

Vegyészkonferencia 2022

Eger, 2022. június 15-17.



PROGRAM ÉS ELŐADÁSÖSSZEFOGLALÓK

**Magyarországi Forgalmazó:**

G&G Instruments Kft.

1182 Budapest, Hímesháza u. 12.

Tel.: +36 1 296 0562

E-mail: info@gandginstruments.hu

Web: www.gandginstruments.hu

Micromeritics Instrument Corporation (USA) műszerek

Porok és porózus, illetve nem porózus anyagok tulajdonságait vizsgáló laboratóriumi berendezések. Sűrűség, fajlagos felület, porozitás, pórusméret és méreteloszlás, pórustérfogat, szemcseméret és méreteloszlás, katalitikus aktivitás mérése.



*AccuPyc II 1345
gázpiknométer*



*GeoPyc 1365
piknométer*



3Flex 3500



Gemini VII 2390



Tristar II 3030



AutoPore V



AutoChem II & HP



*FR & MR reaktor
rendszerek*



Sedigraph III Plus

Sűrűség mérésére alkalmas piknométerek

Gázzal (hélium, nitrogén), vagy szilárd közeggel (DryFlo™) működő piknométerek. Valódi, látszólagos, burok, T.A.P. sűrűség meghatározása, kompaktum vizsgálata.

Fajlagos felület- és porozitásmérők

Teljes izoterma (adszorpció, deszorpció) felvételére, mikro- és mezopórusos anyagok jellemzésére alkalmas gázadszorpció műszerek. Modellek: Langmuir, BET, Freundlich, t-plot, α -s, Dubinin-Radushkevich, Horvath-Kawazoe, BJH, NLDFT

Higany poroziméter

Mezo- és makropórusos anyagok pórusméretének, méreteloszlásának, illetve porozitásának meghatározására alkalmas berendezés. A mérés a higany penetráció elve alapján történik, a kezelő fokozott védelme és biztonsága mellett.

Katalitikus aktivitás vizsgálata

Katalizátorok, katalizátor hordozó rendszerek jellemzése, TPx reakciók (hőmérséklet-programozott redukció, oxidáció, deszorpció) elvégzése, illetve különböző katalitikus reakciók kivitelezése áramlásos kémiai reaktorokban (pl. Fischer-Tropsch szintézis, izomerizáció, krakkolás stb.)

Szemcseméret analízátor

Szedimentációs elven történő szemcseméret és méreteloszlás automatikus mérése (D10, D50, D90 értékek meghatározása).

Vegyészkonferencia 2022

ISBN 978-615-6018-11-3

Eszterházy Károly Katolikus Egyetem

Eger, 2022. június 15-17.

Kiadja: Magyar Kémikusok Egyesülete

TÁMOGATÓK

euroAPI

Active Solutions for Health

Platina támogató



RICHTER GEDEON

Arany támogató

teva

Ezüst támogató



SOLVO[®]
BIOTECHNOLOGY
A CHARLES RIVER COMPANY

Támogató

KIÁLLÍTÓK



ABL&E-JASCO
Magyarország Kft.



Anton Paar



instruments



micromeritics[®]



Lab Services KFT.

METTLER TOLEDO

UNICAM

Magyarország Kft.

Tartalomjegyzék

Bizottságok.....	4
Beköszöntő	5
Tudományos program	
Szóbeli előadások	6
Poszterek	13
Összefoglalók	
Megemlékezés	17
Plenáris előadások	21
Szóbeli előadások	26
Poszterek	72
Résztvevők Listája	110

Bizottságok

Keglevich György – a Konferencia elnöke

Kurtán Tibor - a Konferencia társelnöke

Tudományos Szervezőbizottság:

Bátori Sándor

Frank Éva

Gerencsér János

Greiner István

Hudecz Ferenc

Kálai Tamás

Keserű György Miklós

Skodáné Földes Rita

Vegyészkonferencia 2022

Kedves Kollegák!

Örömmel jelentjük be, hogy a járványhelyzet miatt kihagyás után ez évben, 2022. június 15-17 között az Egri Eszterházy Károly Katolikus Egyetemen – a MKE Szerves és Gyógyszerkémiai Szakosztálya rendezésében, együttműködve az Egyetemmel – jelenléti formában - megtartjuk a hagyományos Vegyészkonferenciát, amit három – a közelmúltban elhunyt – kiváló tudós, Fülöp Ferenc és Antus Sándor akadémikusok, valamint Schneider Gyula professzor emlékének szentelünk. A kényszerű szünet után egyre nagyobb nyomást éreztünk, hogy végre megszervezzük a nagy múltú Vegyészkonferenciát. Sokan emlékszünk még a korábbi, Pallos László, Mátyus Péter, majd Wölfling János elnöklétével a MKE által szervezett kiváló rendezvényekre, legutóbb Hajdúszoboszlón, hiszen ezek maradandó élményt nyújtottak. Megpróbáljuk feleleveníteni a hagyományt, hogy minél többen bemutathassák az elmúlt év kutatási eredményeit előadások ill. poszterek keretén belül. Fontos törekvésünk, hogy a doktoránsok is szerepelhessenek, hiszen különféle pályázati vállalások miatt is fontos lenne számukra. Természetesen lesznek meghívott plenáris előadók, és talán külföldi prominenseket is sikerül meghívni. A tematika széles területet ölel fel: szintetikus szerves kémia, heterociklusos kémia, természetes szerves vegyületek kémiája, elemorganikus kémia, katalitikus kémia, zöldkémia, szelektív szintézisek, optikailag aktív vegyületek, áramlásos kémia, biológiailag aktív anyagok, gyógyszerkémia, mechanizmusok, elméleti és számításos szerves kémia, szerves vegyületek spektroszkópiája. A konferencián 4 plenáris előadás hangzik el, 44 szóbeli prezentáció kerül bemutatásra két párhuzamos szekcióban és 37 poszter indul a poszterdíjakért. A konferenciák elengedhetetlen tartozéka a jó hangulat és a szakmai diszkussziók, amire garancia a MKE tapasztalata.

Keglevich György
a Konferencia elnöke

Kurtán Tibor
a Konferencia társelnöke

Vegyészkonferencia 2022
2022 június 15-17.
Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, Eger

Program

2022. június 15. (szerda)

12:00 - **Érkezés és regisztráció**
(Eszterházy Károly Katolikus Egyetem, Liceum, Eszterházy tér 1.)

13:30 - 13:45 **Megnyitó - Díszterem**

Levezető elnök: Keglevich György

13:45 - 14:30 PL-1 Jacek Nycz, Jakub Wantulok, Daniel Swoboda, Romana Sokolova -
Institute of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University
of Silesia in Katowice
*Oxidation and reduction processes for 1,10-phenanthroline
derivatives and their analogs*

Szekció 1. - Díszterem

Szekció elnöke: Greiner István

14:30 - 14:50 O-1 Deli József - Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,
Farmakognózi Intézet

14:50 - 15:10 O-2 Darvas Ferenc, Mezőhegyi Gergő, Buchholcz Balázs, Dormán
György, Mezey Pál, Keserű György Miklós, Szabó Pál, Domján
Attila, Sente Lajos, Puskás István - InnoStudio Zrt.
*Gyógyszerkutatói lehetőségek a világűrben: a COVID-ellenes
remdesivir ciklodextrin komplex (VEKLURY®) vizsgálata a
Nemzetközi Űrállomáson*

15:10 - 15:30 O-3 Csámpai Antal, Fodor Kinga Judit, Hutaí Dániel Gábor, Jernei Tamás,
Sulyok-Eiler Máté, Harmat Veronika - Eötvös Loránd
Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
*Részlegesen telített polikondenzált indolszármazékok szintézise és
szerkezetanalízise, a diasztereoselektív reakciólépések
mechanizmusának elméleti modellezése*

15:30 - 15:50 O-4 Kálai Tamás, Mostafa Isbera, Úr Györgyi, Bognár Balázs, P. Sár
Cecília, Hideg Kálmán - PTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai
Intézet
Stabilis nitroxid szabad gyökkel módosított biomolekulák szintézise

15.50 - 16.10 kávészünet

Szekció 2. - Díszterem*Szekció elnök: Kurtán Tibor*

- 16:10 - 16:30 O-5 Ispán Dávid, Küzdő Áron, Skodáné Földes Rita - Pannon Egyetem, Természettudományi Központ Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport
Változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságának vizsgálata 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidok claisen-schmidt reakciójában
- 16:30 - 16:50 O-6 Czett Dalma, Böddi Katalin, Vörös-Horváth Barbara, Nagy Veronika, Takátsy Anikó, Deli József, Paul Tone, Vincze Anna, Balogh György T., Agócs Attila - Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
Karotinoid-szukcinátok és melatonin-konjugátumaik szintézise és antioxidáns hatásának vizsgálata
- 16:50 - 17:10 O-7 Novodárszki Gyula, Solt Hanna, Barthos Róbert, Lónyi Ferenc, Valyon József, Someus Edward, Deka Dhanapati, Kaszonyi Alexander, Mihályi R. Magdolna - TTK, Anyag- és Környezetkémiai Intézet
A gvajakol hidrokonzverziója alumínium-oxid hordozós Pd és Ni katalizátorokon
- 17:10 - 17:25 C-1 Keith Racman - Mettler-Toledo Kft.
Modern reaction synthesis or how to capitalize new opportunities

Szekció 3. - Kápolna terem*Szekció elnök: Deli József*

- 16:10 - 16:30 O-8 Huszár Csaba, Gajáry Antal, Keglevich György - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és technológiai Tanszék
Javaslat a klímahelyzet megoldására
- 16:30 - 16:50 O-9 Kelemen Zsolt - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szeretlen és Analitikai Kémia Tanszék
Karborán vegyületek szerkezete és aromássága
- 16:50 - 17:10 O-10 Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterocikloalkéneken

17:25 - 18:25 Poszter szekció

- 18:30 - 20:30 Üdvözlő fogadás
Schindler József - Synthesis Brewing Kft. - „A sörfőzésről” plenáris előadása (kóstolóval) a vacsora részeként

Levezető elnök: Gerencsér János

2022. június 16. csütörtök

Levezető elnök: Kurtán Tibor - Díszterem

- 09:00 - 09:45 PL-2 Greiner István - Richter Gedeon Nyrt., Kutatási és Fejlesztési Igazgatóság
Szemelvények a Richter Gedeon Nyrt. gyógyszerkémiai munkáiból

Szekció 4. - Díszterem

Szekció elnök: Kálai Tamás

- 09:45 - 10:05 O-11 Mernyák Erzsébet, Jójárt Rebeka, Traj Péter, Ágoston Henrietta, Hlogyik Tamás, Tamási Zita, Laczka Csilla, Zupkó István, Paragi Gábor, Tea Lanisnik-Rizner - Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Modern kémiai és biokémiai megközelítések a daganatellenes szteroidok kutatásában
- 10:05 - 10:25 O-12 Mándi Attila, Kovács Tibor, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Izolált természetes származékok sztereokémiai vizsgálata in silico kiroptikai és NMR módszerekkel
- 10:25 - 10:45 O-13 Kicsák Máté, Mándi Attila, Czenke Zoltán, Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Heterodimer bisz-izokrománok szintézise és vibrációs cirkuláris dikroizmus vizsgálata
- 10:45 - 11:05 O-14 Demeter Fruzsina, Borbás Anikó, Herczeg Mihály - Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék
A három legdrágább L-hexóz-tioglikozid szintézise D-glükózból kiindulva C-5, C-3 és C-4 epimerizációs reakcióval

Szekció 5. - Kápolna terem

Szekció elnök: Csámpai Antal

- 09:45 - 10:05 O-15 Kóti János - Richter Gedeon Nyrt., Szerkezetkutatási Osztály
(M)IR spektroszkópia gyógyszeripari/minőségbiztosítási kérdései napjainkban
- 10:05 - 10:25 O-16 Timári István, Nagy Tamás Milán, Ole W. Sørensen, E. Kövér Katalin - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Kis és közepes méretű molekulák szerkezetvizsgálatának felgyorsítása új NMR módszerekkel
- 10:25 - 10:45 O-17 Dubrovay Zsófia, Krámos Balázs, Kóti János, Szabovik Gabriella, Arató Balázs, Bódi József - Richter Gedeon NyRt.
Bór NMR a gyógyszeriparban
- 10:45 - 11:05 O-18 Fersch Dávid László, Kecskés Gergely András, Groh Werner Péter, Bánhegyi András József, Mikula Gergő János - MOL Nyrt., Poliol Termékfejlesztés és Műszaki Vevőszolgálat
Poliol termékfejlesztés és minősítés a MOL kutatási és fejlesztési központban

11.05 - 11.25 kávészünet

11:25 - 12:25 **Emlékezés** (a 3 elhunyt kiválóságra) - **Díszterem**

Levezető elnök: Keglevich György

E-1 Szatmári István - SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Fülöp Ferenc az iskolateremtő, a kutató, a kolléga

E-2 Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék

Antus Sándor: kép és tükörkép

E-3 Mernyák Erzsébet - Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Szerves Kémiai Tanszék

In memoriam Schneider Gyula

12:25 - 14:00 Ebéd

Levezető elnök: Bátori Sándor - Díszterem

14:00 - 14:45 PL-3 Dormán György - InnoStudio Zrt.

„Melyik zárat nyitja a kulcs?” A fehérje-célpont azonosítás kémiai, in vitro és in silico módszerei

Szekció 6. - Díszterem

Szekció elnök: Perczel András

14:45 - 15:05 O-19 Mező Gábor, Pethő Lilla, Oláhné Szabó Rita - ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

A daunomicin pozíciójának szerepe az angiopep-2 – drog konjugátumok in vitro tumorellenes hatására

15:05 - 15:25 O-20 Herczeg Mihály, Demeter Fruzsina, Timári István, Bereczky Zsuzsanna, E. Kövér Katalin, Borbás Anikó - Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék

L-Guluronsav tartalmú, véralvadásgátló, heparinoid pentaszacharid szintézise

15:25 - 15:45 O-21 Bölcskei Hedvig, Sepsey Für Csilla, Keglevich György - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Magas Fsp³ karakterű spiro-cikloalkán-piridazinonok, triazolo- és tetrazolo-származékaik szintézise

15:45 - 16:05 O-22 Keglevich György, Harsági Nikolett, Varga Petra Regina, Huszár Bianka, Szalai Zsuzsanna, Sepsey Für Csilla, Kiss Nóra Zsuzsa, Ábrányi-Balogh Péter, Mucsi Zoltán - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A mikrohullám alkalmazása szerves foszforvegyületek mint intermedierek és potenciálisan biológiailag aktív speciesek szintézisében

16:05 - 16:25 kávészünet

7. Szekció - Díszterem*Szekció elnök: Kardos Zsuzsanna*

- 16:25 - 16:45 O-23 Szalai Zsuzsanna, Keglevich György - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Hidroxi-metilénbiszfoszfónátok, analógjaik és származékaik szintézise
- 16:45 - 17:05 O-24 András Csaba Dezső, Albert Csilla, Orbán Csongor, Dormán György - Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Csíkszeredai Kar, Élelmiszertudományi Tanszék
Az indometacin, mint lehetőség a COVID-19 kezelésében
- 17:05 - 17:25 O-25 Harsági Nikolett, Kiss Nóra Zsuzsa, Keglevich György - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, EUROAPI Hungary Kft.
Foszfónátok és foszfónátok hidrolízisének és alkoholízisének vizsgálata
- 17:25 - 17:35 szünet
- 17:35 - 17:55 O-26 Swoboda Daniel, Nycz Jacek, Karaush-Karmazin Natalia, Minaev Boris, Książek Maria, Kusz Joachim, Podsiadły Radosław - Institute of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Silesia in Katowice
Synthesis and spectroscopic characterization of selected phenothiazines rationalized based on DFT calculation
- 17:55 - 18:15 O-27 Fülöp Zsolt, Bana Péter, Greiner István, Éles János - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Gyors és biztonságos áramlós kémiai megközelítés az I-es helyzetben szubsztituált tetrazol heterociklus kialakítására
- 18:15 - 18:35 O-28 Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Királis, kondenzált heterociklusok előállítása domino gyűrűzárási szekvenciákkal

Szekció 8. - Kápolna terem*Szekció elnök: Dormán György*

- 16:25 - 16:45 O-29 Homolya Ágnes, Jedlőczki Ivett, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Telítetlen szénhidrátszármazékok haloazidálása
- 16:45 - 17:05 O-30 Bege Miklós, Debreczeni Nóra, Lovas Miklós, Herczegh Pál, Borbás Anikó - Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék
Fluortartalmú morfolingyűrűs nukleozidszármazékok szintézise
- 17:05 - 17:25 O-31 Varga Petra Regina, Belovics Alexandra, Bagi Péter, Tóth Szilárd, Szakács Gergely, Bösze Szilvia, Oláhné Szabó Rita, Drahos László, Keglevich György - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
O-acilezett α -hidroxifoszfónátok és biológiai hatásuk vizsgálata különféle tumoros sejtvonalakon
- 17:25 - 17:35 szünet

- 17:35 – 17:55 O-32 Huszár Bianka, Szűcs Nóra Ágnes, Szolga Renáta, Henyecz Réka, Mucsi Zoltán, Keglevich György - BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Foszfónátok és tercier foszfin-oxidok előállítása palládium-, nikkel- és rézkatalizált P–C kapcsolási reakciók során
- 17:55 – 18:15 O-33 Péczka Nikolett, Orgován Zoltán, Csanády Soma, Ábrányi-Balogh Péter, Pálffy Gyula, Vida István, Gadanez Márton, Perczel András, Ivan Randelović, Tóvári József, Schlosser Gitta, Takács Tamás, Buday László, Keserű György Miklós - ELKH TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport
Új KRas^{G12C} inhibitorok előállítása és szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata
- 18:15 – 18:35 O-34 Petróczy Anna, Szanka István, Wacha András, Varga Zoltán, Yi Thomann, Ralf Thomann, Rolf Mülhaupt, Iván Béla - Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezatkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont
Polisztirol-l-poli(dimetilsziloxán) kotérhálók szintézise és vizsgálata

19.30 - Konferencia vacsora – Korona Borház

2022. június 17. péntek

Levezető elnök: Kurtán Tibor - Díszterem

- 09:00 - 09:45 PL-4 Perczel András, Horváth Dániel, Taricska Nóra, Bencs Fruzsina, Dürvanger Zsolt, Sulyok-Eiler Máté, Harmat Veronika, Farkas Viktor - Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport, Kémiai Intézet, ELTE
Proglukagon eredetű amiloidok képződési kinetikája és polimorf térszerkezetük

Szekció 9. - Díszterem

Szekció elnök: Mező Gábor

- 09:45 - 10:05 O-35 Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Varga Flóra, Bényei Attila, Mándi Attila, Kurtán Tibor - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Bisz-izokromán származékok sztereoselektív szintézise és szerkezetvizsgálata
- 10:05 - 10:25 O-36 Vajóczki Virág, Sarusi-Kis Adél, Horváth Kornélia, Ritz Imola, Hortobágyi Irén - Prostaglandin Fejlesztés - Development Science & Innovation, EUROAPI Hungary Kft.
Prostaglandin F_{2a} hatóanyag kimutatására alkalmas módszer kidolgozása levegőből vett minták esetében
- 10:25 - 10:45 kávészünet
- 10:45 - 11:05 O-37 Györke Gábor, Volk Balázs, Milen Mátyás - Egis Gyógyszergyár Zrt., Hatóanyagfejlesztési Főosztály
Rézásványokkal katalizált szerves kémiai reakciók vizsgálata

- 11:05 - 11:25 O-38 Fecske Dóra, Kasza György, Szarka Györgyi, Iván Béla - Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont
Amfifil ABA triblokk-kopolimer alapú hatóanyaghordozó nanomicellák rendkívül nagy kapszulázási hatékonysággal
- 11:25 - 11:45 O-39 Szakács Bence, Juhász-Tóth Éva, Cservényák Ivett, Kaszás Tímea, Timári István, Somsák László, Tóth Marietta - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
N-tozilhidrazonok fémmentes kapcsolása 1,2,3-triazolokkal

Szekció 10. - Kápolna terem

Szekció elnök: Bölcskei Hedvig

- 09:45 - 10:05 O-40 Váradi Márk, Keszei Soma József, Skodáné Földes Rita - Pannon Egyetem, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport
Ferrocéntartalmú ureidopirimidin származékok alkalmazása elektrokémiai szenzorként
- 10:05 - 10:25 O-41 Szele Boglárka, Maksó Lilla, Skodáné Földes Rita - Pannon Egyetem, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport
Reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása szteroidok aza-Michael reakciójában
- 10:25 - 10:45 kávészünet
- 10:45 - 11:05 O-42 Varga Flóra, Forgács Viktória, Jószai István - Debreceni Egyetem
A [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radiogyógyszer klinikai vizsgálati engedélyének megszerzéséhez szükséges minőségellenőrző HPLC eljárás kifejlesztése és alkalmazása
- 11:05 - 11:25 O-43 Gál Dalma, Holczbauer Tamás, Kovács Ilona, Kelemen Zsolt - BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
Nyíltláncú trifoszfánligandumok komplexképzésének vizsgálata
- 11:25 - 11:45 O-44 Balogh Álex Kálmán, Hógye Fanni, Illyés Tünde Zita, Timári István, Szilágyi László, Kövér E. Katalin, Fehér Krisztina - Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Új kén és szelén tartalmú humán Galektin-3 ligandumok in silico vizsgálata
- 11:45 - 12:00 **Zárszó - Díszterem**
- 12:00 - 13:30 Ebéd

Poszter szekció**2022. június 15.****Bírálóbizottság:****Elnök:**

Skodáné Földes Rita

Bizottsági tagok:

Huszthy Péter

Kálai Tamás

Mernyák Erzsébet

- P-1 Ágoston Henrietta, Mernyák Erzsébet - Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Rozamin-típusú fluorofórok szintézise
- P-2 Baróthi Ádám, Bajusz Dávid, Warren S. Wade, Keserű György Miklós, Pallai Péter - BioBlocks Magyarország Kft.
Vezérmolekula felfedezés hotspot-okkal és okos fragmens könyvtárakkal
- P-3 Bege Miklós, Sándor Krisztina, Lovas Miklós, Herczegh Pál, Borbás Anikó - DE-GYTK Gyógyszerészi Kémiai Tanszék
Oxagranatán vázas nukleozidanalógok előállítása
- P-4 Biró Krisztián, Molnár Márk, Tatai János, Pollák Bence, Nyerges Miklós - Servier Research Institute of Medicinal Chemistry
Lineáris indolokinolin származékok egyszerű szintézise mikrohullámú reaktorban
- P-5 Buchholcz Balázs, Mezőhegyi Gergő, Darvas Ferenc, Dormán György, Puskás István, Sohajda Tamas, Sente Lajos - InnoStudio Zrt.
Using space medicinal chemistry against SARS-COV-2.
- P-6 Csomay Eszter, Homolya Ágnes, Juhász-Tóth Éva, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
2-jód 1-C szubsztituált glikálok palládium katalizált kapcsolási reakciói
- P-7 Csorba Noémi, Orgován Zoltán, Randelović Ivan, Keserű György Miklós - ELKH TTK Gyógyszerkémiai kutatócsoport
Potenciális KRas-G12C kovalens inhibitorok szintézise és biológiai vizsgálata
- P-8 Dominkó Emese, Rétfalvi Tamás - Soproni Egyetem, Környezet- és Természetvédelmi Intézet
Mézek aromakomponenseinek összehasonlító vizsgálata
- P-9 Dormán György, Hajdú István, Zsigmond Áron, Bereczki Ilona, Borbás Anikó, Lőrincz Zsolt - TargetEx Kft.
A COVID-19 ellenes terápia egyik ígéretes támadáspontja, a 3CL proteáz fehérje, expressziója, tisztítása, biológiai szűrésre alkalmas esszé fejlesztése

- P-10 Gyuricza Barbara, Szűcs Ágnes, P. Szabó Judit, Arató Viktória, Dániel Szűcs, Szikra Dezső, Trencsényi György, Fekete Anikó - Debreceni Egyetem, ÁOK Orvosi Képző Intézet Nukleáris Medicina Tanszék
⁶⁸Ga izotóppal jelölt, (2-naftil)-metilezett laktóamin alapú radiofarmakonok előállítása és biológiai vizsgálata
- P-11 Herczeg Mihály, Demeter Fruzsina, Kiss Alexandra, Kovásznai-Oláh Richárd, Máthéné Szigeti Zsuzsa, Borbás Anikó - Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék
Az első DBU-val konjugált kationos szénhidrát származékok szintézise és biológia aktivitása
- P-12 Hlogyik Tamás, Mernyák Erzsébet - Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Biomolekulák konjugálására alkalmas aza-bodipy-típusú fluorofórok szintézise
- P-13 Mostafa Isbera, Alexey V. Bogdanov, Alexander I. Kokorin, Tamás Kálai - Institute of Organic and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Pécs
Synthesis and study of phenyl-bis(pyrroline nitroxide)-phosphine and phosphine oxide biradicals
- P-14 Jedlőczki Ivett, Homolya Ágnes, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
1-C szubsztituált glikál származékok hidroxiazidálási reakcióinak tanulmányozása
- P-15 József János, Illyés Tünde Zita, E. Kövér Katalin, Juhász László, Somsák László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Per-o-acilezett exo-glikál származékok [2+2] típusú cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata klórszulfonil-izocianáttal és diklór-keténnel
- P-16 Juhász-Tóth Éva, Petróczi Ferenc Dániel, Balogh Máté, Malecz Ádám Szilárd, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
2-jód 1-C szubsztituált glikálok „normál” és karbonilatív Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióinak vizsgálata
- P-17 Kacsir István, Sipos Adrienn, Buglyó Péter, Bai Péter, Somsák László, Bokor Éva - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Glükózaminil heterociklusok és félszendvics platinafém komplexeik előállítása
- P-18 Kálai Tamás, Mostafa Isbera, Bognár Balázs, P. Sár Cecília, Jekő József - PTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet
Paramágneses alfa-aminofoszfónát észterek szintézise
- P-19 Kánya Nándor, Hergert Tamás, Lövei Klára, Darvas Ferenc - ThalesNano Zrt.
Continuous flow hydrogenations: a green technique for reductions

- P-20 Kiss Krisztina, Hegedüs Kristóf, Vass Panna, Vári-Mező Diána, Farkas Attila, Mező Gábor, Tóvári József, Molnár László, Marosi György - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, FirePharma Kutatócsoport
Kurkumin-származék gyógyszerhatóanyagok hatékony humán alkalmazására alkalmas gyógyszerforma kifejlesztése
- P-21 Lőrincz Eszter Boglárka, Herczegh Pál, Borbás Anikó, Bakai-Bereczki Ilona - Debreceni Egyetem, Gyógyszerész Kémia Tanszék
SARS-CoV-2 ellenes és antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikum származékok előállítása
- P-22 Orosz János Máté, Schreiner Gábor René, Bálint Erika, Mátravölgyi Béla - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Kapszaicinoid prekursorok áramlásos kémiai előállítása és továbbalakítása
- P-23 Peleskei Zsófia, Homolya Ágnes, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
1-C szubsztituált glikálok itterbium-triflát katalizált brómazidálása – szintézis és szerkezetvizsgálat
- P-24 Perczel András, Horváth Dániel, Dürvanger Zsolt, Taricska Nóra - Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport, Kémiai Intézet, ELTE
Glükóz-homeosztázis peptidhormonok amiloid térszerkezete és reverzibilitásuk molekuláris alapja
- P-25 Perczel András, Taricska Nóra, Horváth Dániel - Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport, Kémiai Intézet, ELTE
Kapuőr aminosavak irányítják az amiloidképző polipeptidek amiloidicitását
- P-26 Rávai Bettina, Popovics-Tóth Nóra, Bálint Erika - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Foszfónát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó benz[de]izokinolinon-származékok előállítása
- P-27 Rávai Bettina, Popovics-Tóth Nóra, Bálint Erika - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Izoindolinon-foszfónátok és izoindolinon-foszfin-oxidok szintézisének tanulmányozása
- P-28 Resch Vivien Erzsébet, Traj Péter, Mernyák Erzsébet, Paragi Gábor - Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Vegytani Intézet
Módosított szteroidok kötődésének számítógépes vizsgálata
- P-29 Rétfalvi Tamás, Tukacs-Hájos Annamária - Soproni Egyetem, Erdőmérnöki Kar, Környezet- és Természetvédelmi Intézet
Szeszipari mellékterméken alapuló biogáz gyártás analitikai monitoring rendszere

- P-30 Rimóczi Aliz, Barta Roland, Fehér Krisztina, Kurtán Tibor, Mándi Attila - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Kisméretű szerves származékok dinamika alapú ECD vizsgálata
- P-31 Suba Péter, Kecskés Gergely András, Bánhegyi András - MOL Nyrt., Poliol Termékfejlesztés és Műszaki Vevőszolgálat
Poliéter-poliolok antioxidáns rendszerének meghatározása
- P-32 Szabó Kármén Emőke, Popovics-Tóth Nóra, Bálint Erika - BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Potenciális biológiai aktivitással rendelkező (2-amino-3-ciano-4H-kromen-4-il)foszfonát-származékok szintézise
- P-33 Szakács Bence, Tóth Marietta, Cservenyák Ivett, Juhász-Tóth Éva, Kovács Tamara, Juhász László, Kaszás Tímea, Somsák László - Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Anhidro-aldóz és aromás tozilhidrazonok fémmentes kapcsolása tetrazolokkal
- P-34 Szalai Zsuzsanna, Varga Petra Regina, Keglevich György - Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
 α -szubsztituált-biszfoszfonsav-észterek és származékaik szintézise α -hidroxifoszfonátok és dialkil-foszfitek reakciójával
- P-35 Tamási Zita, Mernyák Erzsébet - Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék
Bodipy-típusú fluorofórok szintézise
- P-36 Tatai János, Molnár Márk, Maud Villeneuve, Laure Haberkorn, Nyerges Miklós - Servier Research Institute of Medicinal Chemistry
SIRT1 modulátor makrociklusok méretnövelhető szintézise
- P-37 Visiné Rajczi Eszter, Albert Levente, Németh László, Martina Vršanská, Nikola Schlosserová, Stanislava Voběrková, Hofmann Tamás - Soproni Egyetem, Környezet- és Természetvédelmi Intézet
*Lucfenyő (*picea abies* H. Karst.) és kanadai hemlokfenyő (*Tsuga canadensis* (L.) *carrière*) toboz extraktumok antioxidáns és antibakteriális hatása*

Megemlékezés

FÜLÖP FERENC AZ ISKOLATEREMTŐ, A KUTATÓ, A KOLLÉGA**Szatmári István***SZTE Gyógyszerkémiai Intézet*

2021. július 17-én, életének 70. évében elhunyt Fülöp Ferenc, akadémikus, Széchenyi-díjas, és számos egyéb díjjal és kitüntetéssel elismert kémikus, a Szegedi Tudományegyetem professzora.

Fülöp Ferenc 1975-ben a József Attila Tudományegyetem Természettudományi Kar vegyész szakán szerzett diplomát. Doktori tanulmányait/kutatásait a CHINOIN Gyógyszergyár doktoranduszaként a JATE Szerves Kémiai Tanszékén folytatta, ahol 1978-ban egyetemi doktori fokozatot szerzett. Ezt követően, 1980-tól a SZOTE Gyógyszerkémiai Intézet tanársegédjeként dolgozott Prof. Dr. Bernáth Gábor munkatársaként. Kiváló kutatói és széleskörű oktatói tevékenységének köszönhetően oktatói-kutatói pályája hamar felfelé ívelt, így 1983-ban adjunktusi, 1990-től egyetemi docensi, majd 1991-től egyetemi tanári kinevezést kapott. 1983-ban szerezte meg a kémiai tudomány kandidátusa, 1990-ben a kémiai tudomány doktora fokozatot. Közel húsz esztendőn keresztül (1998-2017 között) irányította rendkívül sikeresen a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetét, illetve 1996-1997 időszakban az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet, míg 2005-2006 periódusban az SZTE Szerves Kémiai Tanszék megbízott vezetője is volt. 1979-től a Magyar Kémikusok Egyesületének, 1980-tól a Magyar Gyógyszerészeti Társaságnak volt tagja. Az MTA Gyógyszerészeti Interdiszciplináris Bizottságának elnöke (2002-2005). 2001 és 2018 között az SZTE Gyógyszertudományok Doktori Iskola vezetője tisztséget töltötte be, míg 2006-tól két cikluson át az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar dékánja volt. A szintetikus szerves kémia és a gyógyszerkutatás terén kifejtett munkássága elismerésül 2007-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választotta, illetve 2013-tól a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja. 2017-2020 időszakban a Kémiai Tudományok Osztályának elnöke volt, míg 2014-2020 között két perióduson keresztül az MTA Szegedi Területi Bizottságának elnöki tisztségét is betöltötte.

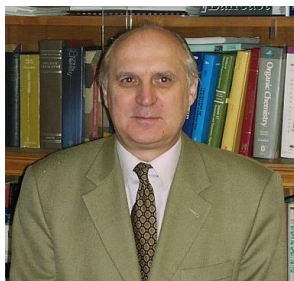
A rendkívül eredményes és kiemelkedő kutatási lendületnek köszönhetően Fülöp Ferenc iskolateremtő volt, egyike a legeredményesebb magyar szerves kémikusoknak. Munkásságát közel ezer tudományos közlemény, tízezer feletti idegen hivatkozás, 54-es Hirsch-index fémjelzi. Több mint 50 PhD hallgató tudományos fokozatszerzését irányította témavezetőként vagy társtémavezetőként. Számos tanítványa lett sikeres vezető kutató, közülük napjainkig négyen, míg további közvetlen munkatársai közül hárman szereztek MTA doktori fokozatot.

Munkásságát számos díjjal tüntették ki, melyek közül, a teljesség igénye nélkül a legjelentősebbek: MTA Zemplén Géza-díj (1983), Gábor Dénes-díj (2002), Than Károly-emlékérem (2004), Ipolyi Arnold-díj (2004), Bruckner Győző-díj (2006), Hevesy György-díj (2009), a Magyar Érdemrend tisztikeresztje (2012), Széchenyi-díj (2013), Prima-díj (2019), Khwarizmi-díj (2009), illetve 2021-ben az MTA SZAB Pro Scientia Életműdíjat adományozott neki.

Díjaira, kitüntetéseire rendkívül büszke volt, alázattal és motiváló jelleggel mesélt Nekünk, tanítványainak a díjról magáról, az odaítélés körülményeiről, illetve kiegészítő történeteivel segített azok nyomatékositásában. A professzor úr személyében egyszerre veszítettünk el egy kiváló kutatót, oktatót, kollégát, mentort, barátot. Távozása úgy a szegedi kémikustársadalomnak, mint az egész magyar tudománynak rendkívüli veszteség, emlékét szeretettel és tisztelettel megőrizzük!

ANTUS SÁNDOR: KÉP ÉS TÜKÖRKÉP**Kurtán Tibor**

*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
kurtan.tibor@science.unideb.hu*



Antus Sándor 1944 február 28-án született Szegeden. A Budapesti Műszaki Egyetemen (BME) szerzett 1968-ban okleveles vegyészmérnöki diplomát, és 1971-ben doktori fokozatot Nógrádi Mihály témavezetésével. 1972-1977 között az MTA Központi Kutató Intézetében dolgozott tudományos munkatársként, és 1977-ben szerezte meg a kémiai tudományok kandidátusa címet. 1978-1992 között a BME-en tudományos főmunkatársként dolgozott, és Bochumban, Bécsben, Zürichben és Münchenben végzett kutatómunkát posztdoktorként.

1992-ben a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetemen (KLTE, 2000-től Debreceni Egyetem) a Szerves Kémiai Tanszék vezetésével bízták meg, amit sok munkát vállalva 2008-ig végzett. A nemzetközileg elismert tudományos munkásságát elsősorban a biológiaiilag aktív természetes eredetű *O*- és *N*-heterociklusos vegyületek izolálása, szerkezet-felderítése, szintézise, abszolút konfigurációjuk meghatározása és hatás-szerkezet összefüggések feltárása területén fejtette ki. 2004-2012 között az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjának a vezetőjeként irányította a debreceni szénhidrátkémiai kutatásokat. Tudományos munkásságának elismeréseként 2004-ben az MTA levelező, 2010-ben pedig az MTA rendes tagjává választották. A 2008-2014 időszakban a Debreceni Egyetemen egyetemi tanárként, majd 2015-től professzor emeritusként végzett kutató- és oktatómunkát. Rangos tudományos eredményei mellett jelentős iskolateremtő és tudományszervező munkát is végzett. Az irányításával nagyszámú vegyész, gyógyszerész és kémiatanár készített szakdolgozatot vagy diplomamunkát, és 14 munkatársa szerzett PhD fokozatot, akik közül többen egyetemi oktatóként dolgoznak.

Életvidám, segítőkész és nagy tudású kutatót, oktatót és barátot veszítettünk el a személyében. Emlékét megőrizzük.

IN MEMORIAM SCHNEIDER GYULA**Mernyák Erzsébet**

*Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar,
Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.
bobe@chem.u-szeged.hu*

2021 decemberében vettünk fájó végső búcsút volt tanítómesterunktől, pályatársunktól, kollégánktól: Schneider Gyulától, a Szegedi Tudományegyetem *Professor Emeritusától*.

Schneider Gyula 1931. október 17-én született Temesváron. Miután családja Szegedre költözött, a Piarista Gimnáziumban szerzett érettségijét követően a Szegedi Tudományegyetem vegyész szakját végezte el, 1955-ben diplomázott. A Pécsi Orvostudományi Egyetem Orvosi Kémiai Intézetében kapott állást. Az ott szerzett tapasztalatait a természetes vegyületek kutatásában későbbi munkássága során kiválóan tudta hasznosítani. 1959-ben, nem mellékesen családtagjai segítése érdekében költözött vissza Szegedre. Munkahelye az Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke lett, ahol Fodor Gábor professzor mellett tanulmányai alatt már kutatómunkát folytatott. Ettől kezdve haláláig ez a tanszék volt a munkahelye. Kezdetben monociklusos vegyületek átalakításait végezte, majd jelen volt a szegedi szteroidkémia születésénél. Első, ezzel kapcsolatos közleménye 1966-ra datálódik. Ezt a kutatási területet művelte mindvégig; halála időpontjában is álltak közleményei revízió alatt, dolgozott további kéziratokon is. Szintetikus munkája eredményességét növelendő, számos hazai és nemzetközi kapcsolatot épített ki a spektroszkópiai szerkezetvizsgálat, később pedig a gyógyszerhatástani vizsgálatok területén.

1960-ban egyetemi doktori, 1966-ban a kémiai tudományok kandidátusa fokozatot, 1989-ben pedig akadémiai doktori címet szerzett. Évtizedeken keresztül oktatott szerves kémiát. Oktatómunkájának elismeréseként 1983-ban Kiváló munkáért kitüntetésben részesült, 1999-ben elnyerte a Széchenyi Professzori Ösztöndíjat. Kutatási eredményeit 186, döntőrészt tekintélyes nemzetközi folyóiratokban közzétett tudományos dolgozata, négy szabadalma és három könyve, illetve könyvfejezete dokumentálja. Kutatómunkáját is több alkalommal, magas szinten díjazták: Zemplén Géza-fődíj (1996), Magyar Köztársasági Ezüst Érdemkereszt (2007), Kajtár Márton Emlékérem (2008), Eötvös József-koszorú (2010). Aktív szerepet vállalt a hazai szakmai közéletben is.

Szakmaszeretete, szorgalma, kitartása, sajátos humora, derűs életszemlélete mindig átlendítette a nehézségeken, az időnkénti mellőzöttségen. Tanítványai itthon és külföldön hálásak neki a tőle tanult ismeretekért, a szintetikus szerves kémiai laboratóriumi munka megszerettetéséért.

Emlékét tisztelettel megőrizzük!

Plenáris előadások

OXIDATION AND REDUCTION PROCESSES FOR 1,10-PHENANTHROLINE DERIVATIVES AND THEIR ANALOGS

Jacek Nycz^a, Jakub Wantulok^a, Daniel Swoboda^a, Romana Sokolova^b

^a Institute of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Silesia in Katowice, ul. Szkolna 9; PL-40007 Katowice, Poland.

^b J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry of the Czech Academy of Sciences, Dolejšková 3, 18223 Prague, Czech Republic.
jacek.nycz@us.edu.pl

We carried out the oxidation of selected 1,10-phenanthroline, quinoline, and benzo[h]quinoline derivatives ¹⁻³. The oxidation of 4,7-disubstituted-1,10-phenanthrolines can be utilized as a synthesis method for their asymmetrical derivatives containing only one substituent at position C4 or C7 ¹⁻³.

The multi-step synthesis of 4,7-dichloro-1,10-phenanthroline derivatives was based on the reaction of Meldrum's acid with selected analogs of 1,2-diaminobenzene, known in the literature ⁴. In the case of the synthesis of monochloro derivatives of 1,10-phenanthroline, both the Skraup–Doebner–Miller reaction and the previously mentioned cyclization with the use of Meldrum's acid were used. To obtain monosubstituted amine derivatives of 1,10-phenanthroline, a multi-stage synthesis was used, which due to the competitive VNS reaction (Vicarious Nucleophilic Substitution), was not successful in obtaining the expected above-mentioned compounds ⁵. In the reduction processes during the electrochemical studies, selective elimination of chlorine atoms for 4,7-dichloro-1,10-phenanthrolines was observed. This cleavage of chloro substituent is a well-known process; however, no systematic studies have been performed for 1,10-phenanthroline derivatives. There are various basic methods of eliminating halogen atoms and amine substituents, including pyrrolidine or 9H-carbazole. Still, no systematic studies would show selective removal of amine substituents. For this reason, electrochemical reduction studies have been performed for selected 4,7-dichloro-1,10-phenanthroline and 4,7-disubstituted-1,10-phenanthrolines.

1. J. Wantulok, R. Sokolova, I. Degano, V. Kolivoska, J. E. Nycz, J. Fiedler. Spectroelectrochemical properties of 1,10-phenanthroline substituted by phenothiazine and carbazole redox-active units. *ChemElectroChem* 2021, 8, 2935–2943.

2. J. Wantulok, R. Sokolova, I. Degano, V. Kolivoska, J. E. Nycz, The effects of 4,7-di(pyrrolidin-1-yl) substituents on the reduction and oxidation mechanisms of 1,10-Phenanthrolines: new perspectives in tailoring of phenanthroline derivatives. *Electrochimica Acta* 2021, 370, 137674.

3. J. Wantulok, I. Degano, M. Gal, J. E. Nycz, R. Sokolova, IR spectroelectrochemistry as Efficient Technique for Elucidation of Reduction Mechanism of Chlorine Substituted 1,10-Phenanthrolines. *J. Electroanal. Chem.* 2020, 859, 113888.

4. J. E. Nycz, J. Wantulok, R. Sokolova, L. Pajchel, M. Stankevič, M. Szala, J. G. Malecki, D. Swoboda, Synthesis and electrochemical and spectroscopic characterization of 4,7-diamino-1,10-phenanthrolines and their precursors. *Molecules*, 2019, 24, 4102.

