

14. ábra. Imidazolinogyűrű kialakítása amidinnel – 2

Érdekes megtapasztalás volt, hogy az irodalomban a triklórmetil-karbinol típusú molekuláknak csak kéntartalmú bifunkciós nukleofilekkel (tiokarbamid, tiobenzhidrazin, o-aminotiofenol) való reakciójára találtunk példát. Ha tiokarbammiddal megy a reakció, miért ne menne amidinnel is?

Amikor az 1-hidroxi-triklórmetil-ciklopentánt, amely rejtett savklorid funkciót hordoz magában, valeriansavamidinnel reagáltattuk, a termék 2-butil-1,3-diaza-spiro-

[4,4]non-1-én-4-on volt. Ugyanerre az eredményre jutottunk, amikor a diklór-epoxidmolekulát reagáltattuk a nukleofil tulajdonságú bifunkciós amidinnel.

Az adott epoxid gyűrűhasadási reakciója a körülményektől függően sztereokémia keletkezéséhez vezethet. Ez azonban nem baj, mert az átmeneti termék ciklizációja, a klóratomok hidrolízise, majd a molekulában történő átrendeződése (szimmetrikus mezomeria) mindkét esetben ugyanazt a végterméket szolgáltatja. Ami-

din.HCl-lel S_N1 , amidin bázissal S_N2 mechanizmus szerint mehet végbe a reakció.

Triklórmetil-karbinolt és diklór-epoxidot mi reagáltattunk először amidinnel 4-oxo-2-imidazolin előállítására céljából.

Érdekes ennek a gondolatnak a megszületése. Mint már említettük, az elsődleges célunk 1-hidroxi-ciklopentán-karbonsav előállítására volt, s erre jó megoldásként ajánlotta magát a triklórmetilkarbinol. Egy reggel az öltözőben Árvai kollega a készülődés közben felvetette, mi lenne, ha ez utóbbi molekulát reagáltatnánk amidinnel. Erre elővettem éjszakai jegyzeteimet, amely tartalmazta az említett reakciót. Ez is bizonyítja, hogy a „bölcsek kövének” birtoklása nemcsak néhány kiválasztott privilégiuma, hanem kellő felkészültség mellett bárki felfedezhet bármit.

IRODALOM

- [1] Bruckner Győző: Szerves kémia, III-1. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964, 281–287.
- [2] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Attila Nemeth, Antal Gajary, Lajosné Pali, Process for preparation of imidazolones, US 6162923.
- [3] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Attila Nemeth, Zsuzsanna Nad, Zoltán Makovi, Endre Kollar, Peter Aranyosi, Károly Gyüre, Zsuzsanna Csetriné Hári, Attila Supic, Ilona Dervalicsné Zrínyi, Katalin Dubovszki, Lajosné Pali, Agnes Kunsztné Kárász, Erzsebet Bogárné, Process for the preparation of 1,3-diaza-spiro-(4.4)non-1-en-4-one derivatives and 1-cyano-1-acylaminocyclopentane intermediates, US 6239286.
- [4] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Bertrand Castro, Attila Nemeth, Peter Aranyosi, Karoly Gyüre, Istvan Meszaros, Ilona Dervalicsné Zrínyi, Katalin Dubovszki, Antal Gajary, Attila Supic, Zsuzsanna Nad, Zoltan Makovi, Endre Kollar, Zsuzsanna Csetrine Hári, Agnes Kunsztné Karasz, Erzsebet Bognar, Process for the preparation of 1,3-diaza-spiro-(4.4)non-1-en-4-one derivatives and 1-cyano-1-acylaminocyclopentane intermediates, US 6211382.
- [5] Bruckner Győző, Szerves kémia, III-1. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964, 225.

