

INFLUENCE OF SEED QUALITY ON NUTRITIVE VALUE AND ANTIRADICAL CAPACITY OF COLD PRESSED SUNFLOWER OIL A NAPRAFORGÓMAG MINŐSÉGÉNEK HATÁSA A HIDEGENSAJTOLT NAPRAFORGÓOLAJTÁPÉRTÉKÉRE ÉS SZABADGYÖKFOGÓKAPACITÁSÁRA

TAMARA Đ. PREMOVIĆ, ETELKA B. DIMIĆ, ALEKSANDAR A. TAKAČI, SANJA DIMIĆ

University of Novi Sad, Faculty of Technology, Novi Sad, Serbia

E-mail: tamara.premovic@gmail.com

ABSTRACT

The quality of unrefined edible oils is determined by the quality of raw material and other additional parameters as well. This paper analyzes the effects of different content of impurities and hull in the pressing material on nutritive value, fatty acid composition and content of total tocopherols, phenolic compounds, carotenoids and chlorophylls, as well as antiradical capacity of cold pressed sunflower oil. It was concluded that presence of impurities and presence of hull, especially in the case of their simultaneous presence in the starting material, have extremely negative effect on the content of total tocopherols, which ranged from 525 ± 13 to 603 ± 20 mg/kg in the oil samples. Furthermore, it was established that presence of impurities (from 0 to 10%) and hull (from 0 to 32%) causes increase in content of total phenolic compounds, as well as total carotenoids and chlorophyll in the oil made by cold pressing on a screw press. Hull, especially impurities, present in the starting material for pressing, cause reduction of antiradical capacity of oil, which was confirmed by the values IC_{50} , which ranged from 212.68 to 221.33 mg oil/mg DPPH, and ARP values, which ranged from 4.52 to 4.70×10^{-3} .

Keywords: cold pressed sunflower oil, impurities, hull, nutritive value, antiradical capacity

ÖSSZEFOGLALÁS

A finomítatlan növényolajok minőségét a nyersanyag minősége mellett más egyéb paraméterek is meghatározzák. Ez a cikk elemzi a préselvényben lévő különböző szennyezőanyag tartalmaknak a tápértékre gyakorolt hatását, valamint a hidegensajtolt napraforgóolaj zsírsavösszetételét és össz tokoferoltartalmát és a fenolos összetevő-

ket, karotin- és klorofill származékait, valamint szabadgyökfogó kapacitását. Azt a következtetést vontuk le, hogy a kiindulási anyagban lévő szennyeződések és a héj jelenlétének, különösen együttes jelenlétük esetében, kiemelkedően nagy negatív hatása volt az össz tokoferoltartalomra, amely 525 ± 13 mg/kg-tól 603 ± 13 mg/kg mennyiség volt az olajmintában. Továbbá megállapítottuk, hogy a szennyeződések (0–10%) és a héj (0–32%) jelenléte okozza az össz fenolos komponensek tartalmának, valamint az össz karotinoidok és klorofill származékok tartalmának bekövetkező növekedését a csiga-préssel gyártott hidegensajtolt olajban. A héj, főleg azok a szennyeződések, amelyek a sajtolásra kerülő anyagokban fordulnak elő, az olaj szabadgyökfogó kapacitásának a csökkenését okozzák, amelyet az IC_{50} értékei mutatnak, melynek értéke 212,68 és 221,33 mg olaj/mg DPPH, között változott, az ARP szám pedig $4,52\text{--}4,70 \times 10^{-3}$ érték között ingadozott.

Kulcsszavak: hidegensajtolt napraforgóolaj, szennyező anyag, héj, tápérték, szabadgyökfogó kapacitás

ZUSAMMENFASSUNG

Der Artikel untersucht die Einwirkung der verschiedenen Verunreinigungen in dem Sonnenblumenpressling an den Nährwert, sowie die Fettsäurezusammensetzung des keltgepressten Sonnenblumenöles, den Tocopherolgehalt, die Phenol-Komponenten, die Carotine- und Chlorophyll-Derivate und die freiradikalfassende Kapazität. Es wurde gefunden, dass die Einwirkung der Verunreinigungen und der Schale, besonders ihre gemeinsame Wirkung, an den Tocopherolgehalt sehr negativ war. Die Verunreinigungen (in 0–10% Menge) und Schale (in 0–32%) verursachen Zunahme im Gehalt der Phenolkom-

ponenten, der Carotinoiden, der Chlorophyll-Derivaten. Die freiradikalfassende Kapazität nimmt auch ab.

Schlüsselwörter: kaltgepresstes Sonnenblumenöl, Verschmutzung, Schale, Nährwert, freiradikalfassende Kapazität

INTRODUCTION

One of the basic global issues, which human race is facing presently, and which we witness today, is the question of food, in quantitative sense of the word, as well as qualitative (Kardos et al., 1993). Organic, natural, minimally processed, functional and lately more often called therapeutic food has been in the spotlight of nutritionists, doctors and food producers. No matter how this food is referred to, it has lately become of a high interest to consumers.

Increasing interest in unrefined edible oils is connected to results of numerous studies, which have pointed out positive effects of consuming cold pressed oils on people's health. At the same time, the number of consumers of such oils keeps growing, especially among ill and old people. A special category of these consumers are consumers of macrobiotics, which have lately spread onto younger generation as well (Latta, 1991).

Cold pressed oils are today highly present on the market in almost all regions of the world (Tuberoso et al., 2007) because they completely satisfy requirements of contemporary world trends, concerning production process, quality and range of products, as well as requirements of consumers. In comparison to refined oils, cold pressed oils have higher nutritive value because they are richer in numerous minor natural ingredients necessary for normal body functions, maintenance of health and prevention of certain illnesses (Hancock and Dock, 1995). In connection to that, sunflower oil is recognized as oil having an exceptional nutritive value, one of those more frequently used in Europe, but also in the whole world (Sakurai and Pokorný, 2003).

Nutritive value, as an important quality aspect of cold pressed oil, is primarily conditioned by the composition of fatty acids and minor components in oil (Fernandez – Martinez et al., 2007).

The dominating ingredient of standard sunflower oil is linoleic acid, with 60% in the total content of fatty acids. After that comes oleic acid, then saturated fatty acids - palmitic and stearic acids, which together make up 8-10%, while other fatty acids are only present in traces (Raß et al., 2008). Linoleic acid as the most important member of the ω -6 fatty acids belongs to the essential fatty acids, which cannot be synthesized in human bodies. Linoleic acid decreased LDL-cholesterol and plasma triacylglycerols (Kris – Etherton et al., 2004), and from it, body can also make conjugated linoleic acid (CLA), which is associated with a wide range of positive health benefits. From a nutritional point of view, saturated fatty acids, especially palmitic acid, are regarded as undesirable for human consumption because they have a detrimental atherogenic effect, mainly by rising serum cholesterol levels as compared with mono- and polyunsaturated fatty acids (Fernandez – Martinez et al., 2007).

Minor components of oil, from which the most important are: tocopherols, phenolic compounds, carotenoids and chlo-

rophylls (Fernandez – Martinez et al., 2007), neutralize negative effects of free radicals, which cause numerous damages to human body (molecule damages of DNA, proteins and lipids), which cause serious and severe illnesses.

All isomers of tocopherols are present in edible oils (α , β , γ and δ). Due to their high biological value, they significantly increase the nutritive value of vegetable oils. It is well known that among tocopherols, the most important biological antioxidant is α -tocopherol, which was named vitamin E due to its strong vitamin effect *in vivo*. It is liposoluble and therefore α -tocopherol protects cell membranes from damages caused by free radicals. It is recommended for prevention of numerous illnesses: breast cancer, prostate cancer, colon cancer, cataract, arthritis, certain neurological disorders, cardiovascular diseases, etc. It was confirmed that maintenance of health requires daily intake of 12-15 mg of vitamin E, that 1 g of linoleic acid in diet needs to be followed by 0.6 mg of α -tocopherol and that sunflower oil represents its excellent source (Fernandez – Martinez et al., 2007; Pham – Huy et al., 2008; Garcés et al., 2009).

Phenolic compounds are minor components of edible vegetable oils, which participate in risk reduction of many diseases. They have positive effects in cancer prevention (Tuberoso et al., 2007), they reduce inflammation in tissues, and they also show strong antimicrobial activity (Planta Medica, 2007). The importance of phenolic compounds from nutritive perspective is confirmed by the facts that the beneficial effects of a diet rich in unprocessed vegetable oil (sunflower, pumpkin, olive) may be defined exactly by the unique antioxidant properties of its phenolic compounds (Okogeri and Tasioula Margari, 2002).

Carotenoids and chlorophylls are oil pigments, which have received more attention in recent years, as valuable nutrients of vegetable oil, because it was confirmed that they have major effect not only to forming of oil colour, but that they also perform different functions, having a positive effect on people's health (Giufrida et al., 2007). Results of many studies show that β -carotene reduces the risk of certain types of cancer, and that it has positive effects in prevention of coronary heart diseases and degenerative eye pathology (Van Poppel and Goldbohm, 1995; Kohlmeier and Hastings, 1995). It is also well-known that α - and β -carotenes, especially β -carotene, also have important provitamin function, and that, apart from provitamin and antioxidant functions, they also have other biological functions in human body: the function of cellular "communication", improvement of immune system, protection of UV light, etc. (Tuberoso et al., 2007; Pham – Huy et al., 2008). It is believed that a positive effect of chlorophylls to people's health is performed by their antioxidant activity (Moure et al., 2001; Lanfer – Marquez et al., 2005). The importance of chlorophyll and its derivatives is seen through their antimutagenic activity (Ferruzzi et al., 2002).

It is well known that the quality of unrefined edible oils is primarily determined by a choice and quality of raw material (Matthäus and Brühl, 2008), although other parameters also have certain effects. Impurities and hull have especially important effect on the quality of cold pressed oil, provided they are present (Raß et al., 2008). Since cold pressed sunflower oil is widely present on the market, whereby the nutritive value and

antiradical capacity of oil are interconnected and extremely important, this paper analyzes nutritive value and antiradical capacity of cold pressed sunflower oil, depending on presence of different content of impurities and hull in the starting material for pressing.

Materials and methods

Materials. The investigation was carried out on five samples of cold pressed oil prepared by pressing domestic sunflower hybrids. Samples of sunflower seed were product of conventional cultivation, and before processing were stored under the conditions of low temperature and good ventilation for 30 days. The oils were produced by pressing pure hulled kernel and hulled kernel with the addition of certain amounts of impurities and hull according to the following experimental plan:

- Oil sample 1: pure kernel with 0% impurities and 16% hull,
 2: pure kernel with 5% impurities and 0% hull,
 3: pure kernel with 5% impurities and 32% hull,
 4: pure kernel with 10% impurities and 16% hull, and
 5: pure kernel with 0% impurities and 0% hull.

Impurities consisted of usual admixtures, mainly of organic origin and fatty dust present in the seed mass. Their basic quality characteristics along with those of pure kernel are given in Table 1.

Table 1. Basic quality characteristics of sunflower kernel and impurities

Parameter	Pure kernel	Impurities
Moisture content (%)	6.90 ± 0.08	11.01 ± 0.11
Acid value* (mgKOH/g)	0.54 ± 0.01	38.75 ± 0.13
Peroxide value* (mmol/kg)	0.27 ± 0.01	15.72 ± 0.80
<i>p</i> -Anisidine value*	0.00 ± 0.00	32.76 ± 0.60

*quality parameters related to oil obtained by cold solvent extraction

Each of the samples of the above composition was pressed in duplicate using each time 5 kg of the material. The pressing was performed on a screw press (Anton Fries, Germany), capacity of 6–9 kg h⁻¹, at the rotation speed of 30–45 rpm. The temperature of the oils at the press outlet was 55–60 °C. The pressed oils were kept at room temperature (20–25 °C) for 24 hours for sedimentation of residues, then the upper layer was decanted and filtered through ordinary laboratory filter paper. To their analysis, the oil samples were stored in glass bottles at 4 °C.

Methods

Nutritive value of oil was defined by determination of fatty acid composition (% m/m) (using gas chromatograph on a filled column, JUS E.K.8.039: 1990), as well as determination of total content of tocopherols (mg/kg) (Dimić and Turkulov, 2000), phenolic compounds-as gallic acid (mg/kg) (Haiyan et al., 2007), carotenoids (as β-carotene) and chlorophyll (mg/kg) (Wolff, 1968).

Antiradical oil capacity was determined by DPPH method, and the ability of free radicals binding was expressed through value IC₅₀ (mg oil/mg DPPH radicals). Value IC₅₀ is the amount

of oil needed to decrease the initial DPPH concentration by 50% (Martinez and Maestri, 2008). Antiradical power-ARP was determined by calculation: ARP=1/IC₅₀ (Suja et al., 2005).

All reagents used were of analytical grade (Merck, Germany).

Statistics. The experimental values were expressed as the means of four determinations (two oil samples with two replications). Statistical analysis was performed using the Statistica 8 software package. Statistical differences between the oil samples were estimated by applying two – way ANOVA and using the Tukey test at a significance level of 5% (*p*<0.05).

Results and discussion

Content of different fatty acids is shown in Table 2. Four fatty acids: palmitic, stearic, oleic and linoleic make up around 98% in fatty acids present in the samples. The dominant acid is linoleic, which ranges from 55.61 to 57.40%. Oleic acid is second, ranging from 31.19 to 32.92%, while palmitic and stearic together make up from 9.52 to 10.02%, that is from 84.47 to 86.52% of total unsaturated fatty acids in the samples. The values, which resulted from the analysis, comply with the legal framework (Codex stan, 1999; The Book of Rules, 2006), and they are in accordance with the data from literature (Friedt et al., 1994; Perretti et al., 2004; Vidrih et al., 2010).

By comparison of results of the analysis, it was noticed that presence of impurities (5–10%) and hull (16–32%) causes the increase of linoleic and palmitic, and decrease of oleic acid in cold pressed oils. However, differences are not relevant.

Table 2. Fatty acid composition of cold pressed sunflower oil samples

Fatty acids (% w/w)	Oil sample		
	3	4	5
C 14:0	0.05±0.00	0.03±0.01	0.04±0.00
C 16:0	5.96±0.01	5.91±0.02	5.44±0.11
C 16:1	0.03±0.01	0.04±0.00	0.05±0.01
C 18:0	3.80±0.01	4.11±0.01	4.08±0.05
C 18:1	31.19±0.02	32.00±0.01	32.92±0.26
C 18:2	57.40±0.02	55.94±0.00	55.61±0.33
C 18:3	0.04±0.00	0.16±0.00	0.14±0.01
C 20:0	0.17±0.02	0.19±0.01	0.19±0.00
C 22:0	0.95±0.01	1.06±0.03	1.05±0.01
C 24:0	0.35±0.01	0.50±0.01	0.49±0.04
Saturated fatty acids SFA	11.28±0.01	11.80±0.01	11.27±0.09
Monounsaturated fatty acids MUFA	31.22±0.03	32.03±0.06	32.92±0.25
Polyunsaturated fatty acids PUFA	57.44±0.02	56.10±0.04	55.77±0.34
Ratio PUFA/SFA	5.09	4.75	4.95

Data are reported as means ± SD (*n* = 4)

Tocopherols are important natural antioxidants of vegetable oils (Kamal – Eldin and Andersson, 1997). Total content of tocopherols in oil samples (Table 3) ranges from 525±13.00 mg/kg (Sample 3) to 603±20.00 mg/kg (Sample 5), which is in accordance with values prescribed by law (Codex stan, 1999; The Book of Rules, 2006), but it is lower than data from literature for unrefined sunflower oils: De Leonardis et al. (2001) give the value of 1009 mg/kg, Yoshida et al. (2002) around 730 mg/kg, and Tuberoso et al. (2007) 634.4 mg/kg.

Total content of tocopherols in refined sunflower oil ranges from 459.24 to 698 mg/kg of oil (Kamal – Eldin and Anderson, 1997; Giacomelli et al., 2006; Vidrih et al., 2010).

By statistical analysis of results, it was noticed that there were significant differences in the samples. It was concluded that the presence of hull (16% - Sample 1) did not have significant negative effect (^a), i.e. that it has the same negative effect on the total tocopherols (^b) as impurities (5% - Sample 2) (^b), as well as the simultaneous presence of maximal amount of impurities (10%) and hull of 16% (Sample 4) (^b) in the material for pressing. The simultaneous presence of impurities (5–10%) and hull (16–32 %) (Samples 3 and 4), showed the same relevant (^c), and at the same time the most negative effect on total tocopherols in the sampled oils.

Unrefined sunflower oils are relatively poor in phenolic compounds because, during cold pressing, they mainly remain in the oil press cake (De Leonardis et al., 2003). Total content of phenolic compounds in the sampled oils, shown in Table 3, ranged from 3.06±0.33 to 16.16±0.31 mg/kg, which is a bigger range between values if compared to results from available literature, De Leonardis et al. (2001) indicate the value of 10 mg/kg, and Siger et al. (2008) value of 12 mg/kg.

By analysis of total content of phenolic compounds, it was noticed that there were statistical significant differences ($p < 0.05$) in the oil samples. The presence of hull in the material for pressing did not have any major effect on the content of phenols, while the presence of impurities had very important and positive effect, since it normally increases the content of phenols in oil. The lowest content of phenolic compounds was measured in the oil made by pressing of pure kernel (3.06±0.33 mg/kg – Sample 5), and the highest in the sample with maximal content of impurities of 10% and 16% of hull (16.16±0.31 mg/kg – Sample 4). A very important effect of higher content of impurities in the material for pressing on increase of phenols was predictable, since impurities themselves have certain content of phenolic compounds, 4.23±0.94 mg/kg.

A positive effect of hull on total content of phenolic compounds was also described in the literature (De Leonardis et al., 2005).

Table 3. Content of minor nutritive compounds of cold pressed sunflower oils

Oil sample	Tocopherols (mg/kg)	Phenolic compounds (mg/kg)	Carotenoids (mg/kg)	Chlorophylls (mg/kg)
1	589±6 ^b	3.75±0.67 ^a	8.77±0.05 ^a	0.00±0.00 ^a
2	564±9 ^b	8.19±0.03 ^b	8.10±0.04 ^a	0.21±0.01 ^b
3	525±13 ^c	11.52±0.37 ^c	14.43±0.05 ^b	0.50±0.00 ^c
4	552±18 ^b	16.16±0.31 ^d	15.30±0.05 ^b	1.21±0.01 ^d
5	603±20 ^a	3.06±0.33 ^a	6.52±0.02 ^a	0.00±0.00 ^a

Data are reported as means ± SD ($n = 4$)

Different superscript letters ^{a, b, c, d} within columns indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) among oil samples

What effect of different content of impurities and hull in the material for pressing had on the total content of carotenoids in oil can also be seen in Table 3. The samples showed content of carotenoids, in the form of β -carotene, which ranged from 6.52±0.02 (Sample 5) to 15.30±0.05 mg/kg (Sample 4). This total content of carotenoids is higher than results from the literature, which range from 2–11.31 mg/kg (Dimić and Turkulov, 2000; Premović et al., 2010). By statistical analysis of carotenoids content, it was established that impurities alone and hull alone didn't have significant effect on carotenoids content, which is different from the simultaneous presence of impurities (5–10%) and hull (16–32%), which caused significant increase of total content of carotenoids in the samples.

Total content of chlorophylls in the samples of cold pressed sunflower oil reached the highest value of 1.21 mg/kg (Table 3), which represents significantly lower value in comparison to results of Tuberioso et al. (2007), who published the results of 2.3 mg/kg. Samples 1 and 5 contained total chlorophylls in traces, Sample 2 had somewhat higher content (0.21±0.01 mg/kg), while the highest total content of chlorophylls was found in Sample 3 (0.50±0.01 mg/kg) and Sample 4 (1.21±0.01 mg/kg). By analysis of results of chlorophyll content, it was found that there were significant differences ($p < 0.05$) of Samples 1 and 5 (^a), which were made by pressing of kernel which did not contain impurities, in comparison to Sample 2 (^b) with 5% of impurities, as well as Sample 3 (^c) and Sample 4 (^d) which had simultaneous presence of both impurities (5–10%) and hull (16–32%). The effect of impurities (5–10%) and hull (16–32%) on total content of chlorophyll of cold pressed sunflower oil corresponds to the data in the literature (Premović et al., 2010).

Higher content of chlorophyll is mainly present in unrefined, especially virgin olive oil, with the value of 31.97 mg/kg (Giuffrida et al., 2007), while in virgin rape oil they range from 22 to even 118 mg/kg (Matthäus and Brühl, 2008).

DPPH values of the samples are shown as dependent on time function, Figure 1 and 2, while ability of free radicals binding is expressed through IC₅₀ and ARP (Table 4).