5. J. Wantulok, D. Swoboda, J. E. Nycz, M. Książek, J. Kusz, J. G. Malecki, V. Kubíček, Direct amination of nitroquinoline derivatives via nucleophilic displacement of aromatic hydrogen. *Molecules*, 2021, 26, 1857

**SZEMELVÉNYEK A RICHTER GEDEON NYRT. GYÓGYSZERKÉMIAI
MUNKÁIBÓL****Greiner István**

*Richter Gedeon Nyrt., Kutatási és Fejlesztési Igazgatóság
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
i.greiner@richter.hu*

Társaságunk eredeti gyógyszerkutatása legfontosabb céljának tartja a Richter Gedeon Nyrt. és a magyar gyógyszeripar legnagyobb eredményéhez, a kariprazinhoz mérhető szakmai és gazdasági siker elérését a közeli jövőben. Ehhez kémiai oldalról elsősorban olyan új vegyületek előállítására van szükség, melyek egy adott indikációban eséllyel indíthatók el a klinikai vizsgálatok drága és hosszadalmas útján.

A Kutatási és Fejlesztési Igazgatóságon dolgozó gyógyszerkémiaiával foglalkozó szakemberek eredményeit a Társaság érdekeinek szem előtt tartásával igyekszünk a lehető legnagyobb mértékben publikálni, természetesen legtöbbször néhány évvel a tényleges szintetikus vagy analitikai munka után. Ehhez igazodva előadásomban néhány olyan kémiai érdekességet szeretnék bemutatni, mely jól jellemzi a Társaság kémiai tudását, problémamegoldó képességét és a keresztfunkcionális egységek együttműködését. A bemutatott példák az elmúlt öt év tudományos cikke és szabadalmi publikációi alapján készültek, bizalmas információkat nem tartalmaznak, azonban praktizáló vegyészek, különösen gyógyszerkémiaiával foglalkozó számára hasznosak lehetnek.

Az előadás során a publikációk megjelenési helyei természetesen feltüntetésre kerülnek, ezeket, amennyiben nem sikerült lejegyezni, kérés esetén a konferencia résztvevői számára elküldjük.

„MELYIK ZÁRAT NYITJA A KULCS?” A FEHÉRJE-CÉLPONT AZONOSÍTÁS KÉMIAI, *IN VITRO* ÉS *IN SILICO* MÓDSZEREI

Dormán György^{a,b}

^a *InnoStudio Zrt., 1031 Budapest, Záhony u. 7.*

^b *TargetEx Kft, 2120 Dunakeszi, Madách Imre u 31/2.
gyorgy.dorman@innostudio.org*

A humán génállomány DNS-szekvenciájának meghatározása alapján a gén kódolt fehérjék számát 21,000-re becsülik. Ebből várhatóan 1000-1500 betegségállapottal kapcsolatba hozható és egyben kismolekulával befolyásolható (druggable) molekuláris fehérje célpontot becsülnek. Ennek a fele még azonosításra vár, amitől új terápiás megoldásokat várnak.

A korszerű gyógyszerkutatásban gyakran sejt-szintű (citotoxicitási ill. fenotípusos) esszé alkalmaznak elsődleges biológiai szűrésre, és ezt követi a célfehérje azonosítása, amin keresztül a kismolekula kifejti a hatását a sejtekre.¹ A klasszikus affinitáskromatográfia (ún. pull-down esszé) mellett gyakran kovalens kötés kiépítésével járó módszereket alkalmaznak, mint pl. aktivitás-alapú, irreverzibilis gátlószerek, ill. a szintén klasszikus fotoaffinitás-alapú módszerek, ahol a kovalens kötést *in situ* létesítjük adott hullámhosszú fénnel való gerjesztés útján. (az erre alkalmas ún. fotofór csoportok közül az aromás azidok, diazirinek és a benzofenon származékok² terjedtek el leginkább).

Ezutóbbiak esetében számos tervezési és szintetikus kihívásnak kell megfelelni pl. a fotofór csoport bevezetésének módja, annak érdekében, hogy a molekula megőrizze affinitását, ill. egy detektálható riportercsoportot (biotin vagy radioaktív jelzés) is be kell vezetni, amivel a fehérje azonosítható. A korszerű ún. bioortogonális technikában egy megfelelő, kisméretű csoport előzetes elhelyezésével is a detektálható csoport bevitelét megoldhatjuk a kovalens kötés létesülését követően is, „klikk-kémiával”.

Fehérje-célpontok azonosítása különösen érdekes a gyógyhatású természetes anyagok és élelmiszerkomponens esetében, mivel hatásukat gyakran számos fehérje-célponttal való szimultán kölcsönhatásuknak (polifarmakológiának) köszönhetik.³ *In silico* módszerek és kereshető ún. annotált molekula adatbázisok állnak mára rendelkezésünkre, amelyek tartalmaznak nagyszámú különböző fehérje célpontokra mért biológiai aktivitási adatot a kémiai szerkezetekkel együtt. A lehetséges fehérje célpontokat a molekuláris ujjlenyomatokat használó 2D hasonlósági keresés módszerével azonosíthatjuk. Ez a gyors módszer alkalmas ismert célpontú aktív vegyületek esetén a nem-kívánt mellékhatásért felelős „off-target” célpontok, ill. további előnyös vagy független támadáspontok is azonosítására is (így gyógyszerek új hatásterületre történő pozicionálására).

Előadásomban a fehérje-célpontok azonosításának kémiai, *in vitro*, és *in silico* módszereit és változatos alkalmazásait kívánom bemutatni esettanulmányokon keresztül.

1. Dormán G.: Fenotípus alapú megközelítések, kémia genomika In: *Gyógyszerkutatás kémiája*, Ed. Keserü Gy., Akadémiai Kiadó, **2011**, 116-152.

2. Dormán, G., Nakamura, H., Pulsipher, A. and Prestwich, G.D., *Chem. Rev.*, **2016**, 116 (24), 15284–15398.

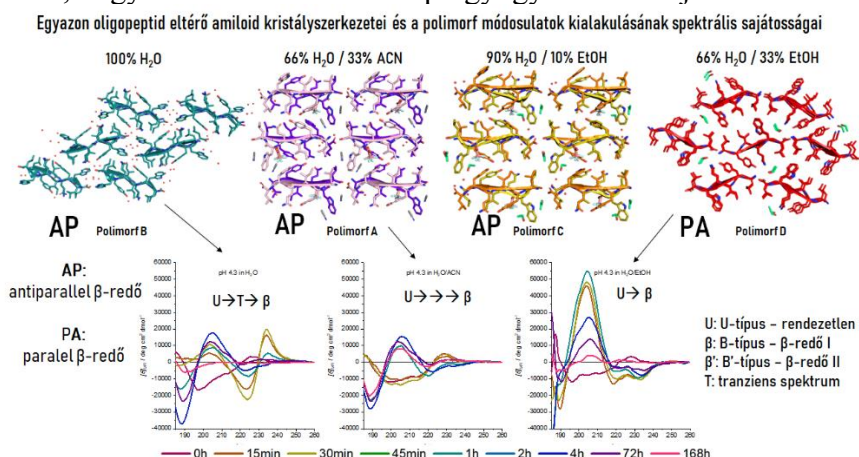
3. Dormán G., Flachner B., Hajdú I., András D. Cs., Target identification and polypharmacology of nutraceuticals, In: *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*, Academic Press, **2021**, pp315-343.

PROGLUKAGON EREDETŰ AMILOIDOK KÉPZŐDÉSI KINETIKÁJA ÉS POLIMORF TÉRSZERKEZETŰK

Horváth Dániel, Taricska Nóra, Bencs Fruzsina, Dürvanger Zsolt, Sulyok-Eiler Máté, Harmat Veronika Farkas Viktor, Perczel András

Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport, Kémiai Intézet, ELTE, 1117, Pázmány Péter st. 1/A, Budapest

A hormon hatású oligo- és polipeptidek jelentős része (pl. glukagon, β -endorphin) - felhasználásukat megelőzően a szervezetünkben - funkcionális amiloidként tárolódik. Mielőtt a vérbe kerülve felvennék natív térszerkezetüket és a megfelelő GPCR receptorhoz kötődve ki fejtenék biológiai hatásukat, azelőtt rendezett amiloid fibrillumok formájában, savas szekréciós vezikulákban (pH~5.2) tárolódnak. A vércukorszint szabályzás kulcsmolekulái tehát, a glukagon család gasztrointesztinális peptidjei, kettős szerepükhöz két merőben különböző téralakot öltenek: tároláskor amiloid, míg hormontként egyedi natív 3D-formájukat veszik fel. Munkánk során nem csak ezen polipeptidek amiloidképződésének mechanizmusát határoztuk meg, de azonosítottuk azokat a rövidebb szakaszokat is, amelyek az amiloidképzés kulcsát jelentik. Röntgendiffrakció segítségével meghatároztuk a GLP-1, GLP-2, Exenatid és származékai aggregációs magjait, illetve elemeztük az amiloid kristályszerkezetek polimorf módosulatait. A kombinált ECD, VCD és röntgen adatok és az $f(c(\text{peptid}), pH, T, c(\text{ion}), t)$ paramétertér jellemzésével tanulmányoztuk a pH-függő reverzibilis amiloid-képződés molekuláris hátterét. A bioaktív polipeptidek amiloid aggregációja kétélű fegyver! Ezért fontos rámutatnunk arra, hogy a glutamát és/vagy aszpartát oldalláncok protonáltsági állapota, - mint molekuláris kapcsolók - hogyan vezérlik e folyamatot. Tanulmányoztuk azt is, hogy a kapuór lizin és/vagy argininek hogyan szabályozzák az amiloidogén részek méretét, s hogy az aromás oldalláncú aminosavak miért Janus-arcúak. Ezen új adatok fényében a peptid-gyógyszerek aggregációs potenciálja (pl. Exenatid) nem csak veszélyt jelent a gyártási folyamat során, de lehetőséget is arra, hogy alkalmas subcutan depo gyógyszereket fejlesszünk.



Referenciák:

Otzen, D.; Riek, R. Functional Amyloids. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2019**, 11 (12), a033860. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033860>.

Nóra Taricska, Dániel Horváth, Dóra K. Menyhárd, Hanna Ákontz-Kiss, Masahiro Noji, Masatomo So, Yuji Goto, Toshimichi Fujiwara, András Perczel, The route from the folded to the amyloid state: exploring the potential energy surface of a drug-like miniprotein *Chemistry A European Journal* (2020) 26(9), 1968-1978 | doi.org/10.1002/chem.201903826

Dániel Horváth, Dóra K. Menyhárd, András Perczel Protein Aggregation in a Nutshell: The Splendid Molecular Architecture of the Dreaded Amyloid Fibrils *Current Protein & Peptide Science* (2019) 20(11), 1077-1088

Szóbeli előadások

A PÉCSI KAROTINOID ISKOLA EREDMÉNYEI ZECHMEISTERTŐL NAPJAINKIG

Deli József^{a,b}

^a Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózi Intézet,
7624 Pécs, Rókus utca 2.

^b Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai
Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12.
jozsef.deli@aok.pte.hu

A Trianoni Megállapodás értelmében a Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem Pozsonyból Pécsre települt. Az egyetem Orvosi Karán a „*Chemiai Intézet*” Pécsett 1923 novemberében kezdte meg működését. Az intézet első igazgatója Zechmeister László (1889-1972) lett, aki főleg a karotinoidkutatás terén világszerte ismert szaktekintéllyé vált.

A karotinoid kémiába való sikeres bekapcsolódásnak előfeltétele volt, hogy Cholnoky Lászlóval együtt a világon elsők közt ismerték fel a kromatográfiás módszer nagyszerű lehetőségeit a szerves kémiában. A klasszikus oszlopkromatográfia alkalmazásával a mai napig közel száz új szerkezetű karotinoidot izoláltak a csoport tagjai és határozták meg szerkezetüket. Köszönhetően az egymást váltó nemzedékek (Zechmeister László, Cholnoky László, Szabolcs József, Tóth Gyula, Deli József) által felhalmozott és átadott tudásnak, a klasszikus és a modern módszerek ötvözésének, a csoport a világon egyedülálló módon közel 100 éve működik folyamatosan és sikeresen.

Az előadás bemutatja a karotinoidkémiai kutatócsoport legjelentősebb eredményeit. A k-végcsoportot tartalmazó karotinoidok példáján keresztül végig követi a kromatográfiás eljárások és azok detektálási módszereinek (oszlopkromatográfia, VRK, HPLC, HPLC-DAD, HPLC-DAD-MS, HPLC-CD, HPLC-NMR), valamint a szerkezet vizsgáló módszerek (UV-VIS, NMR, MS, CD) fejlődését és alkalmazását a paprika fő festékének a kapszantinnak az 1927-es izolálásától kezdve napjainkig. Bemutatásra kerülnek a karotinoidok egyszerű kémiai átalakításai, illetve félszintézisei, melyek a szerkezetazonosítás nélkülözhetetlen lépései.

A munka az NKFI K 128253 pályázat támogatásával készült.

GYÓGYSZERKUTATÁSI LEHETŐSÉGEK A VILÁGŰRBEN: A COVID-ELLENES REMDESIVIR CIKLODEXTRIN KOMPLEX (VEKLURY®) VIZSGÁLATA A NEMZETKÖZI ŰRÁLLOMÁSON

Darvas Ferenc^a, Mezőhegyi Gergő^a, Buchholz Balázs^a, Dormán György^a, Mezey Pál^b, Keserő György Miklós^c, Szabó Pál^c, Domján Attila^c, Sente Lajos^d, Puskás István^d

^a InnoStudio Zrt., 1031 Budapest, Záhony u. 7.

^b Yukawa Institute of Theoretical Physics, Kyoto University, Japan

^c Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar Tudósok körútja 2.

^d Cyclolab Kft., 1097 Budapest, Illatos út 7.

ferenc.darvas@innostudio.org

Az űrkémiai vonatkozású kutatások az elmúlt években kerültek az érdeklődés középpontjába, melyek akár „forradalmasíthatják a gyógyszerfejlesztést is”¹.

A mikrogravitáció és a földtől eltérő körülmények ígéretes lehetőséget kínálnak új és/vagy hatékonyabb gyógyszerhatóanyagok fejlesztésére és előállítására, ill. azok földi és űrbeli alkalmazására egyaránt. Kitüntetett gravitációs irány hiányában a gyógyszerformuláció és kristályképződés konvekció és ülepedésmentes módon mehet végbe².

A Covid járvány világméretű elterjedését követően komoly erőfeszítések történtek a Covid-betegek kezelésére használható új, ill. korábban más hatásterületre pozicionált gyógyszerek fejlesztésére. Ennek kapcsán merült fel a remdesivir hatóanyagú Veklury®³ vizsgálata, amelynél komoly stabilitási és oldhatósági problémákat kellett megoldani. Az InnoStudio projekt partnereivel a világon elsőként vizsgált egy Covid-ellenes gyógyszert, ill. annak újraformulázási lehetőségét az űrben⁴, a gyógyszer alkalmazási kiterjeszhetőségének, hatékonyságának és stabilitásának potenciális növelése céljából. 2020 decembere és 2022 februárja között két ízben hajtottunk végre kísérleteket a Nemzetközi Űrállomáson a remdesivir formuláció továbbfejlesztésére.

A minták eljuttatása az Űrállomásra, ill. a kísérlet megvalósítása a Columbus modulban a JAMSS (JP), a Space Applications Services (BE), a SpaceX (USA) és az Európai Űrügynökség (ESA) együttműködésében történt.

A földön maradt és a világűrt megjárt mintákat széleskörű elemzésnek vetettük alá a kutatásban résztvevő partnerek segítségével, ill. további hazai intézmények bevonásával. A mintákkal morfológiai, HPLC-MS és NMR vizsgálatokat végeztünk, azonosítottuk a bomlási mintázatot és degradációs termékeket mind a földi, mind pedig az űrben járt minták esetében.

Előadásunkban elsőként a vizsgálati célkitűzéseket és az eredményeket ismertetjük, majd röviden kitérünk az alkalmazott technikákra és az űrben végzett gyógyszerkutatás kihívásaira is.

1. Jones, R.; Darvas, F. & Janáky, Cs. *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1*, 0055.

2. Braddock, M. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2020**, *17*(1), 45-56.

3. Varnai, B.; Malanga, M.; Sohajda, T.; Beni, S. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2022**, *209*, 114482.

4. COVID-19 drug research and bio-mining launching to Space Station (www.esa.int).

**RÉSZLEGESEN TELÍTETT POLIKONDENZÁLT INDOLSZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISE ÉS SZERKEZETANALÍZISE, A DIASZTEREOSZELEKTÍV
REAKCIÓLÉPÉSEK MECHANIZMUSÁNAK ELMÉLETI MODELLEZÉSE**

**Csámpai Antal^a, Fodor Kinga Judit^a, Hutai Dániel Gábor^a, Jernei Tamás^b,
Sulyok-Eiler Máté^c, Harmat Veronika^c**

^a Eötvös Loránd Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék,
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.

^b Eötvös Loránd Tudományegyetem, Biokémiai Tanszék,
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/C.

^c MTA ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport és Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium,
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.
antal.csampai@ttk.elte.hu

A hazai és nemzetközi gyógyszeripar kutatási-fejlesztési tevékenységének továbbra is meghatározó részét képezi a változatos terápiás hatásokkal rendelkező ún. kismolekulás heterociklusos vegyületek rendkívül széles tárháza. A gyógyszerfejlesztés stratégiájának egyik alapvető jellegzetessége a lehetőleg háromdimenziós térszerkezettel rendelkező, biológiai receptorokkal jól definiált multipontos kölcsönhatások kialakítására alkalmas hatóanyagok kifejlesztésére való törekvés. Alapkutatás szintjén az említett stratégiához illeszkednek a háromdimenziós heterociklusos vegyületek szintetikus- és szerkezeti kémiájának területét érintő előadásban bemutatott eredmények. A tárgyalt vegyületcsoportot indol alkaloid jellegű konstitúciós szerkezettel és változatos térszerkezetekkel jellemezhető pentaciklusos 6-aril-szubsztituált 5,6,8,9,14,14b-hexahidroindolo[2',3':3,4]pirido[1,2-c]kinazolinok és hét kondenzált gyűrűt tartalmazó 5,5b,17,18-tetrahidroindolo[2',3':3,4]pirido[1,2-c]izoidindolo[2,1-a]kinazolin-11(15bH)-on származékok alkotják, melyek humán tumor sejtvonalakon figyelemreméltó antiproliferatív hatást mutatnak¹. Spektroszkópiai (NMR) és egykristály röntgendiffrakciós analízissel megállapított relatív konfigurációval és merev konformációval rendelkező komplex gyűrűrendszerek racém változatainak a diasztereoszelektív szintézisét triptaminból kiindulva 2-nitrobenzaldehyd és további aromás aldehidek felhasználásával több lépésben valósítottuk meg. A reakciósor utolsó ciklokondenzációs lépésében tapasztalt, az aromás aldehyd elektronikus tulajdonságaitól erősen függő diasztereoszelektivitást elméleti kémiai modellezés segítségével értelmeztük. A reakciósor utolsó ciklokondenzációs lépését 2-formilbenzoesavval végrehajtva nagyfokú diasztereoszelektivitással sikerült kiépítenünk a hét kondenzált gyűrűt tartalmazó új heterociklusos alapvázat. Enantiomer (*D*)- és (*L*)-triptofanolokból kiindulva további funkcionálisra alkalmas enantiomer-egységes pentaciklusos származékokhoz jutottunk. A többlépéses reakciósorban az egyes ciklokondenzációs lépéseknél tapasztalt alternatív diasztereoszelektivitást a hidroximetilcsoport jelentős mértékben befolyásolja, melynek okát egy valószínűsíthető reakciómechanizmussal és annak kvantumkémiai modellezésével értelmeztük.

1. Fodor, K.J.; Hutai, D.; Jernei, T.; Takács, A.; Szász, Z.; Sulyok-Eiler, M.; Harmat, V.; Oláh Szabó, R.; Schlosser, G.; Hudecz, F.; Kőhidai, L.; Csámpai, A. *Molecules* **2020**, *25*, 1599.

STABILIS NITROXID SZABAD GYÖKKEL MÓDOSÍTOTT BIOMOLEKULÁK SZINTÉZISE

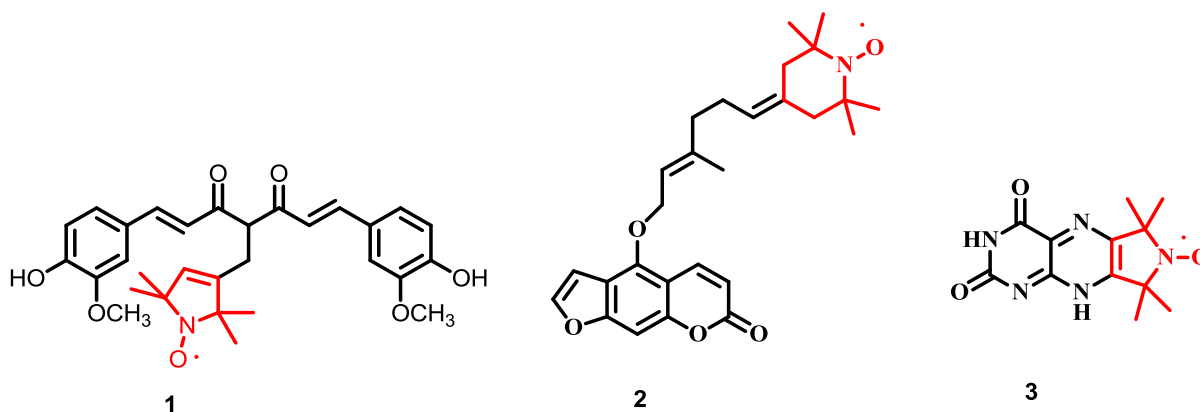
Kálai Tamás^{a,b}, Mostafa Isbera^a, Úr Györgyi^a, Bognár Balázs^{a,b}, P. Sár Cecília^{a,b}, Hideg Kálmán^{a†}

^a PTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet 7624 Pécs, Szigeti út 12.

^b Szentágothai Kutatóközpont, PTE, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.

tamas.kalai@aok.pte.hu

A stabilis nitroxid szabad gyökök nem-vitaminszerű, kismóltömegű, antioxidáns építőköveknek tekinthetők, amelyek úgy építhetők be a biomolekulákba, hogy azok vázát és alapvető funkciócsoportjait ne változtassuk meg. Az így kapott hibrid vegyületek sok esetben hatásspektrum bővülést mutatnak, ill. lehetőséget kínálnak szubsztrát-fehérje kölcsönhatások ESR spektroszkópiás követésére. Az előadásban nitroxidokkal módosított polifenol **1**,¹ terpén **2**,² és heterociklusos **3**³ származékok szintéziséről és biológiai vizsgálatáról esik szó.



1. Bognár, B.; Kuppusamy, M. L. ; Madan, E.; Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Kuppusamy, P. Hideg, K. *Medicinal Chemistry*, **2017**, *13*, 761.

2. Zsidó, B.; Balog, M.; Erős, N.; Poór, M.; Mohos, V.; Fliszár-Nyúl, E.; Hetényi, Cs.; Nagane, M.; Hideg, K.; Kálai, T.; Bognár, B.; *IJMS*, **2020**, *21*, 508.

3. Isbera, M.; Bognár, B.; Gulyás Fekete, G.; Kish, K.; Kálai, T. *Synthesis* **2019**, *51*, 4463.

VÁLTOZTATHATÓ POLARITÁSÚ OLDÓSZEREK ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK
VIZSGÁLATA 16-OXO-18-NOR-13 α -SZTEROIDOK CLAISEN-SCHMIDT
REAKCIÓJÁBAN

Ispán Dávid, Küzdő Áron, Skodáné Földes Rita

*Pannon Egyetem, Természettudományi Központ
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport
8200 Veszprém, Egyetem u. 10.
ispan.david@mk.uni-pannon.hu*

A változtatható polaritású oldószerek (reverzibilis ionfolyadékok) olyan anyagok, melyeket molekuláris állapotból ionos formába hozhatunk egy külső szabályozó molekula (pl. CO₂) segítségével. A folyamat gyakran reverzibilis, ekkor a szabályozó anyag eltávolítása után visszakapjuk a molekuláris komponenseket.

Munkánk során nem természetes alapvázzal rendelkező 15-benzilidén-16-keto szteroid származékokat állítottunk elő guanidin-alkohol elegyet használva katalizátorként és egyben oldószerként. A szükséges kiindulási 16-keto szteroidot [bmim][BF₄] ionfolyadék segítségével Wagner-Meerwein átrendeződési reakcióban nyertük. A reverzibilis ionfolyadék alkalmazhatóságának vizsgálatára és a reakciókörülmények optimalizálására a 16-keto szteroid és benzaldehid Claisen-Schmidt kondenzációs reakcióját választottuk. Célul tűztük ki, hogy a terméket az oldószer/katalizátor ionos vegyületté történő átalakítása után extrakcióval kinyerjük, majd az oldószer/katalizátor elegyet a szén-dioxid eltávolítása után újra felhasználjuk.

Vizsgáltuk a guanidin bázisok, valamint az alkoholkomponensek reakcióra gyakorolt hatását. A kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy a Claisen-Schmidt reakció kétértékű alkoholok jelenlétében gyorsabban játszódik le. Az alkoholok reakciósebesség befolyásoló hatását különböző szintetikus kísérletekkel, spektroszkópiai mérésekkel és kvantumkémiai számolásokkal tanulmányoztuk.

NMR és IR spektroszkópia segítségével vizsgáltuk az alkalmasnak talált ionfolyadékok szerkezetét. Konduktometriás mérésekkel igazoltuk az elegy reverzibilitását, majd a kidolgozott eljárással 11 új szerkezetű szteroidszármazékot állítottunk elő, melyek biológiai hatással rendelkezhetnek.

A termékek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR, DEPT, COSY, HSQC, HMBC, IR és HRMS spektrumok segítségével állapítottuk meg, valamint sikerült röntgendiffrakcióra alkalmas egykristályt is előállítani.

KAROTINOID-SZUKCINÁTOK ÉS MELATONIN-KONJUGÁTUMAIK SZINTÉZISE ÉS ANTIOXIDÁNS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Czett Dalma^a, Böddi Katalin^a, Vörös-Horváth Barbara^b, Nagy Veronika^a, Takátsy Anikó^a, Deli József^{a,c}, Paul Tone^d, Vincze Anna^e, Balogh György T^{e,f}, Agócs Attila^a

^a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12.

^b Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet, 7624 Pécs, Rókus u. 2.

^c Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózi Intézet, 7624 Pécs, Rókus u. 2.

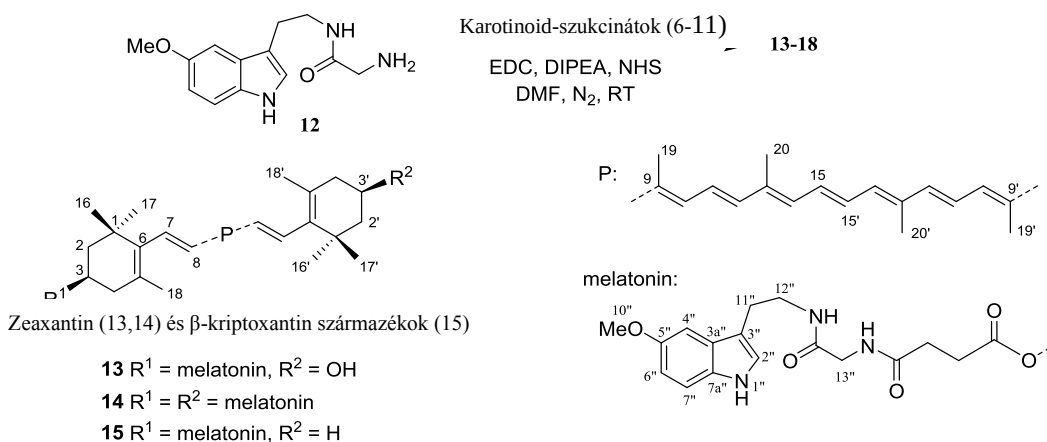
^d Richmond University Medical Center, Department of Medicine, Staten Island, New York, USA

^e Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6

^f Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.
dalma.czett@gmail.com

Hidroxi-karotinoidokból karotinoid-szukcinátokat állítottunk elő, melyeket a melatonin aminoszármazékával kapcsoltunk össze amid kötéssel keresztül, azzal a várákozással, hogy a keletkező konjugátumok a kiindulási anyagoknál jobb antioxidáns hatással fognak rendelkezni. A szukcinátképzés javított a karotinoidok vízdoldhatóságán, azonban a melatoninnal való kapcsolás során még a karotinoidoknál is lipofilebb tulajdonságú molekulákat kaptunk. Mind a szukcinilezés, mind a melatoninhoz való kapcsolási reakciók közepes vagy jó kitermeléssel működtek.¹

Megmértük a kiindulási karotinoidok, karotinoid-szukcinátok és melatonin-konjugátumok ABTS gyökkattionnal szembeni antioxidáns hatását foszfát pufferben, illetve meghatároztuk a vasredukáló képességüket is (FRAP módszer). A lutein és a kapszantin összes származéka jóval hatékonyabb antioxidánsnak bizonyult a megfelelő karotinoidhoz képest, míg a többi karotinoid (zeaxantin, β -kriptoxantin, 8'-apo- β -karotinol) esetében a csak a melatonin-konjugátumok adtak magasabb TEAC értékeket. Mivel vizes közegben az amfipatikus szerkezetű karotinoidszármazékok aggregálódnak, megvizsgáltuk az antioxidáns mérésekhez használt oldatokban képződő aggregátumok méreteloszlását és stabilitását is.



1. Czett, D.; Böddi, K.; Nagy, V.; Takátsy, A.; Deli, J.; Tone, P. Agócs, A. *közlés alatt*

A GVAJAKOL HIDROKONVERZIÓJA ALUMÍNIUM-OXID HORDOZÓS Pd ÉS Ni KATALIZÁTOROKON

**Novodárszki Gyula^a, Solt Hanna^a, Barthos Róbert^a, Lónyi Ferenc^a, Valyon József^a,
Someus Edward^b, Deka Dhanapati^c, Kaszonyi Alexander^d, Mihályi R. Magdolna^a**

^a TTK, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

^b 3R-BioPhosphate Kft., 2472 Kajászó, Biofarm út 58/3. ^c Tezpur University, 784028 Tezpur, Assam, India. ^d Slovak University of Technology, 81237 Bratislava, Radlinského 9.

novodarszki.gyula@ttk.hu

A fosszilis energia- és szénforrások helyettesítése karbon (szén-dioxid) semleges forrásokkal sürgető igény, mert a fosszilis források alkalmazása káros környezeti hatással jár. A biomassza megújuló, karbonsemleges energia- és szénforrás. A lignocellulóz a legnagyobb mennyiségben megújuló szerves anyag. Szénhidrát polimerekből, így cellulózból és hemicellulózból, valamint lignolok térhálós polimerjeiből, a ligninből áll. A szénhidrát polimerek átalakítására már számos félüzemi/üzemi eljárást dolgoztak ki (pl. a Biofine eljárást), míg a lignint, ami nagy tömegben a papírgyártás melléktermékeként keletkezik, általában elégetik, hogy hőt és villamos energiát állítsanak elő. A papírgyártás gazdaságossága jelentősen növelhető a lignin kinyerésével a lignocellulóz feltárására használt Kraft-eljárás szulfid szennylég melléktermékből (pl. a svéd LignoBoost vagy a kanadai LignoForce eljárással) és értéknövelő átalakításával. A lignin depolimerizálással fenolszármazékokká alakítható. A fenolszármazékok értéknövelő átalakításának leghatékonyabb módszere a heterogén katalitikus hidroxidoxigénezés (HDO).

A lignin monomerek katalitikus átalakításával előállított termékek felhasználhatók bioüzemanyagként, alkalmazhatók nejlon, gumi és műanyagok előállítására, vagy akár környezetbarát energiát tároló hidrogén cseppfolyós szerves hordozóanyagaként. A ciklohexanonok és a ciklohexanolok a polimer intermedierek kaprolakton vagy nejlon monomer adipinsav prekurzorai.

A monolignolok HDO reakcióinak vizsgálatához alkalmas modellvegyület egy hozzájuk hasonló fenolszármazék, a gvajakol (GUA). Jelen munkában γ -Al₂O₃ és foszfátzott γ -Al₂O₃ hordozós Pd- és Ni-katalizátorok szerkezete, összetétele és a GUA HDO reakcióiban mutatott aktivitása és szelektivitása közötti összefüggéseket vizsgáltuk. GUA-ból Pd/ γ -Al₂O₃ katalizátoron nagy szelektivitással ciklohexanon képződött, míg Ni/ γ -Al₂O₃ katalizátoron ciklohexán. A katalizátorok a hordozó foszfátzásának hatására inaktívvá váltak az aromás gyűrű hidroxidoxigénezésében. Az aktivitásváltozást a hordozó, a hordozott fém és a reaktánsok közötti kölcsönhatások megváltozására vezettük vissza. Hidroxidmetilezés és -demetoxilezés reakciókban a GUA-ból katekol, fenol és benzol származékok képződtek.

A katalizátorhordozó felületkémiai módosításával, a megfelelő hidroxidoxigező fémkomponens alkalmazásával, optimális reakciókörülmények között a GUA hidroxidkonverziója jól irányítható a kívánt célvegyületek szelektív előállítására.

A szerzők megköszönik az Európai Regionális Fejlesztési Alap (Interreg, SKHU/1902/4.1/001/Bioeconomy) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (Magyar-Indiai Alkalmazott Kutatásfejlesztési Együttműködési Pályázat, Projektszám: 2019-2.1.13-TÉT_IN-2020-00043) anyagi támogatását.

JAVASLAT A KLÍMAHELYZET MEGOLDÁSÁRA

Huszár Csaba^b, Gajáry Antal^b, Keglevich György^a

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és technológiai Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

^bnyugdíjas

keglevich.gyorgy@vbk.bme.hu

Az ipari forradalom óta a légkörben mérhető változások következtek be; elsősorban összetételében és hőmérsékletében. Az igazi okokat egzakt módon máig sem sikerült kideríteni. Mindenki érzi, hogy cselekedni kellene, pontos diagnózist fogalmaznak meg a jelenlegi állapotokról, de igazi gyógymód, amely elvezethetne a megkönnyebbüléshez, mindez ideig nem kapott nyilvánosságot¹. Van klímapolitika, de nincs klimatechnológia!

A klímahelyzet megoldásához paradigmaváltásra van szükség: nem a széndioxid molekulákat kell kinyerni a légkörből, hanem a keletkezésüket kell megakadályozni. A növényi sejtek a legjobb széndioxid elnyelő rendszerek. Az általuk szintetizált szénhidrátokból a szénatomokat oxigénszegény környezetben történő hevítéssel el lehet különíteni. Ehhez nem kell másodlagos energiát befektetni, a kémiai kötésekben elraktározott energia ehhez elégséges, a folyamat önfenntartó.

Kutatók szerint a jelenlegi globális felmelegedés 80%-áért az emberi széndioxid-kibocsátás okolható. Az emberiség éves széndioxid emissziója mintegy 30-35 milliárd tonna, mely 76 %-ban a fosszilis energiahordozók használatából (energiaipar, közlekedés, stb.) és 24 % a mezőgazdasági tevékenységből származik². Ennek a széndioxidnak a fele visszakerül a természetbe, ahol fotoszintézis formájában a növények hasznosítják, ill. a tengerekben oldódik. A többi a levegő széndioxid tartalmát növeli, amely érték jelenleg 410 ppm, 0.041 %. Ezt a növekedést kellene megakadályozni a széndioxid emisszió radikális csökkentésével!

Az első kémiai technológia, amelyet az emberiség a maga szolgálatába állított: a szénégetés volt. Az említett folyamat nagy előnye, hogy külső energia befektetése nélkül is elemi szenet, valamint hasznosítható gáz és folyadék halmazállapotú szénvegyületeket állít elő szénvegyületekből. Ez több ezer éve realitás!

A valós, és azonnal alkalmazható, megoldást a klímaproblémára a növényi melléktermékekben (hulladékok) levő szénhidrátok pirolízise kínálja. Ennek három terméke van: elemi szén, pirolízisgáz és pirolízisfolyadék. Ezek mindegyike hasznosítható.

A növényi hulladékok legfőbb összetevőjében, egy cellulóz egységben 6 szénatom van. Pirolízissel (boksza technológiával) ezek közül, min. hármat elemi szén formában ki lehet vonni a szén ciklusból, és elraktározni termelésből kivont alakzatokba. Ez már nyereség! De egy következő cellulóz egység szintéziséhez szintén 6 molekula széndioxid szükséges. A ciklusból korábban 3 szénatom kikerült, ennek pótlása viszont csak fosszilis forrásból származó három széndioxiddal lehetséges, ez pedig a levegőben levő széndioxid koncentrációjának csökkenését eredményezi.

A légkörben már van annyi szénatom, hogy a gyors szén ciklus pirolízissel történő kiegészítésével az emberiség energia igényét földgáz, kőolaj és kőszén használata nélkül is ki lehet elégíteni. Ezen állításunkat számításokkal igazoljuk. Egy berendezés, amely növényi hulladékokból szenet, generátorgázt és hőenergiát termel a Pyrowatt Kft telephelyén, Kiskunmajsán már működik. Technikailag a probléma megoldottnak tekinthető.

¹IPCC jelentés 2021

²IPCC jelentés 2014

KARBORÁN VEGYÜLETEK SZERKEZETE ÉS AROMÁSSÁGA**Kelemen Zsolt**

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék.
kelemen.zsolt@vbk.bme.hu*

A 3-dimenziós karboránok kémiája egy dinamikusan fejlődő terület. E vegyületekben a diboránhoz hasonlóan a 3 vagy több centrumú 2 elektronos kötések dominálnak. Egyedi kötősszerkezetüket jól demonstrálja, hogy bizonyos *orto*-karborán származékok esetében 2 Å feletti C-C kötőshossz figyelhető meg. Ugyanakkor a karborán klaszterek B-B kötéseinek változására nem történtek részletes vizsgálatok. Kísérleti és számítások kémiai eredményeink egyértelműen bizonyították, hogy a B-B kötések hasonlóan viselkednek a karborán klaszteren belül, mint a C-B vagy a C-C kötések.

A több centrumos kötéseknek köszönhetően nagyfokú delokalizáció figyelhető meg, így e vegyületek 3D aromásoknak is szokták nevezni. Felmerül a kérdés, hogy egy ilyen rendszer képes-e egy 2D aromás vegyülettel konjugálódni. Néhány irodalmi példa ismert, azonban nincs átfogó tanulmány, amely során szisztematikusan vizsgálták volna a különböző paraméterek (pl.: gyűrűméret, különböző heteroatomok jelenléte, karborán kapcsolódási oldala) hatását, továbbá e vegyületek fotofizikai tulajdonságait sem vizsgálták behatóan. A merev, konjugált aromás molekulák sok esetben mutatnak fluoreszcenciát, így e vegyületek esetében is feltételezhető ez a jelenség, amit vizsgálni kívánok. E második tématerületen elért előzetes eredményeink is bemutatásra kerülnek

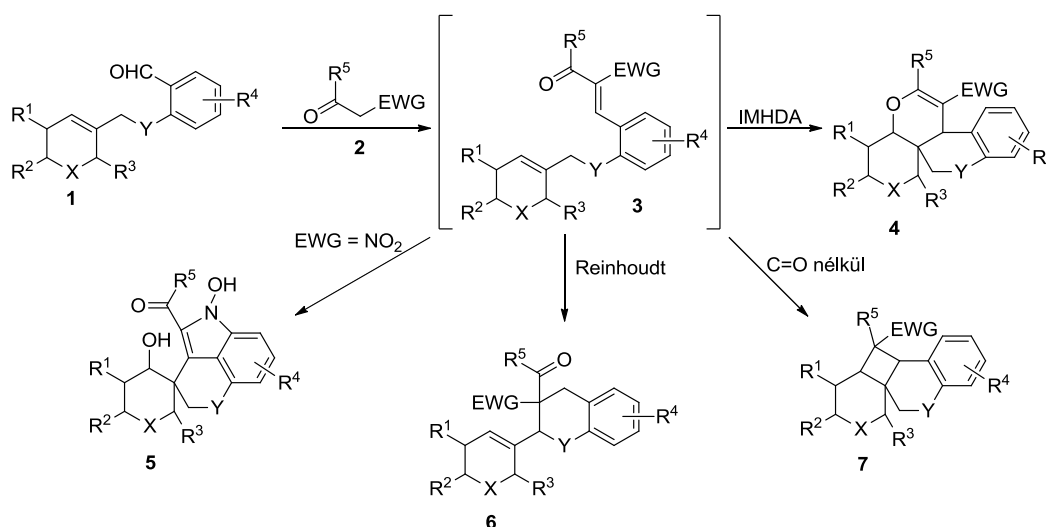
DOMINO KNOEVENAGEL-GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓK HETEROCIKLOALKÉNEKEN

Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

kiraly.sandor.balazs@science.unideb.hu, kurtan.tibor@science.unideb.hu

Komplex heterociklusos gyűrűrendszerek előállítására egy kitűnő módszer a domino reakció, többek között a kitűnő regio- és diasztereoselektivitásuknak, összehozamuknak és hatékonyságuknak köszönhetően.^[1] Hattagú, parciálisan telítetlen heterociklusok (**1**) gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata során négy különböző gyűrűzárási útvonalat azonosítottunk, melyek termékei különböző kondenzált, királis O- és O,N-heterociklusok.^[2] A leggyakoribb a hetero Diels-Alder reakció^[3] (**3**→**4**), ahol egy új kondenzált heterociklusos alapváz keletkezett diasztereoselektíven, három szomszédos kiralitáscentrummal, melyből a középső kvaterner szénatom. A kapott termékek abszolút, illetve relatív konfigurációját HPLC-ECD és VCD spektroszkópiával, valamint kvantumkémiai számításokkal támasztottuk alá. Nitro csoport jelenlétében egy többlépéses domino szekvencia játszódik le (**3**→**5**), és a megfelelő hidroxiindol származékok (**5**) izolálhatóak. A reakció pontos mechanizmusát DFT számításokkal meghatároztuk. Aktiválatlan dienofilek esetén lehetőség van egy [1,5]-hidridvándorlás-6-endo gyűrűzárási szekvenciára^[4] (**3**→**6**), megfelelő heterodién hiányában pedig egy formális [2+2]-cikloaddíciós reakcióban^[5] (**3**→**7**) kondenzált ciklobután származékokat (**7**) kapunk.



A termékek szerkezetét minden esetben 2D-NMR módszerekkel határoztuk meg, és néhány vegyület esetén egykristály röntgendiffrakcióval vagy ¹³C-NMR számolással támasztottuk alá. A kondenzált heterociklusos vegyületek közül több származék mutatott említésre méltó (10 μM alatti IC₅₀ érték) sejtosztódásgátló hatást különböző humán rákos sejtvonalon.