Braun Tibor

■ ELTE Kémiai Intézet, MTA Könyvtár és Informatikai Központ | dr.braun.tibor@gmail.com

Egy cseppnyi kémia

Folyadékfázisú reakciók ultramikrotér fogatban

Előszó

Természetesen nem azt akartuk kifejezni e dolgozat címében, hogy a kémiából (a kémia tudományából) a következőkben be kívánunk mutatni „egy keveset”. Ezek után bevallhatjuk, hogy az „egy csepp kémia” az angol „one drop chemistry” magyarra for-

dítása. Ezt kiegészíthetjük azzal, hogy a szakirodalomban a „microdrop chemistry” („microdroplet chemistry”) kifejezésekkel is aránylag gyakran találkozhattunk. Használhattuk volna mi is a „cseppcske (microdroplets)” fordítást, de a „cseppcske-kémia” nem tetszett, főleg a „-ke, -ké” ismétlődés miatt. Ezért a dolgozatban végig a „cseppkémia” elnevezést használjuk.



Jelen rövid összefoglaló dolgozatban be szeretnénk mutatni azt, amit *folyadékcsépp*-, illetve *cseppecske-kémia*nak neveznek, és amit körülbelül a 21. század elején világszerte alkalmazni kezdtek [1–15]. Számunkra (mások számára is) rejtély, hogy miért ilyen későn. E területen azóta számos még újabb eredmény született és szakirodalmi hatalmasra nőtt. Abból itt csak néhány példát említünk. Nem meggyőző magyarázatként, de valószínűnek tartjuk, hogy a cseppkémia, illetve annak első lépései a zöld kémiából indultak, amikor annak egyik fő célkitűzésévé vált a szerves kémiai szintézisekben és a kémiai iparban használt nagy oldattérfogatok kisebb folyadéktérfogatokra való csökkentése.

Bevezetés

Ezek után rátérhetünk dolgozatunk fő témájára, és kiemelhetünk a már említett időpont eredményeiből (lásd a hivatkozások évszámait) néhányat. Ebből is kiderül, hogy a cseppkémia nagyon új és fiatal szakterülete a kémiának, ami rohamosan fejlődik, és kibontakozása még csak az elején tart. Mint tudjuk, a folyadékfolyadék reakciók a kémia történelme során mindig valamilyen reakcióedényben (lombik, pohár stb.) játszódtak le meglehetősen nagy (például liter) folyadéktérfogatokban. Az új felismerés abból az észrevételből állt, hogy minden folyadékcsépp önállóan zárt¹ (*self-confined*) mikroliter térfogatú reakcióedény analógja, aminek burkolat nélküli piciny térfogata mellett olyan más előnyei is vannak, mint a tartalom gyors keveredése, egyszerű kezelhetőség, automatizálási lehetőség stb. Önállóan zárt jellegükön túlmenően a cseppek használatával elkerülhető például a mintavesztés és a szennyeződés, ami közismerten befolyásolhatja a terjedelmesebb oldattérfogatokat. Azt is kimutatták, hogy a mikrocseppekben lejátszódó analitikai és szintézis típusú műveletekben a kémiai reakciók váratlan jelenségeket is mutathatnak a

1. táblázat. Mikrocseppek térfogata és tömege

Csepp átmérője (mikron)	Csepp térfogata (liter)	Csepp tömege (gramm)
0,1	$5,2 \times 10^{-19}$	$5,2 \times 10^{-16}$
0,5	$6,5 \times 10^{-17}$	$6,5 \times 10^{-14}$
1,0	$5,2 \times 10^{-16}$	$5,2 \times 10^{-13}$
5,0	$6,5 \times 10^{-14}$	$6,5 \times 10^{-11}$
10,0	$5,2 \times 10^{-13}$	$5,2 \times 10^{-10}$
25,0	$8,2 \times 10^{-12}$	$8,2 \times 10^{-9}$
50,0	$6,5 \times 10^{-11}$	$6,5 \times 10^{-8}$
100,0	$5,2 \times 10^{-10}$	$5,2 \times 10^{-7}$

