

A TARTALOMBÓL:

A 2016. évi Nobel-díjak
Szelektív hidrogénezés
vízoldható átmenetifém-
foszfin komplexekkel
Új β -aminosav-
származékok szintézise
Híresek és kémikusok:
Sir Isaac Newton



MAGYAR KÉMIKUSOK LAPJA

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE HAVONTA MEGJELENŐ FOLYÓIRATA • LXXII. ÉVFOLYAM • 2017. FEBRUÁR • ÁRA: 850 FT



A lap megjelenését
a Nemzeti Kulturális Alap
támogatja
Nemzeti Kulturális Alap

A kiadvány
a Magyar Tudományos
Akadémia támogatásával
készült



Thermo Scientific:

AA, ICP-OES és ICP-MS spektrométerek
ED-XRF készülékek
Kompakt NMR spektrométerek
UV/látható spektrométerek
Automata fotometriás analizátorok
C, H, N, S, O elemanalizátor
FTIR, Raman és NIR spektrométerek, mikroszkópok
Hordozható Raman, NIR és XRF spektrométerek
GC, kvadrupol GC/MS és GC/MS/MS
Automatizált SPE és ASE mintaelőkészítők
HPLC, UHPLC, nano-LC
Kvadrupol és ioncsapdás LC/MS
Orbitrap hibrid HR/AM LC/MS
Ionkromatográfok
Kromatográfiás oszlopok, kiegészítők és fogyóanyagok

Thermo
SCIENTIFIC

Authorized Distributor



Olympus:

Mikroszkópok

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

SOTAX:

Tablettavizsgáló berendezések

SOTAX
Solutions for Pharmaceutical Testing



OI Analytical:

Purge & Trap

Markes International:

Termikus deszorpció

PS Analytical:

Atomfluoreszcenciás Hg, As, Se, stb. analizátorok



Trace Elemental Instruments:

TN, TS, TX, AOX meghatározók

HunterLab:

Színmérő készülékek

Peak Scientific:

Gázgenerátorok



iX Cameras:

Nagysebességű kamerák



MAGYAR KÉMIKUSOK LAPJA

HUNGARIAN CHEMICAL JOURNAL

LXXII. évf., 2. szám, 2017. február



A Magyar Kémikusok Egyesületének
– a MTE SZ tagjának –
tudományos ismeretterjesztő
folyóirata és hivatalos lapja

Szerkesztőség:

Felelős szerkesztő: KISS TAMÁS
Olvasószerkesztő: SILBERER VERA
Tervezőszerkesztő: HORVÁTH IMRE

Szerkesztők:

ANDROSITS BEÁTA, BANAI ENDRE,
JANÁKY CSABA, LENTE GÁBOR,
NAGY GÁBOR, PAP JÓZSEF SÁNDOR,
ZÉKÁNY ANDRÁS

Szerkesztőségi titkár: SÜLI ERIKA

Szerkesztőbizottság:

SZÉPVÖLGYI JÁNOS,
a szerkesztőbizottság elnöke,
[SZEKERES GÁBOR] örökös főszerkesztő,
ANTUS SÁNDOR, BECK MIHÁLY,
BIACS PÉTER, BUZÁS ILONA,
HANCSÓK JENŐ, JANÁKY CSABA,
JUHÁSZ JENŐNÉ, KALÁSZ HUBA,
KEGLEVICH GYÖRGY, KOVÁCS ATTILA,
KÖRTVÉLYESI ZSOLT,
KÖRTVÉLYESSY GYULA,
LIPTAY GYÖRGY, MIZSEY PÉTER,
MÜLLER TIBOR, NEMES ANDRÁS,
RÁCZ LÁSZLÓ, SZABÓ ILONA,
TÖMPE PÉTER, ZÉKÁNY ANDRÁS

Kapják az Egyesület tagjai és a megrendelő
A szerkesztésért felel: KISS TAMÁS

Szerkesztőség: 1015 Budapest, Hattyú u. 16.
Tel.: 36-1-225-8777, 36-1-201-6883
Fax: 36-1-201-8056
Email: mkl@mke.org.hu

Kiadja a Magyar Kémikusok Egyesülete

Felelős kiadó: ANDROSITS BEÁTA

Nyomdai előkészítés: Planta-2000 Bt.