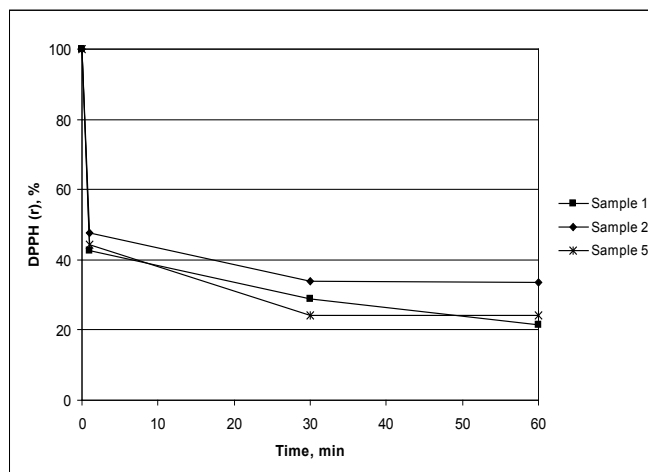


Figure 1. Changes of DPPH_r values of cold pressed sunflower oils depending on time (Samples 1, 2 and 5)

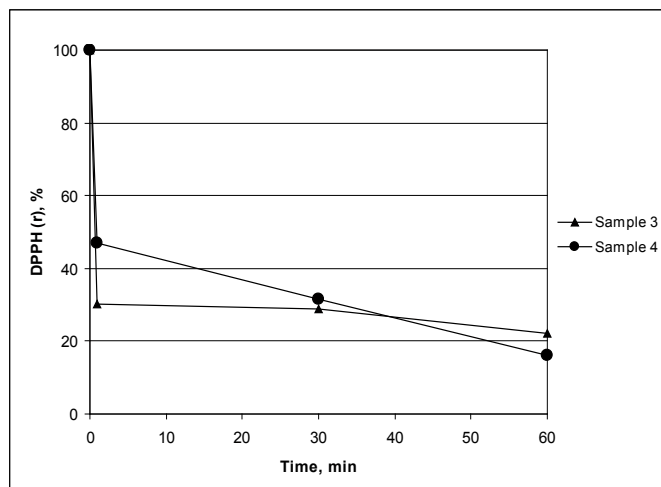


Figure 2. Changes of DPPH_r values of cold pressed sunflower oils depending on time (Samples 3 and 4)

Oil samples showed IC₅₀ values which ranged from 212.68 to 221.33 mg oil/mg DPPH_r, while ARP values ranged from 4.52 to 4.70×10⁻³. By analysis of IC₅₀ values results, it was found that there were no significantly important differences ($p < 0.05$) in oil samples, but on the other hand, it was concluded that separate, as well as simultaneous presence of impurities and hull in the starting material for pressing had negative effect on antiradical capacity of oil. Samples 5 and 1 had the lowest values of IC₅₀ of 212.68±7.56 and 215.21±4.99 mg oil/mg DPPH_r, respectively, i.e. those samples which were made by pressing of material without impurities. The highest IC₅₀ value of 221.33±6.94 was found in Sample 2 with 5% of impurities.

Table 4. Antiradical capacity of cold pressed sunflower oils

Oil sample	IC ₅₀ (mg oil/mg DPPH _r)	ARP × 10 ⁻³
1	215.21±4.99 ^a	4.65
2	221.33±6.94 ^a	4.52
3	220.82±0.84 ^a	4.53
4	215.52±5.78 ^a	4.64
5	212.68±7.56 ^a	4.70

Data are reported as means ± SD ($n = 4$)

The same superscript letter^a within a column indicates no statistically significant difference ($p < 0.05$) among oil samples

The antiradical capacity of oil was mainly influenced by polyunsaturated fatty acids in oils and tocopherols content, and that was confirmed by correlation coefficient of IC₅₀ values and content of polyunsaturated fatty acids ($R^2 = 0.97$) (Table 2 and 4) and IC₅₀ and content of total tocopherols ($R^2 = 0.52$) (Table 3 and 4) the samples. These correlation coefficients correspond to the data from Tuberoso et al. (2007).

Variability and anomalies of the correlation between the antioxidant activity and the composition of other, from nutritive aspect, significant minor components of the oilseeds could be predicted, and could be attributed to the differences in the

phenols contents, carotenoids and chlorophylls of the oils and their mutual interactions (Tuberoso et al., 2007).

IC₅₀ values of cold pressed oils which originate from different raw material are also different, and by antiradical capacity, the following oils distinguish themselves from others: hemp oil (IC₅₀=8.7 μg), pumpkin oil (IC₅₀=8.8 μg) and rape oil (IC₅₀=9.7 μg) (Siger et al., 2008).

Conclusion

It can be concluded that presence of impurities (5–10%) and hull (16–32%) in the starting material for pressing causes some increase of linoleic and palmitic acid, and decrease of oleic acid in unrefined sunflower oil. Furthermore, simultaneous presence of impurities and hull has an extremely negative effect on content of total tocopherols. Also, higher content of impurities and hull in the starting material for pressing cause increase of content of total phenolic compounds, carotenoids and chlorophyll in oil made by cold pressing on a screw press.

The results of these researches show that separate, as well as simultaneous presence of impurities and hull have negative effects in the antiradical capacity of oil, with the effect of impurities being highly important.

Acknowledgements: The authors acknowledge the financial support of the Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Project: TR 31014).

REFERENCES

- [1] Codex stan (1999), Codex standard for named vegetable oils, Codex stan 210–1999.
- [2] De Leonardis A., V. Macciola, M. De Felice, Chemical and commercial characteristic of cold pressed sunflower seed oils, Italian Food and Beverage Technology, 25 (2001) 46–52.
- [3] De Leonardis A., V. Macciola, A. Di Rocco, Oxidative stabilization of cold-pressed sunflower oil using phenolic compounds of the same seeds, Journal of the Science of Food and Agriculture, 83 (2003) 523–528.
- [4] De Leonardis A., V. Macciola, N. Di Domenico, A first pilot study to produce a food antioxidant from sunflower seed shells (*Helianthus annuus*), European Journal of Lipid Science and Technology, 107 (2005) 220–227.
- [5] Dimić E., J. Turkulov, Kontrola kvaliteta u tehnologiji jestivih ulja, Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Novi Sad (2000) pp. 27.
- [6] Fernandez – Martinez J., M.B. Perez – Vich, L. Velasco, J. Dominguez, Breeding for specialty oil types in sunflower, Helia, 30 (46) (2007) 75–84.
- [7] Ferruzzi M. G., V. Böhm, P.D. Courtney, S.J. Schwartz, Antioxidant and antimutagenic activity of dietary chlorophyll derivatives determined by radical scavenging and bacterial reverse mutagenesis assays, Journal of Food Science, 67 (7) (2002) 2589–2595.
- [8] Friedt W., M. Ganssmann, M. Korell, Improvement of sunflower oil quality, Proc of EUCARPIA – Symposium on Breeding of Oil and Protein Crops, Albena, Bulgaria (1994) pp. 1–30.
- [9] Garcés R., E. Martínez – Force, J.J. Salas, M. Venegas – Calerón, Current advances in sunflower oil and its applications, Lipid Technology 21 (4) (2009) 79–82.
- [10] Giacomelli L.M., M. Mattea, C.D. Ceballos, Analysis and Characterization of Edible Oils by Chemometric Methods, Journal of the American Oil Chemists' Society, 83 (4) (2006) 303–308.
- [11] Giuffrida D., F. Salvo, A. Salvo, L. La Pera, G. Dugo, Pigments composition in monovarietal virgin olive oils from various sicilian olive varieties, Food Chemistry, 101 (2007) 833–837.
- [12] Haiyan Z., Jr. D.R. Bedgood, A.G. Bishop, P.D. Prenzler, K. Robards, Endogenous biophenol, fatty acid and volatile profiles of selected oils, Food Chemistry, 100 (2007) 1544–1551.

- [13] *Hancock J.N.S., G. Dock*, A look at processing speciality oils, *International News on Fats, Oils and Related Materials*, 6 (1995) 812–817.
- [14] *Kamal – Eldin A., R. Andersson*, Amultivariate study of the correlation between tocopherol content and fatty acid composition in different vegetable oils, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 74 (1997) 375–380.
- [15] *Kardos G., M. Vinkler, P. Biacs*, A natur (termeszeti) ellemiszertermelésre vonatkozó szabályozás néhány kérdéséről, *Olaj, Szappan, Kozmetika* 52 (3) (1993) 100–102.
- [16] *Kohlmeier L., S.B. Hastings*, Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (1995) 1370S–1376S.
- [17] *Kris – Etherton P.M., K.D. Hecker, A.E. Binkoski*, Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health, *Nutrition Reviews*, 62 (2004) 414–426.
- [18] *Lanfer – Marquez U.M., R.M.C. Barros, P. Sinnecker*, Antioxidant activity of chlorophylls and their derivatives, *Food Research International*, 38 (2005) 885–891.
- [19] *Latta S.*, Gourmet Oils in the 1990s, *International News on Fats, Oils and Related Materials*, 2 (1991) 98–113.
- [20] *Martinez M.L., D.M. Maestri*, Oil chemical variation in walnut genotypes grown in Argentina, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110 (2008) 1183–1189.
- [21] *Matthäus B., L. Brühl*, Why is it so difficult to produce high-quality virgin rapeseed oil for human consumption? *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110 (2008) 611–617.
- [22] *Moure A., J.M. Cruz, D. Franco, J.M. Domínguez, J. Sineiro, H. Domínguez, M.J. Núñez, J.C. Parajó*, Natural antioxidant from residual sources, *Food Chemistry*, 72 (2001) 145–171.
- [23] *Okogeri O., M. Tasioula Margari*, Changes occurring in phenolic compounds and α -tocopherol of virgin olive oil during storage, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (2002) 1077–1080.
- [24] *Perretti G., E. Finotti, S. Adamuccio, R. Della Sera, L. Montanari*, Composition of Organic and Conventionally Produced Sunflower Seed Oil, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 81 (12) (2004) 1119–1123.
- [25] *Pham – Huy L.A., H. He, C. Pham – Huy*, Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, *International Journal of Biomedical Sciences*, 4 (2) (2008) 89–95.
- [26] *Planta Medica*, Book of Abstracts, 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, 2.–7. Szeptember 2007., Graz, Austria, 73, 848–919.
- [27] *Premović T., E. Dimić, A. Takači, R. Romanić*, Influence of impurities and hull content in material for pressing on sensory quality cold-pressed sunflower oil, *Acta Periodica Technologica*, 41 (2010) 69–76.
- [28] *Raß M., C. Schein, B. Matthäus*, Virgin sunflower oil, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110 (2008) 618–624.
- [29] *Sakurai H., J. Pokorný*, The development and application of novel vegetable oils tailor – made for specific human dietary needs, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 105 (2003) 769–778.
- [30] *Siger A., M. Nogala – Kalucka, E. Lampart – Szczapa*, The content and antioxidant activity of phenolic compounds in cold – pressed plant oils, *Journal of Food Lipids*, 15 (2008) 137–149.
- [31] *Suja K.P., A. Jayalekshmy, C. Arumughan*, Antioxidant activity of sesame cake extract, *Food Chemistry*, 91 (2005) 213–219.
- [32] *Tuberoso C.I.G., A. Kowalczyk, E. Sarritzu, P. Cabras*, Determination of antioxidant activity in commercial oilseeds for food use, *Food Chemistry*, 103 (2007) 1494–1501.
- [33] *Van Poppel G., R.A. Goldbohm*, Epidemiologic evidence for beta carotene and cancer prevention, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62 (1995) 1393S–1402S.
- [34] *Vidrih R., S. Vidaković, S. Abramovič*, Biochemical Parameters and Oxidative Resistance to Thermal Treatment of Refined and Unrefined Vegetable Edible Oils, *Czech Journal of Food Sciences*, 28 (2010) 376–384.
- [35] *Wolff J.P.*, Manuel d'analyse des corps gras, Azoulay, Editeur, Paris, (1968) pp. 186–188.
- [36] *Yoshida H., Y. Hirakawa, S. Abea, Y. Mizushima*, The content of tocopherols and oxidative quality of oils prepared from sunflower (*Helianthus annuus* L.) seeds roasted in a microwave oven, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104 (2002) 116–122.

KÉRÉS A SZERZŐKHÖZ!

A közlésre szánt cikkeket Word dokumentumként, 12 pontos betűmérettel kérjük, lehetőleg elektronikus formában eljuttatni a szerkesztőségbe.

A cikkek tartalmát néhány mondatban a cikk elején kérjük összefoglalni, ha lehet magyar, angol és német nyelven.

Kiss Béla, felelős szerkesztő

Fatty acids in Heterocyclic Synthesis

PartXIII: 2-Chloro-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole as a Building Block for Synthesis of S-triazolo[2,4-b]thiadiazole, Benzimidazo[2,1-b]thiadiazole, Thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one as well as Thiadiazol-2-yl (Piperidine, Pyridazine and/or Phthalazine)

Zsírsvak szerepe a heterociklikus szintézisben

XIII. rész: A 2-kloro-5-heptadecil[1,3,4]tridiazolok, mint blokk képzők az S-triazolo[2,4-b]triadiazolo, a benzimidazo[2,1-b]tiadiazolok, a tiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-onok, valamint a tiadiazol-2-il (piperidinek, piridazinok, és/vagy a ftalazinok) szintézisében

M. S. AMINE*, A. A. MAHMOUD, S. K. BADR AND A. S. GOUDA**

Department of Chemistry, Faculty of science, Benha University, Benha, Egypt.

*P.O.:13518. *E-mail: mahsen_amine@yahoo.com ** alaa.mohamed@fsc.bu.edu.eg*

ABSTRACT

Reaction of 2-chloro-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole(3) with acetylhydrazine, o-phenylenediamine, anthranilic acid, and sodium azide produced bridgehead nitrogen compounds(4-7) respectively. While reaction of(3) with piperidine produced (8). When 2-hydrazino-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole (9) was reacted with β -benzoylpropionic acid, β aroylacrylic acid and phthalic anhydride produced 2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl) -6-phenyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one (10), 6-(4-chloro-3-methyl-phenyl)-2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-one (11), and 2-(5-heptadecyl [1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-phthalazine-1,4-dione (12) respectively. The biological activity of the synthesized compounds (including structure-activity relationship (SAR) study) was screened *in vitro* against some bacteria and fungi. Tetracycline was taken as standard antibacterial agent, and Amphotericin B as standard antifungal agents. Some of the synthesized compounds revealed high antibacterial and moderate antifungal activities. Propoxylation of compounds 1,9 and 12 with 3,5,7 moles of propylene oxide produced new class of nonionic surfactants **I(a-c)-III(a-c)** having surface active properties so, it was clear that the tested surfactants can be used in manufacture of dyes, drugs, cosmetics, emulsifiers, pesticides, luminophores for optical applications and many other industries with low toxicity to human being and environment owing to their high solubility and good biodegradability.

Keywords: stearic acid, 2-chlorothiadiazole, hydrazinotiadiazole, thiadiazoloterazole, thiadiazoloquiazoline

ÖSSZEFOGLALÁS

2-kloro-5-heptadecil{1,3,4}tiadiazol(3)-nak acetil-hidrazinnal, o-fenilén-diaminnal, antranilsavval, ill. nátrium-aziddal végrehajtott reakciójával „hidfő”-nitrogén-vegyületeket állítottak elő. Reakció piperidinnel is. A szintetizált vegyületek biológiai aktivitását egyes baktériumok és gombákkal szemben *in vitro* körülmények között ellenőrizték. Baktériumgátló mértékként tetraciklint, gombagátlóként Amphotericin B-t használtak. Egyes szintetizált termékeknek nagy volt a baktériumgátló aktivitása, míg a gombákkal szemben mérsékelt. Egyes vegyületek propoxidálásával a nem ionos felületaktív anyagok új osztályát hozták létre.

Kulcsszavak: sztearinsav, 2-klor-tiadiazol, hidrazin-tiadiazol, tiadiazol-terazol, tia-diazol-quiazolin

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Reaktion von 2-Chloro-5-heptadecyl(1,3,4)Thiadiazole(3) mit Azetyl-Hydrazin, mit o-Phenylen-Diamin, mit Antranilsäure

oder mit Na-Azide „Brückenkopf“ Stickstoffverbindungen wurden hergestellt. Reaktion auch mit Piperidine. Die biologische Aktivität der synthetisierten Verbindungen wurde gegen einzelne Bakterien und auch gegen Pilzen unter *in vitro* Umständen kontrolliert. Tetrazyklin wurde für Bakterienhemmung und Amphotericin B für Pilzhemmung verwendet. Einige synthetisierte Produkte hatten große Bakterienhemmungsaktivität, gegen Pilze aber mäßiger. Durch Propoxidierung einiger Verbindungen hat man eine neue Klasse der nichtionogenen, oberflächenaktiven Substanzen hergestellt.

Schlüsselwörter: Stearinsäure, 2-Chloro-Tiadiazole, Hydrazin-Tiadiazole, Tia-Diazole-Terazole, Tia-Diazole-Quiazoline

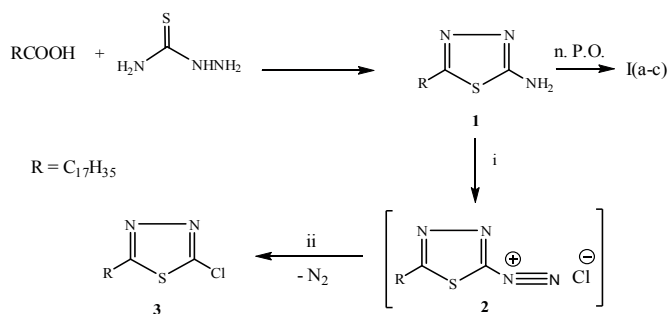
1. Introduction

Development of new effective, cheap and safe drugs for the treatment of diseases is an urgent task. We have selected fatty acids as starting material because they are cheap and known to possess antibacterial [1,2], antifungal [3], pesticidal [4], and anticancer [5] activities. Also, in the recent year, attention has been focused on the synthesis of naturally occurring long alkyl chain substituted heterocycles, and their analogues such as insect juvenile hormone brevioxime [6], also 241D which is one of the rare simple piperidines found in amphibians [7], annonaceous acetogenins from the annonaceae plants, has cytotoxic, antitumoral, pesticidal and immunosuppressive activities [8]. Also, 1,3,4-thiadiazoles are reported as highly anti-inflammatory [9], antibacterial [10], pesticidal, antiparasite property [11], anticancer [12], anticonvulsant agents [13].

2. Chemistry

In continuation to our research program about development of effective, cheap, and safe new biological active heterocycles having alkyl long chain [14-21], herein stearic acid was reacted with thiosemicarbazide in boiling POCl_3 , and produced 2-amino-5-heptadecyl-1,3,4-thiadiazole (1), which was diazotized with sodium nitrite, and HCl/AcOH to produce 5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole-2-diazonium chloride (2). Leaving the diazonium salt (2) for 2 hours, at room temperature, N_2 gas evolved and 2-chloro-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole (3) was obtained after dilution with cold water, in absence of Cu_2Cl_2 this due to electron deficient of carbon atom attached by nitrogen (*cf.*, Scheme I). This chloroderivative was proved to be an

easy access to synthesize some condensed, and non-condensed thiadiazole systems of potential biologically interest [22].

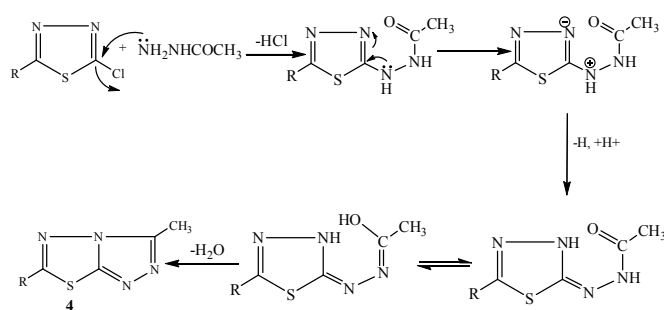


i) $\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{AcOH}$, stirring at $0-5^\circ\text{C}$ 1hr;

ii) Stirring at room temperature 2hrs

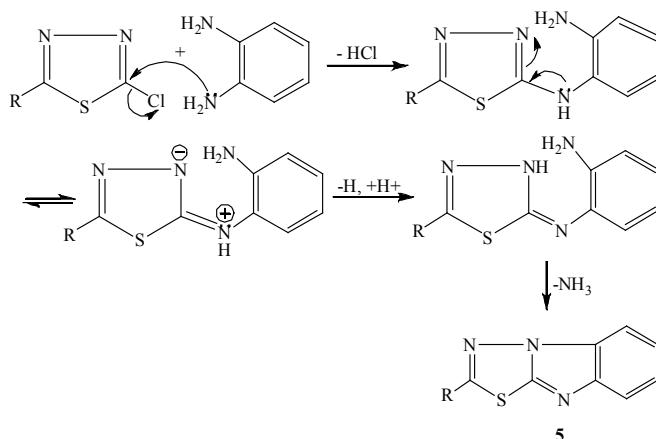
Mass spectrum of (3) showed molecular ion peak (M^+) at $m/z = 358$, (5.49%), 360, (2.26%), followed by ($M^+ - \text{Cl}$) at m/z 's 323, 61.3%), (324, 14.14%), (325, 5.1%), this agreed well with the isotopic abundance for chlorine. Also, the base peak appeared at (m/z 134, 100%), (m/z 136, 64%) due to ($M^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{32}$) of the alkyl chain. Also, IR spectrum devoted any NH 's.