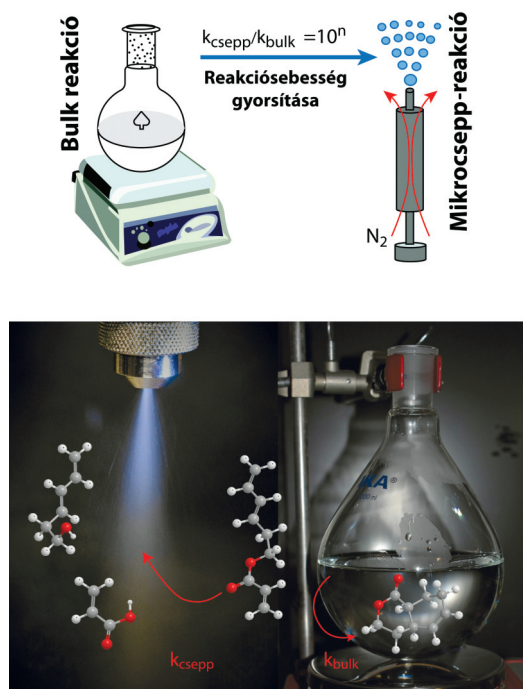
nagyobb folyadékreakcióban lejátszódó oldatokkal (*bulk solutions*) szemben. Számos *bulk reakció*² sebessége körülbelül 10^3 – 10^6 faktorral növelhető (1. ábra), ha azokat mikrocseppekben végzik (1. táblázat). Ehhez azt kell még hozzátenni, hogy folyadékokban a reakciók közege független a reagáló rendszer térfogatától, amennyiben a reagáló rendszer nagy térfogatú. Viszont kis cseppek térfogat esetében a sebességi állandó, mint említettük, jelentősen megnő. A mikrocsepp korlátozott környezete hozzájárul a reakciók gyorsulásához, de az olyan más fizikai tulajdonságoktól is függ, mint például a hőmérséklet, koncentráció, nyomás és sűrűség. Beszámoltak arról is, hogy a víz nem ugyanúgy viselkedik a csepp belseje és felülete között. Jóllehet a víz-levegő határfelület még mindig némiképpen vitatott, széles körben elfogadják, hogy a víz-levegő határfelületen a kötések erősebbek, mint a csepp belsejében.

Valószínűleg a mikrocseppek egyik legfontosabb jellemzője a nagy felület/térfogat arány, ami kiváló környezetet szolgáltat ahhoz, hogy a reakciók a levegő-folyadék határfelületén vagy annak közelében történjenek. Ugyanis, ha 1 liter vizet aeroszolként elporlasztunk, és az aeroszol mikrocseppek átlagos átmérőjét 1,0 μm -nek feltételezzük, akkor 1 liter vízből vagy más folyadékból kialakított teljes aeroszolfelület körülbelül $3,0 \times 10^3 \text{ m}^2$, ami jelentősen nagyobb, mint akármilyen alakú reakcióedényben tárolt 1 liter víz vagy más folyadék felülete. Persze, a fentiekhez még olyan más fontos jellemzők is hozzájárulnak, mint a csepp-párolgás és a mikrocsepp felületének változása.

Folyadékcsseppek előállítása

Cseppek előállítására a *spray* (porlasztás, permetezés) eljárást használják [19,20]. A sprayképzést atomizálásnak is nevezik. A spray-képzéshez fúvókát (1. ábra, bal oldal) alkalmaznak. Az első atomizáló fúvókát Thomas A. DeWillis találta fel az 1800-as években. A fúvókák működtetésére nyomást, centrifugálást, elektrosztatikus erőt, vagy ultrahangot használnak. Az elektro-spray-ionizálás (*Electron Spray Ionization, ESI*) olyan eljárás, amit a tömegspektrometriában használnak töltött (*charged*) cseppek előállítására. Ezt elsőnek Masamichi Yamashita és John Fenn publikálták 1934-ben. Az ESI alkalmazásáért biológiai makromolekulák analízisének John Fenn 2002-ben kémiai Nobel-díjjal tüntették ki. A deszorpciós elektro-spray-ionizáció (*Desorption Electron Spray Ionization, DESI*) az ESI egyik változata, amiben gyorsan áramló töltött oldószernyaláb bizonyos szögben valamely folyadék felületére sprayelnek annak érdekében, hogy onnan újabb, szekunder ionos cseppeket állítsanak elő. Ezt az eljárást a tandem tömegspektrometriában alkalmazzák. Lényegében a DESI az ESI és a deszorpciós ionizálás (Desorption Ioniza-

1. ábra. Reakciók cseppkémiaiban és bulk térfogatokban



¹ Sajnos, az angol „self-confined” kifejezésre nem találtunk jobb fordítást. Ez irányú minden olvasói javaslatot örömmel fogadna a szerző.