Nyomás és kötés: Mester Nyomda

Felelős vezető: ANDERLE LAMBERT

Tel./fax: 36-1-455-5050

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Az előfizetési díjak befizethetők a CIB Bank

10700024-24764207-51100005 sz.

számlájára „MKL” megjelöléssel

Előfizetési díj egy évre 10 200 Ft

Egy szám ára: 850 Ft. Külföldön terjeszti

a Batthyany Kultur-Press Kft.,

H-1014 Budapest, Szentháromság tér 6.

1251 Budapest, Postafiók 30.

Tel./fax: 36-1-201-8891, tel.: 36-1-212-5303

Hirdetések-Anzeigen-Advertisements:

SÜLI ERIKA

Magyar Kémikusok Egyesülete,

1015 Budapest, Hattyú u. 16.

Tel.: 36-1-201-6883, fax: 36-1-201-8056,

e-mail: mkl@mke.org.hu

Aktuális számaink tartalma,

az összefoglalók és egyesületi híreink,

illetve archivált számaink honlapunkon

(www.mkl.mke.org.hu) olvashatók

Index: 25 541

HU ISSN 0025-0163 (nyomtatott)

HU ISSN 1588-1199 (online)

A lapot az MTA MTMT indexeli, és a REAL,

továbbá az Országos Széchényi Könyvtár

(OSZK) Elektronikus Periodika Adatbázisa

és Archivuma (EPA) archiválja.



Biztosan egyetértenelek velem, hogy méltán nevezik a kémiát a központi természettudománynak („Chemistry – the Central Science”), hiszen a fizikától a biológiáig, a földtantól az anyagtudományig nem találunk olyan területet, amely ne érintkezne a kémiával. Ezek a kapcsolatok nem egyirányúak: mind a kémia, mind a társtudományok korszerű műveléséhez és alkalmazásához nélkülözhetetlen a megismerésük. Az interdiszciplinaritás mindennapos gyakorlati haszna kétségtelen, de a tudományágak közötti kapcsolatok termékenyítően járulnak hozzá világunk folyamatainak, törvényszerűségeinek megértéséhez, gyökeresen új tudományos eredmények eléréséhez is.

A Magyar Kémikusok Lapja tartalmában és szerkesztésében igen jól megfelel ennek a középponti helyzetnek: helyet kapnak benne a tudomány legújabb eredményei – kis részletektől a legátfogóbbakig – és alkalmazásai, azok értő és érthető bemutatásától az érintett iparok híreiig. Külön érték, hogy a folyóirat folyamatosan közöl a kémia kulturális vonatkozásairól is írásokat. A lapszám, amelyet kezükben tartanak, jól ötvözi mindezeket a témaköröket, és kitekintést nyújt a társtudományok irányába is.

Számomra a jelen szám súlypontját a 2016. évi kémiai, fizikai és orvosi/fiziológiai Nobel-díjakról szóló cikkek jelentik. Röviden, de jelentőségüket érzékeltetve mutatják be a szilárd anyagok mikroszkopikus viselkedésével kapcsolatos nagy hatású elméleti fizikai eredményeket, az autofágia működését és az életfolyamatokban betöltött szerepét, valamint a molekuláris gépek kifejlesztésének első, nagy jelentőségű lépéseit. A kémiai Nobel-díjasok – Sauvage, Stoddart és Feringa – ötletei és a katenánhoz, rotaxánhoz és a molekuláris propellerhez (vagy talán molekuláris turbinához) elvezető nagyszerű szintetikus kémiai munkájuk bizonyára minden vegyészt, vegyészmérnököt megérint. A további cikkek kínálata igazolja azt, amit az előbb az MKL széles tartalmi spektrumáról megfogalmaztam: hazai kutatási eredmények mellett többek között iskolai tanulóknak a légszennyezéssel kapcsolatos ismereteiről, a kémiával kapcsolatos közterületi szobrokról is olvashatunk. Vagy éppen arról a számomra eddig ismeretlen tényről, hogy Newton, a fizika és matematika óriása mennyi időt és munkát szánt az alkímiára, titokban tartva kísérleteit és ötleteit – talán abban a reményben, hogy elsőként fog aranyat előállítani.

Jó lelkiismerettel ajánlom a februári számot figyelmükbe – nem fognak csalódni.

Pokol György
Pokol György

TARTALOM

NOBEL-DÍJ, 2016

Huszthy Péter: A molekuláris gépek kutatásáért kapták a 2016. évi kémiai Nobel-díjat

34

Südy Roberta, Bari Ferenc: Nobel-díj az autofágia mechanizmusának felfedezéséért

35

Iglói Ferenc: A 2016. évi fizikai Nobel-díj. A topológia szerepe a szilárdtest-fizikában

36

VEGYIPAR ÉS KÉMIATUDOMÁNY

Bruckner-termi előadás

Papp Gábor: Szelektív hidrogénezés vízoldható átmenetifém-foszfin komplex katalizátorokkal

39

Remete Attila Mórió: Új, fluortartalmú funkcionizált ciklusos

β-aminosavszármazékok szintézise

41

OKTATÁS

Sójáné Gajdos Gabriella, Tóth Zoltán: Általános iskolai

és gimnáziumi tanulók levegőszennyezéssel kapcsolatos tudásszerkezetének vizsgálata szóasszociációs módszerrel

44

KÖNYVAJÁNLÓ

Tömpe Péter: Egy kémiai receptgyűjteményről

49

KITEKINTÉS

Lente Gábor: Híresek és kémikusok. Sir Isaac Newton

50

Braun Tibor: A kémia szépsége – szabadtéri szobrokon.

Atomok és molekulák a szobrász szemével

51

VEGYÉSZLELETEK

Lente Gábor rovata

56

EGYESÜLETI ÉLET

A HÓNAP HÍREI

58

60



Címleap:

Gázmolekula (2009).
Marc Ruygrok
szobra a hollandiai
A7-es úton,
Slochterennél



Remete Attila Márió

SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

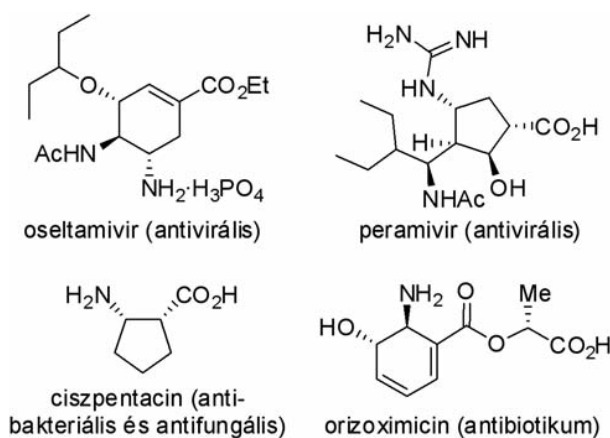
Új, fluortartalmú funkcionális ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise

A funkcionális aliciklusos aminosavszármazékok iránt az utóbbi években növekvő érdeklődés tapasztalható mind szintetikus, mind gyógyszerkémiai szempontból. Az antivirális hatású ciklohexánvázú oseltamivir (Tamiflu) [1, 2] és a ciklopentánvázú peramivir [3, 4] ennek a vegyületcsoportnak két fontos képviselője (1. ábra). Az elmúlt 15 évben számos analógjuk szintézisét és biológiai vizsgálatát hajtották végre. [5–7]

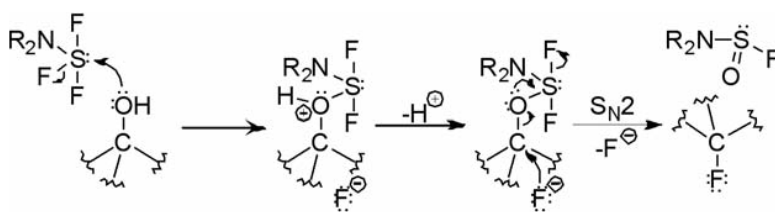
Bár a természetben ritkábbak α - és γ -analógjaiknál, a β -aminosavak biológiai szempontból jelentős molekulák a gyógyszerkutatásban és a peptidkémiaiban. Különösen értékesek a gyűrűs β -aminosavszármazékok, melyek számos egyszerűbb képviselője mutat biológiai aktivitást (1. ábra, alsó sor). [8–10]

A fluortartalmú szerves molekulák fontos gyógyászati jelentőséggel bírnak. Egyfelől, az igen erős C–F kötés és a fluor nagy elektronvonzása miatt a jól elhelyezett fluoratomok alkalmasak a molekulák metabolizmussal szembeni ellenálló képességének növelésére. Továbbá, a fluorozás hatással van a molekulák lipofilitására, célpontjukhoz való kötődésére, pK_s értékeire és biológiai hozzáférhetőségére. Emiatt a fluorozott molekulák előállítása a szintetikus és gyógyszerkémia kiemelt területe lett, és a fluorozott anyagok száma folyamatosan emelkedik (a gyógyszer-molekulák 25%-a tartalmaz legalább egy fluoratomot). [11–14]

A β -aminosavak iránti fokozott érdeklődés kiterjedt a fluorozott származékaikra is. Több szintézisutat is kidolgoztak, és



1. ábra. Bioaktív gyűrűs aminosavszármazékok



2. ábra. A Deoxofluorral végzett hidroxil-fluor csere mechanizmusa (R = 2-metoxietil)

nagyszámú vegyületet állítottak elő korábban. Ezek nagy része azonban alifás β -aminosavak származéka volt, gyűrűs rokonokra kevesebb figyelem irányult. [15, 16] Ezért az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében ciklusos β -aminosavak fluorozott származékainak előállítását végezték el, és szelektív módszerekkel számos képviselőjüket szintetizálták. [17–19]

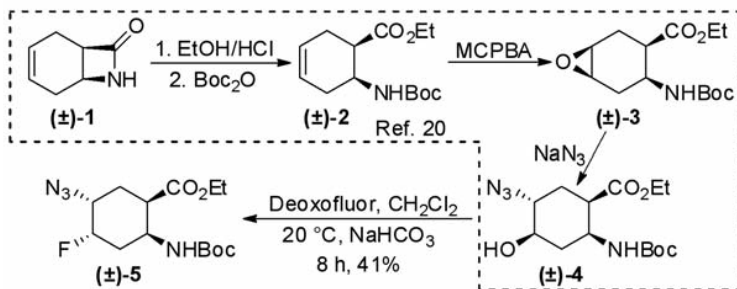
Munkánk során ezen kutatási irány folytatásaként, a több sztereocentrumot tartalmazó, funkcionális gyűrűs aminosavak fontosságát is tekintetbe véve, multifunkciós fluorozott gyűrűs β -aminosavszármazékokat terveztünk előállítani hidroxilezett vegyületek dezoxifluorozásával. Tanulmányozni kívántuk a szubsztituen-

sek hatását is a kulcs lépés, a Deoxofluorral [bis(2-metoxietil)-aminokéntrifluorid] végzett OH–F csere (mechanizmus: 2. ábra) kimenetelére.

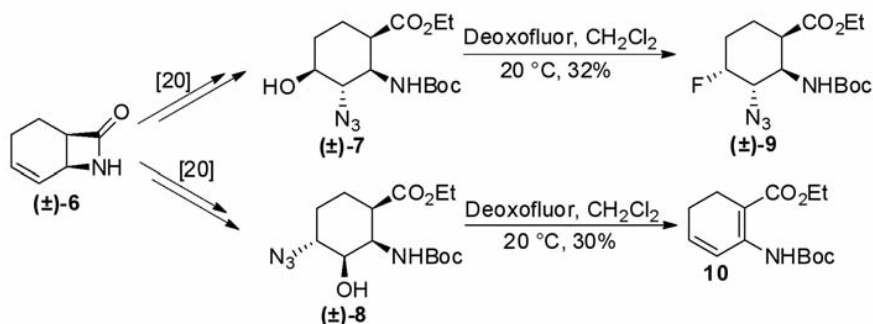
Először a ($\pm$)-1 laktámból a heterogyűrű felnyitásával, sztereoselektív epoxidálással, majd regioselektív oxirán gyűrűnyitással előállítható ($\pm$)-4 észtert [20] reagáltattuk Deoxofluorral. Inverzió következtében a kívánt ($\pm$)-5 terméket kaptuk, a reakció hozama NaHCO_3 jelenlétében 22%-ról 41%-ra nőtt (3. ábra).

Azzal a céllal, hogy a ($\pm$)-5 vegyület újabb izomerjeit szintetizáljuk, a ($\pm$)-7 és ($\pm$)-8 hidroxilezett ciklohexánvázú azidoésztereket fluoroztuk. (Ezen vegyületek a ($\pm$)-1 biciklusos laktámmal regioizomer ($\pm$)-6

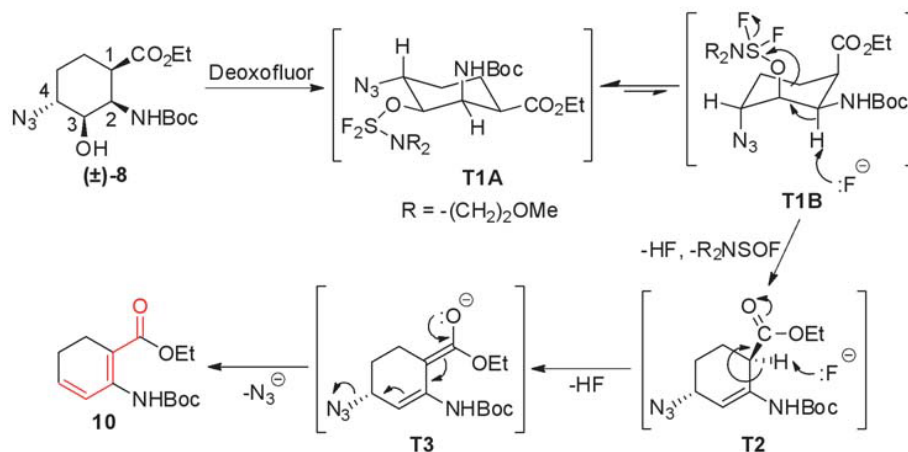
* A szerző a Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásért Alapítvány 13. tudományos előadójaként tartott, „Új, fluorozott multifunkciós ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise” című előadásával Hermecz Istvándiát nyert.



3. ábra. Az (±)-1 laktámból nyerhető azidoészter deoxifluorozása



4. ábra. Az (±)-6 laktámból nyerhető azidoészterek deoxifluorozása



5. ábra. A 10 vegyülethez vezető reakcióút. A keletkezett konjugált rendszer pirossal kiemelve

vegyületből állíthatóak elő [20], a (±)-4 azidoészter előállításával analóg módon.) Érdekes módon, míg a (±)-7 észter reakciója Deoxofluorral a kívánt fluorozott multifunkciós ciklohexánszármazék (±)-9-et eredményezte 32%-os kitermeléssel, addig (±)-8 jelű regio- és sztereoizomerjéből egy nagymértékben telítetlen gyűrűs β-aminoészter képződött 30%-os hozammal (4. ábra).

Ennek oka, hogy a reakció során keletkező fluoridion nemcsak nukleofil, hanem bázikus is – így nemcsak szubsztitúció, hanem elimináció is bekövetkezhet. A (±)-8 jelű azidoészter esetében az 5. ábrán látható reakciósor játszódik le. Először E2

elimináció következik be. Ehhez a jó távozó csoporttá tett OH-csoportnak és a lehasadó protonnak antiperiplanáris térállásának kell lennie, ami a T1 köztiterméknek csak a B konformerében tud megvalósulni (egyféle módon). Ezt követően az észtercsoporthoz képest α-helyzetű aktív hidrogén lehasítása, majd azidion eliminációja révén E1cb eliminációval keletkezik a 10 termék. Ezen második elimináció hajtóereje a kiterjedt konjugáció kialakulása (5. ábra, pirossal kiemelt rész).

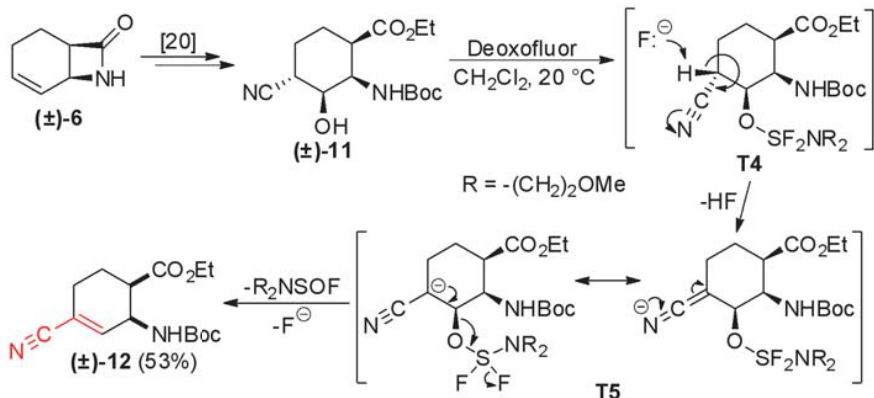
A (±)-6 laktámból egy hidroxilezett ciklohexánvázas cianoészter is előállítható [20]. Ennek reakciója Deoxofluorral fluorozott vegyület helyett azonban jó hozammal

(53%) eliminációs terméket eredményezett. Ennek oka a hidroxilcsoporthoz képest β-helyzetű cianocsoport jelenléte: a T4 köztitermék C-4-es atomján könnyen deprotonálható, a kapott nitrilstabilizált mezomer karbanion pedig a jó távozó csoporttá tett hidroxilt leszorítja (6. ábra). A reakció során (a 10 vegyület esetéhez hasonlóan) konjugált termék jön létre.

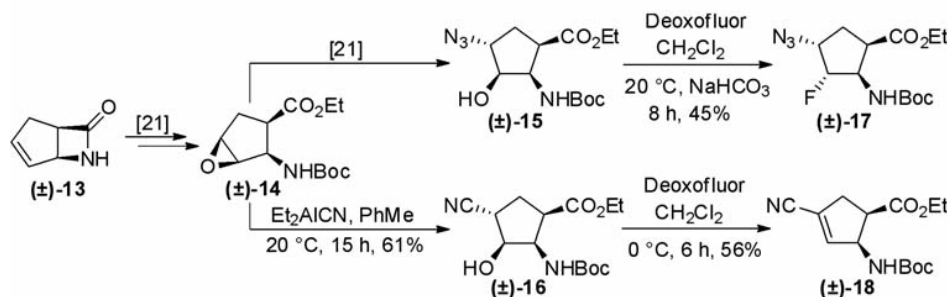
Munkánkat multifunkciós ciklopentánszármazékok transzformációival folytattuk. A (±)-13 telítetlen laktámból a heterogyűrű felnyitásával és sztereoselektív epoxidálással a (±)-14 oxirán nyerhető [21], amit két irányban alakítottunk tovább. Nátrium-azidos regioszelektív oxiránnyitással kapható a (±)-15 hidroxilezett azidoészter [21], amiből hattanagú gyűrűs analógjaihoz hasonlóan, Deoxofluorral inverzióval a kívánt (±)-17 fluorozott származékot kaptuk. A kitermelés NaHCO₃ jelenlétében 27%-ról 45%-ra nőtt (7. ábra). A másik útvonal során a (±)-14 vegyületet dietilalumínium-cianidral reagáltattuk a ciklohexánvázas analógokra már publikált módszer szerint. A reakció regioszelektív volt, a kapott (±)-16 nitril szerkezetét röntgendiffrakciós mérés is igazolta (8. ábra). A (±)-16 vegyület Deoxofluorral a (±)-11 vegyülethez hasonlóan eliminációs terméket [(±)-18] adott 56%-os hozammal (7. ábra).

A következő lépésben a (±)-15 és (±)-16 vegyületek regio- és sztereoizomereit szándékoztunk deoxifluorozni. Ezen izomerek szintézisének kulcsintermediere a (±)-13 laktámból a (±)-19 *transz*-észter [22] keresztül előállítható (±)-20 epoxid volt. Ennek a korábban már publikált eljárás szerinti azidolízise a (±)-21 [21] és (±)-22 regioizomereket eredményezte 2:1 arányban. Oszlopkromatográfiás elválasztást követően mindkettőt reagáltattuk Deoxofluorral, ám míg a (±)-22 izomerből a kívánt fluorozott (±)-23 termék keletkezett 22%-os hozamban, addig a (±)-21 izomer nem reagált. A (±)-20 epoxid reakciója Et₂AlCN-dal az azidolízissel ellentétben csak egy terméket eredményezett, a (±)-24 nitrilt. Ennek fluorozása a vele izomer (±)-16 vegyületnél tapasztalt módon eliminációval a (±)-25 terméket adta (9. ábra).

Munkánkat összefoglalva: változatosan funkcionizált, fluort és több sztereocentrumot is tartalmazó ciklusos β-aminosavszármazékokat állítottunk elő. Ehhez sztereoselektív epoxidálást követő regioszelektív oxiránnyitással szelektíven kiépített hidroxilcsoportot cseréltük fluorra Deoxofluorral. A reakció szubsztrátfüggését vizsgálva megállapítható, hogy a reakció ki-

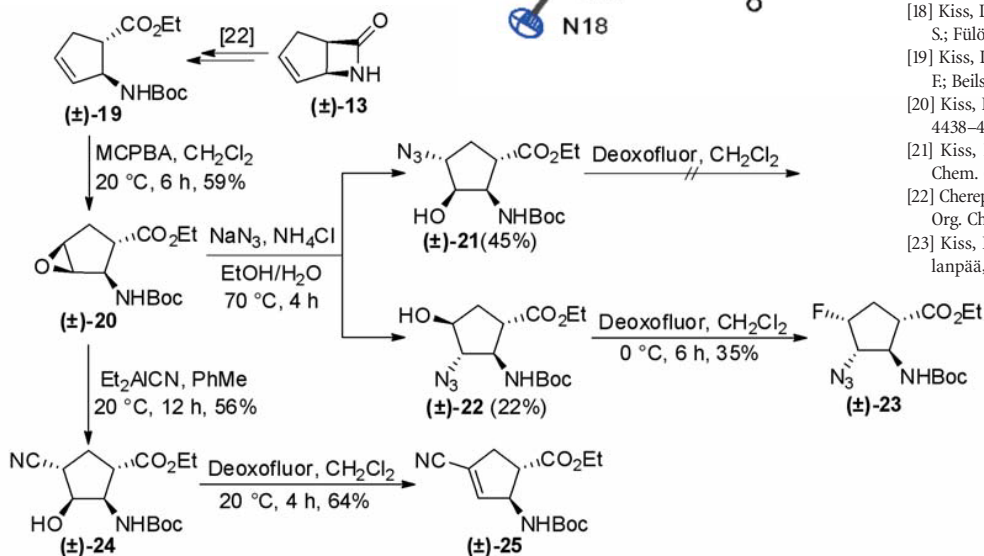


6. ábra. Az (±)-6 laktámból nyerhető cianoészter deoxifluorozása. A keletkezett konjugált rendszer pirossal kiemelve

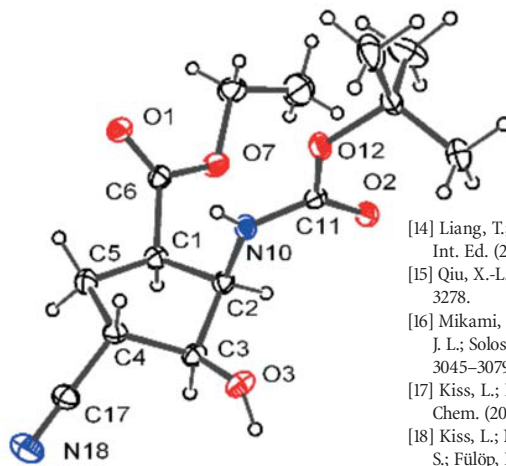


7. ábra. Az (±)-14 epoxidból nyerhető multifunkciós ciklopentánvázás vegyületek deoxifluorozása

menetelét a funkciós csoportok minősége és pozíciója nagymértékben befolyásolja: az OH-csoportot képest β -helyzetben levő cianocsoport az E1cb eliminációt tette kedvezményezetté, míg β -helyzetű azidcsoport esetében az esetek jelentős részében a deoxifluorozás a kívánt fluorozott terméket eredményezte. A fenti eredményeinket nemzetközi folyóiratban is publikáltuk. [23]



8. ábra. Az (±)-16 vegyület röntgendifrakciós úton megállapított szerkezete



- [14] Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* (2013) 52, 8214–8264.
[15] Qiu, X.-L.; Qing, E.-L.; *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 3261–3278.
[16] Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A.; *Synthesis* (2011) 3045–3079.
[17] Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 4993–5001.
[18] Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 4070–4076.
[19] Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, E.; Beilstein *J. Org. Chem.* (2013) 9, 1164–1169.
[20] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, E.; *Tetrahedron* (2012) 68, 4438–4443.
[21] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; *J. Org. Chem.* (2007) 72, 8786–8790.
[22] Cherepanova, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 403–409.
[23] Kiss, L.; Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; *Tetrahedron* (2016) 72, 781–787.

9. ábra. Az (±)-20 epoxidból nyerhető multifunkciós ciklopentánvázás vegyületek deoxifluorozása