

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

128. ÉVFOLYAM, 2022

2

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 128. évfolyam, 2. szám 49-104. oldal, 2022

Útmutatás szerzőknek

A Magyar Kémiai Folyóirat fő feladata egyrészt a magyar kémiai szaknyelv folyamatos ápolása, s a kémiai tudomány fejlődéséhez, az aktuális tudományos újdonságokhoz alkalmazása, egyidejűleg a minél teljesebb körű szakmai információ-csere késedelem nélkül biztosítása, s az, hogy magas szakmai színvonalon tegye hozzáférhetővé az érdeklődők számára a hazai és külföldön élő magyar kémikusok kiemelkedő tudományos kutatási eredményeit, sikereit és mutassa be a kémiai tudományok világszerte bekövetkező fejlődését, változását, a kémia legfrissebb vívmányait, alkalmazásait, az érdeklődés gyújtópontjába kerülő területeit, másrészt, hogy segítséget nyújtson következő kémikus nemzedékeknek a kémiai tudomány anyanyelven való megismeréséhez, a kémiai ismeretek, fogalmak szakmailag helyes és pontos magyar nyelvű kifejezéseinek megtanulásához.

A Magyar Kémiai Folyóirat negyedévenként jelenik meg. Eredeti magyar nyelvű közleményeket – az alább megadott, szigorúan korlátozott terjedelemben, a nemzetközi tudományos folyóiratok átlagos színvonalát elérő munkák esetén – jelentet meg, előnybe részesítve fiatal kutatók első önálló közleményeit. Összefoglaló cikkeket közül (felkérés alapján) hazai kiemelkedő teljesítményű kutatóműhelyek hosszabb idő alatt elért eredményeiről, hazai nemzetközi konferenciákról, a nemzetközi érdeklődés gyújtópontjába került kutatási területekről, bemutatva a friss eredményeket, fejlődési irányokat, s ha van, a hazai hozzájárulást, külföldön élő, sikeres magyar származású vegyész-kutatók munkájáról, a szomszédos országokban, határainkon kívül működő magyar kémikusok közéletre érdemes tudományos eredményeiről. Helyet kapnak a folyóiratban könyvismertetések, kémiai és rokontárgyú kiadványokról. Külön rovatként közli a korábban már a Magyar Kémiai Folyóirat-ba beolvadt Kémiai Közlemények profiljából átvéve akadémiai székfoglalók, MTA doktora címért megvédett értekezések és PhD-dolgozatok összefoglalóit és akadémiai fórumokon elhangzott egyes előadások rövidített változatát. Idegen nyelven már közlött cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedeleme megváltása ellenében fogad el.

Az egyes közlemény-fajták térítésmentesen, szerkesztőbizottsági hozzájárulás nélkül kitölthető terjedelme (nyomtatott oldalak):

1. Összefoglaló közlemények a) jelentős, aktuális kutatási terület legújabb nemzetközi eredményeiről: max. 8 + 1 oldal angol nyelvű kivonat, b) kiemelkedő hazai kutatóhelyek újabb eredményeiről, ill. c) külföldön alkotó magyar származású kiemelkedő elismertségű kutatók munkásságáról: max. 6 + 1 oldal angol nyelvű kivonat.
2. Eredeti közlemények: új tudományos eredményeket bemutató, lektorált magyar nyelvű közlemények: max. 4 + 1 oldal angol nyelvű kivonat. Előnyt élveznek fiatal kutatók (pl. kiemelkedő PhD értekezések összefoglalója) és határon túli magyar kutatók munkái.
3. A „Kémiai Közlemények” rovatban a) Akadémiai székfoglaló előadások rövidítve és b) MTA Doktora védések anyagának összefoglalói: max. 4-4, továbbá c) a Szerk. Bizottság, vagy az MTA Kémiai Tud. Osztálya által kiválasztott és az Osztály szervezésében elhangzott előadás összefoglalója: max. 2 oldal + féloldalas angol nyelvű kivonat.
4. Könyvismertetés: max. fél oldal.

A megadott maximális terjedelemtúllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A papír-alakú bírálatokat a következő címre kérjük eljuttatni: 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szerves Kémia Csoport, Huszthy Péter szerkesztő.

Az ELTE címet (ebben a formában: Magyar Kémiai Folyóirat, főszerkesztő, c/o ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, 1528 Budapest 112., Pf. 32.) csak akkor használják, ha kimondottan a főszerkesztőnek szóló levélről van szó (pl. reklamáció – mondjuk elfogult bírálat, plágium, etc. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

Színes ábrákat csak fekete-fehér formában tudunk megjelentetni. Az emiatt bekövetkező esetleges információvesztés elkerülésére kérjük, hogy a szerzők ezt a körülményt tartsák szem előtt.

A képleteket és ábrákat külön file-ban is, vagy csak így kérjük csatolni a közlésre beküldött kéziratokhoz.

A levelező szerző elérhetőségét (telefon, fax, e-mail cím) kérjük a név lábjegyzeteként megadni.

Az angol nyelvű összefoglalót nem abstract formában, hanem bő kivonatként (legalább 3/4 nyomtatott oldal terjedelemben) kérjük csatolni.

Kérjük, hogy a tartalomjegyzékhez a szerzők adják meg közleményük angol címét.

A kézirat elkészítését segítő mintafajlt, valamint a részletes formai követelményeket a folyóirat honlapján találja meg:

<http://www.mkf.mke.org.hu>

Magyar Kémiai Folyóirat

HUNGARIAN JOURNAL OF CHEMISTRY

és

MTA Kémiai Közlemények

A Magyar Kémikusok Egyesületének lapja

Megindította Than Károly 1895-ben

Főszerkesztő: Sohár Pál**A szerkesztőbizottság tagjai:**Baranyai András, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Szakonyi Zsolt, Szilágyi László**Szerkesztő:** Huszthy Péter**A 2022/2 szám vendégszerkesztője:** Perjési Pál**Technikai szerkesztő:** Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

Perjési Pál: Bevezető a Pécsi Tudományegyetemen folyó újabb kutatások néhány eredményének bemutatásához 50

KÖZLEMÉNYEK

Rozmer Zsuzsanna, Kenari Fatemeh, Tyukodi Levente, Kulcsár Győző, Huber Imre és Perjési Pál: A PTE GyTK Gyógyszerészi Kémiai Intézetben folyó kutatásokról I. Szerkezet-reaktivitás és szerkezet-hatás vizsgálatok 53

Szabó Rebeka és Lente Gábor: Matematikai reakciókinetika: a paritásviolációs energiától a nanorészecske-növekedésig 60

Bognár Balázs, Lemli Beáta, Körösi László, Ameen Mohamed Hiba, Derdák Diána, Isbera Mostafa, Preisz Zsolt, Úr Györgyi, P. Sár Cecília, Kunsági-Máté Sándor, Kálai Tamás: Szemelvények a PTE GyTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetének újabb (2013-2021) kutatási eredményeiből 68

Meiszterics Zoltán, Kiss András, Filotás Dániel, Asserghine Abdelilah, Nagy Livia és Nagy Géza: Páztázó Elektrokémiai Mikroszkópiás (PEKM) módszer fejlesztése és alkalmazása korróziós folyamatok tanulmányozására 79

Agócs Attila, Deli József, Márk László és ifj. Gallyas Ferenc: Szemelvények a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetében folyó tudományos kutatásokról 86

Lóránd Tamás és Perjési Pál: Heterociklusos vegyületek szintézise a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Kémiai Intézetében 92

CONTENT

Pál Perjési: Introduction to some of the recent results of the research at the University of Pécs 50

PAPERS

Zsuzsanna Rozmer, Fatemeh Kenari, Levente Tyukodi, Győző Kulcsár, Imre Huber and Pál Perjési: Excerpts from research results at the Institute of Pharmaceutical Chemistry of University of Pécs I. Structure-reactivity and structure-activity studies 53

Rebeka Szabó and Gábor Lente: Mathematical reaction kinetics: from the parity-violating energy difference to nanoparticle growth 60

Balázs Bognár, Beáta Lemli, László Körösi, Mohamed Hiba Ameen, Diána Derdák, Mostafa Isbera, Zsolt Preisz, Györgyi Úr, Cecília P. Sár, Sándor Kunsági-Máté, Tamás Kálai: Some results from Institute of Organic and Medicinal Chemistry at University of Pécs between 2013-2021. 68

Zoltán Meiszterics, András Kiss, Dániel Filotás, Abdelilah Asserghine, Livia Nagy and Géza Nagy: Development of scanning electrochemical microscopy (SECM) method for application in corrosion studies 79

Attila Agócs, József Deli, László Márk and Ferenc Gallyas Jr.: Excerpts from the scientific research carried out at the Institute of Biochemistry and Medical Chemistry of the University of Pécs 86

Tamás Lóránd and Pál Perjési: Synthesis of heterocyclic compounds at the Institute of Medicinal Chemistry of the University of Pécs 92

Bevezető a Pécsi Tudományegyetemen folyó újabb kutatások néhány eredményének bemutatásához

PERJÉSI Pál*

*Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémiai Intézet,
Rókus utca 2., 7624 Pécs, Magyarország*

Bevezetés

A Pécsi Tudományegyetem (PTE) elődjét, az első magyar egyetemet, Nagy Lajos Király alapította 1367-ben. Az egyetem 2017-ben ünnepelte elődje megalakulásának 650. évfordulóját. Az eltelt időszak legfontosabb eseményeiről a PTE honlapjáról kaphat információt az érdeklődő olvasó.¹ Az egyetemen folyó kémiai kutatások történetéről, az egyetemi intézetek kutatási területeiről és legfontosabb eredményeiről *Deli József* és *Kollár László* adott részletes tájékoztatót e lap hasábjain 2013-ban.²

A 2013-óta eltelt időszak jelen bevezető szempontjából legfontosabb történéseit a PTE kutatóegyetemmé minősítése (2013) valamint a Gyógyszerésztudományi Kar (GYTK) megalapítása jelentette.¹ Jelen rövid bevezető néhány – e számban megjelenő - közleményen keresztül igyekszik röviden bemutatni az egyetemen folyó kémiai természetű kutatások egy-egy területét. E bevezetőnek természetesen nem célja, hogy a Pécsi Tudományegyetemen folyó kémiai kutatások teljes spektrumát bemutassa. A bemutatás a nem-biokémiai kutatási területekre koncentrálnak, elsősorban a felhívásra beérkezett közlemények alapján.

PTE Általános Orvostudományi Kar (ÁOK)

A Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem Pozsonyból Pécsre történő áttelepülését megalapozó nemzetgyűlési határozatot (1921) követően, megalakult egyetem Kémiai Intézete 1922-ben jött létre. Az intézet 1923-ban kezdte meg működését az egyetem orvosi karán. Alapító igazgatójának, *Zechmeister Lászlónak* a karotinoidok területén folytatott kutatásai nemzetközi hírnevet szereztek magának és a területen az elkövetkező években dolgozó kutatóknak (*Cholnoky László, Szabolcs József, Tóth Gyula, Molnár Péter, Deli József*). A karotinoidokkal kapcsolatos kutatások jelenleg is folyamatban vannak az intézetben, ami a 2002 évtől kezdődően – az intézetnek az Orvosi Biokémiai Intézettel történt fúzióját követően – Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet néven folytatja működését. Az új szervezetben a karotinoid-kutatás az Orvosi Kémiai Tanszéken belül (tanszékvezető *Agócs Attila*) folyik.³ Az intézet – elsősorban *Sümei Balázs* eredményes kutatásai és pályázati aktivitásának eredményeképpen – fejlett NMR (vezető *Berente Zoltán*) és tömegspektrometriai laboratóriumokkal

(vezető *Márk László*) rendelkezik.³ Az intézetben folyó karotinoid és tömegspektrometriai kutatások eredményeiről *ifj. Gallyas Ferenc* és munkatársai közleményei adnak betekintést. Az 1970-es években *Szabó Dezső* intézetigazgató vezetésével heterociklusos munkacsoport alakult. Az e téren folytatott kutatások eredményeiről a ma már megszűnt csoport két korábbi tagja (*Lóránd Tamás és Perjési Pál*) számol be.

A PTE ÁOK másik, hagyományos kémiai kutatásokkal foglalkozó intézete a Bioanalitikai Intézet. Az intézet az 1969-ben megalakult Központi Laboratórium kettéválását követően *Kilár Ferenc* irányításával alakította ki jelenlegi kutatási profilját, amit az intézet jelenlegi igazgatója *Felinger Attila* akadémikus is megtartott és azt elválasztás-technikai módszerfejlesztési területekkel szélesítette. Jelenleg az intézet kutatási területei a biomatematika, a fehérjeszerkezet-kutatás, a mágneses magrezonancia-módszerek alkalmazása és a modern elválasztás-technikai módszerek fejlesztése témakörökhöz csoportosíthatók.⁴

A PTE ÁOK intézeteiben, illetve klinikáin folyó biokémiai kutatások mellett, megemlítené az Igazságügyi Orvostani Intézetben (igazgató *Simon Gábor*), valamint a Klinikai Centrum Laboratóriumi Medicina Intézetben (igazgató *Miseta Attila*, a PTE rektora) folyó bioanalitikai és diagnosztikai kutatások eredményei.^{5,6}

PTE Természettudományi Kar (TTK)

A PTE Természettudományi Kar elődjének az 1948-ban alapított Állami Pedagógia Főiskola tekinthető, ami 1962-ben felvette a Pécsi Tanárképző Főiskola nevet. A Kémia Tanszék megszervezése, illetve az oktatás feltételeinek megteremtése *Korcsmáros Iván* nevéhez fűződik. Őt *Varga Zoltán* majd *Marek Nándor* követte a tanszék élén. Az 1990-1996 közötti időszakban, folyamatos átalakulások és fejlődés eredményeképpen, kialakult a TTK Kémiai Intézetének jelenlegihez hasonló – három tanszékéből és egy csoportból álló – intézeti struktúrája.² Az intézetet jelenleg három tanszék (és egy külső tanszék) alkotja; az Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék (igazgató *Felinger Attila*, akadémikus), a Fizikai Kémia és Anyagtudomány Tanszék (igazgató *Lente Gábor*), valamint az Általános és Szeretlen Kémia Tanszék (igazgató *Kollár László* akadémikus).

* Tel.: +36 72 503 626; e-mail: pal.perjesi@gytk.pte.hu.

mikus). A szerves kémia oktatása a GYTK keretében történik. Ugyancsak az intézethez tartozik az Alkalmazott Molekuláris Tudományok Külső Tanszék.

Az Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék kutatási területei a modern elválasztás-technikai módszerek fejlesztése, a környezeti kémiai alkalmazások, és a bioanalitika alkalmazása témakörökhöz tartoznak. A Tanszék oktatási feladatait az ÁOK Bioanalitikai Intézettel együttműködve látja el. A *Felinger Attila* akadémikus és *Kilár Ferenc* által vezetett kutatócsoportok munkássága széles nemzetközi elismertséget aratott. A rendelkezésre álló nagyműszerekkel nemzetközi szintű oktatási és kutatási feladatokat lát el európai és hazai konzorciumokban és pályázatokban.⁷

A Fizikai Kémia és Anyagtudomány Tanszék (2021-ig Általános és Fizikai Kémia Tanszék) kutatási területei az elektrokémia, az optikai szenzorok, a matematikai reakciókinetika, valamint a fotokémia témaköröket foglalja magában. A Tanszéken folyó elektrokémiai kutatások legfrissebb eredményeit *Nagy Géza* és munkatársai, míg a matematikai reakciókinetika területén folytatott vizsgálatokét *Lente Gábor* és munkatársai közleménye mutatja be.⁸

Az Általános és Szervetlen Kémia Tanszék kutatómunkája átmenetifém-komplexek szintézisére, jellemzésére, katalitikus (szintetikus) alkalmazására, valamint szervetlen kémiai reakciók kinetikai vizsgálatára terjed ki. A *Kollár László* akadémikus által vezetett kutatócsoport nemzetközileg elismert eredményeket ért el, mind az átmenetifém-komplexek jelenlétében lejátszódó homogén-katalitikus folyamatok vizsgálata, mind számos biológiai fontosságú vegyület szintézise területén.⁹

PTE Gyógyszerésztudományi Kar (GYTK)

A pécsi gyógyszerészképzés 2000 szeptemberében kezdődött a PTE ÁOK oktatási tevékenysége keretében. Az önálló Gyógyszerésztudományi Kar 2016. január 1-én kezdte meg működését. A Karnak jelenleg nyolc intézete van, melyek közül a Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézetben, a Farmakognóziák Intézetben, a Gyógyszerhatástani Tanszéken, a Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetben, valamint a Gyógyszerészi Kémiai Intézetben folynak nem-bio-kémiai természetű kémiai és fizikai-kémiai kutatások.

A gyógyszerészképzés 2000. évi indulását követően az első szakintézetek (Gyógyszertechnológia és Biofarmáciai Intézet, Gyógyszerészeti Intézet, valamint Gyógyszerészi Kémiai Intézet) 2002. január 1-től kezdték meg működésüket. Az intézetek alapító igazgatói (*Dévay Attila*, *Botz Lajos* és *Perjési Pál*) indították el az intézetekben jelenleg is folyamatban lévő kutatásokat.

A Gyógyszertechnológiai és Biotechnológiai Intézet (igazgató *Pál Szilárd*) főbb kutatási területei a szilárd és fél-szilárd gyógyszerformák formulázása, a nanométeriű ko-kris-

tályok szintézise, és a kapott készítmények fizikai-kémiai és biofarmáciai szempontok alapján történő jellemzése.¹⁰

A Gyógyszerhatástani Tanszéken (igazgató *Pethő Gábor*) folyó kémiai természetű kutatások kiemelt területei az albumin-ligandum kölcsönhatások, valamint a natív és kémiailag módosított ciklodextrinek host-guest típusú kölcsönhatásainak vizsgálata.¹¹ A Farmakognóziák Intézetben (igazgató *Horváth Györgyi*) folyó kémiai kutatásokat¹² az intézet két korábbi vezetőjének, *Molnár Péternek* és *Deli Józsefnek*, a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet Orvosi Kémiai Tanszékének munkatársaival történő együttműködés keretében folyó karotinoid-kutatások eredményei mutatják.

A korábban a PTE ÁOK keretében működő Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet (igazgató *Kálai Tamás*) 2020-ban szervezetileg a Gyógyszerésztudományi Karhoz került. Az intézet jelenleg is folytatja az intézet korábbi igazgatója, *Hidég Kálmán* által megkezdett, a stabilis nitroxid szabad gyökök szintézise, átalakításai és alkalmazásai területén végzett kutatásokat. Ugyanakkor, az intézet kutatási köre kibővült anyagtudományi kutatásokkal is.¹³ A két területen folytatott kutatások legfrissebb eredményit *Kálai Tamás* és munkatársai közleménye mutatja be.

A Gyógyszerészi Kémiai Intézet (igazgató *Rozmer Zsuzsanna*) 2002. évi megalakulását követően 2004 szeptemberében költözött be jelenlegi helyére, ahol a laboratóriumok felszerelését követően megkezdődött a kutatómunka. Az intézet kutatómunkája folytatása *Perjési Pál* által a kalkonok és gyűrűs kalkon analógok területén korábban (a PTE AOK Orvosi Kémiai Intézetben) megkezdett szintetikus és biológiai (daganatellenes, sejtciklus moduláló hatások) vizsgálatainak. A későbbi évek során ez a terület kibővült a testidegen anyagok (pl. kalkonok, kapszaicinoidok, nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) *in vitro* és *in vivo* metabolikus átalakulásainak vizsgálatával, valamint a vizsgálatokhoz szükséges analitikai (HPL-UV-Vis, HPLC-MS) módszerek fejlesztésével.¹⁴ Az előbbi tématerületen folytatott kutatások eredményeit a szerző és munkatársainak közleménye mutatja be.

PTE Szentágothai János Kutatóközpont (SZKK)

A 2012-ben átadott Szentágothai János Kutatóközpont keretein belül két kémiai jellegű kutatócsoport működik.¹⁵ A Környezeti Analitikai és Geoanalitikai Kutatócsoport (vezetők *Kilár Ferenc* és *Felinger Attila*) kutatási területe közé tartozik a folyadék- és gázkromatográfia, a kapilláris és mikrochip elektroforézis, a tömegspektrometria, és a környezetszennyező anyagok és mikroorganizmusok kölcsönhatásának tanulmányozása.

A Zöldkémiai Kutatócsoport (vezető *Kollár László*) kutatási területe olyan dendrimerek kifejlesztésére irányul, amelyek a gyógyszerhatóanyagok „becsomagolása” után azok jobb célba juttatását eredményezik.

Hivatkozások

1. <https://pte.hu/hu/egyetemunk/egyetemunk-tortenete>
2. Deli, J.; Kollár, L.. *Magy. Kém.Foly.* 2013, 119, 75-79.
3. <https://aok.pte.hu/hu/egyseg/20/munkatarsak>
4. <https://aok.pte.hu/hu/egyseg/160>
5. <https://aok.pte.hu/hu/egyseg/110/kutatas>
6. <https://aok.pte.hu/hu/egyseg/140>
7. <http://kemia.ttk.pte.hu/analitika>
8. <http://kemia.ttk.pte.hu/fizkem>
9. <http://kemia.ttk.pte.hu/szervetlen>
10. <http://gytk.pte.hu/hu/egyseg/kutatas/1620>
11. <http://gytk.pte.hu/hu/egyseg/kutatas/3016>
12. <http://gytk.pte.hu/hu/egyseg/kutatas/1640>
13. <http://gytk.pte.hu/hu/egyseg/kutatas/240>
14. <http://gytk.pte.hu/hu/egyseg/kutatas/1610>
15. <https://szkk.pte.hu/>

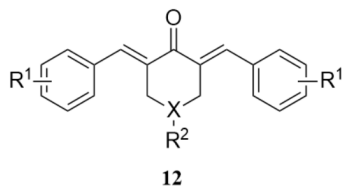
Introduction to some of the recent results of the research at the University of Pécs

József Deli and László Kollár provided detailed information on the history of chemical research, the research areas, and the most important results of the institutes of the University of Pécs in the columns of this journal in 2013. As a continuation of this previous communication, this paper gives a short review of the present-day institutional structure and research activities of the chemistry (but not biochemistry)-related institutes of the Faculties of Medicine, Science, and Pharmacy and the János Szentagothai Research Center of the UP.