It was reported that [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole [23–24] derivatives possess anti-inflammatory analgesic [25–26], antibacterial, antifungal [27], antiviral [28]. CNS depressant [29], hypocholesteremic [30] and potential anti-tumor agents [31]. Thus, when chlorothiadiazole (3) was reacted with acetyl hydrazine in refluxing n-butanol 6-heptadecyl-3-methyl-[1,2,4]-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazole (4) was obtained. IR spectrum devoted any $\text{C}=\text{O}$ groups, NH 's and OH , mass spectrum provided the molecular ion peak at ($M^+ = 387$, 1.1%). $^1\text{H-NMR}$ showed bands at δ 2.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$ methyl proton), 1.24–1.72 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.87 (t, 3H, terminal CH_3) $^{13}\text{C-NMR}$ indicated an extra two carbons than thiadiazole ring at δ 's 136.5 and 8.9 attributed to the new ring which was formed. The possible mechanism for this reaction may be as follows:



The active anti-tubercular of benzimidazo[2,1-b][1,2,4]thiadiazole [32–33], and the sedative hyponotic, CNS depressant and anticonvulsant activity of the quinazoline nucleus [34–35] have prompted us to synthesize these compounds via simple and convenient method.

Reaction of chlorothiadiazole (3) with o-phenylene diamine in refluxing ethanol, ammonia was evolved, and 2-heptadecyl-benzo-[4,5]-imidazo[2,1-b][1,2,4]-thiadiazole (5) was obtained. The mechanism of the reaction may be proceeded as follows :

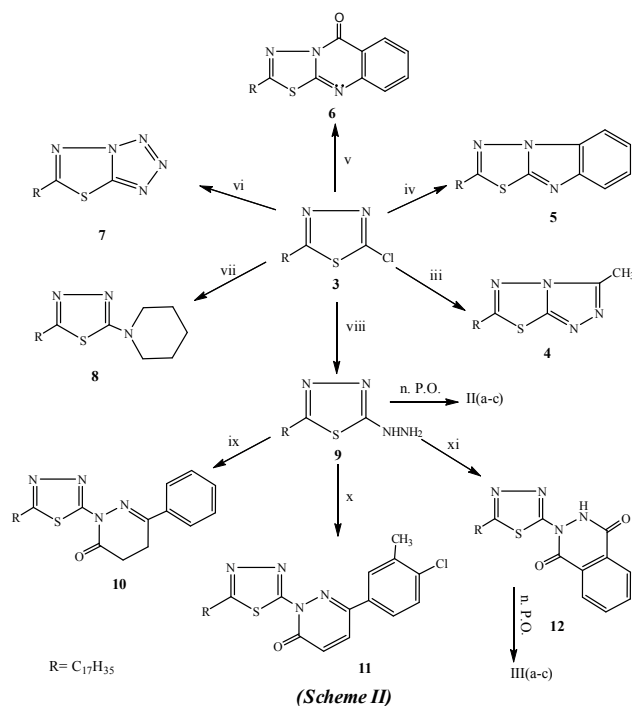


IR spectrum of (5) devoted any NH 's, ^{13}C and $^1\text{H-NMR}$ spectra revealed the aromatic nucleus, and mass spectra showed ion peak at ($M^+ - 2 = 411$, 0.56%), and peaks at ($m/z = 339$, 0.46%) corresponding to ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_4$) which provided the proposed structure. (cf., experimental data).

Also, fusion of anthranilic acid with 2-chlorothiadiazole produced 2-heptadecyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one (6). IR spectrum revealed $\nu \text{C}=\text{O}$ at 1679 cm^{-1} , mass spectra assigned ($M^+ = 441$, 4.33%) and base peak at (93, 100%).

Refluxing chlorothiadiazole (3) with sodium azide in glacial acetic acid produced 6-heptadecyl[1,3,4]thiadiazolo[3,2-d]tetrazole (7). IR spectrum revealed the presence of tetrazole moiety in the region of (1357–1206), and (1098–1011) cm^{-1} assigned to $-\text{N}=\text{N}=\text{N}-$ moiety, mass spectrum showed ($M^+ + 1 = 336$, 1.5%), ($M^+ - \text{N}_3$ at $m/z = 324$, 3.1%).

1-(5-Heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)piperidine (8) was obtained when 2-chlorothiadiazole (3) was refluxed with piperidine in ethanol. Mass spectra showed ion peak at ($M^+ + 3 = 410$, 0.25 %) and the base peak at ($m/z = 84$, 100%) corresponding to piperidyl moiety, (cf., Scheme II).



iii) $\text{CH}_3\text{CONHNH}_2$, n-BuOH reflux 48hr; iv) o-Phenylene-diamine, EtOH, reflux 6hr;

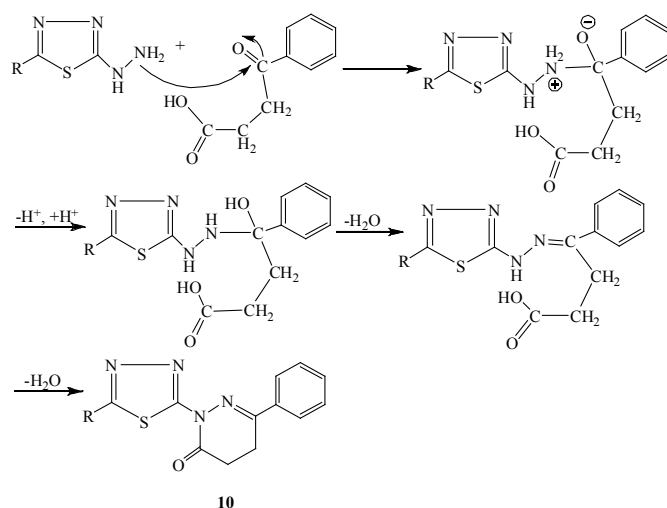
v) Anthranilic, fusion 2hr; vi) Piperidine, EtOH, reflux 7hr; vii) NaN_3 , AcOH, reflux 20hr; viii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, n-BuOH reflux 3hr; ix) 6-benzoylpropionic acid, benzene, piperidine, reflux 5hr; x) 3-[(4-chloro-3-methyl)benzoyl]acrylic acid, benzene, piperidine reflux 5hr; xi) phthalic anhydride, n-BuOH reflux 20hr;

Only few pyridazines, and their benzo derivatives phthalazines have been found in nature, a large number of pyridazine derivatives display important biological and pharmaceutical activities as anticancer [36], anti-inflammatory, antiplatelet [37], antihypertension [38], antibacterial, anti-microbial, pesticidal, herbicidal and influence plant growth. Hydrazinophthalazine derivatives are excellent hypertensive and antihypertensive agent beside it have anti-inflammatory effect.

The versatile 2-chlorothiadiazoole (3) was reacted with hydrazine hydrate and produce 2-hydrazino-5-heptadecyl-[1,3,4]thiadiazole (9) which was proved to be an easy access for synthesizing pyridazine and their benzo derivatives phthalazine.

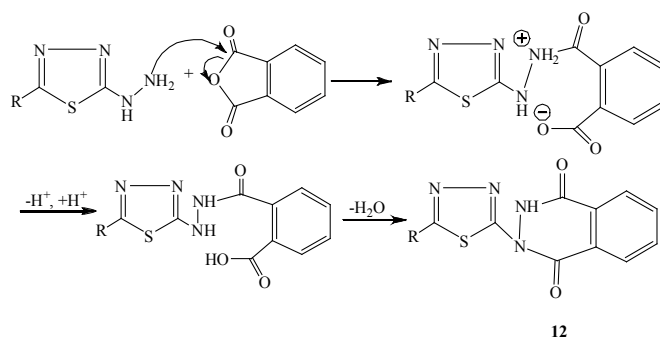
IR spectrum for (9) showed two NH's at $3270, 3106 \text{ cm}^{-1}$, beside mass spectrum which showed molecular ion peak at (354, 0,20%).

β -benzoylpropionic acid and 3-[(4-chloro-3-methyl)benzoyl]acrylic acid were reacted with hydrazino derivatives (9) according to the following mechanism and produced 2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-6-phenyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one (10), 6-(4-chloro-3-methyl-phenyl)-2-(5-heptadecyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-one (11).



IR spectra of compounds (10) and (11) showed carbonyl of azalactone at 1683 and 1682 cm^{-1} , $\nu \text{ C}=\text{N}$ at 1588 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} respectively, addition band appeared at 1548 cm^{-1} for $\nu \text{ C}=\text{C}$ frequencies of pyridazinone (11). All the spectroscopic data's proved the proposed structure (*cf.*, experimental part).

Finally, the benzo pyridazine (phthalazinone derivative) (12) was prepared from the reaction of phthalic anhydride and the hydrazine derivative according to the following pathway:



The chemical structure of compound (12) was confirmed by IR spectra which showed absorption bands at ($3374, 3213 \text{ cm}^{-1}$) due to $\nu_{\text{OH/NH}}$ tautomerism, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$'s centered at 1709 and $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ at 1593 cm^{-1} .

^1H -NMR spectrum ($\text{DMSO}-d_6$), showed signals at $\delta = 8.46$ (s, 1H, NH exchangeable by D_2O), $6.39\text{--}7.70$ (m, 4H, ArH), $1.26\text{--}1.84$ (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), and 0.88 (t, 3H, CH_3 , terminal). All ^{13}C -NMR showed beside the aliphatic side chain and the thiadiazole carbon an aromatic carbons at δ 's 123 (2C), 128 (2C), 132 (2C), and carbonyl carbon at $163, 167$.

3. Antimicrobial activity

Some of the synthesized compounds were screened *in vitro* against some bacteria as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and some fungi as *Aspergillus flavus* and *Candida albicans*. Tetracycline and Amphotericin B were taken as standard for antibacterial and antifungal agents respectively.

The results were tabulated in table (1) and it showed that the samples have high antibacterial and moderate antifungal activities on the tested micro-organisms*.

Table (1): Antimicrobial activity of some synthesized compounds.

Sample	Inhibition zone diameter (mm / mg sample)							
	Escherichia coli (G ⁻)		Staphylococcus aureus (G ⁺)		Aspergillus flavus (Fungus)		Candida albicans (Fungus)	
	MIC	A	MIC	A	MIC	A	MIC	A
Control: DMSO	—	0.0	—	0.0	—	0.0	—	0.0
Standard Tetracycline	200	31	200	30	—	—	—	—
Standard Amphotericin B	—	—	—	—	200	16	200	19
1	100	14	200	15	400	0.0	400	0.0
3	200	12	200	13	400	0.0	400	0.0
4	200	16	100	12	400	0.0	200	12
6	100	12	200	14	200	15	400	0.0
7	400	0.0	400	0.0	100	10	200	13
8	400	21	200	13	400	0.0	400	0.0
9	200	12	200	12	400	0.0	400	0.0
10	200	14	100	10	200	13	200	15
12	100	12	200	15	400	0.0	400	0.0

A = Antimicrobial activity of tested compounds; MIC = Minimum inhibitory concentration; 0.0, not active; $A < 7 \text{ mm}$, slightly active; $A < 15 \text{ mm}$, moderately active; $A < 20 \text{ mm}$, highly active.

* Antibacterial and antifungal activity was carried out in Micro Analytical Center, faculty of science, Cairo University using a modified Kirby-Bauer disc diffusion method (Bauer, et al., 1966) and (Pfaller, et al., 1988).

Structure-activity relationship (SAR) of some synthesized thiadiazole derivatives.

As a part of our study about the effect of the synthesized thiadiazole derivatives on the microbes (bacteria & fungi), Structure-activity relationships (SAR) study is performed.

Herein, we focused on the effect of a certain substituent on the biological activity of the 2-aminothiadiazole (**1**). Also, the effect of construction of other heterocyclic ring condensed to the thiadiazole ring on the biological activity. Two bacteria strains [*Escherichia coli* (gram-negative) & *Staphylococcus aureus* (gram-positive)] and two fungi strains (*Aspergillus flavus* & *Candida albicans*) were selected to study such effects.

2-Amino-5-heptadecyl-1,3,4-thiadiazole (**1**) showed high activity against both bacteria strains (gram +ve & gram -ve), but it exhibits no activity against fungi.

Replacement of the amino group in the starting material by chlorine atom in compound (**3**) decreased slightly the activity against bacteria. The same effect was observed when chlorine has been replaced by hydrazino group in compound (**9**).

Triazolo[3,4-*b*]thiadiazole [39] compound (**4**) and thiadiazolo[2,3-*b*]-quinazoline [40] compound (**6**) showed similar activity against bacteria if compared to both chloro-thiadiazole compound (**3**) or aminothiadiazole compound (**1**), but they exhibited good activity against fungi; compound (**4**) against *Candida albicans* & compound (**6**) against *Aspergillus flavus*.

Although, the thiadiazolo[3,2-*d*]tetrazole compound (**7**) has no antibacterial activity, it showed good activity against both fungi (*Aspergillus flavus* & *Candida albicans*). Also, thiadiazolylypyridazine compound (**10**) is considered to be the most active compound in this series as it has good to very good activity against both bacteria & fungi strains.

4. Nonionic surfactants from some synthesized compounds

Propoxylation of any active hydrogen atom in the prepared compounds with 3,5,7 moles of propylene oxide produced molecules having surface properties as surface and interfacial tension, cloud point, wetting, emulsification properties, and foaming. These were investigated systematically under neutral conditions, in aqueous solution in order to evaluate the possible application of these products in the different industrial fields and were depicted in (Table 2). Actually, surface and interfacial tension was increased with increasing number of propylene oxide units per molecule. All the propoxylated compounds **I(a-c)**-**III(a-c)** showed high cloud points which gave performance in hot water, and generally, it was increased with increasing the number of propoxy group per starting hydrophobic molecule, this may be due to the strong hydrogen bonds formed. Also, the synthesized surfactants were efficient wetting agents and the emulsion stability was decreased with increasing number of propylene oxide units, i.e. these nonionic surfactants may be used as good emulsifying agents in various fields of applications such as in pesticides and cosmetic formulations.

The structure of the synthesized surfactants was confirmed via IR [41] and ¹H-NMR spectra. IR-spectra showed a broad band in the region of (3500–2500) cm⁻¹ (νOH) and two other bands in regions of (1100–1000) and (950–900) cm⁻¹ for (νC–O–C ether linkage of polypropoxy chain) besides the original bands of these compounds. ¹H-NMR spectra showed the protons of the propyleneoxy groups which appeared as broad multiple signals in the region of (3.2–3.7) ppm in addition to other signals of these compounds.

Table (2): Surface properties of some synthesized surfactants.

Compd.	No of moles	Surface Tension (dyne/cm) 0.1 wt%	Interfacial Tension (dyne/cm) 0.1 wt%	Cloud Point °C 1.0 wt%	Wetting Time (Sec) 0.1 wt%	Emulsion Stability (min) 20 mmole	Foam Height (mm) 1.0 wt%
I(a-c)	3	31	10	85	50	44	60
	5	32	12	90	46	42	80
	7	34	14	>100	40	38	100
II(a-c)	3	32	11	81	46	44	70
	5	35	12	92	34	39	100
	7	37	14	>100	30	36	120
III(a-c)	3	33	10	91	45	52	80
	5	35	11	97	36	47	110
	7	38	12	>100	33	42	130

5. Biodegradability of the synthesized surfactants

Biodegradation die-away test in river water give good or excellent results (Table 3). In the river-die away test, the amount of surfactant present in river water was determined at certain time intervals. Measurements of surface tension or foaming properties can be used if no indication of the extent of degradation can be obtained for the compounds which have lost. The results of biodegradation reflected that; the biodegradability was decreased with increasing of the number of propylene oxide units. Also the results showed that in the first day (40–50%) from the surfactants was biodegradable, after that they were decreased (15–20%) until the 6th day it died away which means that these compounds are safe for human beings as well as environments, so it can be used in the manufacture of drugs, pesticides, emulsifiers, cosmetics, textiles and dyes,.....etc.

Table (3): Biodegradability of the thiadiazole surfactants.

Compd.	No of moles	1 st Day	2 nd day	3 rd Day	4 th Day	5 th day	6 th day	7 th day
I(a-c)	3	53	66	75	85	95	-	-
	5	48	60	68	78	91	-	-
	7	45	50	62	74	83	93	-
II(a-c)	3	46	57	67	75	82	87	-
	5	43	51	58	69	77	84	-
	7	40	50	56	67	72	82	88
III(a-c)	3	50	60	77	84	94	-	-
	5	45	54	68	71	84	91	-
	7	41	52	65	67	80	88	-

6. Experimental Protocols

The structural assignments of new compounds were based on their elemental analysis and spectral data (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Mass spectra).

All melting points were uncorrected and determined by the open capillary method using Gallen Kamp melting point apparatus.

IR-Spectra (KBr disk) of the synthesized compounds are recorded on FT/IR-BRUKER, Vector 22 (Germany), JASCO FT/IR-4100 (Japan), and JASCO FT/IR-460+ (Japan). ^1H - and ^{13}C -NMR spectra are recorded in deuterated chloroform (CDCl_3) or dimethylsulphoxide ($\text{DMSO}-d_6$) as a solvent on a Varian Mercury VXR-300 spectrometer (300 MHz for ^1H -NMR and 75 MHz for ^{13}C -NMR) using TMS as internal reference and chemical shifts were expressed in ppm. The mass spectra were recorded on Shimadzu GCMS-QP-1000EX mass spectrophotometer at 70 eV.

Homogeneity of all compounds synthesized was checked by TLC. All the synthesized compounds gave satisfactory elemental analyses. Surface active properties were carried out at department of chemistry, faculty of science, Benha university, Egypt.

Synthesis of 2-amino-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole (1)

It was synthesized according to our procedure [19].

Synthesis of 2-chloro-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole (3)

Compound **1** (0.01 mole) was dissolved in concentrated hydrochloric acid (40 ml) containing (10 ml) glacial acetic acid by warming and the solution was treated with a cold saturated solution of sodium nitrite (0.7 gm) through 1 hr with stirring and cooling at 0–5 °C for 2 hr to form the diazonium salt (**2**). The clear diazonium salt was then stirred at room temperature for further 2 hr. The solid product was separated upon dilution with 50 ml water. The precipitate was filtered, dried, and recrystallized from toluene. Compound **3** was obtained as yellowish orange in 72% yield, M.P. 117–119 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2919, 2849 (aliphatic CH stretching), and 1602 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum (CDCl_3) showed signals at δ : 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.9 (t, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (CDCl_3) shows δ 's at (14.1, 22.7) 28.0, 29.3 (2C), 29.6 (10C), 36.9, 30 for the side chain carbon and δ 's at 168.5, 173 for two $\text{C}=\text{N}$ as the thiadiazole ring; MS m/z [% rel.int.]: 360 ($\text{M}^+ + 2$, 2.2), 358 (5.5), 323 (61.3), 134 (100). Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{S}$: C; 63.56, H; 9.83, N; 7.80, S; 8.93, Cl; 9.88. Found: C; 63.67, H; 9.77, N; 7.87, S; 8.67, Cl; 9.99.

Synthesis of 6-heptadecyl-3-methyl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole (4)

A mixture of **3** (0.01 mole) and acetylhydrazine (0.01 mole) was refluxed in 30 ml of *n*-butanol for 48 hr, concentrated and poured into ice-HCl. The solid product obtained was filtered, dried and recrystallized from *n*-butanol. Compound **4** was obtained as pale brown in 68% yield, M.P. 76–78 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2918, 2850 (aliphatic CH stretching), and 1636 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) showed signals at δ : 2.88 (s, 3H, CH_3 - $\text{C}=\text{N}$, methyl protons), 1.24–1.72 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.87 (t, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) shows δ 's at 9.0, 14.0, 22.7, 28.5, 29.0 (2C), 29.6 (10C), 31.0, 32.9, 136.5, 167.0, and 169.0; MS m/z [% rel.int.]: 378 (M^+ , 1.1), 257 (17.79), 113 (48.2), 100 (100). Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S}$: C; 66.62, H; 10.12, N; 14.80, S; 8.47. Found: C; 66.34, H; 10.21, N; 14.87 S; 8.78.

Synthesis of 2-heptadecylbenzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (5)

A mixture of **3** (0.01 mole) and *o*-phenylenediamine (0.01 mole) was refluxed in 30 ml of ethanol for 6 hr, concentrated, cooled and poured into ice-HCl. The obtained product was filtered, dried and recrystallized from *n*-butanol. Compound **5** was obtained as yellowish orange in 76% yield, M.P. 99–101 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2920, 2852 (aliphatic CH stretching), and 1634 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum (CDCl_3) showed signals at δ : 6.6–7.5 (m, 4H, aromatic CH), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (CDCl_3) shows δ 's at 14.1, 22.7, 28.0, 29.0 (2C), 29.6 (10C), 31.0, 32.0, 112.0, 123.0 (2C), 115.0, 126.0, 139.0, 142.0, and 168.0; MS m/z [% rel.int.]: 411 ($\text{M}^+ - 2$, 0.56), 339 (0.46), 115 (21.12), 57 (100). Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{S}$: C; 72.59, H; 9.50, N; 10.16, S; 7.75. Found: C; 72.77, H; 9.61, N; 10.23, S; 7.56.