1. Lutz F. Tietze, *Domino Reactions*, **2014**, Wiley-VCH.
2. S. B. Király, A. Bényei, E. Lisztes, T. Biró, B. I. Tóth, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6161.
3. Miller, K., Tsukamoto, S., Williams, R. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 63–68.
4. A. Y. Platonova *et. al.*, *Chem. Het. Comp.*, **2013**, *49*(3), 357–385.
5. I. Nakamura, R. Nagata, T. Nemoto, M. Terada, Y. Yamamoto, T. Späth, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4479–4482

MODERN KÉMIAI ÉS BIOKÉMIAI MEGKÖZELÍTÉSEK A DAGANATELLENES SZTEROIDOK KUTATÁSÁBAN

Mernyák Erzsébet^a, Jójárt Rebeka^a, Traj Péter^a, Ágoston Henrietta^a, Hlogyik Tamás^a, Tamási Zita^a, Laczka Csilla^b, Zupkó István^c, Paragi Gábor^d, Tea Lanisnik-Rizner^e

^a Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

^b Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Enzimológiai Intézet,
1117 Budapest, Magyar Tudósok körútja 2.

^c Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet,
6720 Szeged, Eötvös utca 6.

^d Pécsi Tudományegyetem, Fizika Intézet, 7624 Pécs, Ifjúság útja 6.

^e Ljubljana Egyetem, Biokémiai Intézet, SI-1000 Ljubljana, Vrazov tér 2.
bobe@chem.u-szeged.hu

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók a közelmúltban forradalmasították a szerves kémiát. Ezen eljárásoknak köszönhetően olyan átalakítások váltak megvalósíthatóvá, amelyek korábban nem, vagy csak extrém körülmények között voltak végrehajthatók. Az aril-halogenidekből kiinduló szén–szén vagy szén–heteroatom kapcsolásokat az utóbbi évtizedben kiegészítették a C–H aktiválási reakciók. Fenol-alapú szubsztrátumok alkalmazásakor, ez utóbbi folyamatok során nincs szükség az aromás vegyület előzetes halogénezésére. Egy megfelelő irányító csoportnak a fenolos hidroxilcsoportra való beépítésével regioszelektíven valósítható meg az *orto*- vagy a *meta*-helyzetű szubsztitúció.

Kutatómunkánk során egy olyan szubsztrátumot választottunk az átmenetifém-katalizált átalakítások alapjául, amely egy endogén vegyület közvetlen szintetikus származéka. A 13 α (*epi*)-ösztroon (13 α Ö), a 13-as szénatom megváltozott konfigurációja miatt olyan gyűrűkonformációval rendelkezik, amely jelentősen lecsökkenti a vegyület humán ösztrogén magreceptorokhoz való affinitását. Ennek köszönhetően a 13 α Ö hormonálisan inaktív állapot adhat daganatellenes vegyületek kifejlesztéséhez. Az alapvegyület fenol-jellegű A-gyűrűjének módosítását nemcsak a klasszikus elektrofil szubsztitúciós, hanem C–C, C–N vagy C–P kötés kialakítására irányuló átmenetifém-katalizált reakciókban is megvalósítottuk. Ezen túlmenően, *orto*-helyzetű C–H aktiválási reakciókat is végeztünk. A hatékonyság növelése érdekében számos eljárást mikrohullámú energiaközléssel valósítottunk meg. Az újonnan előállított származékokat széleskörű biológiai vizsgálatoknak vetettük alá. Olyan enzimeken vagy transzporter fehérjéken végeztünk vizsgálatokat, amelyek részt vesznek az ösztrogének bioszintézisében. Megfigyeltük továbbá, hogy a vegyületek gátolják-e egyes kiválasztott tumorsejtvonalak osztódását. Számos szelektív és duális hatású származékot azonosítottunk. Kitűnt, hogy egyes vegyületek szerepet játszhatnak bizonyos gyógyszer-rezisztens sejtvonalak terápiás szerekekkel szemben való érzékenyítésében.

Kutatásunk másik célja olyan fluorofórok előállítása volt, amelyek alkalmasak ösztrogének és egyéb biológiailag aktív vegyületek fluoescens jelölésére. Többféle alapvázon is végeztünk átalakításokat. Kiemelt figyelmet fordítottunk a reakciólépések számának csökkentésére, a hozam növelésére és a katalizátorok, segédanyagok lehetőség szerinti elhagyására. A fluorofórok ösztrogénekhez való konjugálásának célja a vegyületek hatásmechanizmusának felderítése volt. Számítógépes szimulációkat is végeztünk a biológiai hatás szerkezeti hátterének atomi szinten való leírására.

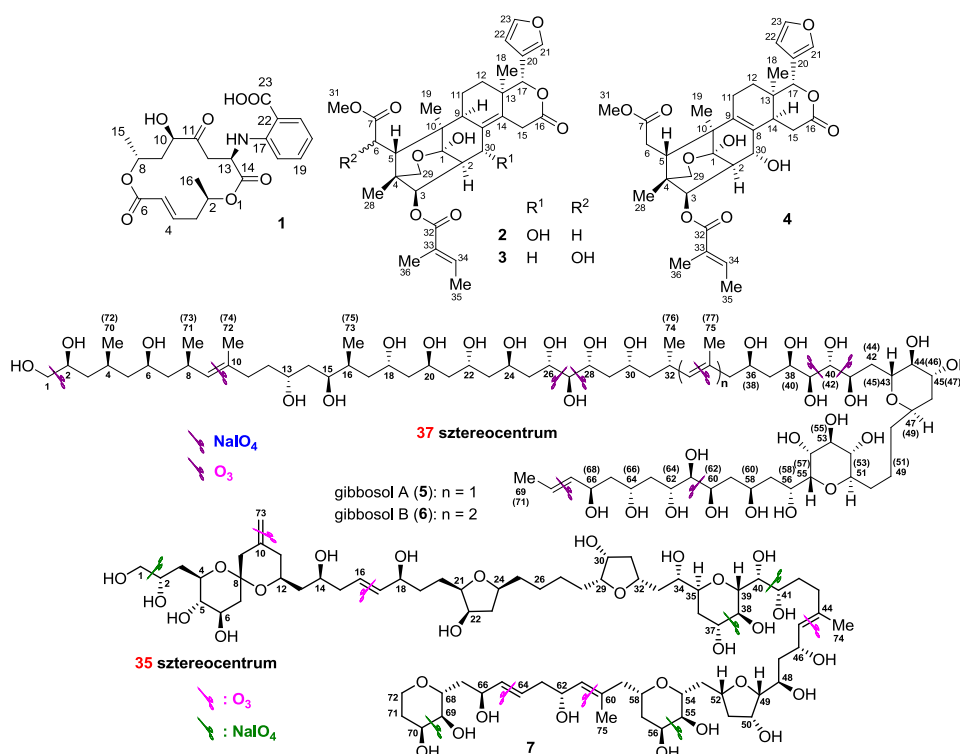
Köszönjük az NKFIH SNN 139323 támogatását.

IZOLÁLT TERMÉSZETES SZÁRMAZÉKOK SZTEREOKÉMIAI VIZSGÁLATA IN SILICO KIROPTIKAI ÉS NMR MÓDSZEREKKEL

Mándi Attila^a, Kovács Tibor^a, Király Sándor Balázs^a, Kurtán Tibor^a

^a Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
 mandi.attila@science.unideb.hu, kurtan.tibor@science.unideb.hu

Az optikailag aktív természetes vegyületek szerkezetvizsgálatának utolsó lépését az abszolút konfiguráció meghatározása jelenti. Ez alapvető fontosságú farmakológiai szempontból, ugyanis számos olyan eset ismert, amikor a két enantiomer különböző biológiai hatást mutat. Sok esetben a vizsgált vegyület nem csak egy, hanem több kiralitás elemet (többnyire centrumot vagy tengelyt) is tartalmaz, melyek relatív konfigurációjának megállapítása szintén problémás lehet. Bár a kiroptikai módszerek korlátozottan alkalmazhatók diasztereomerek megkülönböztetésére is, ilyen esetekben az NMR eltolódásértékek, ill. a csatolási állandók számítása jóval hatékonyabban képes megoldani a felmerült problémát.¹ Előadásomban a kiroptikai (ECD, VCD, OR) és NMR számítások izolált természetes származékok szerkezet-meghatározásában történő felhasználására szeretnék bemutatni néhány érdekesebb példát.²⁻⁵



1. A. Mándi, T. Kurtán, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 889-918.
2. N. M. Tran-Cong, A. Mándi, T. Kurtán, W. E. G. Müller, R. Kalscheuer, W. Lin, Z. Liu, P. Proksch, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27279-27288.
3. A. Mándi, J. Wu, T. Kurtán, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 32216-32224.
4. W. S. Li, R. J. Yan, Y. Yu, Z. Shi, A. Mándi, L. Shen, T. Kurtán, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13028-13036.
5. Z. P. Jiang, S. H. Sun, Y. Yu, A. Mándi, J. Y. Luo, M. H. Yang, T. Kurtán, W. H. Chen, L. Shen, J. Wu, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10197-10206.

HETERODIMER BISZ-IZOKROMÁNOK SZINTÉZISE ÉS VIBRÁCIÓS CÍRKULÁRIS DIKROIZMUS VIZSGÁLATA

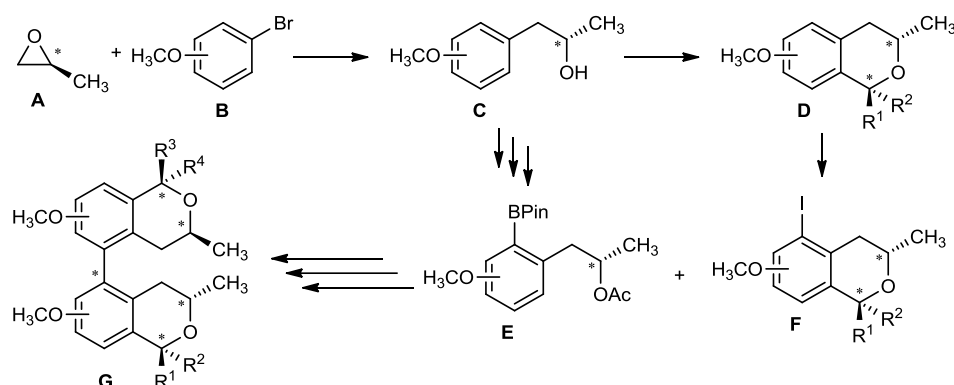
Kicsák Máté, Mándi Attila, Czenke Zoltán, Kurtán Tibor

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

kicsak.mate@science.unideb.hu, kurtan.tibor@science.unideb.hu

A természetes vegyületekben előforduló királis izokromán származékok olyan benzol gyűrűvel kondenzált O-heterociklusok, melyek a C-1, C-3, C-4 pozíciókban gyakran szubsztituen-seket tartalmaznak, és nem racém formában fordulnak elő másodlagos metabolitokként. Endofita gombákból és növényekből izolált vegyületek antibakteriális¹, gyulladáscsökkentő, gyökfogó és idegsejtvédő², vírus-³ és daganatellenes⁴ hatást mutattak. Néhány szintetikus izokromán vázas származéknál központi idegrendszeri hatást (5-HT_{1D}, D₁ agonista, D₄ antagonist) azonosítottak, és jelentős sztereokémia-hatás összefüggéseket is meghatároztak.⁵

Centrális kiralitáselemet tartalmazó, optikailag aktív 1-arylpropán-2-ol származékokból (C) kiindulva biaril kötést tartalmazó heterodimer bisz-izokrománok (G) sztereoselektív szintézise volt a cél. A szintézis során vizsgáltuk, hogy az adott konfigurációjú centrális kiralitású molekularészlet hogyan befolyásolja az oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárással kialakított monomer 1,3-diszubsztituált izokromán származékok (D, F) centrális, illetve a Suzuki kapcsolással előállított orto-triszubsztituált biaril vegyületek (G) axiális kiralitáselemeit. A köztitermékek és végtermékek szerkezetigazolásához HRMS, ECD, VCD, OR, illetve 1D és 2D NMR spektroszkópiás méréseket, továbbá DFT-VCD és TDDFT-ECD számolásokat alkalmaztunk az axiális és centrális kiralitás hozzárendelésére.



1. Kock, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Elsässer, B.; Kurtán, T.; Kenéz, Á.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Speakman, J.B.; Rheinheimer, J.; Krohn, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1427.

2. a) Bianco, A.; Coccioli, F.; Guiso, M.; Marra, C. *Food Chem.* **2001**, 77, 405. b) Lorentz, P.; Zeh, M.; Martens-Lobenhoffer, J.; Schmidt, H.; Wolf, G.; Horn, T.F.W. *Free Radical Res.* **2005**, 39, 535. c) Togna, A.R.; Latina, V.; Trefiletti, G.; Guiso, M.; Moschini, S.; Togna, G.I. *Brain Res. Bull.* **2013**, 95, 33.

3. Wu, Z.J.; Ouyang, M.A.; Tan, Q.W. *Pest Manag. Sci.* **2009**, 65, 60.

4. Ogawa, A.; Murakami, C.; Kamisuki, S.; Kuriyama, I.; Yoshida, H.; Sugawara, F.; Mizushima, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3539.

5. a) Ennis, M.D.; Ghazal, N.B.; Hoffman, R.L.; Smith, M.W.; Schlachter, S.K.; Lawson, C.F.; Im, W.B.; Pregenzer, J.F.; Svensson, K.A.; Lewis, R.A.; Hall, E.D.; Sutter, D.M.; Harris, L.T.; McCall, R.B. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2180. b) TenBrink, R.E.; Bergh, C.L.; Duncan, J.N.; Harris, D.W.; Huff, R.M.; Lahti, R.A.; Lawson, C.F.; Lutzke, B.S.; Martin, I.J.; Rees, S.A.; Schlachter, S.K.; Sih, J.C.; Smith, M.W. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2435. c) DeNinno, M.P.; Schoenleber, R.; Asin, K.E.; MacKenzie, R.; Kebabian, J.W. *J. Med. Chem.*

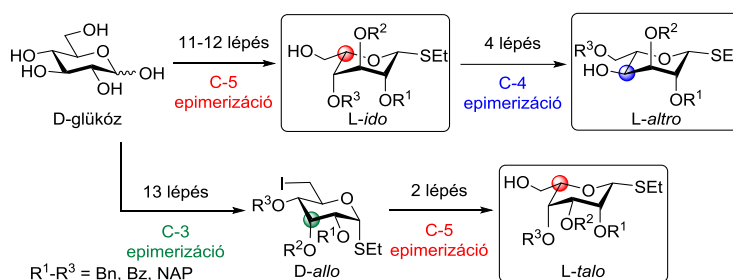
A HÁROM LEGDRÁGÁBB L-HEXÓZ-TIOGLIKOZID SZINTÉZISE D-GLÜKÓZBÓL KIINDULVA C-5, C-3 ÉS C-4 EPIMERIZÁCIÓS REAKCIÓVAL

Demeter Fruzsina^a, Borbás Anikó^a, Herczeg Mihály^{*a,b}

^a Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b ELKH TKI Oligoszacharid-kémiai Kutatócsoport, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
demeter.fruzsina@science.unideb.hu

Ismert, hogy az L-hexózok kevésbé elterjedtek, mint D-enantiomerjeik, azonban fontos szerepet töltenek be a természetben, és biológiai szempontból is kiemelkedő jelentőséggel bírnak, ugyanis számos biológiailag aktív molekula részei^{1,2}. Ezek a vegyületek nem, vagy nagyon költségesen nyerhetők ki természetes forrásból. Mivel szintézisük is körülményes, a kereskedelmi forgalomban kapható származékok többsége nagyon drága², ezért fontos a gazdaságos előállításuknak kutatása. Néhány éve Kutatócsoportunkban sikeresen továbbfejlesztettünk egy O-metil glikozidokra leírt^{3,4} C-5 epimerizációs módszert (5,6-telítetlen glükózszármazékok hidbororálása/oxidációja), melynek során éter védőcsoportokkal ellátott tioglikozidokon tanulmányoztuk az említett átalakítást^{5,6}. Ezen eredményeink alapján terveink között szerepelt, hogy kiterjesztjük ezt az eljárást a három legdrágább L-hexóz (L-idóz, L-altróz, L-talóz), ortogonálisan védett, glikozilezési reakciók kivitelezésére alkalmas tioglikozid formában történő szintézisére. Munkánk során az egyik legolcsóbb D-hexózból, a D-glükózból kiindulva, olcsó reagenseket használva terveztük előállítani a célvegyületeket.



1. ábra: A három tervezett L-cukor szintézisének általános ábrája

Az L-ido- és L-talo konfigurációjú vegyületeket a megfelelően védett 5,6-telítetlen glükóz, valamint allózsármazékok C-5 epimerizációs reakcióival, az L-altróz tioglikozidokat pedig az L-tioidozidok C-4 epimerizációjával sikeresen tudtuk szintetizálni. Sőt kutatásunk során elsőként mi tanulmányoztuk szisztematikusan a kulcs-intermedier 5,6-telítetlen tioglikozidszármazékok előállításának lehetőségeit különféle védőcsoportok (éter, észter) alkalmazása mellett.

1. De Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodriguez, C.; *Adv. in Carb. Chem. and Biochem.*, **2004**, 59, 9-67.
2. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M.; *Chem. Rev.*, **2015**, 115, (9), 3615-3676.
3. Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S.; *Synthesis*, **2004**, 18, 2991-2994.
4. Lopatkiewicz, G.; Mlynarski, J.; *J. Org. Chem.* **2016**, 7545–7556.
5. Herczeg, M.; Demeter, F.; Balogh, T.; Kelemen, V.; A. Borbás, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 25, 3312-3316.
6. Demeter, F.; Veres, F.; Herczeg, M.; Borbás, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 48, 6901-6912.

Ezen kutatás az FK 137924 számú NKFIH (OTKA) pályázat és a PPD 461038 számú MTA Prémium Posztdoktori Kutatási Program pályázat pénzügyi támogatásával valósulhatott meg. A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a GINOP-2.3.4-15-2020-00008 projekt keretében valósult meg.

**(M)IR SPEKTROSKÓPIA GYÓGYSZERIPARI/MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI
KÉRDÉSEI NAPJAINKBAN****Kóti János**

*Richter Gedeon Nyrt, Szerkezetkutatási osztály, 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
j.koti@richter.hu*

Az analitikai infravörös spektroszkópia (Mid-IR; MIR) már több mint kettőszáz évre tekint vissza. A kezdetektől (Herschel 1800-ban fedezte fel az infravörös sugárzást) napjainkig igen hosszú utat járt be és a tudományos kutatás egyik megkerülhetetlen eszközéből napjainkra egy rutinszerű, gyors, könnyen elérhető analitikai vizsgálati módszerré vált.

A gyógyszeriparban is számos szerepben találkozhatunk a MIR-rel, kezdve a „klasszikus” kismolekulás szerkezetvizsgálati eszközként (a molekula funkciós csoportjainak meghatározása) való használatától a morfológiai jellemzésen, a reakciómonitorozáson át a csomagolástechnológiai folyamatkövetésig. Előadásom elsősorban a minőségbiztosítási területre fókuszál, ahol a MIR spektrumok részletgazdagságát és reprodukálhatóságát kihasználva gyártásközi ellenőrzésekben tételről-tételre bizonyítjuk, hogy a technológiai lépésben felhasznált vagy képződő anyagaink azonosak a referenciaként használt és mélységében karakterizált vegyületekkel. Azaz megállapítjuk két anyag azonosságát. Ugyanezt a kérdés válaszoljuk meg standardként használt vegyületek esetében vagy éppen a hatóanyagok stabilitásvizsgálatai során is.

A rohamos technikai fejlődés azonban megköveteli, hogy időről időre újrazsgáljunk olyan alapvető kérdéseket, mint például:

Mit is értünk pontosan „azonosság” alatt? Milyen mélységű választ remélhetünk MIR alkalmazása esetén? Mennyire „ördögtől” való pl. egy KBr és egy ATR spektrum szakértői összehasonlítása? Feltétlen szükség van a szakértői értékelésre? Szoftveres összehasonlításával kiváltható-e szubjektív szakértői értékelés? Lehet-e számszerűsíteni az eredményeket?...

Előadásomban ilyen kérdéseket kívánok boncolgatni.

KIS ÉS KÖZEPES MÉRETŰ MOLEKULÁK SZERKEZETVIZSGÁLATÁNAK FELGYORSÍTÁSA ÚJ NMR MÓDSZEREKKEL

Timári István^a, Nagy Tamás Milán^b, Ole W. Sørensen^c, E. Kövér Katalin^{b,d}

^a Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b ELKH-DE Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport,
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^c Koppenhága, Dánia

^d Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
timari.istvan@science.unideb.hu

Évtizedek óta tartó töretlen fejlődésének köszönhetően a mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia napjainkra egy rendkívül széleskörűen használt szerkezetvizsgáló és műszeres analitikai módszerre vált a legtöbb kémiai tudományterületen és a szerkezeti biológiában egyaránt. A mindennapi szerkezetigazolásban és -felderítésben mára alapvető 2D COSY, TOCSY, HSQC és HMBC kísérletek az 1D módszerektől jobb felbontású spektrumokat és további atomkonnectivitási információkat szolgáltatnak, ezáltal jelentősen megkönnyítik a releváns kémiai információk kinyerését. Azonban folyamatos igény mutatkozik olyan modern NMR módszerek kidolgozására, amelyek a lehető legtöbb információt szolgáltatják a lehető legrövidebb idő alatt. Az általunk kifejlesztett, tiszta fázisú jeleket szolgáltatató ^1H - ^{13}C HSQC-CLIP-COSY módszer¹ egyetlen spektrumban ötvözi az egykötéses heteronukleáris (^1H - ^{13}C) és a többkötéses proton-proton (^1H - ^1H) konnectivitási információkat. A többdimenziós kísérletek hátránya azonban a hosszabb mérési idő. Az utóbbi években jelentős fejlesztések zajlottak a többdimenziós NMR mérések felgyorsítására. Kutatócsoportunk egy olyan új megközelítést (NORD) javasolt ezen probléma megoldására, amely egyrészt a kísérletek ismétlése közötti várakozási idő csökkentésén (akár teljes elhagyásán), másrészt több 2D kísérlet szuperszekvenciákba történő összefűzésén alapszik.^{2,3} Előadásomban bemutatom az általunk kifejlesztett, új NMR módszereket, illetve alkalmazásukat kis és közepes méretű molekulák (pl. szénhidrátok, peptidek, szteroidok) NMR jelhozzárendelésére és szerkezetvizsgálatára.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00372/20/7), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott NKFI PD-135034 és NN-128368 pályázatok, és az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-5-DE-471 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának anyagi támogatásával valósult meg.

1. Gyöngyösi, T.; Timári, I.; Sinnaeve, D.; Luy, B.; Kövér, K. E. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 3096-3102.

2. Nagy, T.M.; Kövér, K.E.; Sørensen, O.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 13587-13590.

3. Timári, I.; Nagy, T. M.; Kövér, K. E.; Sørensen, O. W. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 2516-2519.

BÓR NMR A GYÓGYSZERIPARBAN

**Dubrovay Zsófia, Krámos Balázs, Kóti János, Szabovik Gabriella, Arató Balázs,
Bódi József**

Richter Gedeon Nyrt.

Egy, a Richter Gedeon által gyártott generikus hatóanyag egyik kulcsintermedierének félüzemi előállításánál során reprodukálhatósági, majd minőségi problémák merültek fel. A laborkísérletek eredményei azt mutatták, hogy a felmerült problémák megoldásához a kémiai reakció mechanizmusának mélyebb megértése szükséges. Ehhez olyan alapkutatás-szintű interdiszciplináris munkát kellett végeznünk, amely során integráltuk a nagyműszeres szerkezetvizsgáló, kromatográfiás, elméleti kémiai és szintetikus kémiai kutatómunkát. Mindegyik szakterület a bőrkémia különleges kihívásaival, meglepetéseivel találta szembe magát. Az aktuális gyakorlati probléma megoldásán túl, a reakciómechanizmus mélyebb megértésével olyan tudásra tettünk szert, amellyel az eljárás folyamatparamétereinek a hatását pontosabban meg tudjuk jósolni, még olyanokat is, amelyeket pl. kísérletesen nem vizsgáltunk. Az integrált módszertan segítségével az egyes szakterületek olyan új tudásra, know-how-ra tettek szert, amelyet a jövőbeli K+F feladatok hatékonyabb megoldására tudnak alkalmazni. A konkrét esetben alapkutatási szintig tártuk fel a bőrvegyületek speciális viselkedését. Rutinszerűen nem alkalmazott ^{11}B NMR vizsgálatokat folytattunk innovatív módon, kémiai számításokkal kiegészítve. Ezáltal a szekunder amidok boránnal való redukciójának mechanizmusát feltérképeztük, amiről eddig az irodalomban is egymásnak ellentmondó adatok szerepeltek. A bőrvegyületeket tartalmazó reakcióelegyben előforduló szennyezők keletkezésének és átalakulásainak tanulmányozásával szerzett tudásunkat egy új ismeretlen szennyező szerkezetmeghatározására tudtuk használni, illetve magyarázatot adtunk a szennyező közel sem magától értetődő keletkezésére. Javaslatot tettünk a gyártási paraméterek megfelelő változtatására, amellyel a gyártás reprodukálhatóvá, robusztussá tehető. A konkrétumokon túl ez a munka jól mutatja, hogy az ipari problémák megoldása is felvetheti az alapkutatási szintű kutatómunka igényét.

POLIOL TERMÉKFEJLESZTÉS ÉS MINŐSÍTÉS A MOL KUTATÁSI ÉS FEJLESZTÉSI KÖZPONTBAN

**Fersch Dávid László^a, Kecskés Gergely András^a, Groh Werner Péter^a,
Bánhegyi András József^a, Mikula Gergő János^a**

^a MOL Nyrt., Poliol Termékfejlesztés és Műszaki Vevőszolgálat,
2443 Százhalombatta, Olajmunkás u. 2.
dfersch@mol.hu

A Poliol Projekt a MOL-csoport 2030+ Stratégiájának építőköveként 2017-ben vette kezdetét, fő célja pedig egy, a piaci igényekkel összhangban lévő, új termelési üzletág létrehozása. A kutatás-fejlesztési központban két kísérleti reaktoron zajlik a poliolkok gyártása, valamint azok analitikai és alkalmazástechnikai megfelelőségének vizsgálata.

A különböző forrásokból (FCC, olefin, jövőbeni metatézis üzemek) származó propilén részleges oxidációjával propilén-oxid keletkezik, amelyet a poliolkgyártás során nyersanyagként használunk fel a kísérleti üzemben. A poliol termékek izocianáttal reagáltathatóak, amelynek eredménye a számos iparágban felhasználható poliuretán termékek – lágy habok (bútoripar, autóipar), kemény habok (építőipar, háztartási készülékek), CASE szegmens termékek (lakkok, ragasztóanyagok, tömítések, elasztomerek).¹

A poliolkgyártás során több hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületekből, ún. starterekből (pl. monopropilén-glikol, glicerín, szorbit, szacharóz) indulunk ki, amelyet kálium-hidroxid katalizátor jelenlétében reagáltatunk etilén-oxid, valamint propilén-oxid monomerrel. A starter és a monomer anyagi minősége, egymáshoz viszonyított aránya, és a monomerek adagolási sorrendje alakítja ki a poliolkok végső tulajdonságait, amelyek alapján felhasználási területük is elkülönül.¹ A folyadék-gáz fázisú reakciót egyrészt egy ötliteres kevert tankreaktorban, másrészt egy húszliteres cirkulációs körrel ellátott JET reaktorban végezzük.

A legyártott poliol minőségi követelményeknek való megfelelést analitikai laboratóriumunkban ellenőrizzük. A legfontosabb tulajdonságok közé sorolható a poliol viszkozitása, molekulatömege, funkcionalitása, valamint az ipari gyakorlatban szokásosan használt OH-szám, amely az utóbbi kettővel van összefüggésben. Ezeket, valamint a versenyképesség szempontjából elengedhetetlen további mutatókat klasszikus és műszeres analitikai műszerekkel – például automata titrátorokkal, NIR spektrométerrel, viszkométerrel, HSGC-MS készülékkel – vizsgáljuk és minősítjük.

A reaktorokon gyártott poliol termékeket alapanyagként felhasználva a kapott poliuretán termékek tulajdonságait korszerű alkalmazástechnikai laboratóriumunkban vizsgáljuk. A kísérletek fő irányvonalát a reakciónak, az elkészült poliuretán termékek stabilitásának, valamint fizikai tulajdonságainak vizsgálata adja. A méretnövelt habosítási reakciót két nagynyomású gyártósor-szimulációs habosító gépen is vizsgáljuk.

Ezen három lépés (gyártástechnológia, analitika, alkalmazástechnika) segítségével optimalizáljuk a laboratóriumi gyártási folyamatot, melynek segítségével két léptéknövelési fázison keresztül biztosítjuk majd, hogy a MOL poliol termékei megfeleljenek a piaci követelményeknek.

1. Ionescu, M. *Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes*, 2nd ed.; Smithers Rapra Publishing: Shawbury, 2016.

A DAUNOMICIN POZÍCIÓJÁNAK SZEREPE AZ ANGIOPEP-2 – DROG KONJUGÁTUMOK IN VITRO TUMORELLENES HATÁSÁRA**Pethő Lilla^a, Oláhné Szabó Rita^a, Mező Gábor^{a,b}**^a ELKH-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Pázmány P. stny. 1/A^b ELTE TTK Kémiai Intézet, 1117 Budapest, Pázmány P. stny. 1/A
gabor.mezo@ttk.elte.hu

Az agytumороk kemoterápiás kezelésében a fő kihívást a vér-agy gát jelenti. A vér-agy gát egy félig áteresztő rendszer, amely az aktív hatóanyagokat nem vagy rossz hatásfokkal ereszt át csökkentve a terápiás hatásukat.¹ Az Angiopep-2 egy 19 aminosavat tartalmazó peptid (TFFYGGSRGKRNNFKTEEY), amelyről kimutatták, hogy az LRP1 (alacsony sűrűségű lipoprotein receptor-kapcsolt fehérje 1) liganduma. Ez a peptid képes átjutni a vér-agy gáton receptor közvetített transzcitózissal, majd a glioblasztóma sejtekbe is be tud jutni receptor-mediált endocitózissal. Emiatt a kettős hatás miatt az Angiopep-2 hatékony irányító peptid lehet a célzott tumorterápiás kezelés során.²

Az Angiopep-2 három aminocsoportot tartalmaz (két lizin oldallánc és az N-terminális aminocsoport) és a korábbi kísérletekben mind a hármat egyidejűleg használták hatóanyag kapcsolásra peptid-drog konjugátumokban.^{3,4} A hatóanyagok (pl. paclitaxel) kapcsolása egyszerre a három pozícióba egyszerűsíti a szintézist, de nem feltétlenül szükséges a hatékony tumorelles hatás. Azonban azt még nem tanulmányozták, hogy a különböző konjugálási helyek szubsztitúciója miként befolyásolja a biológiai aktivitást. Ennek felderítése érdekében olyan konjugátumokat szintetizáltunk, amelyekben egy, kettő vagy három daunomicin kapcsolódik az Angiopep-2 irányító peptidhez oxim-kötéssel. A különböző struktúrájú konjugátumok citosztatikus hatását és sejtbejutási képességüket U87 glioma sejteken tanulmányoztuk. Kimutattuk, hogy a hatóanyag számának növelése nem feltétlenül eredményez nagyobb tumorelles hatást. A konjugátumok hatékonyságát lényegesen jobban befolyásolta, hogy mely konjugációs helyekhez kapcsolódott daunomicin. Mivel a konjugátumok sejtbejutási képessége nem korrelált a tumorelles hatással, ezért a szerkezet-hatás összefüggések jobb megértése érdekében lizoszoma preparátumban végzett lebontással vizsgáltuk a keletkező metabolitokat és a hatékony metabolitok keletkezésének sebességét. Az eredmények magyarázatot adtak a fenti ellentmondásra. Ezek alapján egy jó sejtbejutási képességgel rendelkező, de kevésbé hatékony konjugátum esetén enzim labilis távtartót építettünk a peptid és a hatóanyag közé, amellyel sikerült a konjugátum hatékonyságát növelni.

1. Oller-Salvia, B.; Sánchez-Navarro, M.; Giralt, E.; Teixidó, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4690-4707.

2. Demeule, M.; Régina, A.; Ché, C.; Poirier, J.; Nguyen, T.; Gabathuler, R.; Castaigne, J.-P.; Béliveau, R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 324, 1064-1072.

3. Régina, A.; Demeule, M.; Ché, C.; Lavallée, I.; Poirier, J.; Gabathuler, R.; Béliveau, R.; Castaigne, J. P. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, 155, 185-197.

4. Ché, C.; Yang, G.; Thiot, C.; Lacoste, M. C.; Currie, J. C.; Demeule, M.; Régina, A.; Béliveau, R.; Castaigne, J. P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2814-2824

L-GULURONSAV TARTALMÚ, VÉRALVADÁSGÁTLÓ, HEPARINOID PENTASZACHARID SZINTÉZISE

**Herczeg Mihály^{a,b}, Demeter Fruzsina^a, Timári István^c, Bereczky Zsuzsanna^d,
E. Kövér Katalin^{e,f}, Borbás Anikó^a**

^aDebreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^bELKH TKI Oligoszacharid Kémiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem,
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

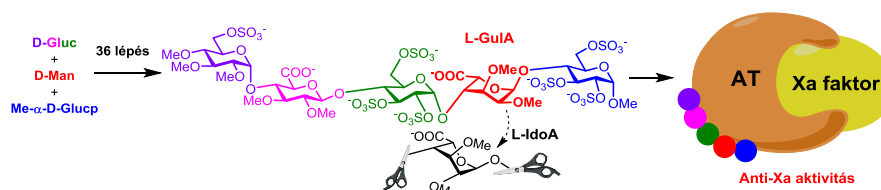
^cDebreceni Egyetem, TTK, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^dDebreceni Egyetem, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató
Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

^eDebreceni Egyetem, TTK, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék,
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^fMTA-DE Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport, Debrecen Egyetem, 4032
Debrecen, Egyetem tér 1.
herczeg.mihaly@pharm.unideb.hu

Az L-iduronsav a heparin és a heparán-szulfát poliszacharidok kulcsfontosságú összetevője egyedülálló konformációs plaszticitása miatt, amely megkönnyíti a poliszacharidok kötődését a fehérjékhez¹⁻³. Az L-iduronsav azonban a heparinoid oligoszacharidok szintetikusan legnagyobb kihívást jelentő egysége⁴, ezért felmerül az igény a könnyebben hozzáférhető, olcsóbban előállítható cukoregységgel való helyettesítésére. Az idraparinux, egy kiváló véralvadásgátló hatással rendelkező heparinoid pentaszacharid. Ezt a molekulát átalakítva, bizonyítottuk, hogy a legköltségesebb egység, az L-iduronsav rész sikeresen helyettesíthető egy könnyebben előállítható L-cukorral (L-guluronsav) anélkül, hogy a molekula elvesztené biológiai aktivitását. Az olcsó D-mannózból egy megfelelően funkcionizált feniltio-mannozidon keresztül, C-5 epimerizációval, 10 lépésben, kiváló hozammal elő tudtunk állítani egy L-gulóz donort. Ezt az egységet egy α -szelektív glikozilezési reakcióban sikeresen építettük be a tervezett, védett pentaszacharidba, majd pentaszacharid szinten L-guluronsavvá oxidáltuk. A molekula teljes szintézis mindösszesen 36 lépést igényelt, a leghosszabb lineáris útvonal 21 lépés volt. A guluronát tartalmú pentaszacharid az alapvegyülethez képest kb. 35%-kal gyengébben ugyan, de gátolta a Xa véralvadási faktort, ami a gyógyászatban használt készítményekhez képest még mindig kiváló véralvadásgátló aktivitást jelent.



1. ábra: Az első L-guluronsav tartalmú véralvadásgátló pentaszacharid szintézise

1. a) Kreuger J. et al., *J. Cell Biol.*, **2006**, 174, 323-327; b) C. Noti, et al., *Chem. Biol.*, **2005**, 12, 731-756.
2. Muñoz-García J. C. et al., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 16319-16331.
3. Hricovini M. et al., *Biochem. J.*, **2001**, 359, 265-272.
4. Mohamed S. et al., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2015**, 72, 21-61.

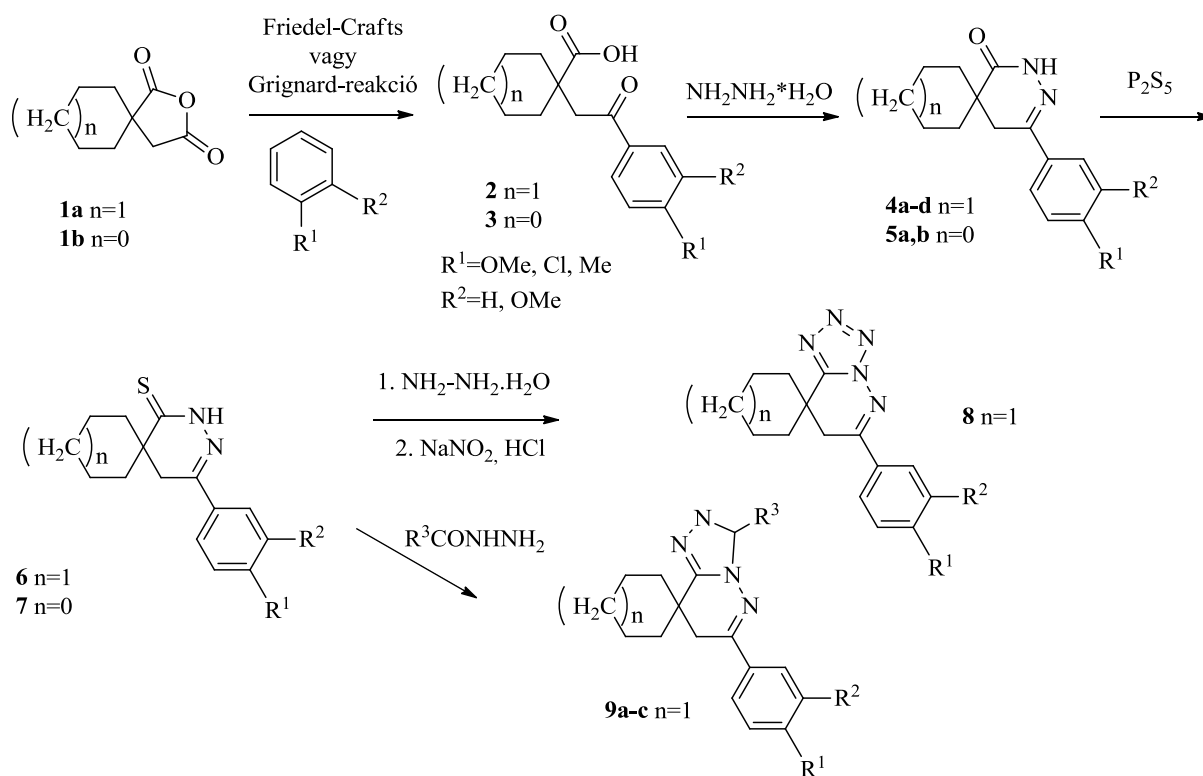
Ezen kutatás az FK 137924 számú NKFIH (OTKA) pályázat és a PPD 461038 számú MTA Prémium Posztdoktori Kutatási Program pályázat pénzügyi támogatásával valósulhatott meg. A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a GINOP-2.3.4-15-2020-00008 projekt keretében valósult meg.

MAGAS Fsp³ KARAKTERŰ SPIRO-CIKLOALKÁN-PIRIDAZINONOK, TRIAZOLO- ÉS TETRAZOLO-SZÁRMAZÉKAIK SZINTÉZISE

Sepsey Für Csilla, Keglevich György, Bölcseki Hedvig

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és Technológia Tanszék,
H-1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.
bolcskei.hedvig@vbk.bme.hu

A gyógyszerkutatás folyamán a vezérmolekula felfedezésekor fontos szempont a megfelelő fizikokémiai paraméterek kialakítása. Sokszor előnyös a nitrogén tartalmú bioisozterek alkalmazása, ill. magas Fsp³ karakterű vegyületek kialakítása. Ezeket a szempontokat figyelembe véve terveztünk és szintetizáltunk különbözőképpen szubsztituált spiro-cikloalkán-piridazinonokból (**4**, **5**) egy vegyületkönyvtár^{1,2}. A tioxo intermedieren (**6**, **7**) keresztül, ezeket továbbépítve elkészítettük a megfelelő triazol- és tetrazol-gyűrűs származékokat (**8**, **9**) is, amelyek új gyűrűrendszerek^{3,4}.



1. Sepsey Für, Cs.; Riszter, G.; Gerencsér, J.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölcseki, H.; *Lett. Drug Design. Discovery*. **2020**, *17*, 731.

2. Sepsey Für, Cs.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölcseki, H.; *Lett. Org. Chem.* **2021**, *18*, 373.

3. Sepsey Für, Cs.; Riszter, G.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Hazai, L.; Keglevich, Gy.; Bölcseki, H.; *Molecules* **2021**, *26*, 2140.

4. Sepsey Für, Cs.; Keglevich, Gy.; Bölcseki, H.; *Molbank* **2021**, *2021*, M1243.

A MIKROHULLÁM ALKALMAZÁSA SZERVES FOSZFORVEGYÜLETEK MINT INTERMEDIEREK ÉS POTENCIÁLISAN BIOLÓGIAILAG AKTÍV SPECIESEK SZINTÉZISÉBEN

Keglevich György^a, Harsági Nikoletta^a, Varga Petra Regina^a, Huszár Bianka^a, Szalai Zsuzsanna^a, Sepsey Für Csilla^a, Kiss Nóra Zsuzsa^a, Ábrányi-Balogh Péter^b, Mucsi Zoltán^a

^a BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521 Budapest, Pf. 91.

^b MTA TTK, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar Tudósok Körútja 2.
keglevich.gyorgy@vbk.bme.hu

A P-savak mikrohullámmal segített észterezésének sorában foszfonsavak^{1,2} és foszforsav-származékok³ észterezését is megvalósítottuk. Ezen kívül foszfinátok és foszfonátok hidrolízisét⁴ és átészterezését⁵ részletesen vizsgáltuk, folyamatos megoldásokat is kidolgoztunk. Az általunk kifejlesztett, hozzáadott P-ligandummentes Hirao P–C kapcsolásokat Ni-⁶ és Cu-katalizátorral⁷ is elvégeztük. A mechanizmus vizsgálata új és meglepő eredményekre vezetett. A Kabachnik–Fields kondenzációt karbonsav-amidokra is kiterjesztettük,⁸ és az α -aminofoszfonátokat egy újabb foszfa-Mannich lépésbe, vagy acilezésbe vittük. Hasonlóképpen, α -hidroxifoszfonátokat is acilezési,⁹ ill. foszforilezési¹⁰ reakcióba vittünk, ill. foszfonoilmetil-hidroxifoszfonátokat¹¹ állítottunk elő. Egy sor amino-¹² ill. hidroxifoszfonát-származék⁹ biológiai aktivitását vizsgáltuk különféle rákos sejtvonalakon.

