

ZÁRÓJELENTÉS

Fény hatására végbemenő folyamatok önszerveződő rendszerekben

Jól megválasztott anyagok elegyítésekor, megfelelő körülmények között másodlagos kötésekkel összetartott szupramolekuláris rendszerek keletkeznek reverzibilis folyamatban. Az ilyen, nem-kovalens szintézis hatékony módszer különféle kívánalmaknak eleget tevő, új anyagok előállítására. A világszerte tapasztalható széleskörű érdeklődés és intenzív kutatómunka ellenére az önszerveződő rendszereket jórészt csak alapállapotban vizsgálták, kevéssé ismertek a fény hatására lejátszódó átalakulásaik. E projekt keretében hidrogénhíddal, elektrosztatikus illetve hidrofób kölcsönhatással összetartott komplexekben és aggregátumokban tanulmányoztuk a fényelnyelést követő folyamatok sebességét befolyásoló tényezőket. Különös figyelmet fordítottunk az önszerveződés következtében létrejövő fluoreszcenciás sajátság változások vizsgálatára.

1. Hidrogénkötés hatása gerjesztett molekulák energiavesztésére

1.1 Intramolekuláris hidrogénkötés

Megállapítottuk, hogy az irodalomban közöltekkel ellentétben, az 1-hidroxi-nílusvörös festék kettős fluoreszcenciát mutat, mert fényelnyelés hatására tautomerizáció megy végbe. A tautomer fluoreszcencia relatív intenzitása nagymértékben változott a közeg polaritásával és hidrogénhíd-kötő képességével, de a bázicitásra csekély mértékben bizonyult érzékenynek. A festékmolekula HO-csoportja és a fenoxazinyűrűjének nitrogénje között már alapállapotban is erős hidrogénkötés alakul ki. Gerjesztett állapotban a hidrogénkötés mentén nagyon gyors molekulán belüli protonátmenetet tapasztaltunk, mely mérőberendezésünk időfelbontásánál (40 ps) rövidebb idő alatt tautomer keletkezésére vezetett. Kimutattuk, hogy az intramolekuláris hidrogénkötés nagymértékben gyorsítja a gerjesztett állapot energiavesztési folyamatait. Ha az OH-csoportot az 1-szénatomról a 2-szénatomra helyeztük át, teljesen eltérő fotofizikai sajátságokat tapasztaltunk.

1.2 A 2-hidroxi-nílusvörös intermolekuláris hidrogénhíd-komplexei

Korábbi kutatásaink eredményeként a mikrokörnyezet polaritásának meghatározására kifejlesztett jelzőanyagról, a 2-hidroxi-nílusvörös festékről megállapítottuk, hogy fluoreszcenciás sajátságai jelentős mértékben változnak hidrogénhíd-akceptor jellegű szerves

anyagok, mint például piridinszármazékok, aminok vagy N-metilimidazol jelenlétében. Összefüggést találtunk a hidrogénhíd-akceptor által okozott fluoreszcencia kioltás mértéke és az illető vegyület bázicitása között. Feltártuk a fényelnyelést követő változások mechanizmusát. Különböző kísérleti technikákkal kapott eredmények együttes kiértékelésén alapuló módszert fejlesztettünk ki, mely segítségével sikerült meghatároznunk a szingulett gerjesztett állapotból kiinduló mindenegyves folyamat sebességi együtthatóját különböző polaritású közegekben.

1.3 Ellipticin alkaloid hidrogénhíd-komplexei

Szisztematikus vizsgálatokkal feltártuk, hogy hidrogénhíd-donor és hidrogénhíd-akceptor tulajdonságú anyagok miként befolyásolják egy piridokarbazol vázú rákellenes hatású alkaloid, az ellipticin fotofizikai és fotokémiai sajátosságait. Az ellipticin különböző sejtalkotó részekben eltérő fluoreszcencia spektrumot mutat. E jelenség megértése érdekében, tanulmányoztuk, hogy hidrogénhíd akceptor jellegű anyagok, mint például aminok, imidazolszármazék, acetát és fluorid anionok miként befolyásolják a fluoreszcenciás sajátosságokat. Meghatároztuk az ellipticin NH-csoportjához kötődés egyensúlyi állandóját különböző polaritású közegekben. Ellipticin és fluorid ion közötti kölcsönhatás erősen függött a reaktánsok mikrokörnyezetétől. Két fluoriddal történő komplexálódás poláros, aprotikus oldószerekben már alapállapotban is ellipticin anion és HF_2^- képződést eredményezett és nagymértékű spektrumváltozást okozott. Acetát ionnal gyengébb kölcsönhatást és csak 1:1 sztöchiometriájú komplex keletkezését tapasztaltuk. Igazoltuk, hogy a fényelnyelés hatására az ellipticin NH-csoportjának sáverőssége jelentősen növekszik. Így a gerjesztett állapotú ellipticin-komplexekben akkor is lejátszódhat protonátadás, ha az alapállapotban nem valósulhat meg.