Thus, the contribution describes a short description of the leading research fields and the names of the leaders of the respective areas of the institutes/departments as follows. Faculty of Medicine:

Institute of Biochemical and Medical Chemistry, Institute of Biomedical Analysis, Institute of Forensic Medicine, and Institute of Medical Laboratory.; Faculty of Sciences: Department of Analytical and Environmental Chemistry, Department of Physical Chemistry and Materials Science, and Department of General and Inorganic Chemistry.; Faculty of Pharmacy: Institute of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Institute of Pharmacognosy, Department of Pharmacology, Institute of Organic and Pharmacological Chemistry, and Institute of Pharmaceutical Chemistry. Furthermore, the research activities of the two chemistry-related research groups of the János Szentagothai Research Center are also briefly introduced.

lógjait, valamint azoknak a központi gyűrű 4-es helyzetében szubsztituált származékait szintetizáltuk (3. Ábra). A vegyületek enon molekularészei a C5-kurkumin analógok esetében is (*E*)-geometriájú *s*-cisz konfigurációjú származékok voltak.⁹⁻¹¹



12

3. Ábra. A szintetizált C5-kurkuminoid analógok szerkezete.

A természetes kalkonok és C5-kurkuminoidok karbociklusos és heterociklusos analógjainak szintézise lehetőséget biztosított az (a) aromás-szubsztitúció (R^1), (b) a gyűrűtagszám, valamint (c) a központi gyűrű szubsztituensei (R^2) változásainak a vegyületek biológiai aktivitásaira, valamint néhány, azokat befolyásoló fizikai-kémiai tulajdonságára gyakorolt hatásainak vizsgálatára.

2.2. Kalkonok, gyűrűs kalkonanalógok UV és NMR vizsgálata

A vegyületek biológiai hatásai a vegyületek kovalens és nem-kovalens kölcsönhatásain alapulnak. A kovalens kölcsönhatások biológiailag legfontosabb típusait az (a) enon rendszer kén-nukleofilekkel lejátszódó (Michael-típusú) addíciós reakciói, valamint (b) az aromás gyűrűk és/vagy (elsősorban hidroxil) szubsztituenseinek elektrofil partnerekkel (pl. reaktív oxigén gyökökkel) lejátszódó reakciói képviselik.¹²⁻¹⁴

Mind a vegyületek reakcióit, mind nem-kovalens kölcsönhatásait befolyásolja a polaritás (polarizálhatóság), a térszerkezet (elsősorban a két aromás gyűrű egymáshoz viszonyított térállása), valamint nukleofil reagensekkel szemben mutatott reaktivitása. E három alapvető fizikai-kémiai tulajdonság együttes hatása vizsgálatának egyik lehetőségét képezi az aromás szubsztituenshatások tovaterjedésének spektroszkópiai módszerekkel történő vizsgálata. Korábbi IR és ¹³C NMR vizsgálataink során igazoltuk, hogy a B-gyűrű 4-, (1) illetve 4'-szubsztituensei (2-4) elektronikus hatásainak terjedése a konjugált rendszeren a nyítláncú (1) és az öttagú gyűrűs analógok (2) esetében a leghatékonyabb.¹⁵⁻¹⁷ Az aromás szubsztituenshatások eltérő hatásfokú tovaterjedése (és a vegyületek sztereokémiájának különbözősége) következtében az azonos 4-, illetve 4'-szubsztituált származékok enon molekularészeinek polaritása különböző. Ez a különbözőség többek között megjelenik a vegyületek tiol-reaktivitásában is. Elektronküldő szubsztituensek (pl. 4-N(CH₃)₂), vagy a karbociklusos B-gyűrű ferrocenil-szubsztituensre történő cseréje lecsökkentette (1), illetve megszüntette (7-11) a vegyületek tiol-reaktivitását.

A korábbi NMR vizsgálataink folytatásaként, az 1-4 alapvázal rendelkező, 4-, illetve 4'-helyzetben különbözőképpen szubsztituált származékok UV-spektrumainak oldószer- és szubsztituensfüggését vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy a vegyületek pozitív szolvatokromizmust mutatnak (1. Táblázat). A megfigyelt pozitív szolvatokromizmus összhangban van egy jelentős töltésátviteli (CT) jellegű átmenettel.^{18,19} E megfigyelés alapján következtetéseket tudunk levonni a vegyületek biológiai membránokkal, illetve makromolekulákkal kialakított nemkovalens kölcsönhatásai molekuláris környezetével kapcsolatban.

Szubsztituens	H	4-CH ₃	4-OCH ₃	4-N(CH ₃) ₂
Oldószer/Vegyület	1a	1b	1c	1d
TOLUOL	308,4	318,8	337,8	403,6
ACN	305,5	317,4	336,0	408,6
MeOH	309,2	320,8	342,0	420,2
DMSO	314,2	325,0	346,6	424,0

1. Táblázat. Az 1a-d 4-szubsztituált kalkonok UV-abszorpciós maximumainak oldószerfüggése.

2.3. Kalkonok és kalkonanalógok tiol-reaktivitásának vizsgálata

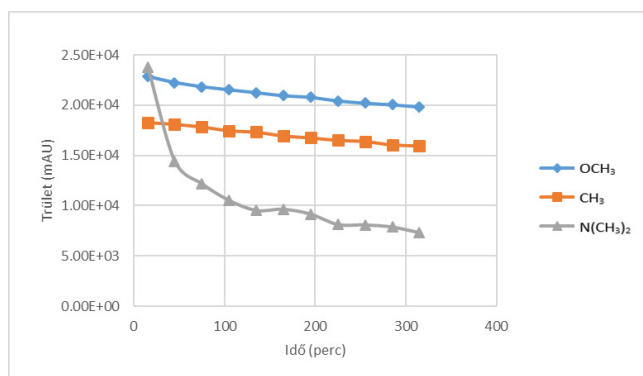
A kalkonok, gyűrűs kalkon analógok kén-nukleofilekkel lejátszódó reakcióinak vizsgálatai a vegyületek illetve debenzo analógjaik és ditiokarbaminsav, illetve N-szubsztituált ditiokarbaminsavak között lejátszódó reakcióinak vizsgálataival kezdődtek. A gyűrűs származékok adduktjainak sztereokémiai vizsgálatai azt mutatták, hogy az adduktok szerkezetét mind a kiindulási kalkonok gyűrűtagszáma, mind a reakcióközeg savassága befolyásolja.^{20,21} A keletkező nyítláncú adduktok gyűrűzárási reakcióit a keletkező biciklusos 4-hidroxi-1,3-tiazin-2-tion származékok kedvezményezett konformációja határozta meg.²⁰⁻²³

A kalkonokkal és gyűrűs kalkonszármazékokkal végzett saját és irodalmi vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a tiol-reaktivitás szerepet játszhat a vegyületek néhány biológiai hatásának (pl. gyulladáscsökkentő, daganatsejt citotoxikus hatás) kialakulásában.²⁴⁻²⁷ E megfigyelések alapján megvizsgáltuk néhány, különböző gyűrűtagszámú és aromás gyűrűin különbözőképpen szubsztituált vegyület redukált glutationnal (GSH) és N-acetilciszteinnel (NAC) lejátszódó reakciójának kinetikáját és sztereokémiáját. A kiválasztott vegyületek a biológiailag leghatékonyabb és a legkevésbé hatékony származékok voltak. A reakciók lejátszódását három különböző savasságú oldatban (pH 3,2, pH 6,3 és pH 8,0) HPLC-UV módszerrel követtük; modellezve a daganatos sejtek enyhén savas (pH 6,3) és az enzim-katalizált reakciók (pH 8,0) körülményeit, valamint megvizsgálva a protonált tiolok (pH 3,2) addícióját.

Az A-gyűrűn 3'- és 5'-helyzetben (dimetilamino)metilén-szubsztituált 4'-hidroxil-4-klór-kalkon és GSH savas közegben (pH 3,2) lejátszódó reakciójának HPLC-UV vizsgálata

lata során nem várt diasztereoselektivitást tapasztaltunk. A reagens-indukált diasztereoselektív Michael-addíció egy kalkon-GSH ionpároképződéssel magyaráztuk. Az ionpároképződés által meghatározott orientáció következtében a kén-nukleofil támadása csak a planáris enonrész *Re*- vagy *Si*-oldaláról történhet. GSH helyett N-acetilciszteint (NAC) alkalmazva, alacsonyabb diasztereoselektivitást észleltünk.²⁸ Ugyanakkor, a B-gyűrűn 4-es helyzetben metilszubsztituált kalkon (**1b**) és NAC erősen savas közegben lejátszódó reakciójában az A-gyűrűn szubsztituált származékhoz képest magasabb diasztereoselektivitás volt megfigyelhető.²⁹ Mindkét esetben a kevésbé poláros addukt keletkezett nagyobb mennyiségben. A magas diasztereoselektivitás magyarázatát jelenleg is vizsgáljuk.

A gyűrűs kalkonanalógok (**2-4**) hasonló reakcióinak vizsgálata és azok eredményeinek kiértékelése folyamatban van. A hattagú gyűrűs (**3**) 4'-CH₃-, 4'-OCH₃ és 4'-N(CH₃)₂ vegyületek etanolos oldatainak és 10-szeres molarányú GSH pH 6,3 kémhatású oldata között lejátszódó reakciók kalkon-koncentrációjának változásait a 4. Ábra mutatja be. Az adatok ez esetben – az **1** sorozatbeli analógokkal ellentétben – a 4'-N(CH₃)₂-származék koncentrációjának gyors csökkenését mutatta (4. Ábra). A várt adduktok szerkezetét HPLC-HRMS módszerrel igazoltuk.³⁰



4. Ábra. A 4'-CH₃-, 4'-OCH₃- és 4'-N(CH₃)₂-szubsztituált **3** származékok HPLC csúcsterületeinek változása a vegyületek és GSH (pH 6,3) 37 °C hőmérsékleten lejátszódó reakcióiban.

2.4. Kalkonok, gyűrűs kalkonanalógok és kurkuminoidok lipofilitásának vizsgálata

A kalkonok és a kalkonokkal rokon szerkezetű kurkuminoidok biológiai hatásainak másik alapvető mechanizmusa a vegyületek biológiai makromolekulákkal kialakított nem-kovalens kölcsönhatása. A kölcsönhatások kialakításában alapvető jelentőséggel bír a molekulák konformációja, polaritása, polarizálhatósága, szubsztituenseik fizikai-kémiai tulajdonságai, valamint a vegyületek lipofilitása.^{31,32}

A lipofilitás a biológiailag aktív molekulák egyik legfontosabb, és igen régóta használatos fizikai-kémiai paramétere, amely, mint anyagi tulajdonság, a vegyületek apoláris (lipofil) környezethez való affinitását jellemzi. A lipofilitás általános jellemzésére választott oktanol/víz oldószer-rend-

szere vonatkozó megoszlási hányadost *P* betűvel jelöljük, leginkább ennek logaritmusát alkalmazzuk ($\log P$).^{33,34} A $\log P$ meghatározására jelenleg a leggyakrabban alkalmazott eljárások az indirekt, másnéven alternatív meghatározási módszerek. A meghatározások elvi alapját a folyadék/folyadék megoszláson alapuló fordított fázisú kromatográfias retenció és a megoszlási hányados között fennálló összefüggés adja meg. A módszer lényege, hogy az eljárás során egy, a lipofilitástól függő kromatográfias paramétert (a retenció faktorral közvetlenül összefüggésben álló ún. R_M értéket: $R_M = \log(1/R_f - 1)$) határozunk meg, majd kalibrációs egyenes felhasználásával $\log P$ értéket számolunk ($\log P = aR_M + b$).³⁵

A kalkon- és kurkuminoid-származékok különböző szubsztituensekkel bíró tagjai $\log P$ értékének meghatározását egy korábbi, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézetével kialakult kooperációs munka során alkalmazott és kis mértékben módosított fordított-fázisú vékonyréteg-kromatográfias technika alkalmazásával végeztük.³⁶ A módszer alkalmazásával ezideig közel 60 kalkonszármazék és közel 80 kurkuminoid származék vizsgálata történt meg. A vizsgált vegyületek igen lipofilek, $\log P$ értékük viszonylag széles tartományba ($\log P_{TLC} = 2-6,5$) esik, a gyűrű tag-számának, valamint a szubsztituensek minőségének, jellegének és helyzetének függvényében.

A gyűrűs kalkonanalógok esetén a gyűrűtagszám lipofilitást befolyásoló hatását a 4'-helyzetben szubsztituált származékok kísérletesen meghatározott $\log P$ értékeinek összehasonlítása révén figyelhetjük meg.³⁷ A gyűrű tagszámának növekedése a ciklikus kalkonanalógok lipofilitásának növekedésével jár. Egy további metilencsoport beépülése a gyűrűbe átlagosan 0,4 egységgel növelte meg a $\log P_{TLC}$ értéket. Az **1-4** sorozat átlagos $\log P_{TLC}$ (-CH₂-) inkrementum értéke az **1** és **2** sorozat tagjai között alacsonyabb (0,2 log egység) mint a **2** és **3** (0,42 log egység), illetve a **3** és **4** sorozat tagjai között (0,38 log egység). Mindezek arra utalnak, hogy az intra- és intermolekuláris interakciók, valamint a térszerkezet is befolyással vannak a lipofilitásra.

A szubsztituens minőségének vizsgálatokor megfigyelhető, hogy a 4'-helyzetben szubsztituált származékok esetén a lipofilitás a következők szerint változik:



A szubsztituenseknek nemcsak a minősége, hanem a helyzete is befolyásolja a $\log P$ értékeket. A 7-tagú gyűrűs benzozuberon származékok (**4**) esetén megállapítható volt, hogy adott szubsztituens *orto*-, *meta*-, illetve *para*-helyzetben tartalmazó vegyületek $\log P_{TLC}$ értéke a következők szerint változik: $\log P(\text{orto}) \leq \log P(\text{para}) \leq \log P(\text{meta})$. A **2** és **3** sorozat tagjainál azonban a különböző helyzetben szubsztituált analógok $\log P_{TLC}$ értékeiben nem figyelhető meg hasonló szabályszerűség.³⁸ Ez a tapasztalat szintén arra utal, hogy a tér- és elektronszerkezet – amit a szubsztituensek

minősége és helyzete is nagyban befolyásol - jelentős hatással van a molekulák lipofilitására.

A különböző gyűrűs szerkezettel bíró fenil (2-6) és ferrocenil analógok (7-11) összehasonlító $\log P_{TLC}$ adatai alapján a ferrocenil analógok $\log P_{TLC}$ értékei átlagosan 0,94 log egységgel magasabbak voltak. Ugyanakkor Jurkat T sejtekkel szemben mért citotoxicitási adataik ugyanabba az IC_{50} tartományba (9,9-65,9 μM) estek.³⁹

A vizsgált kurkuminoid származékok szintén igen lipofilek, $\log P$ értékük széles tartományba ($\log P_{TLC}=3,22-7,29$) esik, a gyűrűrendszer, valamint a szubsztituensek minőségének, jellegének függvényében. A vegyületek szerkezete és a szubsztituensek jellege alapján várt (számított) $\log P_{TLC}$ értékek jól korrelálnak a mért adatokkal. Szerkezet-hatás vizsgálat céljából összehasonlítottuk a vegyületek IC_{50} értékeit a $\log P$ értékekkel. A két paraméter között egyenes arányosság nem mutatható ki, viszont a leghatékonyabb vegyületek $\log P$ értékei egy viszonylag szűk $\log P_{TLC}$ tartományba (3,22-4,11) esnek, ami ez alapján optimális $\log P$ tartománynak fogható fel.¹¹

2.5. Kalkonok, gyűrűs kalkonanalógok és kurkuminoidok szérum albuminnal és DNS-el kialakuló kölcsönhatásának vizsgálata

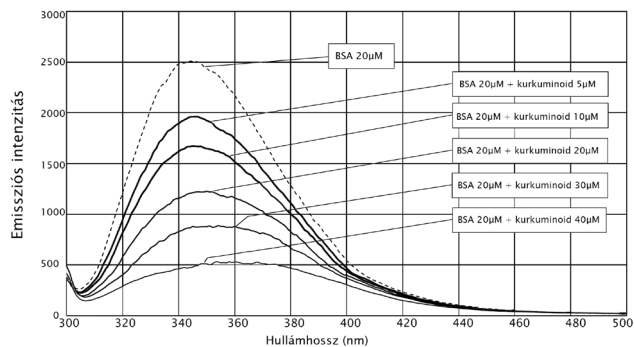
A vegyületek biológiai hatásának hátterében álló további mechanizmusok megismerése céljából vizsgáltuk a gyűrűs kalkonanalógok, valamint a kurkuminoidok szérum albuminnal és DNS-sel kialakított kölcsönhatásait. A vegyületek albuminkötődés (BSA és HSA) vizsgálatára UV-Vis és fluoreszcens spektroszkópiai módszereket alkalmaztunk.

Az inkubátumok spektrumaiban tapasztalt hipszokróml-eltolódások a vizsgált molekulák és a fehérje hidrofób kötőrégiója között kialakuló kölcsönhatásra utalt. A mérési eredmények alapján a vegyületek és a fehérje molekulák között spontán, nem-kovalens interakció játszódik le, amely feltételezhetően a kalkonok aromás gyűrűje és a fehérje triptofán-, tirozin- és/vagy fenilalanin-oldalláncai között alakul ki.^{40,41}

A fluoreszcens spektroszkópiai eredmények alapján a vizsgált kurkuminoid származékok, valószínűsíthetően kötődésük eredményeképpen, koncentrációjuk növekedésének függvényében kioltják az albumin fluoreszcenciáját (5. Ábra). A kötődési állandókat – a szükséges korrekciós módszerek figyelembevételével - a spektrális adatok alapján számítottuk ki, többféle matematikai módszert (Benesi-Hildebrandt, Stern-Volmer, Lehrer) alkalmazva. A bekövetkező spektrális változások, illetve a számolt kötődési állandók értékei alapján a kurkuminoidok albuminnal való kölcsönhatása jól jellemezhető, az észlelt kötődés másodlagos kölcsönhatásokon alapszik.⁴²

Az UV-Vis spektrofotometria az egyik leggyakrabban alkalmazott technika kismolekulák DNS-hez történő kötődé-

sének vizsgálatához. A DNS-t és a vizsgált vegyületet is tartalmazó oldat UV-Vis spektrumában bekövetkező – a DNS, illetve a vegyület UV-Vis spektrumához viszonyított – esetleges eltolódások, intenzitásbeli különbségek, interakció kialakulására utalnak.



5. Ábra. Szérum albumin (BSA) fluoreszcencia-spektruma növekvő kurkuminoid-koncentráció (12, $R^1=Cl$, $X=N$, $R^2=(CH_2)_2-CO-NH-C_6H_5$) jelenlétében.

Az előzőekben bemutatott 4'-hidroxikalkon, illetve 3',5'-(dialkilamino)metilén származéka DNS kölcsönhatásának vizsgálata során az UV-spektrumokban bekövetkező eltolódások gyenge kölcsönhatások jelenlétére utalnak.⁴³ A spektrofotometriás titrálás eredményeként, a Benesi-Hildebrandt egyenlet segítségével számolt kötődési állandók értékei ($3,1 \times 10^4 - 1,0 \times 10^5 M^{-1}$) megerősítik a feltételezett kölcsönhatás jelenlétét. Az értékek egy-két nagyságrenddel kisebbek az interkalátorok esetén meghatározott értékeknél, összhangban állnak az irodalomban leírt, néhány ciklikus kalkonszármazék és DNS kölcsönhatása esetén meghatározott kötődési állandó értékekkel.⁴⁴ Az értékek jól korrelálnak azon vegyületek DNS kötődési állandóinak értékeivel, amelyek bizonyítottan a DNS kettős spiráljának felszínéhez, a kis ill. nagy árokhoz kötődnek. A kötődés spontán, nem-kovalens jellegű.