1. Henyecz, R.; Kiss, A.; Mórocz, V.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2642.
2. Harsági, N.; Henyecz, R.; Ábrányi-Balogh, P.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2021**, *26*, 5303.
3. Harsági, N.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Synthesis* **2022**, nyomdában.
4. Harsági, N.; Keglevich, G. *Green Process. Synth.* **2022**, *11*, 176.
5. Harsági, N.; Szöllősi, B.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Green Process. Synth.* **2021**, *10*, 1.
6. Keglevich, G.; Henyecz, R.; Mucsi, Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14486.
7. Huszár, B.; Henyecz, R.; Mucsi, Z.; Keglevich, G. *Catalysts* **2021**, *11*, 933.
8. Tripolszky, A.; Zoboki, L.; Bálint, E.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 1047.
9. Varga, P. R.; Belovics, A.; Bagi, P.; Tóth, S.; Szakács, G.; Bösze, S.; Szabó, R.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Molecules* **2022**, *27*, 2067.
10. Rádai, Z.; Hodula, V.; Kiss, N. Z.; Kóti, J.; Keglevich, G. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 153.
11. Varga, P. R.; Hägele, G.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152902.
12. Varga, P. R.; Dinnyési, E.; Tóth, S.; Szakács, G.; Keglevich, G. *Lett. Drug Des. Discov.* **2022**, nyomdában.

HIDROXI-METILÉNBISZFOSZFONÁTOK, ANALÓGJAIK ÉS SZÁRMAZÉKAIK SZINTÉZISE

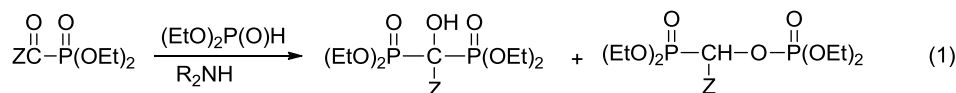
Szalai Zsuzsanna^a, Keglevich György^a

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
sz.zsuzsi97@gmail.com

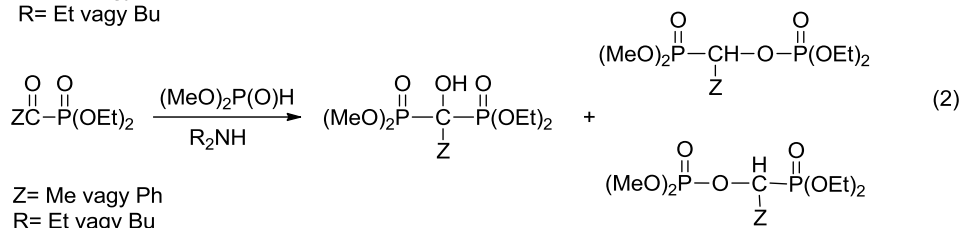
Az α -oxofoszfónátok és dialkil-foszfítok Pudovik-reakciója hidroximetilénbiszfoszfónátokat, illetve bizonyos feltételek esetén azok átrendezett származékait eredményezi.^{1,2}

Kutatómunkám során acetyl-klorid, valamint benzoil-klorid trietil-foszfittal történő Arbuzov-reakciójával α -oxofoszfónátokat képeztem, majd azokat dietil-foszfittal reagáltattam szekunder aminos katalizátorok jelenlétében, különböző körülmények (hőmérséklet, oldószer és molarány) között (1). Az optimális körülményeket a katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet változtatásával derítettük fel.³

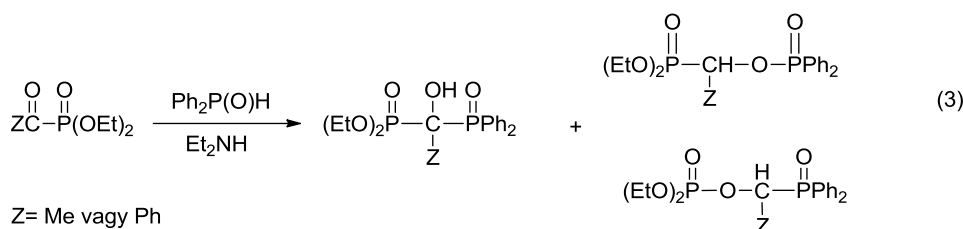
Megvalósítottuk továbbá egyes származékok szintézisét dimetil-foszfít és difenilfoszfín-oxid addíciójával ((2) ill. (3)).³



Z = Me vagy Ph
R = Et vagy Bu



Z = Me vagy Ph
R = Et vagy Bu



Z = Me vagy Ph

1. Grün A., Molnár I. G., Bertók B., Greiner I., Keglevich Gy.; *Heteroatom Chem.*; **2009**; 20; 350.

2. Keglevich Gy., Grün A., Molnár I. G., Greiner I.; *Heteroatom Chem.*; **2011**; 5; 645.

3. Szalai Zs., Keglevich Gy.; *Molecules*; **2021**; 26; 7575.

AZ INDOMETACIN, MINT LEHETŐSÉG A COVID-19 KEZELÉSÉBEN

András Csaba Dezső^a, Albert Csilla^a, Orbán Csongor^b, Dormán György^c

^a *Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Csíkszeredai Kar, Élelmiszertudományi Tanszék, 530104 Csíkszereda, Szabadság tér 1.*

^b *Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Csíkszeredai Kar, Biomérnöki Tanszék, 530104 Csíkszereda, Szabadság tér 1.*

^c *TargetEx LLC., 2120 Dunakeszi, Kápolna köz 4/a.
andrascsaba@uni.sapientia.ro*

A gyógyszerek újrapozicionálása gyors módja annak, hogy a jól ismert biztonsági és farmakológiai profillal rendelkező meglévő gyógyszerek új felhasználási lehetőségeit azonosítsák. A folyamatban az ismert gyógyszer új aktivitását az arra a terápiás területre jellemző biológiai szűréssel vagy különböző virtuális szűrési módszerekkel határozzák meg.

A Covid-19 világjárvány kitörését követően intenzív újrapozicionálási erőfeszítések történtek, amivel a klinikai vizsgálatok jelentős részét megspórolhatják ezzel jelentősen lerövidítve a törzskönyvezés időráfordítását. Számos jelöltet azonosítottak, ezek főként két kategóriába sorolhatók, amelyek vagy kémiai vegyületek, vagy terápiás antitestek. Az első kategóriában az azonosított jelöltek a remdesivir, favipiravir, oseltamivir, dexametazon, stb. A második kategóriában az azonosított jelöltek a rituximab, tocilizumab, adalimumab stb. Kutatásunk alapját az a megfigyelés képezi, hogy a Covidos-köhögés oka nem a citokin vihar lehet, hanem a túlzott bradikinin felszabadulás. Ezt más kutatások is alátámasztják, olyannyira, hogy ezt bradikinin viharának is kezdték nevezni, erre kívántunk olyan gyógyszert találni, amely a tüdőproblémákat enyhíti. Az indometacin majdnem biztosan anti-SARS-COV2 hatású is egyben, ez a kettős mechanizmus növelheti gyógyászati értékét.

1. Sipka, S.; Tóth, A.; Sipka jr., S. *Orvosi Hetilap*, **2020**, 161(50), 2099-2103.

2. Amici, C.; di Caro, A.; Ciucci, A.; Chiappa, L.; Castillette, C.; Martella, V.; Decaro, N.; Buonavoglia, C.; Capobianchi, MR.; Santoro, MG. *Antiviral Therapy*. **2006**;11(8):1021-30.

3. Garvin, M. R.; Alvarez, C.; Miller, J. I.; Prates, E. T.; Walker, A. M.; Amos, B. K.; Mast, A. E.; Justice, A.; Aronow, B.; Jacobson, D. *eLife*, **2020**, 9, e59177.

FOSZFINÁTOK ÉS FOSZFONÁTOK HIDROLÍZISÉNEK ÉS ALKOHOLÍZISÉNEK VIZSGÁLATA

Harsági Nikolett^{a,b}, Kiss Nóra Zsuzsa^a, Keglevich György^a

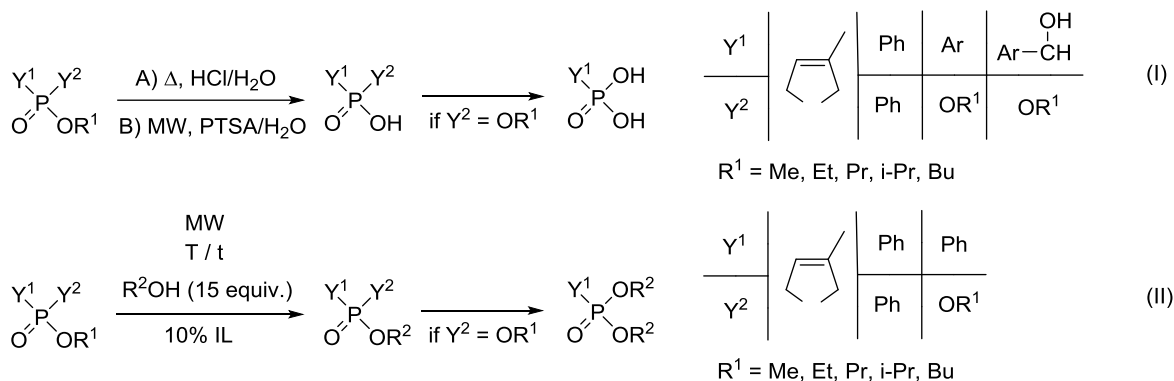
^a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

^b EUROAPI Hungary Kft.
harsagi.nikoletta@vbk.bme.hu

A foszfinátok és foszfonátok hidrolízise, amely némileg analóg a karbonsav-észterekkel, fontos szintetikus jelentőséggel bír.¹ A hidrolízisek azonban általában nem voltak optimalizálva a savkatalizátor fajtája és mennyisége, valamint a reakciókörülmények tekintetében.^{2,3} Az alkoholízis fontos módszer lehet, ha a kiindulási észter könnyebben hozzáférhető. Az irodalomban található alkoholízisek többsége dialkil-foszfitok (H-foszfonátok) reakcióival foglalkozik.^{4,5} Munkánk célja különböző gyűrűs és aciklusos foszfinátok, fenilfoszfonátok és α -hidroxi-benzilfoszfonátok hidrolízisének és alkoholízisének vizsgálata volt.

Munkánk során a ciklikus és aciklusos foszfinátok (I) hidrolízisét tanulmányoztuk hagyományos melegítés mellett. Első lépésben optimalizáltuk a körülményeket, majd a módszert további ciklikus foszfinátok és difenil-foszfinátok esetében alkalmaztuk.^{6,7} A hidrolízis egy részét MW körülmények között, para-toluolszulfonsav katalizátorral is elvégeztük. A fenil-foszfonátok és az α -hidroxi-benzilfoszfonátok hidrolízise során meghatároztuk a két egymást követő lépés sebességi állandóit.^{8,9}

Ezen kívül a gyűrűs foszfinátok, difenil-foszfinátok és fenil-foszfonátok alkoholízisét (II) vizsgáltuk ionos folyadékok jelenlétében MW körülmények között.^{7,10} A hidrolízis és alkoholízis szakaszos berendezésben történő megvalósítása után a reakciókat egy folyamatos MW reaktorba is áttettük.



1. G. M. Kosolapoff and L. Maier, in *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 4; J. Wiley & Sons, Inc., New York, **1973**, 264–265.
2. J. Desai, Y. Wang, K. Wang, S. R. Malwal and E. Oldfield, *Chem. Med. Chem.*, **2016**, *11*, 2205–2215.
3. K. V. Tcarkova, O. I. Artyushin and N. A. Bondarenko, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2016**, *191*, 1520–1522.
4. E. Bálint, Á. Tajti, L. Drahos, G. Ilia, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 555–562.
5. N. Z. Kiss, R. Henyecz, G. Keglevich, *Molecules*, **2020**, *25*, 719–734.
6. G. Keglevich, Z. Rádai, N. Harsági, Á. Szigetvári, N. Z. Kiss, *Heteroatom Chem.*, **2017**, *28*, e21394.
7. Harsági, N.; Szöllösi, B.; Kiss, N. Z.; Keglevich, G., *Green. Process. Synth.*, **2021**, *10*, 1–10.
8. N. Harsági, Z. Rádai, N. Z. Kiss, Á. Szigetvári, G. Keglevich, *Mendeleev Commun.*, **2020**, *30*, 38–39.
9. N. Harsági, Z. Rádai, Á. Szigetvári, J. Kóti, G. Keglevich, *Molecules*, **2020**, *25*, 3793.
10. N. Harsági, C. Bertha, N. Z. Kiss, R. Henyecz, P. R. Varga, P. Ábrányi-B., L. Drahos, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.*, **2021**, *25*, 842–847.

SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION OF SELECTED PHENOTHIAZINES RATIONALIZED BASED ON DFT CALCULATION

**Swoboda Daniel^a, Nycz Jacek^a, Karaush-Karmazin Natalia^b, Minaev Boris^b,
Książek Maria^c, Kusz Joachim^c, Podsiadły Radosław^d**

^a Institute of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Silesia in Katowice, ul. Szkolna 9; PL-40007 Katowice, Poland.

^b Department of Chemistry and Nanomaterials Science, Bohdan Khmelnytsky National University, 18031 Cherkasy, Ukraine.

^c Institute of Physics, Faculty of Science and Technology, University of Silesia in Katowice, 75 Pułku Piechoty 1a, 41-500 Chorzów, Poland.

^d Institute of Polymer and Dye Technology, Faculty of Chemistry, Lodz University of Technology, Stefanowskiego 12/16, 90-924, Lodz, Poland.
daniel.swoboda@us.edu.pl

The phenothiazines (**PTZs**) are an exceptional and versatile class of electron-rich heterocycles with broad pharmacological profile¹ and various applications in materials science^{2,3}. Recently Tian and co-workers brought attention to the **PTZs** phosphorescence by prolonging the lifetime of this process to 876 ms through sulfur oxidation (d- π bond formation)⁵. Our study elaborates the presented idea by proposing other metal-free structural modifications affecting the optical properties of **PTZs**.

Keglevich and co-workers synthesized the *N*-phosphorylated phenothiazine, *O,O*-diethyl(10*H*-phenothiazine-10-yl)phosphonate⁶. Inspired by this work, we performed an analogous experiment with a modified phosphorylating agent, 2-chloro-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-oxide. The sugar-like structure of the introduced motif promoted crystallization of the final product and ensured its stability. Nevertheless, our results show that phosphorylation of phenothiazine proceeded together with rearrangement leading to desulfurylation, and in consequence, sulfurylated products. Along with the phosphorylation experiment, two other approaches for **PTZs** optical properties modification are discussed, i.e., electron-withdrawing group introduction and heteroaromatic system extension.

A series of *N*-heterocycles bearing phenothiazine motif have been designed and synthesized. Their spectroscopic properties are compared and rationalized based on theoretical calculation. Crystal structures of all synthesized compounds are described.

1. Ohlow, M.J.; Moosman, B. *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 119–131.

2. Chen, M.C.; Lee, Y.L.; Huang, Z.X.; Chen, D.G.; Chou, P.T. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 7124–7130.

3. Buene, A.F.; Almenningen, D.M. *J. Mater. Chem. C* **2021**, 9, 11974–11994.

5. Tian, S.; Ma, H.; Wang, X.; Lv, A.; Shi, H.; Geng, Y.; Li, J.; Liang, F.; Su, Z.M.; An, Z.; Huang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6645–6649.

6. Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Balogh, G.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Phosphorus Sulfur* **2012**, 187, 1091–1100.

GYORS ÉS BIZTONSÁGOS ÁRAMLÁSOS KÉMIAI MEGKÖZELÍTÉS AZ 1-ES HELYZETBEN SZUBSZTITUÁLT TETRAZOL HETEROCIKLUS KIALAKÍTÁSÁRA

Fülöp Zsolt^a, Bana Péter^b, Greiner István^b, Éles János^b

^a *Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

^b *Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest Gyömrői út 19-21.
zsolt.fulop@edu.bme.hu*

A tetrazol-egységet tartalmazó molekulák felhasználása igen sokrétű. A bomlásuk során felszabaduló energia alkalmassá teszi őket hajtó- vagy robbanóanyagként való használatra¹, emellett elegendően stabilak ahhoz, hogy elterjedten alkalmazzák a gyógyszerkémiaiban, mint karbonsav és metabolikusan stabil észter bioizosztér.²

A szelektíven előállítható konstitúciós izomerek közül a nitrilekből többféle módon szintetizálható, 5-ös helyzetben szubsztituált tetrazolok irodalma jól feltárt³, viszont a nitrogénatomon helyettesített 1H-1,2,3,4-tetrazol-származékok kevésbé ismertek. Utóbbi vegyületek kialakítása szakaszos úton lassú (több órás, vagy akár napos) reakció, amely során általában szervesetlen azidokat használnak, katalizátor jelenlétében és magas hőmérsékleten. Az átalakítás ilyen módon még laboratóriumi léptékben is veszélyes, melynek legfőbb oka az azidból keletkező mérgező hidrogén-azid, amely felhalmozódva a légtérben, vagy filmréteget képezve a reaktor falán fel is robbanhat. Erre jelenthetnek megoldást az áramlásos kémia eszközei, ahol a mikroreaktorban egyidejűleg kisebb mennyiségű azid van jelen és gőztér hiányában a hidrogén-azid sem tud felgyülemelni. Az emberi érintkezés minimalizálásával biztonságosan vezethető a reakció, és a jól kontrollált hőátadási és keveredési viszonyoknak köszönhetően a reakciósebesség is növelhető. Ennek tükrében tüztük ki célul egy áramlásos kémiai rendszer kidolgozását, amellyel egy lépésben előállíthatók az 1-es helyzetben szubsztituált tetrazol-származékok.

A katalizátor nélküli, primer aminokból kiinduló reakcióban reagensként trimetil-ortoformiátot és trimetilszilil-azidot alkalmaztunk. A modellreakciókhoz benzil-amint és 2-klóranilint választottuk szubsztrátként. Mind a két esetben optimalizációt végeztünk, amely során megvizsgáltunk különböző hőmérsékleteket, tartózkodási időket és molarányokat. A mellékreakciók visszaszorítása érdekében magas hőmérsékletet és a reagensek feleslegét alkalmaztuk. Néhány perces tartózkodási idő mellett sikerült elérnünk a teljes konverziót, amelyhez a 2-klóranilin esetében rövidebb idő és alacsonyabb hőmérséklet is elegendő volt. Az optimalizációt követően változatos szerkezetű, aromás, benzil-helyzetű, alifás, illetve heterociklusos primer amin kiindulási anyagok felhasználásával terjesztettük ki az eljárást számos, eddig nem leírt termék előállítására jó termelésekkel, köztük további funkciós csoportot is tartalmazó, gyógyszerkémiai munkában felhasználható tetrazol-tartalmú építőelemekre is.

1. Nasrollahzadeh M, Nezafat Z, Bidgoli NSS, Shafei N. *Mol Catal.* **2021**, 513, 111788.
2. Jason, H. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379–3393.
3. Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6101.

KIRÁLIS, KONDENZÁLT HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA DOMINO GYŰRŰZÁRÁSI SZEKVENCIÁKKAL

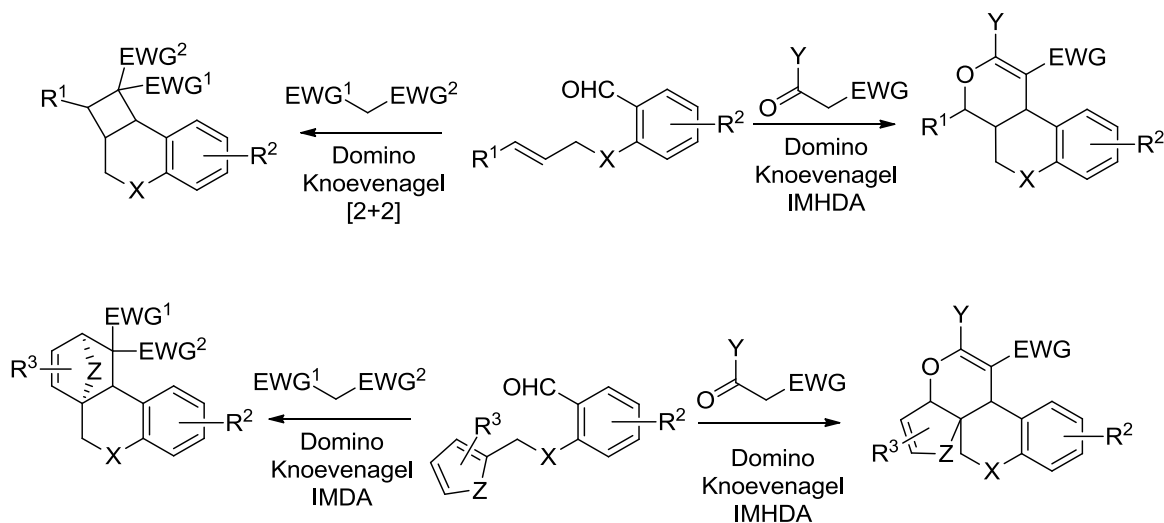
Kajtár Mihály^a, Király Sándor Balázs^a, Kurtán Tibor^a

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

kajtar.mihaly@science.unideb.hu, kurtan.tibor@science.unideb.hu

A bioaktív királis, kondenzált *O,N*-heterociklusok a természetben széles körben megtalálható vegyületek, és számos képviselőjük antivirális, gombaellenes, antimikrobiális és sejtostódásgátló aktivitást mutat.^{1, 2} A kemoterápiában is számos királis kondenzált *O,N*-heterociklust alkalmaznak, melyek jellemzően több kondenzált gyűrűből álló heterociklusos alapvázakat tartalmaznak számos kiralitáscentrummal.^{3, 4} Ezeknek a heterociklusos származékoknak a sztereoszelektív előállítása a legtöbb esetben nem triviális és soklépéses szintézisutal igényel, mely költséges tisztítási eljárásokhoz vezet valamint a hozamokat is jelentősen csökkenti.

A kutatócsoportunk a domino reakciókat használ új alapvázat tartalmazó kondenzált heterociklusos származékok sztereoszelektív előállítására, melynek révén egyszerű kiindulási anyagokból különböző domino szelvenciák révén komplex királis heterociklusok nyerhetők. A körülmények megfelelő változtatásával a reakcióút hangolható és a mérsékelt valamint enyhe körülmények miatt sok esetben a diasztereoszelektíven keletkező termékek izolálása jó hozammal hajtható végre.⁵



A kutatómunka során kifejlesztett versengő domino cikloaddiciós szekvenciákkal sikerült közel száz származékot előállítani hét különböző gyűrűzárási mechanizmussal. Néhány új alapvázat tartalmazó vegyület esetén 10 μ M-os IC₅₀ érték alatti sejtostódásgátló hatást azonosítottunk humán rákos sejtvonalakon.

1. J. Zhang, L. Liu, B. Wang, Y. Zhang, L. Wang, X. Liu, Y. Che, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 3058-3066.
2. H. C. Brastianos, E. Vottero, B. O. Patrick, R. Van Soest, T. Matanaho, A. G. Mauk, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16046-16047.
3. P. L. Wang, Y. Gao, D. W. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 11608-11612.
4. D. S. Ni, Y. Wei, D. W. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10207-10211.
5. L. F. Tietze, *Domino Reactions*, Vol. 1, 1 ed., Wiley, **2014**.

TELÍTETLEN SZÉNHIDRÁTSZÁRMAZÉKOK HALOAZIDÁLÁSA

Homolya Ágnes, Jedlőczki Ivett, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László

*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
homolya.agnes@science.unideb.hu*

A glikálok olyan szénhidrátszármazékok, amelyekben a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található. Szerkezetükből adódóan legjellemzőbb átalakításaik az elektrofil ionos és gyökös addíciós reakciók, melyek regioszelektivitását és sztereokémiai lefutását a glikál sztereogén centrumainak konfigurációja, és a kettős kötésen található szubsztituensek is befolyásolják.

Az 1-C szubsztituált glikálok olyan telítetlen szénhidrátszármazékok, amelyekben az anomer centrumhoz a szubsztituens szénatomon keresztül kapcsolódik. A C-1 atomon lévő elektronszívó csoportok (CN, CONH₂, COOCH₃) megváltoztatják a glikálok endociklusos kettős kötésének elektronsűrűségét, ami új típusú reaktivitás kialakulását eredményezi.

Ezen vegyületek kémiai sajátságainak vizsgálatát megnehezítette körülményes hozzáférhetőségük. A kutatócsoportunkban anhidro-aldonsavak és (ulozilbromid)onsavak származékaiból kiindulva többlépéses szintézist dolgoztak ki az előállításukra,¹⁻³ és így lehetővé vált a vegyületek kémiai sajátságainak vizsgálata.

Munkánk során részletesen tanulmányoztuk az 1-C szubsztituált glikálok haloazidálási reakcióit, vizsgáltuk, hogy a reakciók regio- és sztereoszelektivitását befolyásolja-e az alkalmazott halogénforrás, a halogén minősége, valamint a szénhidrátváz védőcsoportja és konfigurációja.

1. Mahmoud, S. H.; Somsák, L.; Farkas, I. *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 91.

2. Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **1989**, 195, C1-C2.

3. Kiss, L.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **1996**, 291, 43.

A kutatás a Richter Gedeon Talentum Alapítványának, a Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Programjának, valamint a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázatának támogatásával valósult meg.

FLUORTARTALMÚ MORFOLINGYŰRŰS NUKLEOZIDSZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

Bege Miklós^{abc}, Debreczeni Nóra^a, Lovas Miklós^a, Herczegh Pál^a, Borbás Anikó^{ad}

^a Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b MTA-DE Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport,
4032 Debrecen Egyetem tér 1.

^c Egészségipari Intézet, Debrecen, Nagyerdei Krt. 98.

^d Virologiai Nemzeti Laboratórium, Szentágotthai Kutatóközpont, 7624 Pécs, Ifjúság útja 20.

A nukleozidanalóg hatóanyagokat széles körben használják a klinikumban az antivirális^{1,2} és a tumorelles³ terápiában is. Emiatt nagy jelentősége van új, szintetikus nukleozidanalógok előállításának.

Munkánk során nukleozidokból perjodátos oxidációval előállított 2',3'-szekodialdehidekből redukív aminálással morfolingyűrűs nukleozidanalógokat állítottunk elő. Fluorozott alkilláncot tartalmazó aminokkal végrehajtva a reakciót, olyan N-szubsztituált vegyületeket állítottunk elő, amelyekben a morfolingyűrű nitrogénjéhez fluortartalmú oldallánc kapcsolódik. A szintetizált N-allil szubsztituált morfolinszármazékokhoz gyökös addícióval perfluoroalkil jodidokat kapcsolunk. Ezen kívül szabad, szekunder aminocsoportot tartalmazó származékokat N-trifluormetileztünk. Ezekkel a módszerekkel nagyszámú morfolingyűrűs nukleozidanalógot állítottunk elő, melyek részben, vagy teljesen fluorozott alkilláncot tartalmaznak N-szubsztituensként.

1. Seley-Radtke, K.L.; Yates, M.K.; *Antiviral Res.* **2018**, *154*, 66-86.

2. Seley-Radtke, K.L.; Yates, M.K.; *Antiviral Res.* **2019**, *162*, 5-11.

3. Shelton, J.; Lu, X.; Hollenbaugh, J.A.; Cho, J.H.; Amblard, F.; Schinazi R.F.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14379-14455.

O-ACILEZETT α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ÉS BIOLÓGIAI HATÁSUK VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE TUMOROS SEJTVONALAKON

**Varga Petra Regina, Belovics Alexandra, Bagi Péter, Tóth Szilárd, Szakács Gergely,
Bősze Szilvia, Oláhné Szabó Rita, Drahos László, Keglevich György**

¹*Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest, Hungary*

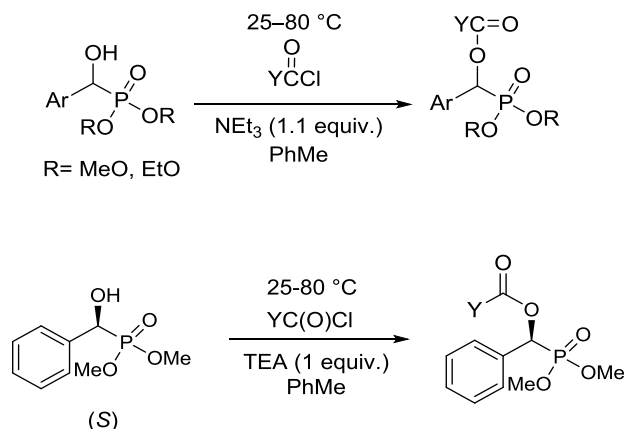
²*Research Centre for Natural Sciences, Institute of Enzymology, 1117 Budapest, Hungary*

³*Institute of Cancer Research, Medical University of Vienna,
Borschkegasse 8a, A-1090 Vienna, Austria*

⁴*Eötvös Loránd Research Network (ELKH), Research Group of Peptide Chemistry, Eötvös Loránd University, 1117 Budapest, Hungary*

⁵*Research Centre for Natural Sciences, MS Proteomics Research Group,
1117 Budapest, Hungary*

Az α -hidroxifoszfónatok és származékaik jelentősége biológiai aktivitásukban rejlik [1-3]. Az irodalomban számos előállítási lehetőséget találunk a vegyületek szintézisére, melyek közt az egyik legáltalánosabban alkalmazott módszer a Pudovik-reakció. Munkánk során is ezt az utat választottuk [4], és az ily módon előállított α -hidroxifoszfónatokat O-acilezési reakciókba vittük savkloridokkal. Másrészt a dietil- α -hidroxi-benzilfoszfónatot csoportunk korábbi eredményei alapján rezolváltuk [5]. Az előállított ismert és új O-acilezett származékok biológiai hatásait egy sereg sejtvonalon vizsgálták együttműködő partnereink. A biológiai vizsgálatok eredményei alapján vannak közöttük aktív származékok is [6].



- [1] Rádai, Z., Windt, T., Nagy, V., Füredi, A., Kiss, N. Z. Z., Randelović, I., Tóth, S. *New J. Chem.* **2019**, 43, 14028-14035.
- [2] Song, H.; Mao, H.; Shi, D. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2020–2024.
- [3] Kategaonkar, A.H.; Pokalwar, R.U.; Sonar, S.S.; Gawali, V.U.; Shingare, B.B.; Shingare, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1128–1132.
- [4] Keglevich, G.; Rádai, Z.; Kiss, N. Z. *Green Process. Synth.* **2017**, 6, 197–201.
- [5] Rádai, Z.; Bagi, P.; Czugler, M.; Karaghiosoff, K.; Keglevich, G. *Symmetry (Basel)*. **2020**, 12(5), 758.
- [6] Varga, P. R., Belovics, A., Bagi, P., Tóth, Sz., Szakács, G., Bősze, Sz., Szabó, R., Drahos, L., Keglevich, G. *Molecules*, **2022**, 27, 2067.

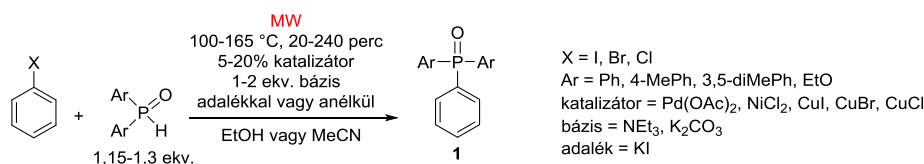
FOSZFONÁTOK ÉS TERCIER FOSZFIN-OXIDOK ELŐÁLLÍTÁSA PALLÁDIUM-, NIKKEL- ÉS RÉZKATALIZÁLT P–C KAPCSOLÁSI REAKCIÓK SORÁN

**Huszár Bianka, Szűcs Nóra Ágnes, Szolga Renáta,
Henyecz Réka, Mucsi Zoltán, Keglevich György**

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.
huszar.bianka@vbk.bme.hu*

Hirao és munkatársai 1980-ban új módszert publikáltak vinil- és arilfoszfonátok előállítására.¹ A palládiumtetrakisz-trifenilfoszfin [(Pd(PPh₃)₄] által katalizált P–C keresztkapcsolási reakciókat később tercier foszfin-oxidok szintézisére is kiterjesztették.² Az eredetileg alkalmazott katalizátor érzékenysége és magas ára miatt a későbbiekben palládium-, nikkel- és réz-sók, valamint különféle P- vagy N-ligandumok együttes használata került előtérbe, melyekkel egy sereg, szintén hatékony kapcsolási reakciót írtak le.²

A foszforkémiai kutatócsoportunk évek óta foglalkozik ezen kapcsolások egyszerűbbé és környezetbarátabbá tételével. Munkánk során többféle aril-halogenid és >P(O)H-reagens reakcióját tanulmányozzuk. Eddigi kutatásaink során sikerült olyan Pd(OAc)₂- vagy NiCl₂-katalizált megvalósításokat kidolgozni, melyekkel MW-körülmények között - a foszforreagens feleslegben történő bemérésével a hagyományos foszfin-ligandumok kiválthatóak.³⁻⁹ A kísérleti eredmények kvantumkémiai számításokkal is kiegészültek, feltérképezve ezzel a reakciók részletes mechanizmusát. Továbbá brómbenzol és difenilfoszfin-oxid Pd(OAc)₂-katalizálta kapcsolása során egy *ún.* indukciós periódus jelenlétét is megfigyeltük.⁹ Az előbb említett átmenetifémeken kívül több, kevésbé aktív Cu(I)-vegyület (CuCl, CuBr, CuI) katalizátorként való felhasználását is vizsgáltuk.^{10,11} Eredményeink alapján arra a megállapításra jutottunk, hogy ezen esetekben az elegyhez adott N-tartalmú bázis feleslege kedvez a kapcsolat hatékony végbemeneteléséhez. Az általunk vizsgált réz(I) katalizátorok közül a CuBr bizonyult a leghatékonyabbnak. A preparatív eredmények és a számítások alapján felállítottunk egy mechanizmusképet.



1. Hirao, T., Masunaga, T., Ohshiro, Y., Agawa, T., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3595.
2. Henyecz, R., Keglevich, G., *Curr. Org. Synth.*, **2019**, 16, 523.
3. Keglevich, G., Jablonkai, E., Balázs, L. B., *RSC Adv.*, **2014**, 4, 22808.
4. Keglevich, G., Henyecz, R., Mucsi, Z., Kiss, N. Z., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 4322.
5. Jablonkai, E., Balázs, L. B., Keglevich, G., *Curr. Org. Chem.*, **2015**, 19, 197.
6. Henyecz, R., Mucsi, Z., Keglevich, G., *Pure Appl Chem.*, **2019**, 91, 121.
7. Henyecz, R., Mucsi, Z., Keglevich, G., *Pure Appl. Chem.*, **2020**, 92, 493.
8. Keglevich, G., Henyecz, R., Mucsi, Z., *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 14486.
9. Henyecz, R., Huszár, B., Grenitzer, V., Keglevich, G., *Curr. Org. Chem.*, **2020**, 24, 1048.
10. Huszár, B., Henyecz, R., Mucsi, Z., Keglevich, G., *Catalysts*, **2021**, 11, 933.
11. Huszár, B., Henyecz, R., Mucsi, Z., Keglevich, Gy., *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **2021**.

ÚJ KRAS^{G12C} INHIBITOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SZERKEZET-HATÁS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA

**Péczka Nikolett^a, Orgován Zoltán^a, Csanády Soma^a, Ábrányi-Balogh Péter^a,
Pálffy Gyula^b, Vida István^b, Gadanez Márton^b, Perczel András^b, Ivan Randelović^c,
Tóvári József^c, Schlosser Gitta^d, Takács Tamás^e, Buday László^e, Keserű György Miklós^a**

^a ELKH TTK Gyógyszerkémiai kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

^b ELTE TTK Kémiai Intézet, Fehérjemodellező kutatócsoport, Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

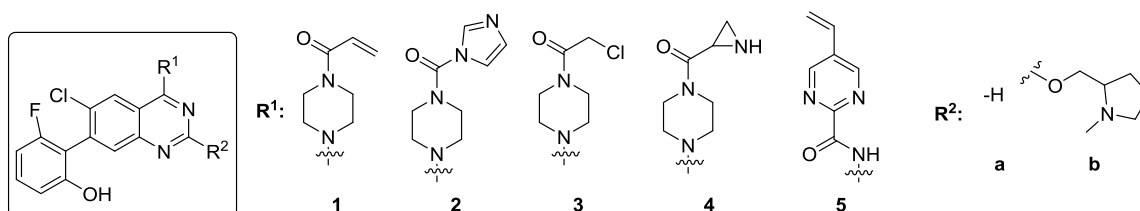
^c Kinetolab kft., 1037 Budapest, Csillaghegyi út 19-21

^d MTA-ELTE „Lendület” Ionmobilitás-tömegspektrometria Kutatócsoport, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

^e ELKH TTK Jelátviteli és Funkcionális Genomika Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
peczka.nikolett@ttk.hu

A Ras fehérjék molekuláris kapcsolóként működnek különböző jelátviteli folyamatokban és aktív szerepet játszanak a sejtek osztódásában. Ezen fehérjék GTP kötődésével aktiválódnak, és annak defoszforilálásával inaktíválódnak. A fehérjecsalád egyik legfontosabb képviselője a KRas, melynek egyik leggyakoribb mutációjában a 12Gly aminosav helyett cisztein található (KRas^{G12C}). A mutáció következtében a fehérje folyamatosan aktiválódik, ezáltal onkogén folyamatokat idéz elő. A KRas mutációk az emberi rákos megbetegedések közel 30%-áért felelősek.

A fehérjén végzett szerkezeti kutatások megállapították, hogy a mutáció a GTP kötőhelyének közelében, a SWITCH II kötőzsebben található. Az elmúlt évtizedben több kutatási program is olyan kovalens inhibitorok fejlesztésére irányult, melyek ebbe a kötőzsebbe kötnek. Ezek közül az első *in vivo* aktív vegyület az ARS-1620 volt, mely egy elektrofil kötőelem segítségével kovalensen kötődik a célfehérjéhez.¹ A molekula alapváza axiális kiralitással rendelkezik, az enantiomerek elválasztása így megnehezíti az előállítását. Kutatásunk célja az alapváz módosítása volt annak érdekében, hogy a molekula a kiralitás megszüntetésével is megőrizze aktivitását és szelektivitását.² Emellett további kötőelemek alkalmazásának lehetőségét is vizsgáltuk, melyek között szerepelt egy, a kutatócsoport által egy korábbi szűrés alapján azonosított heterociklusos elektrofil fragmens is.^{3,4} Az előállított molekulák kovalens kötődését LC-MS/MS és NMR, biológiai aktivitását pedig GDP-kicserélődési és sejtproliferációs vizsgálatokkal igazoltuk.



Az előállított molekulák szerkezete

1. Janes, M. R. et. al, *Cell*, **2018**, 172, 578
2. Fell, J. B. et. al, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2018**, 9, 1230
3. McGregor, L. M. et. al, *ACS Biochemistry* **2017**, 56, 3178
4. Keeley, A. et al. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 263

POLISZTIROL-L-POLI(DIMETILSZILOXÁN) KOTÉRHÁLÓK SZINTÉZISE ÉS VIZSGÁLATA

**Petróczy Anna^{a,b}, Szanka István^a, Wacha András^c, Varga Zoltán^c, Yi Thomann^{d,e},
Ralf Thomann^{d,e}, Rolf Mülhaupt^{d,e}, Iván Béla^a**

^a Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2

^b Eötvös Loránd Tudományegyetem, Hevesy György Kémia Doktori Iskola, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

^c Biológiai Nanokémia Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2

^d Freiburgi Egyetem, Anyagkutató Központ, D-79104 Freiburg, Stefan-Meier-Str. 21

^e Freiburgi Egyetem, Interaktív Anyagok és Bioinspirált Technológiák Központja, D-79110 Freiburg, Georges-Köhler-Allee 105
petroczy.anna@ttk.hu

Napjainkban az egymással nem elegyedő, kovalens kötéssel egybekapcsolt polimer láncokból felépülő kotérhálók kutatására igen nagy figyelem összpontosul. Előnyös tulajdonságaik speciális szerkezetükből adódnak, ahol a különböző, szabadon egymással nem elegyedő, makroszkópiusan szétváló polimer szegmensekből egy kofolytonos nanofázisokból álló szerkezetű anyag jön létre. Ez lehetőséget nyújthat nanopórusos polimerek előállítására, ha az egyik polimer nanofázis szelektíven eltávolítható.

Különböző összetételű, poli(sztírol/divinilbenzol)ból és poli(dimetilsziloxán)ból (P(St/DVB)-I-PDMS) felépülő polimer kotérhálókat állítottunk elő szabad gyökös polimerizációval, melynek során eltérő számátlag molekulatömegű metakriloxipropil-telekelikus poli(dimetilsziloxán)t (MA-PDMS-MA) alkalmaztunk keresztkötőként. Az így előállított kotérháló sorozatok különböző mennyiségben tartalmaznak PDMS-t (30-70 m/m%) állandó St:DVB arány mellett, illetve adott PDMS tartalom mellett a St:DVB arány 5:1 vagy 36:1.

Minden minta esetén 90% körüli gélhányadot kaptunk, mely alapján a szintézis sikeresnek tekinthető. A kotérhálók összetételét elemanalízissel határoztuk meg, melynek eredménye jó egyezést mutatott a bemérési mennyiségekkel. A P(St/DVB)-I-PDMS minták szerkezetét kisszögű röntgenszórással (SAXS), atomerő mikroszkópiával (AFM) és különböző oldószerekben végzett duzzadási kísérletekkel vizsgáltuk. A SAXS mérések szórési görbéin maximumok megjelenését figyelhetjük meg, mely alapján az átlagos doméntávolság 8-40 nm közé esik. A duzzadási kísérletekből megállapítható, hogy a két polimer fázis szelektíven duzzasztható. Ezen eredmények alapján a P(St/DVB)-I-PDMS kotérhálók nanofázisszeparált szerkezettel rendelkeznek. Ezt támasztják alá az AFM felvételek is, amelyek igazolják a két fázis kofolytonosságát is. A P(St/DVB)-I-PDMS kotérhálókból megkíséreltük nanopórusos polisztirol előállítását a PDMS szegmensek szelektív eltávolításával. Gravimetriás, SAXS és ¹H NMR mérések a trifluorecetsavval (TFA) végzett maratási eljárás sikerességét támasztják alá, mely során a PDMS szegmensek több mint 90%-a eltávolítható. A TFA-val kezelt kotérhálók SAXS görbéi maximummal rendelkeznek, hasonlóan a maratás előtti állapotukhoz, viszont ezeknek a görbéknek az intenzitása nagyobb. Ez nanopórusok jelenlétére utal a maratott mintákban. Mindezek alapján a P(St/DVB)-I-PDMS kotérhálók ígéretes templátként szolgálhatnak nanopórusos polisztirol előállításához, amely számos felhasználási lehetőséget kínál.