Mivel hidrogénhíd donor jellegű molekulák is kapcsolódhatnak az ellipticin piridingyűrűjéhez, munkánkat kiterjesztettük OH-vegyületek jelenlétében fény hatására lejátszódó folyamatok vizsgálatára. Összehasonlítottuk az ellipticin és a 6-metilezett származékának fotofizikai sajátosságait különböző polaritású közegekben. Bizonyítottuk, hogy a szakirodalomban közölt fotoindukált tautomerizáció nem megy végbe, az ellipticin pirol gyűrűjéről a piridin gyűrűre intramolekuláris protonátadás nem lehetséges. Egyes OH-vegyületek jelenlétében megfigyelhető kettős fluoreszcencia nem a korábban javasolt fotokémiai tautomerizációtól, hanem gerjesztett állapotban lejátszódó *intermolekuláris* protonátadástól ered, melyben például a metanol oldószer szerepelhet proton donorként. Fluoreszcencia lecsengés mérésekkel feltártuk, hogy a gerjesztett ellipticin és 6-metilellipticin

milyen folyamatokban vesz részt sav, illetve hidroxidion jelenlétében metanolban, és meghatároztuk a reakciók sebességi együtthatóját. Kimutattuk, hogy a metilcsoport beépítése 6-helyzetben és a mikrokörnyezet polaritásának növelése egyaránt csökkenti a gerjesztett ellipticin fluoreszcencia kibocsátásának és sugárzásmentes energiavesztésének a sebességét.

1.4 Lumikróm kölcsönhatása anionokkal

Tanulmányoztuk a B2 vitamin fotokémiai és biológiai bomlástermékének, a lumikrómnak a kölcsönhatását anionokkal. Megállapítottuk, hogy kiválóan alkalmas fluoreszcenciás jelzőanyagként fluorid és acetát ionok kimutatására. Mindkét ion $2 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ -nél nagyobb egyensúlyi állandójú folyamatban 1:1 molarányban kötődött a lumikrómhoz acetonitril oldószerben, míg nagyobb anion koncentrációk esetén 2:1 komplex keletkezett. Az 1:1 komplexben egy második anion beépülés hatására már alapállapotban is olyan elektroneloszlás átrendeződést tapasztaltunk, ami izoalloxazin jellegű elnyelési és fluoreszcencia spektrumot, jelentősen megnövekedett fluoreszcencia intenzitást és hosszú (7,7 ns) fluoreszcencia lecsengési időt eredményezett. A szakirodalomban ilyen tautomerizációt eddig csak gerjesztett állapotban közöltek és csak sok nagyságrenddel nagyobb adalékanyag koncentrációk jelenlétében. Kimutattuk, hogy Γ^- , Br^- , SCN^- , Cl^- és ClO_4^- anionok még $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációban sem okoznak változást, de már $10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ nagyságrendű F^- koncentrációk is 530 nm hullámhosszon jól mérhető fluoreszcencia intenzitás növekedést idéznek elő. Részletesen vizsgáltuk az acetonitril víztartalmának hatását a lumikróm és F^- közötti kölcsönhatásra. Megállapítottuk, hogy az izoalloxazin jellegű molekulaszervezet képződése csak 6 mol dm^{-3} víz jelenlétében szűnik meg, $1 - 6 \text{ mol dm}^{-3}$ vízkoncentráció tartományban pedig 1:1 komplexálódás okozza a tautomerizációt.

2. Ionpárképződés hatása a gerjesztett állapotból kiinduló folyamatokra

2.1 Új naftálimidszármazékok ionpárképzése

A szakirodalomban eddig még nem közölt, új naftálimid kationok ionpár képződését is tanulmányoztuk perklorát illetve jodid anionok jelenlétében. A fluoreszcencia élettartam valamint a fluoreszcencia és a triplettképződés kvantumhasznosítási tényezőjének mérésével feltártuk, hogy a közeg polaritása, a dikarboximid csoport helyzete és az anion változtatás miként befolyásolja a fény hatására végbemenő különféle folyamatok sebességét.