Synthesis of 2-heptadecyl-5-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one (6)

A mixture of **3** (0.01 mole) and anthranilic acid (0.01 mole) was heated in an oil bath at 170 °C for 2 hr. The solid product obtained was washed with ethanol, filtered, dried and recrystallized from *n*-butanol. Compound **6** was obtained as dark brown in 66% yield, M.P. 169–171 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3010 (aromatic CH), 2919, 2851 (aliphatic CH stretching), 1679 ($\text{C}=\text{O}$) and 1586 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum (CDCl_3) showed signals at δ : 6.3–7.1 (m, 4H, aromatic CH), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH_3 terminal); ^{13}C -NMR (CDCl_3) shows δ 's at 14.1, 22.7 (2C), 29.0 (2C), 29.6 (10C), 31.9, 36.6, 121.0, 127.0 (3C), 133.0, 146.0, and 158.0 (2C); MS m/z [% rel.int.]: 441 (M^+ , 4.33), 235 (83.50), 115 (73.70), 93 (100). Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{OS}$: C; 70.70, H; 8.90, N; 9.51, S; 7.26. Found: C; 70.81, H; 9.01, N; 9.62, S; 7.53.

Synthesis of 6-heptadecyl[1,3,4]thiadiazolo[3,2-d]tetrazole (7)

A mixture of **3** (0.01 mole) and sodium azide (0.05 mole) was refluxed in acetic acid (30 ml) for 20 hr, concentrated, cooled and poured into 30 ml water. The solid product obtained was filtered, dried and recrystallized from acetic acid. Compound **7** was obtained as yellow in 65% yield, M.P. 115–117 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2919, 2851 (aliphatic CH stretching), (1357–1206), (1098–1011) assigned to $-\text{N}=\text{N}=\text{N}-$ moiety and 1598 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum (CDCl_3) showed signals at δ : 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH_2 of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH_3); MS m/z [% rel.int.]: 366 ($\text{M}^+ + 1$, 1.50), 324 (3.10), 157 (100), 55 (71.40). Anal. Calcd. (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{S}$: C; 62.42, H; 9.65, N; 19.16, S; 8.77. Found: C; 62.56, H; 9.42, N; 19.43, S; 8.66.

Synthesis of 1-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)piperidine (8)

A solution of **3** (0.01 mole) and piperidine (0.01 mole) in 30 ml of ethanol was refluxed for 7 hr. The reaction mixture was concentrated, cooled and poured into ice. The formed solid was filtered, dried and recrystallized from ethanol. Compound **8** was obtained as yellowish brown in 67% yield, M.P. 82–84 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2920, 2851 (aliphatic CH stretching), and 1595 ($\text{C}=\text{N}$ stretching); ^1H -NMR spectrum (CDCl_3)

showed signals at δ : 2.7 (m, 10H, 5CH₂ of piperidyl moiety), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH₂ of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH₃); MS m/z [% rel.int.]: 410 (M⁺ +3, 0.25), 140 (30.57), 84 (100), 55 (67.41). Anal. Calcd. (%) for C₂₄H₄₅N₃S : C; 70.70, H; 11.13, N; 10.31, S; 7.87. Found: C; 70.45, H; 11.23, N; 10.56, S; 7.98.

Synthesis of 2-hydrazino-5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazole (9)

Hydrazine hydrate (0.01 mole) was added to **3** (0.01 mole) in 30 ml of *n*-butanol. The mixture was refluxed for 3 hr, concentrated, cooled and poured into ice-HCl. The obtained product was filtered, dried and recrystallized from *n*-butanol. Compound **9** was obtained as dark yellow in 75 % yield, M.P. 95–97 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3270–3105 (NH's), 2920, 2851 (aliphatic CH stretching), and 1633 (C=N stretching); ¹H-NMR spectrum (CDCl₃) showed signals at δ : 4.1 (s, 2H, NH₂), 2.2 (s, 1H, NH) which disappeared on addition of D₂O, 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH₂ of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH₃); MS m/z [% rel.int.]: 354 (M⁺, 0.20), 115 (80.91), 69 (100), 55 (89.44). Anal. Calcd. (%) for C₁₉H₃₈N₄S : C; 64.36, H; 10.80, N; 15.80, S; 9.04. Found: C; 64.17, H; 10.67, N; 15.89 S; 8.11.

Synthesis of 2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-6-phenyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one (10) and 6-(4-chloro-3-methylphenyl)-2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2H-pyridazin-3-one (11)

To a mixture of **9** (0.01 mole) and β -benzoylpropionic acid or β -[(4-chloro-3-methyl)benzoyl]acrylic acid (0.01 mole) in 30 ml of benzene, few drops of piperidine were added. The reaction mixture was heated under reflux for 5 hr, concentrated and poured on ice-HCl. The solid products were filtered, dried and recrystallized from benzene.

Compound **10** was obtained as pale yellow in 72% yield, M.P. 100–102 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2921, 2852 (aliphatic CH stretching), 1683 (C=O of azalactone) and 1588 (C=N stretching); ¹H-NMR spectrum (CDCl₃) showed signals at δ : 6.4–7.7 (m, 5H, CH aromatic), 2.43 (t, 2H, CH₂-C=O), 2.92 (t, 2H, CH₂-C=N), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH₂ of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃) shows δ 's at 14.1, 22.7, 24.4, 29.0 (3C), 29.6 (10C), 31.0 (2C), 32.4, 128.8 (4C), 131.0, 136.0, 146.0, 168.0 (2C), 173.0; MS m/z [% rel.int.]: 498 (M⁺ +2, 40.0), 206 (33.3), 98 (66.7), 55 (100). Anal. Calcd. (%) for C₂₉H₄₄N₄OS : C; 70.12, H; 8.93, N; 11.28, S; 6.46. Found: C; 70.21, H; 9.02, N; 11.33, S; 6.51.

Compound **11** was obtained as yellowish brown in 69% yield, M.P. 96–98 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2921, 2852 (aliphatic CH stretching), 1683 (C=O of azalactone) and 1588 (C=N stretching); ¹H-NMR spectrum (CDCl₃) showed signals at δ : 7.2–7.8 (m, 5H, CH aromatic), 2.34 (s, 3H, exocyclic CH₃ of aromatic ring), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH₂ of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, terminal CH₃); MS m/z [% rel.int.]: 543 (M⁺, 21.3), 545 (M⁺ +2, 7.87), 115 (41.11), 57 (100), 55 (41.47). Anal. Calcd. (%) for C₃₀H₄₃ClN₄OS : C; 66.33, H; 7.98, N; 10.31, S; 5.90, Cl; 6.53. Found: C; 66.24, H; 8.10, N; 10.22, S; 5.97, Cl; 6.22.

Synthesis of 2-(5-heptadecyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (12)

A solution of **9** (0.01 mole) and phthalic anhydride (0.01 mole) in 30 ml of *n*-butanol was refluxed for 7 hr. The reaction mixture was concentrated, cooled and poured into ice-HCl. The formed solid was filtered off, dried and recrystallized from *n*-butanol. Compound **3** was obtained as brown in 73% yield, M.P. 81–83 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): (3374, 3213) cm⁻¹ due to $\nu_{\text{OH/NH}}$ tautomerism, 2920, 2850 (aliphatic CH stretching), 1709 (C=O's) and 1593 (C=N stretching); ¹H-NMR spectrum (DMSO-d₆) showed signals at δ : 8.46 (s, 1H, NH) which is disappeared on addition of D₂O, 6.39–7.70 (m, 4H, CH aromatic), 1.2–1.6 (m, 32H, 16CH₂ of alkyl chain), 0.88 (t, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) shows δ 's at 14.1, 22.7, 29.0 (3C), 29.6 (10C), 31.0, 32.0, 123.0 (2C), 128.0 (2C), 132.0 (2C), 162.0, 167.0, 169.0, 173.0; MS m/z [% rel.int.]: 484 (M⁺, 22.8), 115 (63.37), 57 (100), 55 (49.44). Anal. Calcd. (%) for C₂₇H₄₀N₄O₂S : C; 66.91, H; 8.32, N; 11.56, S; 6.62. Found: C; 67.01, H; 8.34, N; 11.45, S; 6.55.

Preparation of nonionic surfactants from the synthesized heterocyclic compounds.

Propoxylation (hydroxylation):

The hydrophobe of synthesized compounds containing 0.5% KOH was stirred and heated to 70 °C while passing a slow stream of nitrogen through the system to flush out oxygen. Nitrogen addition was stopped and propylene oxide added drop by drop with continuous stirring and heating under efficient reflux system to retain propylene oxide. The reaction were conducted for different intervals of time ranging from 1–10 hr. the apparatus was then filled with nitrogen, cooled and reaction vessel weighted. The amount of propylene oxide which was reacted and the average degree of propoxylation were determined through the increment in mass of the reaction mixture (increase in weight of the mixture after the addition of propylene oxide is the average amount of propoxylation) [42]. The selected average numbers of moles, *n*, are 3, 5 and 7.

Surface active properties of surfactants

Surface and interfacial tensions [43]

Surface tension and interfacial tension were measured using DU-NOUY tension meter (KRUS type 8451), for various concentration of the synthesized surfactants (0.05 to 10⁻⁶ mole/liter) and at 25 °C

Cloud point

The cloud point, measure as inverse solubility characteristic of nonionic surface active agents, was determined by gradual heating 1 solution in a controlled temperature bath recording the temperature at which the clear or nearly clear solutions become definitely turbid. Cooling the solutions until they become clear again checked the reproducibility of this temperature. [44]

Wetting time

Wetting power of the tested surfactants were determined by immersing a sample of cotton fabric in 1.0 wt aqueous solution of the surfactants and measuring the sinking time in second. [45]

Foaming properties

It was measured by Ross Miles method [46]. The foam production for 1.0 wt solution was measured by the foam height initially produced.

Emulsion stability

The emulsion was prepared from 10 ml of a 20 m mole aqueous solution of surfactant and 5ml of toluene at 40 °C. The emulsifying properties were determined by the time it took for an aqueous volume separating from the layer to reach 9 ml counting from the moment of the cession shaking. [47]

Biodegradability

Samples which were taken daily or more frequently, were filter through filter paper before measuring the surface tension. Surface tension measurements were made periodically (each day) on each sample during the degradation test. [48] Biodegradation percent (D) for each sample was calculated using the following relation.

$$D = [(\gamma_t - \gamma_0) / (\gamma_{bt} - \gamma_0)] \times 100$$

Where γ_t = Surface tension at time t.

γ_0 = Surface tension at time zero (initial S.T).

γ_{bt} = Surface tension of the blank experiment at time t (Without sample)

REFERENCES

- [1] A. Rauf, S. Sharma and S. Gangal, *Chin. Chem. Let.*, 19 (2008) 5.
- [2] A. Rauf and H. Parveen, *Indian J. Chem.*, B 44 (2005) 1273.
- [3] M. W. Y. Khan, F. Ahmed, I. Ahmed and S. M. Osman, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 60 (1983) 949.
- [4] S. M. Ahmed, F. Ahmed and S.M. Osman, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 62 (1985) 1578.
- [5] V. P. Mujeerbur-Rahman, S. Mukhtar, W. H. Ansari and G. Lemiere, *Eur. J. Med. Chem.*, 40 (2005) 173.
- [6] L. Derrick, J. Clive and H. Soleiman, *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 4923.
- [7] S. Ciblat, P. Calinaud, J. Louis and Y. Troin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 (2000) 353.
- [8] H. Tai-Shan, Y. Qian, W. Yu-Lin and W. Yikang, *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 853.
- [9] M. Aamir and S. Kumar, *Acta Pharm.*, 57 (2007) 31.
- [10] M. A. Radwan, E. A. Ragal, N. M. Sabry, and S.M. El-Shenawy, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 3832.
- [11] A. Al-Qahtani, Y. M. Siddiqui and A. A. Bekhit, *J. Saudi Pharm. Soc.*, 16 (2009) 227.
- [12] H. Bayrak, A. Demirbas, S. A. Karaoglu and N. Demirbas, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 1057.
- [13] E. E. Oruc and S. Rallas, *J. Med. Chem.*, 47 (2004) 6760.
- [14] M. S. Amine, A. M. F. Eissa, A. A. Elsayy, A. F. Shaaban, and R. El sayed, *Grasas y Aceites*, 55 (4) (2004) 370.
- [15] M. S. Amine, A. M. F. Eissa, A. A. El Sawy, A. F. Shabaan, and R. El-sayed, *Chemistry, An Indian Journal*, 1 (2003) 313.
- [16] M. S. Amine, A. M. F. Eissa, A. A. Elsayy, A. F. Shaaban and R. El sayed, *OLAJ Szappan Kozmetika*, 53 (3) (2004) 124.
- [17] M. S. Amine, A. A. Aly, and R. El-sayed, *Indian J. Chem.* 45B (2006) 1020.
- [18] M. S. Amine, K. A. Hebash, M. H. M. Ahmed, and A. A. El-Sheikh, *OLAJ Szappan Kozmetika*, 55 (4) (2006) 121.
- [19] M. S. Amine, M. H. M. Ahmed, K. A. Hebash, and A. A. El-Sheikh, *OLAJ Szappan Kozmetika*, 56 (2) (2007) 57.
- [20] M. S. Amine, M. H. M. Ahmed, K. A. Hebash, and A. A. El-Sheikh, *OLAJ Szappan Kozmetika*, 59 (1) (2010) 30.
- [21] M. S. Amine, M. H. M. Ahmed, K. A. Hebash, and A. A. El-Sheikh, *OLAJ Szappan Kozmetika*, 59 (2) (2010) 49.
- [22] M. S. Amine, *Indian J. Chem.*, 37 B (1998) 303.
- [23] V. Mathew, J. Keshavayya and V. Vaidya, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2007) 823.
- [24] R. H. Udipi and S.R. Setty, *J. Heterocycl. Chem.*, 12 (2003) 361.
- [25] M. Amir, H. Kumar and S. Javid, *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (2007) 4505.
- [26] S. Shenone, O. Bruno, A. Ranise, F. Bondavalli, W. Filippeli, G. Fahcone, L. Giordano and M.R. Vitelli, *Bioorg. Med. Chem.*, 9 (2001) 2149.
- [27] N. C. Desai, P. N. Shihora and D. L. Moradia, *Indian J. Chem.*, 46B (2007) 550.
- [28] R. W. Sidwell, R.K. Robins and I.W. Hillyard, *Pharmacol. Ther.*, 6 (1979) 123.
- [29] M. Yusuf, R. A. Khan and B. Ahmed, *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (2008) 8029.
- [30] A. S. Nassar, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2007) 1193.
- [31] D. A. Ibrahim, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 2776.
- [32] A. K. Gadad, M. N. Noolvi and R.V. Karpoomath, *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (2004) 5651.
- [33] G. Kolvai, V. Hegde, I. Khazi and P. Gadad, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 3069.
- [34] V. Jatav, P. Mishra, S. Kashaw and J. P. Stables, *Bioorg. Med. Chem.*, 43 (2008) 1945.
- [35] A. J. Khodair, *J. Heterocycl. Chem.*, 39 (2002) 1153.
- [36] W. A. Malinka, A. Redzicka, and O. Lozach, *Il Farmaco*, 59 (2004) 457.
- [37] G. A. Pinna, M.M.Curzu, G. Cignarella and D. Barlocco, *Eur. J. Med. Chem.*, 29 (1994) 447.
- [38] B. U. W. Maes and G. L. F. Lemièr in " *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", A. Katritzky, 8 (2008) 96.
- [39] G. R. Jadhav, M. V. Shaikh, R. P. Kale, M. R. Shiradkar and C. H. Gill, *Eur. J. Med. Chem.*, 44 (2009) 2930.
- [40] V. N. Britsun, A. N. Esipenko and M. O. Lozinskii, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 42 (2006) 693.
- [41] M. M. H. Ahmed, P. Sallay, I. Rusznak, and L. Farkas, *Tenside Surf. Det.*, 33, (1996) 410.
- [42] A. M. F. Eissa, *Grasas Y Aceites*, 58 (2007) 379.
- [43] J. K. Weil, A. J. Stirton, and M. V. Nunez-Ponzoa, *J. Am. Oil. Soc.*, 43 (1966) 603.
- [44] K. Durham, " *Surface Activity and Detergency*", MacMillan & Co. Ltd., London, (1961).
- [45] C. Z. Draves, and R. Clarkso, *J. Am. Dye Stuff Reporter*, 20 (1931) 201.
- [46] J. Ross and G. D. Milles, *Oil Soap*, 18 (1941) 99.
- [47] M. Sadek and F. M. Ali; *Seifen Ole- Fett-Wachse*, 14 (1984) 406.
- [48] J. Falbe, " *Surfactants for Consumer*", Springer Verlag. Heidelberg, Germany, 4 (1986).

HÍRDESSZEN FOLYÓIRATUNKBAN!

PUT YOUR AD IN OUR PERIODICAL!

WERBEN SIE IN UNSERER ZEITSCHRIFT!

A TRANSZ-REZVERÁTROL ÚJSZERŰ HATÁSMECHANIZMUSÁRÓL A NEW ACTION MECHANISM OF THE TRANS-RESVERATROL

TYIHÁK ERNŐ – KIKÁLY-VÉGHELY ZSUZSA – MÓRICZ M. ÁGNES

MTA Növényvédelmi Kutatóintézet, 1022 Budapest, Herman O. út 15. e-mail: etyih@nki.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A transz-rezveratrol (REZ) természetes, egyedülálló, koncentráció-függő formaldehid (HCHO) mobilizáló, eltávolító, befogó és szállító molekula, s ezek az állítások *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal alátámasztottak. A HCHO befogása és mobilizálása adott biológiai egységből (pl. szövetből) REZ-el (első lépés) kémiai védő hatást jelent. Ez a hatás gyakorlatilag kémiai reakciókat generál. Az endogén HCHO és REZ közötti reakció termékek (második lépés) öltő/gátló hatást fejtenek ki patogén és rákos sejtekre. Ez a két lépés a REZ kettős hatását jelenti. A REZ és a HCHO közötti reakcióelegyből különböző, karakteres reakció termékeket választottunk el, detektáltunk és azonosítottunk. Különösen jelentős, hogy hasonló reakciókat lehetett megfigyelni REZ és endogén HCHO között növényi és állati szövetekben is. A HCHO molekulák elvonása (összegyűjtése) a kromatográfiás foltokból HCHO-befogó molekulákkal (*in vitro* feltételek) a REZ antibakteriális hatását jelentősen csökkentette, de dózis-függően. Az *in vitro* eredmények kiterjeszthetők *in vivo* körülmények közé, és ez a tény jó lehetőségeket ad különböző biológiailag aktív anyagok jellemzésére. A négyes immunválasz felfedezése növényekben patogének ellen a REZ-zel való előkezelés eredményeként új, perspektivikus horizontokat nyit a REZ különböző jótékony hatásainak a megmagyarázására, és elvezethet új felfedezésekhez és alapvető elméletekhez.

Kulcsszavak: transz-rezveratrol, patogén sejtek, rákos sejtek, kromatográfia

ABSTRACT

Trans-resveratrol (REZ) is a natural, unique, concentration-dependent formaldehyde (HCHO) mobilizer, scavenger, capture and carrier stilben-derivate supporting these statements by *in vitro* and *in vivo* investigations. The capturing and mobilization of HCHO from a given biological unit (e.g. tissue) with REZ (first step) generates a chemopreventive effect. This effect practically means chemical reactions. The reaction products between endogenous HCHO and REZ (second step) may exert killing/inhibiting effects on pathogenic cells and/or cancer cells. These two steps result in the double effect of REZ. From the model reaction mixture of REZ and HCHO in diluted formalin solution, different, characteristic reaction products were separated, detected and identified. It is especially important that similar reactions can be observed between REZ and endogenous HCHO in plant and animal tissues as well. Capturing the HCHO molecules from the chromatographic spots with HCHO-capture molecules (in vitro conditions) the antibacterial activity of REZ decreased substantially but dose-dependently. The *in vitro* results were extended to *in vivo* conditions and this fact gives good possibilities for the characterization of different biologically active compounds. The discovery of a quadruple immune response of plants to pathogens resulting from pretreatment with REZ opens new prospect horizons in the confirmation of the diverse beneficial effects of REZ and can be led to new discoveries and fundamental ideas.

Keywords: trans-resveratrol, pathogen cells, cancerous cells, chromatography

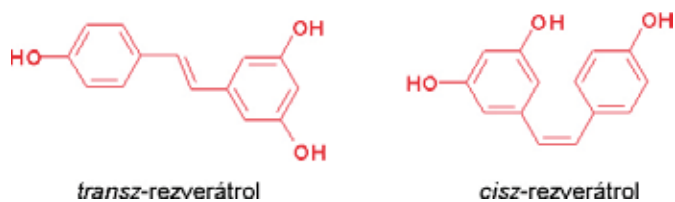
ZUSAMMENFASSUNG

Der trans-Resveratrol ist ein natürliches, eigenartiges, Formaldehyd (HCHO) mobilisierendes, entfernendes, erfassendes und förderndes Molekül. Diese Behauptungen wurden mit *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen bestätigt. Die Erfassung und Mobilisierung des HCHO aus einem biologischen Gewebe mit REZ (erster Schritt) bedeutet eine chemische Schutzwirkung. Diese Wirkung löst eine chemische Reaktion aus. Die Reaktionsprodukte zwischen endogene HCHO und REZ (zweiter Schritt) üben tödende/hemmende Wirkung an pathogene und krebsartige Zellen. Aus der REZ-HCHO Reaktionsmischung verschiedene Reaktionsprodukte wurden selektiert und identifiziert. In pflanzlichen und tierischen Geweben konnte man ähnliche Reaktionen beobachten zwischen REZ und endogene HCHO. Man kann die *in vitro* Ergebnisse in *in vivo* Verhältnissen auch erhalten.