2.6. A kalkonszármazékok és kurkuminoidok *in vitro* daganatsejt citotoxicitás vizsgálata

Az intézetben szintetizált kalkonszármazékok és kurkuminoidok számos daganatsejttel szemben mutatott citotoxicitása került meghatározásra különböző hazai és nemzetközi kooperációs vizsgálatok keretében. A karbociklusos gyűrűs kalkonanalógok rágszáló és humán daganatos sejteken mutatott citotoxicitási vizsgálatai alapján a hétagú gyűrűs analógok 4'-OCH₃- és 4'-N(CH₃)₂-származékai bizonyultak a leghatékonyabb vegyületeknek. A 4'-CH₃- és 4'-OCH₃-származékok Jurkat T sejtekkel végzett összehasonlító áramlásos citometriai vizsgálata jellegzetes eltéréseket mutatott. A 4'-OCH₃-származék G2/M fázisú blokkot eredményezett, ami később apoptikus és hiperdiploid sejtek képződéséhez vezetett. E kísérleti tapasztalatok alapján feltételezzük, hogy a vegyületek potenciális tubulin-aktív szerek.⁴⁵

A vegyületek sejtciklusra gyakorolt hatását a Kassai Egyetem Farmakológiai Intézetével kialakított kooperáció keretében tovább vizsgáltuk. A vizsgálatok többek között a 4-hidroxi-kalkonok és a héttagú gyűrűs (4) 4-OCH₃-szubsztituált gyűrűs származék angiogenezis-gátló hatását igazolták.⁴⁶⁻⁴⁹

A hattagú karbociklusos kalkonszármazékok (3) oxigén-analógjainak (5) legtöbb képviselője a karbociklusos származékoknál hatékonyabb citotoxikus hatásának bizonyult humán Molt 4/C8 és CEM T-limfocitákkal, valamint L1210 limfoid leukémia sejtekkel szemben.⁵⁰ Az analóg kéntartalmú heterociklusos származékok (6) között számos vegyület antituberkulikus hatást mutatott.⁵¹

A C5-kurkuminoidok ciklohexanon (X=CH₂) és piperidinon gyűrűt (X=N-R²) magában foglaló analógjai (12) közül az (E,E)-2,5-bisz(4'-nitrobenzilidén)-4-piperidinon származék bizonyult a leghatékonyabb vegyületnek MCF-7 és Jurkat T-sejtekkel szemben.¹⁰ A szerkezeti rokonságban álló származékok összehasonlító citotoxicitási vizsgálatai alapján a központi gyűrű 4-es helyzetű szubsztituense (R²) a vegyületek második farmakofor csoportját képezi. Ezt a feltételezést a 4-OH-ciklohexanon (X=CH-OH) molekularészt magában foglaló származékok hasonló, humán A2780, C33A és MDA-MB-231 daganatos sejtvonalakkal szemben mért citotoxicitási adatai is alátámasztották.¹¹

A két vegyületcsalád további származékai tervezésének, szintézisének és biológiai vizsgálatainak egyik célkitűzése központi idegrendszeri daganatellenes hatású vegyületek kimunkálása volt. Az e területen folytatott vizsgálatok során ezideig N-szubsztituált-4-piperidinon származékokat (12; X=N-R²) vizsgáltunk. A szintetizált vegyületek leg többjének humán neuroblasztóma (SH-SY5Y) és humán IV. fázisú asztrocitóma (CCF-STTG1) sejtekkel szemben mutatott IC₅₀ értéke a nM és a pM tartományba (IC₅₀=7,483-0,139 nM) esik.⁵²

3. Összefoglalás

A közlemény a PTE Gyógyszerészi Kémiai Intézetben folyó, különböző struktúrájú, enon szerkezeti elemet hordozó vegyületek (kalkonok, gyűrűs kalkonanalógok, gyűrűs C5-kurkuminoidok) szerkezet-reaktivitás és szerkezet-hatás vizsgálatainak néhány fontosabb eredményét mutatja be. A vegyületek IR és ¹³C adatai alapján megállapítottuk, hogy az aromás szubsztituenshatások tolvaterjedésének hatékonysága az 1 és 2 sorozatban a legnagyobb. A vegyületek tiolreaktivitásának vizsgálata azt mutatta, hogy a konjugált addíciós reakciók sztereo-kémiáját mind a reakcióközeg savassága, mind a vegyületek gyűrűtagszáma befolyásolja. Kalkonok (1) és gyűrűs kalkonszármazékok (2-4) glutationnal (GSH) lejátszódó reakcióiban a benzilidén molekularész aromás szubsztitúciója is az addíció sebességét és sztereo-kémiáját befolyásoló tényezőnek bizonyult.

A vegyületek kovalens reaktivitásának vizsgálata mellett, nemkovalens kölcsönhatásaik is fontos szerepet játszhatnak biológiai hatásaik kialakulásában. A szisztematikus szerkezeti módosításokkal bíró vegyületek lipofilitásának (logP_{TLC}) kísérletes vizsgálata adatokat szolgáltatott a szerkezet-lipofilitás, valamint szerkezet-biológiai hatás összefüggések megismeréséhez mindhárom vegyületcsalád körében. Celluláris makromolekulákkal (BSA, HSA, DNS) kialakított kölcsönhatásuk vizsgálata alapján összefüggéseket találtunk a szerkezet és a kölcsönhatás kialakulása, illetve elmaradása között. A kialakult kölcsönhatások gyenge, nemkovalens természetűek.

A szintetizált vegyületek legtöbbje különféle humán és rágcsáló daganatos sejtkultúrákon *in vitro* tesztelésre került. A meghatározott IC₅₀ értékek alapján szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottunk meg a vizsgált fizikai-kémiai paraméterek (pl. logP, béta-szenatom ¹³C NMR eltolódás) és a biológiai hatások között.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 azonosító számú projekt anyagi támogatását.

Hivatkozások

1. Rozmer, Zs.; Perjési, P. *Phytochem. Rev.* **2016**, 15, 87-120. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9387-8>
2. Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Nazarali, A. J.; Kowalchuk, T. P.; Motaganahalli, N.; Quail, J. W.; Mykytiuk, P.; Audette, G. F.; Prasad, L.; Perjési, P.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; Szydowski, J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1358-1366. <https://doi.org/10.1021/jm9806695>
3. Dimmock, J. R.; Zello, G. A.; Oloo, E. O.; Quail, J. W.; Kraatz, H. B.; Perjési, P.; Aradi, F.; Takács-Novák, K.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Stables, J. P. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3103-3111. <https://doi.org/10.1021/jm010559p>
4. Perjési, P.; Noda Pérez, C.; Kulcsár G. In: *Chalcones and their synthetic analogs*. Perjési, P. Ed. Nova Science Publishers: New York (NY), **2020**, Chapter 1, pp. 3-37. ISBN 978-1-53618-709-0
5. Valkonen, A.; Laihia, K.; Kolehmäinen, E.; Kauppinen, R.; Perjési, P. *Struct. Chem.* **2012**, 23, 209-217. <https://doi.org/10.1007/s11224-011-9860-6>
6. Perjési, P.; Nusser, T.; Tarczay, Gy.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **1999**, 479, 13-19. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(98\)00805-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(98)00805-9)
7. Sohár, P.; Perjési, P.; Törnroos, K. W.; Husebye, S.; Vértes, A.; Vankó, Gy.; Bozak, R. E. *J. Mol. Struct.* **2000**, 524, 297-304. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(00\)00380-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(00)00380-X)
8. Huber, I. In: *Chalcones and their synthetic analogs*. Perjési, P. Ed. Nova Science Publishers: New York (NY), **2020**, Chapter 8, pp.285-333. ISBN 978-1-53618-709-0
9. Huber, I.; Zupko, I.; Kovács, I. J.; Minorics R.; Gulyás-Fekete, G.; Maász, G.; Perjési, P. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 973-981. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1426-7>

10. Huber, I.; Rozmer, Zs.; Gyöngyi, Z.; Budán, F.; Horváth, P.; Kiss, E.; Perjési, P. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1206, 127661. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127661>
11. Huber, I.; Zupkó, I.; Gyovai, A.; Horváth, P.; Kiss, E.; Gulyás-Fekete, G.; Schmidt, J.; Perjési, P. *Res. Chem. Intermed.* **2019**, 45, 4711–4735. <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03859-4>
12. Gomes, M. N.; Muratov, E. N.; Pereira, M.; Peixoto, J. C.; Rosseto, L. P.; Cravo, P. V. L.; Andrade, C. H.; Neves, B. J. *Molecules* **2017**, 22, 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules22081210>
13. Zhou, B. *Med. Chem.* **2015**, 5, 388–404. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291>
14. Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K.; Asati, V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17, 3146–3169. <https://doi.org/10.2174/1568026617666170914160446>
15. Perjessy, A.; Loos, D.; Perjési, P.; Lacova, M. *Acta F. R. N. Univ. Comen. - Chimia* **1992**, 40, 33–53.
16. Perjési, P.; Perjessy, A.; Kolehmainen, E.; Ősz, E.; Samalikova, M.; Virtanen, E. *J. Mol. Struct.* **2004**, 697, 41–471. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.02.006>
17. Perjési, P.; Linnanto, J.; Kolehmainen, E.; Ősz, E.; Virtanen E. E. *J. Mol. Struct.* **2005**, 740, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.10.013>
18. Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319–2358. <https://doi.org/10.1021/cr00032a005>
19. Tomečková, V.; Veliká, B.; Malhotra, S.; Revická, M.; Perjési, P. *Spectr. Letters* **2015**, 48, 317–323. <https://doi.org/10.1080/00387010.2014.881378>
20. Perjési, P.; Szabó, D.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 571–572. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95784-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95784-8)
21. Perjési, P.; Sohár, P. *Monatsh. Chem.* **1991**, 122, 1047–1054. <https://doi.org/10.1007/BF00811113>
22. Perjési, P.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Monatsh. Chem.* **1994**, 125, 433–499. <https://doi.org/10.1007/BF00811861>
23. Perjési P, Földesi A, Batta G. *MOJ Biorg. Org. Chem.* **2018**, 2, 00046. <https://doi.org/10.15406/mojboc.2018.02.00046>
24. Rucker, H.; Al-Rifai, N.; Rascle, A.; Gottfried, E.; Brodziak-Jarosz, L.; Gerhauser, C.; P.Dick, T.; Amslinger, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3040–3047. <https://doi.org/10.1039/C4OB02301C>
25. Silva, M. F.; Pruccoli, L.; Morroni, F.; Sita, G.; Seghetti, F.; Viegas Jr, C.; Tasrozzi, A. *Molecules* **2018**, 23, 1803. <https://doi.org/10.3390/molecules23071803>
26. Liargkova, T.; Eleftheriadis, N.; Dekker, F.; Voulgari, E.; Avgoustakis, C.; Sagnou, M.; Mavroidi, B.; Pelecanou, M.; Hadjipavlou-Litina, D. *Molecules* **2019**, 24, 199. <https://doi.org/10.3390/molecules24010199>
27. d'Oliveira, G. D. C.; Custodio, J. M. F.; Moura, A. F.; Napolitano, H. B.; Pérez, C. N.; Moraes, M. O.; Prókai, L.; Perjési, P. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 1448–1460. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02384-8>
28. Bernardes, A.; D'Oliveira, G. D. C.; Silezin, A.; Kuzma, M.; Molnar, Sz.; Noda Perez, C.; Perjesi, P. *Arch. Pharm.* **2018**, 351, 1700386. <https://doi.org/10.1002/ardp.201700386>
29. Kenari, F.; Molnár, Sz.; Perjési, P. *Molecules* **2021**, 26, 4332. <https://doi.org/10.3390/molecules26144332>
30. Kenari, F.; Bernardes, A.; Noda, P. C.; Molnár, S.; Kulcsár, G.; Perjési, P. *Acta Pharm. Hung.* **2020**, 90, 123–124.
31. Bayach, I.; D'Aleó, A.; Trouillas, P. *Phys. Chem. A*, **2019**, 123, 194–201. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b08529>
32. Kozurkova, M.; Tomeckova, V. In: *Chalcones and their synthetic analogs*. Perjési, P. Ed. Nova Science Publishers: New York (NY), **2020**, Chapter 4, pp. 95–133. ISBN 978-1-53618-709-0
33. Takács-Novák, K. *Acta Pharm. Hung.* **1997**, 67, 179–191.
34. Kujawski, J.; Popielarska, H.; Myka, A.; Drabińska, B.; Bernard, M. K. *Comput. Meth. Sci. Technol.* **2012**, 18, 81–88. <https://doi.org/10.12921/cmst.2012.18.02.81-88>
35. Völgyi, G.; Deaák, K.; Vámos, M.; Valkó, K.; Takács-Novák, K. *J. Planar Chrom. - Modern TLC* **2008**, 21, 143–149. <https://doi.org/10.1556/JPC.21.2008.2.12>
36. Takács-Novák, K.; Perjési, P.; Vámos, J. *J. Planar Chrom. - Modern TLC* **2001**, 14, 42–46.
37. Perjési, P.; Takács, M.; Ősz, E.; Pintér, Z.; Vámos, J.; Takács-Novák, K. *J. Chromatogr. Sci.* **2005**, 43, 289–295. <https://doi.org/10.1093/chromsci/43.6.289>
38. Rozmer, Zs.; Perjési, P.; Takács-Novák, K. *J. Planar Chrom.-Modern TLC* **2006**, 19, 124–128. <https://doi.org/10.1556/JPC.19.2006.2.7>
39. Perjési P.; Takács-Novák K.; Rozmer Zs.; Sohár P.; Bozak R. E.; Allen T. M. *Centr. Eur. J. Chem.* **2012**, 10, 1500–1505. <https://doi.org/10.2478/s11532-012-0088-0>
40. Velika, B.; Tomeckova, V.; Fodor, K.; Kron, I.; Perjési, P. *Spectr. Anal. Rev.* **2015**, 3, 1–8. <https://doi.org/10.4236/sar.2015.31001>
41. Rozmer, Zs.; Perjési, P. *J. Pharm. Biopharm. Res.* **2020**, 2, 118–125. <https://doi.org/10.25082/JPBR.2020.01.003>
42. Tyukodi, L. XIV. Clauder Ottó Emlékverseny 2021. Budapest, **2021**. november 11–12.
43. Rozmer, Zs.; Bernardes, A.; Pérez, C. N.; Perjési, P. *The Open Med. Chem. J.* **2020**, 14, 122–131. <https://doi.org/10.2174/1874104502014010122>
44. Rozmer, Zs.; Marton, E.; Perjési, P. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 2172–2179. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1924-8>
45. Rozmer, Zs.; Berki, T.; Perjési, P. *Toxicol. in Vitro* **2006**, 20, 1354–1362. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.05.006>
46. Drutovic, D.; Chripkova, M.; Pilatova, M.; Kruzliak, P.; Perjési, P.; Sarissky, M.; Lupi, M.; Damia, G.; Brogginini, M.; Mojzis, J. *Tumor Biol.* **2014**, 35, 9967–9975. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2289-y>
47. Pilatova, M.; Varinska, L.; Perjési, P.; Sarissky, M.; Mirossay, L.; Solar, P.; Ostro, A.; Mojzis, J. *Toxicol. in Vitro* **2010**, 24, 1347–1355. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.04.013>
48. Varinska, L.; van Wijhe, M.; Belleri, M.; Mitola, S.; Perjési, P.; Presta, M.; Koolwijk, P.; Ivanova, L.; Mojzis, J. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, 691, 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.06.017>
49. Kello, M.; Drutovic, D.; Pilatova, M. B.; Tischlerova, V.; Perjési, P.; Mojzis, J. *Life Sci.* **2016**, 150, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.073>
50. Perjési, P.; Das, U.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Kawase, M.; Sakagami, H.; Stables, J. P.; Lorand, T.; Rozmer, Zs.; Dimmock, J. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 839–845. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.06.017>
51. Das, U.; Loránd, T.; Dimmock, S. G.; Perjési, P.; Dimmock, J. R. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 259–263. <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.913036>
52. Huber, I.; Pandur, E.; Sipos, K.; Barna, L.; Harazin, A.; Deli, M.; Tyukodi, L.; Gulyás-Fekete, G.; Kulcsár, G.; Rozmer, Z. *Eur. J. Pharm. Sci.* (közlésre beküldve)

Excerpts from research results at the Institute of Pharmaceutical Chemistry of University of Pécs I. Structure-reactivity and structure-activity studies

The Institute of Pharmaceutical Chemistry was established on January 1, 2002, as one of the Pharmacy-specialist institutes of the pharmacy training started in Pécs in 2000. The institute is currently conducting research in two closely related but thematically different areas - structure-reactivity and structure-activity studies and *in vitro* and *in vivo* drug metabolism studies. This communication presents excerpts from research results in the former area.

The research on chalcones and cyclic chalcone analogs is an integral continuation of the work started by the founding professor of the institute at the Institute of Medical Chemistry of the University of Pécs in the early 1990s. As a result, a large number of five-, six-, and seven-membered carbocyclic (**2-4**), heterocyclic (**5,6**), and ferrocene analogs (**7-11**) of chalcone (**1**) have been synthesized. The synthetic activity has been supplemented in recent years by synthesizing cyclic analogs of C5-curcuminoids (**12**).

The biological effects of the compounds are based on covalent and non-covalent interactions. The covalent and non-covalent interactions are affected by polarity (polarizability), spatial structure (primarily the relative space of the two aromatic rings), and reactivity of the compounds to nucleophilic reagents. To study the combined effect of these three physicochemical properties, investigation of transmission of the aromatic substituent effects was performed by spectroscopic methods. It was found that the propagation of the electronic effects of the 4- and 4'-substituents of the compounds was the most effective for the open-chain (**1**) and five-membered ring analogs (**2**).

Studies with chalcones and cyclic chalcone derivatives have shown that thiol reactivity may play a role in the development of some of their biological effects (e.g., anti-inflammatory, tumor cell cytotoxic effects). Based on these observations, we investigated the kinetics and stereochemistry of the reaction of some chalcone derivatives (**1-4**) with different ring sizes and substituents on their aromatic rings with reduced glutathione (GSH) and N-acetylcysteine (NAC). Unexpected diastereoselectivity was observed by HPLC-UV analysis of the reaction of 4'-hydroxy-4-chlorochalcone with 3',5'-bis(dimethylamino)methylene substitution in acidic medium (pH 3.2). However, the reaction of the 4-methyl-substituted analog (**1**) with NAC showed higher diastereoselectivity in the strongly acidic medium than the derivative with the A-ring substitutions. Similar investigations with the cyclic analogs (**2-4**) are underway.

Another essential mechanism for the biological effects of the chalcones (**1-4**) and the curcuminoids (**12**) is related to non-covalent interactions of the compounds with biological macromolecules. The conformation, polarity, polarizability, physico-chemical properties of the substituents, and lipophilicity of the compounds are essential characteristics in developing the interactions. Lipophilicity of about 60 chalcone and 80 cyclic C5-curcuminoid analogs have been determined by a validated reverse-phase thin-layer chromatographic method. The studied compounds are rather lipophilic. Their $\log P$ values are in a wide range ($\log P_{\text{TLC}}=2-7$), depending on the structure of the ring and the nature and position of the aromatic substituents.

To investigate further mechanisms underlying the biological activity of the compounds, we examined the interaction of cyclic chalcone analogs and curcuminoids with cellular macromolecules. The compounds were tested for BSA-, HSA, and DNA-binding by UV-Vis and fluorescence spectroscopic methods. Based on the results, a spontaneous, non-covalent interaction occurs between the compounds and the protein molecules. In the study of the DNA interaction of selected chalcones (**1-4**), the shifts in the UV spectra indicate the presence of weak interactions. The values correlate well with the DNA binding constants of the compounds bound at the surface of the DNA double helix.

The cytotoxicity of the chalcone derivatives (**1-11**) and curcuminoids (**12**) against a number of tumor cells was determined in various domestic and international cooperative studies. Based on cytotoxicity studies of carbocyclic ring chalcone analogs (**1-4**) in rodent and human tumor cells, the 4'-OCH₃ and 4'-N(CH₃)₂ derivatives of the seven-membered ring analogs were the most effective. The six-membered heterocyclic chalcone derivatives **5** were more cytotoxic than the respective carbocyclic (**3**) derivatives against human Molt 4/C8 and CEM T lymphocytes and L1210 lymphocytic leukemia cells. Several compounds showed antitubercular activity among the analogous sulfur-containing heterocyclic derivatives (**6**). Among the cyclic C5-curcuminoid analogs (**12**) containing a cyclohexanone (X=CH₂) and piperidinone ring (X=N-R²), the (*E,E*)-2,5-bis(4'-nitrobenzylidene)-4-piperidinone proved to be the most effective derivative against MCF-7 and Jurkat T cells. Based on comparative cytotoxicity studies of structurally related **12** derivatives, the 4-position substituent (R²) of the central cyclic moiety seems to be a second pharmacophore group of the compounds. Several 4-piperidinone C5-curcuminoid analogs have IC₅₀ values in the nM and pM range (IC₅₀=7.483-0.139 nM) against human neuroblastoma (SH-SY5Y) and human phase IV. astrocytoma (CCF-STTG1) cells.

Matematikai reakciókinetika: a paritásértési energiától a nanorészecske-növekedésig

SZABÓ Rebeka és LENTE Gábor*

Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék,
7624, Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A matematikai módszerek használata az egyes természettudományokban különböző mélységű. Noha a kémiában nagy hagyománya van a szigorú matematikai alapokon nyugvó, teljes mértékben kvantitatív összefüggések keresésének, és ehhez magyar kutatók is igen jelentős mértékben hozzájárultak a reakciókinetika területén különösen is,¹⁻⁹ manapság mégis elsősorban a kémia új anyagok előállítását célzó, matematikai összefüggéseket kevésbé kereső irányzata vált dominánssá a vezető nemzetközi szakirodalomban. Ennek sajnálatos következménye, hogy míg korábban a kvantitatív kiértékelési módszerek alkalmazásához szükséges szaktudás meglehetősen általános volt a kutatóvegyészek körében, napjainkra ez sokkal korlátozottabbá vált, lényegében az analitikai kémia kemometriai jellegű problémáira korlátozódik.