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) (NN 129366, K135946)

BISZ-IZOKROMÁN SZÁRMAZÉKOK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE ÉS SZERKEZETVIZSGÁLATA

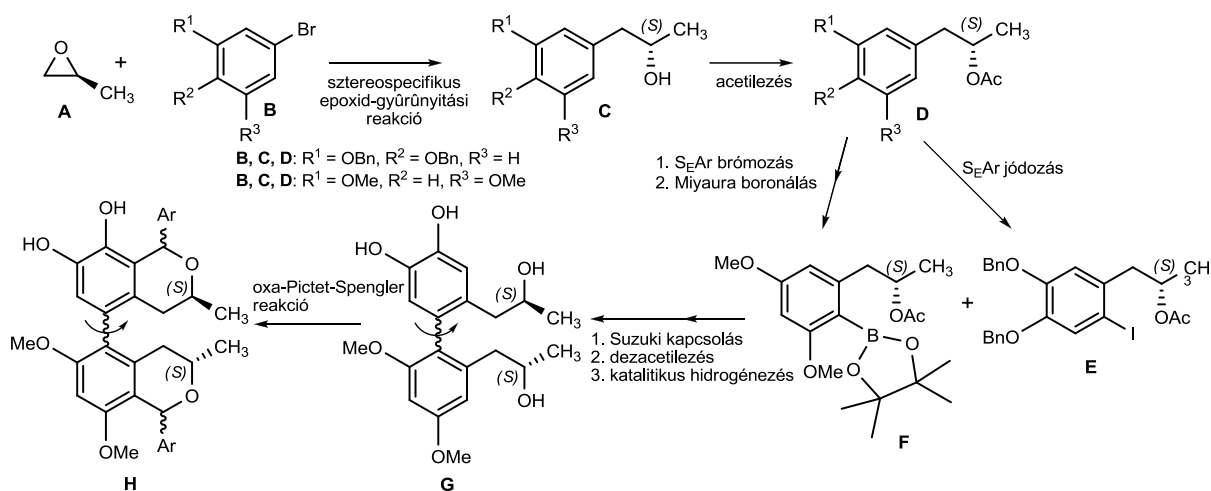
Czenke Zoltán, Kicsák Máté, Varga Flóra, Bényei Attila, Mándi Attila, Kurtán Tibor

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

czenke.zoltan@science.unideb.hu, kurtan.tibor@science.unideb.hu

A másodlagos metabolitok között számos benzolgyűrűvel kondenzált, királis O-heterociklusos vegyület található, melyek egyik csoportját alkotják a királis, szubsztituált izokromán (3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirán) származékok. Ezek a vegyületek gyakran tartalmaznak hidroxi vagy alkoxi funkciós csoportokat a C-1, C-3 és C-4 helyzetekben és a kondenzált aromás gyűrűn, valamint egyes képviselőik jelentős farmakológiai aktivitást (antibakteriális¹, gyökfogyó², gyulladáscsökkentő³, idegsejtvédő⁴, citotoxikus⁵) mutattak. Annak ellenére, hogy a benzol gyűrű gyakran tartalmaz hidroxi vagy alkoxi aktiváló szubsztituenseket, a szakirodalomban csak két publikáció jelent meg természetes eredetű, sztereogén biaril kötést tartalmazó bisz-izokrománokról.^{6,7}

Optikailag aktív, centrális kiralitáselemet tartalmazó 1-arilpropán-2-ol származékoból (**C**) kiindulva sztereogén biaril kötést tartalmazó, heterodimer bisz-izokrománok (**H**) előállítását tűztük ki célul az ábrán bemutatott szekvencia alapján. Az előállított vegyületeken különböző spektroszkópiai (NMR, ECD, VCD, OR, X-ray), farmakológiai vizsgálatokat (antibakteriális, sejtsztódásgátló hatás) végeztünk, és tanulmányoztuk, hogy a centrális kiralitáselemek milyen hatással vannak az újonnan kiépülő axiális kiralitáselemre (**F+E→G**).



[1] Imai Y., Murata K., Kawaguchi K., Harada T., Nakano Y., Sato T., Fujiki M., Kuroda R., Matsuura Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 9, 1427-1434.

[2] Bianco A. Coccioli F., Coccioli, Guiso M. *Food Chem.*, **2001**, 77, 405-411.

[3] Joshi R., Kumar S., M Unnikrishnan, T Mukherjee. *Free Radical Res.*, **2005**, 39, 535-545.

[4] Ogawa A., Murakami C., Kamisuki S., Kuriyama I., Mizushima Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3539-3543.

[5] Togna A. R., Latina V., Trefiletti G., Guiso M, Togna I. G. *Brain Res. Bull.*, **2013**, 95, 33-39

[6] Z. J. Wu, M. A. Ouyang, Q. W. Tan, *Pest Manag. Sci.*, **2009**, 65, 60-65.

[7] X.-Z. Wu, W.-J. Huang, W. Liu, A. Mándi, Q. Zhang, L. Zhang, W. Zhang, T. Kurtán, C.-S. Yuan, C. Zhang. *J. Nat. Prod.* **2021**, 84 (11), 2953-2960.

PROSZTAGLANDIN F_{2A} HATÓANYAG KIMUTATÁSÁRA ALKALMAS MÓDSZER KIDOLGOZÁSA LEVEGŐBŐL VETT MINTÁK ESETÉBEN

Vajóczki Virág, Sarusi-Kis Adél, Horváth Kornélia, Ritz Imola, Hortobágyi Irén

*Prosztaglandin Fejlesztés - Development Science & Innovation, EUROAPI Hungary Kft.,
Budapest, Tó utca 1-5.
Virag.Vajoczki2@euroapi.com*

Egy kémiai üzem/labor dolgozói munkavégzésük során különböző veszélyes, biológiailag aktív anyagokkal érintkeznek. A megfelelő egyéni védőeszköz használata, és a legszigorúbb munkavédelmi előírások betartása mellett azonban időközönként szükséges elvégezni a munkahelyi levegőszennyező anyagok expozíciós koncentrációjának meghatározását - a vonatkozó érvényben lévő hatósági szabványok alapján - és a vizsgálati eredményeket ki kell értékelni. Ezen eredmények rendszeres megismétlése, felülvizsgálata és az elvégzett kockázatelemzés biztosítja, hogy a munkavállalók az előírásoknak megfelelő, biztonságos körülmények között végezhesék a munkájukat.

A veszélyes anyagok expozíciója súlyos egészségkárosodáshoz vezethet. A proszttaglandinok (PG-k) finom szabályozómechanizmusokat beindító biológiai hatással rendelkeznek. Ide tartozik a vérnyomás, a vérlemezkék aggregációjának és a simaizmok működésének szabályozása. A női szervezetbe jutott PG hatóanyagok a méh izom összehúzódását befolyásolják. Ennek eredményeképpen a szülés megindítására, terhességmegszakításra különböző termékek vannak forgalomban. Továbbá a bélfal simaizmainak összehúzódása révén az emésztőrendszer működését is befolyásolják. A PG-k fent említett biológiai aktivitása miatt fontos a vegyipari üzemekben dolgozó kollégák kiemelt védelme. A laborokban és üzemi területeken a belélegzett levegő monitorozása szükséges a megbetegedések elkerülése érdekében. A PG F_{2α} OEB4 kategóriába tartozik, így a levegőben maximálisan megengedett mennyisége megszabott, maximum 4 µg/m³ lehet. A hatóanyaggal végzett műveletek viszont rövid ideig tartanak, ezért a meghatározandó koncentráció olyan kicsi, hogy indokolt a méréseket tömegspektrometriával végezni.

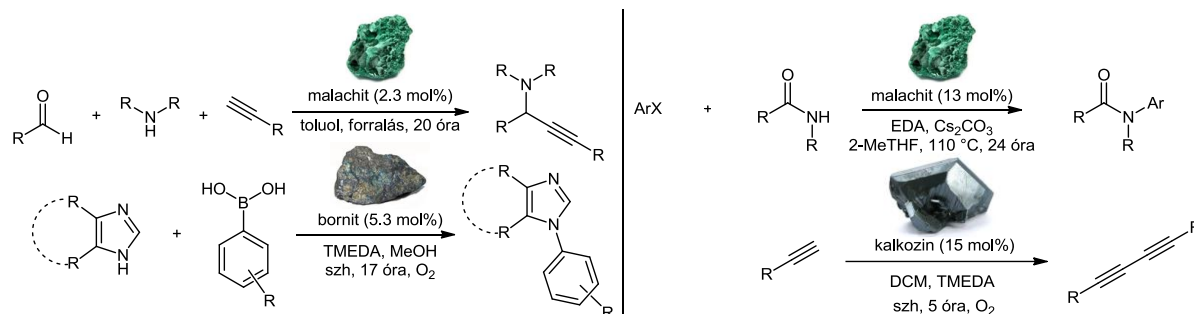
A munkánk során kidolgoztunk egy megfelelő módszert a PG F_{2α} levegőből történő kimutatására. Optimalizáltuk a mintavételt és egy olyan, érzékeny analitikai módszert fejlesztettünk ki, amely alkalmas az ilyen kis mennyiségű proszttaglandin kimutatására. Az kifejlesztett LC-MS módszert teljes validálásnak vetettük alá.

RÉZÁSVÁNYOKKAL KATALIZÁLT SZERVES KÉMIAI REAKCIÓK VIZSGÁLATA

Györke Gábor^a, Volk Balázs^a, Milen Mátyás^a

^a Egis Gyógyszergyár Zrt., Hatóanyagfejlesztési főosztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
gyorke.gabor@egis.hu

Földünk kőzetekből épül fel, amelyek ásványokból állnak. Ezek az ásványok meghatározott szerkezettel és összetétellel rendelkeznek, néhány kivételtől eltekintve szervesetlen anyagok és összetételük alapján a Strunz-rendszerben 10 csoportba sorolhatók.¹ Több mint 5700 ásvány található meg a természetben, melyek közül legalább 770 réztartalmú.² Ebből is látszik, hogy a réz földünk egyik leggyakrabban előforduló eleme, és bár mennyiségét tekintve főleg az építő- és elektromos iparban használják fel,³ a vegyiparban is igen nagy jelentőséggel bír. A preparatív szerves kémia területén alkalmazott katalizátorok közül a réz az egyik legjelentősebb és széleskörűen alkalmazható különböző bioaktív- vagy akár forgalomban lévő gyógyszerhatóanyagok előállítására.⁴ A rézgyártás viszont egy nagy energiaigényű és környezetszennyező anyagok termelődésével járó eljárás, így ennek kikerülésével, mely történhet réz-ásványok közvetlen katalizátorként való alkalmazásával, környezetkímélőbb és gazdaságosabb módszerekhez juthatunk.



1. Ábra: réz-ásványokkal katalizált szerves kémiai reakciók.

Előadásom során négy réz-ásványkatalizált szerves kémiai reakciót szeretnék bemutatni. Ezek az igen jelentős és sokrétűen alkalmazható reakciók az A^3 -reakció, a Chan–Lam-reakció, a Goldberg-reakció és a Glaser–Hay-reakció.^{5,6} Az ásványok természetes eredetük révén némileg különböző összetételűek lehetnek, így szükség volt azok lehető legprecízebb jellemzésére is. Ezen felül amennyiben lehetőségünk volt rá, a katalizátorként alkalmazott ásványokat azok mesterséges, vagy az eredetitől eltérő lelőhelyű természetes megfelelőivel is összehasonlítottuk, ezzel is bemutatva a rájuk tervezhető módszerek robusztusságát.

1. Strunz, H. *Mineralogische Tabellen*, Akademische Verlagsgesellschaft Becker & Erler Kom.-Ges., 1941.
2. International Mineralogical Association Database of Mineral Properties. <https://rruff.info/ima> (accessed Feb 07, 2022).
3. Emsley, J. *Nature's building blocks: an A–Z guide to the elements*, Oxford University Press, 2003, pp. 121–125.
4. Anilkumar, G.; Saranya, S. *Copper Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2020.
5. Milen, M.; Györke, G.; Dancsó, A.; Volk, B. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 79, 151544.
6. Györke, G.; Dancsó, A.; Volk, B.; Milen, M. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 802–807.

**AMFIFIL ABA TRIBLOKK-KOPOLIMER ALAPÚ HATÓANYAGHORDOZÓ
NANOMICELLÁK RENDKÍVÜL NAGY KAPSZULÁZÁSI HATÉKONYSÁGGAL****Fecske Dóra^{a,b}, Kasza György^a, Szarka Györgyi^a, Iván Béla^a**

^a*Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.*

^b*Eötvös Loránd Tudományegyetem, Hevesy György Kémia Doktori Iskola,
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A
fecske.dora@ttk.hu*

Napjainkban igen intenzív kutatások folynak olyan szintetikus polimer alapú hatóanyagghordozó rendszerekkel kapcsolatban, melyek biokompatibilis polimer szegmensekből épülnek fel és a felvett hatóanyagot irányított módon, a kívánt időben és helyen képesek leadni. Tekintettel arra, hogy a hiperelágazásos poliglicidol (HbPG) és a poli(tetrahidrofurán) (PTHF) alkalmas lehet ezeknek az elvárásoknak a teljesítésére, munkánk során HbPG és PTHF alapú amfifil ABA triblokk-kopolimerek szintézisét, önszerveződő viselkedését és hatóanyagghordozó rendszerként történő alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Általánosan elmondható, hogy az amfifil blokk-kopolimerek esetén a belőlük képződő micellákba maximálisan bejuttatható hatóanyag mennyiségét több tényező is befolyásolja, többek között a polimer szerkezete, oldatbeli koncentrációja, a bejuttatni kívánt hatóanyag minősége és mennyisége, a hidrofób/hidrofil blokkok aránya és a hidrofób blokk hossza. Ennek megfelelően olyan blokk-kopolimereket állítottunk elő, melyekben változott a hidrofób/hidrofil arány, ezért a szintézishez három különböző molekulatömegű PTHF makroiniciátort alkalmaztunk. Egy bizonyos polimer koncentráció (*cmc*) fölött a kapott ABA triblokk-kopolimerek vizes oldatban nanoméretű micellákká való önszerveződése történik, melyek felhasználhatóak hidrofób hatóanyagok kapszulázására és szállítására, így lehetővé téve azok vízoldhatóságának és biohasznosulásának a növelését. Az előállított triblokk-kopolimerek *cmc* értékei igen alacsonyak voltak és összhangban álltak a belső hidrofób PTHF mag méretének változásával. Dinamikus fényszórás mérések eredményei egyértelműen arra utalnak, hogy önszerveződés révén nanoméretű, ~13-15 nm átmérőjű micellák keletkeznek a *cmc*-nél nagyobb polimer koncentrációk esetén. Az önszerveződő polimer micellák hatóanyagghordozó képességét egy természetes, vízben rosszul oldódó, rákellenes természetes molekula, a kurkumin szolubilizációjával vizsgáltuk. A vizsgálatok szerint a micellák a vízhez képest akár 1500-szor több hatóanyagot képesek oldatba vinni, melynek mennyisége az alkalmazott blokk-kopolimer összetételével, főként a PTHF blokk molekulatömegével és a polimer oldatok koncentrációjával befolyásolható. A hatóanyaggal töltött micellák oldatban még egy hét után is stabilak maradtak, méretük és hatóanyagtartalmuk csak elhanyagolható mértékben változott. Eredményeink igazolták, hogy a kurkuminnal töltött micellák a hatóanyagot időben elnyújtottan adták le. Ezen felül bizonyítottuk, hogy a hatóanyag leadásának sebessége a hidrofób/hidrofil arány változtatásával, valamint a felvett hatóanyag mennyiségével volt összefüggésben. Mindezek alapján kijelenthető, hogy az általunk előállított ABA triblokk-kopolimerek ígéretes gyógyszerhordozó jelöltek.

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) (NN129366, K135946, PD139162) támogatását.

N-TOZILHIDRAZONOK FÉMMENTES KAPCSOLÁSA 1,2,3-TRIAZOLOKKAL

**Szakács Bence, Juhász-Tóth Éva, Cservenyák Ivett, Kaszás Tímea,
Timári István, Somsák László, Tóth Marietta**

*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032, Debrecen, Egyetem tér 1.
szakacs.bence@science.unideb.hu*

Az *N*-tozilhidrazonokat közel két évtizede használják kapcsoló ágensként az átmenetifém-katalizált, illetve a fémmentes kapcsolási reakciókban szén-szén és szén-heteroatom kötések kialakítására.¹ A szénhidrátszármazékok anomer centrumán lejátszódó keresztkapcsolási reakciók kevésbé ismertek, kutatócsoportunkban viszont egyszerű módszert dolgoztak ki *C*-glikozil-formaldehid tozilhidrazonok szintézisére glikozil-cianidokból kiindulva, így lehetővé vált ezen származékok kapcsolási reakciókban történő alkalmazhatóságának vizsgálata.

Az elmúlt néhány évben, kutatócsoportunkban sikeresen alakítottunk ki *C*-O, *C*-S, *C*-N, illetve *C*-C kötések fémmentes, valamint átmenetifém-katalizált kapcsolások során *C*-glikopiranozil-formaldehid tozilhidrazonokból kiindulva.²⁻⁷

Kutatómunkánk célja a korábban csak tetrazolokkal vizsgált *C*-N kapcsolási reakciók kiterjesztése anhidro-aldóz tozilhidrazonok és aromás *N*-tozilhidrazonok 1,2,3-triazolokkal végzett kapcsolási reakcióira, melyek végtermékei biológiai szempontból értékes molekulák lehetnek. Az így nyert származékoknak egyebek mellett galektin gátló, valamint rákellenes hatását is tervezzük vizsgálni.

1. Xia, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 10592-10605.
2. Kaszás, T.; Tóth, M.; Kun, S.; Somsák, L. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 10454-10462.
3. Kaszás, T.; Tóth, M.; Somsák, L. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 13871-13880.
4. Kaszás, T.; Ivanov, A.; Tóth, M.; Ehlers, P.; Langer, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.*, **2018**, *466*, 30-38.
5. Kaszás, T.; Tóth, M.; Langer, P.; Somsák, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 105-117.
6. Kaszás, T.; Cservenyák, I.; Juhász-Tóth, É.; Kulcsár, A. E.; Granatino, P.; Nilsson, U. J.; Somsák, L.; Tóth, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 605-618.
7. Kaszás, T.; Baráth, B. Á.; Balázs, B.; Blága, T.; Juhász, L.; Somsák, L.; Tóth, M. *Molecules*, **2022**, *27*, 1795-1823.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázat támogatásával, illetve az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3-I-DE-424 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.



INNOVÁCIÓS ÉS TECHNOLÓGIAI
MINISZTERIUM

**FERROCÉNTARTALMÚ UREIDOPIRIMIDIN SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA
ELEKTROKÉMIAI SZENZORKÉNT****Váradi Márk^a, Keszei Soma József^b, Skodáné Földes Rita^a**

^a *Pannon Egyetem, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport,
8200 Veszprém, Egyetem u. 10.*

^b *Energiatudományi Kutatóközpont (EK), 1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.
varadimark9709@gmail.com*

A melamingyanták lángálló építőipari alapanyagok, de számos egyéb területen is előfordulnak, kedvező mechanikai tulajdonságaik miatt pl. konyhai eszközöket is készítenek belőlük. A melamin emellett élelmiszerek fehérjetartalmának meghamisítására is alkalmas, ugyanakkor súlyos egészségkárosodást okozhat. Ennek következtében a melamin detektálására számos technikával állítottak már elő szenzorokat, közöttük elektrokémiai elven működő érzékelőket.

Kutatócsoportunkban korábban ferrocenil-ureidopirimidinek előállítását és gazda-vendég komplexeik tulajdonságait tanulmányozták. A ferrocén egység jelenléte lehetővé teszi, hogy a származék elektrokémiai szempontból aktív legyen, az ureido molekuláris részen keresztül koordinálódó vendégmolekulák pedig befolyásolják a Fe(II)/Fe(III) redoxpotenciál értékét. Egy korábban született publikációban¹ arról számoltunk be, hogy a 2,6-diaminopiridin modellvegyület és az ureidopirimidin származékok közötti komplexképződés apoláris oldószerben NMR spektroszkópiával és ciklikus voltammetriával is igazolható. A szenzormolekulával ugyancsak 3 hidrogénhid kialakítására képes, de csak vízben oldódó melamin hozzáadására viszont csak kismértékű volt a ferrocénszármazék redoxpotenciáljának eltolódása.

Célul tűztük ki, hogy további kölcsönhatás kialakítására alkalmas gazdamolekulákat szintetizáljunk, amelyekkel a melamin már erősebb komplexet képez, így a víz kedvezőtlen hatása várhatóan csökkenthető. Előállítottunk negyedik kötőhelyként oxigén és nitrogén donoratomot tartalmazó furanil- és piridil-származékokat is, majd NMR spektroszkópiai és elektrokémiai szempontból is vizsgáltuk őket. A vendégmolekula komplexálására képes gazdamolekulák konformerjeinek energiaviszonyait kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk. Ciklikus voltammetriával vizsgáltuk a redoxpotenciál változását a melamin koncentráció függvényében.

1. Fehér, C.; Papp, M.; Gömöry, Á.; Nagy, L.; Wouters, J.; Lendvay, G.; Skoda-Földes, R. *Organometallics*, **2016**, 35(24), 4023–4032.

REVERZIBILIS IONFOLYADÉKOK ALKALMAZÁSA SZTEROIDOK AZA-MICHAEL REAKCIÓJÁBAN

Szele Boglárka, Maksó Lilla, Skodáné Földes Rita

*Pannon Egyetem, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport, 8200 Veszprém,
Egyetem u. 10.
szelebogi@gmail.com*

A szteroidok sok képviselője rendelkezik kedvező biológiai hatással, ennek következtében mind szintetikus, mind farmakológiai szempontból széles körben kutatott vegyületek. Egyes 16 α -heteroaril-pregnenolon származékok antitumor hatását in vitro kísérletekkel igazolták¹. Bár e vegyületek könnyen előállíthatók szelektív aza-Michael addícióval, az általánosan alkalmazott katalizátorok korrozívak és nem visszanyerhetők, ezért az utóbbi időben a figyelem a zöld alternatívákra összpontosult.

Az ionfolyadékok kedvező fizikai-kémia tulajdonságaik miatt alkalmazhatóak oldószerként, illetve katalizátorként egyaránt. Több reakciókörön keresztül újra felhasználhatók, így lehetőséget nyújtanak új, környezetbarát szintézismódszerek kidolgozására. Kutatócsoportunkban korábban megvalósítottuk 16 α -amino-pregnenolon származékok szintézisét ionfolyadék oldószerben². A megfelelő átalakulás eléréséhez azonban nagy reagensfelesleg alkalmazására volt szükség. A jelen munka célja egy olyan módszer kidolgozása volt, amelynek segítségével nem csupán a katalizátor, hanem a reagens feleslege is egyszerűen visszanyerhető és újra felhasználható.

Az ionfolyadékok egy különleges csoportját alkotják a változtatható polaritású oldószer, vagy más néven reverzibilis ionfolyadékok. Ezek komponensei külső behatásra (pl.: CO₂ bevezetése) kerülnek ionos formába³, majd a hatás megszűnésével visszaalakíthatók az eredeti, molekuláris állapotba. A kidolgozott szintézis során a 16-dehidropregnenolon és *N*-heterociklusok reakciója guanidin-bázisok mint katalizátorok jelenlétében ment végbe ionfolyadék oldószerben, [BMIM][BF₄]-ben. A reakcióelegy feldolgozásakor apoláris oldószer hozzáadásakor két fázis alakul ki. Szén-dioxid jelenlétében a guanidin-bázis (katalizátor) reverzibilis rendszert képez egyrészt az el nem reagált *N*-heterociklussal, másrészt a [BMIM][BF₄] ionfolyadékkal, így mind a katalizátor, mind a reagens a poláris fázisban marad, a termék pedig az apoláris fázissal elkülöníthető. A visszamaradt ionfolyadék reverzibilis jellege miatt a katalizátor és a reagens feleslege újra molekuláris állapotba hozható, és egy következő reakciókörben felhasználható.

A munka során többféle reagens esetében meghatároztuk a reakció és a termékek kinyerésének optimális körülményeit és bizonyítottuk, hogy a módszer segítségével a katalizátor többszörösen visszaforgatható és a reagens feleslege visszanyerhető.

1. Gogoi, S.; Boruah, R. C.; Saikia, P.; Addlagatta, A.; Saddanapu, V. 16 α -Heteroaryl pregnenolone acetate and a process for preparation thereof, WO 170336, **2015**

2. Szánti-Pintér, E.; Maksó, L.; Gömöry, Á.; Wouters, J.; Herman, B. E.; Szécsi, M.; Mikle, G.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Steroids*, **2017**, 123, 61–66.

3. Jessop, P. G.; Jessop, D.; Fu, A. D.; Phan, L. *Green Chem.*, **2012**, 14, 1245–1259.

A [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 TARTALMÚ RADIOGYÓGYSZER KLINIKAI VIZSGÁLATI ENGEDÉLYÉNEK MEGSZERZÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MINŐSÉGELLENŐRZŐ HPLC ELJÁRÁS KIFEJLESZTÉSE ÉS ALKALMAZÁSA

Varga Flóra^a, Forgács Viktória^b, Jósza István^b

^aDebreceni Egyetem, harmadéves vegyészmérnök hallgató, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^bDebreceni Egyetem ÁOK Orvosi Képző Intézet Nukleáris Medicina Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
vargaflorane@gmail.com

Bevezetés

A Debreceni Egyetem Orvosi Képző Intézetében kifejlesztésre került a [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 tartalmú radioaktív gyógyszerkészítmény egy nemzetközi gyógyszeripari szponzor megbízásából. A diagnosztikumot pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálatok alkalmával kívánjuk felhasználni egy gyógyszerfejlesztési projekt keretében. A klinikai vizsgálati engedély megszerzéséhez szükséges a minőségellenőrzési vizsgálatok kidolgozása. Munkánk célja a készítmény radiokémiai tisztaságának meghatározására alkalmas kromatográfias eljárás kifejlesztése és alkalmazása volt.

Anyag és módszerek

A vizsgálatokat UV- és radioaktivitás detektorokkal ellátott Jasco típusú nagyhatékonyságú folyadékkromatográfias (HPLC) rendszerrel végeztük. Állófázisként Supelcosil LC-18-DB 150 x 3 mm, 3 μm és Kinetex XB-C18 50 x 4,6 mm, 2,6 μm típusú kolonnákat használtunk. A módszerfejlesztéshez [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, [^{nat}Ga]Ga-PSMA-11 és [^{68}Ga]GaCl₃ referencia anyagokat alkalmaztunk.

Eredmények

Az optimális HPLC körülmények a következők lettek: A eluens: 0,1% TFA vízben, B eluens: 0,1% TFA acetonitrilben; gradiens elúció: 95% A eluens, 0 perc, 65% A eluens, 10 perc; 20 μl , 280 nm, 0,6 ml/perc. A kifejlesztett módszerrel a [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 két izomerje megfelelő 2,07 $\pm$ 0,03 felbontással elválasztható. A módszer validálása során vizsgáltuk a linearitást ($R^2 > 0,9992$), tartományt (1,02–44,38 MBq/ml) és a visszanyerést (78,9–102,4%). A kidolgozott módszerrel megvizsgáltuk három gyártási tétel radiokémiai tisztaságát, ami 98,59–99,58% közötti érték volt a készítmény lejárati idejéig.

Következtetés

A vizsgálati protokollt-, validálási-, stabilitási- és batch analízis eredményeket beillesztettük az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) számára benyújtandó IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) dokumentációba. A hatóság jóváhagyta az analitikai vizsgálatokat és engedélyezte a klinikai vizsgálatok megkezdését.

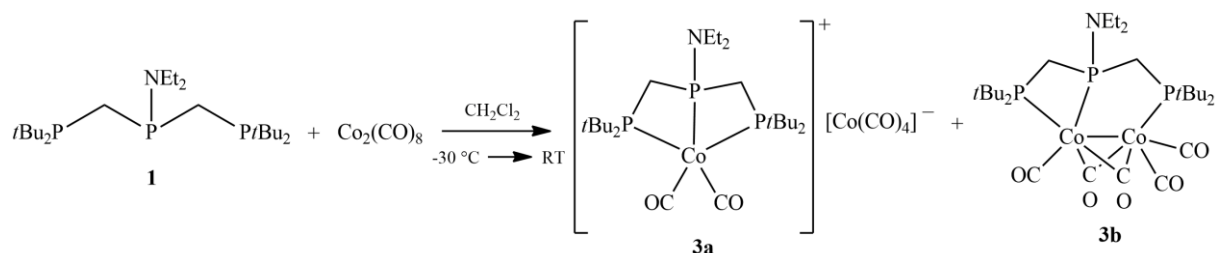
NYÍLT LÁNCÚ TRIFOSZFÁN LIGANDUMOK KOMPLEXKÉPZÉSÉNEK VIZSGÁLATA

Gál Dalma^a, Holczbauer Tamás^b, Kovács Ilona^a, Kelemen Zsolt^a

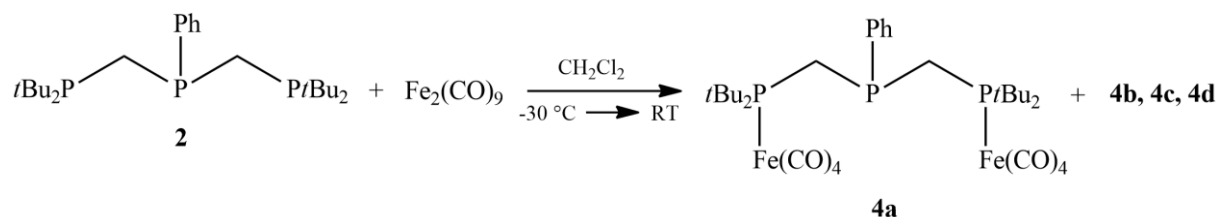
^a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Budapest, Szent. Gellért tér 4. Ch. épület

^b Természettudományi Kutatóközpont, Kémiai Krisztallográfia Kutatólaboratórium,
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
galdalma7@gmail.com

A kísérleti munkám során trifoszfánligandumokat (**1**, **2**) irodalomból ismert szintézisek alapján állítottam elő, majd ezek komplexképzését vizsgáltam különböző egymagvú pl. $\text{Fe}(\text{CO})_5$ vagy $(\text{MoCO})_6$ és kétmagvú fém-karbonil (pl. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$) vegyületekkel.



1. ábra: Bis[(di-*tert*-butilfoszfánil)metil]dietil-aminofoszfán reakciója $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -al



2. ábra: Bis[(di-*tert*-butilfoszfánil)metil]fenilfoszfán reakciója $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ -al

Reakcióim megmutatták, hogy a három koordinációra képest foszforatom hány koordinatív kötést képes kialakítani a különböző fémkomplexekkel. Megállapítottam, hogy a reakció körülmények különböző módon befolyásolják a különböző termékek arányát. Az előállított új vegyületek szerkezetét ^{31}P , ^1H , ^{13}C NMR spektroszkópiával, IR spektroszkópiával, és egykristály röntgendiffrakciós méréssel azonosítottam. Három vegyület esetében (**3a**, **3b**, **4a**) sikerült a pontos kristályszerkezetet meghatározni, melyek még az irodalomból nem ismertek. Megfigyeltem, hogy a két kobalt-komplex (**3a**, **3b**) képes egymásba átalakulni, mely reakció megértéséhez kvantumkémiai számításokat végeztem.

Későbbi terveink közt szerepel az új komplexek katalitikus aktivitásának vizsgálata.

ÚJ KÉN ÉS SZELÉN TARTALMÚ HUMÁN GALEKTIN-3 LIGANDUMOK IN SILICO VIZSGÁLATA

Hőgye Fanni^a, Balogh Álex Kálmán^{b,c}, Illyés Tünde Zita^{a,c}, Timári István^{a,c},
Szilágyi László^{a,c}, Kövér E. Katalin^{b,c}, Fehér Krisztina^{b,c}

^a Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^c Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia,
Debreceni Egyetem, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

A humán Galektin-3 széleskörű biológiai funkciója miatt sok betegség lefolyásában szerepet játszik, emiatt az utóbbi időben egy erőteljesen kutatott témává vált. Annak érdekében, hogy egy hatékony és szelektív inhibítort fejlesszünk új kén és szelén tartalmú vegyületeket vizsgáltunk. Az irodalomból már jól ismert tiodigalaktózid (TDG) és a di(β -D-galaktopiranozil) szelenid (SeDG) szimmetrikusan vagy aszimmetrikusan lettek szubsztituálva a 3-3'-, illetve 6-os pozícióban különböző méretű és elektronsűrűségű aromás csoportokkal metilén csoporton és heteroatomon (metilénoxi vagy metiléntio csoporton) keresztül. A dokkolások eredményei a TDG és a SeDG irodalomban közismert kötődési módját reprodukálták¹, mivel megtalálható bennük a galaktóz apoláris oldalának és a W181 aromás gyűrűje közötti illeszkedés (stacking kölcsönhatás) illetve a TDG és a SeDG esetén látott H-híd rendszer egy része. Az aromás szubsztituensek kölcsönhatnak a W181 aromás oldalláncával T alakú stacking kölcsönhatással. A dokkolás eredményeit további molekula dinamikai szimulációkkal vizsgáltuk.

1. Raics, M.; Balogh, Á.K.; Kishor, C.; Timári, I.; Medrano, F.J.; Romero, A.; Go, R.M.; Blanchard, H.; Szilágyi, L.; E. Kövér, K.; Fehér, K.. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 2494.

MODERN REACTION SYNTHESIS OR HOW TO CAPITALIZE NEW OPPORTUNITIES

Keith Racman

*Mettler-Toledo Kereskedelmi Kft.
1158 Budapest, Késmárk utca 14/b.
keith.racman@mt.com*

In a modern laboratory, new demands grow continuously for higher automation. Mettler-Toledo have taken this challenge seriously and have developed new technologies to reaction automation and monitoring. The new technology has reached the level where we can call it as a complete system, so-called crystallization workstation. In the workstation reactors and Process Analytical Technology (PAT) instruments work together as one unit. We will also give you short technology update on the new technologies, which we introduced in the last few years. The aim of these developments was to help scientists receive relevant information from different chemistry processes, i.e. crystallization.



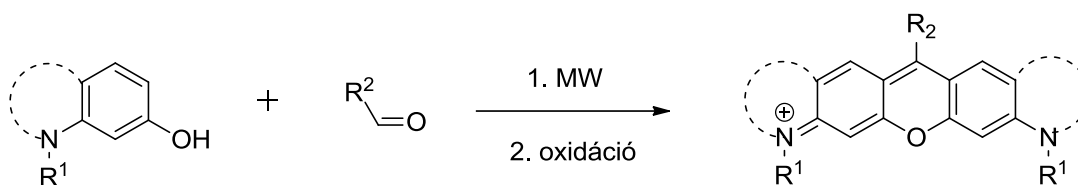
Poszterek

ROZAMIN-TÍPUSÚ FLUOROFÓROK SZINTÉZISE

Ágoston Henrietta^a, Mernyák Erzsébet^a^a Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.
henrietta.agoston@gmail.com

A rozamin-típusú fluorofórok a széleskörben ismert és elterjedt rodamin festékek egy speciális csoportja. Jellemzően a vörös tartományban emittálnak, de a különböző, jól megválasztott szubsztituensek beépítésével a közeli infravörös tartományba is eltolódhatnak az emissziós maximumok. Kiemelkedő fényességük, valamint kémiai és biológiai stabilitásuk következtében a legkülönbébb alkalmazási területeken váltak kedvelté. Számos lehetőség rejlik a rozaminok mitocan jellegű viselkedésében, hiszen a mitokondriumokhoz való kötődésük számos szempontból releváns. Az ilyen kationos festékek képesek egyes daganatos sejteket szelektíven megfesteni, ezáltal fontos szerepet játszhatnak képalkotó diagnosztikai és gyógyászati eljárásokban.

Kutatómunkánk során célul tűztük ki olyan rozamin-típusú fluoreszcens festékek előállítását, amelyek potenciálisan mitocan hatással rendelkeznek. Olyan funkciós csoportok beépítését is megvalósítottuk, amelyeken keresztül biomolekulákhoz konjugálhatók a festékek. Ennek céljából egy olyan hatékony, egyedényes eljárást dolgoztunk ki, amely során még savkatalízis alkalmazására sincs szükség. A rozamin festékek előállítása lényegesen nehezebb, mint a savanhidridekből vagy savhalogenidekből előállított rodaminoké. A szintézis során két fenol és egy aldehid építőegység kapcsolódik össze, valamint egy utolsó, oxidációs lépésre is szükség van. Terveink között szerepel további rozaminok és rozamin konjugátumok előállítása, valamint azok biológiai alkalmazhatóságának vizsgálata.

R¹: Alkil- vagy cikloalkilcsoportR²: Aromás karbociklus vagy heterociklus

1. ábra: Rozamin-típusú fluorofórok szintézise

Köszönjük az NKFIH OTKA SNN 139323 támogatását.

VEZÉRMOLEKULA FELFEDEZÉS HOTSPOT-OKKAL ÉS OKOS FRAGMENS KÖNYVTÁRAKKAL

Baróthi Ádám^a, Bajusz Dávid^b, Warren S. Wade^c, Keserő György Miklós^b, Pallai Péter^d

^a BioBlocks Magyarország Kft., 1045 Budapest, Berlini út 47-49.

^b MTA TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar Tudósok körútja 2.

^c 1859 Inc., CA 92121 San Diego, 11425 Sorrento Valley Road, Suite 2.

^d BioBlocks Inc., CA 92121 San Diego, 9885 Mesa Rim Road, Suite 101.

abarothi@bioblocks.com

Egy közelmúltban publikált kutatási eredmény (Glick és mtsai, 2015) rámutatott arra, hogy a fragmens alapú gyógyszerkutatás során használt könyvtárakból szűrt molekulák 63%-a semmiféle kötődést nem mutatott, míg bizonyos privilegizált fragmensek több célfehérje esetében is aktivitást mutattak¹. Előadásunk célja, hogy bemutassunk egy olyan új stratégiát, mely két fragmens könyvtár egymást kiegészítő használatával próbálja kiküszöbölni ezeket a problémákat.

A BioBlocks által fejlesztett **Comprehensive Fragment Library (CFL)** egy farmakológiailag releváns, fragmens-szerű virtuális molekulák 580.000-es halmaza. A CFL molekulái 3D szerkezetük szerint lettek klaszterezve, mely a kölcsönhatási mintázatokkal együtt lehetővé teszi egy bizonyos fragmens körüli tér felfedezését kétdimenziós, illetve háromdimenziós tulajdonságaik alapján is. A jelenleg 160 reprezentatív vegyületet tartalmazó fizikai CFL könyvtárunk minden egyes tagja több mint 1000 fragmenst képvisel hasonló tulajdonságaikon keresztül².

A **SpotXplorer** könyvtár a kötő hotspot-oknál található, limitált számú farmakofórok³ hatékony reprezentálására lett létrehozva. A kutatás alapján 425 nem-redundáns farmakofór teljességgel lefedi a több mint 3000 fehérje-fragmens komplex kísérleti kötőhelyeinek mintázatait⁴. A kezdeti SX0 fizikai könyvtár 96 vegyületében a két pontos farmakofórok 76%-a, míg a három pontos farmakofórok 94%-a található meg⁴.

Az új stratégia alapja nem más, mint hogy a hatékony farmakofór lefedettséggel rendelkező SpotXplorer könyvtárral végzett kezdeti szűrés során megállapított kulcs kötő farmakofóroknak megfelelő molekulákat keresünk a CFL könyvtárban. Az említett könyvtárak a kémiai információt másképpen kódolják, így mi létrehoztunk egy kapcsolatot köztük, ami által mindkét könyvtár molekuláihoz képesek vagyunk CFL fragmenst hozzárendelni. Ezt követően a CFL-be beépített analóg keresési módszerrel képesek vagyunk a hatalmas kémiai térben a célfehérjén aktivitást mutató vegyülethez hasonló molekulákat találni. A kapcsolat kialakítása nemcsak a ligandum-alapú és a struktúra-alapú fragmens teret köti össze, hanem egy erőteljes és fókuszált vezérmolekula felfedezési stratégiát tesz lehetővé.

1. P. S. Kutchukian, A. M. Wassermann, M. K. Lindvall, S. K. Wright, J. Ottl, J. Jacob, C. Scheufler, A. Marzinzik, N. Brooijmans and M. Glick, *J. Biomol. Screen.*, **2015**, 20, 588–596.

2. P. V. Pallai, W. S. Wade, US Patent 9,946,847 B2, 2018.

3. C. Ehrh, T. Brinkjost and O. Koch, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 4121–4151.

4. D. Bajusz, W. S. Wade, G. Satała, A. J. Bojarski, J. Ilaš, J. Ebner, F. Grebien, H. Papp, F. Jakab, A. Douangamath, D. Fearon, F. von Delft, M. Schuller, I. Ahel, A. Wakefield, S. Vajda, J. Gerencsér, P. Pallai and G. M. Keserő, *Nat. Commun.*, **2021**, 12, 3201.

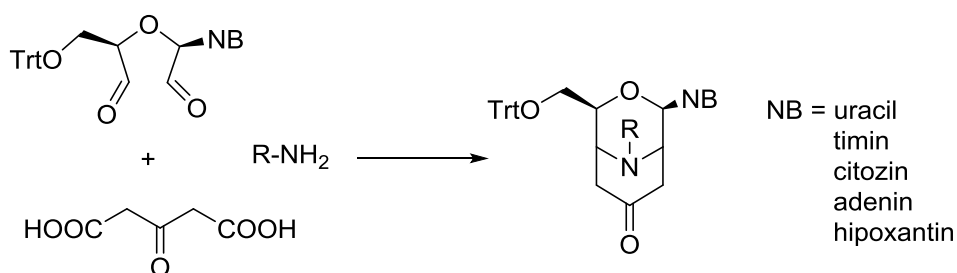
OXAGRANATÁN VÁZAS NUKLEOZIDANALÓGOK ELŐÁLLÍTÁSA

Bege Miklós^{abc}, Sándor Krisztina^a, Lovas Miklós^a, Herczegh Pál^a, Borbás Anikó^a^a DE-GYTK Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.^b Egészségipari Intézet, 4032, Debrecen, Nagyerdei Krt. 98.^c MTA Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

Vicinális diolok (pl szénhidrátok, nukleozidok) perjodát általi oxidációjával könnyen lehet szekodialdehideket nyerni, melyek aztán változatosan funkcionálizálhatóak. Summerton és munkatársai nukleozidok 2',3'-szekodialdehid származékainak és aminoknak a redukív aminálásos redukciójával olyan nukleozidszármazékokat állítottak elő, melyek ribofuranóz helyett egy morfolingyűrűt tartalmaznak¹. Az így előállított származékok oligomerjeit, a foszforamidát morfolinó oligomereket ma már a klinikumban is használják, géncsendesítésre². A Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszékének munkatársai pedig metil-glükopiranozid-eredetű szekodialdehid Robinson-Schöpf reakciójával oxagranatán (9-aza-3-oxabicyclo-[3.1.1]-nonán-7-on) vázas származékokat állítottak elő, amelyek enziminhibitor hatását vizsgálták³.

Munkánk során nukleozid szekodialdehid származékok Robinson-Schöpf reakcióit hajtottuk végre (1. ábra). Először uridin-dialdehid és benzilamin reakcióját tanulmányoztuk, és optimalizáltuk a reakciókörülményeket. Ezután más nukleozidszármazékokon (ribotimidin, citidin, adenzin, inozin) és végrehajtottuk a reakciót. Majd pedig más aminokat (allilamint, feniletilamint, valamint biogén aminokat: dopamint, trimptamint, tiramint) is bevontunk a reakcióba, így különböző N-szubsztituenseket hordozó oxagranatán származékokat előállítva. Különösen érdekes ezek közül az N-allil származék, melynek a kettőskötése tovább funkcionálizálható (pl. tiol-én kapcsolással, vagy perfluoroalkil-jodid addíciójával).

Tervezzük további vegyületek szintézisét, beleértve olyan származékokat, melyek beépíthetők oligonukleotidokba is, továbbá tervezzük az előállított vegyületek bevonását biológiai vizsgálatokba.



1. Ábra: Nukleozid dialdehidek Robinson-Schöpf reakcióinak általános sémája

1. Summerton, J.; Weller, D.; *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* **1997**, 7, 187.

2. Lim, K. R. Q.; Murayama, R.; Yokota, T.; *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, 11, 533.

3. Agócs, A.; Herczegh, P.; Jäger, Sz.; Kiss, L.; Batta, Gy.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 235.

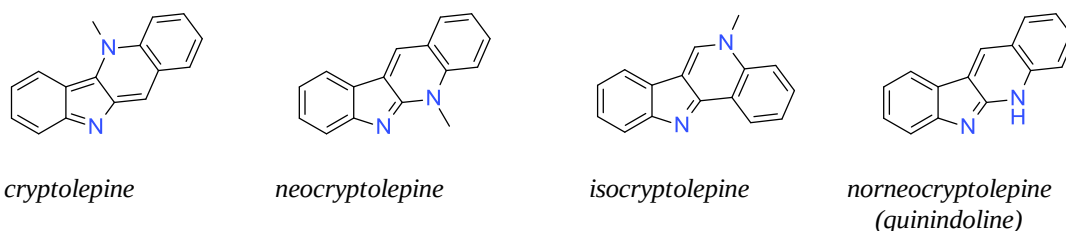
LINEÁRIS INDOLOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK EGYSZERŰ SZINTÉZISE MIKROHULLÁMÚ REAKTORBAN

Biró Krisztián, Molnár Márk, Tatai János, Pollák Bence, Nyerges Miklós

Servier Research Institute of Medicinal Chemistry, 1031 Budapest, Záhony utca 7.

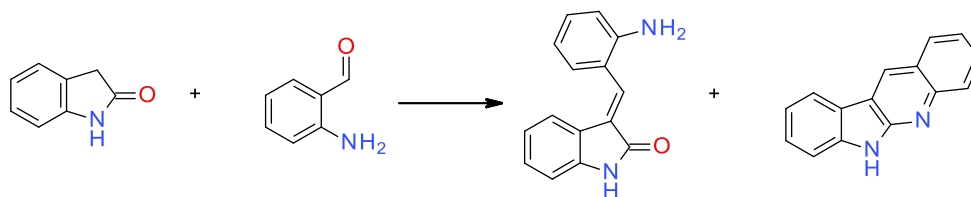
Krisztian.Biro.part@servier.com

Egy Nyugat-Afrikában őshonos növény a *Cryptolepis sanguinolenta* gyökerét az ott élő őslakosok több országban is elterjedten alkalmazzák a népi gyógyászatban elsősorban fertőző betegségek kezelésére. A növény alkaloidjait, 1995 után sikerült először tisztán izolálni és azóta közel 20 hasonló szerkezetű vegyületet írtak le más természetes forrásokból is. Későbbi tanulmányok kimutatták e vegyületek malária ellenes hatását, valamint rákellenes aktivitását és erős gyulladáscsökkentő tulajdonságát is.

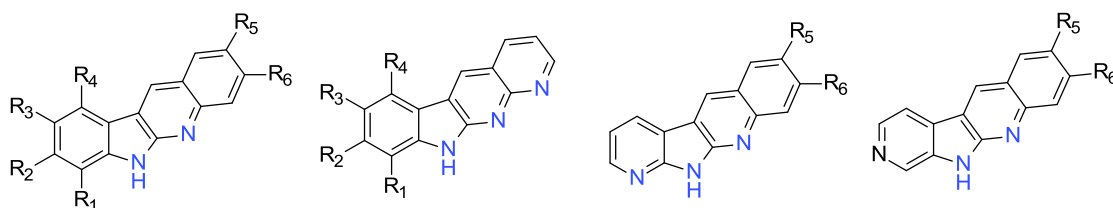


Számos kutatócsoport kezdte meg a munkát szerte a világon az alkaloid gyűrűrendszerének és magának a biológiailag aktív molekulának a szintézise érdekében, váltakozó sikerrel. E kutatásoknak további lendületet adott, hogy több szintetikus analogon biológiai aktivitása már korábban is ismert volt és az alkaloidok felfedezését követően is jelentek meg közlemények ilyen gyűrűrendszerű heterociklusok kedvező hatásairól.

Oxindolok 2-amino-benzaldehidekkel történő reakcióját megvizsgálva azt találtuk hogy a közismert Knoevenagel kondenzációs reakcióját megfelelő oldószerben kellően magas hőmérsékleten mikrohullámú reaktorban kivitelezve az teljes mértékben a gyűrűzárt indolo[3,2-*b*]kinolin származék keletkezése felé tolható el, így egy lépésben kereskedelmi forgalomban hozzáférhető anyagokból jó termeléssel megvalósítva a természetből is ismert norneocryptolepine szintézisét.



A reakciót további szubsztituált indolo[3,2-*b*]kinolinok és azok aza-nalógjainak egyszerű előállítására is kiterjesztettük.



USING SPACE MEDICINAL CHEMISTRY AGAINST SARS-COV-2.

**Balázs Buchholcz^a, Gergő Mezőhegyi^a, Ferenc Darvas^a, György Dormán,^a
István Puskás^b, Tamas Sohajda^b, Lajos Szente^b**

^a InnoStudio Zrt., 1031 Budapest, Záhony u. 7.

^b Cyclolab Kft., 1097 Budapest, Illatos út 7.

ferenc.darvas@innostudio.org

Research on drug stability has expanded over recent years investigating the effects of storage, transport, and repackaging on stability and more importantly for drug safety reasons in order to minimize the decomposition of the drug components leading to toxic agents. Microgravity, as a promising and emerging tool offers a novel approach to investigate drug stability and develop pharmaceutical compounds and processes with improved properties for applications either in space or on Earth.^{1,2}

In the present study, the effect of microgravity was investigated on the complex formation of REM (Remdesivir) and SBECD (sulfobutyl ether-beta-cyclodextrin), that would potentially allow to optimize the formulation process leading to elevated drug efficiency for COVID-19 treatment and/or to improved characteristics such as higher stability of the active compound.

The InnoStudio together with its partners were pioneers in the world to test an anti-Covid drug and its potential to tailor the formulation process in microgravity in order to increase the applicability, efficacy and stability of the drug. Between December 2020 and February 2022, the team performed two experiments at the International Space Station to further develop the remdesivir formulation. Delivery of the samples to the Space Station and the experiment was carried out in the Columbus module in collaboration with Japan Manned Space Systems Corporation, Space Applications Services, SpaceX, and the European Space Agency (ESA).

While microgravity is generally known to diminish drug stability, it was unexpectedly observed that the remdesivir/ SBECD complex treated in parallel on Earth and in space showed either increased or unchanged stability.

In our poster we present our pioneering results along with the possible conclusions and the experiments that are still underway.

The experiments and the results will be fully discussed in our oral presentation: Darvas F. *et al.* "Gyógyszerkutatói lehetőségek a világűrben. A Covid-ellenes Remdesivir CD komplex vizsgálata a nemzetközi űrállomáson".

1. Jones, R.; Darvas, F. & Janáky, Cs. *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, 1, 0055.

2. Braddock, M. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2020**, 17(1), 45-56.

3. Mezőhegyi, G. et al. (2021), 261st ACS National Meeting / 6th Space Chemistry Symposium, 6 April 2021.

2-JÓD 1-C SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK PALLÁDIUM KATALIZÁLT KAPCSOLÁSI REAKCIÓI

Csomay Eszter, Homolya Ágnes, Juhász-Tóth Éva, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László*

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

**juhasz.laszlo@science.unideb.hu*

A szénhidrátok fontos szerepet játszanak a biológiai folyamatokban, mint például a sejtek fejlődése, kommunikációja, a sejt-sejt és a sejt-vírus felismerés, a sejt adhézió, a gyulladásos válasz vagy az immunválasz.¹ A biológiai szerepen túlmenően azonban, mint királis nem racém vegyületek fontos kiindulási anyagai természetes és szintetikus vegyületek előállításának. A természetes szénhidrátszármazékokban található O-glikozidos kötés kémiai és enzimatisz stabilitása alacsony, így szükséges, nagyobb stabilitású, de szerkezetben és biológiai hatásban ezeket utánzó, úgynevezett glikomimetikumok előállítása, amihez új eljárások, módszerek fejlesztése elengedhetetlen.²

A C-2 helyzetben elágazást tartalmazó, illetve az 1,2-anellált szénhidrát származékok potenciális antibiotikumok, illetve a sejtfelszíni reakciók szempontjából értékes 2-N-acetil-cukrok glikomimetikumaiként és lipidek bioszintézisének inhibitorai lehetnek.

Az 1-C szubsztituált glikálok olyan szénhidrát származékok, melyekben kettős kötés található a C-1 és C-2 atomok között és az anomer centrumhoz szén atomon keresztül kapcsolódik valamilyen szubsztituens. Kutatócsoportunkban egyszerű módszert dolgoztunk ki a C-1 atomon elektronszívó (CN, CONH₂, COOCH₃) szubsztituenszt tartalmazó glikálok előállítására anhidro-aldotsavakból és (ulozilbromid)onsavak származékaiból kiindulva,³⁻⁵ így lehetőségünk nyílik ezen vegyületek átalakításainak a részletes tanulmányozására.

Munkánk során eljárást dolgoztunk ki 2-jód 1-C szubsztituált glikálok előállítására, és részletesen tanulmányoztuk e vegyületek palládium katalizált Heck és Sonogashira keresztkapcsolási reakcióit, melyek lehetőséget teremtettek 1,2-bisz-C szubsztituált glikálok előállítására.

1. H. J. Gabius, Ed. The Sugar Code - Fundamentals of Glycosciences; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.

2. C.-H. Wong, Acc. Chem. Res. **1999**, 32, 376

3. S. H. Mahmoud, L. Somsák, I. Farkas; *Carbohydrate Research*, **1994** (254) 91

4. L. Somsák, *Carbohydrate Research*, **1989** (195) C1-C2.

5. L. Kiss, L. Somsák, *Carbohydrate Research* **1996** (291) 43

A kutatás a Richter Gedeon Talentum Alapítványának, a Debreceni Egyetem Tehetséggyondozó Programjának, valamint a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázatának támogatásával valósult meg.

POTENCIÁLIS KRas-G12C KOVALENS INHIBITOROK SZINTÉZISE ÉS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Csorba Noémi^a, Orgován Zoltán^a, Randelović Ivan^b, Keserű György Miklós^a

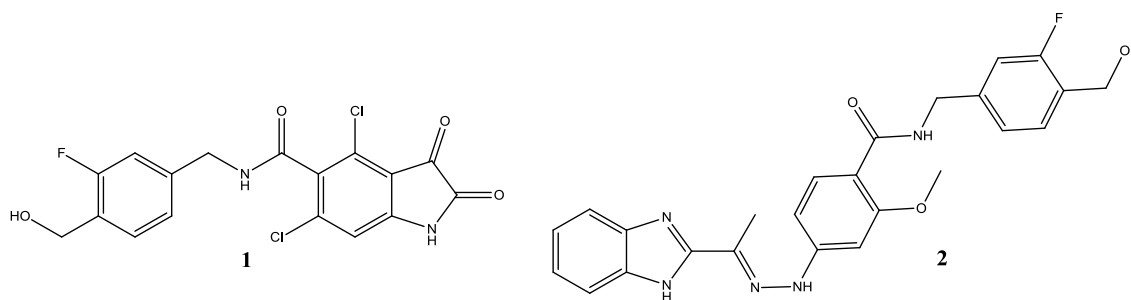
^a ELKH TTK Gyógyszerkémiai kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

^b Kinetolab kft., 1037 Budapest, Csillaghegyi út 19-21.

csorba.noemi@ttk.hu

A Ras fehérjék a növekedési faktorok jelátviteli folyamataiban játszanak meghatározó szerepet. Intracelluláris molekuláris kapcsolóként működnek, és elengedhetetlenek olyan alapvető sejtszintű folyamatok szabályozásában, mint a sejtproliferáció, differenciálódás. Ha ez a szabályozás felborul – amit a jelátviteli folyamatban résztvevő fehérje szerkezetének megváltozása okoz – az a sejtek kontrollálatlan szaporodásához vezethet, ez pedig daganatképződést eredményezhet. Amikor a Ras gének mutálódnak, az általuk kódolt fehérjék hiperaktívvá válnak és rákos sejtek kialakulását és növekedését idézik elő. Az emberben található három Ras izoforma közül a KRas mutációja fordul elő a leggyakrabban, főként a vastagbélben, a tüdőben és a hasnyálmirigyben okozva rákos elváltozásokat. A KRas-G12C-ről a közelmúltban állapították meg, hogy potenciálisan kezelhető lehet allél-specifikus direkt kovalens inhibícióval, a mutáns KRas 12-es helyzetű ciszteinjét célozva, annak nukleofil jellege miatt.¹

Kutatócsoportunkban kovalens fragmens vegyülettárak szintézisével és szűrésével is foglalkozunk. Egy ilyen szűrés során két ígéretes találat adódott a mutáns KRas-G12C lehetséges direkt inhibitoraként. *In silico* számítási módszerrel ezt a két fragmens vegyületet tovább optimaltunk, ennek eredményeként két molekulát azonosítottunk, amelyek szintetikusan megvalósíthatóak és a KRas-G12C új lehetséges kovalens gátlószerei lehetnek. Célunk volt ezen két molekula szintézisének megtervezése és előállítása, majd *in vitro* biológiai tesztelése. A kapott eredmények alapján az egyik molekula (**2**) jól szerepelt a sejtproliferációs vizsgálatokon, így érdemes a további módosításával foglalkozni és optimalizálni új számításokkal egy olyan szerkezetet, amelynek még jobb az affinitása és a szelektivitása a mutáns KRas-G12C-hez, mint a kiindulási fragmensé. Ha sikerülne egy olyan molekulát előállítani, ami jó gyógyszer-szerű tulajdonságokkal, megfelelő szelektivitással és affinitással rendelkezik, az ígéretes kiindulási pont lehetne KRas-G12C mutáció okozta rákos elváltozások kezelésére.



Az előállított molekulák szerkezete

1. Ostrem, J., Shokat, K. *Nat Rev Drug Discov* **2016**, 15, 771–785.

MÉZEK AROMAKOMPONENSEINEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA**Dominkó Emese^a, Rétfalvi Tamás^b**

*Soproni Egyetem, Környezet- és Természetvédelmi Intézet,
9400 Sopron, Bajcsy-Zsilinszky utca 4.
dominko.emese@phd.uni-sopron.hu*

Kutatásunk során különböző magyarországi területekről származó mono- és poliflórás mézek aromaösszetételét (VOC) vizsgáltuk gázkromatográfiás módszerrel, amely során összehasonlítottunk két oldószermentes mintaelőkészítési technikát (HS, SPME).

Az érzékszerveink által azonosított kellemes (vagy kellemetlen) illatérzeteket nem egy vagy néhány alkotó minősége és mennyisége, hanem általában 60-120 komponens egyidejű, bonyolult, szinergikus kölcsönhatásokkal is kombinált egymásra hatása okozza.

A hatalmas számú és nagyon különböző mennyiségű vegyület kvantitatív meghatározása nagy kihívást jelent, ezért az illat-analitikai gyakorlatban általános, hogy a gázkromatográfiásan detektált komponensek jellemzésére a csúcsterületek alapján úgynevezett relatív mennyiségi meghatározást hajtanak végre.

A méz aromáját több vegyület komplex rendszere adja, melyek száma 50-250 között van. Az egyes illatanyagok egymáshoz viszonyított aránya sok esetben fontosabb az illatkialakításban, mint az egyes komponensek hatása. Az identifikált aromaanyagok között megtalálhatók az alkoholok (aromás és terpén alkoholok), a fenolok és származékaik (egyértékű, kétértékű fenolok), az aldehidek (aromás, fenol-, terpén-, telített és telítetlen alifás aldehidek), a ketonok (alifás, aromás és terpén ketonok), a szerves savak és származékaik, észterek, valamint a terpének (mono-, di- és triterpének).

A poliflórás eredetű mézek több aromakomponenst tartalmaznak, a monoflórás mézek aromaprofilját döntően meghatározza az eredet.

A COVID-19 ELLENES TERÁPIA EGYIK ÍGÉRETES TÁMADÁSPONTJA, A 3CL PROTEÁZ FEHÉRJE, EXPRESSZIÓJA, TISZTÍTÁSA, BIOLÓGIAI SZŰRÉSRE ALKALMAS ESSZÉ FEJLESZTÉSE

Dormán György^a, Hajdú István^a, Zsigmond Áron^a, Bereczki Ilona^b, Borbás Anikó^b, Lőrincz Zsolt^a

^a TargetEx Kft., 2120 Dunakeszi, Madách Imre u 31/2.

^b Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, 4032 Debrecen Egyetem tér 1.
lorincz@targetex.com

Az elhúzódó globális COVID-19 világjárvány új gyógyszerek kifejlesztését sürgeti a SARS-CoV-2 vírus ellen. A vírus un. fő proteáza, a 3CLPro (3-kimotripszin-szerű proteáz), nélkülözhetetlen a vírus RNS átírása során keletkező polipeptidek hasításához. A celluláris proteázoktól való eltérése miatt ez az enzim ideális gyógyszer-célpont a SARS-CoV-2-vel szemben. Világszerte komoly erőfeszítéseket tesznek hatásos 3CLPro gátlók felfedezésére korábbi vírusellenes szerek újrapozicionálása (pl. rupintrivir), ill. új hatóanyagok azonosítása által (mint pl. a Pfizer által kifejlesztett lufotrelvir, és nirmatrelvir). Ez utóbbi a ritonavirrel kombinálva orális szerként, Paxlovid márkanéven 2021-ben törzskönyvezésre került.

A hazai kutatások is korán megkezdődtek 3CLPro gátlók azonosítására, így a biológiai szűrővizsgálatokhoz szükségessé vált a fehérje előállítása, és egy nagyszámú molekula tesztelésére alkalmas esszé kifejlesztése.

A 3CLPro enzimet *E. coli* Rosetta 2 törzsben expresszáltuk pPAL7 plazmid expressziós vektor segítségével. A rekombináns 3CLPro fehérjét FPLC rendszeren tisztítottuk Mini Profinity eXact affinitás kromatográfiás töltet alkalmazásával.

Az enzim aktivitási vizsgálatokhoz FRET (Fluoreszcencia Rezonancia Energia Transzfer) esszét dolgoztunk ki. A mérésekhez egy FRET peptid szubsztrátot, gátló szer kontrollként pedig egy kovalens 3CLPro inhibitort (5-klór-piridin-3-il-benzo-(b)-tiofén-2-karboxilátot) használtunk 10 µM végkoncentrációban. A jelet 96 lyukú lemezen fluoreszcens mikrolemez-olvasóval mértük.

A gyógyszerjelölt vegyületeket először 100 µM végső koncentrációban szűrtük. Az 50%-nál nagyobb gátlást mutató találatokat 6-8 adatpontból álló dózis-hatás mérés során kétszeres hígítási sorozattal teszteltük, az IC₅₀ értékeket logisztikus görbe illesztéssel határoztuk meg.

A Debreceni Egyetem antivirális vegyületeinek biológiai szűrése során két teikoplanin pszeudoaglikon karotenoid konjugátum¹ mutatott ígéretes 3CLPro gátló hatást (IC₅₀: 14 és 34 µM).

Az antivirális aktivitási mérésekért a szerzők köszönettel tartoznak Jakab Ferencnek és Pap Henriettának. (Nemzeti Virologiai Laboratórium, Pécs).

1. Bereczki, I., *et al.* Natural Apocarotenoids and Their Synthetic Glycopeptide Conjugates Inhibit SARS-CoV-2 Replication. *Pharmaceuticals*, **2021**, *14*(11), p.1111.

**⁶⁸GA IZOTÓPPAL JELÖLT, (2-NAFTIL)-METILEZETT LAKTÓZAMIN ALAPÚ
RADIOFARMAKONOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA**

**Gyuricza Barbara^{a,b}, Szűcs Ágnes^a, P. Szabó Judit^{a,c}, Arató Viktória^{a,d}, Dániel Szűcs^{a,b},
Szikra Dezső^a, Trencsényi György^a, Fekete Anikó^a**

*a: Debreceni Egyetem, ÁOK Orvosi Képalkotó Intézet Nukleáris Medicina Tanszék,
4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98.*

b: Debreceni Egyetem, Kémiai Tudományok Doktori Iskola, 4032 Debrecen Egyetem tér 1.

*c: Debreceni Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,
4032 Debrecen Egyetem tér 1.*

*d: Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola,
4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98.
gyuricza.barbara@med.unideb.hu*

A lektinek családjába tartozó galectin-3 protein felismeri a glikokonjugátumokban található β -galaktozidos kötések. A Gal-3 különböző jelátviteli utakon keresztül befolyásolja a daganatok progresszióját [1]. Ezért ezt a receptort prognosztikai, és diagnosztikai markernek javasolják a Gal-3 pozitivitást mutató daganattípusokban, például a melanomában [2]. A Gal-3 egyik ismert liganduma a laktózin, melynek kötődése növelhető, ha a galaktóz egység C-3' helyzetében aromás csoportot alakítunk ki [3]. A kutatás célja olyan radiogógyszer tervezése volt, mely alkalmas a Gal-3 fehérjét expresszáló tumorok detektálására pozitron emissziós tomográfiával (PET). A radiofarmakonok tumorfelvételét kettős targetálással is lehet növelni [4], ezért megvalósítottuk egy olyan jelzett vegyület szintézisét, amely egyaránt képes kötődni mind a Gal-3, mind az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptorokhoz. Az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor kulcsfontosságú az angiogenezis valamint az áttétképzés folyamatában. Az RGD (arginin-glicin-aszparaginsav) peptid analógok specifikusan kötődnek ehhez a receptorhoz.

A kutatás során azidopropil aglikonnal rendelkező *N*-triklór-acetil csoporttal védett laktóz-amin 3'-OH csoportját szelektíven (2-naftil)-metileztük. Ezt követően lúgos hidrolízissel eltávolítottuk az *N*-triklór-acetil védőcsoportot. A kapott vegyület szabad amino csoportját reagáltattuk a bifunkciós p-SCN-Bn-DOTAGA komplexképző izotiocianát csoportjával. Az előállított kelátor-konjugált származékot, egyrészt radiojelöltük ⁶⁸Ga izotóppal, másrészt ezt a vegyületet rézmentes gyűrűfeszültség indukálta klikk reakcióval kapcsoltuk egy PEG₄ egységgel konjugált cRGD peptidhez. A biológiai vizsgálatokhoz referencia vegyületként előállítottuk a DOTAGA-cRGD-t. A szintetizált kelátor-konjugált vegyületek radiokémiai jelzése ⁶⁸Ga izotóppal történt. A [⁶⁸Ga]Ga-DOTAGA-cRGD, [⁶⁸Ga]Ga-DOTAGA-LacN(NAP)-PrN₃, valamint a [⁶⁸Ga]Ga-DOTAGA-LacN(NAP)-cRGD radiofarmakonok radiokémiai tisztasága szilárd fázisú extrakció után >99%. Meghatároztuk a radiojelzett vegyületek oktanol-víz megoszlási hányadosát (log*P*), mely alapján mindhárom vegyület hidrofílnak bizonyult. Ez az eredmény jól korrelál a biológiai vizsgálatok során elvégzett szervieloszlás vizsgálatokkal, melyeket kontroll, valamint subcutan B16F10 melanoma sejttel injektált C57BL6 egereken végeztünk. A miniPET felvételek pedig bebizonyították, hogy mindhárom radiofarmakon alkalmas B16F10 melanoma azonosítására.

[1] Danguy, A.; Camby, I.; Kiss, R.; *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 285–293.

[2] Comodo, A.N.; Bachi, A.L.L.; Soares, et al.; *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2013**, 4, 55–62.

[3] van Hattum; H, Branderhorst H. M., et. al. *J Med. Chem.*, **2013**, 56, 1350–1354.

[4] Ehlerding, E.B.; Sun, L.; Lan, X.; Zeng, D.; Cai, W. *J. Nucl. Med.* **2018**, 59, 390–395

AZ ELSŐ DBU-VAL KONJUGÁLT KATIONOS SZÉNHIDRÁT SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE ÉS BIOLÓGIA AKTIVITÁSA

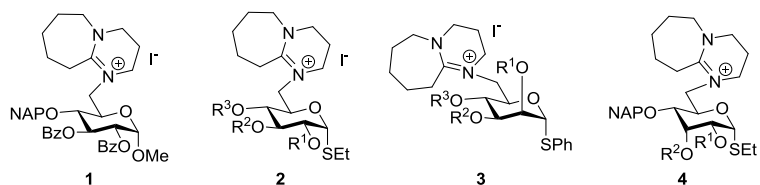
Demeter Fruzsina^a, Kiss Alexandra^b, Kovásznai-Oláh Richárd^b,
Máthéné Szigeti Zsuzsa^b, Borbás Anikó^a, Herczeg Mihály^a

^aDebreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^bDebreceni Egyetem, TTK, Biotechnológiai Intézet, Molekuláris Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
herczeg.mihaly@pharm.unideb.hu

Az antibiotikum-rezisztens baktériumok¹ és az antimikotikum-rezisztens² gombák megjelenése világszerte kritikus egészségügyi problémát jelent. A kationos vegyületekről régóta tudjuk, hogy gátolhatják a baktériumok és gombák szaporodását a sejtfal megbontása révén^{3,4}. A gátló hatás egyik módja lehet a meglévő sejtfal elektrosztatikus felszakítása egy meghatározott szerkezetű kationos vegyület beépülését követően, nem pedig valamilyen anyagcsere-folyamat megszakítása (antibiotikumos kezelés). Előnye lehet ezen vegyületek alkalmazásának, hogy az antimikrobiális és antimikotikus hatás folyamatos, mivel a használt molekula nem fogyasztódik el a sejtfalba való beépülése és annak szétrobbanása során. Továbbá csekély az esély arra, hogy a mikroorganizmusok ellenállóvá váljanak az ilyen típusú támadásokkal szemben, mivel az ilyen típusú alkalmazkodás jelentős mértékben megváltoztatná sejtfaluk szerkezetét. Az irodalomban előforduló, szénhidrátokkal konjugált ilyen típusú vegyület előállításra általában a nukleofilebb 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktánt (DABCO) használják.

Munkánk során a DABCO-nál kevésbé nukleofil, de némiképp bázikusabb 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-énnel (DBU) konjugált, védett és szabad -OH-kat is tartalmazó, szénhidrát származékokat (D-glükóz, D-mannóz és D-allóz) állítottunk elő nukleofil szubsztitúcióval és vizsgáltuk az így kapott kvaterner amidínium sók baktérium- és gombaellenes hatását.



R¹ = Bz vagy Bn vagy H; R² = Bz vagy Bn vagy H; R³ = NAP vagy H

1. ábra: Az első DBU-val konjugált cukor amidínium sók szerkezete

1. Zhou, C.; Wang, F.; Chen, H.; Li, M.; Qiao, F.; Liu, Z.; Hou, Y.; Wu, C.; Fan, Y.; Liu, L.; Wang, S.; Wang, Y., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8, (6), 4242-4249.
2. Loeffler, J. and Steven, D. A., *Antifungal Drug Resistance*, **2003**, 36, S31-S41.
3. Thomas, M.; Montenegro, D.; Castaño, A.; Friedman, L.; Leb, J.; Huang, M. L.; Rothman, L.; Lee, H.; Capodiferno, C.; Ambinder, D.; Cere, E.; Galante, J.; Rizzo, J. L.; Melkonian, K.; Engel, R., *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, (13), 1620-1627.
4. Engel, R.; Ghani, I.; Montenegro, D.; Thomas, M.; Klaritch-Vrana, B.; Castaño, A.; Friedman, L.; Leb, J.; Rothman, L.; Lee, H.; Capodiferno, C.; Ambinder, D.; Cere, E.; Awad, C.; Sheikh, F.; Rizzo, J. L.; Nisbett, L.-M.; Testani, E.; Melkonian, K., *Molecules*, **2011**, 16, (2), 1508-1518.

Ezen kutatás az FK 137924 számú NKFIH (OTKA) pályázat pénzügyi támogatásával valósulhatott meg. A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a GINOP-2.3.4-15-2020-00008 projekt keretében valósult meg.

BIOMOLEKULÁK KONJUGÁLÁSÁRA ALKALMAS AZA-BODIPY-TÍPUSÚ FLUOROFÓROK SZINTÉZISE

Hlogyik Tamás^a, Mernyák Erzsébet^a

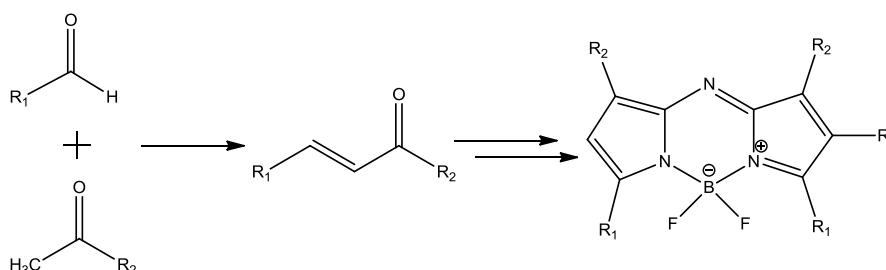
^aSzegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.
hlogyik@chem.u-szeged.hu

A megfelelően szubsztituált BODIPY (4,4-difluor-4-bór-3a,4a-diaza-s-indacén) alapvázak festékek kiválóan alkalmasak biológiailag aktív vegyületek fluoreszcens jelölésére, mivel az UV-tartományban erősen abszorbeálnak, valamint keskeny abszorpciós/emissziós sávok, és nagy moláris koeficiens értékek jellemzőek rájuk. A *mezo*-helyzetben nitrogén atomot tartalmazó aza-BODIPY származékok jelentős batokróm eltolódást mutatnak.¹ További előnyük, hogy nagy fotostabilitással rendelkeznek, és nem érzékenyek környezetük pH-jára, így fiziológiás körülmények között is alkalmazhatók. Mivel vázuk kémiaiag könnyen módosítható, ezáltal az optikai jellemzőik is befolyásolhatók, emissziójuk kiterjeszthető a nagyobb hullámhossz tartományok felé.² Az eljárás nem invazív, vagyis a kisebb energiájú sugárzás nem tesz kárt a sejtekben, valamint az emisszió jobban elkülönül ezen sejtek autofluoreszcenciájától is (mely jellemzően 600 nm alatt van).³

Munkánk során olyan aza-BODIPY fluorofórok előállítását tűztük ki célul, melyek magas hullámhossz tartományban (700 nm felett) emittálnak, így alkalmasak lehetnek biológiailag aktív vegyületek szuperfelbontású mikroszkópiás vizsgálatára. Fontos szempont volt továbbá olyan funkciós csoportok kiépítése, amelyek lehetőséget nyújtanak szelektív konjugálási reakciók megvalósítására.

Reakcióstratégiánk során elvégeztük a pirrol-gyűrűk kiépítését és a két heterociklus nitrogén atomon keresztül történő összekapcsolását. A bórt trifluorid-éteráttal való komplexálást követően szelektív átalakításokat hajtottunk végre az egyik pirrol-gyűrűn, a további konjugálási reakciók előkészítése érdekében.

Terveink között szerepel még a fluorofórok és/vagy konjugátumaik széleskörű biológiai alkalmazhatóságának vizsgálata, többek között fotodinamikus terápiában.



1. ábra: Aza-BODIPY-típusú fluorofórok szintézise (R₁, R₂: szubszt. aromás karbociklus vagy heterociklus; R₃: aktív észter vagy terminális alkin)

1. Loaeza, L.; Corona-Sánchez, R.; Castro, G.; Romero-Ávila, M.; Santillan, R.; Maraval, V.; Chauvin, R.; Farfán, N. *Tetrahedron*. **2021**, 83, 131983.

2. Zhenxiong, S.; Xu, H.; Wenbo, H.; Hua, B.; Bo, P.; Lei, J.; Quli, F.; Lin, L.; Wei, H. *Roy. Soc. Rev.* **2020**.

3. Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 47, 1184.

Köszönjük az NKFIH OTKA SNN 139323 támogatását.

SYNTHESIS AND STUDY OF PHENYL-BIS(PYRROLINE NITROXIDE)-PHOSPHINE AND PHOSPHINE OXIDE BIRADICALS

Mostafa Isbera^a, Alexey V. Bogdanov^b, Alexander I. Kokorin^{c,d}, Tamás Kálai^{a, e}

^a*Institute of Organic and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Pécs, H-7624 Pécs, Szigeti st. 12.*

^b*Chemistry Department, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

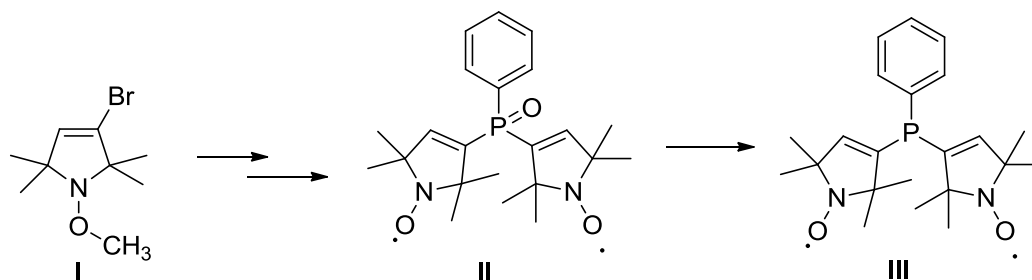
^c*N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics RAS, Moscow, Russia*

^d*Plekhanov Russian University of Economics, Stremyanny lane 36, Moscow, 117997, Russia*

^e*Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, H-7624 Pécs, Ifjúság st. 20.*

mostafaisbera@gmail.com

Lithiation of 1-methoxy-3-bromo-2,2,5,5-tetramethylpyrroline **I**¹ followed by treatment with PhPCl₂ and conversion of the resulted bismethoxy compound to bisnitroxide by *m*-CPBA offered phosphine oxide **II**. This was reduced with trichlorosilane to give phosphine **III**.



1-C SZUBSZTITUÁLT GLIKÁL SZÁRMAZÉKOK HIDROXIAZIDÁLÁSI REAKCIÓINAK TANULMÁNYOZÁSA

Jedlőczki Ivett, Homolya Ágnes, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László*

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

**juhasz.laszlo@science.unideb.hu*

A szénhidrátok az elő szervezet igen fontos építőkövei,^{1,2} amelyek mono-, oligo- és poliszacharidok formájában különböző tápanyagok, váz- és kötőszövetek alkotóelemei lehetnek. Ezen kívül részt vesznek a sejt felszínén történő felismerési és jeltovábbítási folyamatokban is.³

Az aminocukrok, amelyek molekulájában egy hidroxil csoportot amino csoport helyettesít, a bioaktív vegyületek fontos családját képviselik. Megtalálhatók glikoproteinekben és különböző, természetesen előforduló antibiotikumokban is, melyek biológiai jelentőségében fontos szerepet játszanak az aminocukor egységek.⁴ Aminocukrok szintézisének prekursorai lehetnek az azid csoportot tartalmazó szénhidrátszármazékok, amelyek glikálokból történő előállítására ad lehetőséget a hidroxiazidálás.⁵

Az 1-C szubsztituált glikálok olyan telítetlen szénhidrát származékok, melyek anomer centrumán szénatomon keresztül kapcsolódó szubsztituenseket, például CN, COOMe vagy CONH₂ csoportokat tartalmaznak. A glikálok reaktivitását az endociklusos kettős kötés határozza meg, így az addíciós reakciók jellemzőek rájuk, azonban az anomer centrumon lévő elektronszívó csoportok jelentősen befolyásolhatják a kettős kötés reaktivitását, akár megnehezíthetik az addíciós reakciókat.

Kutatómunkánk során vizsgáltuk az 1-C szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióját, a körülmények hatását a reakciók lefutására és a keletkező termékek regio- és sztereoszelektivitására.

1. A. Varki; *Glycobiology* **1993**, 3, 97

2. R. A. Dwek; *Chemical Reviews* **1996**, (96, 2) 683

3. H. J. Gabius; Ed. *The Sugar Code - Fundamentals of Glycosciences*; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.

4. S. Mirabella, F. Cardona, A. Goti; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5186

5. A. Chennaiah, Y. D. Vankar, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2611

A kutatás a Richter Gedeon Talentum Alapítványának, a Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Programjának, valamint a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázatának támogatásával valósult meg.

**PER-O-ACILEZETT EXO-GLIKÁL SZÁRMAZÉKOK [2+2]
TÍPUSÚ CIKLOADDÍCIÓS REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA KLÓRSZULFONIL-
IZOCIANÁTTAL ÉS DIKLÓR-KETÉNNEL**

József János,^a Illyés Tünde Zita,^a E. Kövér Katalin,^b Juhász László,^a Somsák László^a

^a*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.*

^b*Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
jozsef.janos@science.unideb.hu*

A szénhidrátok szerteágazó biológiai funkcióinak vizsgálatához és a gyógyszerként történő alkalmazásukhoz gyakran a természetes származékok szerkezetét és/vagy biológiai funkcióját utánzó, de azoknál kedvezőbb kémiai, enzimatis és metabolikus sajátosságokkal bíró szintetikus előállított vegyületeket, az ún. glikomimetikumokat használjuk.^{1,2}

Az anomer szénatomon *exo*-metilén csoporttal szubsztituált, reaktív kettős kötést tartalmazó szénhidrátszármazékok, az úgynevezett *exo*-glikálok telítetlen kötésnek funkcionálisával változatos szerkezetű glikomimetikumok előállítására nyílik lehetőség. Viszonylag kevés példát találunk az irodalomban az *exo*-glikálok kettős kötésének részvételével lejátszódó cikloaddíciós reakciókra, melyek spirociklusos vegyületek szintézisét teszik lehetővé.

Az *endo*-glikálok esetében elvégzett analóg átalakítások alapján³⁻⁷ az *exo*-glikálok [2+2]-típusú cikloaddíciós reakciója diklór-keténnel és klórszulfonil-izocianáttal alkalmas módszer lehet spiro-ciklobutanon, valamint spiro- β -laktám szerkezeti egységet tartalmazó szénhidrátszármazékok előállítására, a spiro-ciklobutanonok esetében lehetőség van gyűrűbővítésre is, oximon keresztül γ -laktámokká, míg Baeyer-Villiger oxidációval γ -laktonokká alakíthatók. Ezek a származékok szintetikus szempontból igen értékes intermedierek lehetnek, hiszen gyűrűnyitásuk új típusú C-glikozil-vegyületek, valamint aminosav konjugátumok szintézisét teszi lehetővé. A cikloaddíciós reakciók vizsgálata és optimalizálása mellett célunk az előállított spiro-vegyületek tovább alakíthatóságának tanulmányozása is.

1. Hevey, R. *Pharmaceuticals* **2019**, 12 (2), 55.

2. Ernst, B.; Magnani, J. L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8 (8), 661.

3. Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, (24), 2689.

4. Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Grodner, J.; Urbański, R. *Cycloaddition Reactions in Carbohydrate Chemistry*, American Chemical Society: 1992; Vol. 494, pp 50.

5. Oh, J.; Lee, C.-R.; Chun, K. H. *Synth. Commun.* **2002**, 32 (15), 2349.

6. Umbreen, S.; Linker, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (20), 7340.

7. Oh, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (18), 3249.

A kutatás a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap valamint a Nemzeti, Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) FK128766 számú pályázat támogatásával valósult meg.

2-JÓD 1-C SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK „NORMÁL” ÉS KARBONILATÍV SUZUKI-MIYaura KAPCSOLÁSI REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

Juhász-Tóth Éva, Petróczi Ferenc Dániel, Balogh Máté, Malecz Ádám Szilárd,
Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László

*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
toth.eva@science.unideb.hu*

A glikálok olyan cukor enol-éterek, amelyekben a gyűrű C-1 és C-2 szénatomjai között kettős kötés található.¹ Ezek a vegyületek kulcsfontosságú prekursorai biológiai szempontból értékes molekulák és természetes anyagok előállításának, mivel könnyen és jó hozammal alakíthatók át olyan intermedierekké, amelyek jól alkalmazhatók komplex célvegyületek szintézisében.²

A 2-haloglikálok fontos kiindulási anyagai a C-2 helyzetben elágazást tartalmazó, illetve az 1,2-anellált szénhidrátszármazékok előállításának, amelyek potenciális antibiotikumok, illetve a sejtfelszíni reakciók szempontjából értékes 2-*N*-acetil cukrok glikomimetikumaiként és lipidek boiosztézisének inhibitoraiként szerepelhetnek. A glikálok C-2 szénatomjának funkcionálizálása történhet a 2-haloglikálok fém-katalizált keresztkapcsolási reakcióival, például Heck, Suzuki és Sonogashira reakciókkal, valamint karbonilatív keresztkapcsolási reakciókkal.³

A C-1 atomon elektronszívó csoportot (CN, CONH₂, COOCH₃) tartalmazó glikálok kémiájával foglalkozó irodalmak száma kevés, ami összefügg azzal, hogy ezen vegyületek kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, előállításuk pedig körülményes. A kutatócsoportunkban kidolgozásra került egy hatékony, többlépéses szintézismódszer ezen származékok előállítására⁴, amely lehetőséget teremt e vegyületek reaktivitásának tanulmányozására. A munkánk során szintézismódszert dolgoztunk ki 2-jód 1-C szubsztituált glikálok előállítására, majd részletesen vizsgáltuk ezen származékok „normál” és karbonilatív Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióit. Kísérleteket végeztünk a reakciókörülmények optimalizálására különböző Pd források, foszfin ligandumok, és oldószerek alkalmazásával.

1. Priebe, W.; Grynkiewicz, G. Formation and Reactions of Glycal Derivatives in Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology I-III, Fraser, B. O.; Tatsuta, R. K.; Thiem, J. (eds.) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2001, 7492.

2. Kinf, H. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4153.

3. Hussain, N.; Ahmed, A.; Mukherjee, D. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 882.

4. Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Apelt, O.; Juhász, L.; Somsák, L. Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Volume 4, ed. by Vogel, C.; Murphy, P. chapter 10, 2017, CRC Press, ISBN: 978-1-4987-2691-7.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázatának, valamint a Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Programjának támogatásával valósult meg.

