, *253*, 273-282.
- Lovinger, A. J.; Chua, J. O.; Gryte, C. C. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Edn.* **1977**, *15*, 641-656.
- Turner Jones, A. *Polymer* **1971**, *12*, 487-508.
- Phillips, P. J.; Mezghani, K. *In The Polymeric Materials Encyclopedia*; Salamone, J. C., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL USA, **1996**; Vol. 9, pp. 6637-6649.
- Tjong, S. C.; Shen, J. S.; Li, R. K. Y. *Scripta Metallurgica et Materialia* **1995**, *33*, 503-508.
- Karger-Kocsis, J.; Varga, J.; Ehrenstein, G. W. *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *64*, 2059-2066.
- Varga, J. *Kémiai Közlemények* **1990**, *71*, 285-309.
- Varga, J. *In "Polypropylene: Structure, Blends and Composites"*; Karger-Kocsis, J. Ed.; Chapman and Hall: London, **1995**; Vol. 1, pp. 56-115.
- Varga, J. *J. Macromol. Sci., Phys. B* **2002**, *41*, 1121-1171.
- Varga, J. *J. Thermal Anal.* **1986**, *31*, 165-172.
- Varga, J.; Mudra, I.; Ehrenstein, G. W. *J. Appl. Polym. Sci.* **1999**, *74*, 2357-2368.
- Varga, J.; Tóth, F. *Makromol. Chem. Makromol. Symp.* **1986**, *5*, 213-223.
- Varga, J.; Fujiwara, Y.; Ille, A. *Periodica Polytechnica Chem. Eng.* **1990**, *34*, 256-271.
- Varga, J.; Ehrenstein, G. W. *Colloid Polym. Sci.* **1997**, *275*, 511-519.
- Trifonova D.; Varga, J.; Ehrenstein, G. W.; Vancso, G. J. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* **2000**, *38*, 672-681.
- Varga, J.; Mudra, I.; Ehrenstein, G. W. *SPE, Inc. Technical Papers, XLIV* **1998**, Vol. III. 3492-3496.
- Mudra, I.; Varga, J.; Ehrenstein, G. W. *Műanyag és Gumi*

- 1998, 35, 343-358.
25. Varga, J.; Schulek-Tóth, F. *Angew. Makromol. Chem.* **1991**, 188, 11-25.
  26. Varga, J.; Garzó, G. *Angew. Makromol. Chem.* **1990**, 180, 15-33.
  27. Menyhárd, A. Ph.D. disszertáció, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, 2007
  28. Menyhárd, A.; Varga, J.; Molnár, G. *J. Thermal Anal. Calorim.* **2006**, 83, 625-630.
  29. Varga, J.; Menyhárd, A. *Macromolecules* **2007**, 40, 2422-2431.
  30. Varga, J.; Menyhárd, A. *J. Thermal. Anal. Calorim.* **2003**, 73, 735-743.
  31. Menyhárd, A.; Varga, J.; Liber, Á.; Belina, G. *Eur. Polym. J.* **2005**, 41, 669-677.
  32. Menyhárd, A.; Varga, J. *Eur. Polym. J.* **2006**, 42, 3257-3268.
  33. Leugering, H. J. *Makromol. Chem.* **1967**, 109, 204-216.
  34. Shi, G.; Zhang, X.; Qiu, Z. *Makromol. Chem.* **1992**, 193, 583-591.
  35. Mathieu, C.; Thierry, A.; Wittmann, J. C.; Lotz, B. *J. Polym. Sci. Part B, Polym. Phys.* **2002**, 40, 2504-2515.
  36. Ikeda, N.; Kobayashi, T.; Killough, L. Poly-propylene '96. World Congress, Zurich, Switzerland, Sept 18-20, 1996.
  37. Blomenhofer, M.; Ganzleben, S.; Hanft, D.; Schmidt, H-W.; Kristiansen, M.; Smith, P.; Stoll, K.; Mäder, D.; Hoffmann, K. *Macromolecules* **2005**, 38, 3688-3695.
  38. Turner Jones, A.; Aizlewood, J. M.; Beckett, D. R. *Makromol. Chem.* **1964**, 75, 134-154.

### The $\beta$ -modification of isotactic polypropylene

The isotactic polypropylene (iPP) is one of the most commodity polymers. Its continuously increasing industrial application accelerates its extensive research on all related fields. iPP is a polymorphic material, which can crystallize in several modifications like the monoclinic  $\alpha$ -, the trigonal  $\beta$ - and the orthorhombic  $\gamma$ -form. iPP crystallizes in the  $\alpha$ -form under traditional processing conditions used in industrial practice. Our Department of Plastics and Rubber Technology at the Budapest University of Technology and Economics has been contributed to pioneering research on iPP since the middle of 80ies. The production of  $\beta$ -iPP is in the focus of attention of the industry due to its high impact resistance compared to traditional  $\alpha$ -form. In industrial practice the application of highly active and selective  $\beta$ -nucleating agents is the most reliable method to prepare iPP rich in the  $\beta$ -modification. This work is dedicated to

introduce our recent results concerning the  $\beta$ -modification on iPP ( $\beta$ -iPP) in nutshell. The results presented in this work relate to a systematic comparative study of several special  $\beta$ -nucleating agents using the same polymer and experimental conditions, because similar study has not been reported. It was found that the selectivity and the efficiency are the crucial parameters of  $\beta$ -nucleating agents. We found several  $\beta$ -nucleating agents, which are not completely selective to the  $\beta$ -form and exert complicated dual effect on iPP. We established that heterogeneous  $\beta$ -nucleating agents may dissolve partially or completely in iPP melt, which modifies their effect. Depending on concentration of  $\beta$ -nucleating agent, on final temperature of heating and on cooling conditions, formations of various supermolecular structures form in the presence of soluble non-selective  $\beta$ -nucleating agents.



# Mikromechanikai deformációs folyamatok társított polimerekben

RENNER Károly,<sup>a,b,\*</sup> MÓCZÓ János<sup>a,b</sup> és PUKÁNSZKY Béla<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>MTA KK AKI Alkalmazott Polimer Fizika-Kémiai Osztály, Pusztaszeri út 59-67, 1025 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műegyetem rkp. 3, 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

A műanyagok életünk szerves részét képezik, mindennap találkozhatunk velük, rendszeresen használjuk őket otthon és munkahelyünkön egyaránt. A műanyagok gyártása és felhasználása töretlenül növekszik szerte a világon. Különösen fontos ez figyelembe véve, hogy a hagyományos szerkezeti anyagok felhasználása évről évre alig változik.

Míg a fejlett Nyugat-európai országokban az egy főre eső műanyag-felhasználás eléri a 150 kg-ot, addig hazánkban ez az érték alig több, mint 65 kg/fő. A legfontosabb növekvő piacokat Kelet-Európa és Délkelet-Ázsia jelenti, így az egy főre jutó műanyag-felhasználás növekedés mellett ez a tényező is nagyban befolyásolja a magyar műanyagipar helyzetét és jövőjét.

A felhasznált műanyagok közel 80 %-át a tömegműanyagok teszik ki, a polietilén (PE), a polipropilén (PP), a PVC és a polisztirol (PS). Új polimerek előállítása bonyolult polimerizációs reakciók segítségével lehetséges, ipari mennyiségben való előállításukhoz üzem létrehozása szükséges, aminek beruházási költsége nagyon magas lehet.

Új polimerizációs technológia kifejlesztése helyett társítással rendkívül gyorsan és kis értékű beruházás segítségével, esetenként néhány hónap alatt hozható létre egy új műanyag. A társító komponensnek alapján három csoportot különböztetünk meg: a töltőanyagot tartalmazó polimereket, a polimer keverékeket és a szálerősítésű kompozitokat. Ilyen társított polimer rendszer például a kerti bútor, a személygépkocsi lökhárítója, a telefon vagy a számítógép monitorának háza, a Forma 1-es autó karosszéria elemei vagy a repülőgépek számos alkatrésze. A társítás célja jobb tulajdonságokkal rendelkező, esetenként olcsó anyagok előállítása, melyek maximálisan kielégítik az alkalmazási terület által támasztott követelményeket.

## 2. Mikromechanikai folyamatok

### 2.1. Társított rendszerek

A társító anyagokat gyakran a mátrix polimerrel összemérhető mennyiségben adagolják. Az esetek többségében a társított polimerek szerkezete heterogén, általában többkomponensű, többfázisú anyagok. Jó példa erre az előző bekezdésben említett lökhárító. Ezt gyakran, de nem mindig, módosított polipropilénből készítik, a mátrix polimer töltőanyagot és elasztomert tartalmaz a merevség

valamint az ütészállóság egyidejű növelése érdekében. A társítás következtében tehát egy háromkomponensű (PP, töltőanyag, elasztomer) és négyfázisú (PP kristályos és amorf fázis, töltőanyag, elasztomer) anyag jön létre. A kialakuló szerkezet változatosságát tovább növeli anizotrop társító illetve erősítő anyag alkalmazása, melynek egységei (részeszkék, szálak) a feldolgozási eljárástól függően rendeződnek, orientálódnak.

### 2.2. Folyamatok, típusok

Bár az eltérő heterogén polimer rendszerek sok szempontból különböznek egymástól, tulajdonságaikat lényegében ugyanaz a négy tényező határozza meg: a komponensek jellemzői, az összetétel, a határfelületi kölcsönhatások és a szerkezet.<sup>1</sup> Az utóbbi kettő különösen fontos, gyakran meghatározó. Ezekben az anyagokban külső feszültség hatására a heterogenitások környezetében feszültségkoncentráció alakul ki, s ennek következményeként lokális mikromechanikai deformációk mennek végbe.<sup>2</sup> Ezek a mikromechanikai deformációs folyamatok a terhelés során az anyag tönkremeneteléhez vezetnek, így nagyban meghatározzák az anyag makroszkopikus tulajdonságait is. A heterogén rendszerekben bekövetkező leggyakoribb mikromechanikai deformációs folyamatok a nyírási folyás, a mikrorepedezés, a határfelületek elválása és a kavitáció. Nyírási folyásnak nevezzük kristályos egységek vagy molekulakötegek elmozdulását, elcsúszását; az ilyen jellegű deformációt nem kíséri térfogatváltozás.<sup>3</sup> A mikrorepedezés során repedések alakulnak ki, amelyek széleit többszörösen megnyúlt polimer szálak kötik össze. Ez a deformációs folyamat az ütészálló polisztirolra jellemző és térfogat növekedéssel jár.<sup>3</sup> A határfelületek elválása a töltőanyagot tartalmazó polimerek jellemző deformációs mechanizmusa, ekkor a töltőanyag pórusain üregek alakulnak ki<sup>4</sup>. A kavitáció az elasztomerrel módosított polimerekben következik be, amennyiben a mátrix és az elasztomer között az adhézió megfelelő. Az elasztomerben a deformáció hatására nagy negatív hidrosztatikus feszültségek alakulnak ki, ami az elasztomer kohéziós szakadását eredményezi és üreg képződik az elasztomeren belül<sup>3</sup>. A mikromechanikai deformációs folyamatok jellege és mértéke határozza meg a műanyag makroszkopikus jellemzőit. Ugyancsak fontos a szerkezet szerepe az anizotrop társító anyagot tartalmazó műanyagokban, ezek tulajdonságait gyakorlatilag a társító illetve erősítő anyag orientációja határozza meg. A szerkezet mellett a határfelületi kölcsönhatások meghatározzák a külső terhelés hatására bekövetkező deformációs folyamatokat, és így a műanyag makroszkopikus tulajdonságait is.

\* Tel.: (06-1) 463-2479 ; fax: (06-1) 463-3474 ; e-mail: krenner@mail.bme.hu



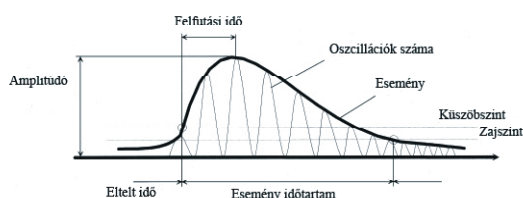
### 3. Mikromechanikai deformációs folyamatok vizsgálata

A társított és erősített műanyagok szerkezete gyakorlatilag mindig heterogén, egy mátrixban elméletileg egyenletesen diszpergált részecskékből állnak. A heterogenitás (töltőanyag szemcse, diszpergált polimer) mérete a mikrométer tartományába esik és ilyen az erősítő szálak átmérője is. A szálak hossza általában lényegesen nagyobb, néhány tized millimétertől (rövidszál-erősítésű műszaki műanyagok) gyakorlatilag a végtelenig terjedhet, azaz összemérhető lehet a tárgy méreteivel (végtelenszál-erősítésű kompozit). Mivel a mátrix és a társító anyag rugalmas jellemzői általában különböznek egymástól, külső terhelés hatására inhomogén feszültségtér alakul ki a heterogenitás környezetében. A külső erő és a tárgy keresztmetszete által meghatározott átlagos feszültséghez viszonyítva lényegesen nagyobb feszültség-maximumok is kialakulhatnak. Egy polimer mátrixba ágyazott merev részecske körül kialakuló feszültség az átlagos érték közel kétszerese.<sup>4</sup>

#### 3.1. Akusztikus emisszió

Az akusztikus emisszió módszerét egyre sűrűbben használják heterogén polimer rendszerek mikromechanikai deformációs folyamatainak vizsgálatára, különösen szálerősítésű kompozitok esetében.<sup>5-7</sup> Az ilyen kompozitok deformációja során a nagy amplitúdójú jelek könnyen detektálhatóak és a fő deformációs és/vagy tönkremeneteli mechanizmus a legtöbb esetben azonosítható a jelek amplitúdójának vagy frekvenciájának analizálásával. Rendszerint a határfelületek elválása, szál-kihúzóadás, és száltörődélés a fő összetevői a deformációs folyamatnak. Töltőanyagot tartalmazó kompozitok esetén lényegesen kisebb amplitúdójú jelek várhatók és a lokális deformációs folyamat meghatározása bonyolult. Az irodalomban csak néhány vizsgálat található, amely a töltőanyagot tartalmazó polimerek akusztikus emissziós jelenségeivel foglalkozik.<sup>8-12</sup>

Deformáció, pontosabban igénybevétel (mechanikai és termikus) során az anyagban fellépő feszültségek hatására bekövetkező változások az anyag szerkezetére jellemző hangeffektussal járnak. Az anyag típusától függően a kibocsátott hang frekvenciája az infrahang ( $10^{-2}$ -1 Hz) tartományától, a hallható hang (1-20000 Hz) tartományán keresztül az ultrahang tartományig (>20 kHz) terjedhet. A kibocsátott hang fémeknél és műanyagoknál az ultrahang tartományba esik. Az akusztikus emissziós vizsgálat célja, hogy az anyagban keletkező hanghatás révén a kiváltó



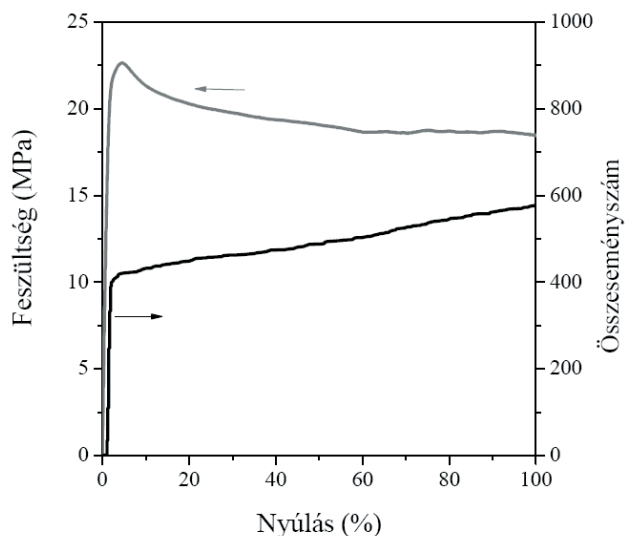
1. Ábra. Tipikus kitörés-szerű akusztikus emissziós jel.<sup>12</sup>

jelenséget minél pontosabban azonosítsuk. Az igénybevétel során kibocsátott hang időbeli lefolyása szerint lehet kitörés-szerű, illetve folyamatos jel. Kitöréses akusztikus emisszió jelenik meg, ha repedéscsúcsok vagy egyéb hibahelyek mozgása játszódik le. Jellemzője a jel meredek

felfutása és exponenciális lecsengése. A jel oszcilláló jellege tájékoztatást ad a hibahely növekedési intenzitásáról.

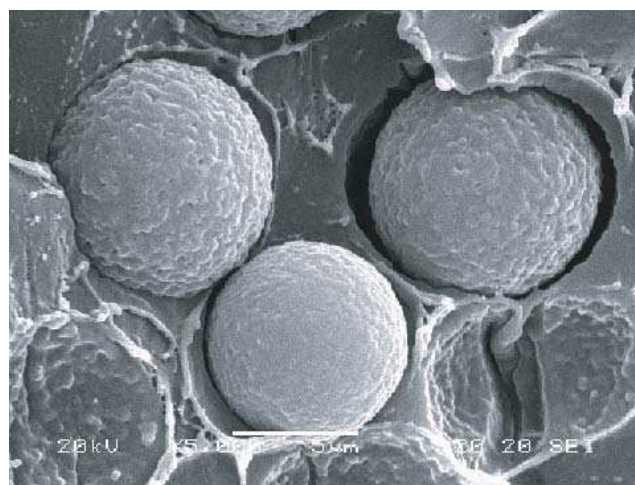
#### 3.2. Modell kísérletek

A határfelületek elválása a heterogén polimer rendszerekben leggyakrabban jelentkező mikromechanikai deformációs folyamat, különösen igaz ez, ha gyenge a mátrix és a töltőanyag közötti kölcsönhatás. A fenti folyamat nagyon jól nyomon követhető az akusztikus emisszió segítségével, a töltőanyag és a mátrix határfelületének elválásakor az anyagban a terhelés hatására addig tárolt rugalmas energia felszabadul és ez rezgésként jelentkezik az anyagban.



2. Ábra. Térhálós PMMA – PP kompozit akusztikus emissziós mérési eredménye.

A határfelületek elválást modell kompozitokon akusztikus emisszió segítségével vizsgáltuk. PP mátrixba kontrollált szemcseméretű térhálós poli(metil-metakrilát) töltőanyagot kevertünk, majd a kompozitokból szakító próbatesteket készítettünk. A szakítóvizsgálat közben detektált jelek számát a nyúlás függvényében ábrázolva (2. ábra) megállapíthatjuk, hogy milyen deformáció tartományban és milyen feszültség mellett zajlanak az emisszióval járó



3. Ábra. Térhálós PMMA – PP kompozit törési felületéről készült SEM felvétel.

folyamatok. Az úgynevezett összeseményszám görbe alakja is felvilágosítást adhat arról, hogy terhelés alatt mi lesz a domináló deformációs folyamat. A fent bemutatott lépcsőszerű görbe a határfelületek elválására jellemző, viszonylag szűk deformáció és feszültség tartományban játszódik le a folyamat, majd a határfelületek elválása után már csak plasztikus deformáció – a keletkezett üregek növekedése – történik, ami nem jár emisszióval. Ez jól látható a 3. ábrán is, ahol egy ilyen kompozit pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) készült felvételét mutatjuk be. A mátrix határfelülete láthatóan elvált a töltőanyag felületétől, ami nagymértékű deformációnál jól nyomon követhető.

### 3.3. Érdekesség

Az előző bekezdésben leírt folyamatok vizsgálata nem öncélú, mint már említettük a társítóanyagot tartalmazó rendszerek leggyakoribb domináló mikromechanikai deformációs folyamata a határfelületek elválása. Néhány esetben ez jelentősen befolyásolja a műanyag mechanikai tulajdonságait, a bevezetésben említett kerti székek esetén is az elválás vezet a termék tönkremeneteléhez. Különleges felhasználási területeken pontosan ez a folyamat teszi lehetővé, hogy a termék előnyös tulajdonságait kihasználhassuk. A lélegző fóliák esetében – amelyeket a babapelenkában is alkalmaznak – a gyártás során nagymértékű nyújtást alkalmaznak, mely elősegíti az elválás lejátszódását, így üregek kialakulását a fólián belül. A komponensek tulajdonságai és a feldolgozási paraméterek jó megválasztása így lehetővé teszi olyan pólusmértékű fólia kialakítását, amin keresztül a vízgőz és a különböző gázok távozni tudnak, viszont a fólia a nedvességet már visszatartja.



4. Ábra. Lélegző fólia keresztmetszetéről készült SEM felvétel.

### 3.4. Faliszt töltőanyagot tartalmazó kompozitok

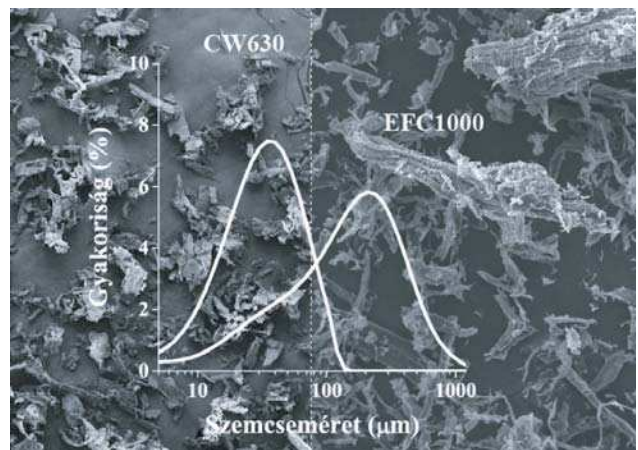
Hasonlóan az élet más területeihez, a társított és erősített műanyagok fejlesztése során újabb és újabb kérdések merülnek fel, amelyek elősegítik az új anyagok megjelenését. A környezetvédelem különös figyelmet szentel a műanyagoknak, sokan a műanyag csomagolóanyagokat tartják a környezetszennyezés egyik fő okának. Ez, és a megújuló energiaforrások iránti növekvő igény vezetett az úgynevezett faliszt-polimer kompozitok (wood-plastic

composites, WPC) fejlesztéséhez illetve elterjedéséhez. Ezekben a kompozitokban az egyik komponens mindig valamilyen megújuló energiaforrásból származik, legtöbbször faipari hulladék, esetenként kukoricamaghéj, de akár rizsmag héja is lehet, jellemzően az adott terület mezőgazdasági szokásaira.



5. Ábra. A nagy szemcseméretű faliszt töltőanyag törése a jellemző mikromechanikai deformációs folyamat.

Legnagyobb felhasználási területe ezeknek a faliszt erősítésű műanyagoknak az építőipar, általában valamilyen szerkezeti anyagként alkalmazzák őket (ablakprofil, padló, burkolat), ezért fontos a mechanikai tulajdonságaik jellemzése. Korábbi vizsgálatok<sup>13,14</sup> igazolták, hogy a nagy szemcseméretű töltőanyagot tartalmazó kompozitok esetén a jellemző deformációs folyamat a terhelés irányától függően a faliszt szálak kihúzódása illetve a töltőanyag szemcse törése (5. ábra). Vizsgálati eredményeink alapján úgy gondoltuk, hogy kisebb töltőanyag szemcsék alkalmazása esetén a szemcsék törése kevésbé játszódhat le, így jobb mechanikai tulajdonságok érhetőek el. Vizsgálataink során két eltérő szemcseméretű faliszt töltőanyagot kevertünk PP mátrixba.

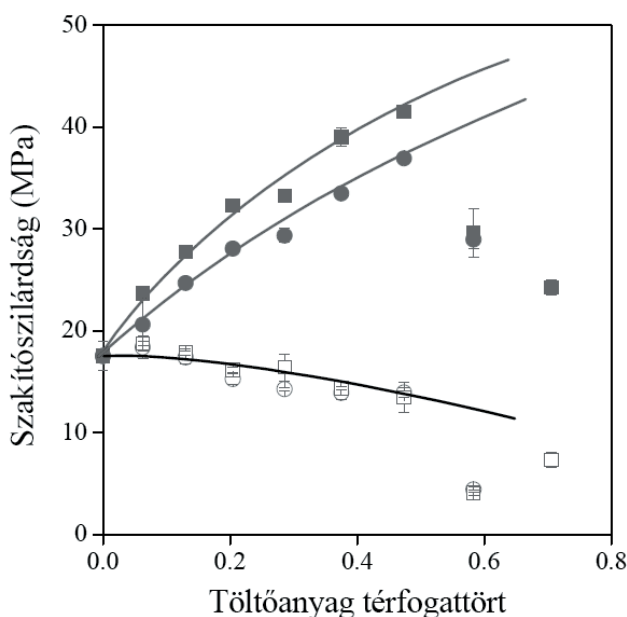


6. Ábra. Eltérő szemcseméretű faliszt töltőanyagok szemcseméret eloszlása és SEM felvétele.

A 6. ábrán az alkalmazott töltőanyagok szemcseméret eloszlását ábrázoltuk. A kis szemcseméretű faliszt (CW630 jelű) szemcseméret eloszlása szűkebb tartományt fed le, a



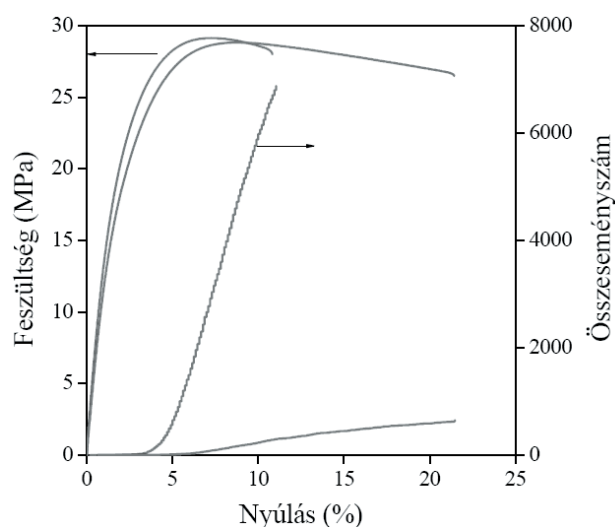
nagyobb szemcseméretű (EFC1000) töltőanyag szemcséi között akár milliméteres szemcséket is találhatunk. Az ábrán látható hogy a két töltőanyag alakja is eltérő, a nagyobb szemcseméretű falisztet hosszabb szálak alkotják. Töltőanyagok alakját az ún. alak tényezővel szokás jellemezni, ami a szemcsék legnagyobb és legkisebb dimenziójának hányadosa. A nagyobb szemcseméretű faliszt (EFC1000) alak tényezője 6.7, míg a kis szemcseméretű (CW630) csak 3.5, ez az eltérés a vizsgálatok során később alapvető fontosságú lesz.



7. Ábra. Faliszt töltőanyagot tartalmazó kompozitok szakítószilárdsága a töltőanyagtartalom függvényében (kapcsolóanyaggal: ● CW630, ■ EFC1000; kapcsolóanyag nélkül: ○ CW630, □ EFC1000).

A 7. ábrán két összefüggés figyelhető meg. Az alsó fekete görbe esetén a PP mátrix mellett a kompozit csak töltőanyagot tartalmaz. A faliszt tartalom növekedésével a szakítószilárdság csökken, a kétfajta töltőanyag között nem fedezhető fel lényegi különbség. Ebben az esetben a töltőanyag erősítő hatása nem tud érvényesülni, mivel a mátrix-töltőanyag határfelületen a kölcsönhatás gyenge, így a határfelületek elválása lesz a jellemző deformációs folyamat, és a kompozitok kis terhelés hatására is elszakadnak. Az ilyen falisztet tartalmazó PP kompozitok esetében a töltőanyag és a mátrix jobb adhéziója érdekében valamilyen funkcionális polimert szoktak a kompozitokhoz adagolni. Jelen esetben maleinsav-anhidriddel módosított polipropilént (MAPP) kevertünk a kompozitokhoz. A jobb kölcsönhatás eredményeként a szakítószilárdság növekszik a faliszt tartalom növelésével. Akusztikus emissziós mérésekkel (8. ábra) igazoltuk, hogy a jellemző deformációs folyamat valóban megváltozott a szemcseméret csökkentésével, lényegesen kevesebb jelet detektálhattunk, ami azt mutatja, hogy kevesebb töltőanyag szemcse kihúzódása illetve törése játszódik le terhelés hatására. Az ennek ellenére rosszabb szilárdság a két töltőanyag eltérő alak tényezőjével magyarázható. A kisebb szemcsék kisebb alak tényezővel rendelkeznek, így bár a deformáció során maguk a szemcsék nem vagy csak kisebb mértékben törnek, a kisebb alak tényező miatt csökken az erősítő hatása. A vizsgálatok igazolták, hogy a töltőanyag szemcsemérete

mellett az alak tényező valamint orientációja és orientáció eloszlása nagymértékben befolyásolja a kompozit tulajdonságait. A szilárdság további növelése csak a fenti tulajdonságok optimalizálásával érhető el.



8. Ábra. Eltérő szemcseméretű 30 térfogatszázalék faliszt töltőanyagot tartalmazó kompozitok szakítási és akusztikus emissziós mérései eredményei (– CW630, – EFC1000).

#### 4. Összefoglalás

A műanyagok jelentős helyet foglalnak el a világ és hazánk gazdasági életében. Egyre több területen alkalmaznak műanyag szerkezeti anyagokat, és egyre szigorúbb követelményeket támasztanak velük szemben. A szerkezeti anyagok jelentős része heterogén többfázisú morfológiával jellemezhető. A szerkezetnek és a határfelületi kölcsönhatásoknak kiemelt szerepe van az ilyen anyagok mikromechanikai deformációs folyamatainak meghatározásában. Ezeknek a folyamatoknak jellege és mértéke határozza meg a műanyag makroszkopikus jellemzőit. Mind világviszonylatban, mind hazánkban ezért lett a kutatás központi kérdése, a szerkezet és a tulajdonság közötti összefüggések és a határfelületi kölcsönhatások vizsgálata. A deformációs folyamatok nyomon követését és azonosítását nagyban megkönnyíti az akusztikus emisszió módszere. A deformáció során kibocsátott jelek az anyagra jellemzőek, így több párhuzamosan lejátszódó folyamat esetén is megállapítható melyik a domináló mechanizmus, ami a kompozit tönkremeneteléhez vezet.

#### Hivatkozások

1. Pukánszky, B.; Turcsányi, B.; and Tüdös, F. *Interfaces in Polymer, Ceramic, and Metal Matrix Composites*. Elsevier, New York, **1988**, 467-477.
2. Michler, G. H. *Kunststoff-Mikromechanik. Morphologie, Deformations- und Bruchmechanismen*, Carl Hanser, München **1992**
3. Paul, D. R.; Bucknall, C. B.. *Polymer blends*, Wiley, New York **2000**
4. Vörös, G.; Pukánszky, B. *Composites*, **2001**, 32A, 343-352.
5. Karger-Kocsis, J.; Harmia, T.; Czigány, T. *Compos. Sci. Technol.* **1995**, 54, 287-298.

6. Haselbach, W.; Lauke, B. *Compos. Sci. Technol.* **2003**, *63*, 2155-2162.
7. Bohse, J. *Compos. Sci. Technol.* **2000**, *60*, 1213-1226.
8. Kraus, J.; Wilke, W.; Zhuk, A.; Luzinov, I.; Minko, S.; Voronov, A. *J. Mater. Sci.* **1997**, *32*, 4397-4403.
9. Kraus, J.; Wilke, W.; Zhuk, A.; Luzinov, I.; Minko, S.; Voronov, A. *J. Mater. Sci.*, **1997**, *32*, 4405-4410.
10. Minko, S.; Karl, A.; Voronov, A.; Senkovskij, V.; Pomper, T.; Wilke, W.; Malz, H.; Pionteck, J. *J. Adhes. Sci. Technol.*, **2000**, *14*, 999-1019.
11. Ou, Y.-C.; Yu, Z.-Z.; *Polym. Int.* **1995**, *37*, 113-117.
12. Czigány, T. *Élet és Tudomány*, **2000**, *55*, 461-463.
13. Dányádi, L., Renner, K., Szabó, Z., Nagy, G., Móczó, J., Pukánszky, B. *Polym. Adv. Technol.* **2006**, *17*, 967-974.
14. Dányádi, L., Renner, K., Móczó, J., Pukánszky, B. *Polym. Eng. Sci.* **2007**, *47*, 1246-1255.

### Micromechanical deformation processes in polymers

Particulate filled polymers are used in large quantities in many fields of application. They are extensively applied in the automotive industry as bumpers, various panels and structural components, as well as under hood parts. Garden furniture and household articles are also prepared from them and they are applied in construction as well. In such composites stress concentration develops around the particles under the effect of external load, and the actual stress distribution determines the local micromechanical deformation processes as well as the macroscopic properties of the composites. In particulate filled polymers the dominating deformation mechanism is the separation of the matrix/filler interface, i.e. debonding. The stress necessary to initiate debonding and the extent of void formation depends on the properties of the components, i.e. on the stiffness of the matrix, on the particle size of the filler, and on interfacial adhesion.

Although the theoretical background of debonding is clear, numerous questions remain open. Both the composition dependence of yield stress and SEM micrographs taken from the fracture surfaces of deformed samples prove that the dominating micromechanical deformation process is debonding in most of the studied composites. The fracture surface of such a composite is shown in Fig. 4 in order to support the statement. The debonding

process can be followed also by acoustic emission measurements. Fig. 2 displays a typical emission diagram containing signals of filler/matrix debonding and matrix fracture. The figure indicates that a number of acoustic events occur during the deformation of the investigated composite.

The study of the deformation and failure of PP/wood composites containing wood particles of different sizes and dissimilar adhesion proves that micromechanical deformations change drastically both with decreasing particle size and changing interfacial adhesion. Hardly any change was observed in the mechanical properties of the composites with decreasing particle size, in spite of the drastic modification of the deformation mechanism. The apparently slight influence of particle size on composite strength results from the smaller aspect ratio of the small particles, which indicates that orientation and orientation distribution must have a strong effect on reinforcement. Further improvement in composite strength is possible only through the optimization of particle size, aspect ratio and the inherent strength of wood.

The result obtained by acoustic emission measurements made possible the identification of the characteristic deformation processes of the composite and offered guidelines for further improvement of their properties.



# A mitokondrium új szerepkörben

SZARKA András\*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi tanszék, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Laboratórium, Műgyetem rakpart 3. 1111 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az eukarióta sejt – saját genetikai állománnyal rendelkező – sejtszervecskéjére, a mitokondriumra hosszú időn keresztül csak, mint a sejt energiaellátásáért felelős kompartmentumára gondoltunk. Nem csoda, hisz a mitokondriális mátrixban található a sejt energiaháztartásának több fontos eleme: a citrát-ciklus, a zsírsav-oxidáció enzimszervelete. A mitokondriális belső membránban helyezkedik el többek között az előző folyamatok által szolgáltatott redukált koenzimek oxidációjáért, valamint az oxidáció során felszabadult energia ATP formájában történő konzerválásáért felelős respirációs elektrontranszfer lánc és az ATP-szintáz komplex.

A mitokondrium, ebből a kizárólagos energiaközpont szerepből a nyolcvanas-kilencvenes években, a programozott sejthalál (apoptózis) felderítésével kezdett kitörni. Gerincesekben a kaszpáz-függő apoptózis két fő útvonalon játszódhat le: az extrinszik és az intrinszik úton. Az extrinszik útvonal elindítását egy transzmembrán halál receptor (pl. FAS) és annak extracelluláris ligandjának (pl. FASL) találkozása indítja el. Az intrinszik útvonal, amely mitokondriális útvonal néven is ismert (ezzel is utalva a mitokondrium folyamatban betöltött szerepére) kulcsmomentuma a mitokondriális külső membrán permeabilitásának növekedése és ennek következtében a két membrán közötti térben található fehérjék citoszolba történő kiáramlása.<sup>1,2</sup> Az ezredfordulóra az állati mitokondriumok mellett bizonyítottá vált a növényi mitokondriumok apoptózisban vállalt szerepe is.<sup>3,4</sup> Sőt fény derült arra, hogy a növényi mitokondrium, számos abiotikus stresszre adott válaszreakció fontos szereplője.<sup>5</sup> Így például mentőútvonalat biztosít a Calvin-ciklus korlátozott működése esetén, részt vesz az ozmoprotektív prolin anyagcseréjében, központi szerepe van a növényi sejt redox homeosztázisának fenntartásában, valamint celluláris stressz szenzorként szabályozza a programozott sejthalál folyamatát.<sup>5</sup> A növényi sejt egyik döntő reaktív oxigénvegyület (ROS) forrása és ezen molekulák elsődleges célpontja maga a mitokondrium.<sup>6-8</sup> Így nem meglepő, hogy a mitokondrium egy igen hatékony – enzimes és nem enzimes elemekből álló – antioxidáns védelmi rendszert épített ki. Ezen rendszer kiemelkedő hangsúlyt kap biotikus és abiotikus stressz, különösen szárazság és sóstressz esetében.<sup>9</sup> A növények tehát csak abban az esetben képesek a különféle környezeti stresszhatásokat tolerálni, ha hatékony védelmet alakítanak ki az oxidatív stressz ellen.

Ez a védelem két elemből állhat: 1. A már fennálló oxidatív stressz kivédése – a már említett – enzimes és kis molekulásúlyú antioxidánsokkal, 2. Az oxidatív stressz kiváltó okok (pl. ozmotikus stressz) elleni védekezés.

## 2. Egy fontos kis molsúlyú antioxidáns: a C-vitamin

A C-vitamin, vagy aszkorbinsav kiemelkedő szereppel bír a sejtek antioxidáns kapacitásának biztosításában, mind a növények, mind az állatok esetében. Antioxidáns funkciója mellett számos enzim kofaktora. Igen fontos szerepet tölt be a megfelelő fehérje-térszerkezet kialakulásában egyrészt, mint a prolil-hidroxiláz kofaktora,<sup>10</sup> másrészt kis molsúlyú elektronszállító molekulaként részt vesz a fehérje diszulfid-kötések kialakulásában.<sup>11-13</sup> Hiánybetegségében, a skorbutban a fehérjék térszerkezete sérül, majd a sejtek apoptotizálnak.<sup>14</sup>

Az ember néhány más emlőssel egyetemben (pl.: tengerimalac, gyümölcssevő denevér) elveszítette az aszkorbinsav bioszintézisének képességét,<sup>15</sup> ezért megszerzésére külsőleges, elsősorban növényi forrásokra szorulunk. Ezt a tényt figyelembe véve különösen érdekes, hogy az aszkorbát szintézisére képes állatokban (pl.: patkány) folyó reakciók mintegy négy évtizede ismeretesek, addig a növényekben folyó aszkorbát bioszintézis útvonala a közelmúltig ismeretlen volt.

Az aszkorbinsav *de novo* bioszintézise gulonolaktón-oxidáz aktivitással rendelkező állatfajokban a hexuronsav úton zajlik. A hexuronsav útvonal során az aszkorbinsav D-glukózból képződik, amely egyaránt származhat a glikogenolízisből, a glukoneogenezisből, vagy akár a glukóz extracelluláris felvételéből, így az aszkorbinsav bioszintézise és a szénhidrát anyagcsere kölcsönösen befolyásolhatják egymást.<sup>16,17</sup> Az útvonal első szakasza a citoszolban zajlik, az utolsó három enzimes lépés az endoplazmás retikulumhoz kötött.<sup>15</sup>

## 3. A mitokondrium szerepe az aszkorbinsav anyagcserében

### 3.1. A növényi mitokondrium és az aszkorbinsav bioszintézis

A nemrégiben feltárt növényi aszkorbinsav bioszintetikus útvonal jelentős különbséget mutat az állati szervezetben megismert bioszintetikus útvonalhoz képest. A bioszintézis ez esetben is D-glukózból indul ki. A Wheeler és Smirnov által javasolt aszkorbát bioszintetikus út köztitermékei: a fruktóz-6-foszfát, mannoz-6-foszfát, mannoz-1-foszfát, GDP-mannóz, GDP-galaktóz, L-galaktóz és az L-galaktóno-1,4-lakton.<sup>18</sup> Csökkent aszkorbinsav szinttel rendelkező mutánsokról (vtc1-4) több ízben is beszámoltak,<sup>19</sup> ellenben a mai napig nem ismert életképes, teljesen aszkorbinsav hiányos növény. Ennek oka feltételezhetően az, hogy az

\* Tel.: +36-1-4633858, fax: +36-1-4633855, email: szarka@mail.bme.hu

aszorbinsav bioszintetikus útvonal köztitermékei más fontos szerepet is betöltenek a növényi sejt életében.<sup>20</sup>

A bioszintézis folyamatai az utolsó lépésig a citoszolban folynak, azonban az utolsó lépést katalizáló enzim, az L-galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz (GLDH) a mitokondrium belső membránjában található.<sup>21</sup> A galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz az oxidált citokróom c-t használja elektronakceptoroként a galaktono-1,4-lakton aszorbinsavvá történő oxidációja során. A kísérletek egyértelműen arra utalnak, hogy az L-galaktono-1,4-lakton alternatív elektrondonorként elektronokat juttat az elektrontranszport lánc III-as és IV-es komplexe közé, ezáltal az aszorbinsav bioszintézisét a mitokondriális légzési elektrontranszfer lánchoz köti<sup>22</sup> (1. ábra). A két folyamat kapcsolatát tovább árnyalja az a megfigyelés, mely szerint az I-es komplexen keresztül folyó elektronáram nagymértékben befolyásolja, sőt elengedhetetlen a megfelelő szintű aszorbinsav bioszintézishez. Ezen megfigyelések különösen érdekesek annak a ténynek a tükrében, hogy az I-es komplexek egy része a galaktono-1,4-lakton dehidrogenázzal asszociáltan található a növényi mitokondriumban.<sup>23</sup> Könnyen elképzelhető, hogy az I-es komplexek ezen alcsoportja egy további szerepkörrel is bír, a komplexen átmenő elektronáram alapján regulálja az aszorbinsav bioszintézisét. A legutóbbi megfigyelések szerint igen valószínű, hogy ez a kapcsolat kétirányú, mivel megfelelő számú I-es komplex csak abban az esetben jöhet létre, ha azokhoz galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz kapcsolódik.<sup>24</sup>

### 3.2. A mitokondrium szerepe az aszorbinsav regenerációjában

Az aszorbinsav miközben ellátja antioxidáns és enzim kofaktor szerepét elektronokat ad le az aszorbátból aszorbil gyök, majd dehidroaszorbát (DHA) keletkezik. Az ellentétes irányú redukzív folyamatnak rövid időn belül be kell következnie, különben a DHA végérvényesen elvész, a fiziológiás pH-n néhány perc alatt felnyíló laktongyűrű miatt. Szent-Györgyi Albert már 1928-ban megfigyelte, hogy a „redukáló szubsztancia” GSH, mint redukálószer segítségével visszanyerhető oxidált alakjából. A dehidroaszorbát glutationnal történő redukciója enzimek távollétében is lejátszódó kémiai reakció.<sup>25</sup> Az aszorbinsav és a glutation között fennálló kapcsolatot és annak funkcióját először kloroplasztban mutatták ki.<sup>26</sup> A keletkezett dehidroaszorbát glutation terhére dehidroaszorbát redukáz segítségével aszorbinsavvá redukálódik. A reakció során keletkezett glutation diszulfid, glutation redukáz segítségével NADPH felhasználásával redukálódik vissza glutationná.<sup>27</sup> A H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eliminálásának és a DHA redukálásának ezen útvonalát aszorbinsav-glutacion, vagy felfedezőiről Foyer-Halliwell-Asada ciklusnak nevezik.

Néhány évvel ezelőtt a ciklus valamennyi enzimét kimutatták növényi mitokondriumban is.<sup>28,29</sup> Ez a tény valószínűsítette, hogy a mitokondrium nem csak az aszorbát bioszintézisben, hanem annak DHA-ból történő redukációjában is szerepet játszik.

A további kísérletek megerősítették a ciklus funkcionalitását, valamint meghatározták az enzimek mitokondriumban való elhelyezkedését. Az aszorbát peroxidáz feltételezhetően a belső membránban elhelyezkedő enzim, amelynek

aktív helye a két membrán közötti tér felé néz. A monodehidroaszorbát redukáz szintén a mitokondriális belső membránban foglalhat helyet, ellenben aktív helye nagy valószínűséggel a mátrix felé néz. A ciklus további két enzime a dehidroaszorbát redukáz és a glutation-redukáz döntő többsége a mátrixban, kisebb hányada a két membrán közötti térben található.<sup>28</sup>

### 3.3. Mitokondriális aszorbát/dehidroaszorbát transzport

A ciklus minden enzime ismert volt, azonban egy igen fontos összekötőelem még hiányzott. A dehidroaszorbát redukációjáért felelős enzimek mindegyike a mitokondriális mátrixban helyezkedik el, míg a dehidroaszorbát produkciójáért felelős aszorbát-peroxidáz aktív helye a két membrán közötti tér felé néz.<sup>28</sup> Ahhoz, hogy a mitokondrium ténylegesen részt tudjon venni az aszorbinsav regenerációjában, mindenképpen léteznie kell egy mitokondriális aszorbinsav/dehidroaszorbát transzporternek, hiszen a dehidroaszorbátnak valahogyan redukációjának helyszínére a mátrixba, a redukálódott aszorbátnak pedig onnan ki kell jutnia.

Bár sejteni lehetett létezését a mitokondriális aszorbinsav transzportfolyamatot csak a közelmúltban sikerült leírni, jellemeznünk. Laboratóriumunkban BY-2 dohánysejtekből izolált mitokondriumok esetében megállapítottuk, hogy a mitokondrium mind a redukált forma aszorbátot, mind az oxidált forma dehidroaszorbátot felveszi.<sup>30</sup> A redukált forma transzportja meglehetősen kis affinitást mutatott ( $K_M = 36$  mM), ellentétben a dehidroaszorbátéval ( $K_M = 6$  mM). Itt érdemes megjegyezni, hogy a növényi sejtek citoszoljában az aszorbát koncentrációja 20 mM körül van,<sup>27</sup> valamint a kloroplaszt aszorbát transzporterének  $K_M$  értéke is 18-40 mM közé esik.<sup>31</sup> A dehidroaszorbát preferenciája sem egyedi. Az aszorbinsav emlős sejtek esetében mind redukált állapotban Na<sup>+</sup> ion gradiens terhére, mind oxidált formában facilitatív glukóz transzporterek révén képes a sejtbe jutni.<sup>32</sup> Hasonlóképpen preferált a dehidroaszorbát forma az aszorbáttal szemben növények plazmamembránján keresztül zajló C-vitamin transzportfolyamatok során is.<sup>33,34</sup> Sejtszervecskék esetében is beszámoltak mind az oxidált, mind a redukált forma transzportjáról.<sup>31,35</sup>

Mindkét vegyület transzportja hőmérséklet- és időfüggőnek bizonyult, továbbá telítési kinetikával rendelkezik és gátolható, ami a transzportfolyamat fehérje mediált voltát valószínűsíti. Leghatásosabb gátlószernek a glukóz és a GLUT inhibitor genistein bizonyult, ami alapján feltételezhető, hogy a transzporter rokona a kloroplasztban lévő glukóz transzlokátornak, eseleget tagja az emlős glukóz és dehidroaszorbát transzporter GLUT családnak.

A két vegyület transzportja látszólag független a mitokondriális légzéstől. A transzport méréseket BY-2 sejtek mitokondriumból nyert mitoplasztokon is elvégezve, az aszorbát és dehidroaszorbát transzportja a mitokondriálishoz hasonlóan bizonyult, így igen valószínű, hogy a transzporter a belső membránban helyezkedik el.

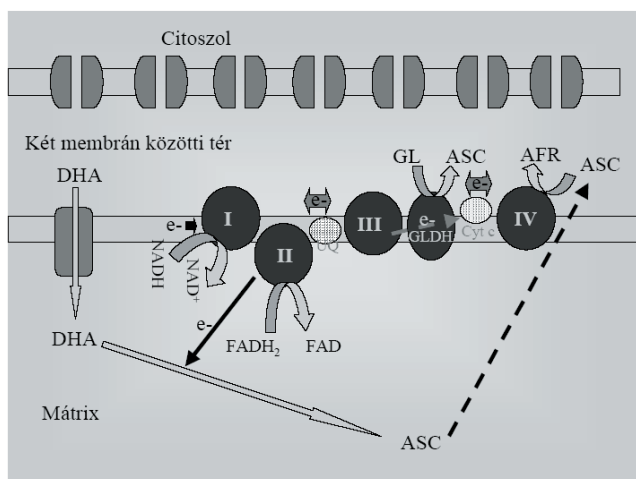
A mitokondriális aszorbinsav transzport folyamatának leírásával sikerült a cikluson található rést betölteni.

### 3.4. A mitokondriális respirációs elektrontranszfer lánc szerepe a dehidroaszorbát redukcióban

A ciklus bezárását követően felmerült, hogy a Foyer-Halliwell-Asada ciklus nem az egyetlen olyan folyamat, amely során a DHA redukálódhat a növényi mitokondriumban. Az alternatív elektronforrás maga a mitokondriális respirációs elektrontranszfer lánc lehet. A jelenség nem lenne példa nélküli, hiszen korábban állati mitokondriumok esetében felmerült már ennek lehetősége.

A hipotézis bizonyítása során, az izolált dohány mitokondriumokhoz adott légzési szubsztrát szukcinát segítségével egyértelműen fokozni tudtuk a DHA aszorbattá történő redukcióját.<sup>36</sup> Ezzel ellentétben a komplex I szubsztrát malát, valamint a komplex I inhibitor rotenon nem befolyásolta a dehidroaszorbátból történő aszorbát képződést. Az előző esethez hasonlóan a komplex III inhibitor antimycin A, az alternatív oxidáz inhibitor szalicilhidroxamin sav és a szétkapcsolószer 2,4-dinitrofenol sem gyakorolt hatást a mitokondriális aszorbát keletkezésére. Az előző gátlószerekkel ellentétben a szukcinát dehidrogenáz kompetitív gátlószere a malonát gyakorlatilag teljesen felfüggesztette a szukcinát függő DHA redukciót a mitokondriumban. A komplex IV inhibitor KCN jelentős mértékben fokozta az aszorbinsav felhalmozódását a mitokondriumban. A dehidroaszorbát, alameiticinnel permeabilizált mitokondriumokban nem befolyásolta a külsőlegesen hozzáadott NADH szintjét, amely további bizonyítékkal szolgált, hogy az I-es komplex, nem vesz részt a redukciós folyamatban.<sup>36</sup>

A folyamat ESR spektroszkópiai vizsgálata során a mitokondriális szuszpenzióban DHA hozzáadását követően aszorbil gyökjelet lehetett detektálni. A gyökszintet a szukcinát nem befolyásolta, valamint 60 perces inkubációs időn keresztül végig megtartottak bizonyult. Az aszorbil



**1. Ábra.** Mitokondriális aszorbát/dehidroaszorbát transzport és redukció (A dehidroaszorbát (DHA) a belső membránban található transzporterén keresztül bejut a mitokondriális mátrixba, ahol a II-es komplexről származó elektronok redukálják a komplex mátrix felé eső oldalán. Az akumulálódott redukált aszorbinsav (ASC) egy része jelenleg még tisztázott módon kijut a mitokondriumból, ahol egy hányada aszorbil gyökké (AFR) oxidálódik elektronokat juttatva a IV-es komplexnek. Rövidítések: Cyt c: citokkróm c, GL: galaktono-1,4-lakton GLDH: galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz, UQ: ubinon)

gyök jele cianid hatására teljesen eltűnt. Az aszorbát oxidációját, mint az aszorbát koncentráció csökkenését megvizsgálva megállapítható volt, hogy cianid távollétében a mitokondrium rendkívül gyorsan oxidálta a hozzáadott aszorbátot, ugyanakkor cianid jelenlétében az aszorbát szint megtartottak bizonyult. Ezek arra utalnak, hogy a dehidroaszorbát hozzáadását követően mérhető aszorbil gyök szint nem a dehidroaszorbát redukciója során jön létre, hanem a redukció eredményeképp termelődött aszorbát mitokondriális oxidációjának következménye.<sup>36</sup>

Kísérleti eredményeink alapján a következő modellt állítottuk fel a DHA mitokondriális redukciójával kapcsolatban: A dehidroaszorbát transzporterén keresztül bejut a mitokondriumba, ahol a II-es komplexről származó elektronok redukálják a komplex mátrix felé eső oldalán. Az akumulálódott redukált aszorbinsav egy része jelenleg még vitatott módon kijut a mitokondriumból, ahol egy hányada oxidálódik elektronokat juttatva a IV-es komplexnek<sup>36</sup> (1. ábra).

### 4. A mitokondrium és az ozmotikus stressz-válasz lehetséges kapcsolata

A mitokondriális dehidroaszorbát transzport leírása egy fontos tudományos rést töltött be a DHA redukciós folyamatban, ugyanakkor egy igen fontos kérdést vetett fel. A dehidroaszorbát transzporttal párhuzamosan térképeztük fel a mitokondriális glukóztanszport folyamatát is. A glukóztanszport oka évekig ismeretlen volt, hiszen egyetlen mitokondriumban zajló glukózt fogyasztó, vagy előállító folyamatot sem ismertünk.

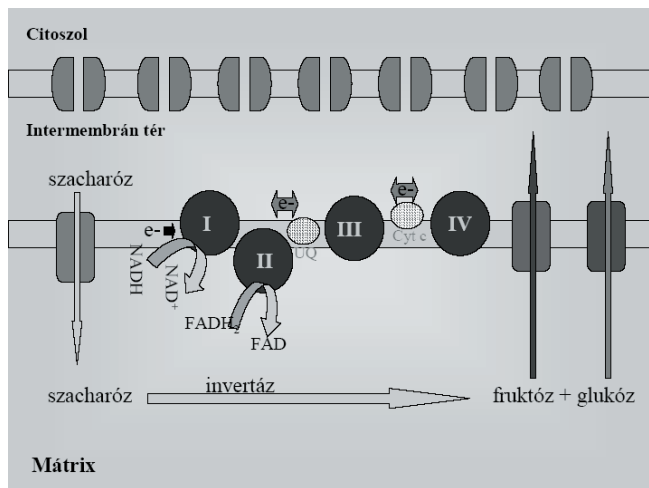
A megoldás kulcsa a tavalyi évben leírt mitokondriális szignálszekvenciával rendelkező invertáz lehet<sup>37</sup>. Növényi mitokondriumok alfrakciókra bontását követően az invertáz aktivitás egyértelműen a mitokondriális mátrix frakcióhoz tudtuk kötni. Az enzimaktivitás pH optimuma, kinetikai paraméterei, valamint inhibitor profilja alapján az újonnan leírásra került enzim a neutrális invertázok családjába sorolható. Az enzim topológiája indokoltá tette szubsztrátjának, valamint termékeinek mitokondriális belső membránon keresztüli transzportjának vizsgálatát is. Ezen transzportmérések során bidirekcionális, telíthető, valamint mitokondriális membránpotenciáltól független szacharóz, glukóz és fruktóz transzportot találtunk a mitokondriális belső membránban. A különböző kinetikai paraméterek, valamint a kereszt-gátlás hiánya arra utaltak, hogy a transzportfolyamatokat három egymástól független transzporter mediálja.<sup>38</sup>

A folyamatot eredményeink alapján a következőképpen foglaltuk össze: A szacharóz transzporterén keresztül bejut a mitokondriumba. A mitokondriális mátrixban található invertáz hasítja glukózza és fruktózza, amely cukrok transzportereiken keresztül kijutnak a mitokondriumból<sup>38</sup> (2. ábra).

A mitokondrium prokarióta eredete felveti az esetleges analógiát ma élő prokarióta organizmusokkal. Ennek tekintetében különös figyelmet érdemel a *Zymomonas mobilis* baktériumban leírt szacharóz-glukóz, fruktózsorbitol út. Ennek értelmében ozmotikus stressz esetén



a baktérium szacharózt vesz fel, majd invertáz aktivitása révén glukózt és fruktózt állít abból elő, majd ezekből képi az ozmoprotektív hatású szorbitot, amelyet belső membránban található transzportere segítségével (a glukózzal és fruktózzal egyetemben) képes a sejtbe juttatni.<sup>39</sup> A bakteriális analógia alapján könnyen elképzelhető, hogy a növényi mitokondriumok invertáz aktivitása, valamint az ahhoz kapcsolódó cukortranszport folyamatok is egy ozmoregulációs aparátus részei lehetnek.



**2. Ábra.** Mitokondriális invertáz aktivitás és szacharóz, glukóz, fruktóz transzport (A szacharóz passzív, membránpotenciáltól független transzporterén keresztül bejut a mitokondriumba. A mitokondriális mátrixban található invertáz hasítja glukózzá és fruktózzá. A keletkezett monoszacharidok passzív transzporterükön keresztül elhagyják a mitokondriumot.)

## 5. Régi és új szerepkörök

Természetesen a mitokondrium korábban (energiatermelő) és újonnan felfedezett (stresszadaptációs) szerepkörök kapcsolatban lehetnek egymással. Erre jó példa az aszkorbinsav bioszintézis és a dehidroaszkorbát redukció respirációs elektrontranszferrel való kapcsolata. A közelmúltban egy újabb kapcsolatra sikerült fényt derítenünk. A pentatrikopeptid ismétlődéseket tartalmazó fehérjék családjába tartozó PPR-40 fehérjéről mutattuk ki, hogy kapcsolatot teremt a mitokondriális elektron transzfer a hormonális szabályozás és a stressz adaptációs folyamatok között.<sup>40</sup> Megfigyeléseink szerint a PPR-40 inzerció mutánsok visszamaradtak növekedésükben, megnövekedett abszcizinsav, só érzékenység és oxidatív stressz jellemezte őket. A PPR-40 fehérje a mitokondriális III-as komplexhez asszociáltan fordul elő. Így nem okozott nagy meglepetést, hogy a mutánsokban a III-as komplexek respirációs aktivitása jelentősen visszaesett. A mutáns sejt vonal megnövekedett stressz-érzékenysége a reaktív oxigénvegyületek felszaporodásával, emelkedett lipidperoxidációval, valamint számos stressz-válasz gén megváltozott aktivitációjával járt együtt.<sup>40</sup> Mindezen megfigyelések az oxidatív respiráció és a környezethez történő alkalmazkodás szoros kapcsolatára utalnak.

A mitokondrium még biztosan tartogat meglepetéseket, újabb trükköket számunkra. Könnyen elképzelhető, hogy a jövő szárazsággal, valamint szikes talajokkal szemben

ellenálló növényeihez mitokondriális fehérjék szerepkörének megismerésén, valamint funkcióinak megváltozásán keresztül vezet az út.

## Összefoglalás

Heterotróf eukarióta sejtekben döntő részben a mitokondriális légzési elektrontranszport lánc biztosítja a sejtek működéséhez szükséges energiát. Így nem csoda, hogy hosszú időn keresztül a mitokondriumot kizárólag az energiaellátásért felelős sejt szervecskének tartották. Szerepköre a programozott sejt halál mitokondriális útvonalának felfedezésével jelentős mértékben kiszélesedett. Ez a folyamat az eltelt évtized során sem állt meg.

A közelmúltban felfedezett növényi C-vitamin bioszintézisben is fontos feladatot lát el, mivel a bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzim a galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz a mitokondriális belső membránban található, szoros kapcsolatban a mitokondriális elektron transzfer láncsal. A mitokondrium aszkorbát anyagcserében betöltött szerepe azonban ennyivel nem merül ki. A C-vitamin bioszintézisében betöltött szerepének feltárását követően kiderült, hogy nem csak a bioszintézisben, hanem a vitamin oxidált formájának, a dehidroaszkorbátnak, aszkorbáttá történő redukálásában is közreműködik. Az utóbbi két esztendő megfigyelései arra utalnak, hogy a mitokondrium nemcsak az oxidatív stressz elleni védelmi láncolat fontos eleme, hanem részt vehet a növényi sejtek ozmotikus-stresszadaptációs folyamataiban is. Az ozmoregulációs folyamatok több fontos elemének jelenlétéről – így cukortranszport folyamatokról, valamint invertázaktivitásról – számoltak be növényi mitokondriumokban.

A mitokondrium régi energiatermelő és újonnan felfedezett stressz-adaptációs funkciói között feltételezhetően szoros kapcsolat áll fenn. Erre utal a közelmúltban felfedezett mitokondriális III-as komplexhez asszociálódó PPR-40 fehérje, melyről kiderült, hogy kapcsolatot teremt a mitokondriális elektron transzfer a hormonális szabályozás és a stressz adaptációs folyamatok között.

Így könnyen elképzelhető, hogy a jövő szárazsággal, valamint szikes talajokkal szemben ellenálló növényeihez mitokondriális fehérjék szerepkörének megismerésén, valamint funkcióinak megváltozásán keresztül vezethet az út.

## Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Salgó András, Kapuy Orsolya és Tarcsay Ákos kézirat elkészítéséhez nyújtott segítségét.

## Hivatkozások

- Cheng, W.C.; Leach, K.M.; Hardwick, J.M. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1783*, 1272-1279.
- Ow, Y.L.; Green, D.R.; Hao, Z.; Mak, T.W. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 532-542.
- Balk, J.; Leaver, C.J. *Plant Cell* **2001**, *13*, 1803-1818.
- Logan, D.C. *J. Exp. Bot.* **2006**, *57*, 1225-1243.



5. Pastore, D.; Trono D., Laus M.N.; Di Fonzo N.; Flagella Z. *J. Exp. Bot.* **2007**, *58*, 195-210.
6. Bartoli, C.G.; Gómez, F.; Martínez, D.E.; Guiamet, J.J. *J. Exp. Bot.* **2004**, *55*, 1663-1669.
7. Sweetlove, L.J.; Heazlewood, J.L.; Herald, V.; Holtzapffel, R.; Day, D.A.; Leaver, C.J.; Millar, A.H. *Plant J.* **2002**, *32*, 891-904.
8. Taylor, N.L.; Heazlewood, J.L.; Day, D.A.; Millar, A.H. *Mol. Cell. Prot.* **2005**, *4*, 1122-1123.
9. Alscher, R.G.; Donahue, J.L.; Cramer, C.L. *Physiol. Plant.* **1997**, *100*, 224-233.
10. Barnes, M.J.; Kodicek E. *Vitam. Horm.* **1972**, *30*, 1-43.
11. Csala, M.; Mile, V.; Benedetti, A.; Mandl, J.; Bánhegyi, G. *Biochem. J.* **2000**, *349*, 413-415.
12. Nardai, G., Braun, L., Csala, M., Mile, V., Csermely, P., Benedetti, A., Mandl, J., Bánhegyi, G. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 8825-8828.
13. Szarka, A.; Stadler, K.; Jenei, V.; Margittai, É.; Csala, M.; Jakus, J.; Mandl, J.; Bánhegyi G. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2002**, *34*, 317-323.
14. Margittai, E; Bánhegyi, G; Kiss, A; Nagy, G; Mandl, J; Schaff, Z; Csala, M. *J. Nutr.* **2005**, *135*, 2530-2534.
15. Bánhegyi, G; Braun, L; Csala, M; Puskás, F; Mandl, J. *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, *23*, 793-803.
16. Braun, L.; Garzó T.; Mandl, J.; Bánhegyi, G. *FEBS Lett.* **1994**, *352*, 4-6.
17. Braun, L.; Puskás, F.; Csala, M.; Mészáros, G.; Mandl, J.; Bánhegyi, G. *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, *23*, 804-808.
18. Wheeler, G.L.; Jones, M.A.; Smirnoff N. *Nature.* **1998**, *393*, 365-369.
19. Lukowitz, W.; Nickle, T.C.; Meinke, D.W.; Last, R.L.; Conklin P.L.; Somerville C.R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 2262-2267.
20. Conklin, P.L.; Saracco, S.A.; Norris, S.R.; Last, R.L. *Genetics.* **2000**, *154*, 847-856.
21. Smirnoff, N.; Wheeler, G.L. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *35*, 291-314.
22. Bartoli, C.G.; Pastori, G.M.; Foyer, C.H. *Plant Physiol.* **2000**, *123*, 335-344.
23. Heazlewood, J.L.; Howell, K.A.; Millar, A.H. *Biochim. Biophys. Acta.* **2003**, *1604*, 159-169.
24. Pineau, B.; Layoune, O.; Danon, A.; De Paepe, R. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 32500-32505.
25. Wells, W.W.; Xu, D.P. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1994**, *26*, 369-377.
26. Foyer, C.H.; Halliwell, B. *Planta* **1976**, *133*, 21-25.
27. Noctor, G.; Foyer, C.H. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1998**, *49*, 249-279.
28. Chew, O.; Whelan, J.; Millar, A.H. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 46869-46877.
29. Jimenez, A.; Hernandez, J.A.; Del Rio, L.A.; Sevilla, F. *Plant. Physiol.* **1997**, *114*, 275-284.
30. Szarka, A.; Horemans, N.; Bánhegyi, G.; Asard, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *428*, 73-80.
31. Foyer, C.H.; Lelandais, M. *J. Plant. Physiol.* **1996**, *104*, 391-398.
32. Rumsey, S.C.; Kwon, O.; Xu, G.W.; Burant, C.F.; Simpson, I.; Levine, M. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18982-18989.
33. Horemans, N.; Asard, H.; Caubergs, R.J. *Plant Physiol.* **1997**, *114*, 1247-1253.
34. Horemans, N.; Szarka, A.; De Bock, M.; Raeymaekers, T.; Potters, G.; Levine, M.; Bánhegyi, G.; Guisez, Y. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 2714-2718.
35. Bánhegyi, G.; Marcolongo, P.; Puskás, F.; Fulceri, R.; Mandl, J.; Benedetti, A. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 2758-2762.
36. Szarka, A.; Horemans, N.; Kovács, Z.; Gróf, P.; Mayer, M.; Bánhegyi, G. *Physiol. Plant.* **2007**, *129*, 225-232.
37. Murayama, S.; Handa, H. *Planta.* **2007**, *225*, 1193-1203.
38. Szarka, A.; Horemans, N.; Passarella, S.; Tarcsay, Á.; Örsi, F.; Salgó, A.; Bánhegyi, G. *Planta.* **2008**, *228*, 765-775.
39. Loos, H.; Krämer, R.; Sahm, H.; Sprenger, G.A. *J. Bacteriol.* **1994**, *176*, 7688-7693.
40. Zsigmond, L.; Rigó, G.; Szarka, A.; Székely, Gy.; Ötvös, K.; Darula, Zs.; Medzihradsky, K.F.; Koncz, Cs.; Koncz, Zs.; Szabados, L. *Plant Physiol.* **2008**, *146*, 1721-1737.

### The novel cue of mitochondria

Mitochondria were thought to be simple energy providing cell organelles for such a long time. Indeed the main elements of energy metabolism can be found in the mitochondria. This energy centered view of mitochondria has been changed by the observation of many new roles of mitochondria. In this review we would like to give a short overview of these recently discovered functions of plant mitochondria. Special attention would be paid to the role of mitochondria in oxidative and osmotic stress adaptation.

The mitochondrion has a central role in ascorbate metabolism; especially in plants. Since the enzyme catalyzing the ultimate step of ascorbate biosynthesis; the L-galactono-1;4-lactone dehydrogenase (GLDH) is an integral protein of the inner mitochondrial membrane; in close functional relation with the mitochondrial electron transfer chain (Fig. 1.)

Plant mitochondria are responsible not only for the synthesis of ascorbate; but also for the regeneration of ascorbate from its oxidized forms. The recycling is extremely important; since the fully oxidized dehydroascorbic acid (DHA) has a short half-life and would be lost unless it is reduced back.

DHA is taken up plant mitochondria; which suggests that the organelle might be responsible for the regeneration of DHA produced locally; and also for ascorbate-recycling for the whole cell. The facilitated diffusion of DHA from the intermembrane space to the matrix has been recently shown in isolated mitochondria of tobacco

Bright-Yellow 2 (BY 2) cell cultures. In strong contrast to other DHA transport systems that have been described; the mitochondrial DHA uptake is inhibited by glucose and glucose transport inhibitors indicating the possible involvement of glucose transporters. Novel observations proved that mitochondria isolated from tobacco cells are capable of reducing the transported DHA. Ascorbate generation could be stimulated by the respiratory substrate succinate. The complex I substrate malate and the complex I inhibitor rotenone had no effect on the ascorbate generation from dehydroascorbate. Similarly; the complex III inhibitor antimycin A; the alternative oxidase inhibitor salicylhydroxamic acid and the uncoupling agent 2;4-dinitrophenol were ineffective on mitochondrial ascorbate generation both in the absence and in the presence of succinate. However; the competitive succinate dehydrogenase inhibitor malonate almost completely abolished the succinate-dependent increase in ascorbate production. These results gave evidence that the mitochondrial respiratory electron chain of plant cells plays an important role not only in the synthesis of ascorbate; but also in the regeneration of ascorbate from its oxidized form; DHA.

Based on these results; a hypothesis was created on the role of mitochondrial electron transfer chain in dehydroascorbate reduction: DHA is taken up by mitochondria with the mediation of a glucose transporter. DHA is reduced to ascorbate at complex II with exposure to the inner surface of the inner mitochondrial membrane. A portion of ascorbate accumulated in the matrix can leave the mitochondria by a presently unidentified mechanism.

Extramitochondrial ascorbate can be oxidized by supplying electrons to complex IV (Fig. 1.).

The role of mitochondria in osmolyte biosynthesis was also emerged recently. Since a neutral invertase with mitochondrial targeting sequence was described in plant cells. The invertase activity was localized in the mitochondrial matrix. The pH optimum; the kinetic parameters and the inhibitor profile of the invertase activity indicated that it belongs to the neutral invertases. In accordance with this topology; transport activities responsible for the mediation of influx/efflux of substrate/products were studied in the inner mitochondrial membrane. The transport of sucrose; glucose and fructose was shown to be bidirectional; saturable and independent of the mitochondrial respiration and membrane potential. The different kinetic parameters and inhibitors as well as the absence of cross-inhibition suggest that sucrose; glucose and fructose transport are mediated by separate transporters in the inner mitochondrial membrane. The mitochondrial invertase system composed by an enzyme activity in the matrix and the corresponding sugar transporters might have a role in both osmoregulation and intermediary metabolism (Fig. 2.)

There can be many crossings between the earlier and the recently discovered cues of mitochondria.

PPR40; the recently described mitochondrial pentatricopeptide (PPR) domain protein can provide a signalling link between mitochondrial electron transport and regulation of stress and hormonal responses in *Arabidopsis thaliana*. Insertion mutations inactivating PPR40 result in semi-dwarf growth habit and enhanced sensitivity to salt; ABA and oxidative stress. The PPR40 protein is localized in the mitochondria and found in association with Complex III of the electron transport system. In the *ppr40-1* mutant the electron transport through Complex III is strongly reduced; while Complex IV is functional; indicating that PPR40 is important for the ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase activity of Complex III. Enhanced stress sensitivity of the *ppr40-1* mutant is accompanied by accumulation of reactive oxygen species; enhanced lipid peroxidation; higher SOD activity and altered activation of several stress responsive genes. These results suggest a close link between regulation of oxidative respiration and environmental adaptation in *Arabidopsis*.

# Néhány példa a szabályozott szerkezetű gyógyszerkészítmények technológiája és analízise területéről

MAROSI György,\* PATYI Gergő, NAGY Zsombor. VAJNA Balázs., SZABÓ András, ANNA Péter

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3, Magyarország

## 1. Bevezetés

A gyógyszerkészítmények oktatásának és kutatásának a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken sok évtizedes hagyománya van. Ez az utóbbi években új lendületet kapott, amit egyrészt új vizsgálati módszerek kifejlesztése, ill. bevezetése, másrészt egy újonnan alakult kutatócsoport anyagtudományi és folyamatirányítási tapasztalatai motiváltak. A tanszék és a csoport helyzetéből adódó kézenfekvő célkitűzés, hogy a szabályozott gyógyszerhatás érdekében a gyógyszerhatóanyagok és készítmények technológiáinak jobb integrálásával, valamint a korábbi tapasztalatok hasznosításával a készítmények szerkezetének jobb ismeretét és szabályozását segítsük elő. E fejlesztések újabb eredményeit, s kapcsolatát polimer-anyagtudományi előzményekkel mutatja be ez a munka.

Ilyen előzmények például a tanszéken korábban kidolgozott többrétegű határfázis koncepció<sup>1</sup> és a reaktív tenzidek kifejlesztése,<sup>2</sup> amelyek a nanokompozitok elterjedésekor váltak különösen fontosá.<sup>3</sup> A polimer nanokompozitok kutatása pedig a nanomedicina (nanostrukturált gyógyszerformák) fejlődéséhez szolgált előzményként.<sup>4,5</sup> A nanorészecskék, ill. nanorétegek előnyei közül a rosszul oldódó hatóanyagok oldódásának elősegítését, a hatóanyag célzott helyre irányítását, a tartózkodási idő megnövekedését, a felszívódás elősegítését és a stabilitásnövelő hatást kell kiemelni.<sup>6</sup> A nano-rendszerek ipari méretű gyártását a technológia jelenlegi korlátai (gazdaságos, méretnövelésre alkalmas módszerek hiánya, a fázishatárretegek tervszerű szabályozásának megoldatlansága, a gyártáshoz illeszthető nano-szerkezetvizsgálati módszerek kidolgozatlansága stb.) jelentősen megnehezítik. Az ipari gyártás útjában álló akadályok legyőzésére nemzetközi együttműködésben veszünk részt,<sup>7</sup> amelynek célja gyártásközi, ill. gyártásközi metodológia kidolgozása, amely a nanomedicina területének fejlődéséhez is jelentősen hozzájárulhat. A következőkben nano-segédanyagok szintézisének, az extrúzió és a hatóanyag-segédanyag kölcsönhatás stabilizáló hatásának példáit követően a technológia-közei analízis néhány új módszerét ismertetjük a közelmúlt fejlesztéseinek tapasztalatai alapján.

## 2. Kísérleti anyagok, módszerek

Butil-akrilát (Aldrich, vákuumdesztilláció után 4°C-on tárolva) emulgeátor: 1-hexadecilpiridinium-klorid (Aldrich), iniciátor: 2,2'-azobisz (2-metil-propionamidin) dihidroklorid (Aldrich), polivinil pirrolidon (PVP) Kollidon K30® (BASF), Aerosil 200® (Evonik), montmorillonit

(MMT) rétegszilikát, lemezátmérő 100-500 nm, Veegum HS (Vanderbilt). A spironolakton:hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin (HPCD) minták különböző molarányú komplexei Laborata 4000 típusú Heidolph berendezésben ill. extrúderen készültek. Az extrúzió mátrixa 50000 - 160000 Da móltömegű kukoricakeményítő és 182,17 Da móltömegű szorbit keveréke volt.

Az extrúzió HAAKE Rheomax CTW5 MiniLab and Collin ZK 25 T extrúdereken, a tablettázás Dott Bonapace műszerezett excenteres tablettázón, a bevonás Glatt GC 250 bevonó berendezésen történt. A berendezésbe betöltött tablettamagok (800 g) felmelegítése 55°C-os levegő befúvatásával, 3 l/perc üstfordulatszámmal történt (kilépő levegő 45°C). A porlasztás során az adagolási sebesség 6 g/min, a porlasztó levegőnyomás: 3 bar, az üst fordulatszám 5 l/perc volt. A transzmissziós elektron mikroszkópos (TEM) vizsgálathoz szükséges ultravékony 80 nm-es szeletek Leica UCT ultramikrotommal (Leica Microsystems, Milton Keynes, UK) készültek, majd HITACHI 7100 elektron mikroszkóppal (Hitachi; Tokyo, Japan) készültek a digitális felvételek 75 keV gyorsító feszültség mellett. A Termikus Stimulált Depolarizációs Áram (TSC) mérése TSC II (Setaram) berendezésben történt (fűtési sebesség: 7°C/min, polarizációs feszültség: 100 V/mm). A Raman spektrumok és térképek LabRam disperziós Raman mikroszkóppal (Jobin Yvon Horiba) készültek, frekvencia-kettőzött Nd:YAG lézer (532 nm) gerjesztőforrás alkalmazásával. A bevonathibákat atomlerő mikroszkóppal (AFM-  $\mu$ TA 2990, TA Instruments) vizsgáltuk.

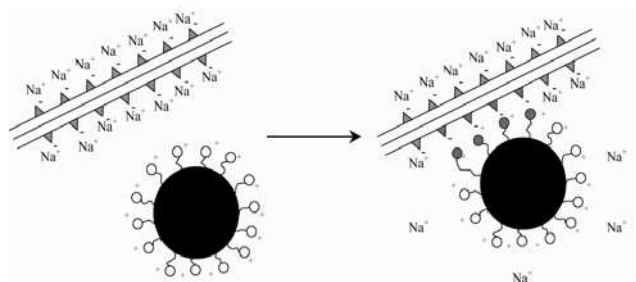
## 3. Eredmények és értékelésük

A bevezetőben említett, nem megfelelően tervezett és energiaigényes gyógszertechnológiai műveletek helyett a következőkben egy olyan technológiai láncot ismertetünk, amely lehetővé teszi nanostrukturák egyszerű előállítását, az oldószer és vízhasználat minimalizálását, valamint a szerkezet és tulajdonságok új vizsgálati módszereken alapuló, szabályozott kialakítását. Az oldószer és víz kizárása nemcsak az energiaigényes szárítási műveletek minimalizálása érdekében lehet előnyös, hanem azért is, hogy a visszamaradó víznyomoknak ne segítsék a degradációt (hidrolízis, egyéb reakciók segítése oldószerként, a polimer mátrixok stabilizáló hatásának csökkentése lágyítóként). A bemutatásra kerülő példák természetesen nem a végleges megoldást jelentik, csupán a fejlesztések egy-egy lehetséges útját jelölik ki.

\*Tel.:463 3654 ; fax:463 3648 ; e-mail:gmarosi@mail.bme

### 3.1. Nanostrukturált segédanyag előállítása

A polimer alapú nanostrukturák egyik ismert komponense, a MMT agyagásvány, ismert, segédanyag (EP 4th, 2002, USP 29-NF 24, 2006, BP 2004). Nanodiszperz MMT – polimer rendszerek előállítására többlépéses eljárásokat javasolnak, amelyek a polimer előállítását, a MMT felületi ionjainak ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) cseréjét szerves alkil-ammónium sókra, valamint a homogenizálást elkülönülő műveletekben valósítják meg. A többlépéses eljárás helyett emulziós polimerizációt valósítottunk meg számítógéppel szabályozott reaktorban kationos tenzid jelenlétében, majd ugyanabban a reaktorban hajtottuk végre az ioncserét a polimer nanorészecskék és a vizes közegben szétválasztott (exfoliált) montmorillonit nanolemezek között (1. ábra). A MMT ioncsere kapacitását vezetőképpességi titráással határoztuk meg.



1. Ábra. Az ioncsere sémája montmorillonit lemezek és kationos tenziddel borított polimer cseppek között.

A gyógyszer-tabletták kötőanyagaként és filmbevonó anyagaként egyaránt elterjedten használt akrilát polimer (Eudragit) modelljeként butil-akrilát monomert használva a polimerizációt az 1. táblázatban megadott paraméterekkel ~180 perc alatt hajtottuk végre. A paraméterek szabályozása többszintű szabályozó algoritmussal, sokoldalú alkalmazásra kifejlesztett, számítógéppel folyamatirányított reaktorban történt.<sup>8</sup>

1. Táblázat. Butil-akrilát polimerizációjához beállított működési paraméterek.

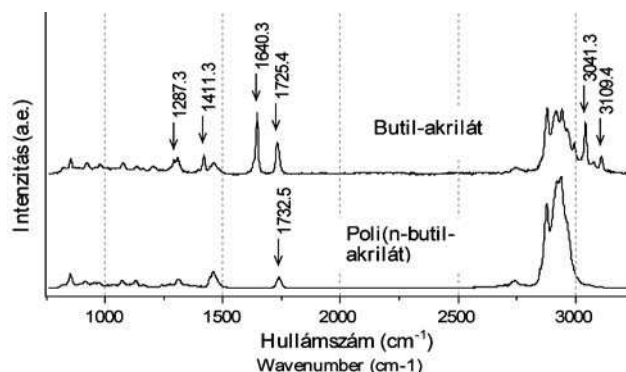
Szabályozott jellemzők	Érték
Hőmérséklet	65-85°C
Adagolási sebesség	3-6 g/min
Rotor fordulatszám	100-300 1/min
Atmoszféra	Nitrogén

A reakció előrehaladását Raman spektrometriával követtük. A 2. ábrán a monomer és a képződött polimer spektruma látható.

A polimerizáció végpontját a  $\text{C}=\text{C}$  kettős kötés  $1640\text{ cm}^{-1}$ -nél detektálható jellemző sávjának ( $\text{C}=\text{O}$  kötéssel konjugált  $\text{C}=\text{C}$  rezgés) eltűnése jelzi (a szomszédos  $\text{C}-\text{H}$  kötések sávjaival együtt). A  $\text{C}=\text{O}$  kötés  $1725\text{ cm}^{-1}$ -nél jelentkező sávja a konjugáció megszűnése miatt  $1732\text{ cm}^{-1}$ -re tolódik a polimerben.

A porlasztva szárítás után nyert szilárd nanodiszperz rendszer hidofil és hidrofób hatóanyagokkal egyaránt kölcsönhatást alakíthat ki: az előbbi a részecskék között, az utóbbi a polimer cseppek belsejében helyezkedhet el,

s a kölcsönhatással hatóanyagleadásuk szabályozható. (E lehetőség gyakorlati kihasználására és bizonyítására legalkalmasabb hatóanyag kiválasztása folyamatban van.)

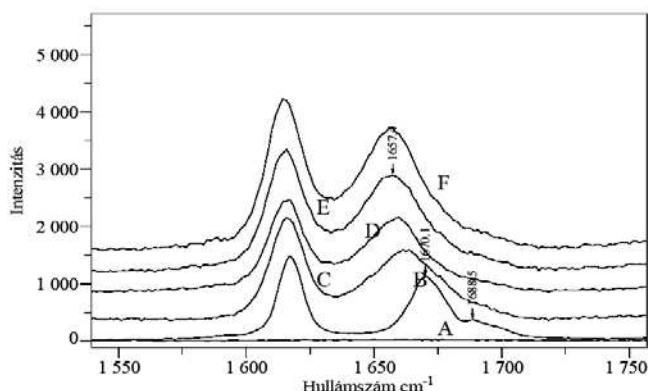


2. Ábra. A monomer és a polimer Raman spektruma.

### 3.2. Extrúziós készítményfejlesztés

Hatóanyagok és segédanyagok integrálását granulátummá a gyógyszer-technológia ismert szakaszos berendezéseivel, általában vizes közegben, valósítják meg. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem fordul a folytonos olvadékos technológiák felé, amelyeket leghatékonyabban kétszigás extruderben lehet megvalósítani. A szilárd készítmények szerkezete e berendezésekben a hőmérséklet mellett intenzív nyírással és nyomással is szabályozható. Azzal, hogy a szemcseméret végső beállítását (pl. nanonizálást) és a hatóanyag morfológiájának szabályozását (pl. amorfizálást) a segédanyagok jelenlétében egy jól szabályozott folytonos berendezésben valósítjuk meg, a szerkezet tervezésének és stabilizálásának szabadsági foka megnő és a technológia gazdaságossága javul.

Kísérleteink során kg-os mennyiségű granulátum előállítására Collin, néhány g-os anyagmennyiséghez a Haake kétszigás laboratóriumi extrudert használtuk. Utóbbi berendezéshez on-line Raman detektort is csatlakoztattunk, amellyel a szerkezetváltozás folyamata közvetlenül nyomon követhető.



3. Ábra. HPCD (A), spironolakton (B), és 2:1 (C), 1:1 (D), 1:1,5 (E), 1:2 (F) arányú adduktjaik spektruma.

A két-csigás extrúder intenzív nyíróhatása lehetővé tette hatóanyag ciklodextrinnel történő komplexálását és szilárd oldat képzésén keresztül annak amorfizálását is. A modellvegyület ebben az esetben a spironolakton volt. Referenciaként aceton/víz oldószerkegyből rotációs



vákuumbepárlóban különböző arányú spironolakton (SPIR):hidroxipropil- $\beta$ -ciklodextrin (HPCD) adduktumokat állítottunk elő. Ezek Raman spektruma a 3. ábrán látható.

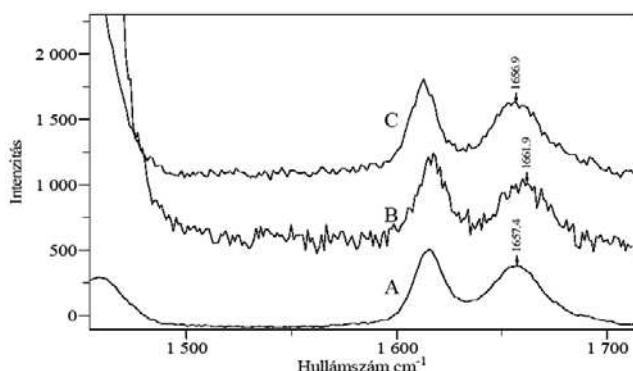
A spironolakton  $1662\text{ cm}^{-1}$ -nél megfigyelhető jellegzetes csúcsának eltolódása és kiszélesedése amorfizálódásra utal. Ezek a spektrumok szolgálták referenciaként az extrúzióval előállított SPIR:-HPCD tartalmú, keményítő-szorbit mátrixú rendszerek minősítéséhez. (Ez a mátrix adott jól extrudálható, homogén rendszert a komplexszel.) Az extrúzió paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.

2. Táblázat Az extrúzió paramétereit

Szabályozott jellemzők	Érték*
Hőmérséklet	80-90°C
Tartózkodási idő	5 min
Csiga fordulatszám	20 1/min
Atmoszféra	levegő

\*Haake miniextrúder

Az extrúzióval előállított minták Raman eredményét a 4. ábra mutatja. Az extrudált minták spektrumán ugyanolyan sávveltolódás és alak-módosulás figyelhető meg, mint a referenciaspektrum esetében, azaz a komplexálás (az erre alkalmas mátrix kialakítása után) végbement.



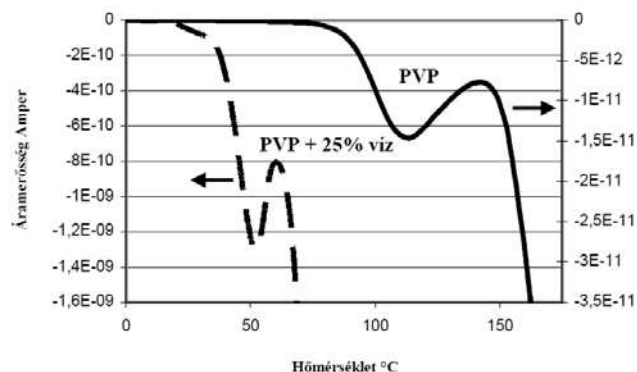
4. Ábra. Az 1:1,5 molarányú SPIR-HPCD komplex rotációs vákuumbepárlóban (A); extruderben (B) előállított mintáinak, valamint a keményítő/szorbit mátrix (C) Raman spektrumai

### 3.3. Komponensek kölcsönhatása, stabilizálás

Egy hatóanyag morfológiai stabilitását, ill. instabilitását befolyásolhatja kölcsönhatása a segédanyagokkal. E kölcsönhatás viszont módosítja a molekulák mozgékonyágát. Amorfizálás, ill. az amorf állapot stabilizálása érdekében gyakran állítják elő a hatóanyag szilárd oldatát üvegszerű állapotban levő polimerben, ahol a szegmensmozgás hiánya a stabilizáló tényező. Az üvegesedési hőmérséklet ( $T_g$ ) lecsökkenése azonban a szobahőmérséklet közelébe, vagy az alá a polimer szegmensmozgásainak megindulásához, s ezáltal a stabilitás megszűnéséhez vezethet. Az üvegesedési hőmérsékletnél meginduló szegmensmozgások nyomán követésére a termikusan stimulált depolarizációs árammérés (TSC) módszerét választottuk.<sup>9</sup>

Az 5. ábrán látható, hogy a  $T_g$ -t TSC-vel vizsgálva jól értékelhető csúcs adódik (míg a DSC vizsgálatban csak egy lépcső jelenik meg). A TSC-vel meghatározott  $T_g$  a kisebb fűtési sebesség miatt általában alacsonyabb a DSC esetében

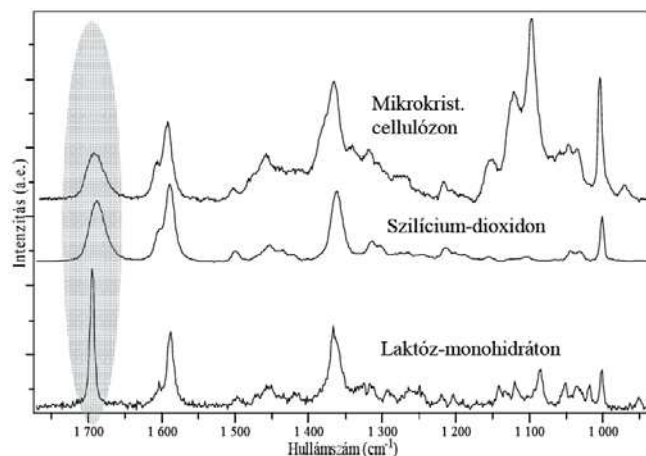
adódó értékénél (kisebb vizsgálati sebességnél a kinetikai jellegű  $T_g$  átmenet alacsonyabb hőmérsékleten jelentkezik).



5 Ábra. PVP és PVP+25% H<sub>2</sub>O TSC görbéi.

Az ábrán megfigyelhető jelentős  $T_g$  eltolódás oka a hidrophil polimer által felvett víz, amely lágyítóként hatva az üvegesedési hőmérsékletet jelentősen csökkenti. Az ilyen – megnövekedett szegmensmozgékonyágú - mátrix szilárd oldatában a hatóanyag polimorf stabilitása idővel csökken. A stabilizálás érdekében kristályosodás-gátló adalékokat, ill. nedvességzárást kell biztosítani. Kristályosodás-gátló adalék a felületén immobilizálja a hatóanyagot és ezáltal a molekulák kristályrácsba rendeződését megakadályozza. Más segédanyag a kristályosodást nem befolyásolja, vagy éppen kristály-gócképző hatású lehet.

A stabilitás megváltozását kiváltó kölcsönhatások korai felismerésére Raman mikroszkópos vizsgálatokat végeztünk.<sup>10</sup> A kísérletek során a hatóanyagot aerosil, mikrokristályos cellulóz, illetve laktóz monohidrát felületére vizes oldat formájában porlasztottuk. A eredmények a 6. ábrán láthatók.



6. Ábra. SiO<sub>2</sub>, mikrokristályos cellulóz, és laktóz monohidrát felületére felvitt hatóanyag spektruma.

A 6. ábrán kiemelt spektrumrészlet jól mutatja, hogy SiO<sub>2</sub>, mikrokristályos cellulóz a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan kristályosodást gátló adalékok, míg a laktóz monohidrát felületén a kristályos forma stabilizálódott.

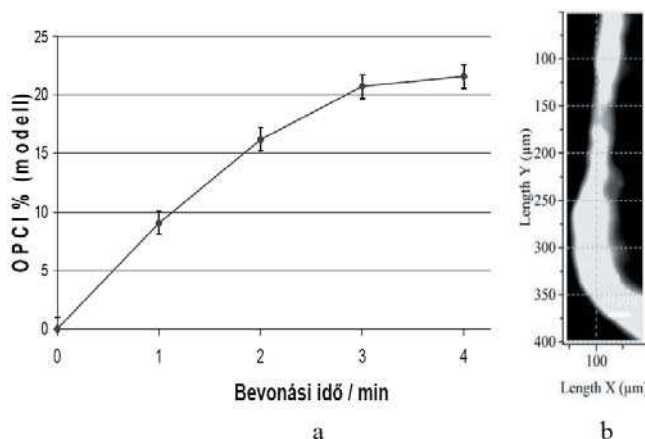
### 3.4. Kontrollált filmbevonás

A hatóanyag (polimorf és kémiai) stabilitását szolgáló nedvességzárást a tabletták, ill. pelleték filmbevonata (ill. a csomagolás) biztosíthatja. E technológiai lépések egyik

gyenge pontja a minőség-ellenőrzés. A filmbevonatokat leggyakrabban tömegméréssel minősítik, ami azok hibáiról nem ad megbízható jelzést (az ép réteg meglétét csak vizuálisan ellenőrzik, a kioldódás-vizsgálat pedig csupán áttételes információt ad).

A bevonáshoz kapcsolódó roncsolásmentes minőség-ellenőrzés megoldására a Raman spektrometriai módszer alkalmazhatóságát vizsgáltuk. A bevonás végpontját 4% tömegnövekedés jelentette. A bevonás során négy mintavételezés történt a porlasztás kezdetétől számított 12., 24., 36., 42. percnél, ami 1%, 2%, 3%, 4% átlagtömegnövekedést jelentett. A Raman analízis során makroobjektívvel, frekvencia kettőzött Nd-YAG (532nm) és dióda (785 nm) lézert alkalmaztunk és kémiai térképezést is végeztünk.

Raman spektrum alapján számított bevonatmennyiség és a bevonási idő között 532 nm és 785 nm hullámhosszúságú besugárzó lézer esetén egyaránt korrelációt találtunk. Utóbbi összefüggés látható a 7a. ábrán.



7. Ábra. Összefüggés a bevonási idő és Raman spektrum alapján számított bevonatmennyiség között (besugárzó lézer: 785 nm) (a), egy tablettafilmbevonat Raman mikroszkópos képe (b).

A 7a. ábrán bemutatott függvényen alapuló módszer előnye, hogy nem igényel minta-előkészítést, nem roncsol, és időigénye kicsi. Optikai szállal a vizsgálat a spektrométertől távol is megvalósítható. Kielégítő Raman érzékenységi anyagok esetén a módszer alkalmas a filmbevonás műveletének on-line követésére. Mikroszkóphoz kapcsolva pontonként felvehető a spektrum, amivel az egyedi tablettabevonatának egyenletessége is meghatározható. Egy ilyen térképpel a bevonat gyenge helyei is jól kimutathatók, amint azt a 7b ábra illusztrálja.

#### 4. Összegzés

Gyógyszerkészítmények technológiáján belül - a tanszék hagyományait továbbfejlesztve - olyan területek kutatását kezdtük meg, ahol a kutatócsoport ismeretei és eszközei jól használhatóak. Az egyik ilyen terület a szilárd gyógyszerformák szerkezetének szabályozása - beleértve a nanomedicina, kristályos/amorf morfológia és a fázishatárterületek tervezett alakítását - iparilag megvalósítható technológiával. Extrúziós tapasztalataink legjobban az olvadékfázisú technológiák fejlesztése területén

használhatóak, ami ígéretes alternatívát kínálhat a jelenlegi szakaszos és (a folyadék be- és elvitel miatt) energiaigényes megoldások helyett. Megállapítottuk, hogy a termikusan stimulált depolarizációs árammérés (TSC) módszere más módszereknél érzékenyebben jelezte a PVP üvegesedési hőmérsékletének változását vízfelvétel hatására. A polimorfstabilitás szabályozása érdekében módszert dolgoztunk ki a hatóanyag-segédanyag kölcsönhatás érzékeny vizsgálatára. Kísérleteket kezdtünk a technológiai lépések on-line ellenőrzése és egyes elemeinek szabályozása irányában is.

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Gedeon Richter és EGIS Gyógyszergyáraknak, valamint a SOTE és SzE gyógyszerész munkatársainak segítségükért és hasznos tanácsaikért, valamint az OTKA támogatásáért.

#### Hivatkozások

1. I. Rusznak, G. Bertalan, P. Anna, G. Marosi, I. Molnar, Interaction of polymer and filler material in polyolefine composites, *Plaste und Kautschuk*, **1985**, 32, 254-257.
2. G. Marosi, A. Marton, I. Csontos, S. Matko, A. Szep, P. Anna, G. Bertalan, E. Kiss, Reactive surfactants – new type of additive for multicomponent polymer systems, From Colloids to Nanotechnology, *Progress in Colloid and Polymer Science*, **2004**, 125, 189-193.
3. G. Marosi, A. Marton, A. Szep, I. Csontos, S. Keszei, E. Zimonyi, A. Toth, X. Almeras, Fire retardancy effect of migration in polypropylene nanocomposites induced by modified interlayer, *Polym. Degrad. Stabil.*, **2003**, 82, 379-385.
4. C. Schmidt, R. Bodmeier, Incorporation of polymeric nanoparticles into solid dosage forms, *J Controlled Release* **1999**, 57, 115-125.
5. Ch. Wei, T. C. Yih, Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine, Elsevier, 2005.
6. R.H. Müller, S. Runge, V. Ravelli, W. Mehnert, A.F. Thünemann E.B. Souto, Oral bioavailability of cyclosporine: Solid lipid nanoparticles versus drug nanocrystals *Int. J. Pharmaceutics* **2006**, 317, 82-89.
7. MULTIHYBRIDS EU FP-6 IP-026685-2.
8. I. Csontos, G. Marosi, F. Faigl, I. Ravadits, J. Komives, Development of organic chemical technologies using computer controlled model-reactor, *Comput. Chem. Eng.*, **1999**, 23, S995-S998.
9. Y. Ikeda a., T. Hirayama b, K. Terada, Application of thermally stimulated current measurement to the polymorphic characterization of drug substances, *Thermochimica Acta* **2005** 431 195–199.
10. A. Szabo, P. Fekete, J. Virgula, Z. Budavari, G. Marosi, Raman micro-spectroscopy for identification of polymorphs in pharmaceuticals, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005, 25 S190-S192.

#### Recent Examples from Technology and Analysis of Pharmaceuticals of Controlled Structure

Synthesis of nanostructured excipient-system was performed in a computer controlled reactor. Amorphous spironolactone was prepared and stabilized with excipients in twin screw extruder. The stability was controlled by Thermally Stimulated Current spectroscopy (TSC) and micro-Raman method, which was used also for non-destructive monitoring of the coating process.