Ugyanakkor a tudományos jelenségek matematikai összefüggéseken alapuló leírása annyira sikeresnek bizonyult az elmúlt évszázadokban, hogy a mérvadó kémikusok előző bekezdésben leírt elfordulását a kvantitatív kiértékeléstől nem indokolják tudományos érvek, így ez minden bizonnyal átmeneti jelenség, amely egy-két évtizeden belül túlhaladottá válik. Az ebbe vetett hit hatotta át eddig az eredetileg a Debreceni Egyetemen, majd később a Pécsi Tudományegyetemen működő matematikai reakciókinetikai kutatócsoport tevékenységét. Ez a tudományos munka nem pusztán a matematikai összefüggések megtalálását célozta, hanem stratégiai elem benne az is, hogy a más kutatók által publikált, de lényegi kvantitatív értelmezés nélkül maradt adatok feldolgozásával bizonyítsa azt, hogy ezen összefüggések valóban fontos új felismerésekkel gazdagítják a tudományt. A jelen közlemény az ebben a szellemben készült, mintegy 35 cikk és könyvfejezet¹⁰⁻⁴³ anyagából mutat be teljességre nem törekvő válogatást.

2. Szimmetriasértés királis anyagokat tartalmazó folyamatokban

A biológiai folyamatok alapját jelentő molekulák szembevető sajátosságainak egyike a kiralitás. A természetben előforduló anyagokban az enantiomerpárok közül az egyik nagyon gyakran óriási túlsúlyban van, s ez a tény ellentmondani látszik annak a széles körben megerősített megfigyelésnek, hogy királis külső hatás nélkül végbemenő folyamatokban

racém elegy keletkezik. Ennek a paradoxonnak egy lehetséges intellektuális feloldását F. C. Frank adta 1953-ban⁴⁴ azáltal, hogy publikált egy olyan mechanizmust, amely minden szimmetriatörvénynek megfelelt ugyan, de az enantiomerek mennyisége között megjelenő legkisebb mennyiséget is addig erősítette, míg lényegében csak az egyik maradt a reakciórendszerben. Az ilyen erősítési mechanizmus kulcsképe a királis autokatalízis volt: az egy olyan reakció, amelyben nem királis anyagból keletkezik királis termék olyan módon, hogy az aszimmetrikus katalizátora a saját képződésének.

A gyenge magerők kísérletileg kimutatott és elméletileg is alátámasztott aszimmetriájának érdekes és a legtöbb kémikus számára ellentmondásosnak tűnő következménye, hogy az enantiomerpárok energiája között is van egy nagyon csekély energiakülönbség, amelyet paritásértés-energiának neveznek.⁴⁵ Ennek értéke annyira kicsi, hogy tényleges kísérleti meghatározásra jelenleg nincsen módszer. A 21. század első évtizedére vált nagyon gyakorivá az a nézet, hogy éppen a paritásértés-energia által okozott csekély különbség felerősítése révén jött létre a biológiai kiralitás.⁴⁵ Saját kutatásaink^{12-13,18,43} rámutattak arra, hogy ez a kétségtelenül vonzó kvalitatív gondolatmenet a kvantitatív próbákat már nem állja ki. Korábban már többen is rámutattak arra, hogy a racém elegyek diszkrét, valóban molekuláris szintű értelmezésére a binomiális eloszlás alkalmas.⁴⁶⁻⁴⁸ A két enantiomer közötti csekély energiakülönbséget aszimmetrikus binomiális eloszlással lehet figyelembe venni, ahol az egyik izomer 0.5 helyett $0.5 + \varepsilon$ valószínűséggel keletkezik.¹² Így annak a $P(r)$ valószínűsége, hogy N molekula közül éppen r lesz a stabilabb enantiomer:

$$P(r) = \binom{N}{r} (0.5 + \varepsilon)^r (0.5 - \varepsilon)^{N-r} \quad (1)$$

Annak az $R(N)$ valószínűsége, hogy a stabilabb enantiomer lesz feleslegben egy eredetileg „racém”-nek tartott, vagyis külső királis hatás nélkül létrejövő elegyben:

$$R(N) = \sum_{i=0}^{\lfloor N/2 \rfloor} (P(N-i) - P(i)) \quad (2)$$

Ezen mennyiségre teljes indukciós bizonyítással kimutatható, hogy ε kis értékeinek esetére a következő egyenlet teljesül:¹²

$$R(N) \cong 4\varepsilon \sqrt{\frac{N}{2\pi}} \quad (3)$$

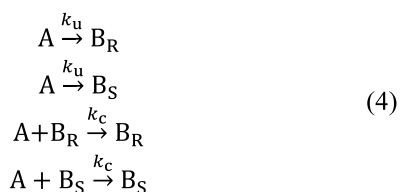
* Tel.: +36 72 501 500 / 24208; e-mail: lenteg@gamma.ttk.pte.hu

A részletes kinetikai elemzés^{13,43} azt mutatta, hogy a paritásértés-energia legmodernebb becsléseiből következő ε annyira kicsi, hogy az $R(N)$ érték csak az enantiomermolekulák teljes számának (N) olyan nagy értékére haladja meg a 0,6-t (vagyis 60 %-nál nagyobb valószínűséggel lesz a stabilabb enantiomer feleslegben), hogy ahhoz a Föld tömegénél nagyobb össztömeg tartozna. Ez alapján kijelenthető, hogy a paritásértés-energia földi körülmények között nem lehetett a biológiai kiralitás meghatározó tényezője.

Ezen gondolatmenetek felhívták a figyelmet arra a korábban is már ismert hatásra, hogy ha a fluktuációk jelentősége nagy, vagy a molekulák száma nagyon kicsit, akkor az anyagot folytonosnak tekintő determinisztikus kinetika helyett sztochasztikus megközelítést kell használni.^{3-5,7,9}

A királis autokatalízis jelenségének kísérleti megismerésében döntő szerepet játszott Kenso Soai kutatócsoportja, ahol a 20. század utolsó évtizedében tapasztaltak különleges jelenségeket egy cink-alkileket felhasználó, szén-szén-kötést kialakító reakcióban.⁴⁹⁻⁵² Ebben a folyamatban királis autokatalízis volt tapasztalható, vagyis a királis termék egyik enantiomerjének csekély előzetes hozzáadásával teljesen enantioszelektívvé lehetett tenni a reakciót. Ilyen előzetes hozzáadás nélkül viszont bizonyos körülmények között nem a várt racém elegy keletkezett, hanem véletlenszerűen az egyik vagy a másik termék jutott nagy feleslegbe (abszolút aszimmetrikus szintézis).⁵⁰⁻⁵² Ezeket a megfigyeléseket kissé eltérő reakciórendszerekben más laboratóriumokban is megerősítették.⁵³⁻⁵⁶

Az abszolút aszimmetrikus szintézis nyilvánvalóan sztochasztikus jellegű folyamat, így determinisztikus kinetikai megközelítéssel nem lehet értelmezni. Saját munkánk kezdete egy minimálmodell kidolgozása volt: ez olyan típusú modell, amely kémiai szempontból nem feltétlenül reális, de a tanulmányozott alapjelenséget már mutatja. Eredményeink szerint egy közvetlen és egy autokatalitikus lépés és a szimmetriatörvények által megkövetelt analógjaik már alkalmasak az alapjelenség értelmezésére:¹⁰



Sztochasztikus kinetikai számítások¹⁰ azt mutatták, hogy a reakcióban keletkező enantiomerek eloszlását kizárólag a k_c és k_u sebességi állandók hányadosa határozza meg, amelyet érdemes külön szimbólummal jelölni:

$$\alpha = \frac{k_c}{k_u N_A V} \quad (5)$$

A modell által jósolt enantiomereeloszlást a következő képlet adja meg:¹⁰

$$P(r) = \binom{N}{r} \frac{\prod_{j=0}^{r-1} (0.5 + \alpha j) \prod_{j=0}^{N-r-1} (0.5 + \alpha j)}{\prod_{j=0}^{N-1} (1 + \alpha j)} \quad (6)$$

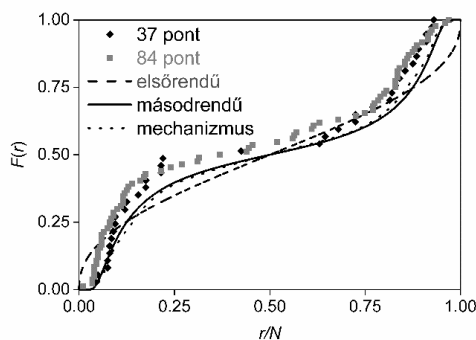
Noha ez diszkrét részecskékre vonatkozik, folytonos átmenettel megmutatható volt, hogy az r változót folytonosnak képzelve ez megfeleltethető egy szimmetrikus béta-eloszlásnak:¹⁰⁻¹¹

$$P(r/N) = \frac{\Gamma(1/\alpha)}{\Gamma(0.5/\alpha)\Gamma(0.5/\alpha)} \left(\frac{r}{N}\right)^{\frac{0.5}{\alpha}-1} \left(1 - \frac{r}{N}\right)^{\frac{0.5}{\alpha}-1} \quad (7)$$

Későbbi munkákban sikerült a minimálmodellrel számos irányban bővíteni.^{11,15,18-20,24-25,35} Elsőnél nagyobb rendűségű autokatalízis¹¹ esetében a végeleg mindig majdnem teljesen enantiomertiszta. A modell egy változatát elemeztük a Frank-modellhez hasonló körülmények között is, ehhez kidolgoztuk az átfolyósos reaktor (CSTR) sztochasztikus leírasi módszerét.¹⁵ Jellemeztük a királis szennyezések kezdeti jelenlétének hatását is statisztikus módszerekkel.¹⁹ A legjelentősebb eredmény az volt, hogy a Soai-reakció Buhse által posztulált, 18 reakciólépést tartalmazó kémiai modelljére⁵⁷ is sikerült kiszámítani az enantiomerek várható végeloszlását,²⁰ amelyet mindössze két paraméter megfelelő megválasztásával sikerült összhangba hozni a Soai-reakcióban leírt kísérleti tapasztalatokkal.⁵¹⁻⁵² Ebben a munkában²⁰ igen jelentős módszerfejlesztést is kidolgoztunk: a sztochasztikus folyamatok Monte Carlo modellezésére alkalmas Gillespie-algoritmust⁵⁸⁻⁶⁰ kombináltuk determinisztikus kinetikai számításokkal (determinisztikus folytatás), illetve a rendszer függetlenül bizonyítható szimmetriasajátosságait rákényszerítettük a sztochasztikus szimulációkra (szimmetrizálás).

Az elméleti eredmények nagyon fontos tanulsága volt, hogy a kísérleti adatokkal való összehasonlításban hisztogramokkal nem lehet nagy sikert elérni, mert egyrészt ezek készítése az eredmények önkényes kategorizálást kívánja meg, másrészt a kísérleti munkákból rendelkezésre álló adatok pontszáma általában túl kicsi ahhoz, hogy azok alapján valóban informatív hisztogramokat lehessen készíteni. Egy hisztogram statisztikai szempontból az eloszlási sűrűségfüggvény kísérleti közelítése. A numerikus differenciálás megbízhatósági problémái közismertek, de integrálja, a kumulatív eloszlási függvény esetében nincsenek hasonló problémák. Ezt a függvényt felhasználva azt ábrázoljuk, hogy egy kísérlet eredménye milyen valószínűséggel lesz kisebb az x tengelyen feltüntetett értéknél. Itt nem kell az eseményeket kategorizálni, egyetlen adatsor alapján csak egyetlen ábra készíthető.

Az 1. ábra mutatja be a Soai-reakció esetében a kísérletileg tapasztalt végső enantiomer-eloszlás⁵¹⁻⁵² kumulatív eloszlási függvényét, illetve a sztochasztikus számítások által jósolt görbéket. A kísérleti adatok két, egymástól független mérésorozatból származnak (37 pont⁵¹ és 84 pont⁵²), ahol a körülmények nem voltak pontosan azonosak. Az eloszlás-görbék mégis nagyon hasonlóak. Az elméleti görbék a minimálmodellen (elsőrendű),¹⁰ a minimálmodell másodrendű autokatalízist tartalmazó változatán (másodrendű),¹¹ illetve a 18-lépéses mechanizmuson (mechanizmus)²⁰ alapulnak.



1. Ábra. Az enantiomer-eloszlás kumulatív eloszlási függvénye a Soai-reakcióban.⁴³ 37 pont: kísérletileg mért első eloszlás⁵¹; 84 pont: kísérletileg mért második eloszlás⁵²; elsőrendű: elsőrendű autokatalízist tartalmazó minimálmodell¹⁰; másodrendű: másodrendű autokatalízist tartalmazó minimálmodell¹¹; mechanizmus: egy 18-lépéses, tényleges kémia lépéseket tartalmazó modellen alapuló sztochasztikus számítások eredménye²⁰

Az 1. ábra szerint a másodrendű autokatalízist tartalmazó minimálmodell jobb értelmezését adja a kísérleti megfigyeléseknek, mint az elsőrendű. A mechanizmuson alapuló számítások elméleti eloszlásgörbéje majdnem megegyezik a másodrendű autokatalízist tartalmazó modellével. Ezt eleinte véletlen egybeesésnek gondoltuk, de aztán a részletes analízis megmutatta, hogy a két modell ilyen szempontból kinetikailag egyenértékű.³⁵ Az alapvető felismerés az volt, hogy a katalitikusan legaktívabb reakciót átmeneti állapotába két termékmolekula épül be, így a teljes reakció összességében jól közelíthető másodrendű katalízissel.

3. Sztochasztikus kinetika elsőrendű reakciórendszerekben és enzimkatalizált folyamatokban

Az abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezése során felhasznált sztochasztikus módszerek a reakciókinetika egy fontos, de ritkán hangsúlyozott tényére hívták fel a figyelmet: a szokásos determinisztikus kinetika a benne használt folytonos közelítés miatt nem alkalmas csekély számú (például néhány tucat) molekula reaktivitásának leírására. Így aztán felmerül az az alapvető kérdés, hogy mi az a legkisebb molekulaszám, ahol a determinisztikus kinetika már használható. Ennek a kérdésnek a megválaszolására sztochasztikus térképeket készítettünk, amelyek a paraméterek fázissterében megmutatják, hogy mely esetekben nem lehet elkerülni a sztochasztikus módszerek használatát. Ez azért nagyon lényeges kérdés, mert a sztochasztikus számítások idő- és memóriaigénye nagyságrendekkel meghaladja a determinisztikus számításokét. A sztochasztikus térképek használatát két próbarendszeren mutattuk be: a csak elsőrendű kémiai reakciókat tartalmazó hálózatokon²³ illetve az enzimkatalízist értelmező Michaelis–Menten-kinetikán.²²

Az elsőrendű reakciórendszerek kitűnően alkalmasak arra, hogy a CDS (*continuous time discrete state*) típusú sztochasztikus kinetikai megközelítést bemutassuk vele, s az ilyen típusú kutatásoknak jelentős irodalmi előzményei is vannak.^{61–67} Egy általános elsőrendű reakciórendszerben

n db különböző részecskefajta (A_1, A_2, \dots, A_n) mindegyike bármelyik másikká átalakulhat egy k_{ij} sebességi állandóval jellemezhető elsőrendű folyamatban:



Az egyszerűség érdekében az egynél több termékmolekulát adó elsőrendű reakciókat nem engedjük meg a sémában. A rendszer állapotát a mindig folytonos függvénynek feltételezett koncentrációk megadása helyett úgy jellemezzük, hogy minden részecskefajta molekulaszámát megadjuk, ezek a_1, a_2, \dots, a_n . Az anyagmegmaradás törvénye miatt a molekulák teljes száma (N) nem változhat, így a következő egyenlet mindig érvényes:

$$N = \sum_{i=1}^n a_i \quad (9)$$

A lehetséges állapotok száma korlátos, de általában igen nagy. A jelen esetben ez lényegében a 9. egyenletben megadott diofantoszi egyenlet megoldásainak számát jelenti (M), amelyről belátható, hogy a következő binomiális együttható adja meg:²³

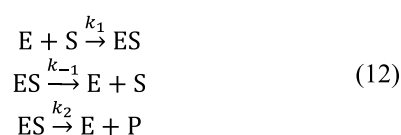
$$M = \binom{N+n-1}{n-1} \quad (10)$$

Más rendszerekben, ahol a reakciók sztöchiometriája összetettebb, gyakran már az állapotok számának megadása is jelentős kombinatorikai kihívás. Az állapotok számának azért van nagy jelentősége, mert a CDS leírás az egyes állapotok valószínűségének időbeli változását adja meg egy elsőrendű, lineáris, homogén differenciálegyenlet-rendszer formájában,⁷ amelyet magyarul vezéregyenletnek nevezünk (az angol megfelelő: *master equation*). Az egyes állapotok valószínűségét $P(a_1, a_2, \dots, a_n)$ -nel jelölve a vezéregyenlet alakja elsőrendű reakciórendszere a következő:²³

$$\frac{dP(a_1, a_2, \dots, a_n)}{dt} = -\left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n a_i k_{ij}\right)P(a_1, a_2, \dots, a_n) + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (a_i + 1)k_{ij}P(a_1, a_2, a_i + 1, a_j - 1, a_n) \quad (11)$$

Az idézett saját közlemény²³ általános matematikai módszerrel mutat be a vezéregyenlet megoldására, illetve több egyszerű alrendszerre ad meg sztochasztikus térképeket kísérleti eredményekkel^{68–72} illusztrálva.

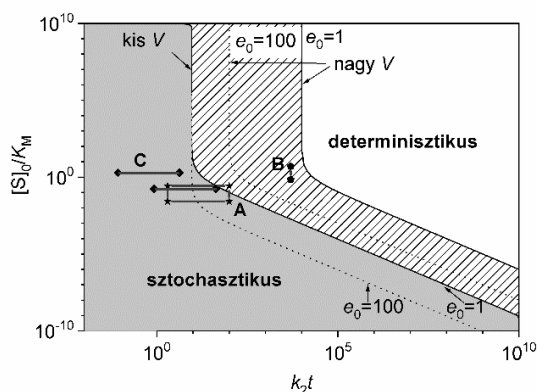
Hasonló elemzést végeztünk el a Michaelis–Menten-mechanizmuson.^{22,27,31} A közismert mechanizmus^{73–74} az enzimek működéséről alkotott, legegyszerűbb, már működő elképzelés, benne az E enzim, az S szubsztrát, az ES enzim-szubsztrát adduktum és a P termék szerepelnek. A következő három reakciót veszi figyelembe:



Mivel az enzimkinetikában gyakoriak a kicsi enzimkoncentrációk, és megfelelő, általában fluoreszcencián alapuló kísér-

leti módszerek segítségével szerencsés esetben akár egyetlen enzim molekula katalitikus aktivitása is tanulmányozható, ezért a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus leírására már korábban is voltak próbálkozások, illetve kísérleti eredmények is kellő mennyiségben ismeretesek.⁷⁵⁻⁷⁹

A 2. ábra a Michaelis–Menten-mechanizmus egy sztochasztikus térképét mutatja be.²² A vízszintes tengelyen az idő szerepel a k_2 sebességi állandó értékével skálázva, míg a függőleges tengelyen a K_M Michaelis-állandó. Az ábra célváltozója az enzimaktivitás, vagyis az időegység alatt keletkező termékmolekulák száma: amikor a térképen sztochasztikus területen vagyunk, akkor ezt nem lehet determinisztikus eszközökkel kiszámítani. A térkép valamelyest függ még a jelen lévő enzim molekulák számától és a teljes térfogattól. Ez a tény is mutatja azt a problémát, hogy a térképet igazából általában kettőnél több független változóval kellene definiálni, de a síkban készített ábrákon ennek csak speciális metszetei mutathatók be.



2. Ábra. A Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképe.²² A két tengelyen feltüntetett mennyiségek kivül a térkép függ a jelen lévő enzim molekulák számától (e_0) és a térfogattól (V), ezek is megtalálhatók a feliratok között. Az A, B, és C szakaszok kísérletileg vizsgált paramétertartományokat jelölnek a [79], [78], illetve [76] közleménynek megfelelően.

A térkép szerkesztéséhez szinte soha nem kell egyedi állapotvalószínűségeket használni. Ezeket általában kiszámítani is nehéz: Arányi és Tóth adott módszert erre abban az esetben, ha egyetlen enzim molekula van jelen.⁷⁵ Ennek általánosítása nem volt lehetséges, de saját munkánk részeként²⁷ levezettünk egy módszert az általános eset állapotvalószínűségeinek becslésére a determinisztikus steady-state kezelésmód sztochasztikus analógjának kidolgozásával, illetve a binomiális eloszlások általánosításával. A sztochasztikus enzimkinetikában így megszerzett tapasztalatot egy az enzimmolekulában autokatalitikus lépést is tartalmazó hidrogenáz működésének leírásában is hasznosítottuk.²⁶ Ez a rendszer alkalmas arra is, hogy egy elméletileg már megjósolt sztochasztikus jelenségre, az autokatalitikus kihalásra⁸⁰ kísérleti példát adjunk. Ennek lényege, hogy egy reakcióban csak autokatalitikus úton keletkezik egy lépés terméke, de az tovább is alakul. Ha ezen termék koncentrációja nulla, akkor a teljes folyamat megáll. Determinisztikus kinetikában egy koncentráció soha nem változhat matematikai értelemben is nullára, ezért ott ez a jelenség nem létezik.