² Az angol „bulk” szóra sem találtunk idevalóan megfelelő magyar fordítást. Ez irányú minden olvasói javaslatot örömmel fogadna a szerző.



2. táblázat. Példák szerves reakciók gyorsulására cseppkémiai reakciók során [11]

Reakció	Gyorsulási tényező	Irodalom	Használt módszer
Girod T reagens reakciója ketoszteroidokkal	~ 10 ²	[12]	Disszociációs elektrospray-ionizáció (DESI)
1-Indanon bázis által katalizált Claisen–Schandt-kondenzáció	~ 10 ⁴	[13]	Elektrospray-ionizáció (ESI)
1,4-Dihidropiridének Hantsch-szintézise	~ 10 ⁵	[4]	ESI
Iminszintézis	~ 45	[9]	Emulziócsepp
2,6-Diklórfenolindoferol (DCIP) redukciója aszkorbinsavval	~ 10 ³	[14]	Mikrocsepp-fúzió
Citokróm k és maltóz közötti nemkovalens komplexálás	~ 10 ³	[3]	Mikrocsepp-fúzió
Izokinolin Pomerantz–Fritsch-féle szintézise	> 10 ⁶	[5]	ESI
Szubsztituált kinolin Friedlander-féle szintézise	> 10 ⁵	[5]	ESI
Combes-féle kinolinszintézis	> 10 ³	[5]	ESI

tion, DI) kombinációja. Az ionizálás úgy jön létre, hogy elektromosan töltött cseppnyalábot sugároznak folyadék felületére, ahol a képződött (fröcskölt) cseppek deszorbeálódott ionizált folyadékcseppenként jönnek létre. Ugyancsak a tömegspektrometriában használják a papírspray-ionizálást (*Paper Spray Ionization*), ami az elektrospray-ionizálás 2017-ben publikált változata [21–22]. Ebben a mintafolyadék néhány mikroliternyijét egy papírdarabra helyezik, és ott oldószert adnak hozzá. Azután magas feszültséget kapcsolnak rá, ami ionos cseppeket hoz létre.

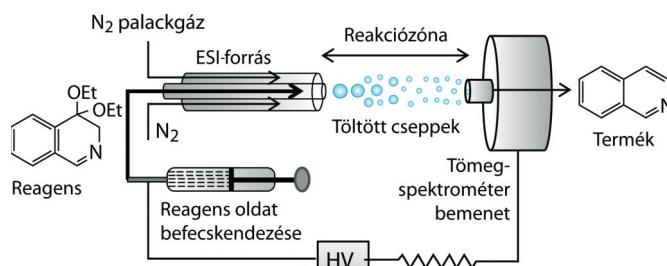
Tömegspektrometria és cseppkémia

A szakirodalomban külön felhívják a figyelmet [9], hogy a cseppkémiai alkalmazott ESI által oldószercseppekben gyorsított reakciók nem tévesztendőek össze az ESI és más cseppekre alapozott olyan kísérletekkel, amelyek analitikai célokra használják a tömegspektrometriát. Fontos ugyanis az, amit nem eléggé hangsúlyoznak, hogy különböző feltételek mellett a tömegspektrometria egyaránt alkalmazható bulk fázisú kémiai reakciók követésére vagy reakciók sebességének gyorsításának mérésére is. A megfelelő feltételek, amelyek a reakciók követésére vagy a reakciók gyorsítására való alkalmazásának döntő tényezője, a deszolvatációs folyamat jellege, természete. A folyamatos deszolvatáció ugyanis kedvező a reakciók gyorsításához [4].

