

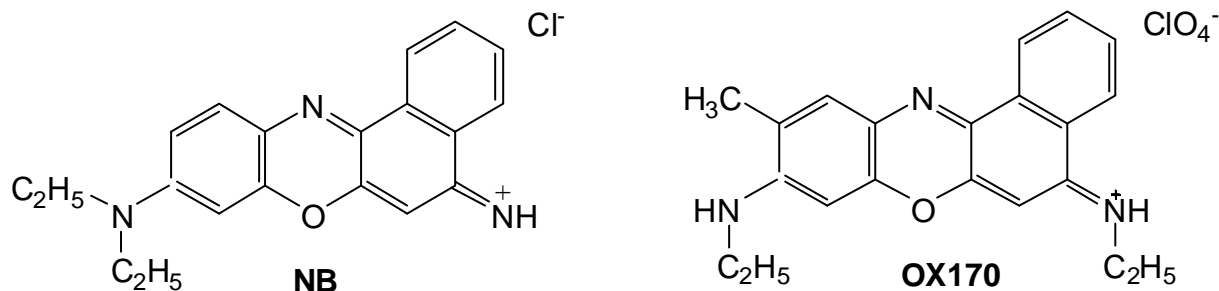
Zárójelentés

A pályázat keretében végzett spektroszkópai kutatásokat a BME Vegyészmérnöki Kara és az MTA Kémiai Kutatóközpont közös Lézerspektroszkópia Laboratóriumának munkatársai végezték. Számos új vegyülettel foglalkoztunk, amelyek többségét a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén állították elő Bitter István, Bakó Péter és Keglevich György irányításával, néhányat pedig külföldi partnereinktől kaptunk. A spektrumok értelmezéséhez elméleti kémiai számításokat végeztünk Kállay Mihály közreműködésével, aki 2004 óta tagja Laboratóriumunknak. A pályázati munka keretében elkészült egy PhD-értekezés (Poór Benedek), egy másikhoz a szükséges kutatási és publikációs követelmények teljesültek (Pál Krisztina), és egy harmadik PhD hallgató munkája is jelentősen előrehaladt (Varga Olívia).

Kutatási eredményeink

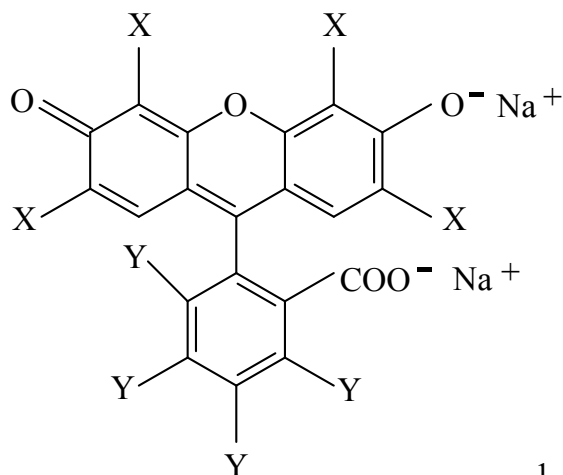
1. ORIENTÁCIÓS RELAXÁCIÓ: „SZOLVÁTBUROK”-MODELL

Feldolgoztuk a Swansea-i Egyetem Lézerspektroszkópai Laboratóriumában végzett korábbi kísérleteink eredményeit. Ezek alapján meghatároztuk két kationos festékmolekula (níluskék A, **NB** és oxazin 170, **OX170**) orientációs relaxációs idejét, és az eredményeket új modell alapján értelmeztük. A modell a szolvátburkot írja le, és különböző oldószerekben általánosan érvényes.



2. KÍSÉRLETI MÓDSZER TRIPLETT ÁLLAPOTOK VIZSGÁLATÁRA

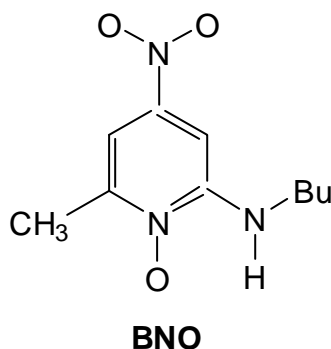
Ugyancsak a Swanseaban működő laboratóriumban új kísérleti módszert dolgoztunk ki festékek triplett állapotú élettartamának és triplett abszorpciós hatáskeresztmetszetének meghatározására. A kísérleti berendezés érdekessége, hogy két folytonos lézerrel működik. A módszer alkalmazhatóságát három festéken (eozin Y, eritrozín B, bengálvörös) végzett mérésekkel demonstráltuk.



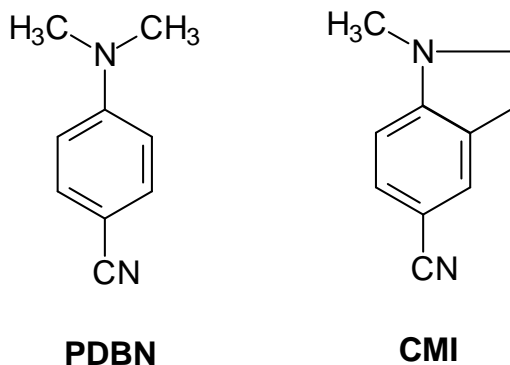
eozin Y: X=Br, Y=H
eritrozín B: X=I, Y=H
bengálvörös: X=I, Y=Cl

3. FLUORESzkÁLÓ FESTÉKPRÓBÁK GERJESZTETT ELEKTRONÁLLAPOTAINAK VIZSGÁLATA

3.1. Egyes 4-nitropiridin N-oxid származékok aszimmetrikus pi-elektronrendszerük miatt szolvatokróm indikátornak használhatók és nem-lineáris kristályok készítésére alkalmasak. Ezen alkalmazásokra való tekintettel vizsgáltuk egy új származék, a 2-butilamino-6-metil-4-nitropiridin (**BNO**) elektronátmeneteit az Amszterdami Egyetem Molekuláris Kémiai Intézetével együttműködve, stacionárius és időfelbontásos spektroszkópiai mérésekkel és kvantumkémiai számításokkal. Megállapítottuk, hogy a 100 fs-nál rövidebb idő alatt a molekulában intramolekuláris protonátmenet történik. Tudomásunk szerint ez az első piridin N-oxid származék, amely esetében ezt a jelenséget kimutatták.



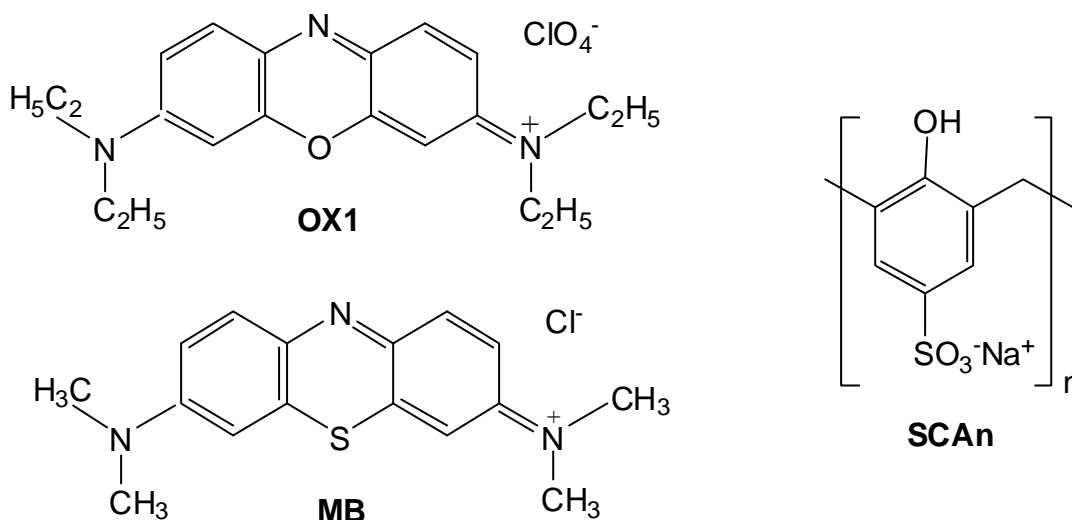
3.2. A Bécsi Egyetem Szerkezeti Kémiai Intézetével együttműködve tanulmányoztuk az N-metil-cianoindolin (**CMI**) gerjesztett elektronállapotait stacionárius és időfelbontásos spektroszkópiai mérésekkel, továbbá kvantumkémiai számításokkal. (A **CMI** a kettős fluoreszcenciát mutató p-dimetilamino-benzonitriltől (**PDBN**) az aminocsoport rögzítettségével tér el.) A szubsztitúciós hatások vizsgálata céljából vizsgálatainkat kiterjesztettük az indolinra, az N-metil-indolinra és a ciano-indolinra. Meghatároztuk az S1 állapotok élettartamát, a fluoreszcencia-quantumhatásfokokat, és a spinváltó-átmenetek és a belső konverzió kvantumhatásfokát protikus és aprotikus oldószerekben. Az eredmények alapján értelmezhető a különféle kölcsönhatások (hidrogénhid-képződés, elektrontranszfer) szerepe a dezaktiválódásban.



4. SZIMULTÁN EGYENSÚLYOK FESTÉK-KALIXARÉN SZUPRAMOLEKULÁRIS RENDSZEREKBE

Tanulmányoztuk két fluoreszcens festékpróbaként (is) használt vegyület, az oxazin 1, **OX1**, és a metilénkék, **MB** megkötődését szupramolekuláris kölcsönhatásokkal vizes

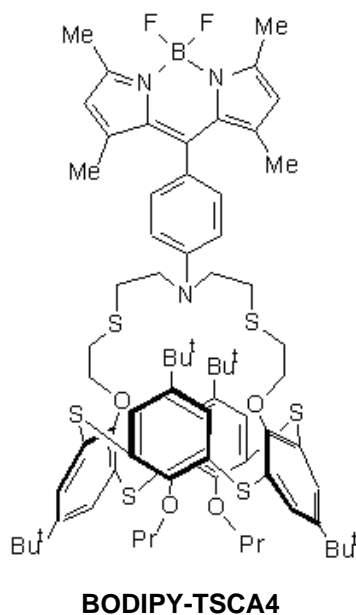
közegben. Modellrendszereinkben gazdavegyületeknek víz-oldható, több kötőhelyes kalixaréneket, a kalix[n]arén-szulfonátok Na-sóit választottuk (**SCAn**, $n = 4,6,8$).



- Stacionárius abszorpciós és fluoreszcencia-spektroszkópiai kísérletekkel igazoltuk, hogy
- az oxazin 1 az **SCA8** 1:1 és 2:1 összetételű komplexeket alkot. Globális illesztéssel meghatároztuk a komplexek spektrumát és az egyensúlyi állandókat.
 - a metilénkék, amely önmagában is hajlamos aggregációra, az **SCA8**-cal sokféle komplexet képez. **SCA6**-tal főleg 1:1 komplex képződik, **SCA4**-gyel alig mutatható ki reakció. A rendszerek leírására alkalmazható modellek vizsgálata folyamatban van.

5. TIAKALIXARÉN ALAPÚ KROMOIONOFÓR KOMPLEXKÉPZÉSE

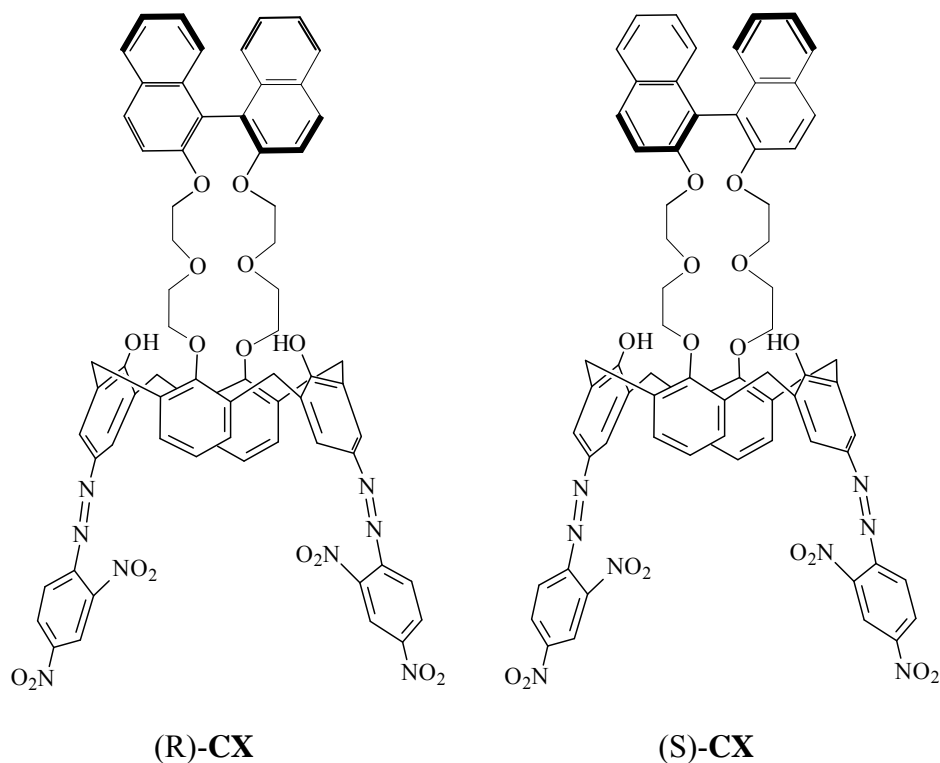
A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén szintetizálták a **BODIPY-TSCA4** új, bór-dipirrometán fluorofór csoportot tartalmazó tiakalixarént, ennek reakcióit vizsgáltuk fémionokkal. Megállapítottuk, hogy a receptor érzékeny Cu^{2+} ionra, annak jelenlétében fluoreszcenciája ugrásszerűen (~200-szorosára) megnő, más fémionok esetében a hatás sokkal kisebb. A receptornak esetleges analitikai szenzorban történő alkalmazásához részletesebb kvantitatív vizsgálatok szükségesek.



6. ENANTIOSZELEKTÍV SZUPRAMOLEKULÁRIS RECEPTOROK

A kiráítás biológiai jelentősége miatt megnőtt az érdeklődés az olyan szupramolekuláris receptorok iránt, amelyek képesek a királis vendégmolekulák optikai izomerjeit megkülönböztetni. Analitikai felhasználásuk szempontjából előnyös, ha a vendégmolekulával történő reakciót optikai jel, az abszorpció és/vagy a fluoreszcencia-színkép változása kíséri.

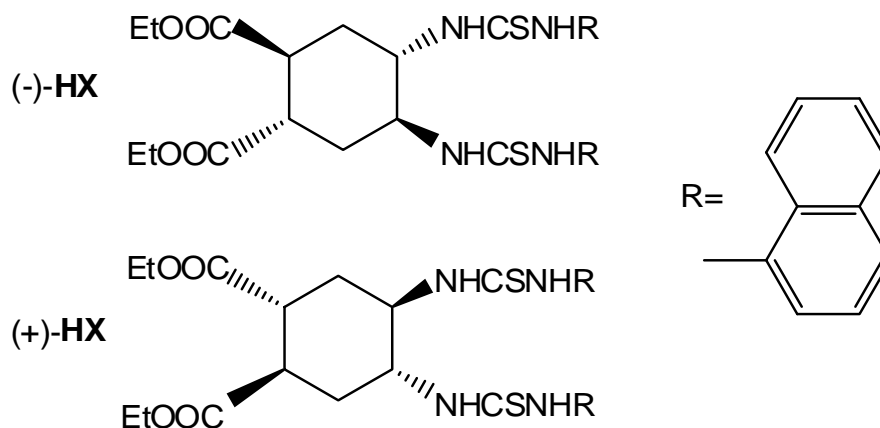
6.1. KALIXKORONA-ENANTIOMERPÁR Az (R)-**CX**, (S)-**CX** enantiomerpárt a Szerves Kémiai Technológia Tanszéken szintetizálták. Királis felismerő-képességük meghatározása céljából (R)- és (S)-feniletilaminnal, ill. (R)- és (S)-fenilglicinollal történő komplexképzésüket tanulmányoztuk abszorpciós, fluoreszcencia- és CD-spektroszkópiai mérésekkel. Megállapítottuk, hogy ezek a reakciók két lépésből állnak: az első protoncsere a kalixkorona egyik fenolcsoportja és az amin között, - ami nem enantioszelektív -, ezt követi a komplexképzés, ami enantioszelektív. A spektrumokból kiszámítottuk a két részfolyamat egyensúlyi állandóit. A kalixkoronák látható abszorpciójához CD-sáv is tartozik, amely a komplexképzést követően "exciton-couplet"-té alakul. A jelenség arra utal, hogy a komplexekben a két kromofór egység királisan rendeződik.



6.2. KIRÁLIS BIDENTÁT SZUPRAMOLEKULÁRIS RECEPTOROK

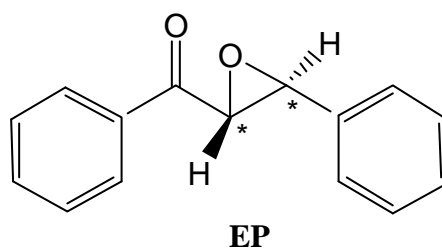
A Valenciai Egyetemen dolgozó partnereink a (-)-**HX** és (+)-**HX** ciklohexán-alapú fluoreszkáló királis „kétfogú” receptorokat szintetizáltak, együttműködésünk keretében ezek spektroszkópiai vizsgálatát végeztük el (UV-látható, fluoreszcencia, CD, NMR). CD-spektroszkópiai mérésekkel, a spektrumokat elméleti számítások alapján értelmezve meghatároztuk a két enantiomer abszolút konfigurációját. A feladatot megnehezítette, hogy a receptorok váza flexibilis, ezért sokféle konformációt kell figyelembe venni. Az abszorpció

és a fluoreszcencia-spektroszkópiai kísérletek szerint a receptorok alkalmasaknak bizonyultak királis anionok (L- és D-aszpartát, L- és D-glutamát) enantiomerjeinek megkülönböztetésére.

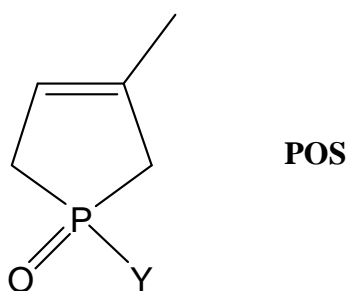


7. KIRÁLIS KATALÍZISSSEL, ILL. KIRÁLIS RESZOLVÁLÁSSAL ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK SZERKEZETVIZSGÁLATA

7.1. KALKON-EPOXIDOK. Királis katalizátorok enantioszelektivitásának tesztelésére az egyik gyakran használt reakció kalkonok epoxidációja. Pályázatunk keretében királis koronaéterek katalitikus hatására vonatkozó kutatásokba kapcsolódtunk be. A katalitikus folyamat két lépésében is rövid élettartamú szupramolekuláris rendszer játszik szerepet: az egyik a koronaéter Na-komplexe, a másik az előbbinek a kalkonnal képzett laza asszociátuma. Munkánk során királis koronaéter katalizátorokkal előállított kalkonepoxidok (**EP**, a fenilgyűrűk különböző módokon szubsztituálva) abszolút konfigurációját határoztuk meg CD-spektroszkópiai mérésekkel és kvantumkémiai számításokkal, és részletesen elemeztük ezen vegyületcsalád CD-spektroszkópiai jellemzőit.

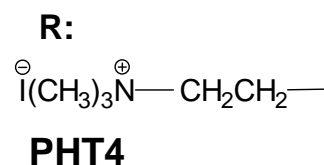
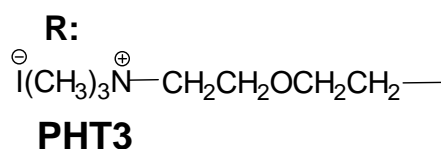
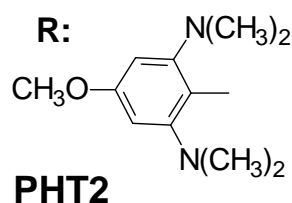
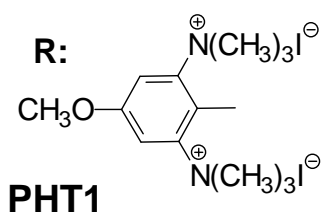
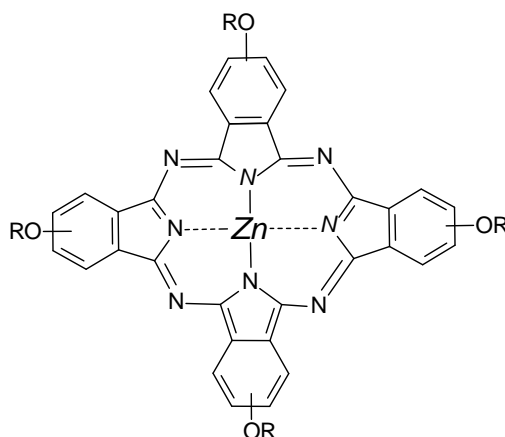


7.2. FOSZFOLÉN 1-OXIDOK. A **POS** foszfolénoxidokat (az Y helyen különféle alkil, alkoxi és aril szubsztituensekkel) Keglevich György és munkatársai állították elő, az enantiomereket reszolválással választották szét, gazdavegyületként királis TADDOL-okat alkalmazva. Néhány kristályos szupramolekuláris addukt szerkezetét az MTA KK SZKI Röntgendiffrációs Osztályán meghatározták. Mi CD-spektroszkópiai mérésekkel, a spektrumokat kvantumkémiai számítások alapján értékelve valamennyi származék abszolút konfigurációját meghatároztuk.



8. FTALOCIANINOK FOTOFIZIKAI TULAJDONSÁGAI

A fotodinamikus terápia (photodynamic therapy, PDT) a daganatos betegségek gyógyításának ígéretes módja. A kezelés során a szervezetbe ún. fotoszenzibilizátort juttatnak, amely szelektíven felhalmozódik a rákos sejtekben. Ezután a daganatot látható fényvel besugározzák. A rákos sejtek pusztulását elsősorban a szenzibilizátor és a fény együttes hatására keletkező gerjesztett állapotú (szingulett) oxigén-molekulák okozzák.



A PDT-ben használatos szenzibilizátorok jelentős csoportját alkotják a ftalocianinok. A pályázat keretében a **PHT1-PHT4** (korábban szintetizált) ftalocianin-származékokkal foglalkoztunk.

Spektroszkópiai méréseink fő célja az volt, hogy megállapítsuk, mennyire befolyásolják az oldalláncok a fotofizikai-fotokémiai paramétereket. Az oldalláncokkal ugyanis változtatni tudjuk a vegyületek oldhatóságát és egyéb, a gyógyszerként való felhasználást meghatározó tulajdonságokat. Hasonlóképpen a központi Zn ion jelenlétének, ill. hiányának a szerepére is kíváncsiak voltunk.

Lézeres villanófény-fotolízis segítségével megmértük különböző oldószerekben a fenti vegyületek triplétt spektrumát, a triplétt állapotuk élettartamát, és a gerjesztett állapotú oxigén képződésének kvantumhatásfokát. A kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a szubsztituens jellege nem változtatja meg lényegesen a fotofizikai paramétereket, míg a központi Zn-ion jelentősen, a fotodinamikus terápiás alkalmazás szempontjából kedvezően befolyásolja azokat,

A fotofizikai paraméterek és a fotokémiai viselkedés nagymértékben függnnek a molekula közvetlen környezetétől. A terápiás felhasználás során e vegyületek elsősorban a sejtmembránban lokalizálódnak, a fotoaktiválást követően ott fejtik ki sejtkárosító hatásukat. Ezért indokolt a fent felsorolt fotofizikai tulajdonságaikat tanulmányozni a sejtmembránokat modellező foszfolipid vezikulák kettősrétegében. Részletes vizsgálatokat a **PHT3** vegyülettel végeztünk; meghatároztuk a hőmérséklet függvényében a vezikulákba juttatott triplett molekulák és az oxigén között lejátszódó reakció sebességi állandóját. A foszfolipid fázisátalakulási hőmérséklete alatt jelentős hőmérséklet-függést tapasztaltunk.