4. Többlépéses reakciósémák által jósolt koncentráció–idő függvények pontos és közelítő megadása determinisztikus módszerekkel

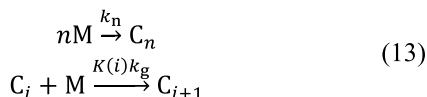
A személyi számítógépek bevezetése ugrásszerű fejlődést okozott a reakciókinetikai kiértékelések megvalósításában. Korábban általában egyszerűsítő elveken alapuló közelítésekkel kellett támaszkodni, s ez már a kísérlettervezési folyamatot is meghatározta. Már a személyi számítógépek megjelenése előtt is ismeretesek voltak megbízhatóan működő algoritmusok, amelyek bármely kémiai folyamat kinetikai differenciálegyenlet-rendszerét kellő pontossággal képesek voltak numerikusan megoldani.⁸¹ Az 1990-es évektől viszont a numerikus integrálás használata széles teret nyert a kutatásunkban, saját munkáinkban is rendszeresen támaszkodtunk erre.⁸²⁻⁸⁵

Ezen fejlődés ellenére néhány kinetikai séma szimbolikus megoldásának továbbra is van jelentősége. A legtöbb egy lépéses reakció lefolyását leíró koncentráció–idő függvényt a kinetikai tankönyvek és monográfiák is tartalmazzák,^{2-4,8} talán ennek a hatására vált közvélekedéssé az, hogy bonyolultabb rendszerekben ilyen nem is lehetséges. Saját eredményeink megmutatták, hogy lényegében az összes szokásos kétlépéses sémában is meg lehet adni a szimbolikus megoldásokat.^{28-29,31} A kétlépéses kémiai folyamatok kinetikai leírása két, egymással csatolt, elsőrendű közönséges differenciálegyenletre vezethető vissza. Ezeket át lehet alakítani egyetlen ismeretlen függvényt tartalmazó, másodrendű differenciálegyenletre. Ezért a szimbolikus megoldásokban a nevezetes másodrendű egyenletek megoldás-függvényei (hipergeometrikus függvény, Bessel-függvény, Legendre-függvény, ...) köszönnek vissza.

Ezen munka során észleltük, hogy a matematikai analízisben használt Taylor-tétel a kinetikai differenciálegyenletek megoldásának nagyon hasznos segédeszköze lehet. A kinetikai egyenletek egy koncentráció első deriváltját adják meg a koncentrációk függvényében. Így deriválással az összes magasabb rendű differenciálhányados előállítható az összes koncentrációra, így azok értéke a Taylor-tétel segítségével számíthatóvá válik. Ezt a technikát használtuk annak kimutatására, hogy két összetett reakcióséma pontos megoldása annyira közel van a pseudo-elsőrendű görbéhez, hogy kísérletileg nem különböztethető meg tőle.³⁰ Ennek következtében mindkét esetben nagy a veszélye annak, hogy ezeket az összetettebb reakciósémákat tévesen a megfordítható elsőrendű reakcióval azonosítják. Szintén ezt a technikát alkalmaztuk egy összetett enzimkinetikai modellben, amely egy autokatalitikusan működő ureáz aktivitásának időfüggését írja le hidrokinnon típusú inhibitorok jelenlétében.³² Az utóbbi időben megkezdtük egy, a Taylor-tételen alapuló numerikus integrálási módszer kifejlesztését is. Ennek a jelenlegi eljárásokkal szemben nagy előnye lehet, hogy megoldásként nem egyedi koncentráció–idő pontpárokat ad, hanem polinomszerű függvényeket.

4. Nanorészecske-növekedési modellek

A legutóbbi időkben csoportunk jelentős erőfeszítéseket tett nanorészecskék képződését leíró kinetikai modellek fejlesztésére.^{37,39-42} Ezek speciális nehézsége az, hogy a sok különböző méretű nanorészecske mind önálló kémiai anyagféléseknek számít, amelynek koncentrációja a differenciálegyenlet függő változója. A differenciálegyenletek csatolódása miatt ezért itt a szokásos numerikus integrálási technikák közvetlenül nem használhatók. Eddigi munkánk során a következő, gócképződés-részecskénövekedés típusú kémiai modellt elemeztük nagy részletességgel:



A modellben M egy monomeregységet jelöl, n a monomeregységek minimális száma egy növekedésképes gócban, C_i egy i darab monomeregységet tartalmazó nanorészecskét jelent, k_n a gócképződés, $K(i)k_g$ pedig a gócnövekedés sebességi állandója. Az itt szereplő $K(i)$ függvényt kernelfüggvénynek nevezi a szakirodalom: ez megadja, hogy a gócnövekedés sebességi állandója hogyan függ a nanorészecske méretétől. A modellben két nanorészecske egymással való reakciója (aggregáció) nem szerepel. Négyfajta kernelfüggvényt használtunk:

- $K(i) = i$ (tömegkernel, a részecske reaktivitása a saját tömegével arányos)
- $K(i) = i^{2/3}$ (felületkernel, a részecske reaktivitása a saját felületével arányos)
- $K(i) = i^{1/3}$ (Brown-kernel, a részecske reaktivitása a saját lineáris méretével arányos)
- $K(i) = 1$ (diffúziós kernel, a részecske reaktivitása független a saját méretétől)

Ezen típusú nanorészecske-növekedési modelleket a szakirodalomban gyakran használják, illetve megfelelő mennyiségű kísérleti adat is rendelkezésre áll, elsősorban a képződő részecskék végső méreteloszlására.⁸⁶⁻⁹¹

Az első jelentős eredményünk³⁹ az volt, amikor szimbolikus megoldást találtunk a tömegkernel $n = 2$ esetére. Ehhez a (13) egyenletben bemutatott mechanizmus differenciál-egyenletrendszerét célszerű dimenziómentes alakban felírni:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{d\tau} &= -nam^n - m \sum_{j=1}^{\infty} K(j)c_j \\ \frac{dc_n}{d\tau} &= am^n - mK(n)c_n \\ \frac{dc_i}{d\tau} &= mK(i-1)c_{i-1} - mK(i)c_i \quad i > n \end{aligned} \quad (14)$$

Ebben az egyenletben τ a dimenziómentes idő, m az M részecske dimenziómentes koncentrációja, c_i a C_i részecske dimenziómentes koncentrációja, míg a az k_n és k_g sebességi állandók dimenziómentes hányadosa. Tömegkernel és $n = 2$ használatkor a szimbolikus megoldás:

$$\begin{aligned} m &= \frac{1}{1-2\alpha+2\alpha e^{t\tau}} \\ c_i &= \frac{\alpha(i-1)!(-1)^{i-1}(m-1)}{\prod_{j=2}^i (2\alpha-j-1)} + \\ &\sum_{j=2}^i \frac{\alpha(j^2-1)}{j(2\alpha-j-1)} \binom{i-1}{j-1} - 1 \left[\left(\frac{1-m}{2\alpha} + m \right)^{\frac{j}{2\alpha-1}} - 1 \right] \end{aligned} \quad (15)$$

A későbbiekben két további esetre is sikerült szimbolikus megoldást találni.⁴¹ A tömegkernel $n = 1$ esetére:

$$\begin{aligned} m &= \frac{\alpha+1}{\alpha e^{(\alpha+1)\tau} + 1} \\ c_i &= \frac{\alpha}{i} \left(\frac{1-m}{\alpha+1-m} \right)^i \end{aligned} \quad (16)$$

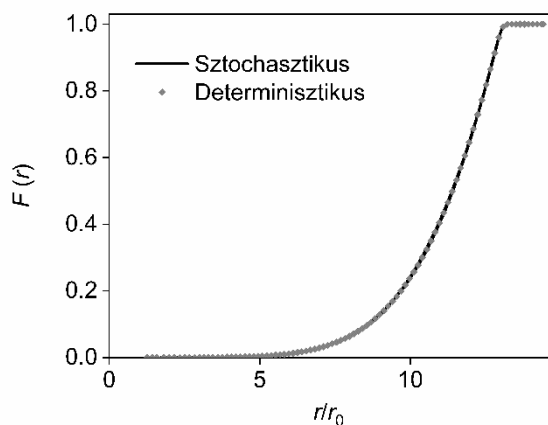
A másik szimbolikus megoldás a diffúziós kernel $n = 1$ esetre vonatkozik:⁴¹

$$c_i = \alpha - \alpha e^{-\mu_0/\alpha} \sum_{j=0}^{i-1} \frac{1}{j!} \left(\frac{\mu_0}{\alpha} \right)^j \quad (17)$$

Ebben a képletben μ_0 egy időfüggő segédváltozó, lényegében az egy nanorészecskében lévő monomeregységek átlagos számának reciprokát adja meg. A következő képlettel lehet számítani az értékét:⁴¹

$$\mu_0 = -\alpha + \sqrt{\alpha(2+\alpha)} \operatorname{th} \left(\frac{\tau \sqrt{\alpha(2+\alpha)}}{2} + \operatorname{arth} \left(\sqrt{\frac{\alpha}{2+\alpha}} \right) \right) \quad (18)$$

A tény, hogy egy ilyen modellben nagyon nagy a kémiai anyagfélések száma, érdekes problémát vetett fel: ezekből soknak a koncentrációja annyira kicsi, hogy ott bizonyosan szükséges a sztochasztikus megközelítésű kinetika használata. Ennek ellenére mégis azt találtuk,⁴⁰ hogy a végállapot részecskeméret-eloszlását a determinisztikus megközelítés is kellő pontossággal megadja. Ezt úgy bizonyítottuk, hogy Gillespie-algoritmussal⁵⁸⁻⁶⁰ végzett sztochasztikus szimulációk eredményét összehasonlítottuk az analóg determinisztikus számításokkal. Egy ilyen összehasonlítás mutat be a 3. ábra. Ebből jól látható, hogy a csekélyebb számítástechnikai háttérrel igénylő determinisztikus módszernek van létjogosultsága ilyen típusú problémák megoldása esetén.



3. Ábra. Sztochasztikus és determinisztikus megközelítéssel jósolt nanorészecskeméret-eloszlás a végállapotban a (13) egyenletben bemutatott gócképződés-részecskénövekedés típusú modellben a diffúziós kernel $n = 2$ esetére.⁴²

Ezen kézirat írásával párhuzamosan kezdtük el egy olyan módszer kifejlesztését, amelynek segítségével a felsorolt mind a négy kernel esetében tetszőleges n értékre lehetséges közelítő képleteket levezetni. Így remélhető, hogy a részecskék végső méreteloszlását leíró, számos kísérleti eredménnyel közvetlenül összehasonlítható elméleti függvényeket tudunk majd megadni.

Hivatkozások

- Szabó, Z. in *Comprehensive Chemical Kinetics, Volume 2: Theory of Kinetics*; Bamford, C. H; Tipper, C. F. H., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1969**, pp 2-80. ISBN: 0-444-40674-3
- Érdi, P.; Tóth, J. In *A kémia újabb eredményei 31*; Csákvári, B., Ed.; Akadémiai Kiadó: Budapest, **1976**, pp 177-298. ISBN: 963-05-0889-3
- Érdi, P.; Tóth, J. In *A kémia újabb eredményei 41*; Csákvári, B., Ed.; Akadémiai Kiadó: Budapest, **1978**, pp 227-350. ISBN: 963-05-1586-5
- Érdi, P.; Tóth, J. *Mathematical Models of Chemical Reactions*, Manchester University Press: Manchester, **1989**. ISBN: 0-7190-2208-8
- Bazsa, G., Ed. *Nemlineáris Dinamika és egzotikus kinetikai jelenségek kémiai rendszerekben*, Kossuth Lajos Tudományegyetem: Debrecen, **1992**.
- Tasi, G. *Matematikai kémia*, Szegedi Egyetemi Kiadó: Szeged, **2009**. ISBN: 978-9-633-15201-0
- Érdi, P.; Lente, G. *Stochastic Chemical Kinetics - Theory and (Mostly) Systems Biological Applications*, Springer: Cham, **2014**. ISBN: 978-1-4939-0387-0
- Lente, G. *Deterministic Kinetics in Chemistry and Systems Biology. The Dynamics of Complex Reaction Networks*, Springer: Cham, **2015**. ISBN: 978-3-319-15481-7
- Tóth, J.; Nagy, A. L.; Papp, D. *Reaction Kinetics: Exercises, Programs and Theorems*, Springer: New York, **2018**. ISBN: 978-1-4939-8641-5
- Lente, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9475. <https://doi.org/10.1021/jp046413u>
- Lente, G. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11058. <https://doi.org/10.1021/jp054613f>
- Lente, G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12711. <https://doi.org/10.1021/jp0658344>
- Lente, G. *Phys. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 6134. <https://doi.org/10.1039/b711546f>
- Lente, G. *Reac. Kinet. Catal. Lett.* **2008**, *95*, 13. <https://doi.org/10.1007/s11144-008-5366-7>
- Lente, G.; Ditrói, T. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 7237. <https://doi.org/10.1021/jp900276h>
- Lente, G. *J. Math. Chem.* **2010**, *47*, 1106. <https://doi.org/10.1007/s10910-009-9634-1>
- Lente, G. *Chirality* **2010**, *22*, 907. <https://doi.org/10.1002/chir.20853>
- Lente, G. *Symm.* **2010**, *2*, 767. <https://doi.org/10.3390/sym2020767>
- Lente, G. *Tetrahedr. Asymm.* **2011**, *22*, 1595. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.09.016>
- Dóka, É.; Lente, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17878. <https://doi.org/10.1021/ja207408y>
- Lente, G. *Magy. Kém. Lap.* **2011**, *66*, 41.
- Dóka, É.; Lente, G. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 054111. <https://doi.org/10.1063/1.3681942>
- Lente, G. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 164101. <https://doi.org/10.1063/1.4758458>
- Lente, G. In *GENESIS - IN THE BEGINNING, Precursors of Life, Chemical Models and Early biological Evolution*; Seckbach, J., Ed.; Springer: New York, **2012**, pp 509–523. ISBN: 978-94-007-2941-4
- Lente, G. In *The Soai reaction and related topic*; Pályi, G.; Zucchi, C.; Caglioti, L., Eds.; Artestampa - Accademia Nazionale di Scienze, Lettere ed Arti: Modena, **2012**, pp 123–147. ISBN: 978-88-64621-30-2
- Bankó, S.; Kucsma, Z.; Lente, G.; Bagyinka, C. *Biochim. Biophys. Acta Prot. Proteom.* **2013**, *1834*, 658. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.12.018>
- Lente, G. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *568-569*, 167. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.03.011>
- Lente, G. *J. Math. Chem.* **2015**, *53*, 1172. <https://doi.org/10.1007/s10910-015-0477-7>
- Lente, G. *J. Math. Chem.* **2015**, *53*, 1759. <https://doi.org/10.1007/s10910-015-0517-3>
- Balogh, Á.; Lente, G.; Kalmár, J.; Fábrián, I. *Int J. Chem. Kinet.* **2015**, *47*, 773. <https://doi.org/10.1002/kin.20960>
- Lente, G. *Alk. Mat. Lap.* **2016**, *33*, 159.
- Mazzei, L.; Cianci, M.; Musiani, F.; Lente, G.; Palombo, M.; Ciurli, S. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *166*, 182. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.11.016>
- Lente, G. *J. Math. Chem.* **2017**, *55*, 832. <https://doi.org/10.1007/s10910-016-0712-x>
- Dóka, É.; Lente, G. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 2740. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b00443>
- Lente, G. In *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*; Pályi, G.; Kurdi, R.; Zucchi, C., Eds.; Elsevier: Amsterdam, **2017**, pp 167–181. ISBN: 978-0-12-812824-4
- Ditrói, T.; Lente, G. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 5503. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b02879>
- Lente, G. In *Physical Chemistry 2018 (Proceedings)*; Čupić, Ž.; Anić, S., Eds.; Society of Physical Chemists of Serbia: Belgrade, **2018**, 199. ISBN: 978-86-82475-36-1
- Lente, G. *Comp. Chem. Eng.* **2019**, *125*, 587. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2016.08.001>
- Szabó, R.; Lente, G. *J. Math. Chem.* **2019**, *57*, 616. <https://doi.org/10.1007/s10910-018-0975-5>
- Szabó, R.; Lente, G. *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 5430. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c04688>
- Szabó, R.; Lente, G. *J. Math. Chem.* **2021**, *59*, 1808. <https://doi.org/10.1007/s10910-021-01265-z>
- Szabó, R.; Lente, G. In *Physical Chemistry 2021 (Proceedings)*; Čupić, Ž.; Anić, S., Eds.; Society of Physical Chemists of Serbia: Belgrade, **2021**, in press.
- Lente, G. In *Asymmetric Autocatalysis. The Soai Reaction*; Soai, K.; Kawasaki, T.; Matsumoto, A., Eds.; Royal Society of Chemistry: London, **2022**, in press.
- Frank, F. C. *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(53\)90082-1](https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90082-1)
- Quack, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4619. <https://doi.org/10.1002/anie.200290005>
- Mills, W. *Chem. Ind. (London)* **1932**, *51*, 7509. <https://doi.org/10.1002/jctb.5000513702>
- Mislow, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 849. <https://doi.org/10.1135/cccc20030849>
- Caglioti, L.; Hajdu, C.; Holczknecht, O.; Zékány, L.; Zucchi, C.; Micskei; Pályi, G. *Viva Origino* **2006**, *34*, 62.
- Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. *Nature* **1995**, *378*, 767. <https://doi.org/10.1038/378767a0>
- Soai, K.; Shibata, T.; Kowata, Y. Japan Kokai Tokkyo Koho JP 1997 9-268179. Application date: February 1 and April 18, 1996 (in Japanese).
- Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T.; Komiya, S.; Hayashi, M.; Matsueda, Y.; Imamura, H.; Hayase, T.; Morioka, H.; Tabira, H.; Yamamoto, J.; Kowata, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 185. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(02\)00791-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(02)00791-7)

52. Kawasaki, T.; Suzuki, K.; Shimizu, M.; Shikawa, K.; Soai, K. *Chirality* **2006**, *18*, 479.
<https://doi.org/10.1002/chir.20273>
53. Singleton, D. A.; Vo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010.
<https://doi.org/10.1021/ja027129o>
54. Singleton, D. A.; Vo, L. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4337.
<https://doi.org/10.1021/ol035605p>
55. Mauksch, M.; Tsogoeva, S. B.; Wei, S.; Martynova, I. M. *Chirality* **2007**, *19*, 816.
<https://doi.org/10.1002/chir.20474>
56. Asakura, K.; Ikumo, A.; Kurihara, K.; Osanai, S.; Kondepudi, D. K. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2689.
<https://doi.org/10.1021/jp9936796>
57. Buhse, T. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 1055.
[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00128-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00128-9)
58. Sipos, T.; Tóth, J.; Érdi, P. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1974**, *1*, 113.
<https://doi.org/10.1007/BF02075130>
59. Sipos, T.; Tóth, J.; Érdi, P. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1974**, *1*, 209.
<https://doi.org/10.1007/BF02067542>
60. Gillespie, D. T. *J. Comput. Phys.* **1976**, *22*, 403.
[https://doi.org/10.1016/0021-9991\(76\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0021-9991(76)90041-3)
61. Leontovich, M. A. *J. Experim. Theor. Phys.* **1935**, *5*, 211.
62. Krieger, I. M.; Gans, P. J. *J. Chem. Phys.* **1960**, *32*, 247.
<https://doi.org/10.1063/1.1700909>
63. McQuarrie, D. A. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 433.
<https://doi.org/10.1063/1.1733676>
64. Darvey, I. G.; Staff, P. J. *J. Chem. Phys.* **1966**, *44*, 990.
<https://doi.org/10.1063/1.1726855>
65. Ishida, K. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 92.
<https://doi.org/10.1021/j100847a017>
66. Heuett, W. J.; Qian, H. *Bull. Math. Biol.* **2006**, *68*, 1383.
<https://doi.org/10.1007/s11538-006-9098-4>
67. Jahnke, T.; Huisinga, W. *J. Math. Biol.* **2007**, *54*, 1.
<https://doi.org/10.1007/s00285-006-0034-x>
68. Takaoka, N.; Motomura, Y.; Nagao, K. *Phys. Rev. C Nucl. Phys.* **1996**, *53*, 1557.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevC.53.1557>
69. de Marcillac, P.; Coron, N.; Dambier, G.; Leblanc, J.; Moalic, J. P. *Nature* **2003**, *422*, 876.
<https://doi.org/10.1038/nature01541>
70. Samuels-Crow, K. E.; Lueth, V. W.; Peters, L.; McIntosh, W. C. *Chem. Geol.* **2012**, *314-317*, 23.
<https://doi.org/10.1016/j.chemgeo.2012.04.032>
71. Brooks, A. S.; Hare, P. E.; Kokis, J. E.; Miller, G. H.; Ernst, R. D.; Wendorf, F. *Science* **1990**, *248*, 60.
<https://doi.org/10.1126/science.248.4951.60>
72. Moini, M.; Klauenberg, K.; Ballard, M. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 7577.
<https://doi.org/10.1021/ac201746u>
73. Michaelis, L.; Menten, M. L. *Biochem. Z.* **1913**, *49*, 333.
74. Briggs, G. E.; Haldane, J. B. *Biochem. J.* **1925**, *19*, 338.
<https://doi.org/10.1042/bj0190338>
75. Arányi, P.; Tóth, J. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *12*, 375.
76. Lu, H. P.; Xun, L.; Xie, X. S. *Science* **1998**, *282*, 1877.
<https://doi.org/10.1126/science.282.5395.1877>
77. Velonia, K.; Flomenbom, O.; Loos, D.; Masuo, S.; Cotlet, M.; Engelborghs, Y.; Hofkens, J.; Rowan, A. E.; Klafiter, J.; Nolte, R. J. M.; de Schryver, F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 560.
<https://doi.org/10.1002/anie.200460625>
78. Kou, S. C.; Cherayil, B. J.; Min, W.; English, B. P.; Xie, X. S. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19068.
<https://doi.org/10.1021/jp051490q>
79. English, B. P.; Min, W.; van Oijen, A. M.; Lee, K. T.; Luo, G.; Sun, H.; Cherayil, B.; Kou, S. C.; Xie, X. S. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 87.
<https://doi.org/10.1038/nchembio759>
80. Drummond, P. D.; VAughan, T. D.; Drummond, A. J. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 10481.
<https://doi.org/10.1021/jp104471e>
81. Gear, C. W. *Commun. ACM* **1971**, *14*, 176.
<https://doi.org/10.1145/362566.362571>
82. Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4204.
<https://doi.org/10.1021/ic971617t>
83. Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 603.
<https://doi.org/10.1021/ic980813c>
84. Lente, G.; Espenson, J. H. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4809.
<https://doi.org/10.1021/ic000148j>
85. Espenson, J. H.; Shan, X.; Wang, Y.; Huang, R.; Lahti, D. W.; Dixon, J.; Lente, G.; Ellern, A.; Guzei, I. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2583.
<https://doi.org/10.1021/ic011287j>
86. Kang, K.; S. Redner, S.; Meakin, P.; Leyvraz, F. *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 1171.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.33.1171>
87. Watzky, M. A.; R.G. Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10382.
<https://doi.org/10.1021/ja970510c>
88. McCoy, B. J. *Chem. Eng. Sci.* **2002**, *57*, 2279.
[https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(02\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(02)00117-3)
89. Rempel, J. Y.; Bawendi, M. G.; Jensen, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4479.
<https://doi.org/10.1021/ja809156t>
90. Whitehead, C. B.; Özkar, S.; Finke, R. G. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 7116.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b01273>
91. Handwerk, D. R.; Shipman, P. D.; Whitehead, C. B.; Özkar, S.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15827.
<https://doi.org/10.1021/jacs.9b06364>

Mathematical reaction kinetics: from the parity-violating energy difference to nanoparticle growth

This article summarizes about 20 years of scientific advance reached in the Mathematical Reaction Kinetics Research Group, which first worked at the University of Debrecen then moved to the University of Pécs (both in Hungary). A brief account of the contents of about 35 relevant papers published by this group are given. These mostly focus on sequences of thought using advanced mathematics that aimed to provide insight into current chemical kinetic research problems.