Schlüsselwörter: trans-Resveratrol, pathogene Zellen, krebsartige Zellen, Chromatographie

Bevezetés

Korszakalkotónak bizonyult az 1990-es évek elején leírt felismerés, amely szerint a mérsékelt vörösbortfogyasztás hatására Dél-Franciaországban a zsíros táplálkozás ellenére jelentősen kisebb a szívkoszorúér megbetegedésben szenvedők, ill. elhunytak száma, mint Európa más országaiban vagy az Egyesült Államokban („francia ellentmondás”) [1]. Korszerű kémiai/biokémiai vizsgálatok alapján már tudjuk, hogy e hatásokért elsősorban egy korábban leírt sztilbén-származék, a transz-rezveratrol (REZ) (1. ábra) a felelős [2].



1. ábra: A rezverátrol izomerek struktúrája

E felismerés alapján az egész világon intenzív kutatások kezdődtek, s a mai napig tartanak a vörösbort, de főleg ma már a REZ különösen sokrétű jótékony biológiai hatásainak megismerésére, értelmezésére. Mára már az is kiderült, hogy a REZ mint fitoalexin (növényi antibiotikum)-ként is ismert sztilbén-származék más növények széles körében is előfordul [3,4].

Gyakorlatilag hetente leírnak a REZ izomerekkel felismert új, jótékony biológiai hatásokat. A PubMed-en már több mint 4000 publikáció található a REZ legkülönbözőbb kémiai, biokémiai/biológiai vizsgálatáról. Nagyon nehéz követni az eredményeket, s értelmezni az összefüggéseket. Már korábban megfigyeltük azonban [5,6], hogy két nagy csoportba sorolhatók a biológiai hatások: az első csoportba olyan hatások tartoz-

nak, amelyeknél valamit elvon a REZ a biológiai egységből (pl. szövetből) (kemopreventív hatások), s ez okozza a jótékony hatást. Ez az elvonás lényegében kémiai reakciót jelent, melyben új REZ-származékok keletkeznek, s elsősorban ezek a felelősek a másik csoporthoz tartozó öltő/gátló hatásokért (2. ábra). Hangsúlyozni kell, hogy a 2. ábrán a két hatáscsoport csupán néhány jellemző példája szerepel, valamint azt is, hogy az újabb eredményeink ezt a feltételezést alátámasztják [7,8].

A Kémiai védőhatások	B Gátló/öltő hatások
szívvédő antiplatelet antimutagén antiallergiás anti-amiloidogén fájdalomcsillapító gyulladáscsökkentő	gombagátló baktériumgátló vírusellenes apoptotikus természetes peszticid
C Kémiai védő és gátló/öltő hatások	
anticarcinogén(iniciálás, promóció, progresszió) szelektív antileukémiás hatás	

2. ábra: A transz-rezverátrol biológiai hatásainak csoportosítása

Azt mondhatjuk, hogy nagyon kevés molekula ismert, amelyet ilyen részletes, szerteágazó, alapos biológiai/orvosi vizsgálatoknak vetettek volna alá. Különösen megnövelte az érdeklődést a REZ iránt az a felismerés, amely szerint a polifenol molekula a kémiai karcinogenezis (rákkeltés) mind a három fő fázisában (iniciálás, promóció, progresszió) egyaránt jelentős hatással tűnik ki, [9] s különösen kiemelkedő megfigyelés az, amely szerint a REZ szelektív leukémia-ellenes aktivitással rendelkezik [10]. A legújabb publikációs értékelés szerint az eddigi vizsgálatok alapján a REZ az egyik legpotenciálisabb rákellenes preparátum-jelölt. A REZ eredetileg felismert szívkoszorúér védő hatása ma is vizsgálatok tárgya, de ez csupán már egy a sok közül.

Mindenesetre ez a felismerés a kékszőlővel és a vörösbórral, majd a REZ-zel, mint az egyik tényleges hatóanyaggal, új helyzetet teremtett nagyon sok szempontból, mint pl. a táplálkozás és a betegség (megelőzés) ellenállóság kapcsolata (a TR lényegében egy élelmi anyag), de néhány alapvető biokémiai mechanizmust illetően is. A REZ-zel folytatott vizsgálatok jelentős részben alaputatásnak nevezhetők.

A transz-rezverátrol sokszoros jótékony biológiai hatásainak a felismerése a kutatásokat még kiterjedtebbé tette, most már nem csupán természetes nyersanyagokban vizsgálhatjuk a REZ előfordulását, mennyiségi viszonyait, hanem különböző termékekben (pl. szőlőmagolaj), de gyógyszerészeti készítményekben is [11,12]. Sőt egyre több publikáció jelenik meg a REZ kozmetikai készítményekben való felhasználásáról is. A napi bőrgondozásra készült preparátumok mellett ma már olyan gyógykozmetikai készítmények is ismertek - tudományos publikációkkal alátámasztottan, melyeket pl. ekcéma gyógyítására [13] használnak. Legújabb megfigyelések szerint a REZ egy ígéretes UV-sugárzás elleni hatóanyag, használni lehet napvédő krémekben, csökkentve általa a sejthalált szenvedett

sejtek számát az UV-károsított bőrben [14]. Epidemiológiai, klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek az UV sugárzás hatására bekövetkező bőrbetegségek megismerésére. Ilyen elváltozások lehetnek: a bőr időelőtti öregedése, melanoma, valamint a nem-melanoma típusú rákos elváltozások [15]. E betegségek indukálásában főleg gyulladásos folyamatok, oxidatív stressz és DNS károsodás stb. a jellemző folyamatok. Az UV-sugárzásnak kitett bőrben e jelenségek gátolhatók kemopreventív szerekkel, olyanokkal, mint a polifenolok, közöttük is elsősorban a REZ [15].

Nagyon érdekes megfigyeléseket végeztek liposzomába ültetett REZ-zel is: A liposzomák védték a rezverátrol nagy dózisának a citotoxicitását akár 100 μmol esetén is. Ezzel a rendszerrel sikerült elkerülni a REZ közvetlen masszív intracelluláris szétterjedését, s megnövelni egyúttal a REZ sejtprolifrációt serkentő hatását, valamint azt a képességet is, hogy az UV-B fény okozta stressz körülmények között a sejtek túléljenek [16]. Mások szerint kis dózissal a REZ nagyon hasznos lehet az emberi egészség védelmére, míg nagy dózissal pro-apoptotikus hatást mutat egészséges sejteken, de képes ölni a tumor sejteket [17].

A REZ sokszoros jótékony hatása magyarázatért kiállt, a nagyon sok publikáció között ilyen válaszadási törekvések is találhatók. A REZ jótékony hatásai messze túlmutatnak e vegyületen, ezért a hatásmechanizmus megismerése különösen indokolt, s alapvető fontosságú.

A REZ hatásmechanizmusának eddig leírt változatai

Kézenfekvő először is a REZ *in vitro* antioxidáns hatására gondolni. Ez azonban nem magyarázza pl., sem a REZ szelektív antileukémiás hatását [10], sem a kedvező hatását a kémiai karcinogenezis (rákkeltés) három fő fázisában [9]. De nyilván sok minden mást sem magyaráz. Ide kívánczik viszont a következő megállapítás: a lipidek kiülepedése az ateroszklerotikus plakkokban független a lipid oxidációtól, valamint a vörösbórral polifenolok kemopreventív hatása független azok bármilyen antioxidáns hatásától [18].

Számos munkacsoport megvizsgálta már a REZ anyagcseréjét, plazma kinetikáját, szövet eloszlását és ürülését. Megvizsgálták a REZ transz és cisz-izomerjének kinetikáját, és azt találták, hogy jelentős szívi felhasználás és erős affinitás volt észlelhető a májhoz és a vesékhez [19]. Farmakokinetikai vizsgálatok megerősítették, hogy a REZ-nek a valószínűleges célszervei a máj és a vesék, ahol abszorpció után koncentrálnak, és főleg átalakul szulfát-formába és glukuronid konjugátba. Az eredeti REZ és glukuronidjainak és szulfátjainak összehasonlítása azt mutatta, hogy irreálisztikus azt feltételezni, hogy a származékok hatékonyabbak, mint az eredeti molekula, azaz ez sem lehet egy várt, igényelt átfogó hatásmechanizmus stratégia alapja.

Végül szót kell ejtenünk arról, hogy a REZ antimikrobiális hatások széles körét mutatja. A vegyület úgy ismert elsősorban,

mint antifungális hatású vegyület, de ma már erős antivirális, valamint antibakteriális hatását is leírták [20,21]. Ezek az antimikrobiális hatások jól elkülönülnek az egyéb jótékony biológiai hatásoktól. Ez sem lehet azonban egy általános, átfogó hatásmechanizmus alapja, de részválaszt mindenképpen jelent.

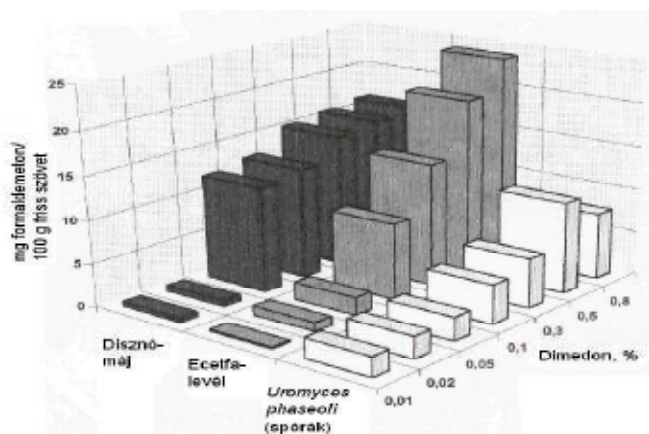
A REZ és a HCHO közötti reakció tanulmányozása modell kísérletekben

A 2. ábrán bemutatott hatás csoportosítás mögé megfelelő kémiai reakciósort kellett állítani, aminek segítségével sikerült eljutni a REZ kettős (kétlépéses) biológiai hatásának felismeréséhez. Ennek elemeit a 3. ábra szemlélteti. A REZ jótékony biológiai hatásainak osztályozása, a REZ dózis-függő hatása, a REZ és a formaldehid (HCHO) párhuzamos felhalmozódása a szőlő részeiben, valamint egyéb előzetes megfigyelések adtak ösztönzést a REZ és HCHO közötti kölcsönhatási reakciók tanulmányozására modell kísérletekben és biológiai mintákban.

1. lépés	2. lépés
elvonás/gyűjtés (HCHO)	új (hidroximetil) származékok hatása
Kémiai védelem	Gátló/ölő hatás

3. ábra: A transz-rezverátrol kettős hatása

A HCHO valamennyi biológiai rendszer endogén, nélkülözhetetlen összetevője, főleg hidroximetil csoportok formájában [22,23], s detektálni és mérni lehet különböző biológiai mintákban kromatográfiás és spektroszkópiás technikákkal. A 4. ábra a HCHO (dimedon addukt formában) mennyiségét mutatja három különböző biológiai eredetű mintában a dimedon, mint HCHO-befogó molekula növekvő koncentrációinak jelenlétében. Egyre nyilvánvalóbb, hogy elsődleges HCHO körfolyamat (ciklus) van a biológiai rendszerekben (5. ábra), amelyben az L-metionin S-metil csoportja HCHO-ból képződik, míg az S-adenozil-L-metionin (SAM) (az aktív forma) szolgál, mint metil-donor (ugyancsak HCHO-n



4. ábra: A HCHO mérése dimedon – mint aldehidreagens – segítségével (formaldemeton formában) három, alapvetően eltérő biológiai rendszer segítségével

keresztül) a transzmetilezési reakciók mindegyikében, beleértve a DNS-metilezést is [24,25]. A formaldehid rendszer a HCHO biokémiai utak összességét jelenti, beleértve a legfontosabbat, a HCHO ciklust is [24,25].

Korábbi előzetes kísérleteink alapján szisztematikus vizsgálatokra került sor a REZ és rokonvegyületei (pl. a REZ-nél egy OH-csoporttal többlet hordozó sztilbén-származék, a piceatannol) és a hígított formalin oldat között [5-7]. Megállapítást nyert, hogy a REZ reakcióba lép a HCHO-val, s különböző hidroximetil-származékok és más származékok képződnek. A 365 nm-nél, UV lámpa alatt citromsárga és narancssárga színű, kémiai modellkísérletben megfigyelt származékokat a REZ és az állati szövetek közötti reakció (pl. sertésmáj és sertésszív szövetek) esetében is sikerült megfigyelni, ami érthető, hiszen ezekben a szövetekben is jelen van a HCHO, főleg HCHO-adó hidroximetil-csoportok formájában (4. ábra). A reakciótermékeket kromatográfiás (TLC, OPLC, HPLC) és spektroszkópiás technikákkal (MS, MALDI MS, FT-IR) vizsgáltuk.

A REZ és a hígított formalin oldat közötti friss reakció-elegy MS spektruma az alap molekula ($m/z=227$) és a 240-es és 276-os tömegszámú új származékokat mutatta, ez utóbbit sikerült izolálni is [7]. E modell kísérletekben tehát megállapítottuk, hogy a REZ és néhány rokonvegyülete HCHO befogó, mobilizáló, szállító molekulának tekinthető, és a reakció a biológiai rendszerekben is lejátszódhat, aminek különös jelentősége van, mint később látni fogjuk.

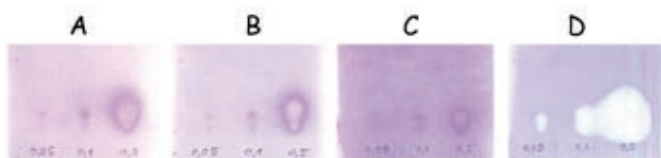
A REZ és a HCHO, valamint más kismolekulák közötti reakció tanulmányozása BioAréna rendszerben

A REZ és a HCHO között különösen érdekessé és jelentőssé vált alapreakció – a hatásmechanizmus jobb megismeréséhez – igényelte a mikrokémiai és mikrobiokémiai szintű vizsgálatokat, s ez jól sikerült az ún. BioAréna rendszer felhasználásával [26-28]. A BioAréna rendszerben a direkt bioautográfiát továbbfejlesztettük az ún. HCHO/ózon (O_3) elv értelmében, azaz figyelembe vettük, hogy az antibiotikus hatásban az O_3 és a HCHO molekulának döntő szerep jut. A rétegekromatogramon elválasztott anyagokat – szükség szerint – kiterjedt spektroszkópiai vizsgálatnak vetettük alá, denzitometráltuk, de különböző kémiai reakciókat is alkalmaztunk (akár párhuzamos kifejesztések után). Az antibiotikus hatásokat az alkalmazott teszt mikroorganizmus segítségével mutattuk ki, s ez még mindig direkt bioautográfia. Ha azonban pl. a baktériumsejteket tartalmazó kulturmédiumot szétosztjuk, s a párhuzamos kifejesztésekkel kapott kromatogram lapokhoz használt kulturmédium részleteket más és más bioaktív anyagokkal egészítjük ki, úgy lehetőség van különböző reakciók megismerésére, azaz az adszorbensréteg a sejtek és kemikáliák küzdőterévé (arénejává) változik [26-28]. S könnyű belátni, hogy ilyen reakciók alkalmazása korlátlan lehet. A biológiai detektálás, és/vagy festés (MTT) után is különböző

kromatográfiás, denzitometriás és spektroszkópiás értékeléseket végzünk, ill. végezhetünk.

A nagyszámú kísérletből, mintegy példaként, a 6. ábrán a bor képződésében alapvető szerepet játszó élesztő hatását próbáltuk ki BioAréna rendszerben [29]. Az endogén HCHO befogó molekulák, mint az L-arginin (B réteglap) és redukált glutation (C réteglap) jelentősen csökkentették a REZ élesztőt gátló hatását, míg a Cu(II) ionok adagolása (D réteglap) drámaian növelte az alpmolekula gátló hatását (6. ábra). Ma már tudjuk, hogy a nyomelemek, így a Cu(II) ionok is HCHO-mobilizáló, szállító s koordináló részecskék [30]

Feltételezésünk szerint Cu(II) jelenlétében a REZ foltjában a következő reakciók játszódhatnak le: jelen esetben a legnagyobb mennyiségű REZ (azaz 500 ng) közel minden molekulája HCHO-hoz jut a Cu(II) segítségével, majd az így kialakuló hidroximetil-csoportokból felszabaduló naszcens HCHO öli az élesztősejteket, ezért ez a nagy kivilágosodott mező (5. ábra).



6. ábra: A REZ hatása a *Saccharomyces* sejtekre különböző adalékanyagok jelenlétében.

Mind a négy esetben 0,01; 0,1 és 0,5 µg REZ balról jobbra a réteglapon.

OPLC feltételek: külső nyomás 5 MPa, 120 °C-on 3 óráig kondicionált TLC szilikagél 60_{F254} réteg, kloroform-metanol 80+8 (v/v) mozgó fázis; A: élesztő szuszpenzióba mártott lemez (kontroll elegy); B: + 2 mg L-arginin 1 ml élesztő szuszpenzióban; C: + 2mg redukált glutation 1 ml élesztő szuszpenzióban; D: + 4 mg CuSO₄·5 H₂O 100 ml élesztő szuszpenzióban.

A BioAréna rendszerben a REZ-zel kapcsolatban elért **eredményeket** így foglalhatjuk össze:

- sikerült megállapítani, hogy a mikroszervezetek a szaporodási görbe mentén a log-fázisban produkálnak legnagyobb hatást, feltehetően összefüggésben a mobilizálható HCHO mennyiségével;
- különböző endogén (pl. L-arginin, redukált glutation) és exogén molekulák (pl. dimedon, szemikarbazid) adagolása a kulturmédiumhoz a különböző mikrobagátló hatást csökkentette, azaz úgy látszik, hogy az antibiotikus hatásban a HCHO-nak (és/vagy az O₃-nak) mindig szerepe van. Nagyon érdekesnek ítélték kínai kutatók legújabb eredménye. Megállapították, hogy a tumoros szövetekből eredő HCHO és a savas mikrokörnyezet szinergisták, s együttesen indukálják az intenzív fájdalmat csonttrák esetén [31]. Viszont a REZ, mint „HCHO scavenger” adagolásával csökkenteni lehetett dózisfüggően a fájdalmat, összhangban a magyar kutatási eredményekkel.

- nyomelemek (átmeneti fémionok) adagolása - eltérő mértékben - mindig hatásnövekedéshez vezetett (esetenként drámai módon), s ennek a gyakorlati kihasználása a közeljövő feladata lesz;
- a REZ kettős (kétlépcsős) hatását sikerült bizonyítani [7,8], amelyet más rendszerekre is kiterjeszthetőnek tartunk (pl. nyomelemek);
- az endogén, pl. a sejtben keletkező HCHO reakcióba léphet az endogén H₂O₂-vel, mely reakcióban elsősorban szingulett oxigén (¹O₂) [32,33] keletkezik, amely viszont a vízmolekulákat dihidrogén-trioxiddá oxidálja [34,35], mely gyűrűs labilis vegyület diszproporcionál, s többek között O₃ képződik, szabadul fel. Ez a reakciósor a rétegekromatogramokon a foltokban is lejátszódhat a biológiai értékelés során [36,37];
- vizsgálataink szerint a REZ antibiotikus hatását nem O₃ molekulákon át fejt ki, azaz innen ered a REZ már jól ismert nem toxikus volta.
- a nagyszámú más endogén anyag kipróbálása (pl. C-vitamin, E-vitamin, metilezett bázikus aminosavak, ózon befogó molekulák, mint indigó kármín, vagy limonén) megerősítette a BioAréna különleges lehetőségeit a hatásmechanizmus s egyéb vizsgálatokban [37];
- a REZ különleges reakciókon keresztül fejt ki legkülönbözőbb jótékony hatását, s maga az alpmolekula csak hordozóként vesz részt ezekben a reakciókban.

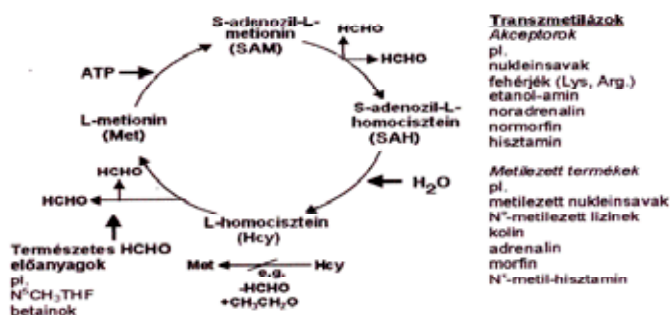
A REZ dózis-függő hatása – a növényi *in vivo* négyes immunválasz jelentősége

Az előző fejezetekben leírt *in vitro* vizsgálati eredmények egyértelművé tették első közelítésben, hogy a HCHO-nak alapvető szerep jut a REZ hatásmechanizmusában. A REZ felismert, majd leírt kettős hatása további megerősítéseket igényel, már csak azért is, mert ez a felismerés nem terjedt el még széles körben, de alapvető megközelítéseket jelent ezen a területen. Várható, hogy ez alapfelismerésnek bizonyul, s elképzelhető szerepének kiterjesztése más vegyületekre is, különösen az átmeneti fémionok a jelöltek e mechanizmusra.

