

zott reakciósorban részletesen vizsgáltuk az egyes lépések sztereokémiai következményeit [7c].

Az előállított heterociklusos foszfin-oxidokból (1 vagy 4) egy – triklórszilánál végzett – deoxigénezési lépésen keresztül megvalósítottuk a megfelelő platinakomplexek (11 vagy 12) szintézisét. Minden heterociklusos ligandumot külön reakcióban boránkomplex (9 vagy 10) formájában is stabilizáltunk (3. ábra). A foszfin-boránok a foszfinok prekursorainak tekinthetők, amelyekből a megfelelő P(III)vegyületek felszabadíthatók [7b, 7g, 9].

A heterociklusos foszfin-ligandumot tartalmazó platinakomplexek  $\text{SnCl}_2$  jelenlétében sztiro enantioszelektív hidroformilezési reakciójában alkalmazható katalizátorok. Megfigyeltük, hogy a ligandum szerkezete befolyásolta a reakcióban megfigyelhető kemo-, regio- és enantioszelektivitás értékeit [7g, 9b–e, 10].

#### IRODALOM

[1] (a) Noyori, R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons: New York, 1994, 400;

(b) Börner, A., *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2008, 1546; (c) Ojima, I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 3rd ed. ed.; Wiley: Weinheim, 2010.

[2] (a) Kollár, L.; Keglevich, G., *Chem. Rev.* (2010) 110, 4257; (b) Grabulosa, A., *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010.

[3] Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L., *Chem. Ber.* (1911) 44, 356.

[4] (a) Juge, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P., *Tetrahedron Lett.* (1990) 31, 6357; (b) Johansson, M. J.; Kann, N., *Mini-Rev. Org. Chem.* (2004) 1, 233; (c) Grabulosa, A.; Granell, J.; Muller, G., *Coord. Chem. Rev.* (2007) 251, 25; (d) Kolodiazhy, O. I.; Kukhar, V. P.; Kolodiazhy, A. O., *Tetrahedron: Asymmetry* (2014) 25, 865.

[5] Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M., *Chem. Rev.* (1994) 94, 1375.

[6] (a) Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Tetrahedron: Asymmetry* (2006) 17, 2599; (b) Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Tetrahedron: Asymmetry* (2007) 18, 2965.

[7] (a) Keglevich, G.; Dvorszki, J.; Ujj, V.; Ludányi, K.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Lett. Org. Chem.* (2010) 7, 110; (c) Bagi, P.; Laki, A.; Keglevich, G., *Heteroatom Chem.* (2013) 24, 179; (d) Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Chirality* (2014) 26, 174; (e) Bagi, P.; Kállay, M.; Hessz, D.; Ku-

binyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Tetrahedron: Asymmetry* (2014) 25, 318; (f) Bagi, P.; Fekete, A.; Kállay, M.; Hessz, D.; Kubinyi, M.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Heteroatom Chem.* (2015) 26, 79; (g) Bagi, P.; Juhász, K.; Timári, I.; Kövér, K. E.; Mester, D.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *J. Organomet. Chem.* (2015) 797, 140; (h) Bagi, P.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Dalton Trans.* (2016) 45, 1823.

[8] (a) Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Tetrahedron: Asymmetry* (2008) 19, 1973; (b) Ujj, V.; Bagi, P.; Schindler, J.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Chirality* (2010) 22, 699.

[9] (a) Kerényi, A.; Kovács, V.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G., *Heteroatom Chem.* (2010) 21, 63; (b) Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllösy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L., *J. Organomet. Chem.* (2011) 696, 3557; (c) Bagi, P.; Kovács, T.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *J. Organomet. Chem.* (2014) 751, 306; (d) Bagi, P.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L.; Keglevich, G., *Curr. Org. Chem.* (2014) 18, 1529; (e) Bagi, P.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Hessz, D.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szilvási, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Timári, I.; E. Kövér, K.; Drahos, L.; Fogassy, E.; Keglevich, G., *Heteroatom Chem.* (2016) DOI: 10.1002/hc.21305.

[10] Pongrácz, P.; Kollár, L.; Kerényi, A.; Kovács, V.; Ujj, V.; Keglevich, G., *J. Organomet. Chem.* (2011) 696, 2234.

# Veszély és kockázat

## Beszélgetés Gruiz Katalinnal



*Gruiz Katalin a Műegyetem docense. Ő hozta létre és vezeti az Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszéken működő Környezeti Mikrobiológia és Biotechnológia Kutatócsoportot. A European Chemicals Agency szakértője. A Down Alapítvány alapító elnöke.*

*Csoportja a környezettudományok számos területén folytat kutatásokat; ezek közé tartozik a szennyezett területek kockázatfelmérési stratégiája, a szennyezőanyagok mikrobiológiai degradációja, a környezettechnológiák fejlesztése, az ökotoxikológiai tesztek kidolgozása és alkalmazása a környezetmenedzsmentben, a hulladékok felhasználása a talajban, a tudásbázisok létrehozása.*

*Az MKL nemrégiben mutatta be a kollégáival együtt szerkesztett könyvsorozat, A környezetmenedzsment mérnöki eszköztára második kötetét.*

– A *Land Contamination and Reclamation* különszámát szerkesztettem 2009-ben Meggyes Tamással, és ennek láttán rábeszéltek bennünket egy könyv megírására. Na de milyen legyen az a könyv? Kidolgoztuk egy négykötetes sorozat tervét, amelyben a szennyezett területek felmérése, remediálása után esettanulmányok szerepeltek, de azt mondták, hogy szükség lenne egy áttekintő első kötetre is. Eredetileg az Elsevier adta volna ki a könyveket. A tárgyalások közben kiderült, hogy az Elsevierből kiválik egy új kiadó, amely csak a környezettudományra fókuszál, és ez publikálja majd a sorozatot. Beleegyeztünk, de mire leadtuk az

első kéziratot, a kiadó közölte, hogy megszűnik: ha akarjuk, ezt a kötetet még megjelenteti, de máshová is elvihetjük. Több kiadót megkerestünk, és a CRC Presst érdekelte a sorozat. Most dolgozom a harmadik kötetben. Nagyon nagy munka, mert szinte az egészet mi írjuk, hogy egységes felfogást tükrözzön.

– *Hányan vagytok a csoportokban?*

– Öten, és ehhez jön néhány PhD-hallgató.

– *Nagyon széles skálán játszottok.*

– Van egy történet egy asszonyról, aki mindennap felviszi a kisborjút a hegyre, és ahogy a borjú nő, ő is jól megerősödik. Ha



megcsináltam valamit, nem fordítok hátat neki, mert úgy gondolom, hogy szervesen beépült a tudásomba. A sokféleség fenntartása iszonyú energiát emészt fel, mert közben haladni kell az új tudással – de tanárként ez kutya kötelességünk, és hozzá is edződünk az évek során.

Először nem is foglalkoztam környezetvédelemmel. Biomérnökként kezdtem, dohány-, élesztő-, baktériumlipideket vizsgáltam: szép lassan haladtam a mikrobiológia felé, és az lett a következő területem. Volt a Műegyetemen egy fantasztikus ember, Görög Jenő bácsi, aki már a háború előtt modern szemléletű biotechnológiát művelt. A hetvenes évek végén például bonthatatlannak hitt anyagok mikrobiológiai korrózióját vizsgálta. Imádtam a szakmáját, állandóan a mikrobákról beszélt, és mindenkit bebolondított.

Mivel kezdheti az ember a környezeti mikrobiológiát? Hát szennyvíztisztítással – ennek voltak is hagyományai a tanszéken. Először jött a zsírok bontása, ami kapcsolódott a lipidekhez. Aztán rájöttem, hogy nekem a talajjal kell foglalkoznom. Ez sem véletlen, mert a mi tanszékünket 'Sigmond Elek, az európai hírvéltudós alapította a múlt század elején. A talaj-mikrobiológiában a hetvenes években kezdett kibontakozni a modern, környezettudományi szemlélet. Ebbe ástam bele magam, és ehhez jól tudtam hasznosítani a korábbi tudásmorzsákat.

Remek hallgatói csapatom volt, amikor megtudtuk, hogy Gyöngyösoroszinál szennyezett területnek kell lennie egy felfüggesztett bányák környezetében. Többé-kevésbé titkolták, hogy borszasztó környezeti károk keletkeztek, rengeteg ember megbetegedett. Mi fel akartuk mérni ezt a kis vízgyűjtő területet, de nem volt pénzünk az analízisre. Az egyik ötletemből kiindulva kifejlesztettünk a hallgatókkal egy nagyon olcsó, szűrésre alkalmas ökotoxikológiai módszert. Izoláltunk egy *Bacillus* törzset, amely minden fémre érzékeny volt, mégpedig közepesen. 40×40 cm-es, nagy üvegtálcákat csináltattunk az üvegtechnikusokkal, amelyekbe beleöntöttük a táptalajba kevert mikroba-szuszpenziót. A talajból kis korongokat formáztunk, ezeket rátettük a suszpenzió tetejére. Egy ilyen tálcán egyszerre meg tudunk vizsgálni 50–60 mintát. Ott, ahol toxikus volt a talaj, nem fejlődtek a mikrobák: áttetsző gyűrű maradt a korong körül. A toxikus korongok mintavételi helyét megjelöltük a térképen, és ebből kiderült, hol lehetnek a szennyezőforrások. Korábban erről semmit sem tudtunk. Aztán elkezdett terjedni a szennyezetségi híre, és mások is jöttek vizsgálni.

– *Töletek származtak az első információk?*

– Szerintem igen. Rengeteget publikáltunk, konferenciákon adtunk elő, tucatjával készültek a diplomamunkák. Az első társaságból hatan maradtak nálam diplomázni, és ők együtt írtak egyetlen szakdolgozatot, mert hatféle módszerrel mértünk, amikor már mások is besegítettek. Nagy újdonság volt, hogy toxikológiai módszerekkel mutattuk ki a szennyezetséget és azonosítottuk a „hot spotokat”. Amikor a hallgatóim előadták a kutatásukat a diákköri konferenciákon, mindenki azt kérdezte: „Hogy lesz ebből koncentráció?” Mondtuk, hogy mi nem koncentrációban gondolkozunk. Nem értették, hogy mit akarunk. A kémiai szemlélet még ma is áthatja a környezetvédelmet.

– *Miért vetitek el a koncentrációt?*

– Mert a környezetben a koncentráció nem arányos a hatással.

– *Ezért használjátok például a könyvekben is hangsúlyos „direkt toxicitás mérés”-t? Ez miből áll?*

– Beleteszem a mintába a teszt-organizmust, ami majd megmondja, hogy mennyi szennyezőanyagot tudott elérni biológiai-

lag, mennyi a valóban toxikus hatást kifejtő forma. A toxicitáshoz objektív számértéket is rendelhetünk, és az elérendő célt is ki tudjuk fejezni, nem kell koncentrációkat megadnunk. Azt mondjuk például, hogy ne legyen toxikus a talaj egyáltalán, vagy legfeljebb 10 vagy 20 százalékos toxicitást tartunk elfogadhatónak.

– *És mikor jön a kémia?*

– Mi legtöbbször biológiai módszereket használunk. Az én szemléletemben a kémiai eljárások a második helyre kerülnek, amikor szennyezett környezetről van szó. A biológiai módszerek által adott eredmények általában egyszerűen értelmezhetőek. Ha például tízszeres hígítás hatására csökken le a szennyezőanyag toxicitása elfogadható mértékűre, akkor tizedére kell csökkenteni az anyag hatását, vagyis a mennyiségét. Ezt persze a talajban nem hígítással oldom meg, hanem biodegradációval. A szennyvizet akár hígíthatom is, ha kényszerhelyzetben vagyok – például egy szennyvízkezelő telep kifolyójánál derül ki, hogy a szennyvíz toxikus a vízi ökoszisztémára. Ilyenkor az a korrekt megoldás, hogy addig forgatom vissza a vizet a szennyvízkezelőbe, amíg le nem csökken a toxicitása annyira, hogy ne károsítsa a befogadó élőlényeket. Ha én vagyok a hatóság, azt is mondhatom, hogy a szennyvíztisztításkor nem kell „lemenni nullára” (az nagyon sokba kerülne, és feleslegesen terelné a kezelőtechnológiát meg a pénztárcát), mert a folyóban a szennyezetségi úgys felhígul például az ötszörösére. Ilyenkor természetesen a folyó élővilágának megfelelő organizmusokkal mérem a toxicitást. Ma már tudjuk, hogy milyen reprezentáns organizmusokat kell használnunk ahhoz, hogy olyan válaszokat kapjunk a laboratóriumban, amelyek megfelelnek a valódi környezet változásának.

Én így gondolkozom – és úgy látszik, lassan mások is egyetértenek ezzel a felfogással. Nem akarom teljesen elvenni a kémia kenyerét, de nem tartom jónak, ha a környezetet, ami messze áll a kémiától, mechanikusan „lefordítjuk” valamiféle kémiai rendszerre, és abban a rendszerben olyan határértékeket állapítunk meg, amelyek feltehetőleg nem okoznak káros hatást (a koncentrációt „visszafordítjuk” hatásra). Ebből rengeteg probléma adódik: megmérjük, mondjuk, egy halom elem és vegyület koncentrációját egy környezeti mintában, de lehet, hogy éppen azt az egyet hagyjuk ki, ami a problémát okozza. Mert a laboratórium csak azt elemzi, amit megrendelünk.

A vegyületek kölcsönhatásba lépnek egymással és a talaj építőköveivel – a legtöbbször nem is tudjuk, mit kell analizálni. Sok nagy molekulájú szerves anyag (gondoljunk akár a policiklikus aromás szénhidrogénekre) beépül a humuszba, de a jó talajból nem jön ki, a talaj-ökoszisztémát sem zavarja. Ezért ott viszonylag jó helyen van. Egy toxikus fém is „jó helyen van” például szulfid formájában a víz alatt, mert nem oldódhat ki. Ez a kockázatalapú gondolkodás. Előfordulhat, hogy a veszélyes anyagok nem jelentenek nagy kockázatot a környezetben, máskor pedig az alig veszélyes anyagok vezethetnek nagy kockázathoz – ha „megfelelő” helyre, érzékeny élőlények közelébe kerülnek, vagy olyan ember kertjében vannak, aki mindent maga termel, és mindig a sajátját fogyasztja. Gyöngyösoroszinban éppen az volt a baj, hogy mindenki a kertjében termelte az ennyivalóját és a patakából locsolt az üledékes vízzel. De ez nincs benne a köztudatban, és elég nehéz megértetni, pedig ha az ember egyszer végiggondolja, logikus.

– *A Körinfo című honlapokról sok mindent megtudhatunk.*

– A laikusok ritkán vetődnek oda. Bár elég sok levelet kapunk, amelyben megírják, hogy mit találtak, mit olvastak – ebből látom, hogy kik nézegetik. Inkább a szakemberek használják, őket



főként a vegyi anyagokkal kapcsolatos információ érdekl. Alig van olyan ember, aki a kémiát és a környezet is „tudja”.

– *Te még valamit tudsz, mert kiállsz – ahogy fogalmazol – „az önérvényesítésre kevésbé képesek (értelmi fogyatékosok és környezet) értékeinek megismerése és védelme” mellett.*

– A kettő ugyanaz, erről szeretnék is írni majd egyszer. A környezetet még a környezetvédők sem tekintik általában egyenrangú partnernek, hanem „megsajnálják”, holott föl kellene nézni rá, mert sokkal erősebb nálunk. Ha rendesen megismernénk az értékeit, a fantasztikus hagyományait, akkor biztosan letennék a kifosztásáról. Ma is ez folyik még, ha nem is olyan erővel, mint korábban, az ipari forradalmak kiteljesedése során. Alázatosabbnak kellene lennünk. És tudásra van szükségünk, mert anélkül hiába az alázat, butaságokat csinálunk. Még az adatokat is pazaroljuk! Hányszor mérjük meg ugyanazt drága műszerekkel, mert dugdossuk az eredményeinket, hogy megpróbáljuk pénzre tenni. Miért nem rakjuk be inkább őket közös adatbázisokba?!

– *A fogyatékosok esetében is ezt a szemléletet képviseled?*

– Igen, velük kapcsolatban is ugyanerre a nyitottságra, attitűdre van szükség. A környezet is gyenge olyan értelemben, hogy kiszolgáltatott a tudatlanságunkkal, a pénztelenségünkkel szemben. Gyöngyösorosziiban ez volt az első nagy tanulság: ahol rosszak a szociális körülmények, ott a környezet is pusztul. Vagy fordítva: ahol a környezet elszennyeződik, tönkremegy, ott a szociális ellátás színvonala is csökken. Ez a kettő együtt jár. Az csak ideig-óráig működik, hogy nyitunk egy bányát, és attól jobb lesz az embereknek. A gyöngyösoroszi bánya talán ha tíz-tizenöt évig működött intenzíven, és mekkora kárt okozott! Előfordult, hogy a félig földolgozott ércet is a patakba engedték... Amikor odamentünk vizsgálgatni a nyolcvanas évek végén – a kilencvenes évek elején, az ércfeldolgozó munkásai közül senki sem élt már. Az üzem körülbelül tíz évvel a mi odaérkezésünk előtt állt le.

A fogyatékosok problémáját azért látom közről, mert van egy Down-szindrómás lányom – ami valószínűleg nem teljesen független a vegyész mivoltomtól; a fejlődési rendellenességek elég gyakoriak a köreinkben. Fiatalkorunkban nem tudtuk még, hogy óvatosan kell bánnunk a vegyszerekkel. De itt is igaz, hogy alázatosabbnak kell lennünk: ma is azzal a tudattal kell gyereket vállalnunk, hogy igen, fogyatékos gyerekünk is születhet. És ha megtörténik, akkor ezzel kell együtt élnünk. A szerencsések pedig legalább legyenek rendesek azzal, aki statisztikailag „elvitte a balhét”. Ehelyett ujjal mutogatnak arra, akinek problémás gyereke van, mert biztos megérdemelte... Ebből az attitűdből csak tudatosan lehet kilépni, ahogy a környezet téves megítéléséből is. Azt hiszem, elfelejtettük, hogyan viszonyultunk évszázadokkal ezelőtt a környezethez. Nem véletlen, hogy ma sokan kutatják a még élő természeti népek és a környezet kapcsolatát.

– *Rengeteg energiád van.*

– Jó, hogy párhuzamosan dolgozom a környezeti problémákon és a Down Alapítványban, mert így nem fásulok bele egyikbe sem. Az biztos, hogy ez a kettő leköt, sőt, van egy harmadik munkám is.

A REACH-rendelet kapcsán rendszeresen szakértősködöm az Európai Kémiai Ügynökségben. A kockázatfelmérési bizottságban dolgozom. Ennek a szakmai grémiumnak a feladata a veszélyes anyagok korlátozása, engedélyezése, címkézése és osztályozása. Működik mellettünk egy társadalmi-gazdasági bizottság is. Ha azt mondjuk, hogy egy anyagot be kell tiltani, akkor ők

számolják ki, milyen anyagi következménnyel járhat a betiltás, és felméri, hogy van-e helyettesítő anyag vagy technológia. Ha nincs, akkor nem lehet betiltani azt az anyagot.

– *Az nagy baj lehet...*

– Miért? Miért tiltanánk be egy pótolhatatlan anyagot? Attól, hogy kockázatos, még ne tiltsuk be! De eljárásokat kell találnunk a kockázat csökkentésére. Például használjunk kevesebbet ebből az anyagból; vagy tisztítsuk meg úgy a vizet, hogy kevesebb szennyezőanyag jusson a környezetbe; vagy adjunk védőfelszerelést a dolgozóknak. Millió lehetőséget ismerünk a komoly védekezésre. Nem a betiltás, hanem a korlátozás a jó eszköz, ha ezzel elfogadható kockázati szintet érhetünk el.

Mi a szabályozás tudományos alapjait igyekszünk megteremteni. A másik bizottság munkájában már benne vannak a kicsit megfoghatatlan gazdasági mérlegelések: az egészségügyi kockázatot például elég nehéz közös nevezőre hozni a pénzügyi haszonnal. A két bizottsági véleményt végül összeillesztjük, és eljut Brüsszelbe, a törvényhozóhoz. Aztán lehet, hogy ők az egészet lesöprik. De az már politika.

A szabályozás szempontjából borzasztóan fontosak a szten-derd módszerek. A mérnöki vagy a mezőgazdasági gyakorlatban azonban ezek nem mindig használhatók. A valódi környezet vizsgálati módszereit a környezethez és a problémához kell igazítani, például mikrokozmoszok segítségével. Ezek a valódi környezet részei, de kontrollált körülmények között tartjuk őket és monitorozzuk a történéseket.

A REACH-törvénnyel kapcsolatos döntés-előkészítői munka azért is fontos nekem, mert így mind a két oldalt látom. Ismerem a megelőzést célzó eszközöket, például a határértékeket, a sztenderdeket, a matematikai és a kémiai modelleket. De ha megyek egy szennyezett terepre, ott nem működnek a tiszta anyagokra érvényes modellek, és határértékekkel sem javíthatok a már elszennyeződött területen. Az előre meghatározott határértékekkel egyébként sem sokra megyek, mert minden területre egyéni határértéket kell megszabni az adott helyzet és a területet használók ismeretében. Más a mérnök vagy a mezőgazdász feladata, amikor a szennyezettséget kell eltakarítani, és más a szabályozás, amikor előre gondolkozunk, modellezünk, hogy megpróbáljuk megelőzni a szennyezést. Hasonló eszközöket használunk, mégis különböző körökben mozgunk, bár a kettő néha egymásba érhet. Azt hiszem, ezt nagyon kevesen látják világosan.

Amikor egyetemista voltam, meg később is, a jogi és a mérnöki tudományokat egymástól távoli entitásnak tekintették. De hogy alkossunk jogszabályt, ha nem tesszük bele a tudásunkat? És fordítva: a jogszabály előírja, hogy mit csinálhat a mérnök. Ha nem tudom az előírásokat, akkor nem ismerem a munkám kerekeit. Ez még mindig hiányzik a mérnöki oktatásból. A REACH-rendeletet jóformán nem is tanítják. Külön tantárgy kéne, hiszen rengeteg új tudás gyűlt össze ezen a területen. Nekem van egy doktoráns kurzusom, de már az alsóbb évfolyamokban el kellene kezdeni a tanítást. Évek óta mondom: nem engedhetjük meg magunknak, hogy ne koncentráljunk jobban erre.

Szerencsére, az egyetemen mindig azt taníthattam, amit akartam. Ezeket a tárgyakat mindig én találtam ki, én adtam meg a tartalmukat. Legalább tíz új tantárgyat vezettem be. Nagyon jó, hogy ezt meg lehetett csinálni, hogy ebben volt szabadságom: így valóban a világ élvonalába kerülhettünk ezeken a területeken.

**Silberer Vera**



Bakó Péter–Rapi Zsolt–Keglevich György

■ BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

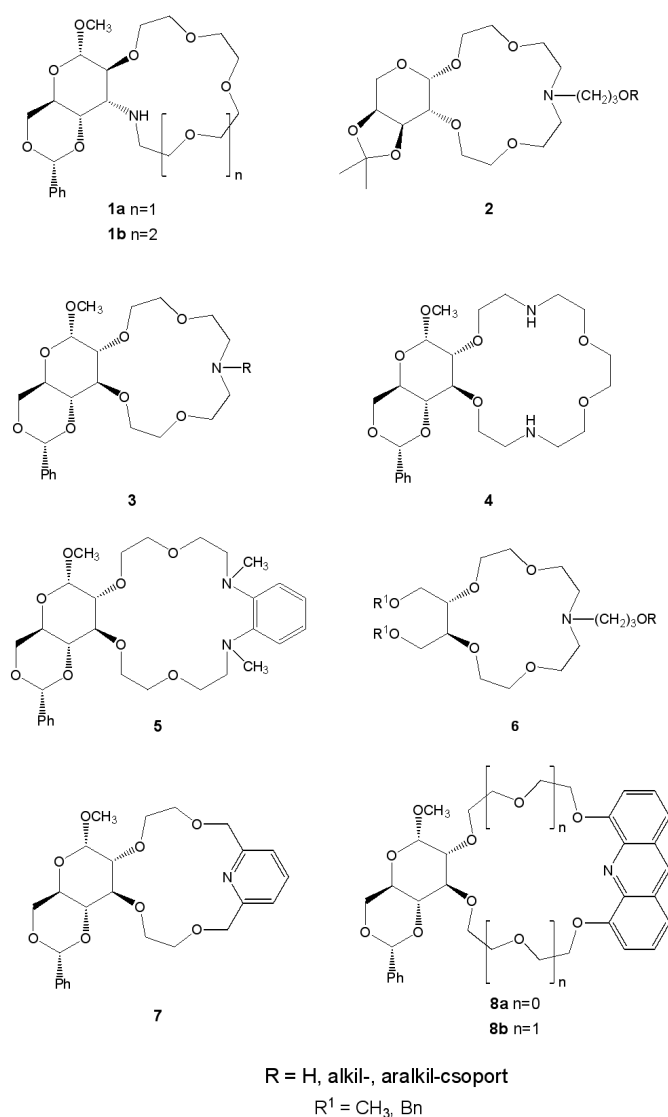
| pbako@mail.bme.hu | zsrap@mail.bme.hu | keglevich@mail.bme.hu

# Monoszacharid-alapú koronaéterek mint enantioszelektív katalizátorok

**A** BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén évtizedekkel ezelőtt a Tőke László professzor irányításával (és néhai Fénichel László közreműködésével) megindult koronaéter-kutatás eredményei az utóbbi tíz évben főleg az enantioszelektív katalízis területén mutatkoztak. A kutatómunka alapja az a korábbi felismerés, hogy a monoszacharid-alapú koronaéterek olyan királis fázisztranszfer katalizátorok, melyek bizonyos reakciókban aszim-

metrikus indukciót képesek kiváltani, vagyis egy adott reakcióban racém elegy helyett a termék enantiomerfelesleggel keletkezik, esetleg tiszta enantiomer formájában. A téma két szempontból is szerencsésnek mondható: Egyrészt közismert tény, hogy manapság sokféle biológiailag aktív terméket (gyógyszereket, növényvédő szereket, kozmetikumokat stb.) csak enantiomertiszta formában lehet forgalomba hozni. Az enantiomertiszta termékek előállításának legkorszerűbb és leggazdaságosabb módja az enantioszelektív katalizátorok jelenlétében végzett reakció (a terület jelentőségét mutatja a 2001-ben Knowles, Noyori és Sharpless kutatását elismerő kémiai Nobel-díj). Másik előny, hogy általában a fázisztranszfer katalizátorok nem drágák, a fázisztranszfer reakciók enyhe körülmények között játszódhatnak le, és sok tekintetben megfelelnek a „zöld kémia” követelményeinek. (Manapság a legismertebb királis fázisztranszfer katalizátorcsalád a cinkona alkaloidok származékait foglalja magában, melyek között már kereskedelmi termékek is előfordulnak.)

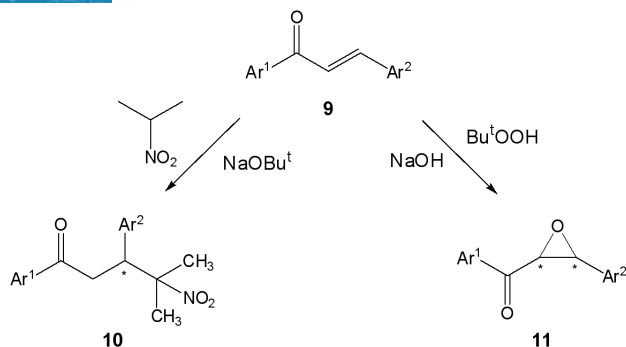
## 1. ábra. Monoszacharid-alapú királis koronaéterek



Kutatócsoportunkban különböző monoszacharidokból (D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz, L-arabinóz stb.) és cukoralkoholokból (mannit, treitol) szintetizáltunk királis makrociklusokat többlépcsős reakciókban. A molekulákban nemcsak a szénhidrát részt változtattuk, hanem a koronagyűrű nagyságát (15-korona-5, 18-korona-6, 21-korona-7 stb.), a makrociklusban szereplő heteroatomok számát és minőségét (O, N), valamint a koronagyűrűhöz kapcsolódó szubsztituenseket (fenil, piridil, akridin stb.) is. A molekulák néhány főbb típusa az **1. ábrán** látható.

Ha a koronagyűrűhöz olyan szubsztituens kapcsolódik, melynek végén koordinációs kötésre hajlamos heteroatom van, akkor lariat-éterekről beszélünk. Ezen „oldalkarok” hossza és jellege erősen befolyásolja a koronaéter komplexképző tulajdonságait [1]. Elsőként állítottunk elő monoszacharid-alapú királis lariat-étereket, amit azért érdemes megemlíteni, mert kiderült, hogy ezek között található a leghatékonyabb enantioszelektív katalizátorok. A szintézisek mellett a fázisztranszfer reakciók körülményeit is optimalizálni kellett. Az esetek többségében a koronaéterek szilárd/folyadék rendszerben működtek jól, de egyes esetekben folyadék/folyadék rendszerben is hatásosak voltak. A szerkezet-hatás vizsgálatokból kiderült, hogy az egyik leghatásosabb lariat-éter katalizátor a **3** metil- $\alpha$ -D-4,6-O-benzilidén-glükopiranozid egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 vegyület volt R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH oldalkarral a nitrogénatomon [2].

Említsünk meg néhány aszimmetrikus reakciót, ahol királis koronaétereink a legnagyobb enantioszelektivitást produkálták. Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok (pl. kalkon és származékai, **9**) 2-nitropropánnal (szilárd/folyadék fázisban) 60–95% enantiomer-



$\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 =$  szubsztituált fenilcsoport, naftil-, furil-, tiofenilcsoport

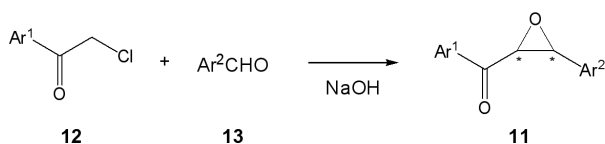
## 2. ábra. Az $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok aszimmetrikus Michael-addíciója és epoxidációja

felesleggel eredményezték a Michael-adduktokat (10) (2. ábra) [3–4].

Ha *tert*-butilhidroperoxiddal oxidáltuk az előbb említett  $\alpha,\beta$ -enonokat, akkor 98%-os diasztereoselektivitással és 60–97%-os optikai tisztasággal keletkeztek az epoxiketonek (11) (2. ábra), melyek fontos biológiailag aktív anyagok építőelemei lehetnek [5–11]. Hasonló epoxiketonekat Darzens-kondenzációval is előállítottunk, egyes aromás szubsztituensek esetében 74–96%-os enantiomertisztasággal (3. ábra) [12–15].

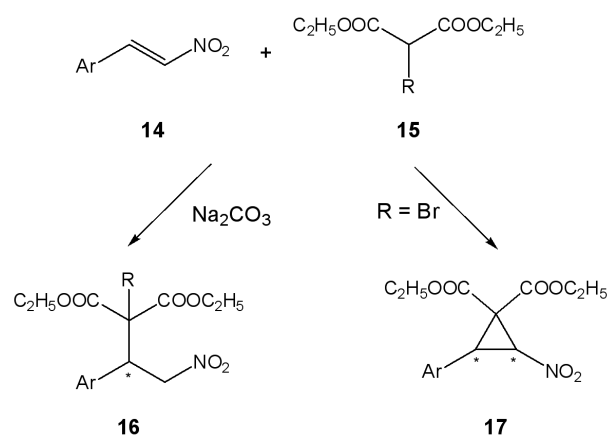
Gyakorlati jelentősége miatt nemzetközi érdeklődés övezi a nitrosztírol aszimmetrikus Michael-addícióit. Csoportunk a 2-szubsztituált malonsav-észtereket addicionáltatta sikeresen szubsztituált nitrosztírol-származékokra. Egyes esetekben 99%-os enantiomerfelesleget sikerült elérni (4. ábra). Ha 2-bróm-szubsztituált malonátokat használtunk a reakcióban, akkor királis ciklopropán-származékokat (17) kaptunk, ami jelentős új reakció [16–18].

## 3. ábra. Aromás $\alpha$ -klórketonok és aldehidek Darzens-kondenzációja



$\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 =$  szubsztituált fenilcsoport, naftil-, furil-, tiofenilcsoport

## 4. ábra. Szubsztituált dietil-malonátok addíciója nitrosztírol-származékokra



$\text{Ar} =$  szubsztituált fenilcsoport,  $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Bu}, \text{OAc}, \text{NHAc}, \text{Br}$

A királis koronaéterek másik hasznosítható tulajdonsága az, hogy bizonyos esetekben képesek egy vegyület enantiomerjeit felismerni és megkülönböztetni [19]. Például a glükopiranozidból felépülő akrindintartalmú koronaéterek (8) képesek voltak egyes királis ammóniumsók enantiomerjeit megkülönböztetni, és ez kimutatható volt fluoreszcens spektroszkópiával [20].

Kutatómunkánk elősegítette egy új, viszonylag olcsó természetes anyagból, egyszerű módszerekkel előállítható enantioszelektív katalizátorcsalád kifejlesztését. Egyes cukoralapú koronaéter katalizátorok bizonyos reakciókban „enyhe körülmények között” jó aszimmetrikus indukciót generáltak, némely esetben versenyképesek az irodalomban közölt heterogén fázisú katalizátorok hatásával. Néhány új enantiomertiszta vegyület abszolút konfigurációját röntgenkristallográfiás vizsgálattal bizonyítottuk.

Eredményeinket számos angol és néhány magyar nyelvű közleményben publikáltuk (jelen beszámolóban szelektált irodalmjegyzéket közzlünk). Együttműködő partnereink a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéke, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszéke és az MTA Központi Kémiai Kutatóintézet (most MTA TTK) voltak.

## IRODALOM

- [1] P. Bakó, A. Makó, Gy. Keglevich, D. K. Menyhárt, T. Sefcsik, J. Fekete, J. Incl. Phenom. (2006) 55, 295.
- [2] Zs. Rapi, P. Bakó, L. Drahos, Gy. Keglevich, Heteroatom Chem. (2015) 26, 63.
- [3] A. Makó, Zs. Rapi, L. Drahos, Á. Szöllősy, Gy. Keglevich, P. Bakó, Lett. Org. Chem. (2010) 7, 919.
- [4] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi, Lett. Org. Chem. (2010) 7, 645.
- [5] P. Bakó, T. Bakó, A. Mészáros, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, Synlett (2004) 643.
- [6] T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, Tetrahedron:Asymmetr. (2004) 15, 1589.
- [7] P. Bakó, A. Makó, Gy. Keglevich, M. Kubinyi, K. Pál, Tetrahedron:Asymmetr. (2005) 16, 1861.
- [8] A. Makó, Á. Szöllősy, Gy. Keglevich, D. K. Menyhárt, P. Bakó, L. Tőke, Monatsh. Chem. (2008) 139, 525.
- [9] A. Makó, D. K. Menyhárt, P. Bakó, Gy. Keglevich, L. Tőke, J. Mol. Struct. (2008) 892, 336.
- [10] A. Makó, P. Bakó, Á. Szöllősy, T. Bakó, Cs. Peltz, P. Keglevich, AKIVOC (2009) 165.
- [11] A. Makó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2010) 21, 919.
- [12] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, T. Szabó, P. L. Solti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczbauer, Tetrahedron Lett. (2011) 52, 1473.
- [13] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, A. Botyánszki, T. Holczbauer, Tetrahedron:Asymmetr. (2012) 23, 489.
- [14] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Curr. Org. Synth., (2014) 11, 361.
- [15] Zs. Rapi, T. Szabó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2011) 22, 1189.
- [16] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, Carbohydr. Res. (2013) 365, 61.
- [17] Zs. Rapi, B. Démuth, Gy. Keglevich, A. Grün, L. Drahos, P. L. Solti, P. Bakó, Tetrahedron: Asymmetr. (2014) 25, 141.
- [18] P. Bakó, Zs. Rapi, A. Grün, T. Nemcsok, L. Hegedűs, Gy. Keglevich, Synlett (2015) 26, 1847.
- [19] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi, L. Tőke, Curr. Org. Chem. (2012) 16, 297.
- [20] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Baranyai, M. Kubinyi, O. Varga, J. Incl. Phenom. Macro. (2014) 80, 253.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Bakó Péter, Rapi Zsolt, Keglevich György: **Monoszacharid-alapú koronaéterek mint enantioszelektív katalizátorok**

A cikk röviden áttekinti a monoszacharid-egységet tartalmazó királis koronaéterek szintézisét. Ezen cukoralapú koronaétereket királis fázisztranszfer katalizátorként alkalmaztuk aszimmetrikus szintézisekben. Néhány közülük hatásos katalizátornak bizonyult Michael-addíciókban, Darzens-kondenzációkban és  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok epoxidációs reakcióiban. Enantioszelektivitás szempontjából a legjobb eredményeket az  $\alpha$ -D-glükopiranozid-alapú monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek mutatták, melyek a nitrogénatomon  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  szubsztituenszt tartalmaznak.