The first field of the work is centered on the origin of biological chirality and connected phenomena such as the consequences of the parity violation of weak nuclear forces on the symmetry of chemical enantiomers, chiral autocatalysis and absolute asymmetric synthesis. A mathematical derivation showed that the miniscule asymmetry introduced by the parity violation of weak nuclear forces, which was both experimentally and theoretically confirmed, cannot have any significant effect on the inception of biological chirality on Earth. The argument illustrated by Equations 1-3 shows that this tiny asymmetry can only be noticeable if the mass of the involved chiral material exceeds the mass of planet Earth. Furthermore, chiral autocatalytic models of absolute asymmetric synthesis, experimentally first observed in the Soai reaction (formation of a carbon-carbon bond using a zinc alkyl reagent, all the reactants are non-chiral but the major final product is chiral), were analyzed in detail. A minimal model consisting of a two-step mechanism shown in Equation 4 could already account for the phenomenon itself and it was shown that the final result is that under completely non-chiral conditions, the formation of chiral molecules will be characterized by the discrete enantiomeric distribution given in Equation 6, which converges to the continuous distribution shown in Equation 7 if the number of molecules is sufficiently high. This first mechanism showed first-order asymmetric autocatalysis. Further considerations proved that higher order autocatalysis may lead to mixtures in which one of the two mirror-image enantiomers is in overwhelming excess, but the identity of the dominating enantiomer stochastically changes from one experiment to another. The final distributions derived from various models were compared with the experimental observations made in the Soai reaction as shown in Figure 1, where one of the mechanisms used was an 18-step realistic model of the chemical system proposed in a previous study independently of the work of our group. In addition, the possible effect of random initial chiral contaminations is also analyzed. It was a very important conclusion that a comparison of measured data and theoretical predictions should not be done using histograms in stochastic cases as the arbitrary categorization involved in this method of graphing distorts the data very much. Instead, the cumulative probability function should be used as shown in Figure 1, which is always free from such sources of error.

In the course of the work of the research group, the stochastic methods used in chemical kinetics became greatly developed. It is known that the usual deterministic approach to kinetics assumes continuous concentration-time functions, which is in contrast with the known particulate (i.e. discrete) nature of matter. The CDS (continuous time discrete state) formalism of stochastic kinetics was discussed briefly and a master equation for a network of first order chemical reactions was given as an example in Equation 11. There is a fundamental question in this field: at what molecule numbers the use of the computationally much more demanding stochastic approach is indispensable in reality? This question was answered by constructing stochastic maps of various mechanisms, which identify the regions of the param-

eter space where deterministic kinetics does not make sense. The Michaelis–Menten model (Equation 12) was employed as an example to demonstrate the use of stochastic maps and a sample map is given in Figure 2. In this section, experimental information that had been published before the stochastic works was re-interpreted to prove that the newly developed techniques actually provide significant new insights into the studied phenomena.

In the next section, exact (or symbolic) solutions were derived for a number of multistep mechanisms. Although numerical integration of kinetic ordinary differential equations is widely used in today's research practice, finding the analytical solutions still has a lot of value because they give functions rather than isolated sets of points. Our results are summarized in Table 1, where most of the possible two-step mechanisms made up of elementary steps are listed together with the exact solution. These cases could almost always be reduced to the solution of a second-order ordinary differential equation. Consequently, the solutions themselves typically feature special functions primarily known from such differential equations (e.g. Bessel, Legendre, hypergeometric...). A novel method based on Taylor series expansion was also developed for comparing kinetic traces and it was used to show that the concentration–time curve in two non-trivial mechanisms are so close to pseudo-first order curves that it is not possible to make the difference between them experimentally. Our current efforts aim to develop a numerical integration method for an arbitrary mechanism using the Taylor theorem. This would have multiple advantages over techniques that are currently used.

The final part of the paper shows novel results that aimed to interpret the kinetics of the formation of nanoparticles. The nucleation-growth type model (where aggregation steps are missing) shown in Equation 13 was analyzed in fine detail. This system is characterized by the ordinary differential equation shown in Equation 14, which is presented in a dimensionless form. $K(i)$ is the kernel function in this model, which shows how the reactivity of a nanoparticle depends on the number of monomeric units in it. Four different kernels are considered (mass, surface, Brown, and diffusion) with n as the size of the smallest viable nucleus. Symbolic solutions were reported for three cases: mass kernel with $n = 1$ (Equation 15), mass kernel with $n = 2$ (Equation 16), and diffusion kernel with $n = 1$ (Equations 17-18). These are especially important as the number of independent variables in these equations is infinitely large, which means that the usual numerical integration techniques cannot be used directly to obtain any meaningful solution. The very high number of different chemical entities also brings up the problem that in the deterministic approach, many of them should have very low concentrations. This is a potentially serious problem because, as pointed out in the previous paragraphs, the use of stochastic kinetics may be indispensable under such conditions. To handle this possible source of inconsistency, the same model has been analyzed by both the deterministic and the stochastic methods in a few examples. The stochastic calculations were done using Monte Carlo simulations based on the Gillespie algorithm. As the comparison shown in Figure 3 reveals, the two approaches gave practically identical predictions for the final size distribution of nanoparticles formed in the system. This fact proves the applicability of the computationally much less demanding deterministic calculations for these particular set of problems. Also, recent efforts are underway to develop an approximation method to obtain closed formulas for the concentration dependences for all four kernel functions with any possible value of n .

Szemelvények a PTE GyTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetének újabb (2013-2021) kutatási eredményeiből

BOGNÁR Balázs^a, LEMLI Beáta^a, KÖRÖSI László^b, AMEEN Mohamed Hiba^a,
DERDÁK Diána^a, ISBERA Mostafa^a, PREISZ Zsolt^a, ÚR Györgyi^a, P. SÁR Cecília^a,
KUNSÁGI-MÁTÉ Sándor^{a,c,*}, KÁLAI Tamás^{a,c,*}

^a PTE GyTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, Honvéd utca 1., 7624 Pécs, Magyarország

^b PTE Szőlészeti és Borászati Kutatóintézet, Pázmány Péter utca 4., 7634 Pécs, Magyarország

^c PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Ifjúság u. 20., 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A PTE GyTK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézete alapítói, Prof. Hideg Kálmán (1934-2018) és Dr. Hankovszky H. Olga (1934-2020) halála után is megtartotta fő profilját, a csaknem fél évszázada művelt stabilis nitroxid szabad gyökök szintézise, átalakításai és alkalmazásai tématerületet. Ugyanakkor kutatási köre kibővült anyagtudományi kutatásokkal is, amelyek kiterjednek a stabilis nitroxid szabad gyökök, a makromolekulák/szupramolekuláris rendszerek és kismolekulák másodlagos kémiai kölcsönhatásainak vizsgálatára, valamint a mezőgazdaságban is alkalmazható nanoszerkezetű anyagok bizonyos tulajdonságainak vizsgálatára is.

Az intézethez új kollégák és PhD hallgatók csatlakoztak az elmúlt nyolc évben. Többen közülük már megvédték PhD értekezésüket vagy PhD témájukon dolgoznak a Kémiai Doktori Iskola, az Interdiszciplináris Orvostudományi Doktori Iskola vagy a Gyógyszertudományok Doktori Iskola keretei között. Másik jelentős változás, hogy az intézet oktatási profilja miatt átkerült az időközben megalakult Gyógyszerésztudományi Karra. Jelen összefoglaló cikkünk a 2013-ban megjelent közleményünket¹ meghaladó főbb eredményeinket mutatja be szerves kémiai kutatások és anyagtudományi kutatások területekre bontva.

A stabilis nitroxid szabad gyökök kutatásának egyik fő célja új, a biomolekulák (fehérjék, nukleinsavak, lipidek) kovalens módosítására alkalmas u.n. spinjelző vegyületek szintézise. A spinjelzők segítségével szerezhetünk információt a biomolekula szerkezetéről és funkciójáról ESR spektroszkópiás vizsgálatokkal. Nitroxid-biomolekula vagy nitroxid-gyógyszermolekula hibridek létrehozása kutatásaink szintén fontos irányvonala szerkezet-hatás összefüggések felderítése céljából. De legalább ennyire jelentős a piperidin, tetrahidropiridin, pirrolin és pirrolidin típusú nitroxidokon, mint részben vagy teljesen telített, többszörösen szubsztituált, N-heterociklusos gyűrűkön végrehajtható szelektív (szabadgyökös centrumot nem érintő) reakciók tanulmányozása, optimalizálása.

Ami az anyagtudományi kutatásokat illeti, itt a biradikálisok részletes vizsgálatával a kettősen spinjelölt biomolekulák spinjelzői közötti spin-spin kölcsönhatást kívántuk modellezni, míg a módosított, nanoszerkezetű titán-dioxidokkal a reaktív oxigén származék generáló képességet kívántuk optimalizálni. A metotrexát (MTX) és a fototrexát (PTX) sajátosságainak tanulmányozása az optimális hatóanyag leadás, ill. a hatóanyag fényel történő aktiválásának szempontjából fontosak és további gyógyszer technológiai kutatások, valamint a célzott terápia szempontjából lehetnek jelentősek.

2. Eredmények

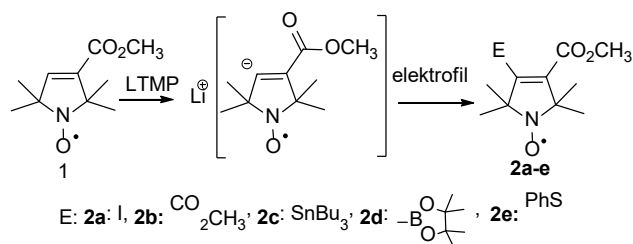
2.1. Szerves kémiai kutatások

A stabilis nitroxidok felfedezése óta eltelt kb. 70 év alatt fokozatosan ismerték fel a vegyületesalád alkalmazhatóságának számos területét. Így alkalmazzák őket spinjelzőként, ko-oxidánsként, SOD-mimetikumként, polimerizációs segédanyagként, szerves alapú ferromágnesek építőköveként, NMR és EPR kontrasztanyagként vagy akkumulátorok katódanyagaként.^{2,3} Ezen területek különböző heterociklusos alapvázú, változatosan szubsztituált nitroxidok szintézisét követelik meg, mi ebben az összefoglalóban a pirrolin-, piperidin- és pirrolidinvázú vegyületek módosításaira szorítkozunk.

2.1.1. Nitroxidok funkcionálizálása

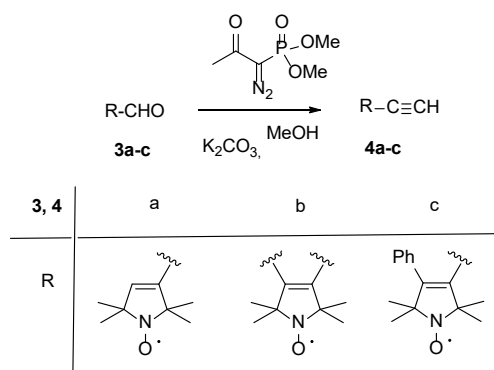
Munkánk során sikerült megvalósítanunk a könnyen hozzáférhető, monofunkcionális **1** észtervegyületből a 3,4-bifunkcionális pirrolin nitroxidszármazékok szintézisét, így a **2a-c** vegyületeket állítottunk elő, Li-TEMP-nel végzett deprotonálással, majd a szubsztitutum elektrofilekkel történő reagáltatásával (1. ábra).⁴

* Tel.: +36 72 536 220; e-mail: tamas.kalai@aok.pte.hu, sandor.kunsagi-mate@aok.pte.hu



1. ábra. 3,4-Diszubsztituált pirrolin nitroxidok egyszerűsített szintézise.

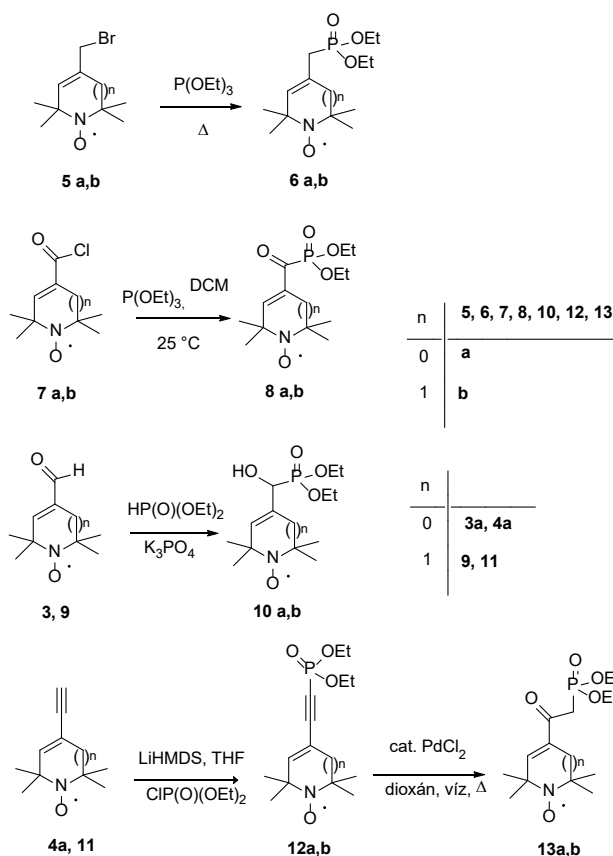
A paramágneses acetilénvegyületek előállítására a Bestmann-Ohira reagenst alkalmaztuk, ily módon a könnyen hozzáférhető **3a-c** aldehidekből egylépéses reakcióban kaptuk a megfelelő **4a-c** acetiléneket (2. ábra).⁵



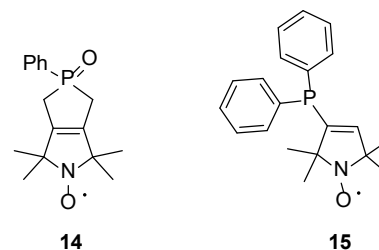
2. ábra. Egylobbikos módszer paramágneses acetilén előállítására aldehidekből.

Korábbi célunk volt a foszforkémiában alkalmazott szintetikus módszerek adaptálása paramágneses foszforvegyületek előállítására: így a **6a,b**⁶ allil-foszfonát-észterek és a **8a,b**⁷ α -keto-foszfonát-észterek szintézise Arbuzov-reakcióval, a **10a,b**⁶ α -hidroxi-foszfonát-észterek szintézise Pudovik-reakcióval, valamint a **13a,b** β -keto-foszfonát-észterek szintézise a **12a,b** etinil-foszfonátok Pd(II)-katalizált hidratálásával.⁷

Bár paramágneses foszfortartalmú vegyületekre vonatkozó szintéziseket szép számmal közöltek,^{8,9} az előbb felsorolt fontos vegyületcsaládok pirrolin illetve piperidin nitroxidokra nem voltak leírva (3. ábra). Az előállított vegyületek jól használhatók voltak C-C kötés kialakítására Horner-Wadsworth-Emmons-reakciókban, valamint acilezésre. A közelmúltban elsőként írtuk le a pirrolin nitroxiddal kondenzált **14** foszfolén-oxid szintézisét McCormac-reakcióval illetve a **15** pirrolin nitroxid difenilfoszfín vegyület szintézisét (4. ábra).¹⁰



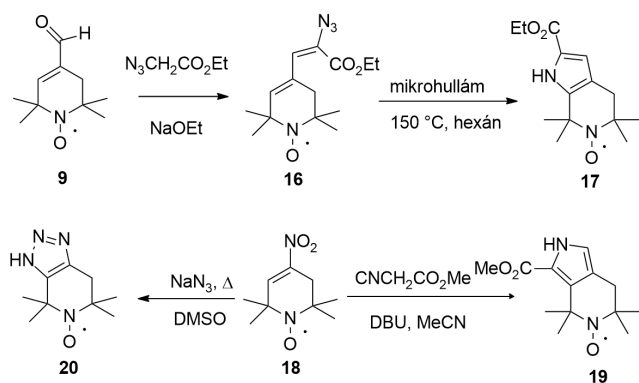
3. ábra. Pirrolin és tetrahidropiridin foszfonát-észterek szintézise



4. ábra. Pirrolin nitroxiddal kondenzált foszfolén-oxid és pirrolin nitroxid difenilfoszfín

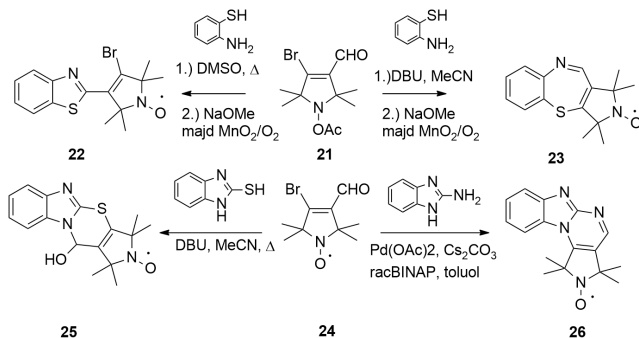
2.1.2. Nitroxidokkal kondenzált heterociklusok szintézise

Tetrahidropiridin nitroxiddal kondenzált pirrol izomereket (**17**, **19**) állítottunk elő Hemetsberger-Knittel-reakció és Barton-Zard-reakció segítségével. A **18** nitrovegyületből a **20** triazolo[4,5-c]piridinvázas vegyületet állítottuk elő nátrium-aziddal (5. ábra).¹¹



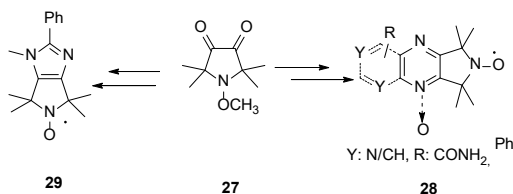
5. ábra. Tetrahydropiridinnel kondenzált azolok szintézise.

A nitroxid funkciós csoporton védett **21** β -bróm- α,β -telítetlen aldehid 2-aminotiofenollal való reakciója a reakciókörülményektől függően a **22** 2-szubsztituált benzotiazolhoz vagy a **23** 1,5-benzotiazepin-vázis vegyülethez vezetett.¹² A **24** β -bróm- α,β -telítetlen aldehid reakciója benzimidazol-2-tiollal a **25** nitroxiddal anellált 1,3-tiazinszármazékot adta, míg a 2-aminobenzimidazzal kondenzációs reakció és Buchwald-Hartwig-kapcsolás eredményeként a **26** benzimidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidin származékhoz vezetett (6. ábra).¹³



6. ábra. Nitroxidokkal kondenzált ill. nitroxidokhoz kapcsolt heterociklusok szintézise.

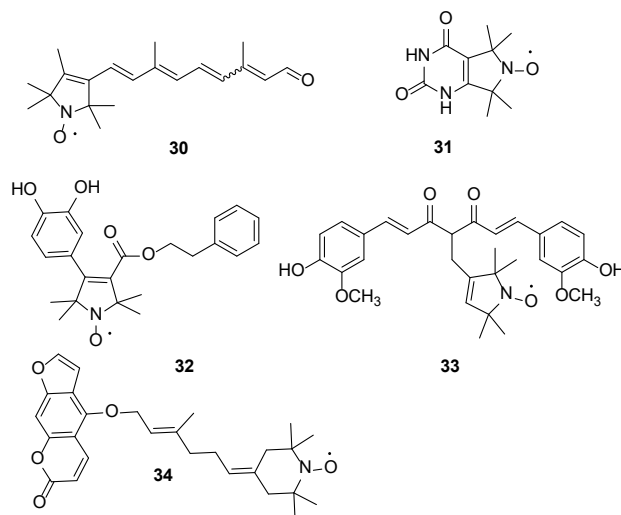
A **28** 1,4-diazinokkal és a **29** 1,3-imidazzal kondenzált vegyületekhez a kulcs a **27** 1,2-dion szintézisének a kidolgozása volt (7. ábra).¹⁴ Az *O*-metilcsoport bevitelét Fenton-reakcióval valósítottuk meg, míg az *O*-demetilézést Cope-eliminációval sikerült végrehajtani.¹⁵ A heterociklusokkal és szén ciklusokkal kondenzált pirrolin, tetrahydropiridin és imidazolin nitroxidok szintéziséről egy összefoglaló közleményt állítottunk össze.¹⁶



7. ábra. Imidazzal és 1,4-diazinokkal kondenzált pirrolin nitroxidok szintézisének sematikus ábrája.

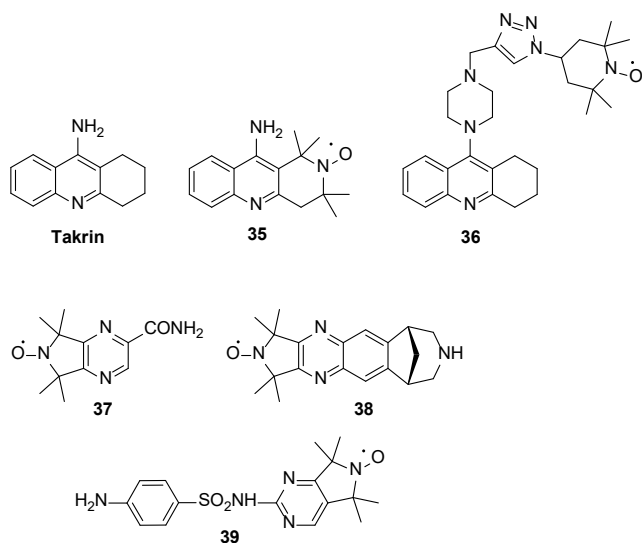
2.1.3. Nitroxidokkal módosított biomolekulák és gyógyszerek szintézise

A paramágnesesen módosított biomolekulák szintézisének két célja van, egyrészt vizsgálni a makromolekula-receptor kölcsönhatást EPR spektroszkópia segítségével, másrészt vizsgálni az így módosított biomolekula hatáskörének módosulását. Intézetünk régóta foglalkozik paramágnesesen módosított biomolekulák és gyógyszerek szintézisével. Az utóbbi néhány évben a paramágnesesen módosított retinal **30**,¹⁷ uracil **31**,⁴ kávésav-fenetilészter **32**,¹⁸ kurkumin **33**,¹⁹ és bergamottin **34**²⁰ szintézisét közzétük (8. ábra). Az utóbbi három esetben szerkezet-hatás összefüggéseket is sikerült feltárnunk. Általánosságban megállapíthattuk, hogy a nitroxidok sok esetben csökkentették a toxicitást illetve kedvezően befolyásolták az alapvegyület antiproliferatív hatását.



8. ábra. Paramágnesesen módosított biomolekulák

Hasonlóképpen, a paramágnesesen módosított gyógyszer-molekulák között az eredetinel kedvezőbb hatású vegyületet találtunk, bár meg kell jegyeznünk, hogy a tetrametil-tetrahydropiridin gyűrű nem bizonyult a telített gyűrű jó bioizosztérének a takrinban (palliatív anti-Alzheimer gyógyszer), tekintve, hogy a **35** vegyület elvesztette acetilkolinészteráz inhibíciós hatását. Ugyanakkor a **36** vegyület jó acetilkolinészteráz inhibitor volt és védett az amiloid-beta okozta toxicitással szemben is.²¹ A pirrolin nitroxiddal kondenzált diazinok közül kiemeljük a spinjelölt pirazinamidot **37**,¹⁴ a spinjelölt chantixot **38**,²² és a spinjelölt szulfadiazint **39**²³ (9. ábra). Ez utóbbi jó példa arra, hogy a spinjelölt gyógyszerek a környezeti kémiai analitikában is alkalmazhatók. Tekintve, hogy a környezeti minták általában nem transzparenssek, ezért optikai spektroszkópiával nehezen, viszont EPR spektroszkópiával jól vizsgálhatók. Így a **39** vegyülettel végzett modell kísérlet segítségével sikerült bizonyítani az Osnabrück-i Egyetem kutatóival együttműködésben, hogy az állatgyógyászatban még széleskörűen alkalmazott szulfonamid típusú gyógyszerek a talaj huminsavaihoz az NH_2 csoporton keresztül irreverzibilisen kötődnek.²⁴

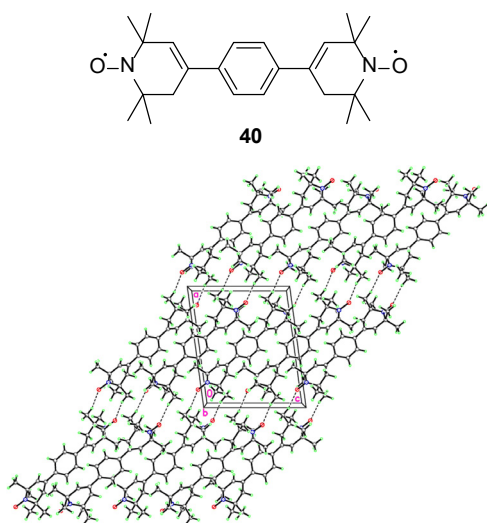


9. ábra. A takrin és a klinikumban alkalmazott gyógyszerek paramágneses analogonjai.

2.2. Anyagtudományi kutatások

2.2.1. Kettős gyökök szintézise és tanulmányozása

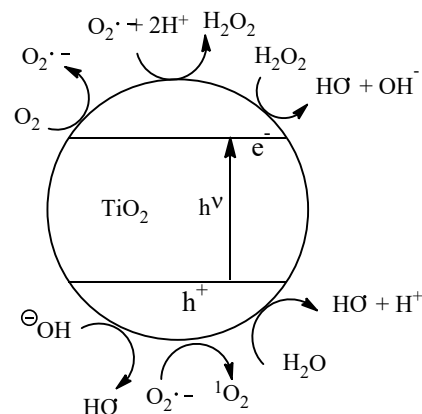
Sonogashira- és Suzuki-kapcsolással a nitroxid funkciót különböző távolságban tartalmazó kettős gyökös vegyületeket állítottunk elő, beleértve néhány ¹³C és ¹⁵N izotópot tartalmazó származékot is. Orosz kutatókkal e vegyületek spin-spin kölcsönhatását és kicserélődési integráljait vizsgáltuk. Az EPR spektroszkópiai mérésekkel kapott értékek jó egyezést adtak a DFT számítások becsléseivel.²⁵⁻²⁸ Az 1,4-arilidén hidat tartalmazó **40** származék²⁹ esetében sikerült a kristályokról röntgendiffrakciós felvételt is készíteni, amely segített meghatározni a pontos nitroxid-nitroxid távolságot (10. ábra). Merev molekulákról lévén szó, ez jól korrelál az oldatfázisban lévő molekulában található nitroxid-nitroxid távolsággal.



10. ábra. A **40** vegyület és kristályszerkezete röntgenkristallográfias mérések alapján. A szaggatott vonalak a H-kötéseket jelölik. (Springer kiadó engedélyével).

2.2.2. Nagy reaktivitású titán-dioxid fotokatalizátorok EPR-spektroszkópiás vizsgálata

A különböző fém-oxid fotokatalizátorok napjainkban egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert az ipari és mezőgazdasági szennyvizek tisztításában, fontos szerepük lehet a szerves szennyeződések átalakításában és a mikroorganizmusok inaktiválásában. Az egyik legígéretesebb és legjobban tanulmányozott félvezető fém-oxid a TiO₂, melynek gerjesztését követően a vegyértéksávban visszamarad egy elektronhiányos lyuk (h⁺), míg a vezetési sávba egy elektron (e⁻) lép (11. ábra). A rendszerben jelen lévő szerves szubsztátok egyrészt a katalizátor felületén, az elektronlyukkal történő reakcióban, másrészt a víz és oxigén jelenlétében a TiO₂ felszínén képződő reaktív oxigén származékokkal (ROS) — mint a hidroxil gyök, a szuperoxid gyökion, a hidrogén-peroxid vagy a szingulett oxigén — reakcióba lépve oxidálódnak.³⁰ A titán-dioxidnak több kristálmódosulata létezik, közülük a legismertebbek közé tartozik a nagy fotoaktivitású anatáz és a termodinamikailag stabilabb rutil. Természetben megtalálható polimorfjai a brookit és TiO₂(B) is.³¹

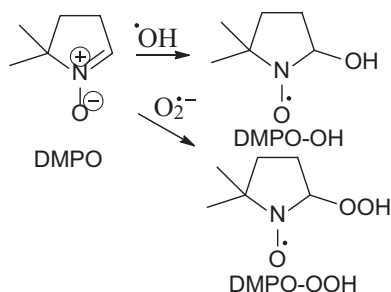


11. ábra. Reaktív oxigén származékok képződése fényel gerjesztett TiO₂ felületén.

A TiO₂ optikai tulajdonságait, fotokatalitikus aktivitását javíthatjuk fémes vagy nem-fémes elemek adalékolásával. Munkánk során új foszfor-fluor-adalékolt anatáz valamint rutil TiO₂ fotokatalizátorokat vizsgáltunk EPR spektroszkópiával. A fotokatalizátorokat Dr. Körösi László állította elő titán(IV)-kloridból kiindulva hidrotermális reakcióban.^{32,33,34} Gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából a rutil TiO₂ nanorészecskék előnye az anatázzal szemben, hogy a tiltott sáv szélessége kisebb (~3.0 eV), ezáltal a látható fény hullámhossz tartományában is mutat fotokatalitikus aktivitást.

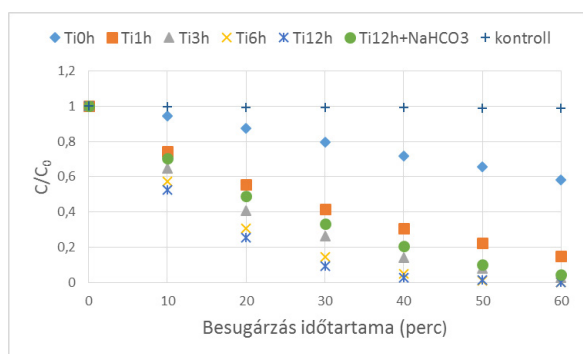
Az 5,5-dimetil-1-pirrolin-N-oxid (DMPO) relatíve stabilis paramágneses adduktot képez mind a hidroxil gyökkel mind a szuperoxid gyökionnal (12. ábra), jellegzetes csatolási mintázatot adva az EPR spektrumban. A TiO₂ minták besugárzását követően vizes közegben a DMPO-OH 1:2:2:1-es intenzitás arányú kvartett jelét figyeltük meg,

$a_N = a_H = 1,49$ mT hiperfinom csatolási állandókkal. Az oldószert dimetil-szulfoxidra (DMSO) cserélve a DMPO-OOH EPR jele volt megfigyelhető ($a_N = 1,37$ mT, $a_H = 1,0$ mT).³⁵ A DMSO szerepe kettős, jelentősen megnöveli a $O_2^{\cdot-}$ stabilitását, illetve eliminálja a rendszerben keletkező hidroxil gyököket.³⁶

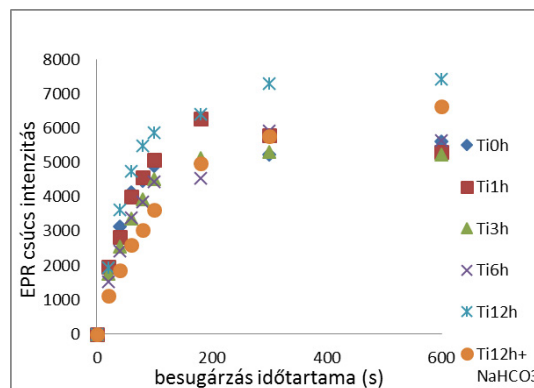


12. ábra. $O_2^{\cdot-}$ és $\cdot OH$ csapdázása DMPO nitronnal

Az új fotokatalizátorok reaktivitását kétféle módszerrel vizsgáltuk, egyrészt metilnarancs bontásán keresztül fotometrián, másrészt a DMPO adduktok keletkezésén keresztül EPR spektroszkópiával. Referencia katalizátorként a magas aktivitásáról közismert kereskedelmi forgalomban kapható P25 TiO_2 -ot (Evonik) alkalmaztuk. A kinetikai mérések jó egyezést mutattak a két módszer esetében, annak ellenére, hogy az ESR mérésekkel csak közelítő eredményeket kaphatunk a képződő $O_2^{\cdot-}$ és $\cdot OH$ koncentrációról. Ennek oka, hogy a csapdázási hatékonyság a hidroxil gyök esetében mindössze 33%, a szuperoxid gyökön esetében pedig még ennél is alacsonyabb.³⁷ A foszfor-fluor adalékolt TiO_2 fotokatalizátorok esetében a 12 órán át 250 °C-on hidrotermálisan kezelt minta – amely teljes mértékben anatóz kristályokat tartalmazott – bizonyult a legaktívabbnak metilnarancs degradációjában (13. ábra). A DMPO-OH adduktok képződésének kinetikai mérése alapján ennek a fotokatalizátornak az UV-A besugárzása eredményezte a legnagyobb hidroxil gyök koncentrációt (14. ábra). Ezzel magyarázható, hogy a foszfor-fluor adalékolt TiO_2 minták erős baktericid hatást is mutattak különböző carbapenem-rezisztens *Klebsiella pneumoniae* baktérium törzsekkel szemben.

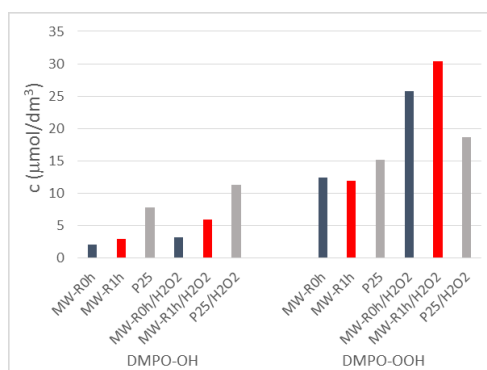


13. ábra. A hidrotermális kezelés időtartamának hatása a PF-adalékolt titán-dioxid fotokatalizátorok reaktivitására. Az ábra a metilnarancs relatív koncentrációját mutatja az UV-A besugárzás idejének függvényében.



14. ábra. DMPO-OH adduktok relatív koncentrációja az UV-A besugárzás idejének függvényében.

A hidrotermálisan kezelt (MW-R1h) és kezeletlen (MW-R0h) rutil fotokatalizátorok esetében az UV-A besugárzás során keletkező $O_2^{\cdot-}$ és $\cdot OH$ gyökök koncentrációját H_2O_2 jelenlétében is vizsgáltuk. A DMPO-adduktok koncentrációjának meghatározásához a 3-(hidroximetil)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-oxil 10 μM -os oldatát használtuk standardként. Az új fotokatalizátorok aktivitását összehasonlítottuk a P25 fotoaktivitásával.³⁸ Korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban azt tapasztaltuk, hogy míg a nagy anatóz tartalmú P25 besugárzása során nagy mennyiségben keletkezett a hidroxil gyök, addig a rutil nanorészecskék felületén a fotokatalízis során nagy mennyiségben keletkezik szuperoxid gyökön, amelyet a katalizátoron adszorbeált oxigén és a vezetési sávba került elektron reakciója eredményez. Hidrogén-peroxid jelenlétében a P25-höz viszonyítva az új rutil TiO_2 nanorészecskék nagyobb aktivitás növekedést mutattak. A P25 esetében 20-30%-kal emelkedett meg a DMPO-adduktok koncentrációja H_2O_2 jelenlétében, az MW-R1h fotokatalizátor esetében ez a változás nagyságrendileg 2,5-szeres volt mind a DMPO-OH, mind a DMPO-OOH esetében (15. ábra). Ezt annak tulajdonítottuk, hogy a rutil nanorészecskék felületén a H_2O_2 hatékonyabban képes megkötődni, mint az anatózon, és reagálva a vezetési sáv elektronjával vagy az elektronhiányos lyukkal nagyobb mennyiségben szolgáltatja a reaktív intermediereket ($O_2^{\cdot-}$ és $\cdot OH$).

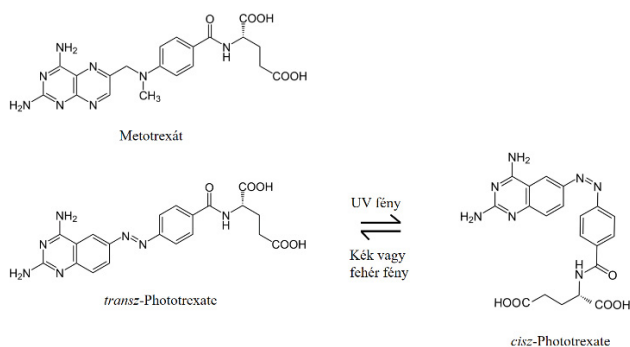


15. ábra. A hidrotermálisan kezelt (MW-R1h) és kezeletlen (MW-R0h) rutil valamint a P25 TiO_2 fotokatalitikus aktivitása. DMPO-adduktok koncentrációja 300 másodperces UV-A besugárzást követően H_2O_2 nélkül illetve 1,75 mM H_2O_2 jelenlétében.

2.2.3. A metotrexát és kromofór származékának összehasonlítása, antioxidáns hatásuk vizsgálata

A metotrexát (MTX) egy viszonylag jól ismert, elsővonalbeli daganatellenes és reumaellenes gyógyszerhatóanyag. Reumaellenes (gyulladáscsökkentő) hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, habár valószínűleg szerepet játszik benne a DNS szintézis gátlása a dihidrofolát-reduktáz (DHFR) enzim gátlása által, az adenosin dependens T-sejtek proliferációjának gátlása, az adenosin felszabadulás serkentése és a transzmetilációs reakciók gátlása.⁴⁰⁻⁴² A MTX viszonylag kedvezőtlen mellékhatás-profilal rendelkezik, melynek legfőbb oka célfehérjéjének, a DHFR-nak az ubikviter jellege.⁴³

Matera és mtsai⁴³, illetve Mashita és mtsai⁴⁴ egy azobenzén csoportot tartalmazó MTX-származékot szintetizáltak, mely a „Phototrexate” (PHX) nevet kapta. Ez a molekula kromofór tulajdonságokkal rendelkezik, UV-fény hatására a termodinamikailag stabilabb *transz*-PHX reverzibilisen izomerizálódik, majd látható fényben vagy sötétben a *cisz*-PHX *transz*-PHX-tá alakul vissza (16. ábra). Citotoxicitás szempontjából a *transz*-PHX szinte teljesen hatástalan, a *cisz*-PHX viszont a MTX-hoz hasonló hatású.



16. ábra. A metotrexát (MTX) és kromofór származéka, a Phototrexate (PHX), illetve a PHX reverzibilis izomerizációja.⁴³

A MTX rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben csökkentette a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát. Ezen betegségek patogenezisében fontos szerepet töltenek be a szabad gyökök.⁴⁵⁻⁴⁷ Zimmerman és mtsai kimutatták a MTX szuperoxid gyökfogó hatását, így feltételezhetően ez áll a megfigyelt kardioprotektív aktivitás hátterében.⁴⁸ A MTX gyökfogó hatását vizsgáltuk, illetve összehasonlítottuk a PHX izomereinek gyökfogó hatásával. A *transz*-PHX-ot a szakirodalmi adatok alapján intézetünkben állítottuk elő, a teljes izomerizáció eléréséhez pedig a mintákat UV-lámpával világítottuk be ($\lambda=366$ nm).⁴³

A gyökfogó hatást EPR spektroszkópiás módszerrel vizsgáltuk. A spincsapda az 1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ol (*N*-hidroxi-TEMPOL) volt, a szuperoxid gyököt pedig a hipoxantin/xantin-oxidáz (HX/XO) rendszer termelte. A különböző mintákban a MTX koncentrációját 0-5 mM között, a PHX koncentrációját pedig 0-2 mM kö-

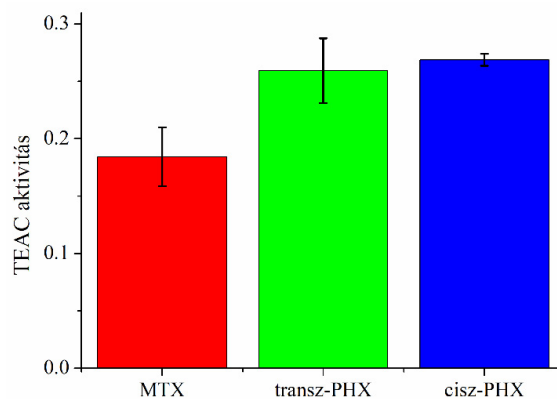
zött változtattuk. A számolt sebességi állandó ($\ln k$) értékeket az 1. Táblázatban tüntettük fel.

1. Táblázat. A vizsgált minták (MTX, PHX izomerek) számolt $\ln k$ értékei.

Koncentráció (μM)	MTX $\ln k$	<i>transz</i> -PHX $\ln k$	<i>cisz</i> -PHX $\ln k$
0	-8.70 ± 0.16	-8.69 ± 0.18	-8.68 ± 0.15
100	-8.79 ± 0.23	-9.56 ± 0.15	-9.16 ± 0.25
500	-9.46 ± 0.21	-10.46 ± 0.28	-9.19 ± 0.26
2000	-10.25 ± 0.25	-11.96 ± 0.23	-9.51 ± 0.29
5000	-11.01 ± 0.20	-	-

A szabad gyökök termelődésének sebessége fontos adat, hiszen ha élő szervezetben a szabad gyökök gyorsabban termelődnek, mint ahogy a sejtek gyökfogó mechanizmusai (szuperoxid dizmutáz, kataláz, glutation peroxidáz) eliminálni tudnák őket, a sejtek oxidatív stressznek vannak kitéve. Számításaink alapján a *transz*-PHX a MTX-nál nagyobb mértékben gátolta a szabad gyök termelést a teljes vizsgált koncentrációtartományban. A *cisz*-PHX 100 μM -os koncentrációban szintén hatékonyabb volt, mint a MTX, magasabb koncentrációkon viszont már az MTX bizonyult hatékonyabbnak. A *transz*-PHX minden esetben nagyobb mértékben gátolta a szabad gyök termelést, mint a *cisz*-PHX.

Meghatároztuk a MTX, a *transz*-PHX és a *cisz*-PHX Troloxra vonatkoztatott antioxidáns kapacitását is (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC). 2,2'-azino-di-(3-etilbenzotiazolin)-6-szulfonsav (ABTS) oldatához kálium-preszulfátot adva ABTS^{•+} gyökkation keletkezik, mely antioxidánsokkal spektrofotometriásan (734 nm-es hullámhosszon) nyomon követhető reakcióba lép. A vizsgált vegyületeket a Trolox (az E-vitamin vízoldható származéka) antioxidáns tulajdonságaival hasonlítottuk össze (17. ábra).



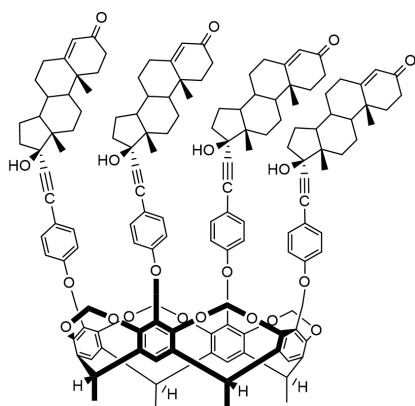
17. ábra. A MTX, *transz*-PHX és *cisz*-PHX Troloxra vonatkoztatott antioxidáns kapacitása (TEAC).

A PHX izomerei között nem volt szignifikáns különbség, de mindkét izomer nagyobb antioxidáns aktivitást mutatott, mint a MTX.

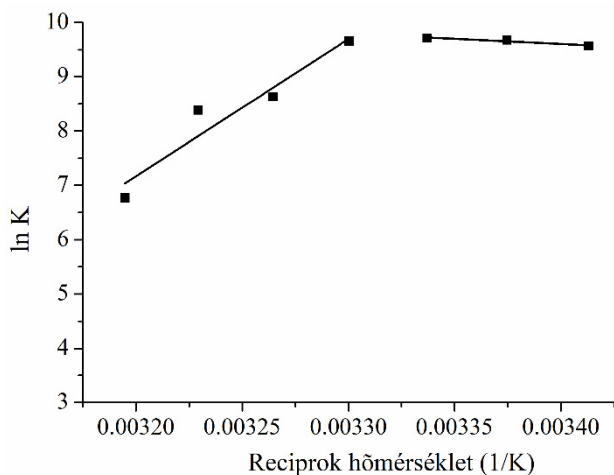
Elsőként vizsgáltuk a PHX izomereit EPR spektroszkópiás módszerrel, és eredményeink arra utalnak, hogy a citotoxikus hatás hiánya ellenére a *transz*-PHX hangsúlyosabb antioxidáns hatással rendelkezik, mint a MTX, ezáltal feltételezhetően hatékonyabb gyulladáscsökkentő is lehet.⁴⁹

2.2.4. A MTX másodlagos kölcsönhatásainak termodinamikai vizsgálata

Szelektív szenzorok készítése, továbbá a gyógyszerhatóanyag oldhatóságának szabályozhatósága céljából - a fentiekhez kapcsolódva - megvizsgáltuk a MTX-nak egy befogadó molekulával alkotott komplexének képződési és szerkezeti sajátosságait. Az alkalmazott komplexképző molekula a tetrakis(andoszt-4-én-3-on-17 α -etinil)kavitand (TAC) volt (18. ábra).



18. ábra. A tetrakis(andoszt-4-én-3-on-17 α -etinil)kavitand (TAC) szerkezeti képlete.



19. ábra. A MTX-TAC kölcsönhatás van 't Hoff függvénye.

Azért esett a választásunk erre a vegyületre, mert a TAC szerkezetéből adódóan kétféle kötőhellyel rendelkezik (a kavitand kehely és a felső peremhez kapcsolt szubsztituensek által alkotott üreg), melyek termodinamikai szempontból várhatóan eltérő hőmérsékletfüggést mutatnak.

A fluoriméteres méréseket 390 nm-es gerjesztési hullámhossz alkalmazásával végeztük, és az 540 nm-en kapott

emissziós intenzitásokat használtuk a számításokhoz (24. ábra). A méréseket 293.15 K, 296.48 K, 299.82 K, 303.15 K, 306.48 K, 309.82 K és 313.15 K hőmérsékleteken végeztük. A vizsgált mintákban a MTX 10 μ M koncentrációban volt jelen, a TAC koncentrációja pedig 0-80 μ M között változott.

A MTX-TAC komplexek kötési állandóit a Benesi-Hildebrand egyenlettel határoztuk meg:

$$1/(I-I_0)=1/A+1/(A*K*c)*\ln k \quad (1)$$

ahol I a MTX-ot és TAC-ot, I_0 pedig a csak MTX-ot tartalmazó minták fluoreszcenciás intenzitása, c a moláris koncentráció, A egy állandó, $\ln k$ pedig a kötési állandó természetes alapú logaritmus.

A termodinamikai paramétereket a van 't Hoff egyenlet segítségével határoztuk meg:

$$\ln k=\Delta G/RT=\Delta H/RT+\Delta S/R \quad (2)$$

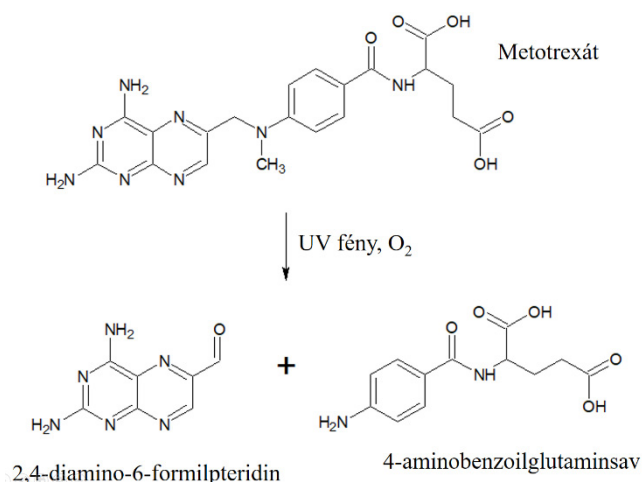
ahol ΔG a szabadentalpia változása, R az univerzális gázállandó, T a hőmérséklet, ΔH az entalpiaváltozás, ΔS pedig az entrópiaváltozás. A kötési állandókat a 2. Táblázatban tüntettük fel. A számításaink alapján kapott van 't Hoff függvény a 19. ábrán látható.

2. Táblázat. A számolt kötési állandók 10-es alapú logaritmusai.

Hőmérséklet (K)	log K
293.15	4.16
296.48	4.20
299.82	4.22
303.15	4.19
306.48	3.75
309.82	3.64
313.15	2.94

Eredményeink azt mutatják, hogy különböző hőmérséklet-tartományokban eltérő mechanizmussal jönnek létre a MTX-TAC komplexek. Alacsonyabb hőmérsékleteken az entrópiánövekedés entalpiánövekedéssel társul, míg magasabb hőmérsékleteken entrópia- és entalpiacsökkenés történik. Feltételezhetően magasabb hőmérsékleteken a MTX a TAC molekula etiszteron csoportjaival lép kölcsönhatásba. E csoportok mozgását a vendégmolekulával létrejövő kölcsönhatás jelentősen csökkenti, ezáltal az entrópia a bruttó folyamatban is csökken. Alacsonyabb hőmérsékleten a MTX a kavitand merev kehelyével lép kölcsönhatásba. Az ekkor tapasztalt entrópiánövekedés az oldószermolekulák eltávolításából adódik, azonban ez a folyamat energiabeiktetést igényel. Ezért a bruttó folyamatban az entalpiaváltozás pozitív.⁵⁰

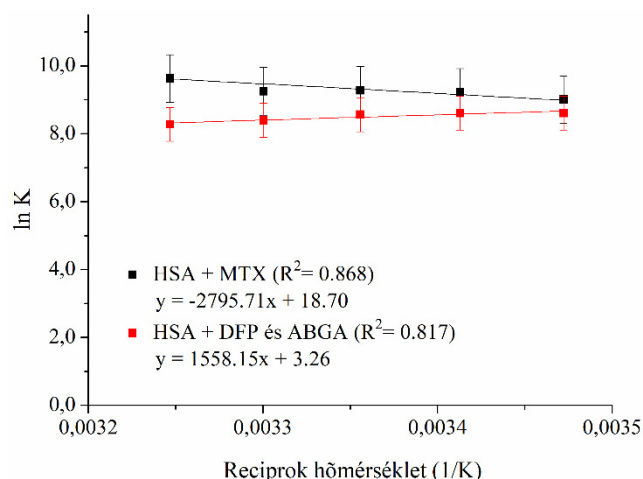
A MTX fényérzékeny molekula, UV-fény hatására bomlik, bomlástermékei a 2,4-diamino-6-formilpteridin (DFP) és a 4-aminobenzoilglutaminsav (ABGA) (20. ábra).⁵¹



20. ábra. A MTX UV-fény hatására történő bomlása.⁴⁹

A MTX transzferében – más gyógyszerhatóanyagokhoz hasonlóan – a szérum albuminok fontos szerepet játszanak. Emiatt megvizsgáltuk a MTX és bomlástermékeinek a humán szérum albumin (HSA) hődenaturációjára gyakorolt hatását. A méréseket μ SC differenciális pásztázó kaloriméterrel végeztük, 293.15 K - 373.15 K hőmérséklet-tartományban. A MTX HSA-n történő adszorpciója gyenge kölcsönhatáson alapul, ezért első lépésként az MTX-HSA kölcsönhatás hőmérsékletfüggését kellett megállapítanunk. E célból fluorimetriás módszerrel, a Benesi-Hildebrand és a

van 't Hoff egyenletek segítségével ebben az esetben is meghatároztuk a kölcsönhatások termodinamikai paramétereit. A vizsgált kölcsönhatások van 't Hoff függvénye alapján a kölcsönhatások erőssége nem változik jelentősen a vizsgált hőmérséklettartományban (21. ábra).



21. ábra. A HSA-MTX és a HSA-DFP+ABGA kölcsönhatás van 't Hoff függvényei.

A HSA hődenaturációjának aktiválási energiáját a Kissinger-módszerrel⁵² határoztuk meg:

$$\ln(H_f/R^*T_{\max}^2) = -(E_a/R^*T_{\max}) + \ln(R^*A/E_a) \quad (3)$$

ahol H_f a felfűtési sebesség, E_a az aktiválási energia, A az Arrheniusi preexponenciális tényező. Ha az egyenlet bal oldalát ábrázoljuk $1/T$ függvényében, akkor megkapjuk a Kissinger függvényt (22. ábra). A kapott egyenesből egyszerűen kiszámítható az E_a :

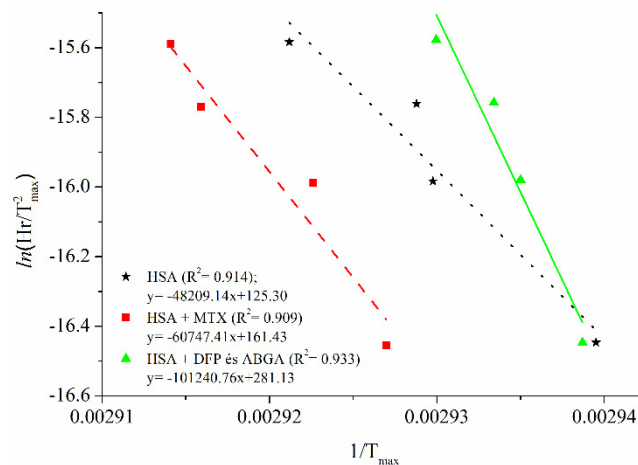
$$E_a = -R^* \text{meredekség} \quad (4)$$

Az így számolt E_a értékeket a 3. Táblázatban tüntettük fel.

3. Táblázat. A HSA hődenaturációjának aktiválási energiája a vizsgált mintákban.

	Aktiválási energia (kJ/mol)
HSA	400.81
HSA+MTX	505.05
HSA+DFP+ABGA	841.71

A kapott aktiválási energia értékekből arra következtetünk, hogy a MTX is növeli a HSA hődenaturációjának aktiválási energiáját, de a MTX bomlástermékei esetében ez a hatás még kifejezettebb.⁵³ A fehérjestabilizáló hatású hatóanyagokról általánosságban elmondható, hogy gyulladáscsökkentő hatásuk van, hiszen a denaturálódott fehérjék gyulladási mediátorként viselkedhetnek. A fehérje stabilizálás egy lehet a MTX (és bomlástermékei) gyulladáscsökkentő hatásának számos mechanizmusa közül, ennek pedig a jövőben akár terápiás jelentősége is lehet.



22. ábra. A HSA hődenaturációjának Kissinger függvényei más reagenst nem tartalmazó mintákban (pontozott vonal), MTX-ot tartalmazó mintákban (szaggatott vonal), illetve a MTX bomlástermékei (DFP, ABGA) tartalmazó mintákban (folytonos vonal).

3. Összefoglalás

Az elmúlt nyolc évben intézetünkben tovább folytattuk a stabilis nitroxid szabad gyökökkel kapcsolatos kutatásokat, így új módszereket adoptáltunk paramágneses acetilén és foszfortartalmú vegyületek előállítására. Előállítottunk számos spinjelölt biomolekulát és gyógyszert biológiai vizsgálatok illetve környezetkémiai vizsgálatok céljából. Pirrollal, triazollal, foszfólen-oxiddal, piridinnel, pirazin-

nal, pirimidinnel, tiazinnal és tiazepinnel kondenzált nitroxidokat szintetizáltunk. A biológiai vizsgálatok vezérelte kutatások mellett anyagtudományi kutatásokat is végeztünk. A nitroxidgyűrűket különböző távolságban tartalmazó merev kettős-gyök rendszereket állítottunk elő és vizsgáltuk a gyökök spin-spin kölcsönhatásait és kicserélődési integráljait, alkalmakként kristályszerkezetét. Spincsapda nitron segítségével titán-dioxid alapú fotokatalizátorok reaktív szabad gyök generáló képességeit vizsgáltuk EPR spektroszkópiával. Molekulaszelektív szenzorok készítése, továbbá a gyógyszerhatóanyagok oldhatóságának szabályozhatósága céljából részletesen tanulmányoztuk a metotrexát valamint analogonjának, a fototrexátnak a sajátosságait. A metotrexát és a fototrexát *E/Z* izomereinek gyökfógo hatásosságát vetettük össze és a *Z* (cisz) izomer nagyobb aktivitását állapítottuk meg. Tanulmányoztuk a metotrexát kölcsönhatásait két kötőhellyel rendelkező kavitant-származékkal. A két kötőhelyen mért komplex stabilitás értékek ellentétes hőmérsékletfüggést mutattak, aminek a háttérben szignifikánsan eltérő termodinamikai változások állnak. A metotrexát és a humán szérum albumin kölcsönhatásának vizsgálata arra a felismerésre vezetett, hogy a metotrexát és fotokémiai bomlástermékei is növelik a humán szérum albumin hődenaturációjának aktiválási energiáját, tehát fehérje stabilizáló hatásúak.

A gyenge molekuláris kölcsönhatások témakörén belül a gazda – vendég kölcsönhatásokra végzett, a termodinamikai paraméterek meghatározására irányuló kísérletes, valamint a kapcsolódó elméleti kémiai modellezésünk a már említett szenzorfejlesztésen kívül reményeink szerint hozzájárul a gyógyszerhatóanyagok dokkolását befolyásoló tényezők molekuláris szintű értelmezéséhez is.

A stabilis nitroxid szabad gyökökkel kapcsolatos szerves kémiai kutatások és a reaktív szabad gyökök generálásával vagy azok csapdázásával kapcsolatos kutatások reményeink szerint számottevő jelentőséggel bírnak mind az élő, mind az élettelen természettudományok területén és számos ipari, mezőgazdasági, anyagtudományi, természetvédelmi és gyógyászati alkalmazásnak lehetnek az iniciatívái.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki munkatársainknak, Balog Máriának, Bósz Dórának, Horváthné Csokona Violának, Kecskés Kristófnak, Kish Krisztinának, Lamperth Évának, Lazsányi Noéminak, Varga Boglárkának és Vörös Patriknak munkánk technikai támogatásáért.

Ezek az eredmények nem jöhettek volna létre a hazai és külföldi kutatók és kutatócsoportok támogatása nélkül. Így köszönjük Dr. Bényei Attila (Debreceni Egyetem, GYTK) Prof. Ifj. Gallyas Ferenc és csoportja (PTE, ÁOK), Dr. Gulyás Fekete Gergely (PTE ÁOK), Dr. Hartvig Nóra (PTE, SZKK), Dr. Hetényi Csaba (PTE, ÁOK), Prof. Hideg Éva és csoportja (PTE, TTK), Prof. Huszthy Péter (BMGE, VK), Dr. Jekő József (Nyíregyházi Egyetem), Prof. Anne-

Marie Kelterer (University of Graz, Graz, Austria), Prof. Alexander Kokorin (Semenov Institute, Moszkva, Oroszország), Prof. Koichi Iwata (Gakushuin University, Tokyo, Japan), Prof. Kollár László és kutatócsoportja (PTE, TTK), Prof. Periannan Kuppasamy és csoportja (Dartmouth College, Lebanon, USA), Prof. Sophie Lecomte (University of Bordeaux, Bordeaux, France), Dr. Heng Li (Xiamen University, Xiamen, China), Prof. Michael Matthies (University of Osnabrück, Németország), Prof. Masaki Nagane és csoportja (Azabu University, Japán), Dr. Schneider Gyula (PTE, ÁOK), Prof. Heiz-Juergen Steinhoff és csoportja (University of Osnabrück, Németország), Dr. Poór Miklós és csoportja (PTE, GYTK), Prof. John Voss és munkatársai (University of California, Davis, USA), Dr. Ruslan Zaripov (Zavoisky Physical-Technical Institute, Kazan, Oroszország) értékes hozzájárulását.

A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K104956, FK124331, K137793), „2020-4.1.1-TKP2020” azonosítószámú, Tématerületi Kiválósági Program 2020, GINOP-2.2.1.-15-2016-00020 és GINOP-2.3.2.-15-2016-00049, továbbá EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 és 2019-2.1.11-TÉT-2019-00042 azonosítószámú projektek anyagi támogatását.

Hivatkozások

- Bognár, B.; Sár, P. C.; Hankovszky, H. O.; Kálai, T.; Hideg, K. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2013**, *119*, 80-87.
- Likhtenshtein, G. I. *Nitroxides* Springer: Cham, **2020**.
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-34822-9>
- Ouari, O.; Gimes, D. (Eds.) *Nitroxides: Synthesis, Properties and Applications*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2021**.
<https://doi.org/10.1039/9781788019651>
- Úr, Gy.; Kálai, T.; Hideg, K. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 778-780.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.012>
- Úr, Gy.; Kálai, T.; Balog, M.; Bognár, B.; Gulyás-Fekete, G.; Hideg, K. *Synthetic Communications* **2015**, *45*, 2122-2129.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1066391>
- Isbera, M.; Bognár, B.; Jekő, J.; Sár, C.; Hideg, K.; Kálai, T.; *Molecules* **2020**, *25*, 2430.
<https://doi.org/10.3390/molecules25102430>
- Isbera, M.; Bognár, B.; Sár, C.; Jekő, J.; Kálai, T. *Synthetic Communications* **2021**, *51*, 1353-1362.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1880595>
- Rancurel, C.; Heise, H.; Köhler, F.H.; Schatzschneider, U.; Rentschler, E.; Vidal-Gancedo, J.; Veciana, J.; Sutter, J.-P. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5903-5914.
<https://doi.org/10.1021/jp049730+>
- Stipa, P.; Finet, J.P.; Le Moigne, F.; Tordo, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4465-4468.
<https://doi.org/10.1021/jo00068a049>
- Isbera, M.; Bognár, B.; Gallyas, F.; Bényei, A.; Jekő, J.; Kálai, T. *Molecules* **2021**, *26*, 4366.
<https://doi.org/10.3390/molecules26144366>
- Bognár, B.; Kálai, T.; Gulyás-Fekete, G.; Lazsányi, N.; Hideg, K. *Synthesis* **2015**, *47*, 985-991.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1379958>
- Bognár, B.; Varga, B.; