

Részletes szakmai beszámoló

**Dendrimer pszeudofázisok fizikai kémiai tanulmányozása:
dendrimerek módosítása, oldategyensúlyainak, szerkezetének és
dinamikájának vizsgálata**

című OTKA pályázatról

Bevezetés

A bevezetés néhány nem szakmai momentumot is tartalmaz, abból a célból, hogy a munkatervtől való időbeli és tudományos eltérést megindokoljam. Amikor a pályázatot elnyertem, még a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékének beosztott docense voltam. Az ötletet 2003-as amerikai (Ann Arbor, Michigan) utamról hoztam magammal, ahol a PAMAM dendrimerek templátként való alkalmazásával CeO_2 nanorészecskék előállításával foglalkoztam [1]. Azt tapasztaltam, hogy az oldatbeli szerkezet és egyensúlyok ismerete nélkül nagyon sok felesleges kísérletet kellett végeznünk. Itt kezdtünk el *Balogh Lajossal* (University of Michigan, Department of Bionanotechnology) és *Ország Istvánnal* (DE, Fizikai Kémiai Tanszék) a dendrimerek fizikai kémiájáról beszélgetni. A pályázat megnyerése után a munkát Magyarországon hármásban kezdtük el, *Berka Márta* (DE Kolloid- és Környezetkémiai Tanszék) csatlakozott a csoporthoz. Rá egy évre egy nemzetközi OTKA kiegészítést nyertünk, és így *Balogh Lajos* is hivatalosan csoport tagja lett.

Az ezt követő másfél évben „drámai” változások követték egymást. Ország István súlyos betegség és nyugdíjazás miatt kivált a csapatból. Én munkahelyet változtattam a „nyugodalmas” Fizikai Kémia Tanszékről a Kolloid- és Környezetkémiai Tanszékre kerültem, „válságmenedzsernek”. Ide nem követett volt PhD hallgatóm *Csajbók Éva*, aki fiatal kutatóként részt vett volna csoportban. A csoportot az ezt követő évben újjászerveztem, és a dendrimeres témát kiegészítettem egy hazai projekttel, a sokkal olcsóbb poliaminosav, a poli-gamma-glutaminsav (PGA) vizsgálatával. Mire ez megtörtént, Balogh Lajos Ann Arbor-ból a Buffalo-i (NY) Rosswell Park Cancer Institute-hoz került és bár ott támogatták (sőt tulajdonképpen itt kötődött meg a szerződés) a közös kutatást, ő inkább csak a tanácsaival vett részt az elméleti munkában, mert orvosi alkalmazott kutatásokra állt át. A csoporthoz csatlakozott *Nagy Zoltán* posztdoktor egyensúlyi kémikus és *Novák Levente* okleveles biológus, szintetikus szerves „kémikus”. Egy éves halasztást kértem, az utolsó évben pedig két doktori hallgató segítette a munkánkat, illetve Balogh Lajos egy munkatársa. Az utolsó évre a Buffalo-i csoport a válság miatt egy főre fogyatkozott. Ennek ellenére a munkával haladtunk, de a publikációs tevékenység nem megfelelő. Remélem ebben az évben beérik, amit csináltunk.

A kémiai része a munkánknak a dendrimerek oldatbeli vizsgálata volt. Elsősorban NMR és potenciometriás módszerekkel. Az Ann Arbor-i tartózkodás során ebben segítettem az orvosbiológiai alkalmazásokat kutató részét az intézetnek.[2-4] A nagyfelbontású NMR-ről kiderült, hogy a szokásos módon nem túlságosan jó módszer a dendrimerek vizsgálatára. Ekkor terveztük meg a diffúzió NMR alkalmazását és a „kém-molekulák” alkalmazásának módszerét. *A pályázat és a terv lényege az volt, hogy a kismolekulákkal való kölcsönhatáson keresztül fogjuk a nagy molekulák oldatbeli viselkedését tanulmányozni. A nagymolekulák a poli-amido-amin (PAMAM) dendrimerek voltak. A kismolekulák, a „kém-molekulák” a tervek szerint a víz, a foszfátion és nem molekulák a fluoridion, valamint néhány fémion. A későbbiekben a nagymolekulák körébe bevontuk a poli-gamma-glutaminsavat és funkcionális származékait, a fémionok körébe pedig a vanádiumot.* E lépést elsősorban gyakorlati alkalmazások vetették fel. Terveink között az un. dendritikus katalízis környezetvédelmi célú megvalósítása (*I.* a tanszék nevét), valamint a nagymolekulák esetleges MRI (mangán(III)-profirin alapú) alkalmazása szerepel. Ez utóbbi a gadolínium környezetben való megjelenése óta, és a Mn(III) különleges relaxivitása miatt nagyon ígéretes.

Eredmények a dendrimerekkel kapcsolatban

A dendrimerek szintézise és analitikája.

Ez gyakorlatilag az ismerkedés volt a dendrimerek kémiájával. A kísérletek a pályázat megnyerése előtt Ann Arborban készültek, a dolgozatokat pedig később írtuk meg [1-4]. Az CeO₂ nanorészecskékről szóló, csak kéziratban létezik, a társszerzők egyelőre visszatartják, mert nem egyeznek az eredmények a várakozásaikkal, illetve elképzeléseikkel. Nem igazán tudható, hogy 6 éve mire várnak még, de természetesen csak akkor közölhető, ha beleegyeznek. A kézirat készen van, megírtam, mert ez volt a követelmény.

A PAMAM dendrimerek analitikájában kulcskérdés a dendrimer tökéletessége. Megállapítottuk, hogy a kapilláris elektroforézis csak kvalitatív minősítésre alkalmas, akár a generációk közötti vizsgálatokat nézzük, akár azonos generációknál a szubsztitúciós százalékot vizsgáljuk. [2,3] Kombinált kapilláris elektroforézis és 1-2 D multinukleáris NMR mérésekkel megállapítottuk, hogy már az első generációs dendrimereknél is szerkezeti devianciák vannak, ezek jelentős része öröklődhet a generációkon át, míg a szubsztitúciós deviancia ennél a lépésnél keletkezik.[4] *E kutatások előzték meg a diffúziós NMR technikának az alkalmazását és a kismolekulák „bevetését”.*

Az ötödik generációs dendrimerek diffúziója vízben

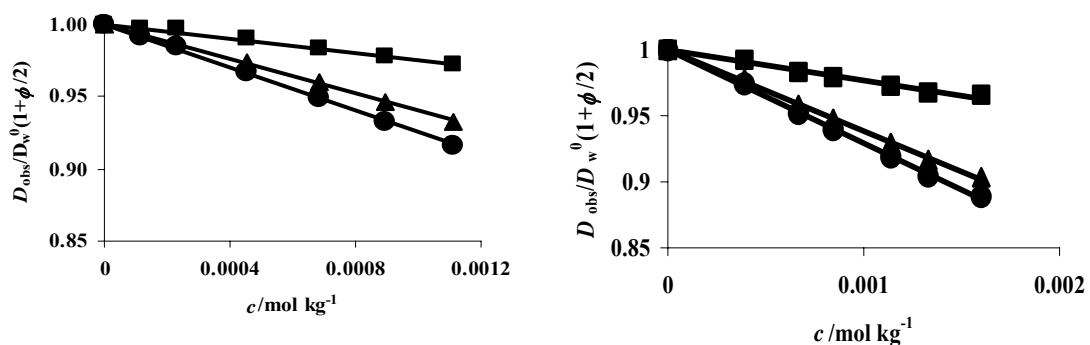
Az alapgondolat az volt, hogy megmérjük a dendrimerek és a víz látszólagos diffúziós együtthatóját különböző koncentrációkon, pH-kon és két különböző dendrimer esetében. A egyik dendrimer az alapvegyület, azaz egy NH₂ végcsoportú, ötödik generációs etiléndiamin alapú PAMAM dendrimer: PAMAM_E5.NH₂. Ez 126 protonálható terciér nitrogént és 128 protonálható primer amin csoportot tartalmazott. A másik dendrimer egy a végcsoportokat 100 %-ig borostyánkőssavval funkcionizált PAMAM_E5.SAH. Ez a dendrimer protonálható a terciér nitrogéneken, míg a karboxilát végcsoportok esetében deprotonálódás következik be megfelelő pH-kon.

A kapott eredmények a következők:

A teljes koncentráció függvényében a dendrimerek látszólagos diffúzió együtthatója csökken még igen híg oldatokban is. Megállapítottuk, hogy elsősorban a diffúziós obstrukció a felelős ezért, azaz úgy viselkednek, mint a merevfallú gömb alakú kolloidok. A hidrodinamikai sugarakat a diffúzió együtthatók zérus koncentrációra extrapolált értékeiből meghatároztuk. A pH függvényében a meghatározott pK-knak megfelelően az E5.NH₂ diffúziós együtthatója monoton nő, amint fokozatosan veszíti el a töltését, míg a E5.SAH diffúzió együtthatója maximumot mutat az izoelektromos pontján, ahol a legkisebb a mérete.

A víz diffúzió együtthatója szintén csökkent a dendrimer koncentrációjának függvényében (1. ábra), amit a diffúziós obstrukció, és a hidratáció segítségével írtunk le, és meghatároztuk a hidratációs számot. Levezettük a megfelelő egyenletet, az obstrukcióval korrigált diffúzió együtthatóra és a moláris koncentrációra vonatkoztatva:

$$\frac{D_w^{obs} (1 + \phi / 2)}{D_w^0} = 1 - n_{wd} M_w c_d$$



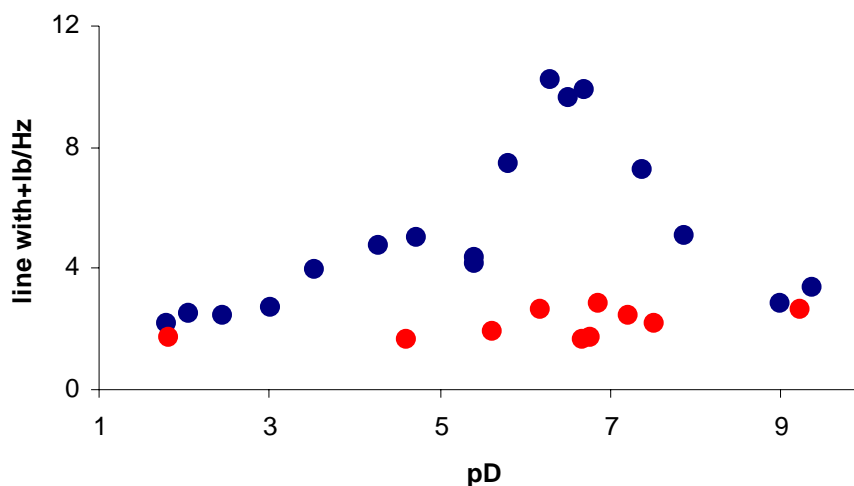
1. ábra Az E5.SAH (bal) és az E5.NH₂ (jobb) oldatában a víz (D₂O) diffúzió sebessége a dendrimer koncentrációjának függvényében

Megállapítottuk, hogy mind a 3.05 nm, mind a 3.37 nm hidrodinamikai sugarú dendrimer mintegy 4000 vízmolekulát tartalmaz (n_{wd}). [5, 6]. Ez a szám lényegesen nagyobb, mint a molekuladinamikai modellekből adódó szám, illetve kisszögű neutronszórásból származó adatok. Ez azoknak vízmolekuláknak a száma, amelyek együtt diffundálnak a dendrimerekkel, de gyorsan cserélődnek a tömbfázisban lévő vízzel. Ennek fényében, még az is elképzelhető, hogy ez sem a teljes hidratáció.

A PAMAM_E5.NH₂ kölcsönhatása foszfáttal

A foszfátion választásának két oka volt. Az egyik, hogy igen jól mérhető NMR mag a ³¹P. A másik pedig az, hogy a méretkizárásos kromatográfia egyik leggyakoribb puffere a citrát mellett a foszfát. Voltak indikációk az analitikai eredmények hibáira, illetve a méretkizárásos kromatográfia során a moláris tömeg bizonytalanságaira. Az orvosi alkalmazások esetében a dendrimerek gyakran nem kovalens kötéssel kötődő gyógyszereket szállíthatnak. A vérben lévő foszfát ionok könnyen kiszoríthatják a gyógyszermolekulákat a dendrimerekből.

A foszfát puffer ³¹P NMR spektruma érdekességet mutat. A kémiai eltolódása gyakorlatilag nem változik a dendrimer nélküli foszfát ionokéhoz képest, azonban a vonalszélesség igen jelentősen. Ez a pH függvényében jellegzetes maximumot mutat, és a vonalszélesedésnek nincs gyakorlatilag lényeges hőmérsékletfüggés, azaz nem cserefolyamatokról, hanem relaxációs effektusról van szó.



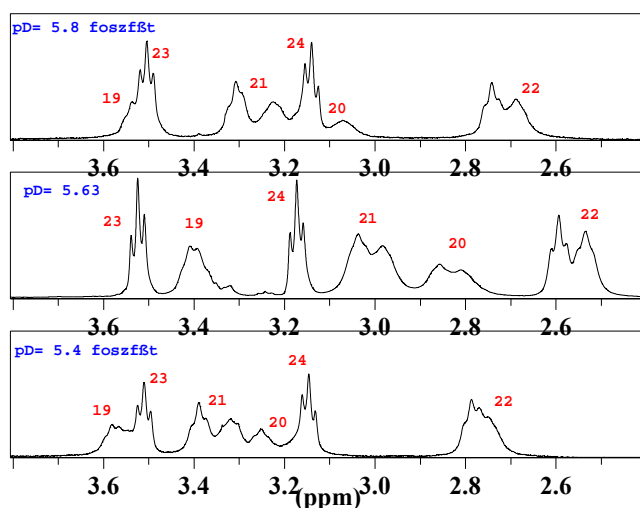
2. ábra A foszfát puffer ³¹P jelének vonalszélessége a pH függvényében, E5.NH₂ jelenlétében (kék) és anélkül (piros).

Az I. táblázatban mutatjuk a diffúzió mérések eredményeit. A táblázat 1-3. sorában foszfát jelenlétében mérhető diffúzió adatok vannak, míg az 5-7. sorban annak

távollétében. Az első oszlop azt mutatja, hogy a foszfát a dendrimer hidrodinamikai méretét nem nagyon változtatja, azaz a méretkizárásos kromatográfiánál nem okoz a foszfát puffer jelentős hibát. A második oszlop, amely szerint a foszfát jelenlétében a dendrimer nem lassítja víz diffúzióját, egyelőre nem magyarázható, további kísérletekkel kívánjuk ezt igazolni, és utána magyarázni. A foszfát diffúziósebessége viszont 25-35 %-kal csökken, aminek alapján jelentős mennyiségű foszfát diffundál a dendrimerrel, mintegy 120 foszfátion van egy molekulában, vagy annak környezetében.

I. Táblázat Diffúzió együtthatók a foszfát jelenlétében és távollétében

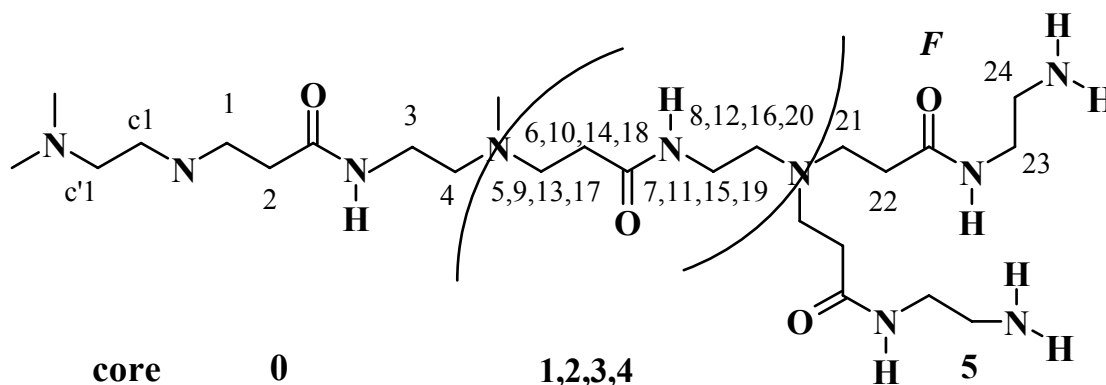
pH	D(E5.NH ₂)/ (m ² /s)	D(D ₂ O+de) (m ² /s)	D(PO ₄ +de) (m ² /s)	D(PO ₄) (m ² /s)	D(D ₂ O) (m ² /s)
2.45	5.50×10 ⁻¹¹	1.90 ×10 ⁻⁹	5.30 ×10 ⁻¹⁰	8.36 ×10 ⁻¹⁰	
6.69	6.74 ×10 ⁻¹¹	1.90 ×10 ⁻⁹	5.13 ×10 ⁻¹⁰	7.69 ×10 ⁻¹⁰	1.93 ×10 ⁻⁹
9.77	6.45 ×10 ⁻¹¹	1.92 ×10 ⁻⁹	5.60 ×10 ⁻¹⁰	7.38 ×10 ⁻¹⁰	
Foszfát nélkül					
2.06	4.52×10 ⁻¹¹	1.76 ×10 ⁻⁹			
10.08	7.00×10 ⁻¹¹	1.82×10 ⁻⁹			1.93 ×10 ⁻⁹
13.13	7.13×10 ⁻¹¹	1.68 ×10 ⁻⁹			



3. ábra Az E5.NH₂ dendrimer ¹H-NMR spektruma foszfát jelenlétében (alsó és felső) és távollétében (középső).

A 3. ábra azt mutatja, hogy a foszfát, a 19 és 20-as és a 21 és 22-es szénatomon lévő hidrogének kémiai eltolódását változtatja meg a legjobban, amelyek a tercier nitrogének melletti hidrogének (4. ábra mutatja a számozást). A pH függés vizsgálata azt mutatja, hogy a (terc)N...H...OPO₃H típusú H-híd szerkezet alakulhat ki pH ~ 6 körül. Savas és

lugos közegben viszont a foszfát kikerül a molekula „felszínére”, amit két dolog bizonyít. Az egyik az, hogy a ^{31}P jelek elkeskenyednek, a másik pedig, hogy az ^1H NMR spektrumok kémiai eltolódásában nincs nagy változás a két szélső pH-n. *E munkáról a kézirat befejezés előtt áll.*



4. ábra A PAMAM_E5.NH₂ egy karjának, dendronjának rajza. A számok az NMR azonosításra szolgálnak.

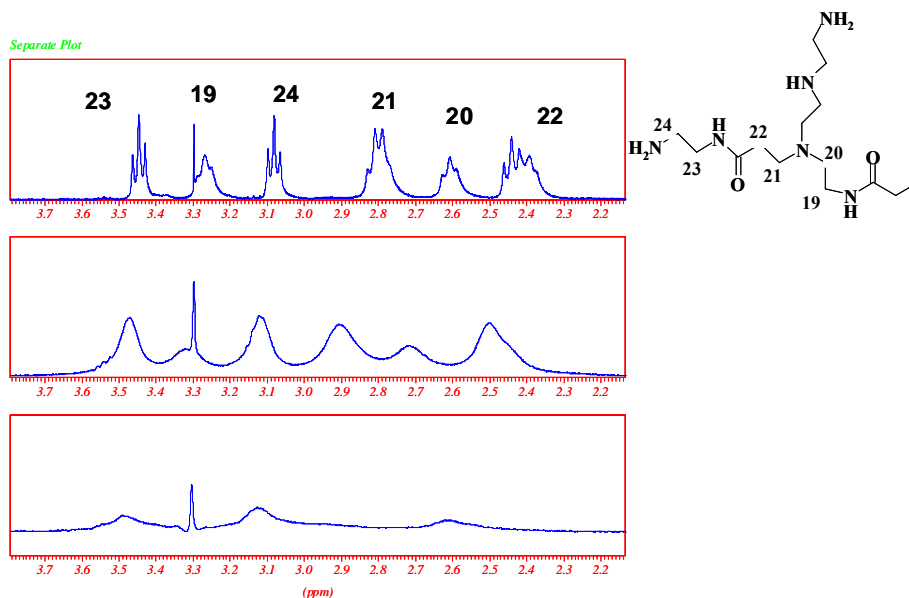
Kölcsönhatások fémionokkal

E program pont eredetileg szintén a „kém molekula” (ion) terv része volt. Azonban a fémionokkal való komplexképződés nem tett lehetővé egyszerű analízist. A tanulmányozott kölcsönhatások nem olyan egyszerűek, mint a semleges molekulák és az anionok esetében, így a dendrimerek szerkezeti aspektusa közvetetten jelentkezik. Mivel ennek oka a jelentős számú donor csoport, így vissza kellett térnünk a tradicionális koordinációs kémiai módszerekhez a jelenségek megértése céljából. Ezzel magyarázható a lassabb haladás.

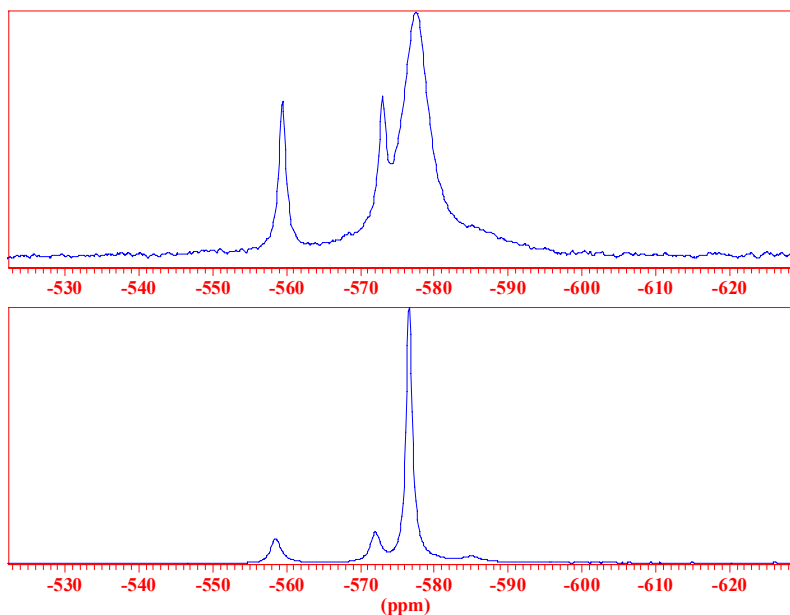
A dendrimerek a Cu^{2+} -ionokat nem meglepő módon erősen kötik. Méréseink a „sztöchiometriát” tudták meghatározni, mintegy 80 rézion kötődik meg maximálisan az E5.NH₂-ben. A pH-metriás és fotometriás párhuzamos titrálások sokféle koordinációt sugallnak. A kvantitatív kezelése a szokásos kiértékelő szoftverekkel kudarcba fulladt. Nem tudtuk a feladatot még definiálni sem. A felületi komplexképződés konstans kapacitás modellje működőképesnek tűnik, azonban a kapott kapacitás értelmezhetetlenül nagy. *A jelen modellszámítási eredmények öt féle réz koordinációt valószínűsítenek.* Az NMR vizsgálatok azt mutatják, hogy a komplexképződés itt is a tercier nitrogéneken kezdődik, amint az 5. ábra ^1H -NMR spektrumain tükröződik, paramágneses jelszélesedés formájában. A spektrofotometriás mérések a pH növekedtével primer aminok és az amid csoportok koordinációját is jelzik.

Érdekesebb a helyzet a vanádium esetében. Ekkor az ^{51}V -NMR mérések szerint nem találunk specifikus koordinációt. A vanadátok speciációja (a kémiai eltolódás alapján) lényegében nem változik a dendrimerek távollétében lévőhöz képest (H_2VO_4^- és tetramer), azonban az így kialakult komplexek relaxációs sebessége (vonalszélessége)

drámaian megnövekszik (6. ábra). Ez azt jelenti, hogy a korábbinál aszimmetrikusabb ligandum környezetben vannak, vagy egy nagy molekula részeivé váltak. A vanadátot tartalmazó oldatban a dendrimer diffúziósebessége mintegy kétszerese a vanádiumot nem tartalmazó dendrimerének. A jelenség teljes vizsgálatát a foszfát analógiájára folytatjuk, és annak közlése után tervezzük megjelentetni.



5. ábra Az E5.NH₂ ¹H-NMR spektrumai növekvő (felülről lefelé) rézion koncentráció mellett.



6. ábra ⁵¹V- NMR 40 mM vanadát oldatban, pH=7.8 (alsó spektrum). ⁵¹V- NMR az PAMAM_E5.SAH (borostyánkősav) dendrimer jelenlétében (mennyisége 1/25-szorose a vanadátoknak).

A dendrimerekkel kapcsolatos általános összegzés

A dendrimerekkel kapcsolatos újabb eredményeink publikálását másfél éve kezdtük meg a diffúzió mérésekkel. Az első rövid közleményünket a *Langmuir*-ben lényegében elfogadták, néhány újabb kísérletet kértek. Ennek végzése során derült ki, hogy az általunk leírt hidratációs szám meghatározási módszere nem új, 1982-ben publikálták az alapelvet nem ionos tenzidekre. Ennek fényében teljes átdolgozást határoztunk el, a közleményt a szerkesztővel egyetértésben nem vontuk vissza, hanem lényegesen átdolgoztuk és azt előzetes kommunikáció helyett teljes dolgozatként küldtük be ugyanebbe a folyóiratba. Ez nagyon sok időt vett igénybe, de az elméleti részt is átdolgozva (bizonyos aspektusaiban továbbra is új!), nagy valószínűséggel értékes közlemény keletkezik belőle.[5]

A foszfátionokat tartalmazó dendrimerek eredményei készen vannak, itt Balogh Lajos írja a közleményt, amelyet márciusban véglegesítünk, amikor egyéb programjának megfelelően Debrecenbe jön.

A vanádiumos rendszer esetében a ^{51}V -NMR mérések kulcsszerepet játszanak. Az a gondolatunk támadt, hogy az ionos folyadékok jó modellrendszerei lehetnek a dendrimerek belsejében levő állapotoknak, legalábbis NMR spektroszkópiai szempontból. Ez sajnos (szerencsére) „nem jött be”, ehelyett egy szép közlemény született (a jelen OTKA támogatásával), amelyből a tanulságok mellett arra jutottunk, hogy a vanadátok reakcióba lépnek az ionos folyadékokkal. [6]

Összességében – és összevonva a következő nem dendrimeres résszel – úgy vélem teljesíthetjük az idén, az OTKA igen magas elvárásait a publikálás számszerű paramétereinek szempontjából is.

Publikációk:

1. *I. Bányai, L. P. Balogh, Chen, C. and others...:*

The mechanism of formation of CeO_2 nanoparticles from aqueous solution, in presence of hexamethylenetetramine.

To be pulished (?)

2. X. Shi, *I. Bányai*, M.T.Islam, Wojciech Lesniak, Denzel D. Davis, James R. Baker Jr., Lajos P. Balogh: **Generational, skeletal and substitutional diversities in generation one poly(amidoamine) dendrimers.** *Polymer* 3022 46 **2005**

3. Shi X, *Bányai I*, Rodriguez K, Islam MT, Lesniak W, Balogh P, Balogh LP, Baker JR: **Electrophoretic mobility and molecular distribution studies of poly(amidoamine) dendrimers of defined charges** *Electrophoresis* 27 (9): 1758-1767 **2006**

4. Shi XY, *Bányai I*, Lesniak WG, Islam MT, Orszagh I, Balogh P, Baker JR, Balogh LP: **Capillary electrophoresis of polycationic poly(amidoamine) dendrimers** *Electrophoresis* 26 (15): 2949-2959 **2005**

5. a. I. Bányai, I. Orszagh, M. Berka, L.P. Balogh: **NMR studies of PAMAM dendrimers as intelligent systems of drugs, cosmetics and personal care products,** *Polymer Preprints*, **2005**

5. b. István Bányai* Márta Berka, Zoltán Nagy, Wojciech G. Lesniak and Lajos P. Balogh: **Size and Water Content of Poly(Amidoamine) Dendrimers of Fifth Generation in Aqueous Solution.** *Langmuir* (közlésre beküldve)

6. I. Bányai, V. Conte*, L. Pettersson, A. Silvagni: **On the Nature of V(V) Species in Hydrophilic Ionic Liquids: a Spectroscopic Approach**

Eur. J. Inorg. Chem. (34) 5373-5381 2008

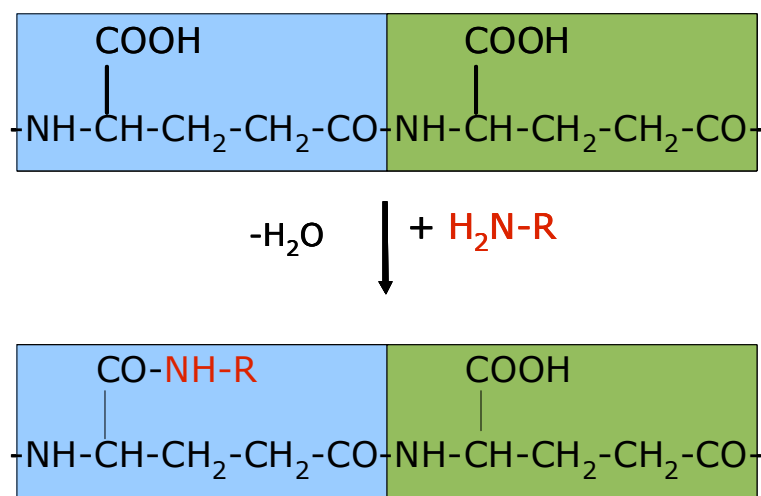
7. M. Kéri, L.P. Balogh, Z. Nagy I, Bányai: **PAMAM denrimers in phosphate buffer: a multinuclear NMR study.** (kéziratban)

Eredmények a poli-gamma-glutaminsav makromolekulával kapcsolatban

A funkcionizálás

A poli-gamma glutaminsav (PGA) egy a *bacillus subtilis* által termelt, Bruckner Győző által jellemzett protein. Biotechnológiai úton nyerhető az ázsiai konyha egyik kedvelt sűrítő anyaga. Ipari flokkulensként már alkalmazzák, de a valódi elterjedéséhez az elméleti vizsgálatok még hiányoznak. Mi a tanszék korábbi kutatásai alapján vettük be az OTKA pályázatba utólagos engedélykérés után.

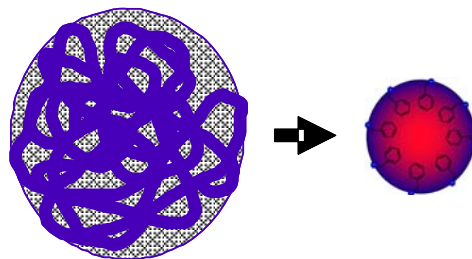
A funkciós csoportjai, mint „fehérjének” a peptid csoportok és a karboxil csoportok, emlékeztetnek a PAMAM_E5.SAH (borostyánkősav) dendrimerére. Alapgondolatunk az volt, hogy az erősen hidratált és nehezen vizsgálható és kezelhető, 70-100 kDa moláris tömegű molekula jól vizsgálhatóvá tehető, ha részlegesen hidrofóbizáljuk. Ezt egy benzil-aminnal történő amidálással sikerült megoldanunk, ehhez azonban egy teljesen új szintézis módszert kellett kidolgoznunk. Katalizátor nélkül dimetil szulfoxidban a hőmérséklet és a reakcióidő változtatásával a szubsztitúció foka tervezhető, gyakorlatilag a szándékainknak megfelelő mennyiségű karboxilát csoportot tudunk amidálni. (7. ábra)[7]



7. ábra A PGA részleges amidálásának vázlatja. Nem szükséges karbo-diimid sem egyéb katalizátor.

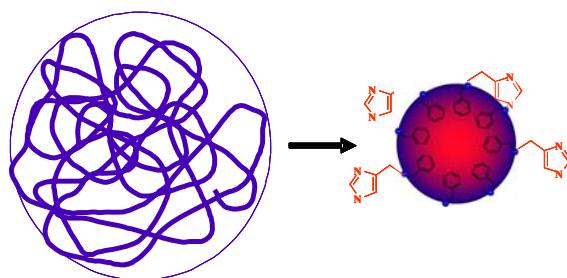
A képződött PGA benzilamide polimer moláris tömege lényegesen megnőtt, viszont NMR diffúziós tanulmányok azt mutatták, hogy a diffúziósebessége drámaian lecsökkent. 2D NOE felépülési kísérletekkel bizonyítottuk, hogy a rotációs korrelációs idő megnövekedett egy globális hosszú korrelációs idő szabja meg a NOE felépülést, ellentétben a szolvatált PGA-val, ahol a NOE felépülést viszonylag gyors helyi mozgások szabták meg. Így

sikerült bizonyítanunk a PGA önszerveződését részleges hidrofóbizálás hatására, és belőle „dendrimer” szerű makromolekulát készíteni (8. ábra) [8]



8. ábra A hidratált nagyméretű gombolyagszerű PGA önszerveződése gömbszerű nano részecskévé, amelynek hidrodinamikai sugara DMSO-ban 2.7 nm, vízben 3.45 nm. A kiindulási PGA látszólagos hidrodinamikai sugara DMSO-ban 12 nm, vízben 24 nm.

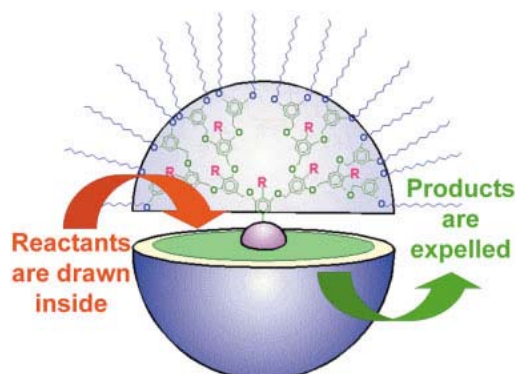
A kidolgozott szintézissel két új makro-ligandumot terveztünk meg. Az egyikre hisztamint vittünk fel 50 %-ban, amely így egy biokompatibilis Cu^{2+} -ion megkötő ligandummá fejleszthető. Az előzetes vizsgálatok igen biztatóak. A kapott új ligandum NMR jellemzése megtörtént és 0,5 g-ot készítettünk koordinációs kémiai vizsgálatokra. A protonálódási viszonyok leírásánál már modellalkotási nehézségekbe ütköztünk. Ezen most dolgozunk, és ezt követően kezdjük meg a komplexképződés vizsgálatát és kvantitatív leírását. A szintézismódszerünk további tesztelése tehát érdekes eredményeket hozott. A másik makro-ligandum még érdekesebb. Sikerült szándékainknak megfelelően (g-os tételben) benzilezett és hisztamin tartalmú PGA-t előállítani, kb 30, 30 %-ban benzil csoportot hisztamint felvinni a PGA platformra. A molekula teljes NMR jellemzését megadtuk, és megkezdjük a koordinációs kémiai vizsgálatát. A következő folyamat történt vizsgálataink szerint (9. ábra):[9]



9. ábra A kétszeres funkcionálizálás eredményeként kialakult fémmegkötésre alkalmas amfifil nano-ligandum

E ligandumnak a következő jelentőségét látjuk. A vanádium nem képez komplexet az imidazol funkciós csoporttal, azonban H_2O_2 jelenlétében igen stabilis komplexeket ad.

Előkísérleteink szerint ezt az új ligandum is „tudja”. Ennek a részletes vizsgálata folyamatban van, de a 10. ábrán látható vázlatos, a dendritikus katalízis modelljeként felrajzolt „nano-reaktor” képe látszik körvonalazódni.



10. ábra A dendritikus katalízis egyik modellje, a „nano-reaktor”

Az elképzelésünk szerint a makromolekulánk imidazol csoportjai képesek a $\text{VO}_2(\text{H}_2\text{O}_2)_2^+$ komplexet csapdában tartani. A hidrofób (benzil) környezet képes vízben csak kismértékben oldódó szubsztrátumok (pl. klórozott szénhidrogének) befogására, és így egy igen hatékony katalitikus oxidáció valósítható meg.

Egy másik ígéretes irányba is elindultunk. A gadolínium komplexeket, mint kontrasztanyagokat olyan nagy mennyiségben alkalmazzák, hogy már megjelent e mérgező fém az élővizekben Európában és az USA-ban. Igény van más fémek alkalmazására, mint például a nem toxikus Mn(II)-re és meglepő módon Mn(III) porfirinekre. Ez utóbbinak különleges relaxációs mechanizmusát nem régen derítették fel. Ezt gondoljuk rögzíteni a PGA platformon, nemzetközi együttműködésben. Ehhez megvizsgáltuk különböző Mn(III)-porfirinek vízcseréi sebességét ^{17}O -NMR-rel. Igen biztató eredmények jöttek, ki és ezt a közleményünket éppen az elmúlt hónapban fogadták el. A jelen pályázatból jött az ötlet és ezért fel is tüntettük a támogatók között.[10]

A nem dendrimer rész összegzése

Sikerült egy poliaminosavat (PGA) úgy alakítani, hogy oldatbeli viselkedése dendrimer szerű tulajdonságokat mutat. Ezt egy új általánosítható szintézismódszerrel értük el, és sikerült a kombinált NMR, pH-metriás és kromatográfiás technikával jellemezni az oldatbeli viselkedését. Ez közölhető eredményekhez vezetett.

A platform kialakítása után fémionokhoz kapcsolható donorcsoportokat sikerült ráépíteni a PGA platformra. Ennek eredményeit a napokban küldtük be közlésre. Mivel kissé elhúzódott a jelentésírás, be kell számolnom róla, hogy a *Chem. Comm.* Már vissza is küldte, hogy nem elég széles érdeklődésre tart számot, más folyóiratot javasoltak.

Egyelőre még gondolkodunk, hogy a készülő teljes közleményre fókuszálunk, vagy pedig megkíséreljük a közlést a *Biomacromolecules*-ba, ahol szintézis megjelent.

7. L. Novák, I. Bányai, J. E. Fleischer-Radu, and J. Borbély: **Direct Amidation of Poly(γ -glutamic acid) with Benzylamine In Dimethyl Sulfoxide**

Biomacromolecules 1624-1632 (8) 2007

8. Z. Nagy, L. Novák, C. Kozma, M. Berka, I. Bányai: **NMR Study of Poly(γ -Glutamic Acid) and Partially Benzylated Poly(γ -Glutamic Acid): Nanoparticles in Solution**

Progr Colloid Polym Sci. (135) 200-2008 2008

9. Levente Novák,* Csilla Kozma, Melinda Kórozs and István Bányai: **Functionalisation of poly(γ -glutamic acid) with histamine and histamine/benzylamine by uncatalysed thermal condensation**

Kéziratban

10. A. Budimir, J. Kalmár, I. Fabian, G. Lente, I. Bányai, * I. Batinić-Haberle and M. Birus*:

Water Exchange Rates of Water-Soluble Manganese(III) Porphyrins of Therapeutical Potentia

Dalton Trans (közlésre elfogadva)

Általános összegzés

Véleményünk szerint a dendrimerek és a poliaminosavak kutatása jelentős eredményekre vezet. A dendrimereket mint közel tökéletes, bár igen drága vegyületeket modellanyagként lehet alkalmazni a kutatások módszertanának megtervezésére és eredményei értékelésének kidolgozására.

Az egyéb poliaminosavak a gyakorlati alkalmazás szempontjából lehetnek igen biztatóak, mert nagy mennyiségű ipari előállításra sokkal nagyobb az esély. Ezek biokompatibilitásához nem férhet kétség, tehát a gyógyszeriparban alkalmazhatók.

A makromolekulák mérete az 1-10 nanométeres tartományba esik. Ez megfelel a nanotechnológia legbiztatóbb mérettartományának. Ez általánosabb alkalmazási perspektívákat jelez előre.

A nano méretű anyagok kutatási területének „gyors lerablása” úgy tűnik befejeződött. Most e terület stabilizálása folyik, azaz tere van a megfontolt alapkutatásnak. Ez kevésbé költséges, mint a fejlesztés, azonban a haszna is csak közvetett. Mindenesetre e pályázat öt éve alatt a Debrecen Egyetem Kolloid- és Környezetkémiai Tanszékén kialakult egy kutatócsoport, amely a kolloid (nano) méretű ligandumok és fémkomplexeik kémiájával foglalkozik. Hatékonyan alkalmazza az NMR spektroszkópiát, mint fő szerkezetvizsgáló módszert, ebben együttműködésre kész, „szabad vegyértékei” vannak. Tervezni és kivitelezni tudunk új ligandumokat, azok minősítését is el tudjuk végezni. Meg tudjuk vizsgálni alkalmazásukat fémmegkötő flokkulensekként és kolloid (nano) méretű katalizátorként.