A REZ dózisfüggő hatásait elég korán, már az ezredforduló előtt megfigyelték: pl. a REZ 1 µg/ml dózisban sejtszaporodás serkentést mutatott, de nagyobb dózisokban (pl. 100 µg/ml) jelentős sejtszaporodás gátlást eredményezett mind belhám sejtenyészetekben, s mind különböző tumoros sejtenyészetekben is [38]. Hasonló megfigyelések sora követhető az irodalomban, de ellentmondások is adódnak.

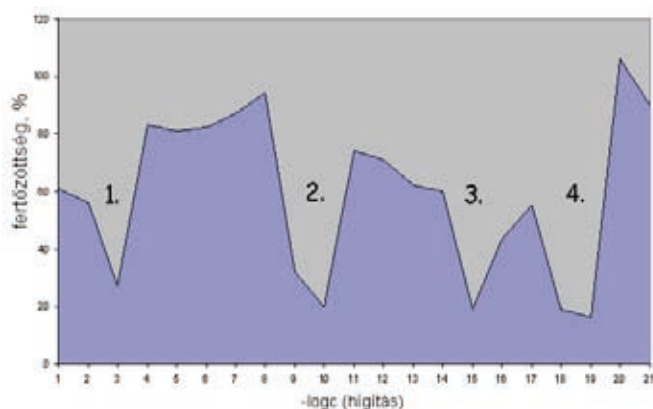
Logikus volt tehát átfogóan jellemezni a REZ dózisfüggő hatásait, s ehhez a nemrég felismert egyszerű *in vivo* négyes immunválaszt adó rendszerben a REZ –t is kipróbálni. A 7. ábrán jól látható a REZ négyes immunválaszt indukáló hatása bab-babrozda (*Uromyces phaseoli*) gazda-parazita rendszerben [7,8]. (A babnövények leveleinek fonákját a REZ decimális hígítású oldat-sorával kezeltük, 10⁻¹ mol/L -10⁻²³ mol/L tartományban, az ún. Avogadro-tartományban.

A kémiai kezelés után négy nap telt el a fertőzésig.) Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a REZ-zel – ugyancsak decimális hígításban – együtt adagolt HCHO befogó molekula (pl. ciszteamin, vagy dimedon) a négy immunstimuláló tartományt eltüntette, azaz itt is (in vivo rendszerben) sikerült kimutatni azt, hogy a REZ HCHO-n keresztül fejt ki hatását, mint a kromatográfiás (in vitro) feltokban: a REZ biológiai rendszerben HCHO- befogó, -mobilizáló, -szállító molekula



5. ábra: A HCHO ciklus elemei

Ha az élővilág egységességére (pl. a HCHO-cikluson át (6. ábra)) utalunk, ebben az egyszerű, jól követhető rendszerben mért 1. immunstimuláló hatótartomány dózis értékeit 70 kilós emberre átszámoljuk, nem találhatunk olyan borfajtákat, amelyek ezt a dózist produkálni tudnák. A jónak mondható 5 mg/L REZ koncentrációjú vörösborból is mintegy 40-50 liter napi fogyasztása volna szükséges. Viszont a 2. hatástartomány jelenti az 1-2 deciliter vörösbór napi fogyasztásnak megfelelő mennyiséget, ami megoldható, s reális fogyasztást jelent. Nyilván az így bejutó REZ is metabolizálódik s bizonyos idő (pl. 24 vagy 48 óra, vagy több, vagy kevesebb idő) után ugyanaz a molekula-származék szolgáltatja a 3. immunstimuláló hatástartományt, persze ugyancsak HCHO-n át, amely egyébként ugyanolyan mértékű, mint az előtte levő, s a további metabolizálódással bekövetkező 4. hatástartomány immunstimuláló hatásértéke, mint a 7. ábrán jól látható. S ez lényegében háromszori hatást jelent. A REZ tabletta majd nyilván a 4-szeri hatást is adni fogja. A fehér borok is általában 2-szeri, legjobb esetben háromszori hatást produkálnak REZ-en keresztül.



7. ábra: A REZ négyes immunválaszt indukáló hatása bab-babrozsda (*Uromycesphaseoli*) gazda-parazita rendszerben

Összegezve: a legkorszerűbb kémiai és biológiai vizsgálatok közelebb hozták a borok egészségvédő hatásainak alapjait jelentő reakciókat, s ezek segítségével sikerül majd tisztázni a sokrétű jótékony hatások mibenlétét is. A REZ kettős hatásának felismerése új horizontokat nyit táplálkozástudományi területen, de a gyógyszerhatás mechanizmusok megismerésében is, de főleg az ebben a reakcióban szerepet játszó kismolekulák reakcióútjainak feltárása új lehetőségeket ad az alap és indukált (szerzett) betegség ellenállóság elemeinek jobb megismerésére általában [36], de a nagyszámú biológiai hatás mibenlétének a megközelítésére is.

A legújabb vizsgálatok is lényegében megerősítik az évszázadokon át a borok egészségvédő hatásairól megismerteket: pl. a mérsékelt vörösbór fogyasztás (100-300 ml fogyasztása naponta) betegségek megelőzését eredményezheti ma is.

Az újonnan felismert négyes immunválasz [36,37] kiterjesztése a REZ molekulára is, nagyon jelentős, előremutató új elemeket vitt a vörösbór jótékony hatásában szerepet játszó hatóanyagok hatásmechanizmusának megismerésében. A biológiai, biokémiai, s egyéb vizsgálatok hatékonyságát kvantumkémiai számításokkal segíteni lehet, mint ez a legújabb irodalmakból jól kivehető [39].

A REZ további vizsgálata indokolt, de elsősorban mint hordozó molekula járulhat hozzá a létfontosságú kismolekulák (HCHO, O₃ stb.) alapvető biológiai szerepének még jobb megismeréséhez az élővilágban, s így az emberi szervezetben is.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Németh Zsolt Istvánnak (Nyugat-Magyarországi Egyetem, Kémiai Intézet, Sopron) a MALDI MS felvételekért.

IRODALMI JEGYZÉK

- [1] Renaud, S. de Lorgeril, M. *Lancet*, **339**, 1523-1526, 1992.
- [2] Langcake, P., Pryce, R. J. *Physiol. Plant Pathol.* **9**, 77-86, 1976.
- [3] Aggarwal, B.B., Bhardwaj, A. Aggarwal, R.S., Seeram, N.P., Shishodia, S., Takada, Y. *Anticancer Res.* **24**, 2783-2840 (2004).
- [4] Ragab, A.S., Van Fleet, J., Jankowski, B., Park, J.H., BNobzin, S.C. *J. Agric. Food Chem.* **54**, 7175-7179, 2006.
- [5] Tyihak, E., Kátay, G., Király-Véghely, Zs., Németh, Z., Albert, L., Szende, B. *Acta Horticult.* **597**, 159-165, 2003.
- [6] Tyihak, E., Király-Véghely Zs. *Bulletin de l'OIV*, **81**, 65-74, 2008.
- [7] Tyihak, E., Király-Véghely, Zs., Móricz, Á.M. *Nat. Prod. Comm* **6**, 631-638, 2011.
- [8] Tyihak, E., Király-Véghely Zs., Móricz M.Á. *Term. Vil.* II. külön-szám, *Viz, Bor, Kémia*, 75-79, 2011.
- [9] Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, Cf., Beecher, C.W., Fong, H.H., Farnsworth, N.R., Kinghorn, A. D., Mehta, R.G., Moon, R.C., Pezzuto, J.M. *Science* **275**, 218-220, 1997.
- [10] Gautam, S. C. *Cancer Lett.* **25**, 639-645, 2000.
- [11] Huang, X., Zhu, H. L. *Anticancer Agents Med. Chem.* **11**, 479-490, 2011.
- [12] Zhang, F, Wu, Y. J. *Formos. Med. Assoc.* **110**, 485-486, 2011.
- [13] Eichenfield, L.F., Fowler, J.F. Jr., Rigel, D.S., Taylor, S.C., *Cutis* **80**, 2-16, 2007.

- [14] Park, K., Lee, J.H. *Oncol. Rep.* **19**, 413–417, 2008.
- [15] Nichols, J.A., Katiyar, S.K. *Arch. Dermatol.* **302**, 71–83, 2010.
- [16] Caddeo, C., Teskac, K., Sinico, C., Kristl, J., *Int. J. Pharm.* **363**, 183–191, 2008.
- [17] Mukherjee, S., Dudley, J.I., Das, D.K. *Dose Response* **8**, 478–500, 2010.
- [18] Waddington, E., Puddey, I.B., Croft, K.D. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**, 54–61, 2004.
- [19] Bertelli, A. A., Giovannini, L., Stradi, R., Urien, S., Tillement, J.P., Bertelli, A. *Drugs under Exp. Clin. Res.* **24**, 51–55, 1998.
- [20] Jimenez, J.B., Orea, J.M., Montero, C., Urena, A. G., Navas, E., Slowing, K., Gomez-Serranillos, M.P., Carretero, F., De Martinis, D. *J. Agric. Food Chem.* **53**, 1526–1530, 2005.
- [21] Campagna, M., Rivas, C. *Biochem. Soc. Trans.* **38**, 50–53, 2010.
- [22] Tyihak, E., Ott, P., Mőricz, Á.M., Kátay, Gy., Király-Véghegy, Zs. *J. Planar Chromatogr.* **17**, 84–88, 2004.
- [23] Király-Véghegy, Zs., Tyihak, E., Albert, L., Németh, Zs.I., Kátay, Gy. *Acta Biol. Hung.* **49**, 281–289 (1998).
- [24] Tyihak, E., Albert, L., Németh, Zs.I., Kátay, Gy., Király-Véghegy, Zs., Szende, B. *Acta Biol. Hung.* **49**, 225–239, 1998.
- [25] Tyihak, E., Trézl, L., Szende, B. *Ann. NY Acad. Sci.* **851**, 259–270, 1998.
- [26] Tyihak, E., Mőricz, Á.M., Ott, P.G. in: Waksmundzka-Hajnos, M., Sherma, J., Kowalska, T. (eds.), *Thin-Layer Chromatography in Phytochemistry*, CRC Press, Taylor-Francis Group, Boca Raton, 2008, pp. 193–213.
- [27] Mőricz, Á.M., Horváth, Gy., Molnár P., Kocsis, B., Böszörményi, A., Lemberkovics, É., Ott, P.G., *J. Planar Chromatogr.* **23**, 406–410, (2010).
- [28] Mőricz, Á.M., Tyihak, E., Ott, P.G. *J. Planar Chromatogr.* **23**, 180–183, 2010.
- [29] Tyihak, E., Kátay Gy., Mőricz Á.M., Ott P.G., Király-Véghegy Zs. *Acta Pharm. Hung.* **77**, 53–58, 2007.
- [30] Tyihak, E., Takátsy A., Mőricz Á.M., Ott P.G., Ohmacht R. in: Szilágyi M. and Szentmihályi K. (eds), *Proc. Trace Elements in the Food Chain*, Vol. 3, Budapest, Hungary, 2009, pp. 292–296.
- [31] Tong, Z., Luo, W., Wang, Y., Yang, F., Han, Y., Li, H., Luo, H., Duan, B., Xu, T., Maoying Q., Tan, H., Wang, J., Zhao, H., Liu, F., Wan, Y. *PLoS ONE* **5**, e10234.
- [32] Trézl L., Pipek J. *J. Mol. Struct. – Theochem.* **170**, 213–223, 1988.
- [33] Tyihak, E., Rozsnyay, Zs., Sárdi, É., Gullner, G., Trézl, L., Gáborjányi, R. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* **45**, 3–10, 1994.
- [34] Wentworth, A.D., Jones, L.H., Wentworth, P. Janda, K.D., Lerner, R.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 10930–10935, 2000.
- [35] Wentworth, P. Jr., Wentworth, D.A., Zhu, X.Y., Wilson, I.A., Janda, K.D., Eschenmoser, A., Lerner, R.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 1490–1493, 2003.
- [36] Tyihak, E., in: Teixeira da Silva J.A. (ed.), *Foliculture, Oriental and Plant Biotechnology, Advances and Topical Issues*, Vol. 3, Global Science Books, London, UK, 2006, pp. 380–388.
- [37] Tyihak, E., Mincsovics, E. *J. Planar Chromatogr.* **23**, 382–395, 2010.
- [38] Szende, B., Tyihak, E., Király-Véghegy, Zs. *Exp. Mol. Med.* **32**, 88–92, 2000.
- [39] F. Billes, I. Mohammed-Ziegler, H. Mikosch, E. Tyihak: *I. Spectrochim. Acta A Biomol. Spectrosc.* **69**, 542–548 (2008).

KORSZERŰ RECEPTURÁK

KOZMA JÁNOS, KISS BÉLA

TESTÁPOLÓ GÉL-KRÉM ESSZENCIÁLIS ZSÍRSAVAKKAL

Felhasználási terület: Testápolás. Esszenciális zsírsavakban gazdag növényi olajokat tartalmaz. Kiváló bőrápoló, hidratáló, tápláló, a bőr simaságát és elaszticitását növelő O/V emulzió. Minden bőrtípusra ajánlott.

Fázis	Komponens	INCI név	m/m%	Funkció
I.	Ionmentes víz	Aqua	100-ig	Oldószer
	Carbopol 2984 (2%-os oldat) Noveon	Carbomer	25,00	Gélképző
	Butilén-glikol	Butylene Glycol	5,00	Hidratálás
II.	Jojoba-olaj	Simmondsia Chinensis Seed Oil	1,00	Emóliens
	Vadrózsa termésohaj	Rosa Canina Fruit Oil	3,00	Emóliens
	Málnamag-olaj	Rubus Idaeus Seed Oil	1,00	Emóliens
	Pórsáfrány-mag olaj	Carthamus Tinctorius Seed Oil	3,00	Emóliens
	Liponate NPGC-2 (Lipo Chemicals)	Neopentyl Glycol Dicaprylate/Dicaprate	10,00	Emóliens
	Liponate 2-DH	PEG-4 Diheptanoate	5,00	Emóliens
	Búzacsira-olaj	Triticum Vulgare Germ Oil	1,00	Emóliens
	Lanette O (Cognis)	Cetearyl Alcohol	2,00	Konzisztencia
	Simulsol 165	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate	1,00	Emulgátor
	Cutina GMS (Cognis)	Glyceryl Stearate	1,00	Konzisztencia
III.	E-vitamin-acetát	Tocopheryl Acetate	0,50	E-vitamin
	Trietanolamin (99%)	Triethanolamine	0,50	Semlegesítés
IV.	Liposerve (Lipo Chemicals)	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methyl-paraben, Ethylparaben	1,00	Tartósítószer

Külső megjelenés: világos fehér, áttetsző, viszkózus emulzió

pH-érték: 5,0±0,2

Elkészítés: Az I. fázis vízmennyiségét a gyártóedénybe tesszük, 70–75 °C-ra melegítjük, és keverés közben tesszük be a Carbopol oldatot és butilén-glikolt. A II. fázis összetevőit külön edénybe tesszük, és 70–75 °C-ra melegítjük. Keverés közben adjuk a II. fázist a gyártóedényben lévő I. fázishoz. A III. fázisban lévő trietanol-aminnal semlegesítünk, majd elkezdjük az emulzió hűtését. Kb. 40 °C-on a IV. fázis összetevőjét juttatjuk a gyártóedénybe az emulzió tartósítása céljából. A keverést homogén, viszkózus emulzió képződéséig, szobahőmérsékletre hűtésig folytatjuk.

ARCTISZTÍTÓ és KONDICIONÁLÓ GÉL

Felhasználási terület: Arcápolás és tisztítás. Kíméletesen és hatékonyan távolítja el a make-up, a zsíros és egyéb szennyeződések nyomait az arc, nyak és dekoltázs érzékeny bőrfelületeiről. A hidratáló és kondicionáló összetevői kellemes bőrérzetet biztosítanak. Minden bőrtípusra ajánlott.

Fázis	Komponens	INCI név	m/m%	Funkció
I.	Ionmentes víz	Aqua	100-ig	Oldószer
	Sepicide HB 2	Phenoxyethanol, Methyl-paraben, Ethylparaben, Propylparaben, Butyl-paraben, Isobutylparaben	0,40	Tartósítás
II.	Pure Thix 1442 (Lipo Chemicals)	Polyether-1	2,00	Sűrítés
III.	Liponic EG-1 (Lipo Chemicals)	Glycereth-26	2,00	Hidratálás
	Glicerín	Glycerin	1,50	Hidratálás
	Aloe Vera gél	Aloe Barbadensis Leaf Juice	1,00	Hidratálás
IV.	Lipoquat R (Lipo Chemicals)	Ricinoleamodpropyl Ethyldimonium Ethosulfate	0,75	Kondicionálás
	Texapon NSO (Cognis)	Sodium Laureth Sulfate	5,00	Anionos tenzid
	Plantaren 1200 (Cognis)	Lauryl Glucoside	10,00	Cukor-tenzid
V.	Hialuronsav 1%-os	Sodium Hyaluronate	0,50	Hidratálás
VI.	Unicide U-13 (Induchem)	Imidazolidinyl Urea C.I. 42090	0,30	Tartósítás
	Kék színezék, 1%-os oldat		q.s.	

Külső megjelenés: Kékszinű, átlátszó, közepes viszkozitású gél

pH-érték: 6,0±0,2

Elkészítés: Az I. fázis vízmennyiségét a gyártóedénybe tesszük, 75–80 °C-ra melegítjük, és keverés közben tesszük be a Sepicide HB 2 tartósítószerrel. A II. fázisban lévő sűrítő hatású polimert a gyártóedénybe tesszük, és a 75–80 °C hőmérsékletet megtartva, a keverést a Pure Thix 1442 teljes beoldásáig folytatjuk. Ezután elkezdjük az oldat hűtését. 65–70 °C-on juttatjuk a gyártóedénybe a III. fázis összetevőit a megadott sorrendben. Kb. 50 °C-on tesszük a gyártóedénybe a IV. fázis összetevőit. Ezután juttatjuk a gyártóedénybe az V. fázisban lévő hialuronsav oldatot, majd a VI. fázis összetevőit. A szükséges mennyiségű kék színezék oldatát a végén adjuk hozzá. A keverést homogén, átlátszó, viszkózus oldat képződéséig, szobahőmérsékletre hűtésig folytatjuk.

HAJFORMÁZÓ POMÁDÉ

Felhasználási terület: Hajápolás. Az emóliens komponensei fényt kölcsönöznek a kezelt hajnak. A PVP összetevő biztosítja a haj formázását és tartását. Minden hajtípusra ajánlott. Paraffin származékoktól mentes készítmény.

Fázis	Komponens	INCI név	m/m%	Funkció
I.	Ionmentes víz	Aqua	100-ig	Oldószer
	Pure Thix 1442 (Lipo Chemicals)	PEG-180/Laureth-50/TMMG Copolymer	0,40	Sűrítés
II.	Sepicide HB 2	Phenoxyethanol, Methyl-paraben, Ethylparaben, Propylparaben, Butyl-paraben, Isobutylparaben		
	Luviskol K90 (BASF)	PVP	0,50	Tartósítás
	Liponic EG-1 (Lipo Chemicals)	Glycereth-26	1,00	Hajfixálás
III.	Liponate TDTM	Tridecyl Trimellitate	1,50	Hidratálás
	Panalane L-14E (Lipo)	Hydrogenated Polyisobutene	1,50	Emóliens
	Cetiol AB (Cognis)	C12-15Alkyl Benzoate	1,50	Emóliens
	Eumulgin S21 (Cognis)	Steareth-21	2,00	Emóliens
	Eumulgin HRE 60 (Cognis)	PEG-60 Hydrogenated Castor Oil	4,00	Emulgátor
IV.	Illatanyag	Parfum	30,00	Emulgátor
	Timiron Splendid Red (Rona)	Mica, Titanium Dioxide	0,10	Illatosítás
V.	Zöld színezék 1%-os oldat	C.I. 61570	0,10	Díszítés
			q.s.	Színezés

Külső megjelenés: Zöld színű, nagy viszkozitású emulzió

pH-érték: 6,5±0,2

Elkészítés: Az I. fázis vízmennyiségét a gyártóedénybe tesszük, 75–80 °C-ra melegítjük, és keverés közben tesszük be a sűrítő hatású Pure Thix 1442 polimert. Intenzív keverés közben tesszük a gyártóedénybe a II. fázis összetevőit a megadott sorrendben. A keverést tiszta oldat kialakulásáig folytatjuk. Külön edénybe mérjük a III. fázis összetevőit, és 75 °C-ra melegítjük. A homogén III. fázist keverés közben juttatjuk a gyártóedénybe, és elkezdjük az emulzió hűtését. Kb. 65 °C-on tesszük a gyártóedénybe a IV. fázis, majd az V. fázis összetevőit. A még meleg pomádét tégelyekbe töltjük, és itt hagyjuk kihűlni és megkeményedni.

AJAKBALZSAM OLIVAOLAJ TARTALOMMAL

Felhasználási terület: Ajakápolás. Nagy olívaolaj tartalmú szilárd készítmény. Növényi összetevői és méhviasz tartalma hatékony ápolást biztosít a száraz, vízhiányos ajkaknak. Vízmentes készítmény, amely az ujjakkal könnyen felvihető az ajkak felületére.