2.2 Ionpárképződés hatása a berberin alkaloid fluoreszcenciájára

A gyógyászati szempontból fontos, rákellenes és számos egyéb kedvező biológiai hatást mutató berberin (9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]izokino[3,2-a]izokinolinilium klorid) iontranszport gátló, kálium-ioncsatorna blokkoló sajátságokkal is rendelkezik, és csökkenti a kloridion kiválasztást. Ezért tanulmányoztuk a berberin kation és különféle anionok kölcsönhatását. Mérsékelten poláros közegben ionpár képződést tapasztaltunk, mely az elnyelési spektrumot csak kis mértékben módosította, de fluoreszcencia spektroszkópiás módszerekkel jól kimutathatónak bizonyult. Poláros közegben csak nem-specifikus sóhatást figyeltünk meg. Megállapítottuk, hogy a fluoreszcencia lecsengési idejének változása közvetlen bizonyítékot szolgáltat az ionpár keletkezésére, mert a gerjesztett ionpár élettartama lényegesen rövidebb, mint a szabad berberin kationé. Módszert dolgoztunk ki berberin kation tartalmú ionpár képződés, illetve nem fluoreszkáló ionok közötti kölcsönhatás egyensúlyi állandójának meghatározására. Az anionok által okozott berberin fluoreszcencia kioltás hatékonysága a $\Gamma \approx \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{ClO}_4^-$ sorban csökkent. Klorid anionnal történő asszociáció nagymértékben gyorsította a gerjesztett állapot sugárzásmentes energiavesztését, és csökkentette a fluoreszcencia kibocsátás sebességi együtthatóját. Perklorát hatására a berberin fluoreszcencia élettartamának reciprok értéke lineárisan növekedett az anion koncentráció négyzetgyökével.

3. Berberin alkaloid beékelődése makrociklusos vegyületekbe

3.1 Szupramolekula képződés szulfonátokalixarénnel

Kimutattuk, hogy a berberin szupramolekuláris komplexet képez szulfonátokalixarénnel. Szisztematikus vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a szupramolekuláris komplex stabilitását a kalixarén-makrociklus mérete határozza meg, míg a közeg pH-ja több nagyságrendnyit módosítja a fluoreszcencia kvantumhasznosítási tényezőjét. 4-Szulfonátokalix[8]arénnel tapasztaltunk legerősebb komplexálódást, a folyamat egyensúlyi állandója $2 \times 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ -nél nagyobbnak bizonyult. A szupramolekuláris komplex keletkezés hatására a berberin fluoreszcencia kb. negyvenszer intenzívebbé vált savas oldatokban. Megállapítottuk, hogy a szupramolekuláris komplex fluoreszcencia intenzitása pH>4 esetén meredeken csökken, lúgos közegben pedig elhanyagolhatóvá válik. A pH növelésekor a kalixarén egyre több OH-csoportja deprotonálódik. A keletkező makrociklusos fenolát formák pedig jobb elektron donorok, így a komplexálódott gerjesztett berberint elektronátadási reakcióban kioltják. A 6 illetve 4 darab szulfonátofenol csoportot tartalmazó

makrociklusokba viszonylag nagy mérete folytán a berberin csak részlegesen tud beágyazódni, ezért ekkor instabilabb, gyengébben fluoreszkáló komplex keletkezik.

3.2 Szupramolekula képződés kukurbit[7]urillal

Nemcsak szulfonátokalexarénekkel, hanem a viszonylag új, először 2000-ben előállított, merev makrociklusos vegyülettel, a kukurbit[7]urillal is sikerült berberin komplexet előállítanunk. NMR méréseink igazolták, hogy az alkaloid dimetoxi-izokinolin része ékelődik be kukurbit[7]uril üregébe. A szupramolekula képződése kb. 500-szoros fluoreszcenciaintenzitás növekedést okoz. Más vegyülettel még nem értek el ilyen nagymértékű fluoreszcencia változást. Ez a jelenség felhasználásával már nanomol/dm^3 -nél kisebb berberin koncentráció is jól mérhető. Kimutattuk, hogy a szingulett gerjesztett berberin belső konverziójának sebessége a kukurbit[7]uril komplexben több nagyságrenddel kisebb mint vízben. A berberin–kukurbit[7]uril komplex $10^6 \text{ dm}^3/\text{mol}$ nagyságrendű stabilitási állandója jelentősen csökkent Na^+ ionok hatására. Megállapítottuk, hogy Na^+ nemcsak a komplexátlan kukurbit[7]urilhoz kötődik, hanem berberin–kukurbit[7]uril– Na^+ három részecskéből álló komplex is keletkezik. Hasonló jelenséget 1-alkil-3-metilimidazolium típusú ionfolyadékokkal is megfigyeltünk.

4. Felületaktív anyagok aggregálódása

4.1 Epesav aggregáció vizsgálata berberin fluoreszcenciás jelzőanyaggal

Munkánkat kiterjesztettük természetes felületaktív anyagok, epesavak aggregációjának tanulmányozására is. Annak ellenére, hogy e vegyületek alapvető szerepet játszanak az élő szervezetben apoláros anyagok vízoldhatóságának növelésében és szállításában, nem volt ismert olyan fluoreszcenciás jelzőanyag, amely különböző jellegű epesav aggregátumokhoz egyaránt képes kapcsolódni. Mivel alkaloidok és epesavak kölcsönhatását eddig még nem vizsgálták, meghatároztuk a berberin fluoreszcenciás sajátosságainak változását epesav jelenlétében. Igazoltuk, hogy a berberin mind elsődleges, mind másodlagos epesav asszociátumokhoz erősen kötődik, de fluoreszcencia lecsengési ideje teljesen eltérő e két asszociátum típusban, és jól tükrözi az aggregátumok szerkezetének a változását. Pozitív töltése folytán a berberin elősegíti az epesav agglomerátumok képződését. Nátrium-koláttal végzett részletes vizsgálatok szerint, 2 – 10 mM koncentráció tartományban csak viszonylag kisméretű, hidrofób kötőhellyel rendelkező primer asszociátumok keletkeznek. Töményebb oldatokban pedig polárosabb, nagyobb méretű másodlagos aggregátumok is kimutathatók. A

berberin az első fluoreszcenciás jelzőanyag, mely képes a különféle epesav aggregátumok relatív mennyiségének a változását detektálni. E tulajdonsága lehetővé tette, hogy összehasonlítsuk különböző szerves anyagok hatását az epesav agglomerátumokra. Különböző szerves oldószerek a metanol < formamid < acetonitril < dimetil-formamid sorban növekvő hatékonysággal befolyásolják az epesav asszociációt, mert elősegítik a víz behatolását az aggregátumokba, és csökkentik a másodlagos aggregátumok számát.

4.2 Ionfolyadékok micellaképzése vízben

Az ionfolyadékok egyre szélesebb körű alkalmazási lehetőségének ellenére kevésbé volt ismert, hogy a molekulaszervezet miként befolyásolja önszerveződésüket vízben. Az alkilszubsztituensben 9, 10, 12, 14 és 16 szénatomot tartalmazó 1-alkil-3-metilimidazolium-bromid (C_nMImBr) típusú ionos folyadékokat állítottunk elő, és elektromos vezetőképesség méréssel igazoltuk, hogy e vegyületek vízben micellát képeznek. Lineáris összefüggést találtunk a kritikus micella koncentráció logaritmusára és az alkilcsoport szénatomszáma között. Megállapítottuk, hogy ugyanolyan alkil-láncú vegyületek esetén a kritikus micella koncentráció a nátrium-alkilszulfát < C_nMImBr < alkil-trimetilammónium-bromid sorban növekszik. Az alkilcsoport lánc hosszának növelésekor a bromidion disszociációfoka alig változott, de az átlagos aggregációs szám nagyobbá vált. Pirén és 2-hidroxi-nílusvörös fluoreszcenciás jelzőanyagok segítségével információt kaptunk a micellák Stern-rétegének lokális polaritásáról.

A pályázat négy éve alatt írt 12 közlemény impakt faktora összesen: 35,65 és a megjelenés óta eltelt rövid idő ellenére már eddig is 54 független hivatkozást kaptunk ezekre a cikkekre. Az eredményeket 3 külföldi meghívott előadásban, 5 külföldön bemutatott poszteren és 10 hazai előadásban ismertettük. A munkák egy része alapjául szolgált 2 PhD értekezésnek.