GLÜKÓZAMINIL HETEROCIKLUSOK ÉS FÉLSZENDVICS PLATINAFÉM KOMPLEXEIK ELŐÁLLÍTÁSA

Kacsir István^a, Sipos Adrienn^b, Buglyó Péter^c, Bai Péter^b, Somsák László^a, Bokor Éva^a

^a Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

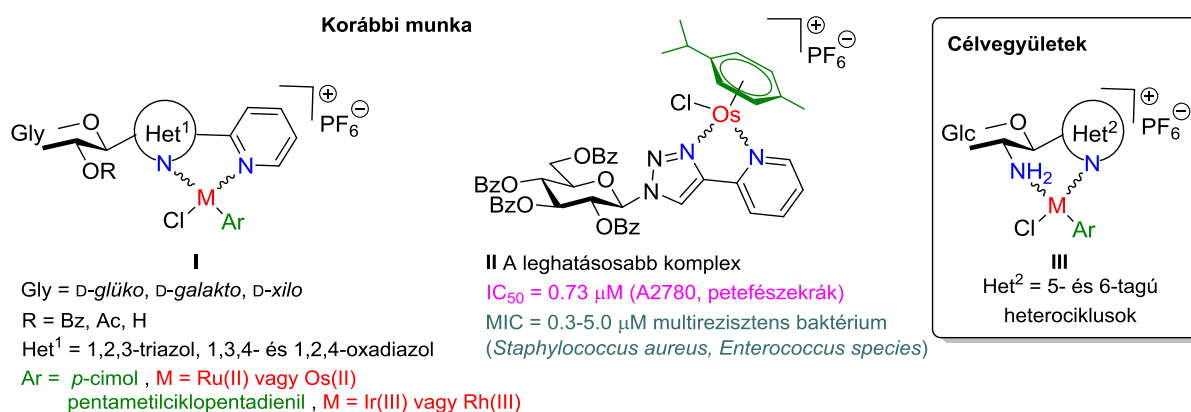
^c Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
kacsir.istvan@science.unideb.hu, bokor.eva@science.unideb.hu

A síknégyszetes platina(II) komplexek, mint a ciszplatin, oxaliplatin és a karboplatin, világszerte elterjedt kemoterápiás szerek.¹ A tumorsejtekkel szembeni nem megfelelő szelektivitásuk¹ miatt azonban intenzív kutatások folynak jobb rákellenes tulajdonságokkal rendelkező fémkomplex alapú gyógyszerjelöltek felkutatására. Az elmúlt években nagy figyelmet kaptak például egyes platinacsoportba tartozó fémionok (pl. Ru(II), Os(II), Ir(III) és Rh(III)) félszendvics típusú komplexei.²

A közelmúltban a fenti fémionok olyan 5-tagú kelátgyűrűs félszendvics komplexeinek a szintézisét valósítottuk meg, melyek N,N-kétfogú ligandumként β -D-glikopiranozil-azolokat tartalmaztak (1. Ábra, I). A sorozat több tagja (pl. II) alacsony mikromólos aktivitást mutatott különböző rákos sejtvonalakon,^{3,4} illetve hatásosnak bizonyult multirezisztens Gram pozitív baktériumokkal szemben is.⁵

E munka folytatásaként új glükózaminil-heterociklusok és 6-tagú kelátgyűrűt tartalmazó komplexeik (III) előállítását vizsgáljuk.

A poszteren bemutatjuk az új ligandumok és a velük képzett fémorganikus vegyületek szintézisét, valamint a biológiai vizsgálatok eredményeit.



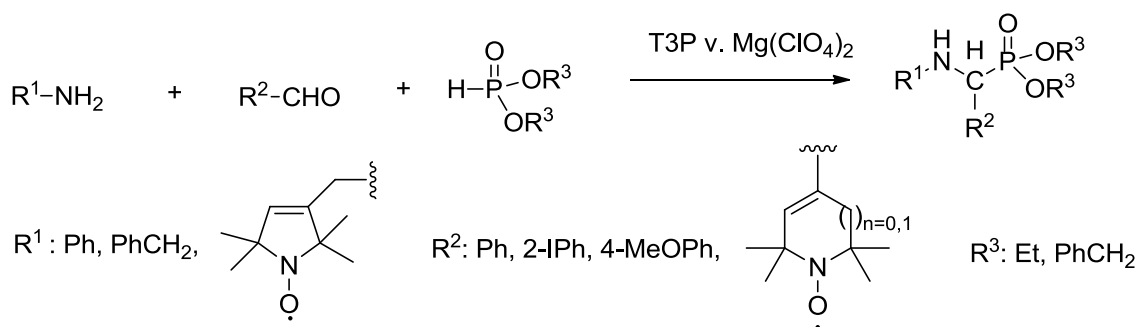
1. Ábra

- Kenny, R. G.; Marmion, C. J. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 1058.
- Štarha, P.; Trávníček, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 395, 130.
- Kacsir, I.; Sipos, A.; Ujlaki, G.; Buglyó, P.; Somsák, L.; Bai, P.; Bokor, É. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 454.
- Kacsir, I.; Sipos, A.; Bényei, A.; Janka, E.; Buglyó, P.; Somsák, L.; Bai, P.; Bokor, É. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 813.
- Balázs, B.; Tóth, Z.; Kacsir, I.; Sipos, A.; Buglyó, P.; Somsák, L.; Bokor, É.; Kardos, G.; Bai, P. *Front. Chem.* **2022**, doi: 10.3389/fchem.2022.868234.

PARAMÁGNESES ALFA-AMINOFOSZFONÁT ÉSZTEREK SZINTÉZISE

Kálai Tamás^{a,b}, Mostafa Isbera^a, Bognár Balázs^{a,b}, P. Sár Cecília^{a,b}, Jekő József^c^a PTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet 7624 Pécs, Szigeti út 12.^b Szentágothai Kutatóközpont, PTE, 7624 Pécs, Ifjúság u. 20.^c Nyíregyházi Egyetem, Kémia Tanszék, 4440 Nyíregyháza, Sóstói út 31/B.
tamas.kalai@aok.pte.hu

A többkomponensű reakciók alkalmazása egyre szélesebb körűvé vált az utóbbi időben, különösen igaz ez a Kabachnik-Fields-reakcióra, amely alfa-aminofoszfónátok előállítását teszi lehetővé.¹ A paramágneses foszforvegyületek szintézisére szolgáló munkánk² kapcsán alfa-aminofoszfónátok szintézisét tűztük ki célul aromás és paramágneses aminokból ill. paramágneses és aromás aldehidekből kiindulva. Így különböző (pirrolin és piperidin) nitroxidokkal módosított alfa-aminofoszfónát észterekhez jutottunk, amelyek az alfa-aminosav észterek foszfor analogonjai.³



1. Zefirov, N. S; Matveeva, E. D. Shuvalov, M. V. Third Component Phosphonate (Kabachnik-Fields Reaction) in *Multicomponent Reactions* (Ed.: Müller, T. J. J.) Thieme: Stuttgart, 2014, pp 273-295.
2. Mostafa, I.; Bognár, B.; Jekő, J.; Sár, C.; Hideg, K.; Kálai, T. *Molecules*, **2020**, 25, 2430.
3. Milen, M.; Ábrányi-Balogh P.; Dancsó, A.; Frigyes, D.; Pongó L.; Keglevich, Gy. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5430.

CONTINUOUS FLOW HYDROGENATIONS: A GREEN TECHNIQUE FOR REDUCTIONS

Kánya Nándor, Hergert Tamás, Lövei Klára, Darvas Ferenc

*ThalesNano Zrt., 1031 Budapest, Záhony utca 7.
nandor.kanya@thalesnano.com*

Reductions are one of the most important and widely used chemical transformations. However, several reducing agents, such as metal hydrides and alloys, cannot be considered as acceptable green chemistry methods. The application of hydrogen gas as reducing agent circumvents this problem, as the atomic efficiency of these reactions is practically 100%. However, if green chemistry is the most important factor for the user, traditional batch hydrogenations are still not the best option. Instead, continuous flow hydrogenations offer a couple of advantages in terms of green chemistry: there is no need for catalyst filtration in flow, and a packed catalyst bed can often be reactivated and used a couple of times over, which results in much higher turnover numbers compared to batch technologies. In many cases, work-up procedures can also be completely evaded, all that is needed is the evaporation of the solvent. These flow technologies also support the use of green solvents such as alcohols.

The main advantage of continuous flow hydrogenations is that they can be inherently safely designed. This aspect was the most important feature during the design of ThalesNano's hydrogenation instruments: they don't store hydrogen outside their cell, produce hydrogen on demand via water electrolysis, and can completely substitute hydrogen cylinders. They are armed with overpressure protection and hydrogen leakage detection, which makes them significantly safer compared to batch hydrogenations.

KURKUMIN-SZÁRMAZÉK GYÓGYSZERHATÓANYAGOK HATÉKONY HUMÁN ALKALMAZÁSÁRA ALKALMAS GYÓGYSZERFORMA KIFEJLESZTÉSE

**Kiss Krisztina^{a,b}, Hegedüs Kristóf^c, Vass Panna^a, Vári-Mező Diána^d, Farkas Attila^a,
Mező Gábor^{e,f}, Tóvári József^d, Molnár László^b, Marosi György^a**

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, FirePharma Kutatócsoport,
1111 Bp., Műegyetem rkp. 3.

^bTavanta Therapeutics Hungary Zrt., 1138 Bp., Madarász Viktor u. 47.

^cTermészettudományi Kutatóközpont, Szerves Kémiai Intézet,
1117 Bp., Magyar tudósok körútja 2.

^dOrszágos Onkológiai Intézet, Kísérletes Farmakológiai Oszt., 1122 Bp., Ráth György u. 7-9.

^eMTA-ELTE Peptidkémiai kutatócsoport, 1117 Bp., Pázmány Péter stny. 1/A

^fELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék, 1117 Bp., Pázmány Péter stny. 1/A
krisztina.kiss@edu.bme.hu

A kurkumin farmakológiai hatásprofilja igen széles: antioxidáns, véralvadásgátló, antiproliferatív, gyulladáscsökkentő, stb. hatás mellett rákellenes hatóanyagként is alkalmazható.¹ Tumorterápiában való alkalmazhatóságának azonban gátat szab, az igen kismértékű oldhatósága (~0,6 µg/mL).

Jelenleg *in vitro* és *in vivo* mérések során a kezeléshez a törzsoldatot DMSO, PEG300, illetve Tween80 hozzáadásával készítik, így ≥2,5 mg/mL kurkumin koncentráció érhető el a törzsoldatban. Míg sejtvonalak vagy állatok kezelése esetében ez az összetételű elegy alkalmazható, addig emberi alkalmazása nem lehetséges az oldatkészítés során alkalmazott komponensek miatt, így tehát valamilyen más formulációs megoldást kell keresni.

A fenti problémákra lehet megoldás a kurkuminoidok (CU) komplexálása valamilyen oldhatóságot növelő adalékkal. A hidroxipropil-β-ciklodextrin (HPβCD) FDA által jóváhagyott oldhatóságot növelő segédanyag, mely iv. formában is alkalmazható. A bemutatott kutatómunkában, a HPβCD nem csak az oldhatóságot növelő adalék szerepét tölti be, de az elektrosztatikus szálképzést is lehetővé teszi. Az elektrosztatikus szálképzés során nagy fajlagos felületű amorf szilárd gyógyszerformához jutunk, mely biztosítja a gyors és jó oldhatóságot iv. rekonstitúciós készítmények esetén.

Az új HPβCD alapú összetétellel sikerült a jelenlegi *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során alkalmazott oldattal azonos koncentrációjú rekonstitúciós készítményt előállítani, mely akár kereskedelmi forgalomban is megjelenhet. Tipikus iv. infúziós rekonstitúciós térfogat mellett (20 mL) 40-80 mg CU-t lehetett oldatba vinni, ami hasonló a jelenleg javasolt dózishoz (<120 mg/m²). Az *in vitro* citosztatikus hatás adatai azt mutatták, hogy a CU-HP-β-CD komplexek daganatellenes aktivitása hasonló a szabad API-kéhoz, vagy még jobb is annál. Mindezek mellett a kész szálak készítményeket kizárólag vízben oldottuk az *in vitro* mérések során, míg a szabad API-kból a törzsoldatot hozzáadott DMSO-val készítettük (DMSO nélkül nem érhető el megfelelő törzsoldat-koncentráció), ami tovább növelhette a citosztatikus hatást.²

1. Shehzad A.; et al.; *BioFactors*, **2013**, 39, 56-68.

2. Kiss K.; et al.; *Int. J. Pharm.*, **2022**, 611, 121327.

SARS-COV-2 ELLENES ÉS ANTIBAKTERIÁLIS HATÁSÚ GLIKOPEPTID ANTIBIOTIKUM SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

Lőrincz Eszter Boglárka^{a,b}, Herczegh Pál^a, Borbás Anikó^a, Bakai-Bereczki Ilona^a

^a Debreceni Egyetem, Gyógyszerész Kémia Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^b Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola,
4032 Debrecen Nagyerdei körút 98.
lorincz.eszter@euiapar.unideb.hu

A glikopeptid antibiotikumok utolsó bevethető fegyverként használhatóak a súlyos, sokszor halálos fertőzéseket okozó Gram-pozitív baktériumfertőzések ellen. Emellett számos természetes és félszintetikus származékról kiderült, hogy jelentős vírusellenes hatással bírnak RNS vírusokkal szemben. Ilyenek a teikoplanin és risztocetin bizonyos származékai.

Tanszékünkön régóta folynak kutatások glikopeptid antibiotikumok szintetikus módosításával kapcsolatban. A korábban előállított származékok közül egyesek humán koronavírus ellenes aktivitással is rendelkeztek, emellett néhány, fluorozott oldalláncot tartalmazó származék kitűnő SARS-CoV-2 ellenes hatásúnak bizonyult.¹ A vizsgálatok azt mutatták, hogy a glikopeptid váz és a perfluoralkil oldalláncokat összekapcsoló linker és a perfluoroalkil lánc hossza jelentősen befolyásolja az antivirális és antibakteriális hatást, ezért a linker és a fluorozott oldallánc további módosításával olyan származékokat próbáltunk előállítani, amelyek SARS-CoV-2 ellenes hatása is kiváló az antibakteriális hatás megőrzése vagy növelése mellett. Ez azért is lenne célszerű, mert a SARS-CoV-2 fertőzés esetén gyakran alakul ki bakteriális felülfertőződés, ami a beteg halálához vezethet.

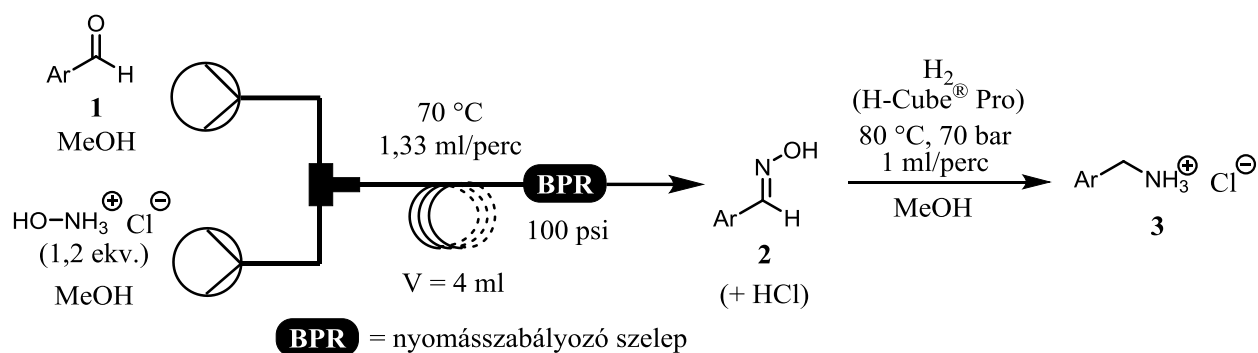
1. Bereczki, I., Csávás, M., Szűcs, Z., Röth, E., Batta, G., Ostorházi, E., Naesens, L., Borbás, A., Herczegh, P.: Synthesis of Antiviral Perfluoroalkyl Derivatives of Teicoplanin and Vancomycin, *ChemMedChem*, 15(17) **2020**, 1661-1671

KAPSAICINOID PREKURZOROK ÁRAMLÁSOS KÉMIAI ELŐÁLLÍTÁSA ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSA

Orosz János Máté^a, Schreiner Gábor René^a, Bálint Erika^a, Mátravölgyi Béla^a

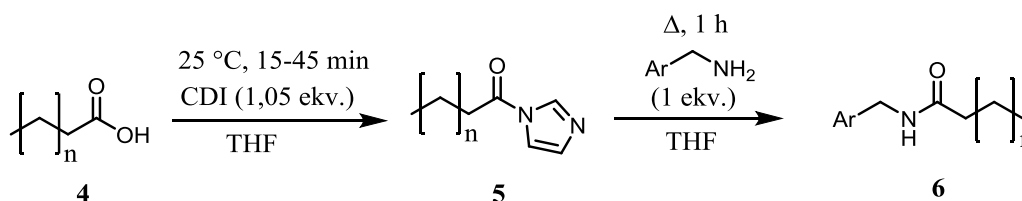
^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.
orosz.janosmate@edu.bme.hu

A kapszaicin mint a csípős paprika aktív alkotóeleme, nemcsak az élelmiszeriparban, hanem a gyógyászatban és újabban a mezőgazdaságban is nagy jelentőséggel bír. Kutatómunkánk során fungicid hatású kapszaicin-származékok előállítását tűztük ki célul a lehető legmodernebb szintézistechnológiák felhasználásával, gazdaságos módon. A kapszaicinoidok két fő egységből építhetők fel: egy aromás csoportot tartalmazó aminból, és egy hosszú szénláncú karbonsavból. A kutatómunka első felét az amin prekursorok áramlásos kémiai úton történő előállítása jelenti. A flow kémiai reakciók optimalizációja során rövid tartózkodási idő mellett kvantitatív termelést tudtunk elérni. Első lépésként oximképzést hajtottunk végre különböző benzaldehydeken, majd ezeket az oximokat H-Cube[®] Pro rendszerben hidrogéneztek amin-hidrokloridokká (1. ábra).



1. ábra

A munka második felében az így nyert aminok acilezését a kutatócsoportunkban előállított, illetve kereskedelmi forgalomban hozzáférhető karbonsavakkal hajtottuk végre CDI (karbonildiimidazol)-aktiváció segítségével (2. ábra, n= 3-6).



2. ábra

Köszönetnyilvánítás:

A kutatás az NKFIH Piaci KFI pályázat 2020-1.1.2-PIACI-KFI-2021-00234 támogatásával készült.

1-C SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK ITTERBIUM-TRIFLÁT KATALIZÁLT BRÓMAZIDÁLÁSA – SZINTÉZIS ÉS SZERKEZETVIZSGÁLAT

Peleskei Zsófia, Homolya Ágnes, Somsák László, Tóth Marietta, Juhász László*

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

**juhasz.laszlo@science.unideb.hu*

A Lewis-sav katalízis széleskörűen alkalmazott módszer a szintetikus szerves kémiában, mivel enyhe körülmények között is hatékonyan és szelektíven alkalmazható. A ritkaföldfém-triflátok katalizátorként történő alkalmazása számos kedvezőbb felhasználási feltételt tesz lehetővé a klasszikus Lewis-savakkal szemben, például elegendő katalitikus mennyiségben alkalmazni őket, vagy a reakció lejátszódását követően újra felhasználhatók.¹

A glikálok olyan szénhidrátszármazékok, amelyekben a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található. A glikálok egy szűkebb csoportját képezik az 1-C szubsztituált glikálok, amelyekben az anomer centrumon szénatomon keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek, például CN, COOMe vagy CONH₂ csoportok.

A glikálok jellemző reakciója az alkénekhez hasonlóan az elektrofil addíció, melyet magas regioszelektivitás jellemez, köszönhetően az intermediereként keletkező glikozílium ion kiemelt stabilitásának. A kettős kötés reaktivitását alapvetően befolyásolják a kettős kötéshez kapcsolódó szubsztituensek, így az 1-C szubsztituált glikálok C-1 atomján található elektronszívó csoportok megnehezíthetik az elektrofil részecskék addícióját.

A kutatócsoportunk által kidolgozott módszer alapján²⁻⁴ anhidro-aldonsavakból és (ulozilbromid)onsavak származékaiból kiindulva előállíthatók az anomer szénatomon elektronszívó szubsztituenset tartalmazó telítetlen szénhidrátszármazékok, így ezek addíciós reakciói részletesen tanulmányozhatók.

Kutatómunkánk során tanulmányoztuk az 1-C szubsztituált glikálok itterbium-triflát katalizált brómaazidálási reakcióját, és vizsgáltuk, hogy a cukor konfigurációjának, az alkalmazott védőcsoportnak, és az anomer centrumon található elektronszívó szubsztituensnek milyen hatása van a reakció regio- és sztereoszelektivitására.

1. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227

2. Mahmoud, S. H.; Somsák, L.; Farkas, I. *Carbohydrate Research*, **1994**, 254, 91

3. Somsák, L. *Carbohydrate Research*, **1989**, 195, C1-C2.

4. Kiss, L.; Somsák, L. *Carbohydrate Research* **1996**, 291, 43

A kutatás a Richter Gedeon Talentum Alapítványának, a Debreceni Egyetem Tehetséggondozó Programjának, valamint a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázatának támogatásával valósult meg.

GLÜKÓZ-HOMEOSZTÁZIS PEPTIDHORMONOK AMILOID TÉRSZERKEZETE ÉS REVERZIBILITÁSUK MOLEKULÁRIS ALAPJA.

Horváth Dániel, Dürvanger Zsolt, Taricska Nóra, Perczel András

*Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport,
Kémiai Intézet, ELTE, 1117, Pázmány Péter st. 1/A, Budapest*

Számos peptidhormont a szervezet funkcionális amiloidszálakⁱ formájában raktároz, úgynevezett savas kémhatású ($pH=5,2$) szekréciós vezikulákba zárva.ⁱⁱ E peptidhormonok fázisszeperált tárolása granulocutákban azért előnyös megoldás, mert ilyen formában nagy mennyiségű oligo- és polipeptidet tud stabil módon, kis térfogatban úgy tárolni a szervezet, hogy azt szükség esetén pillanatok alatt fel tudja szabadítani.ⁱⁱⁱ A kibocsátó inger hatására ugyanis, a szervezet szintetikus kapacitását meghaladó mennyiségű hormon kerül azonnal a véráramba, ahol a fiziológiás körülmények közepette ($pH=7,4$) az amiloid nanoszálak pillanatok alatt felbomlanak, s a felszabaduló monomerek felvehetik a peptidhormon natív, gyakran helikális térszerkezetét. A szekretinek családjába tartozó humán gasztrointesztinális peptidek között, olyan evolúciósan konzervált hexapeptid „magokat” (*core regions*) azonosítottunk, amelyek egyrészt a megfelelő G-fehérje kapcsolt receptorhoz (GPCR) való kötődésért, másrészt a hormonok amiloidicitásáért felelősek. Elemeztük, majd előállítottunk a glükagon, a glükóz-függő inzulinotróp peptid (GIP) és a glükagon szerű peptidek (GLP-1 és GLP-2), valamint az ezekkel szekvenciálisan homológ - a gyógyászatban sikerrel alkalmazott - Exendin-4 aggregálódó régióit. Diffrakciós adatokra támaszkodva meghatároztuk mind a GLP-1 és a GLP-2, mind az Exendin-4 aggregációs magjának amiloid térszerkezetét. Néhány hormon hexapeptidje esetében elvégeztük több polimorf kristályszerkezet összehasonlító elemzését is. A kombinált ECD és a krisztallográfiai adatinkra támaszkodva most már meg tudjuk határozni a pH-függő amiloidképződés és reverzibilitásának molekuláris alapjait. Igazoltuk azt, hogy az aggregációs magban található „kapuőr” Glu és Asp aminosavak - az oldalláncuk protonáltsági állapota függvényében, - molekuláris kapcsolóként működnek, szabályozva az amiloid vagy a natív állapot(ok) pH -függő felvételét. Szintetikus származékok segítségével bizonyítottuk, hogy az olyan amiloidogén peptidben amelyben e molekuláris kapcsoló hiányzik, az amiloid aggregáció jóval szélesebb pH -tartományban, akár fiziológiás körülmények között is gyorsan végbemegy. A kapuőr aminosavak mellett, további kölcsönhatások is szabályozzák a funkcionális amiloidok szisztémás képződését, ahogy erre egy 25 aminosavas hosszú minifehérje esete is rámutatott.^{iv} Miközben egyes peptid-alapú hatóanyagok és biológikumok gyártása során a véletlenszerű aggregáció komoly veszély, addig az ellenőrzött és reverzibilis amiloidszálak önszerveződése új gyógyszeripari és formálási lehetőséget (pl. depo) hordoz.

ⁱ Otzen, D.; Riek, R. Functional Amyloids. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2019**, 11 (12), a033860. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033860>.

ⁱⁱ Maji, S. K.; Perrin, M. H.; Sawaya, M. R.; Jessberger, S.; Vadodaria, K.; Rissman, R. A.; Singru, P. S.; Nilsson, K. P. R.; Simon, R.; Schubert, D.; Eisenberg, D.; Rivier, J.; Sawchenko, P.; Vale, W.; Riek, R. Functional Amyloids as Natural Storage of Peptide Hormones in Pituitary Secretory Granules. *Science* **2009**, 325 (5938), 328–332. <https://doi.org/10.1126/science.1173155>.

ⁱⁱⁱ Arvan, P.; Castle, D. Sorting and Storage during Secretory Granule Biogenesis: Looking Backward and Looking Forward. *Biochem J* **1998**, 332 (Pt 3), 593–610.

^{iv} Taricska, N.; Horváth, D.; Menyhárd, D. K.; Ákontz-Kiss, H.; Noji, M.; So, M.; Goto, Y.; Fujiwara, T.; Perczel, A. The Route from the Folded to the Amyloid State: Exploring the Potential Energy Surface of a Drug-Like Miniprotein. *Chemistry* **2020**, 26 (9), 1968–1978.

KAPUŐR AMINOSAVAK IRÁNYÍTJÁK AZ AMILOIDKÉPZŐ POLIPEPTIDEK AMILOIDICITÁST

Taricska Nóra, Horváth Dániel, Perczel András

*Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratórium & MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport,
Kémiai Intézet, ELTE, 1117, Pázmány Péter st. 1/A, Budapest*

Napjaink egyik fontos kihívása a polipeptidek és fehérjék aggregációs potenciáljának kvantitatív jellemzése, egyes neurodegeneratív betegségek és az amiloidózis kialakulásának hátterében meghúzódó fehérjék irreverzibilis konformáció-változásának mélyebb megértése [1]. Azért fontos az amiloidképződés komplex mechanizmus korai fázisának tanulmányozása, mert így jobban megérthetjük egyes kóros élettani folyamatok molekuláris hátterét, valamint úgy tervezhetünk peptid-hatóanyagokat és biológikumokat, hogy kézben tarthatjuk azok amiloidicitását. A cukorbetegség gyógyítása során sikerrel használt antihyperglykémias Exendin-4 hatóanyag (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS), 25 aminosav hosszú analógja az E5 minifehérje (EEEAVRLYIQWLKEGGPSSGRPPPS) alkalmas modellrendszer az amiloidképződés korai fázisának tanulmányozására [2]. Rámutattunk arra, hogy az E5 kontrolálható és reprodukálható módon, csupán néhány óra ($t(h) < 24$) leforgása alatt amiloidot képez, a fiziológias körülmények közvetlen környezetében: pl.: $C_{E5} = 250 \mu M$, $C_{NaCl} = 50 mM$, $pH = 4,1$ és $T = 37^\circ C$ [2]. Meghatároztuk az E5 amiloid képződéséért elsősorban felelős „mag” régiót és rámutattunk arra, hogy a GPCR kötőhelyen belül azonosítható -LYIQWL- hexapeptid szakasz önmagában erősen amiloidogén szegmens. Az E5 minifehérje natív formájában azonban ez az oligopeptid szakasz helikális térszerkezetet vesz fel, s így késlelteti vagy „kerüli el” a toxikus β -redőzött réteg téralkat felvételét. Kiderítettük azt, hogy a H-LYIQWL-OH oligopeptid - egy széles pH tartományban ($2,7 < pH < 10,0$) - könnyen és gyorsan ($t \sim 1 h$) képez amiloidot: pl. $C_{LYIQWL} = 50 \mu M$ és $T = 37^\circ C$. Ez a megfigyelés nem egyedülálló, hiszen számos más oligo- és polipeptid esetében is igaznak tűnik az a megállapítás, hogy az amiloidicitásért elsősorban egyes mag-régiók a felelősek. Felvetődik tehát az a kérdés, hogy a nagyobb egységek, a hosszabb polipeptidek és fehérjék lassabb amiloid képződéséért mi, vagy/és mely régiók lehetnek felelősek? Azonosíthatunk-e esetleg olyan „fékező” szegmenseket, amelyek sajátos kémiai entitással rendelkeznek? Azt találtuk, hogy a globuláris fehérjék evolúciója során több eltérő „stratégia” alakult ki. Ilyen pl. a kompakt 2D- és a 3D-térszerkezet felvétele, de ilyen a kapuőr (*gatekeeper*) szekvenciák alkalmazása is. Ezek sikerrel fékezik, vagy akár meg is akadályozhatják az amúgy magasan amiloidogén alegységeket abban, hogy a fehérjék natív formájukban oligomerizálódjanak és az „amiloid csapdába” essenek [3, 4]. A könnyebben aggregálódó oligopeptid szegmenseket szegélyező *gatekeeper* aminosavak az Asp, Glu, Lys és Arg. A fiziológias körülmények környezetében ($4,7 < pH < 7,4$) a 2 bázikus oldalláncú aminosav rendre pozitív töltést hordoz, Lys(+) és Arg(+). Ugyanekkor a savas oldalláncú Asp és Glu pont ebben a pH tartományban vált a protonált és a deprotonált állapotai között. Megfigyeltük és bizonyítottuk számos polipeptid származék amiloidcitási potenciáljának meghatározásával azt, hogy a Lys(+) és Arg(+) fékezik vagy akár fel is függeszthetik az amúgy erősen „toxikus” aminosav szekvenciák amiloidicitását. Továbbá rámutattunk arra, hogy az Asp és Glu aminosavak éppen oldalláncuk töltésének függvényben –negatív vagy semleges - segíthetik, vagy fékezhetik az aggregáció folyamatát.

Referenciák:

- (1) Chiti, F.; Dobson, M. C. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 333-366.
- (2) Taricska, N.; Horváth, D.; K. Menyhárd, D.; Ákontz-Kiss, H.; Noji, M.; So, M.; Goto, Y.; Fujiwara, T.; Perczel, A. *Chemistry A European Journal* **2020**, 26(9), 1968-1978.
- (3) Rousseau, F.; Serrano, L.; Schymkowitz, W. H. J. *J. Mol. Biol.* **2006**, 355, 1037-1047.
- (4) Perczel, A.; Hudáky, P.; Pálfi, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14959-14965.

**FOSZFONÁT VAGY FOSZFIN-OXID SZERKEZETI EGYSÉGET TARTALMAZÓ
BENZ[DE]IZOKINOLINON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA****Rávai Bettina^a, Popovics-Tóth Nóra^a, Bálint Erika^a**

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.
ravai.bettina@edu.bme.hu

A szerves vegyületek egyik legjelentősebb csoportját képezik a nitrogén heterociklusok¹, melyek mellett, hogy számos természetes vegyület alkotói, nagy jelentőséggel bírnak a szerves és gyógyszerkémia, a mezőgazdaság, valamint a műanyag- és színezékipar területén^{2,3}.

Kutatómunkám során foszfonát vagy foszfin-oxid szerkezeti egységet tartalmazó benz[de]izokinolinon-származékok előállítását tűztük ki célul. A reakciókat a 8-formil-1-naftalén-karbonsavból, primer aminokból és dialkil-foszfitokból, valamint szekunder foszfin-oxidokból kiindulva valósítottuk meg, mellyel egy új és hatékony eljárást dolgoztunk ki benz[de]izokinolinon-foszfonátok és -foszfin-oxidok előállítására.

Első lépésben a 8-formil-1-naftalén-karbonsav, butil-amin és dietil-foszfit modellreakcióját tanulmányoztuk MW reaktorban. A reakció paramétereinek (reagensek molaránya, reakcióidő, katalizátor) változtatásával kerestük az optimális körülményeket, majd a kondenzációt további aminokra, dialkil-foszfitokra és szekunder foszfin-oxidokra is kiterjesztettük. Emellett vizsgáltuk a kondenzáció lejátszódását speciális primer aminokkal, így királis, heteroaromás aminokkal és diaminnal is.

A reakciókat ³¹P NMR spektroszkópiával követtük, míg a termékek szerkezetét ³¹P, ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával és nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálatokkal igazoltuk.

1. Pozharskii A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky A. R. (Eds.), *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, Chichester **2011**.

2. Njardarson, J. T.; Vitaku, E.; Smith, D. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.

3. Mahmoodi, N. M.; Arami, M.; Limaee, N. Y.; Gharanjig, K. *J. Hazard. Mater.* **2007**, 145, 65.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázatok részfinanszírozásával, valamint az Innovációs és Technológiai ÚNKP-20-2-I-BME-255 és ÚNKP-21-2-I-BME-285 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

IZOINDOLINON-FOSZFONÁTOK ÉS IZOINDOLINON-FOSZFIN-OXIDOK
SZINTÉZISÉNEK TANULMÁNYOZÁSA**Rávai Bettina^a, Popovics-Tóth Nóra^a, Bálint Erika^a**

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.
ravai.bettina@edu.bme.hu

A nitrogén tartalmú heterociklusok fontos képviselői az izoindolin-származékok, melyek sokrétű biológiai aktivitással^{1,2} rendelkezhetnek. Kutatómunkám során célul tűztük ki (3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-il)foszfónátok és -foszfin-oxidok előállítását a 2-formilbenzoesav, primer aminok és különféle foszfor-reagensek (dialkil-foszfitek, etil-fenil-*H*-foszfinát vagy szekunder foszfin-oxidok) Kabachnik–Fields-reakcióját követő intramolekuláris gyűrűzárásával^{3,4}. A környezetbarát szemléletmódnak megfelelően, a kondenzációkat mikrohullámú (MW) besugárzás hatására vagy szobahőmérsékleten, katalizátor és lehetőség szerint oldószer nélkül kívántuk megvalósítani.

Első lépésben a 2-formilbenzoesav, butilamin és dietil-foszfite modellreakciót tanulmányoztuk. A reakció paramétereinek (a reagensek molaránya, a hőmérséklet, illetve a reakcióidő) változtatásával kerestük az optimális körülményeket, majd a kondenzációt további aminokra és >P(O)H reagensekre terjesztettük ki.

Kutatómunkám másik fontos célkitűzése volt az izoindolinon-foszfónátok reakciójának mechanizmus vizsgálata, a kondenzáció méretnövelése folyamatos MW reaktorban és a reakciók kiterjesztése *P*-királis szekunder foszfin-oxidokra. Továbbá egy izoindolinon-foszfin-oxid hasznosítását is tanulmányoztuk, melyben a vegyület deoxigénezését, majd egy platina-komplex szintézisében foszfor-ligandumként való alkalmazását vizsgáltuk.

A reakciókat gázkromatográfiás (GC) mérésekkel, illetve ³¹P NMR spektroszkópiával követtük. A termékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, szerkezetüket ³¹P, ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával, illetve nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálatokkal igazoltuk. Emellett együttműködés keretében az előállított származékok biológiai aktivitását is tanulmányoztuk, mely során a vegyületek toxicitását, *in vitro* citotoxicitását és antibakteriális hatását teszteltük.

1. Gordon, C. P.; Byrne, N.; McCluskey, A., *Green Chem.*, **2010**, 12, 1000.

2. Ordonez, M.; Tibhe, G. D.; Zamudio-Medina, A.; Viveros-Ceballos, J. V., *Synthesis*, **2012**, 44, 569.

3. Tajti, Á.; Tóth, N.; Rávai, B.; Csontos, I.; Szabó, P. T.; Bálint, E. *Molecules* **2020**, 25, 3307.

4. Popovics-Tóth, N.; Rávai, B.; Tajti, Á.; Varga, B.; Bagi, P.; Perdihi, F.; Szabó, P. T.; Hackler, L.; Puskás, L. G.; Bálint, E. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 8754.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázatok részfinanszírozásával, valamint az Innovációs és Technológiai ÚNKP-19-1-I-BME-165 és ÚNKP-19-2-II-BME-375 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. A bioaktivitás vizsgálatokat az Avidin Kft.-vel együttműködésben végeztük.

MÓDOSÍTOTT SZTEROIDOK KÖTŐDÉSÉNEK SZÁMÍTÓGÉPES VIZSGÁLATA

Resch Vivien Erzsébet^a, Traj Péter^b, Mernyák Erzsébet^b, Paragi Gábor^{c,d}^aSzegedi Tudományegyetem, Orvosi Vegytani Intézet, 6720 Szeged, Dóm-tér 8.^bSzegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm-tér 8^cMTA-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport, 6720 Szeged, Dóm-tér 8^dPécsi Tudományegyetem, Fizika Intézet, 7624 Pécs, Ifjúság útja 6.

resch.vivien.erszebet@med.u-szeged.hu

Számos gyakran előforduló ráktípus esetében (emlőrák, méhnyakrák, stb.) a szteránvázis gyógyszeres kezelésénél problémát jelent a szteroidok erős mellékhatása. Éppen ezért fontos kutatási irány olyan módosított szteránvázis vegyületek szintetizálása, melyek megtartják citotoxikus hatásukat viszont csökkentett mellékhatással rendelkezhetnek¹. Az új vegyületek tervezésénél fontos szempont az ismert kötőhelyekkel való kölcsönhatások feltérképezése, illetve a hatásosnak bizonyuló módosított molekulák kötődésének pontos ismerete.

A kismolekulák kötődésének egyik fontos jellemzője a szabadentalpia érték. Számos elméleti módszert ismerünk a kötési szabadentalpia számítására, mint például a termodinamikai integrál módszereket (TI)², az esernyő mintavételezéses eljárást (umbrella sampling / US)³ vagy a molekulamechanikai általánosított Boltzmann eljárást (MM/GBSA)⁴. Jelen vizsgálatok keretében ismert biológiai aktivitású módosított szteránvázis vegyületek kötődését vizsgáltuk számítógépes szimulációval. Ennek keretében MMGBSA és US módszerek segítségével számoltuk az új molekulák kötődését a feltételezett cél fehérje megfelelő kötőzsebéhez.

Az általánunk vizsgált módosított szteroidok egyik fő célfehérjéje a mikrotubulusok, azon belül a tubulin fehérje taxol-kötőzsebe⁵. A számítógépes vizsgálatok első lépésben előkészítettük a tubulin fehérje 3D-s modelljét mellyel dokkolásos, molekuladinamikai és kötési szabadenergia számításokat végeztünk. Az elméleti módszerekkel kapott dG értékek jól korreláltak a kísérletek során tapasztalt biológiai aktivitási sorrenddel, így vizsgálni tudtuk a kísérletekben kimutatott szelektivitás molekuláris hátterét.

Feltételezésünk szerint az erősebben kötődő módosított szteroidok jobban befolyásolják a tubulin polimerizációs egyensúlyát, ezáltal gátolva a rákos sejtosztódást. Így azon ismeret, hogy a módosítások miképp hatnak kölcsön a kötőzsebben és annak környezetében helyet foglaló aminosavakkal, fontos információ lehet további csökkentett mellékhatású gyógyszerjelölt molekulák tervezésekor.

1. R. Jójárt, H. Ali, G. Horváth, Z. Kele, I. Zupkó, E. Mernyák, *Steroids* **2020**,164:108731.
2. Kirkwood, J. G., *J. Chem. Phys.* **1935**, 3 (5), 300– 313.
3. Souaille M., Roux B., *Comput. Phys. Commun.* **2001**, 135 (1), 40– 57.
4. P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D. A. Case, T. E. Cheatham, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33 (12), 889–897.
5. E. H. Kellogg, N. M.A.Hejab, S. Howes, P. Northcote, J. H. Miller, J. F. Díaz, K. H. Downing, E. Nogales, *J. Mol Biol* **2017**, 429, 633–646.

SZESZIPARI MELLÉKTERMÉKEN ALAPULÓ BIOGÁZ GYÁRTÁS ANALITIKAI MONITORING RENDSZERE**Tukacs-Hájos Annamária^a, Rétfalvi Tamás^b**^a *GázInnov Kft, , 9400 Sopron, Várkerület 31. annamaria.hajos@gazinnov.hu*^b *Soproni Egyetem, Erdőmérnöki Kar, Környezet- és Természetvédelmi Intézet.
retfalvi.tamas@uni-sopron.hu*

Az alkoholgyártás során jelentős mennyiségű melléktermék termelődik, melyet napjainkban főként a mezőgazdaságban hasznosítanak szerves trágyaként. Mind a gazdasági, mind a környezeti tényezők hatása miatt fontos a melléktermék biogáz alapon történő hasznosításának megoldása. A melléktermék, mint biogáz alapanyag szervesanyag tartalma miatt gazdaságosan alkalmazható, de magas szervesanyag tartalma (50 %) kihívást jelent az anaerob lebontás során. A megfelelő biogáz technológia kidolgozása nem nélkülözheti a szükséges analitikai monitoring rendszer kialakítását.

Vizsgálatainkban 100 liter hasznos térfogatú kísérleti üzem a megfelelő analitikai mérések alapján adagolt segédanyagoknak köszönhetően 120 napig stabilan üzemelt 5,3 g VS/l/nap szervesanyag terhelés és 207 l/nap metántermelés mellett. A kísérlet során törekedtünk a kiegészítő alapanyagok betáplálásának minimalizálására, mely a fajlagos biogáz hozam csökkenését eredményezte az elméleti kihozatali értékhez képest. A rendszer stabilan működött alacsonyabb hatásfokkal, mely a körülmények nagyobb fokú optimalizálásával vélhetően növelhető. A fermentáció során a legnagyobb nehézséget a szubsztrát magas S, N és K tartalma jelentette. Az elemanalitikai vizsgálatok során ICP-OES technikával meghatározott iszap mikroelem tartalom ellenőrzése és beállítása kulcsfontosságú a stabil működés biztosításához. A mikrobák által hasznosítható fémek csak oldatból vehetők fel, ennek figyelembevételével kell a vizsgálatokat megtervezni. A N tartalom értékelésénél meg kell határozni a szabad ammónia tartalmat is. A fermentáció során a stabil működés ellenére végig magas volt az illó zsírsav tartalom (11 g/l), ennek rendszeres minőségi és mennyiségi vizsgálata (HPLC) fontos része a kialakított monitoring rendszernek. A magas savtartalom mellett a közeg pH értékének csökkenését a magas K tartalom ellensúlyozta, aminek következtében a pH érték 7,8-8,2 között stabilizálódott, így nem következett be az iszap lesavanyodása és a metanogén kultúra teljes inhibíciója. A fermentáció során meg kellett határozni azt az optimális hidraulikus tartózkodási időt is (HRT), mely meg nem okoz jelentős kimosódást. A vizsgált szubsztrátból keletkezett biogázban az általánosan mért paraméterek mellett (CH₄, CO₂, H₂S, O₂, N₂) folyamatosan ellenőrizni kell az NH₃ tartalmat is.

A keletkezett fölös biogáz iszap magas szerves elemtartalma miatt (főként N, K) szintén jól hasznosítható a mezőgazdaságban.

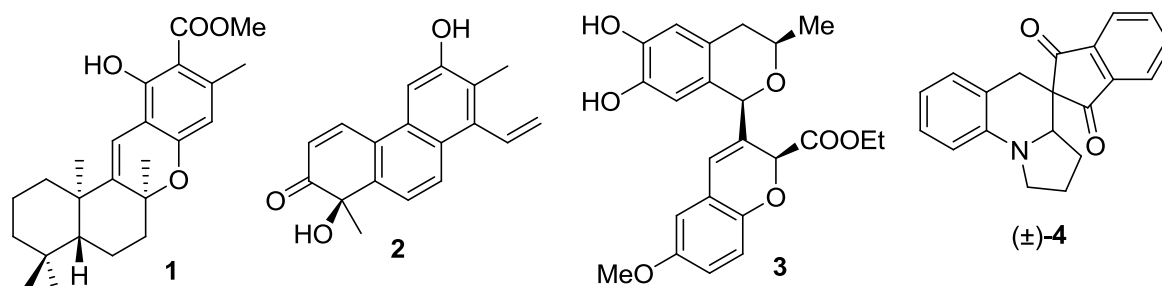
KISMÉRETŰ SZERVES SZÁRMAZÉKOK DINAMIKA ALAPÚ ECD VIZSGÁLATA

Rimóczi Aliz^a, Barta Roland^a, Fehér Krisztina^b, Kurtán Tibor^a, Mándi Attila^a

^aDebreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

^bDebreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.
rimoczi.aliz@science.unideb.hu, mandi.attila@science.unideb.hu

P. L. Polavarapu¹ és S. Grimme² csoportja által a közelmúltban alkalmazott dinamika alapú ECD számítási módszert teszteltük négy, kisméretű, kis vagy közepes flexibilitást mutató szerves származékon,³⁻⁶ melyek kísérleti ECD spektrumait korábban a klasszikus konformációs analízis alapú eljárásokkal⁷ nem sikerült megfelelően reprodukálni. Négyből három esetben (**1**, **3**, **4**) egyértelmű javulást sikerült elérnünk a dinamikából nyert nyers trajektóriákra történő számítással.⁸ **2** esetében pedig dimer szerkezetekre történő számítással sikerült bebizonyítani, hogy a dimerizáció/komplexálódás is jelentős mértékben hozzájárul a kiroptikai sajátságokhoz.⁹ Jelenleg az oldószerrel történő komplexképződés hatását dokkolásos, illetve vegyes dobozos dinamikával vizsgáljuk.



1. C. L. Covington, F. M. S. Junior, J. H. S. Silva, R. M. Kuster, M. B. de Amorim,, P. L. Polavarapu, *J. Nat. Prod.*, **2016**, 79, 2530–2537.
2. C. Bannwarth, J. Seibert, S. Grimme, *Chirality*, **2016**, 28, 365–369.
3. A. Mándi, M. M. M. Swamy, T. Taniguchi, M. Anetai, K. Monde, *Chirality*, **2016**, 28, 453–459.
4. B. Tóth, F.-R. Chang, T.-L. Hwange, Á. Szappanos, A. Mándi, A. Hunyadi, T. Kurtán, G. Jakab, J. Hohmann, A. Vasas, *Fitoterapia*, **2017**, 116, 131–138.
5. L. X. Tao, S. S. Ji, D. Szalóki, T. Kovács, A. Mándi, S. Antus, X. Ding, T. Kurtán, H. Y. Zhang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **2021**, 42, 36–44.
6. L. Tóth, A. Mándi, D. Váradi, T. Kovács, A. Mándi, A. Kiss-Szikszai, Q. Gong, H. Zhang, P. Mátyus, S. Antus, T. Kurtán, *Chirality*, **2018**, 30, 866–874.
7. A. Mándi, T. Kurtán, *Nat. Prod. Rep.*, **2019**, 36, 889–918.
8. A. Rimóczi, Szerves oldószeres dinamika alapú ECD módszer fejlesztése és tesztelése szintetikus és természetes származékokon, szakdolgozat, Debreceni Egyetem, **2019**.
9. A. Rimóczi, Oldószeres dinamika alapú ECD módszer fejlesztése és tesztelése nagyméretű rendszereken és dimerizáció vizsgálata, diplomamunka, Debreceni Egyetem, **2021**.

POLIÉTER-POLIOLOK ANTIOXIDÁNS RENDSZERÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Suba Péter^a, Kecskés Gergely András^a, Bánhegyi András^a

^a MOL Nyrt., Poliol Termékfejlesztés és Műszaki Vevőszolgálat,
2443 Százhalombatta, Olajmunkás u. 2.
psuba@mol.hu

A MOL-csoport Poliol Projektje nyomán, Tiszaújvárosban épülő vegyipari komplexum fő végtermékei, a poliéter-poliolok lesznek. Ezen anyagok - az izocianátok mellett - fő építőkövei a poliuretánoknak, melyek az élet minden területén megtalálhatóak, a legkülönbébb alkalmazási területeken (lágy- illetve kemény habok, CASE szegmens). Ez a nagyon jelentős felhasználási diverzifikáció megköveteli, hogy a poliolok minden területen megfeleljenek a piac által támasztott elvárásoknak, melyek területtől függően más és más, de egymással adott esetben átfedő fókusz ponttal rendelkeznek.

Mivel a poliéter-poliolok egyszerű alifás-éterek, igen érzékenyek az oxidációra, degradációra olyan külső hatásokra, mint pl. hő, fény, NO_x gázok, stb. A poliolok, illetve a belőlük készült poliuretánok felhasználása alapján a következő fő csoportokat különböztethetjük meg¹, melyek követelményei is jelentősen eltérhetnek:

- Tömbhabok (pl. ágymatracok): perzselődéssel (scorch) szembeni ellenállás (poliuretán gyártás folyamán fennálló jelentősen exoterm folyamatok)
- Formahabok (pl. autóülés): illékony szerves anyag tartalom (VOC és FOG, melynek fő okozói a poliuretán előállítási formula és technológia, illetve az alkalmazott antioxidáns)
- CASE szegmens (nem habosított poliuretánok): élelmiszeripari ragasztó anyagok esetén, élelmiszeripari megfelelés
- Kemény habok: nincs kiemelkedő követelmény.

A megfelelő stabilitás eléréséhez számos lehetőség áll rendelkezésre, kezdve a hagyományosan alkalmazott sztérikusan gátolt fenolos, illetve alkilezett difenilamin antioxidánsokkal, egészen a legújabb fejlesztésű lakton-alapú megoldásokig.

A MOL-csoport poliéter-poliol portfóliója lefedi majd a fent felsorolt összes szegmenst, így minden területre külön-külön optimalizált antioxidáns rendszert kellett meghatároznunk. Ehhez, számos gyártó ajánlásait, piaci poliol minták elemzéseit, illetve laboratóriumi kísérleteink eredményeit vettük figyelembe. Ezen vizsgálatok összesen 12 különböző antioxidáns rendszer hatékonyságát térképezték fel 2000-6000 ppm koncentráció intervallumban a következő jellemzők mentén:

- Poliolor színe (APHA)
- Poliolor termikus stabilitása (DSC készülékkel mért OOT, OIT)
- Hab mintákból végzett scorch vizsgálatnál végbemenő színváltozás (ΔYI)
- VOC és FOG értékek, VDA278 autóiipari szabvány szerint

A léptéknövelési folyamat következő fázisához az antioxidánsok hatékonysága mellett természetesen egyéb jelentős tényezők figyelembevétele is szükséges lesz (pl. technológiai szűk keresztmetszetek, ár).

1. Ionescu, M. *Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes*, 2nd ed.; Smithers Rapra Publishing: Shawbury, 2016.

**POTENCIÁLIS BIOLÓGIAI AKTIVITÁSSAL RENDELKEZŐ
(2-AMINO-3-CIANO-4H-KROMEN-4-IL)FOSZFONÁT-SZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISE**

Szabó Kármén Emőke^a, Popovics-Tóth Nóra^b, Bálint Erika^c

*BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 21-27.
szabo_karmen@edu.bme.hu*

A szerves vegyületek legnagyobb csoportját a heterociklusok alkotják, melyek fontos szerepet töltenek be a gyógyszeriparban, a mezőgazdaságban és a műanyagiparban egyaránt¹. Egyik fontos képviselőik közé tartoznak az O-heterociklusok, mint például a flavonoidok, a piránok, vagy a furánok, melyek származékai különféle biológiai aktivitással rendelkeznek².

A szerves kémiai szintézisek során egyre inkább előtérbe kerülnek az atomhatékony, gyors és egyszerű eljárások³. Kutatómunkánk során egy hatékony, környezetbarát multikomponensű eljárás kidolgozását tűztük ki potenciális biológiai aktivitással rendelkező^{4,5} (2-amino-3-ciano-4H-kromen-4-il)foszfonát-származékok előállítására [Tajti, Á.; Szabó, K. E.; Popovics-Tóth, N.; Iskanderov, J.; Perdih, F.; Hackler, L.; Kari, B.; Puskás, L. G.; Bálint, E. PMDTA-catalyzed multicomponent synthesis and biological activity of 2-amino-4H-chromenes containing a phosphonate or phosphine oxide moiety. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 6883.]. Első lépésben a szalicilaldehid, malonitril és dietil-foszfít modellreakcióját különféle katalizátorok jelenlétében tanulmányoztuk, melyek közül a pentametil-trietilén-diamin (PMDTA) bizonyult a leghatékonyabbnak. Ezután a reakcióidő, a hőmérséklet és a katalizátor mennyiség tekintetében optimalizáltuk a kondenzációt, majd az optimálisnak talált körülményeket felhasználva a reakciót további dialkil-foszfítokra, valamint etil-fenil-H-foszfínatra, illetve különféle szubsztituált szalicilaldehidekre is kiterjesztettük. Végül foszforreagensként szekunder foszfin-oxidokat alkalmazva, egy új vegyületcsalád, a (2-amino-3-ciano-4H-kromen-4-il)foszfin-oxidok szintézisét valósítottuk meg.

A reakciókat folyadékkromatográfiás (HPLC), illetve ³¹P NMR spektroszkópiás mérésekkel követtük. A termékek szerkezetét tisztítás után ³¹P, ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával, valamint nagyfelbontású tömegspektroszkópiás (HRMS) vizsgálatokkal határoztuk meg. Több esetben lehetőségünk nyílt a vegyületek kristályszerkezetének tanulmányozására egykristály röntgendiffrakció segítségével. A termékek rákellenes és antibakteriális hatását a szegedi Avidin Kft-vel együttműködésben vizsgáltuk.

1. Pozharskii A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky A. R. (Eds.), *Heterocycles in Life and Society*, Wiley, Chichester, **2011**.
2. Venepally, V.; Reddy Jala, R. C. *Eur. J. of Med. Chem.* **2017**, 141, 113.
3. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, 16, 2958.
4. Evans, J. M.; Hamilton, T. C.; Watts, E. A.; Fake, C. S.; Poyser, R. H. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1582.
5. Gaikwas, D. S.; Undale, K. A.; Patravale, A. A.; Choudhari, P. B. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, 46, 621.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (FK123961) pályázat finanszírozásával és a Szegedi Avidin Kft-vel együttműködésben készült.

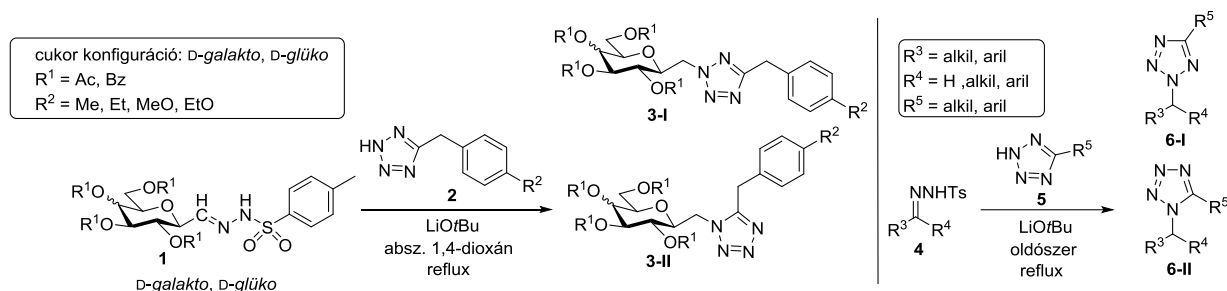
ANHIDRO-ALDÓZ ÉS AROMÁS TOZILHIDRAZONOK FÉMMENTES KAPCSOLÁSA TETRAZOLOKKAL

**Tóth Marietta, Cservényák Ivett, Juhász-Tóth Éva, Kovács Tamara, Szakács Bence,
Juhász László, Kaszás Tímea, Somsák László**

*Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 4032, Debrecen, Egyetem tér 1.
szakacs.bence@science.unideb.hu*

Az *N*-tozilhidrazonok az elmúlt két évtizedben gyakran alkalmazott kapcsoló ágensek a fémkatalizált, illetve fémmentes kapcsolási reakciókban, melynek oka, hogy sokkal stabilabbak a korábban használt diazovegyületeknél.^{1,2} Kutatócsoportunkban egy egyszerű eljárást dolgoztak ki az **1** anhidro-aldóz tozilhidrazonok szintézisére,³ így elkezdődhetett az a szisztematikus kutatómunka, mely során az említett vegyületek kapcsolási reakciókban való alkalmazhatóságát vizsgáljuk. Kísérleteink során sikeresen alakítottunk ki szén-szén⁴⁻⁶, illetve szén-heteroatom⁷⁻⁹ kötéseket, köztük szén-nitrogén kötést, 5-szubsztituált tetrazolokkal végzett kapcsolások során.

A tetrazol származékoknak számos kedvező biológiai hatása ismert,¹⁰ ezért a C-N kapcsolási reakciókat kiterjesztettük a **2** benzil-tetrazolokra és a **4** *N*-tozilhidrazonokra is, melyek biológiai szempontból értékes molekulák (**3** és **6**) képződéséhez vezetnek.



1. ábra 2,5- és 1,5-diszubsztituált tetrazolok szintézise

1. Qiu, D.; Mo, F.; Zhang, Y.; Wang, J.; *Advances in Organometallic Chemistry* (ed. Pérez P. J.), Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2017; 67, pp 151-219.
2. Wang, H.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *Synthesis* **2018**, 50, 2281-2306.
3. Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4039-4046.
4. Kaszás, T.; Ivanov, A.; Tóth, M.; Ehlers, P.; Langer, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.*, **2018**, 466, 30-38.
5. Kaszás, T.; Tóth, M.; Langer, P.; Somsák, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 105-117.
6. Kaszás, T.; Baráth, B. Á.; Balázs, B.; Blága, T.; Juhász, L.; Somsák, L.; Tóth, M. *Molecules*, **2022**, 27, 1795-1823.
7. Kaszás, T.; Tóth, M.; Kun, S.; Somsák, L. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 10454-10462.
8. Kaszás, T.; Tóth, M.; Somsák, L. *New J. Chem.*, **2017**, 41, 13871-13880.
9. Kaszás, T.; Cservényák, I.; Juhász-Tóth, É.; Kulcsár, A. E.; Granatino, P.; Nilsson, U. J.; Somsák, L.; Tóth, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 605-618.
10. Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A.; *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 644-676.

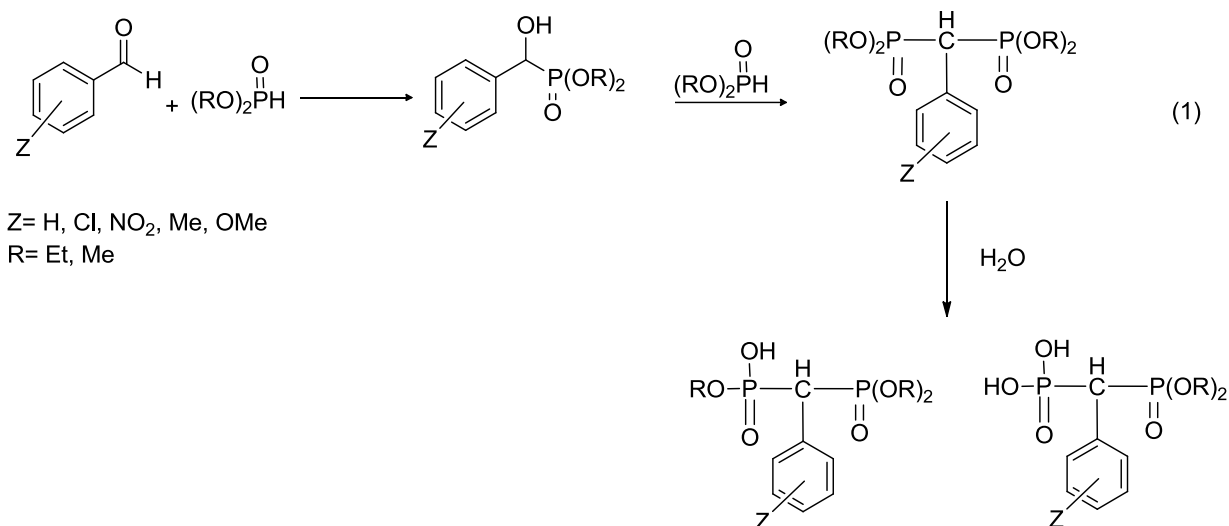
A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 pályázat támogatásával készült.

**α -SZUBSZTITUÁLT-BISZFOSZFONSAV-ÉSZTEREK ÉS SZÁRMAZÉKAIK
SZINTÉZISE α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ÉS DIALKIL-FOSZFITOK
REAKCIÓJÁVAL**

Szalai Zsuzsanna^a, Varga Petra Regina^a, Keglevich György^a

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
sz.zsuzsi97@gmail.com

Kutatómunkám során aromás aldehidek és dialkil-foszfitok reakciójával α -hidroxifoszfonátokat képeztünk.¹ A keletkező termékeket tovább reagáltatva dialkil-foszfitokkal α -szubsztituált-biszfoszfonsav-észtereket, illetve azok részben hidrolizált származékait kaptuk.² (1)



1. Keglevich Gy., Rádai Z., Kiss N. Zs.; *Green Process. Synth.* **2017**; 6; 197–201.

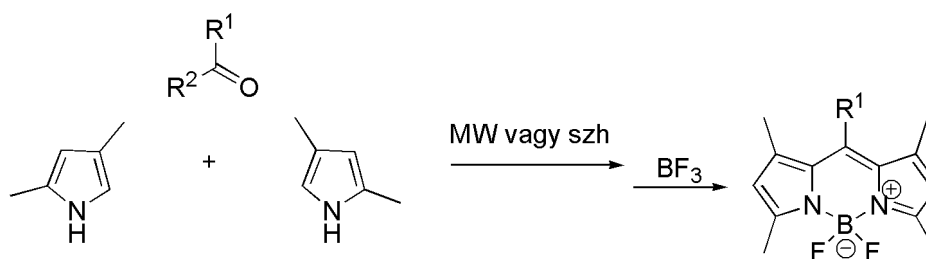
2. Harsági N., Rádai Z., Szigetvári Á., Kóti J., Keglevich Gy.; *Molecules*; **2020**; 25; 3793.

BODIPY-TÍPUSÚ FLUOROFÓROK SZINTÉZISE

Tamási Zita^a, Mernyák Erzsébet^a^a Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.
zita.tamasi@gmail.com

A difluor-bórindacén családba tartozó (BODIPY) fluoreszcens festékek az ultraibolya tartományban erősen abszorbeáló anyagok, amelyek viszonylag éles fluoreszcens csúcsokat emittálnak, magas kvantumhatásfokkal.¹ Napjainkra a BODIPY-fluorofórok nagy népszerűsége tette szert, széleskörű biokémiai és orvosbiológiai felhasználhatóságuknak köszönhetően. Előnyük, hogy nem érzékenyek környezetük polaritására és pH-jára, ezáltal fiziológiai körülmények között kiemelten stabilisak. Alapvázuk kémiaiag könnyen módosítható, így az optikai jellemzőik is célzottan befolyásolhatók. A beépített szubsztituensek növekvő számával általában az abszorpciós és emissziós maximumok vörös eltolódása figyelhető meg.

Kutatómunkánk során célul tűztük ki olyan egyedényes eljárások kidolgozását, amelyek segítségével biomolekulák, vagy potenciális gyógyszerhatóanyagok jelölésére alkalmas BODIPY-festékek állíthatók elő hatékonyan. Sikerült olyan eljárást is kidolgoznunk, amely során nincs szükség savkatalízis vagy egyéb segédanyag alkalmazására (1. ábra). Kétféle stratégiát követtünk, aldehid- vagy savklorid-típusú szubsztrátumból kiindulva, 2,4-diszubsztituált pirrol származékokat alkalmazva reakciópartnerként (1. ábra). Olyan BODIPY-fluorofórokat állítottunk elő, amelyek további konjugálási lehetőségeket nyújtanak. Tervezzük biológiailag aktív vegyületeknek az újonnan előállított fluorofórokkal való fluoreszcens jelölését, és a konjugátumok együttműködésben való biológiai vizsgálatát. További terveink között szerepel a fluorofórok fotodinamikus terápiában való alkalmazhatóságának kipróbálása.²

R¹: szubszt. aromás karbociklus vagy heterociklusR²: H vagy Cl

1. ábra: BODIPY-típusú fluorofórok szintézise

1. Oliveira, E.; Bértolo, E.; Núñez, C.; Pilla, V.; Santos, H. M.; Fernández-Lodeiro, J.; Fernández-Lodeiro, A.; Djafari, J.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C. *Chem. Open* **2017**, 7, 9.
2. Bassan, E.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G.; Ceroni, P. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 6607.

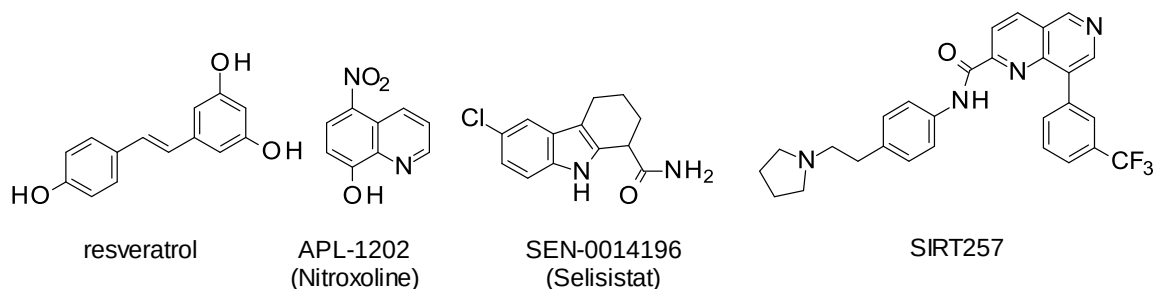
Köszönjük az NKFIH OTKA SNN 139323 támogatását.

SIRT1 MODULÁTOR MAKROCIKLUSOK MÉRETNÖVELHETŐ SZINTÉZISE

Tatai János^a, Molnár Márk^a, Maud Villeneuve,^b Laure Haberkorn,^b Nyerges Miklós^a^aServier Research Institute of Medicinal Chemistry, 1031 Budapest, Záhony utca 7.^bInstitut de Recherches Servier, 3 rue de la République, 92150 Suresnes, France;
janos.tatai@servier.com

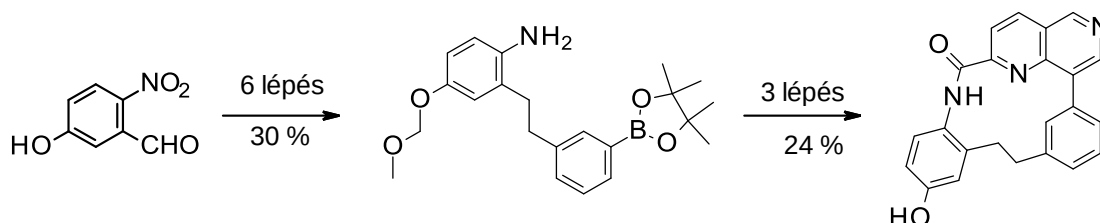
A SIRT1 egy NAD⁺-függő hisztone deacetiláz amely acetyl csoportok átadását katalizálja a szervezetben előforduló acetyl-lizinről a NAD⁺ ADP-ribóz részletére.¹ Ezt a folyamatot széleskörűen tanulmányozták abból a szempontból, hogy befolyásolásával kedvező hatásokat érjenek el amelyek esetlegesen felhasználhatóak onkológiai indikációk, anyagcserezavarok vagy épp neurondegenerációval járó megbetegedések gyógyítására.

Ilyen molekulák régóta ismertek, például a resveratrol is rendelkezik ilyen hatással, de két molekula már a klinikai vizsgálatok fázisát is elérte. A Servier is bekapcsolódott ezekbe a kutatásokban és a sok közül az egyik megközelítés során a Sirtris Pharmaceuticals által leírt SIRT257 molekula² gyűrűbe zárt analógjainak vizsgálatával is foglalkozott.



Mivel az első molekulák sikeresnek bizonyultak felmerült az igény egy nagyobb mennyiségű könnyen variálható intermedier előállítására a további származékok előállításának céljából, amelyre a felfedező kutatás által kifejlesztett szintézisút már nem volt alkalmas.

Ezért az intézetben működő korai kémiai fejlesztéssel foglalkozó csoport egy rövid, méretnövelhető, elfogadható termelésekkel rendelkező szintézisutat dolgozott ki a kívánt intermedier előállítására melynek kulcslépése egy Suzuki reakcióval megvalósított makrociklizáció.

1. Finkel, T.; Deng, C.X.; Mostoslavsky, R. *Nature*, **2009**, 460, 587.

2. Vu, C. B.; Casaubon, R. L. WO 2010/101949 A1.

LUCFENYŐ (*Picea abies* H. Karst.) ÉS KANADAI HEMLOKFENYŐ (*Tsuga canadensis* (L.) Carrière) TOBOZ EXTRAKTUMOK ANTIOXIDÁNS ÉS ANTIBAKTERIÁLIS HATÁSA

**Visiné Rajczi Eszter^a, Albert Levente^a, Németh László^b, Martina Vršanská^c,
Nikola Schlosserová^c, Stanislava Voběrková^c, Hofmann Tamás^a**

^a Soproni Egyetem, Környezet- és Természetvédelmi Intézet, 9400 Sopron, Bajcsy-Zs. u. 4.

^b Soproni Egyetem, Informatikai és Matematikai Intézet, 9400 Sopron, Bajcsy-Zs. u. 4.

^c Mendel Egyetem Brno, Kémiai és Biokémiai Intézet, CZ-61300 Brno, Csehország.
visine.rajczi.eszter@uni-sopron.hu

Az erdei fakitermelés és fafeldolgozás során keletkező melléktermékek (kéreg, levél, toboz, gyökérzet, ággyök) jelentős mennyiségben tartalmazhatnak antioxidánsokat, amelyek hatékony kivonása és hasznosítása élelmiszeripari¹, gyógyászati², környezetvédelmi³ és hulladékgazdálkodási⁴ szempontból is jelentős. A legújabb kutatások szerint⁵ a lucfenyő (*Picea abies* H. Karst.) és a kanadai hemlokfenyő (*Tsuga canadensis* (L.) Carrière) tobozai kiemelkedően magas antioxidáns kapacitással rendelkeznek, bár az extraktumok polifenolos összetételére és bioaktív hatására nem találunk szakirodalmi adatot. Jelen munkánkban vizsgáltuk a toboz (zöld, barna) kivonatok antioxidáns kapacitását, polifenolos összetételét és kemometriai kiértékeléssel megállapítottuk, hogy mely vegyületek felelősek leginkább az antioxidáns - és feltételezhetően az antibakteriális - hatásokért. A tobozok antioxidáns kapacitását a FRAP⁶ vas(III)-ion redukáló képességen alapuló módszerrel mértük, az összes polifenol tartalmat a Folin-Ciocalteu⁷ módszerrel határoztuk meg. A polifenolok kromatográfiás elválasztását és azonosítását nagynyomású folyadékkromatográfiával és csatolt hármass kvadrupól/lineáris ioncsapda tömegspektrométerrel végeztük el. Az antibakteriális vizsgálatokhoz *Staphylococcus aureus* és *Escherichia coli* törzseket alkalmaztunk. A két faj toboz kivonataiból összesen 53 polifenolos vegyületet azonosítottunk. Megállapítottuk, hogy a lucfenyő toboz extraktumokban a piceatannol-O-hexozid és a kumársav-származékok a legerősebb antioxidánsok, míg a kanadai hemlokfenyő toboz extraktumokban a kempferol-glikozidok. A tobozkivonatok a *Staphylococcus aureus* törzsekkel szemben erős antimikrobás hatást mutattak, azonban az *Escherichia coli* törzsekkel szemben gátló hatást nem figyeltünk meg.

1. Robbins, R.J. Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2866–2887.

2. Dedrie, M.; Jacquet, N.; Bombeck, P.L. Hébert, J. Oak barks as raw materials for the extraction of polyphenols for the chemical and pharmaceutical sectors: a regional case study. *Ind. Crop. Prod.* **2015**, *70*, 316–321.

3. Bouras, M.; Grimi, N.; Bals, O.; Vorobiev, E. Impact of pulsed electric fields on polyphenols extraction from Norway spruce bark. *Ind. Crop. Prod.* **2016**, *80*, 50–58.

4. Pietarinen, S.P., Willför, S.M., Ahotupa, M.O., Hemming, J.E., Holmbom, B.R. Knotwood and bark extracts: strong antioxidants from waste materials. *J. Wood Sci.* **2006**, *52*, 436–444.

5. Hofmann, T.; Visi-Rajczi, E.; Albert, L. Antioxidant properties assessment of the cones of conifers through the combined evaluation of multiple antioxidant assays. *Ind. Crop. Prod.* **2020**, *145*, 111935.

6. Benzie, I.F.F.; Strain, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. *Anal. Biochem.* **1996**, *239*, 70–76.

7. Singleton, V.L.; Rossi, J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolibdic-phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enology Vitic.* **1965**, *161*, 144–158.

Résztevők Listája

András Csaba

Sapientia Erdélyi Magyar
Tudományegyetem

Ágoston Henrietta

Szegedi Tudományegyetem

Bacsa Ildikó

Richter Gedeon Nyrt.

Baji Ádám

EUROAPI Hungary Kft.

Balogh Álex Kálmán

Debreceni Egyetem

Balogh Tamás

Inno-Comp Kft

Baróthi Ádám

BioBlocks Magyarország Kft

Bátori Sándor

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves
Kémia és Technológia Tanszék

Bede Fanni

PTE TTK Kémiai Intézet

Bege Miklós

DE GYTK Gyógyszerészi Kémiai
Tanszék

Biró Krisztián

Servier KutatóIntézet

Bodnár Tamás

Teva Gyógyszergyár Zrt

Bohus Marcell

Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem

Bordás Viktor

Mol Nyrt.

Böddi Katalin

Pécsi Tudományegyetem

Bölcskei Hedvig

Budapesti Műszaki Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék

Bradács Orsolya

Mettler-Toledo Kereskedelmi Kft.

Buchholcz Balázs

InnoStudio Zrt

Budai Andrea LAB

Services Kft.

Czenke Zoltán

Debreceni Egyetem

Czett Dalma

Pécsi Tudományegyetem

Csámpai Antal

ELTE Szerves Kémiai Tanszék

Császár Zsófia

Pannon Egyetem

Cser Zoltán

Richter Gedeon Nyrt.

Csomay Eszter

Debreceni Egyetem

Csorba Noémi

ELKH TTK Gyógyszerkémiai
Kutatócsoport

Csutorás Csaba

Eszterházy Károly Katolikus Egyetem

Darvas Ferenc

InnoStudio Zrt

Deli József

Pécsi Tudományegyetem

Demeter Fruzsina

Debreceni Egyetem

Dombrády Zsolt

EUROAPI Hungary Kft.

Dominkó Emese
Soproni Egyetem

Door Árpád
Anton Paar Hungary Kft.

Dormán György
InnoStudio Zrt.

Dubrovay Zsófia
Richter Gedeon Nyrt.

Farkas Viktor
UNICAM Magyarország Kft.

Farkasné Juhász Borbála
Richter Gedeon Nyrt.

Fazekas János
EUROAPI Hungary Kft.

Fábián Balázs
BioBlocks Magyarország Kft

Fecske Dóra
Természettudományi Kutatóközpont,
Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
Polimer Kémiai Kutatócsoport

Fersch Dávid László
MOL Magyar Olaj- és Gázipari Nyrt.

Fodor Sándor
Richter Gedeon Nyrt.

Fülöp Zsolt
Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem

Gajáry Antal
Chinoin - nyugdíjas

Gál Dalma
Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem

Gerencsér János
SOLVO Biotechnológiai Zrt.

Gombkötő János
G & G Instruments Kft.

Greiner István
Richter Gedeon Nyrt.

Gyárfás Lilla Vivien
EUROAPI Hungary Kft.

Gyergyószegi Zsófia
EUROAPI Hungary Kft.

Györke Gábor
Egis Gyógyszergyár Zrt.

Gyuricza Barbara
DE ÁOK Orvosi Képző Intézet
Nukleáris Medicina Tanszék

Harsági Nikolett
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi
Egyetem, EUROAPI Hungary Kft.

Hartman Róbert
Teva Gyógyszergyár Zrt.

Havas Zsuzsanna
Inno-Comp Kft.

Heizer Bálint
Anton Paar Hungary Kft.

Herczeg Mihály
Debreceni Egyetem

Hergert Tamás
Thalesnano Zrt.

Hévizi Gábor
EUROAPI Hungary Kft.

Hilt Bendegúz
G & G Instruments Kft.

Hlogyik Tamás
Szegedi Tudományegyetem

Homen Attila
Mettler-Toledo Kereskedelmi Kft.

Homolya Ágnes
Debreceni Egyetem

Hortobágyi Irén

EUROAPI Hungary Kft.

Horváth Gábor

MOL Nyrt.

Huszár Csaba

Chinoín - nyugdíjas

Huszár BiankaBudapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem**Huszthy Péter**Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék**Isbera Mostafa**PTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai
Intézet**Ispán Dávid**

Pannon Egyetem

Jedlőczki Ivett

Debreceni Egyetem

Jóni Viktor

Anton Paar Hungary Kft.

József János

Debreceni Egyetem

Juhász László

Debreceni Egyetem

Juhászné Tóth Éva

Debreceni Egyetem

Kacsir István

Debreceni Egyetem

Kajtár Mihály

Debreceni Egyetem

Kardos Zsuzsanna

EUROAPI Hungary Kft.

Kádár Mihály Ferenc

EUROAPI Hungary Kft.

Kálai TamásPTE GYTK Szerves és Gyógyszerkémiai
Intézet**Kánya Nándor**

ThalesNano Zrt.

Keglevich GyörgyBudapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék**Kelemen Zsolt**BME Szervetlen és Analitikai Kémia
Tanszék**Kerényi Andrea**

EUROAPI Hungary Kft.

Kerti Gábor

Teva Gyógyszergyár Zrt

Kertiné Ferenczi Renáta

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Kicsák MátéDebreceni Egyetem TTK Szerves Kémiai
Tanszék**Király Sándor Balázs**

Debreceni Egyetem

Kiss KrisztinaBudapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék**Kokavecz László**

Anton Paar Hungary Kft.

Kondor Zoltán

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Kóti JánosRichter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutatási
Osztály**Kurtán Tibor**

Debreceni Egyetem

Lőrincz Eszter

Debreceni Egyetem
Gyógyszerésztudományi Kar

Magyarné Farkas Boglárka

Soproni Egyetem

Makovi Zoltán

EUROAPI Hungary Kft.

Mándi Attila

Debreceni Egyetem

Mernyák Erzsébet

Szegedi Tudományegyetem

Mezei Gábor

Inno-Comp Kft.

Mező Gábor

ELTE TTK Kémiai Intézet

Mikula Gergő János

MOL Nyrt.

Molnár Miklós

EUROAPI Hungary Kft.

Molnárné Samu Erika

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Murányi Zoltán

Eszterházy Károly Katolikus Egyetem

Nagy Gréta

EUROAPI Hungary Kft.

Novodárszki Gyula

Természettudományi Kutatóközpont,
Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
Megújuló Energia Kutatócsoport

Nycz Jacek

Institute of Chemistry, University of
Silesia in Katowice

Orosz János Máté

Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem

Páhi András

Richter Gedeon Nyrt.

Péczka Nikolett

ELKH TTK Gyógyszerkémiai
Kutatócsoport

Peleskei Zsófia

Debreceni Egyetem

Perczel András

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Petróczi Ferenc Dániel

Debreceni Egyetem

Petróczy Anna

Természettudományi Kutatóközpont

Pollák Bence

Servier Kutatóintézet Zrt.

Pótáriné Juhász Zsuzsa

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Puskás István

Cyclolab Ltd

Racman Keith

Mettler-Toledo Kereskedelmi Kft.

Rávai Bettina

Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék

Regényi Zsolt

EUROAPI Hungary Kft.

Resch Vivien

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi
Vegytani Intézet

Rétfalvi Tamás

Soproni Egyetem

Rimóczi Aliz

Debreceni Egyetem

Ritz Imola

EUROAPI Hungary Kft.

Sarus-Kis Adél

EUROAPI Hungary Kft.

Schindler József

Synthesis Brewing Kft.

Sebők Ferenc

Richter Gedeon Nyrt.

Skodáné Földes Rita

Pannon Egyetem

Soosné Kovács Eszter

EUROAPI Hungary Kft.

Suba Péter

MOL Nyrt.

Swoboda Daniel

University of Silesia in Katowice

Szabó Kármén

Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék

Szakács Tibor

ABL&E-JASCO Magyarország Kft.

Szakács Bence

Debreceni Egyetem

Szalai Zsuzsanna

Budapesti Műszaki és
Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves
Kémia és Technológia Tanszék

Szárász Sándor

UNICAM Magyarország Kft.

Szarvas Edit

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Szatmári István

Szegedi Tudományegyetem,
Gyógyszerkémiai Intézet

Szele Boglárka

Pannon Egyetem

Szikszai Róbert

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Szokol Zsuzsanna

EGIS Gyógyszergyár Zrt.

Takács Attila

LAB Services Kft.

Tamás-Henyecz Réka

EUROAPI Hungary Kft.

Tamási Zita

Szegedi Tudományegyetem

Tatai János

Servier Kutatóintézet

Timári István

Debreceni Egyetem TTK Szerves Kémiai
Tanszék

Tóth Gábor

SZTE SZAOK Orvosi Vegytani Intézet

Tóth-Várady Balázs

Debreceni Egyetem

Vajnai Zsolt

UNICAM Magyarország Kft.

Vajóczki Virág

EUROAPI Hungary Kft.

Váradi Márk

Pannon Egyetem

Varga Emese

Richter Gedeon Nyrt.

Varga Flóra

Debreceni Egyetem

Varga Petra Regina

BME VBK SzKT

Vida Károly

Mettler-Toledo Kereskedelmi Kft.

Visiné Rajczi Eszter

Soproni Egyetem



Díszterem



Kápolna terem

METTLER TOLEDO

Megbízható laboratóriumi mérlegek és analitikai eszközök a vezető svájci gyártótól

A METTLER TOLEDO egy globálisan piacvezető vállalat, amely precíziós műszereket gyárt és forgalmaz laboratóriumi felhasználásra és gyártási folyamatokhoz. Világszerte közel 18 ezer munkatárssal, Magyarországon pedig 40 fővel járunk hozzá partnereink sikeréhez.

Itthon értékesített műszereinkre teljes körű szerviz- és applikációs támogatást biztosítunk, illetve rendszeresen tartunk kihelyezett Helyes Mérési Gyakorlat oktatásokat (tömegmérés, pH, stb).

Elérhetőségeink:

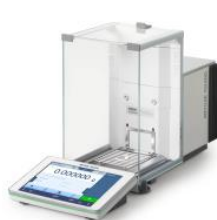
Email: labor@mt.com

Telefon: +36 1 288 4040

www.mt.com

Laboratóriumi készülékeink:

- Mikro-, analitikai és precíziós mérlegek
- Automata titrátorok (általános és Karl Fischer)
- pH-, oldottoxigén- és vezetőképesség-mérők
- Termoanalitikai rendszerek (DSC, TGA, TMA, DMA, Hot-stage mikroszkópia)
- Automatizált kémiai megoldások adatgazdag kutatási és fejlesztési kísérletekhez
 - párhuzamos szintézis munkaállomás és laborreaktorok
 - in-situ FTIR rendszer,
 - in-situ Raman rendszer,
 - in-situ szemcseméret és szemcseeloszlás vizsgáló rendszerek,
 - in-situ kamerarendszer
 - felügyelet nélküli automatikus mintavételezési megoldások
- UV/VIS spektrofotométerek
- Egy- és többcsatornás pipetták



METTLER TOLEDO



The leading small molecules API company

We provide a large range of API solutions addressing multiple therapeutic areas:
Originator and generic products through our dedicated core platforms ●●●

Corticoids & Hormones

Vitamin B12

Opiates & controlled substances

Prostaglandins

Anti-infectives

Other small and complex molecules

●●● and innovative medicines through our CDMO activities

CDMO core platforms

- Oligonucleotides and Peptides including RNA medicine
- Small molecules custom synthesis including Highly Potent molecules & Cytotoxics payload for ADC
- Small molecules produced by microbial fermentation
- Particle engineering by spray drying and micronization
- Drug delivery solutions
- Steroids & hormones
- Opiates & controlled substances
- Prostaglandins

CDMO services

- Custom process development
- APIs for clinical development and supply
- Commercial supply
- Regulatory support



~ 200 APIs
in portfolio



~ 3 350
employees



Including ~330 people
in R&D

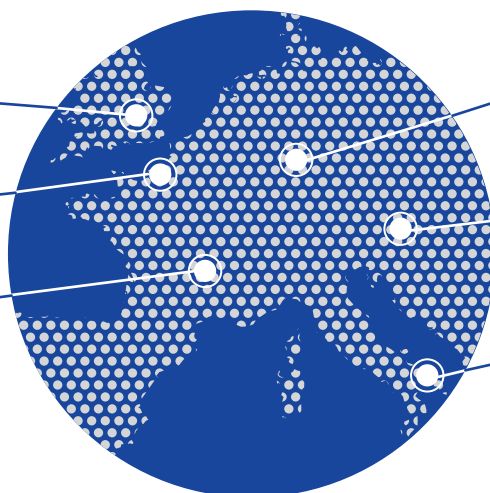


150 years of experience
in the API market

Haverhill
Flow chemistry and Spray Drying

Elbeuf
Fermentation and Vitamin B12

Vertolaye
API, Corticosteroids
Micronization and solid chemistry



Frankfurt
API, Development and
Oligonucleotides and Peptides

Budapest
API, Development and
Prostaglandins

Brindisi
API, Anti-infectives,
Chemistry and Biochemistry