Fázis	Komponens	INCI név	m/m%	Funkció
I.	Lipobutter Olive (Lipo Chemicals)	Olea Europaea Fruit Oil, Hydrogenated Vegetable Oil	100-ig	Emóliens
	Lipobutter Refined Shea	Butyrospermum Parkii	15,00	Emóliens
	Jojoba-olaj	Simmondsia Chinensis Seed Oil	17,55	Emóliens
	Olívaolaj	Olea Europaea Fruit Oil	1,00	Emóliens
	Avokádó-olaj	Persea Gratissima Oil	1,00	Emóliens
	Méhviasz	Cera Alba	10,00	Konzisztencia
II.	Fragrance Olive (Givaudan)	Parfum	0,25	Illatosítás
III.	E-vitamin-acetát	Tocopheryl Acetate	0,20	E-vitamin
				Antioxidáns

Külső megjelenés: Homogén, világossárga kenőcs

Elkészítés: Az I. fázis összetevőit a megadott sorrendben a gyártóedénybe tesszük, és 65 °C-ra melegítjük. 60 °C-on, keverés közben juttatjuk a gyártóedénybe a II., majd a III. fázis összetevőjét. A meleg balzsamot a tároló tégelybe öntjük, és szobahőmérsékletre hűtjük.

ÖNMELEGÍTŐ MASSZÁZSOLAJ

Felhasználási terület: Bőrápolás és a különböző masszázstípusok jótékony hatásainak növelése. Növényi olajokat és kivonatokat tartalmaz, amelyek táplálják, hidratálják, energizálják, nyugtatják és simává teszik a kezelt bőrfelületet. Az önmelegítő hatást a Vanillyl butil-éter tartalmazza biztosítja. Vízmentes készítmény.

Fázis	Komponens	INCI név	m/m%	Funkció
I.	Napraforgóolaj	Helianthus Annuus Seed Oil	100-ig	Emóliens
	Jojobaolaj	Simmondsia Chinensis Seed Oil	3,00	Emóliens
	Hotact VBE (Lipo)	Vanillyl Butyl Ether	0,05	Melegítő hatás
	Lipovol MAC (Lipo Chemicals)	Macademia ternifolia Seed Oil	0,25	Emóliens
	E-vitamin-acetát	Tocopheryl Acetate	0,10	E-vitamin
	Myritol 312	Caprylic/Capric Triglyceride	10,00	Emóliens
	Illatanyag/illóolaj	Parfum	1,00	Illatosítás
	Actiphyte of Cinnamon Lipo S (Active Organics)	Carthamus Tinctorius Seed Oil, Cinnamomum Zeylanicum Bark Extract	0,10	Aktív összetevő
	Actiphyte of Date (Active Organics)	Carthamus Tinctorius Seed Oil, Phoenix Dactylifera Fruit Extract	0,10	Aktív összetevő

Külső megjelenés: Homogén, híg olaj

Elkészítés: Egyfázisú készítmény. Az összetevőket a megadott sorrendben a gyártóedénybe tesszük, és a keverést homogén, tiszta olajfázis kialakulásáig folytatjuk.



Multidiszciplináris, modulrendszerű digitális tananyagfejlesztés a vegyészmérnöki, biomérnöki és vegyész alapképzésben a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP) támogatásával

2009-ben minden eddigénél szélesebb körű, összesen 22 tárgyat érintő, átfogó tananyag-fejlesztési program indult a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME) Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kara, az Eötvös Loránd Tudományegyetem (ELTE) Természettudományi Kara és a Typotex Elektronikus Kiadó Kft. konzorciumi együttműködésével, és a releváns vegyipari cégek szakértő közreműködésével. A munka a TÁMOP Közép-magyarországi régiót támogató programjának része. A projektet (azonosító: TÁMOP-4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0028, támogató: Nemzeti Fejlesztési Ügynökség) az Európai Unió Európai Szociális Alapja, és a hazai központi költségvetés vissza nem térítendő támogatás formájában 80% mértékig finanszírozta. A maradék 20% költséget a konzorciumi partnerek viselték. A projekt honlapja: <http://tamop.ch.bme.hu>

A munka során olyan multidiszciplináris tudástárat hoztak létre, amely a szakterület legkorszerűbb elméleti ismereteit és azok ipari alkalmazását tartalmazza innovatív szemléletű, jól elsajátítható, digitális formában. A tananyagokhoz kapcsolódó digitális elemek (animációk, videók) jelentősen segítik a különböző kémiai folyamatok jobb megértését, a mérőeszközök bemutatását, a vegyipari készülékek és berendezések működésének megismerését és a tanulást. A 22 tananyagot a természettudományos alapismereti, valamint a mérnöki technológiai ismeretek modulokba csoportosították (a mellékletben röviden bemutatjuk az elkészült tananyagokat).

Az elkészült tananyagok minimum 5 évig ingyenesen hozzáférhetők lesznek a www.tankonyvtar.hu oldalon, miközben a szerzők a tananyagokat öt éven át folyamatosan fejlesztik majd. A Typotex Kiadóval kötött szerződés keretében az elkészült tananyagok a www.interkonyv.hu oldalon is elérhetők lesznek, és lehetőség lesz az igény szerinti nyomtatásra is.



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujsechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Alaptárgyi modul

Benkő Zoltán (szerk.), Kőmívesné Tamás Ibolya, Stankovics Éva: Kémiai alapok

Az első fejezet tartalmazza a későbbiek megértéséhez elengedhetetlenül szükséges matematikai és fizikai fogalmakat, összefüggéseket. Ezután egy igen terjedelmes általános kémiai rész következik, mely ismerteti az atomszerkezet, molekulaserkezet alapjait, a különböző halmazállapotok és halmazállapot-változások legfontosabb jellemzőit. A koncentrációkkal, oldatokkal és híg oldatok törvényszerűségeivel foglalkozó fejezetek nemcsak a középiskolai tananyagot, hanem az egyetemeken első félévében tanított ismereteket is tárgyalják. A Kémiai reakciók című fejezetben az Olvasó megismerkedhet a kémiai egyenletek rendezésével, a sztöchiometria alapjaival, a termokémia legfontosabb törvényszerűségeivel, valamint a reakciókinetika alapfogalmaival. A Kémiai egyensúlyok című fejezet többek között tárgyalja a homogén és heterogén fázisú egyensúlyokat, az elektrolitegyensúlyokat (pH-egyensúlyok, komplexképződési egyensúlyok, oldhatósági egyensúlyok), valamint a megoszlási egyensúlyokat. Az általános kémiával foglalkozó részt az Elektrokémia című fejezet zárja. A jegyzet utolsó fejezetei röviden ismertetik a legfontosabb szervetlen és szerves kémiai ismereteket.

Kovács Ilona (szerk.), Nyulászi László, Fekete Csaba, Könczöl László, Terleczy Péter:

Általános kémiai laboratóriumi gyakorlatok

A tananyag első fő fejezete tartalmazza a laboratóriumi munkában nélkülözhetetlen biztonságtechnikai alapismereteket, a munkavédelmi és tűzvédelmi rendszabályokat.

A *Laboratóriumi eszközök* fejezetben a szerzők ismertetik és képeken mutatják be a fontosabb üveg-, porcelán- és fém-eszközöket.

A *Laboratóriumi alapműveletek* fejezet a gyakorlatok során leggyakrabban előforduló alapműveleteket veszi sorra: melegítés, hűtés, szűrés, átkristályosítás, desztillálás, szublimálás, szárítás, gázokkal végzett műveletek. Mivel a műveletek többségénél elengedhetetlen a hőmérséklet és főként gázoknál a nyomás ismerete, továbbá a laboratóriumi munka során nélkülözhetetlen pontos koncentrációjú oldatok készítése, amely tömegméréssel történik, így ezek mérési lehetőségeit is ebben a fejezetben tárgyalják.

A tananyag negyedik fejezetében olyan fizikaikémiai mennyiségek, mint olvadáspont, forráshőmérséklet, törésmutató, moláris tömeg meghatározásával és sűrűségméréssel foglalkoznak.

Az *Egyensúlyok vizes közegben* című fejezetben a vizes közegben lejátszódó savbázis-, csapadékképződési, redoxi- és

komplexxképződési reakciókat és ezek egyensúlyát vizsgálják. A fejezet utolsó része bevezetést nyújt a térfogatos mennyiségi analízisbe.

A *Preparatív feladatok* részben tárgyalják az egyes szervetlen kémiai preparátumok előállítását a vegyületekben előforduló anionok szerint csoportosítva: halogenidek, oxidok, szulfidok/szulfitok/szulfátok, nitrátok, foszfátok, karbonátok és szerves savak sói, végül komplex vegyületek.

Az utolsó fejezet betekintést nyújt a levegőn nem stabil vegyületek előállításához szükséges modern technika, a levegőkizárásos technika preparatív gyakorlatban való alkalmazásába.

Wagner Ödön (szerk.), Pasinszki Tibor: Szervetlen kémiai laboratóriumi gyakorlatok

A kidolgozott új laboratóriumi segédlet több szempontból is tárgyalja a szervetlen kémiai anyagismerethez, elemzésekhez szükséges tudnivalókat. A szervetlen kémiai szempontok szerint, a periódusos rendszer alapján foglalja össze az egyes elemek, ionok tulajdonságait, reakcióit. Tárgyalja a minőségi analízisben használatos elemzési rendszereket és kiemelten foglalkozik az ionok Fresenius- és Bunsen-féle elemzési rendszereivel. Az ionok kimutatásához cseppreakciókon alapuló kimutatási módszereket is kínál, miközben minden szükséges elméleti tudnivalót is részletesen taglal.

Pokol György (szerk.), Gyurcsányi E. Róbert, Simon András, Bezúr László, Horvai György, Horváth Viola, Dudás Katalin Mária: Analitikai kémia

A tananyag az analitikai kémiai tanulmányok – és a későbbi gyakorlati elemző munka – megalapozását szolgálja. Épít az általános kémiai, valamint az alapvető szervetlen és szerves kémiai és fizikai ismeretekre, és megadja az analitikai laboratóriumi gyakorlatok elméleti hátterét. A bevezetést követően az anyag a legfontosabb mérés technikák, módszercsaládok szerint épül fel, bemutatva az egyes módszerek elvét, működését és alkalmazását, a kapcsolódó számításokat. A klaszikus elemzési módszereket (sav-bázis, komplexometriás, csapadékos és redoxi titrálások, tömegszerinti elemzés) követően a műszeres analitikát: az elektroanalitikai, az atom- és molekulaspektroszkópiai mérés technikákat, majd a legfontosabb elválasztási módszereket (gáz- és folyadékkromatográfia, elektroforézis) mutatjuk be. Külön fejezet foglalkozik az immunreakciókon alapuló elemzési eljárásokkal.

László Krisztina (szerk.), Grofcsik András, Kállay Mihály, Kubinyi Miklós: Fizikai kémia I.

A tananyag elsősorban a fenomenologikus termodinamikával foglalkozik, mely néhány egyszerű alapvető axiómaként mond ki, ezek a termodinamika főtételei. A főtételekből és további empirikus megfigyelésekből kiindulva matematikai módszerekkel jutunk el a különböző jelenségek magyarázatához. Az anyagot makroszkopikusan vizsgálja, függetlenül attól, hogy milyen részecskék alkotják és a részecskék között milyen kölcsönhatások hatnak.

A termodinamikában központi szerepet játszik az egyensúly fogalma. A szerzők bemutatják, hogy az egyensúlyi termodinamika a természetben lejátszódó nem túl gyors folyamatokat jól modellezi.

László Krisztina: Felületek fizikai kémiája

Ez az elektronikus jegyzet a Felületek fizikai kémiája című BSc tantárgy elsajátítását segíti, az előadások törzsanyagául szolgáló alapismeretek tömör összefoglalása. A középpontban a határfelületi jelenségek állnak. A jegyzet a határfelületeknek a fizikai-kémiai folyamatokban betöltött szerepével foglalkozik, és tárgyalja a határfelületen lejátszódó folyamatok törvényszerűségeit.

Szilágyi András (szerk.), Bódiss János, Sztraka Lajos, László Krisztina: Fizikai kémia laboratóriumi gyakorlat

A hallgatók megismerhetik a fizikai kémia és a vele kapcsolatos mérés technika alapvető kísérleti eljárásait, eszközeit, értékelési módszereit, valamint a hallgatók gyakorlati készsége is fejlődik. A jegyzet elkészítésénél a szerzők figyelembe vették az új évezredben megjelent kitűnő forrásmunkákat, melyeket az egyes fejezetek végén adnak meg.

Hórvölgyi Zoltán: A nanotechnológia kolloidkémiai alapjai

A kolloidika újkori történetét ismertető bevezető részt a kolloid rendszerek több szempont szerinti csoportosítását és jelentőségüket bemutató fejezet követi. Az ezt követő két rész a diszperz rendszerek termodinamikai és kinetikai stabilitását, valamint előállításuknak alapjait ismerteti. Az ötödik és hatodik fejezetben a kolloid részecskék alakjának és méretének jellemzése és vizsgálati módszereik kerülnek bemutatásra. A kolloid rendszerek reológiai viselkedését leíró fejezet a reológiai alapfogalmak mellett a híg diszperziók és makromolekulás oldatok viszkozitását, valamint a tömény diszperziók reológiáját is tárgyalja. A nyolcadik és kilencedik fejezetek az egyes határfelületeken lejátszódó jelenségeket és a folyadék-gáz, szilárd-gáz és szilárd-folyadék határfelületi adszorpciót mutatják be. Az asszociációs kolloidokat bemutató fejezetben ezen kolloid rendszereket felépítő amfipatikus molekulákról, a micellák keletkezéséről és típusairól, valamint az asszociációs kolloid oldatokra jellemző jelenségekről olvashatunk. A habok és emulziók – gyakorlati fontosságuk miatt – külön fejezetben kerülnek ismertetésre. Az utolsó fejezet a kolloid-kémia és nanotechnológia kapcsolatát ismerteti. Itt olvashatunk a nanotechnológia kialakulásáról, betekintést nyerünk a kolloidális önszerveződési folyamatokba, speciális tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskék és nanoszerkezetű, vékony bevonatok előállításának kolloidkémiai módszereibe, és megismerhetjük a fontosabb nanoanyagokat.

Hornyánszky Gábor (szerk.), Poppe László, Hazai László, Nagy József, Tóth Tünde: Szerves kémiai praktikum

A szerzők összefoglalják a szerves kémiai laboratóriumi munkavégzéshez szükséges elméleti és gyakorlati ismereteket. Ismertetik azokat a munka és balesetvédelmi szabályokat, melyek betartása nélkülözhetetlen a biztonságos munkavégzés megvalósításához. Kitérnek a vegyszerek kezelésével kapcsolatos legújabb EU irányelvekre, a biztonsági adatlapok legfontosabb információira, a leggyakrabban használt piktogrammok jelentéseire, valamint a tűzoltó készülékek típusaira és használatukra. Felsorolják a szerves kémiai laboratórium eszközeit. Sorba veszik a szerves laboratórium alapműveleteit:

a kristályosítást, a desztillációt, az extrakciót, a szárítást, a szűrést, az adagolást, a hűtés és a melegítés megvalósításának lehetőségeit. Ismertetik az olvadáspont, a forráspont és a törésmutatómérés módszereit. Kitérnek a kromatográfia alapjaira, valamint a gyakorlatok során alkalmazott vékonyréteg- és oszlopkromatográfia kivitelezésének technikáira. Röviden összefoglalják a gyakorlat során megismert legfontosabb vegyületeket, bemutatva legfontosabb tulajdonságaikat, felhasználási területeiket. Bemutatják a szerves kémiai irodalomkutatás módszereit, mind a nyomtatott, mind az elektronikus adatbázis-kezelés módozatait. Végül összefoglalják a szerves szerkezetfelderítés alapjait.

Poppe László (szerk.), Nagy József, Hornyánszky Gábor, Boros Zoltán: Sztereoselektív szintézisek

A tananyag célja, hogy vegyészek, vegyészmérnökök és akár érdeklődő biomérnökök szerves és biomolekuláris kémiai ismereteiket alapos sztereokémiai és sztereoselektív szintetikus ismeretekkel bővítsék. A jegyzet a szerves kémiai aspektusok mellett az enantiomerek speciális sajátságaival és analitikájával is foglalkozik. Az új anyagból tanuló hallgatók a meglévő szerves kémiai ismereteikre támaszkodva tiszta sztereoizomerek önálló szintézis-tervezésére és analitikai elemzés-tervezésére válhatnak képessé.

Keglevich György (szerk.), Sallay Péter: Szerves vegyipari alapfolyamatok

A jegyzet ipari példákkal illusztrálja a különféle alapfolyamatok tipikus kapcsolódását a különféle iparágakban. Az alkilezés O- N- és C-alkilezésként kerül bemutatásra az ipari példákon keresztül. Az acilezési fejezet az észterésítés, amidálás, hidrolízis és jellemző C-acilezéseket foglalja magába. A halogénezéseket szubsztitúciós és addíciós reakcióként tárgyalja a jegyzet. A szulfonálás és nitrálás a szubsztitútmok és szulfonáló- ill. nitrálószerkezet szerinti csoportosításban kerülnek bemutatásra. Az oxidációk és redukciók tárgyalásában a környezetbarát megvalósítások kapnak hangsúlyt, de a vegyszeres megoldások is ismertetésre kerülnek. Újabb keletű alapfolyamatok a hidroformilezés és a többi, szénmonoxidot alkalmazó eljárás. A diazotálás és kapcsolás ismertetése zárja a legfontosabb alapfolyamatok bemutatását.

Minden fejezetben bemutatásra kerülnek a tipikus reaktorok és a legfontosabb ipari példák. Tárgyalásra kerülnek az egyensúlyi, heterogén és exoterm reakciók esetében releváns technológiai paraméterek, valamint a heterogén és homogén katalitikus reakciók sajátságai.

Keglevich György (szerk.) Fogassy Elemér, Bakó Péter: Szerves vegyipari technológiák

A jegyzet bemutatja a szerves vegyipar szerkezetét, majd részletesen ismerteti a vegyipar eszköztárát: a különféle reaktortól indulva a feldolgozó berendezéseken át a tipikus üzemcsarnokig. Fontos része a jegyzetnek a környezetbarát kémia alapelveinek bemutatása. A leggyakoribb intermedierek bemutatása után a jellegzetes egy-, két- és három-szénatomos, valamint aromás családfák kerülnek tárgyalásra. Ezután a tenzidek

fajtaikat és előállításuk lehetőségeit mutatja be a jegyzet a környezetvédelmi megfontolásokkal. A növényvédőszerkezet három csoportban (rovarölők, gombaölők és gyomirtók) kerülnek bemutatásra a szükséges alapismeretek után. A jegyzet részletesen tárgyalja a gyógyszerhatóanyag-gyártási technológiák alapjául szolgáló szintézissorokat, melyek didaktikus megfontolások szerint lettek összeválogatva. A finomkémiai ipar jellemzői is bemutatásra kerülnek. Majd a cellulózkinerés, a papírgyártás, az alapvető szálal anyagok és azok színezése következik. A jegyzet a fontosabb műanyagok gyártástechnológiáinak összefoglalásával zárul.

Faigl Ferenc (szerk.), Szeghy Lajos, Kovács Ervin, Mátravölgyi Béla: Gyógyszerek

A „Gyógyszerek” című elektronikus könyv célja, hogy a BSc képzésben tanuló vegyész- és vegyészmérnök hallgatókat megismertesse a rendkívül innováció igényes és hazánkban jelentős gyártó- és fejlesztőkapacitással rendelkező gyógyszeripar sajátosságait adó különleges termékkel, a gyógyszerrel. A könyv a gyógyszergyártással, a gyógyszeripari kutató- és fejlesztőmunkával kapcsolatos elvárások mellett bemutatja a gyógyszerkémiai kutatásokhoz kapcsolódó alapvető fogalmakat, farmakokinetikai aspektusokat, valamint a biológiaiilag aktív anyagok hatásmódjait, gyakorlati fontosságú biológiaiilag aktív vegyületek szerkezetfüggő hatásváltozásainak példáival. A jegyzet végén egy kisszótár található, amelyben a témakörben leggyakrabban használt szakkifejezések magyarázatát találhatják meg az olvasók.

Faigl Ferenc (szerk.), Thurner Angelika, Kovács Ervin, Mátravölgyi Béla: Gyógyszerkémiai alapfolyamatok

Az elektronikus tananyag a vegyészmérnöki vagy vegyész BSc szakokon tanuló és a gyógyszeripari szintézisek iránt érdeklődő hallgatók számára ad áttekintést néhány, a gyógyszerhatóanyagok ipari szintézisében gyakran alkalmazott reakciótypusról, izomer elválasztási folyamatokról. A jegyzetben tárgyalt alapfolyamatok összeválogatásakor a gyógyszeripari szintézisekben való alkalmazás gyakorisága, fontossága és specialitása mellett a szerzők azt is figyelembe vették, hogy bizonyos, a szerves vegyipar más területein is széles körben alkalmazott alapfolyamatokat (például katalitikus hidrogénezés) más tantárgyak keretében ismerik meg a hallgatók. Ugyanakkor részletesen bemutatásra kerülnek az optikai izomerek elválasztásának az iparban jelenleg leggyakrabban alkalmazott módszerei, az enantiomer keverékek tisztítási lehetőségei, mert ezek ugyancsak tipizálható folyamatok és ma már szinte minden gyógyszer és növényvédőszer hatóanyag, sőt kozmetikai alapanyagok szintézisében is kulcskérdés a nagy enantiomer tisztaságú hatékony izomer gazdaságos előállítása. A gyakorlati példánál az adott reakció szempontjából fontos intermedierek mellett említésre kerül a végeredmény (gyógyszer hatóanyag) nemzetközi szabadneve is (INN: international nonproprietary name), és biológiai hatása, így a hallgatók könnyebben kapcsolhatják össze az alapfolyamatokban szerzett ismereteket a teljes technológiai folyamatot ismertető előadások anyagával.

Technológiai modul

Pátzay György (szerk.), Tungler Antal, Mika László Tamás: Kémiai technológia

A tananyag részletesen foglalkozik a technológia alap-törvényeivel, az ipari termelőegységek felépítésével és törvényszerűségeivel. Tárgyalja a katalízis eljárásait, ismerteti a katalizátorok jellemzőit. Bemutatja a szerves vegyipar eljárásait, az ammónia, a salétromsav, a karbamid, a kénsav, a műtrágyák gyártását, valamint a klór-alkáli iparok, az alumíniumgyártás, a vas- és acélgyártás, az építőipari kötőanyagok, kerámiák, üvegek gyártási folyamatait. Ismerteti az energia-termelés, a tüzeléstechnika, az erőművek, az atomenergetika és a megújuló energiaforrások felhasználási eljárásait. Bemutatja a vízkezelés kémiai technológiáit, az oldószerek a kémiai technológiában történő alkalmazásait. Külön ismerteti a szénhidrogénipari technológiákat, a szénipari technológiákat, a szerves technológiai ipari technológiákat és a biotechnológiai iparok és fermentációs technológiák eljárásait.

Pátzay György: Atomenergetika és nukleáris technológia

A tananyag részletesen foglalkozik hazánk, az EU és a világ energiaellátásának jelenével és jövőjével, ezen belül a megújuló és atomenergiák szerepével. Tárgyalja a hasadási és a fúziós energiatermelés elvi technológiai alapjait, jellemzőit és problémáit. Ismerteti az 1., 2., 3. és 4. generációs atomerőművek jellemzőit, az erőművekhez kapcsolódó fűtőelem ciklusokat. Bemutatja a nukleáris fűtőelemek előállításának lépéseit, technológiáit, a legelterjedtebb atomerőművek vízüzemeit. Foglalkozik a dekontamináló eljárásokkal, a kiégett fűtőelemek és a radioaktív hulladékok kezelésével, elhelyezésével. Ismerteti a Paksi Atomerőmű legfontosabb jellemzőit és bemutatja a radioaktív izotópok és a radioaktív sugárzások ipari, mezőgazdasági, biztonsági, orvosi és egyéb alkalmazási lehetőségeit. Részletesen tárgyalja a radioaktív sugárzások detektálásának alapelveit, eszközeit, eljárásait, berendezéseit, kiértékelési módszereit.

Simándi Béla (szerk.), Cséfalvay Edit, Deák András, Farkas Tivadar, Hanák László, Mika László Tamás, Mizsey Péter, Sawinsky János, Szánya Tibor, Székely Edit, Vágó Emese: Vegyipari műveletek II.: anyagátadó műveletek és kémiai reaktorok

A tananyag két fő részből áll. Az első részben a szerzők először az anyagátadás alapjait tárgyalják, azután részletesen bemutatják a vegyiparban és rokon iparágakban gyakran előforduló anyagátadó műveleteket: abszorpció, desztilláció, extrakció, szárítás, adszorpció, ioncsere, kristályosítás, membránszeparációs műveletek. A második rész célja a kémiai reaktorok általános ismertetése: ideális reaktormodellek, konverzió nem ideális reaktorokban, gáz-szilárd reakciók, gáz-folyadék és folyadék-folyadék reakciók, reakciók szuperkritikus oldószerekben. A szerzők bemutatják, hogy a heterogén reaktoroknál a komponensátadás és a kémiai reakció együtt határozzák meg a folyamat sebességét. Nagy súlyt fektetnek a gyakorlati alkalmazásokra ezért mindegyik műveletnél számos példát sorolnak fel, ahol az adott műveletet használják. Számítási példákkal mutatják be az összefüggéseket,

alapegyenletek használatát. Külön fejezetben összefoglalják a kísérlettervezés alapjait, ami a laboratóriumi vagy félüzemi kísérletezést hatékonyabbá teszi. Végül kidolgozott tervezési feladatokkal szemléltetik, hogyan lehet a különböző műveleteknél tanult számítási módszereket egy-egy komplex feladat megoldásában felhasználni.

Mizsey Péter: Folyamatirányítási rendszerek

A számítástechnika elterjedtével az irányítástechnikai rendszerek megtervezése és megépítése elsősorban villamosmérnöki feladat, azonban a nem villamosmérnöki területen dolgozó mérnöknek is komoly feladata van ebben a csapatmunkában. Ugyanis egy folyamat szabályozási struktúrájának kialakítását azaz, hogy a kérdéses szabályozási cél eléréséhez mit és mivel kell szabályozni, a szabályozandó folyamatot ismerő mérnöknek kell megmondania a szabályozórendszert megépítő szakembereknek.

Ehhez a csapatmunkához, a megfelelő kommunikáció érdekében, valamennyi mérnöknek szüksége van irányítástechnikai alapismeretekre. Ez magába foglalja az irányítástechnikai megoldások ismeretét, a gyakorlatban előforduló elemek, műveletek irányítástechnikai leírását, a leírási módszerek ismeretét mind elméleti mind gyakorlati szinten. Többféle elméleti leírási mód is lehetséges, az időtartományban jellemzően differenciálegyenletek, a Laplace-tartományban átviteli függvények és a frekvenciatartományban frekvenciafüggvények a használatosak. A kísérleti vizsgálat többnyire a tipikus vizsgálójelekkel történik. A szabályozások megtervezése és a szabályozók kiválasztása elsősorban a folyamat viselkedésétől és a szabályozási céltól függ. A szabályozók behangolásánál fontos szempont a stabilis, robusztus, de ugyanakkor pontos működés.

Az egyes alapszabályozások, mint például áramlás-, szint-, nyomás- és hőmérsékletszabályozás jellemzőinek ismerete alapvető fontosságú az egyes műveletek szabályozásánál. Ezek az ismeretek komoly műveleti és irányítástechnikai tudáson alapulnak.

Az alapszabályozásokat az egyes berendezések és technológiák szabályozására alkalmazzák, mint például bepárló, rektifikáló oszlop, kémiai reaktorok és pH szabályozására.

Németh Áron: Ipari mikrobiológia

A biotechnológiai/biomérnöki képzésben az *Általános mikrobiológiát* egy specifikus *Ipari mikrobiológia* követi, amelynek célja rendszerezetten összefoglalni a mikrobák nyújtotta lehetőségeket, potenciálokat, illetve az ezek kiaknázásához szükséges alapismereteket.

Ezt szem előtt tartva a jegyzet először a bevezetés után a mikroorganizmusokkal és kezelésükkel kapcsolatos műveleteket és alapismereteket (fiziológiai, biokémiai) tekinti át, majd pedig a mikrobiális rendszertant követve – abból kiemelve az ipari vonatkozású törzseket – bemutatja a mikrobákban rejlő ipari lehetőségeket, és utal a már működő technológiákra.

Sevella Béla: Biomérnöki műveletek és folyamatok

A tananyag áttekintést nyújt a biotechnológiai iparban alkalmazott biomérnöki alpműveletekről és alapfolyamatokról mintegy megalapozandó a biomérnökök *mérnöki* szemléletének kialakítását.

Az első fejezet a biotechnológia definíciója és történetének rövid ismertetése után a bioeljárások főbb ismérveit ismerteti.

A második fejezetben az enzimek tulajdonságainak körbejárása és kinetikai viselkedésük leírása ismereteket nyújt az olvasónak az enzimek felhasználásának kvantitatív alapjairól. A harmadik fejezetben az enzim és sejtes biokonverziók (biotranszformációk) iparilag jelentős példáival ismerkedhetünk meg, mégpedig az azokban ható enzimek által katalizált reakciók csoportjainak szempontjából.

A jegyzet negyedik fejezete a fermentációs műveleteket veszi sorra, ismét csak a kvantitatív, mérnöki leírások hangsúlyos felhasználásával. Ennek keretében foglalkozik a fermentációs tápanyagokkal, azok hasznosulásával illetve a fermentációs folyamat sztöchiometriájával. A különböző fermentációs technikákat, rendszereket kinetikai viselkedésük leírásával ismerteti. Fontos műveletként részletesen taglalja a sterilizést és dezinficiálást valamint a fermentációs rendszerek levegőellátásával kapcsolatos tudnivalókat. A legfontosabb bioreaktorok csoportjainak ismertetésén túl az azokban folyó történések műszeres követésének, mérésének kérdéseivel is foglalkozik az anyag.

Pécs Miklós: Fermentációs feldolgozási műveletek

Az egyes biotechnológiai termékek bioszintézisének megvalósításán túl komoly technológiai feladatot jelent ezen anyagok kinyerése és tisztítása. A rendkívül összetett biológiai rendszerekből egyetlen komponens kinyerése csak többlépcsős, optimált műveletsorozattal valósítható meg.

Az összeállított tananyag felépítésében a feldolgozási folyamat logikájára épül. Előbb a sejtek elválasztásának műveleteit (szűrés, centrifugálás), és a sejteltávolítást tárgyalja, majd a koncentrálnál műveletek (extrakció, adszorpció, memb-

ránműveletek, csapadékképzés) következnek. Ezt követik a tisztítás és végtisztítás műveletei, mint a kristályosítás és a szárítás. A sort olyan finomkémiai műveletek zárják, amelyek csak laboratóriumi, vagy preparatív léptékben alkalmazhatók (affin-műveletek, elektroforézisek, fókuszálások).

Az anyag szintéziseként végül műveletsorok, technológiák kerülnek bemutatásra, így a zárványtestek feldolgozása, a citromsav és a monoklonális antitestek feldolgozási technológiája.

Pukánszky Béla, Móczó János: Műanyagok

Tekintettel arra, hogy a műanyagok az élet minden területén megtalálhatók, elkerülhetetlen, hogy a legkülönbözőbb iparágakban dolgozó szakemberek kapcsolatba ne kerüljenek velük. Ennek megfelelően a szerzők célkitűzése, hogy megismertessék a hallgatókkal a polimerek és műanyagok jellegzetes tulajdonságait, viselkedését. Felhívják a figyelmet a kismolekulatömegű anyagok és a műanyagok közötti hasonlóságokra és különbségekre, valamint az ezekből származó különleges feldolgozási és alkalmazási szempontokra. A jegyzet csak röviden foglalkozik a makromolekuláris kémia fontosabb kérdéseivel, és nagyobb figyelmet szentel a műanyagfizikai alapok, a műanyagfeldolgozás alapvető szempontjai, valamint az alkalmazási területek bemutatásának. Néhány példával (csomagolás, autópár) szemlélteti a műanyagok sokrétű alkalmazhatóságát és felhívja a figyelmet a megfelelő műanyag kiválasztásának szempontjaira. Röviden tárgyalja a műanyagok újrafeldolgozásával és környezeti hatásával kapcsolatos kérdéseket is.

Dr. Simándi Béla

egyetemi tanár

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Helyreigazítás

Az OSZK Szerkesztősége nevében tájékoztatjuk a Tisztelt olvasókat, hogy az Olaj Szappan Kozmetika 2010. évi LIX. évfolyam 3. számában (július-szeptember) a 81-88. oldalakon a „Bioetanol/Biodízel/Gázolaj emulziók I.” (Hancsók J.; Eller Z.; Marsi G.; Nagy G.) és a nevezett folyóirat 2011. LX. évfolyam 1. számában a 9-16. oldalakon a „Bioetanol/Biodízel/Gázolaj emulziók vizsgálata II.” (Nagy G.; Eller Z.; Marsi G.; Hancsók J.) közlemények végéről technikai okok miatt kimaradt köszönetnyilvánítást ezennel közöljük.

Köszönjük a Magyar Államnak és az Európai Uniónak a TAMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0003 projekt keretében nyújtott anyagi támogatást. A projekt címe: „Mobilitás és környezet: Járműipari, energetikai és környezeti kutatások a Közép- és Nyugat-Dunántúli Régióban”



Elektronikus tananyagok az élelmiszerminőség és biztonság szolgálatában

„Az bizonyos, hogy az élelmiszerbiztonsági problémák növekedni fognak és fokozódó figyelmet fognak kapni a 21. században. Különösen azok a globális változások, amelyek már ebben az évszázadban jelentkeznek, befolyásolni fogják – többnyire negatívan – az élelmiszer- és ivóvíz-biztonságot a következő században” (Käferstein és M. Abdussalam, WHO, 1998)

Az élelmiszerbiztonság garantálása az élelmiszert előállító vállalatok kötelessége, amire szigorú nemzetközi, EU-s és hazai szabályozás vonatkozik. Az élelmiszerbiztonság és minőségbiztosítás elméleti és gyakorlati ismereteiben jártas, jól felkészült diplomás szakemberek iránt egyre növekvő kereslet figyelhető meg, ezért számos hazai egyetem kezdte meg az élelmiszerbiztonsági és élelmiszerminősítő felsőfokú szakemberek képzését és folytatta a már gyakorló szakemberek továbbképzését. A szakmai ismeretanyag gyors és dinamikus fejlődése, a jogszabályi háttér folyamatos változása megköveteli az ezekhez igazodó elméleti és gyakorlati tankönyvek kiadását, azonban sajnos még az angol nyelvű szakkönyvek sem tudnak ezzel az igénnyel lépést tartani. Ennek a problémának a megoldásához nyújt támogatást az Új Széchenyi Terv TÁMOP 4.1.2-08/2/A/KMR-2009-0011 projektje, melynek keretében a Budapesti Corvinus Egyetem Élelmiszertudományi Kara a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszékével közösen olyan új tananyagokat dolgozott ki, amelyek a jelenleg futó mesterképezéseknek a kulcsmoduljait alkotják.

A projekt keretében a következő 7 tankönyv és egy mozgófilm készült el a két egyetem tapasztalt oktatóinak közreműködésével.

- Élelmiszerbiztonsági kockázatbecslés
- Élelmiszerbiztonsági kockázatkezelés és kommunikáció
- Hagyományos, gyors és automatizált módszerek alkalmazása élelmiszerek kémiai vizsgálatára
- Élelmiszer analitika gyors és automatizált módszerei
- Gyors és molekuláris biológiai módszerek alkalmazása az élelmiszerek mikrobiológiai vizsgálatára
- Automatizált mikrobiológiai eljárások az élelmiszerek minőségének és biztonságának vizsgálatára
- Táplálkozás biokémia
- Érzékszervi minősítés

A kidolgozott tananyagok a modern informatikai eljárásokat és oktatási módszereket kihasználva elektronikus formában készültek el és rövidesen mindenki számára ingyenesen elérhetők lesznek a www.tankonyvtar.hu weboldalon akár mobilinternet vagy okostelefon segítségével is.

Kockázatbecslést az élelmiszergazdaság különféle területein már sok éven át végeztek valamilyen formában. A korszerű kockázatbecslés azonban a kockázat mértékének formalizált, validált, átlátható és tudományosan megalapozott becslése, amelynek eredménye a döntéshozók, minőségbiztosítási szakemberek és a fogyasztók számára alapul szolgálhat döntéshozatalhoz a prioritások meghatározásához vagy az élelmiszerbiztonság menedzselésében használható megfelelő eljárások kiválasztásához.

Az élelmiszerbiztonságot számos – elsősorban kémiai és mikrobiológiai – tényező veszélyezteti, amelyek gyors és megbízható kimutatása elengedhetetlen az élelmiszerbiztonság megítéléshez. Az alkalmazható vizsgálati eljárások azonban folyamatosan fejlődnek és az újabb és újabb feltárt esetek is új veszélytényezők kimutatását követelik meg. Az elektronikus tananyagokon keresztül lehetőségünk van arra, hogy annak naprakészen tartásával, frissítésével mindig a legkorszerűbb és legújabb ismereteket közvetítsük hallgatóink számára. Így lehetőség van arra, hogy egy-egy újonnan megismert vagy azonosított veszélytényezővel kapcsolatos vizsgálati eljárást azonnal beépítsünk a tananyagba és bevezethessünk az oktatásba is.

Az elektronikus tankönyvekben és gyakorlati kézikönyvekben különböző médiaelemek (animációk, mozgókép elemek, interaktív tesztkérdések) teszik vonzóbbá, érdekesebbé és várhatóan hatékonyabbá az új ismeretek megszerzését, a tanulást. Mivel az oktatási intézményekben nem áll rendelkezésre valamennyi vizsgáló műszer, berendezés, ezért külső helyszíneken felvett mozgófilmekkel segítjük ezeknek a vizsgálati eljárásoknak a megismerését DVD formátumban.

Az elektronikus kiadás arra is lehetőséget nyújt, hogy a tudás- és ismeretanyag fejlődésével lépést tartsanak a kidolgozott tankönyvek, amelyek tartalma évenként frissítésre, modernizálásra kerül.

Bízunk abban, hogy a kidolgozott tananyagok nemcsak modernnek, de egyben hiánypótlók is a felsőoktatásban és a hallgatókon kívül a gyakorló szakembereknek is friss, modern ismereteket nyújtanak



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

dr. Kókai Zoltán
egyetemi adjunktus, laboratórium vezető

MKE Kozmetikai és Háztartásvegyipari Társasága
HCS Hungarian Cosmetical and Household Chemicals Society

Kozmetikai Szimpózium 2011
Cosmetical Symposium 2011
Budapest, Bara Hotel, 2011. november 17.

Jelentkezés határideje: 2011. november 5.
Deadline of registration: 5. November 2011

Természetes anyagok és Innovációs trendek
Natural products and trends of innovations

On-line regisztráció / On-line registration
<https://www.mke.org.hu/conferences/kozmetika2011/registration/>

Fő témakörök:

- Természetes anyagok
- Öregedés elleni készítmények
- Új technológiák
- Gyógykozmetikumok
- Innovációs trendek
- Biológiai és farmakológiai hatékonyság

Chief themes:

- Natural products
- Anti-aging products
- New Technologies
- Cosmeceuticals
- Trends of Innovations
- Biological and pharmacological activities

PROGRAM

- 8.00– Regisztráció
- 9.15–9.30 Nyitó Előadás
Szirmai Sándor (Társasági elnök)
- 9.30–10.00 Intelligens készítményrendszerek alkalmazása a kozmetikában
Marton Sylvia (Simmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet)
- 10.00–10.30 Szuperpórusos gélek
Vavra Szilvia, Domján Attila*, László Krisztina (BME Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, *MTA KK Szerkezeti Kémiai Intézet)
- 10.30–11.00 Amino-szilikonok felhasználása
Horváth Péter (Wacker Chemie Hungary Kft.)
- 11.00–11.30 New cosmetic ingredients of Croda
Frans Groenhof (Croda GmbH), Elekes Ferenc (CQ Masso)
- 11.30–12.00 Kávészűnet
- 12.30–12.30 Boosting health and self-defense of epidermal stem cells with a natural active ingredient
Axel Bandow (Chem. Lab. Dr. Kurt Richter GmbH)
- 12.30–13.00 Structure cel-reology modification and more
Pawel Klopotoski (Akzo Nobel Chemicals)
- 13.00–13.30 Exymol előadás
- 13.30–14.30 Ebédszünet
- 14.30–14.50 Nanorészecskék a kozmetikában
Erős István (SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet.)
- 14.50–15.15 A kozmetikumok ÁNTSZ ellenőrzésének tapasztalatai
Horkay Edit (OÉTI)
- 15.15–15.40 Az idősödő bőr néhány jellemző paramétere és a korrekciós lehetőségek
Soós Gyöngyvér (SZTE Klinikai Gyógyszerészeti Intézet)
- 15.40–16.00 Kávészűnet

- 16.00–16.25 Mikrobaellenes textíliák
Borsa Judit (BME Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék)
- 16.25–16.50 Ásványi elemek a gyógynövénykivonatokban
Then Mária, Szentmihályi Klára (Simmelweis Egyetem Gyógynövény- és Drogismereti Tanszék)
- 16.50–17.15 In vivo – in vitro korreláció félszilárd rendszerek esetében
Petró Éva, Erős István Csóka Ildikó (SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet.)

A műsorrend változtatási jogát fenntartjuk.

A rendezvény támogatói/ Sponsors

Akzo Nobel Chemicals Representations and Services Sp. Poland
Caola –Alfa ZRt.

Chemische Laboratorium Dr. Kurt Richter GmbH

CQ Masso Magyarországi Képviselet

Nordmann Rassmann Hungaria Kft.

Silanus Cosmo Kft.

Silvestris & Szilas Kft.

Wacker Hungary Kft.

Részvételi díj:

	Ebéd nélkül	Ebédrel
MKE tagoknak	5 000 Ft + ÁFA	8 000 Ft + ÁFA
Nem tagoknak	8 000 Ft + ÁFA	11 000 Ft + ÁFA

Információ/ Information:

Előadás bejelentés, szponzorálás: **Dr Hangay György** Tel: 209 64 01

Szervezési kérdések: Schenker Beatrix Magyar Kémikusok Egyesülete

T: 201 68 83, Fax: 201 8056

További elérhetőség:

Email: beatrix.schenker@mke.org.hu

Honlap: www.mke.org.hu