Cseppreakciók sebessége

Az utóbbi években számos bulk térfogatban végzett szerves reakció jelentős mértékű gyorsulását mutatták ki (2. táblázat), ha azokat cseppreakcióként végezték. Ezek közül megemlíthetünk szerves addíciós reakciókat [11], kondenzációs reakciókat [12], kizárásos reakciókat [13], helyettesítési reakciókat [14], redoxreakciókat [15] és átrendezési reakciókat [15]. Említésre érdemesek például a szeretlen cseppkémiai reakciók is [16].

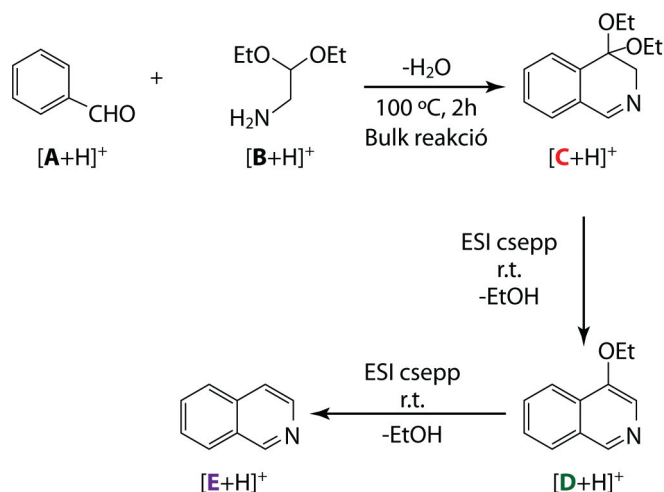
Példaként kiválasztottunk egy szerves kémiában régen közismert reakciót (*Pomerantz–Fritsch*) [17]. Ez a szokásos bulk reakciótérfogatban lényegében izokinolin kétlépéses szintézise benzaldehyd és 2,2-dialkiloxietilénamin sav által segített reakcióval.



2. ábra. Pomerantz–Fritsch-féle cseppszintézishez használt berendezés [3]

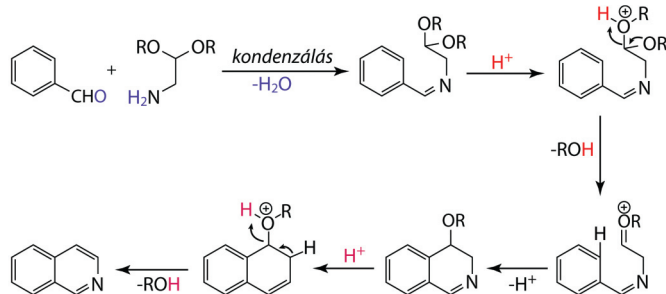
A mikrocsepp-kémiai alkalmazott ESI által oldószercseppekben gyorsított reakcióval hozták létre ezt a szintézist elektrospray-ionizációs cseppekkel tömegspektrométer alkalmazásával (2. ábra) [15]. Az ESI által 1–2 μm-es pozitív ionként képzett benzaldehyd és 2,2-dialkiloxietilénamin-ionként képzett cseppek a Pomerantz–Fritsch-reakcióban erősen savasak, és pH-juk fejlődésük során folyamatosan csökken (ismételt oldószerpárolgás és Coulomb-hasadás a hagyomá-

3. ábra. Pomerantz–Fritsch-féle cseppkémiai szintézis elektrospray által előállított töltött cseppekben [3]





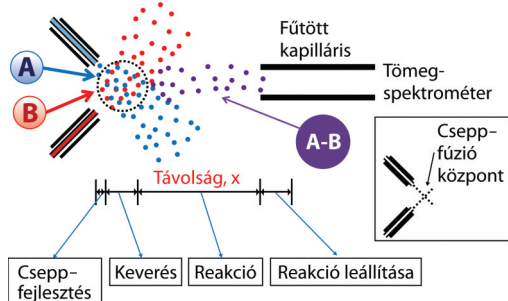
nyos ESI-ben) (3. ábra). Nagy térfogatú oldatban a Pomerantz–Fritsch-szintézis lassú, több lépésben történik, az aldehid és az amin kondenzálódik imin képződésével, nagy savkoncentrációnál (70% kénsav), és lassú: órákig, néha napokig tart (4. ábra). A cseppkémiaiában a Pomerantz–Fritsch-reakció sebességét a bulk oldatban végzett szemben körülbelül egy milliószor gyorsabbnak észlelték.



4. ábra. Pomerantz–Fritsch-féle izokinolinszintézis mechanizmusa bulk térfogatban

Mikrocseppk fúziójának és gyors reakciókinetikájának tömegspektrometriás vizsgálata

Folyadékfázisú μ s sebességű kémiai reakciók kinetikáját gyors folyadékcseppk fúziójának tömegspektrometriás mérésével valósították meg [14]. Ehhez $2 \mu\text{m}$ méretű cseppk áramlatát ütköztették. Az ütközés keresztvezésénél keletkezett ($13 \mu\text{m}$ átmérőjű) folyadékcseppket tömegspektrométer melegített bejárati kapillárisába irányították. A létrejött tömegspektrumot a készülék bejárata és a cseppáramlatok keresztvezésének helye közötti x távolság függvényében ábrázolták (5. ábra). A fuzionált csepp-

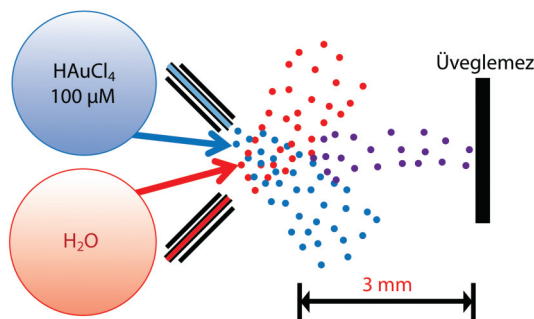


5. ábra. Tömegspektrometriai berendezés fuzionált cseppk reakcióinak tanulmányozására

pek röppályáját nagy sebességű kamerával rögzítették, kimutatva, hogy a cseppk fúziója a körülbelül $500 \mu\text{m}$ átmérőjű körben történt, ami alatt a fuzionált cseppk mérete és sebessége viszonylag állandó volt. Mindezekhez járulékként azt is bizonyították, hogy a fuzionált cseppkben a reakció ténylegesen leállt, amikor a cseppk bejutottak a tömegspektrométer melegített bejárataiba. Ennek megfelelően a reakcióidő x -szel arányos volt és ennek a távolságnak a mérésével a reakciósebesség is meghatározható volt. Mindez bizonyította, hogy a cseppkémia hatásos, és megfelelő fegyver a fuzionált cseppkben lejátszódó reakciók közti termékek μ s-os sebességének mérésére.

Nanoszerkezetek képződése cseppkémiai fúzióval

Mint ahogy a fentiekben már említettük, és azt a teljes cseppkémiai szakirodalomra érvényesnek találtuk, e területen eddig több-



6. ábra. Arany mikroszerkezet kialakítása cseppkémiai fúzióval [16]

nyire bimolekuláris reakciókat vizsgáltak. További cseppkémiai példaként az arany nanoszerkezeti kristályosodását választottuk. Az arany nanoszerkezetek kutatása egyike a nanokémia legfelkapottabb témáinak, adva lévén ezek egyedi tulajdonságai és alkalmazásai, például a kvantumméret-effektusok, felületi plazmonrezonancia, jelentős katalitikus hatás stb. [16]. Arany nanorészecskék (AuNP_s) képződési sebessége általában másodperctől órákig terjedhet. Legtöbb esetben stabilizáló adtak az oldathoz, ezáltal anizotrop nanoszerkezetek jöhetnek létre, mint ahogy nanoszálakban, nanolapokban és nanoprizmákban történik. A gyorsított kristályosodás és az ezt követő nanorészecské-képződés alapvetően különbözik a bimolekuláris reakcióktól, mivel az gyorsított reakciókat és sok száz egyéni species összetömrítődését igényli mikromásodpercek alatt. A cseppkémiai aranynanoszerkezet-szintézist, mint a 6. ábrán látható, két mikrocsepp-áram arany-tetraklorid és nátrium-borohidrid (NaBH_4) fúziójával hajtották végre. A képződött $\sim 7 \mu\text{m}$ átmérőjű cseppk $60 \mu\text{s}$ alatt jöttek létre. Utólag kimutatták, hogy arany nanorészecskék képezhetők mikrocseppkéből redukálószerk nélkül is vízcseppk jelenlétében.

Végszó

Az élő sejtekben lejátszódó kémiai reakciók nagyon gyorsak. Ezért bizonyult rendkívül sokat ígérőnek a cseppkémia, amely aránylag a közelmúltban lehetővé tette a közeledést a biokémiai reakciókinetikához.

IRODALOM

- [1] X. Yan, R. M. Bain, R. G. Cooks, *Angew. Chem., Int. Ed.* (2016) 55, 12960.
- [2] S. Banerjee, E. Gnanaami, X. Yan, R. N. Zare, (2017) 142, 1399.
- [3] J. K. Lee, S. Banerjee, H. G. Nam, R. N. Zare, *Rev. Biophys.* (2015) 48, 437.
- [4] R. M. Bain, C. J. Pulliam, S. T. Ayrton, K. Bain, R. G. Cooks, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (2016) 30, 1875.
- [5] S. Banerjee, R. N. Zare, *Angew. Chem., Int. Ed.* (2015) 54, 14795.
- [6] K. Tsui, S. C. Müller, *Phys. Chem. Lett.* (2012) 3 (8), 977.
- [7] Y. Szu-I, H-J Sheen, J-Tang Yang, *Microfluid. Nanofluid.* (2014) 18, 1534.
- [8] R. M. Bain, C. J. Pulliam, S. A. Raab, R. G. Cooks, *J. Chem. Educ.* (2016) 93, 340.
- [9] M. Wiekliński, C. E. Falcone, B. P. Loren, R. G. Cooks, *European J. Org. Chem.*, 2016.
- [10] T. Jansson, J-H. Lai, J. G. Santiago, R. N. Zare, *J. Am. Chem. Soc.* (2017) 139, 6851.
- [11] S. Kwak, J. Yeo, S. Jung, I. Nam, *Academic Journal of Polymer Science* (2018) 1, 1.
- [12] M. Girod, E. Moyano, D. Campbell, R. G. Cooks, *Chem.Sci.* (2011) 2, 501.
- [13] T. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2012) 51, 11832.
- [14] J. K. Lee, S. Kim, H. G. Nam, R. N. Zare, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112, 3898.
- [15] S. Banerjee, R. N. Zare, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015) 54, 14795.
- [16] J. K. Lee, D. Samanta, M. G. Nan, *Nature Communications* (2018) 9, 1562.
- [17] https://en.wikipedia.org/wiki/Pomerantz%E2%80%93Fritsch_reaction
- [18] A. Fallah-Araghi, M. Kamel, M. Thomas, K. Martin, J-Ch. Baret, *Phys.Rev.Lett.* (2014) 112, 28301.
- [19] L. Meher, A. Kumar, C. Yu-Chie, *Mass Spectrom.* (2017) 6, 57.
- [20] L. Jiangjiang, H. Wang, N. E. Manichke, E. Nicholas, L. Jin-Ming, R. Cooks, R. Graham, O. Zheng, *Anal.Chem.* (2010) 82, 2463.
- [21] S. Mondal, S. Acharya, R. Biswas, B. Bagchi, R. N. Zare, *J.Chem.Phys.* (2018) 148, 244702.
- [22] J. K. Beattie, A. M. Djerdjev, G. G. Warr, *Faraday Disc.* (2008) 141, 31.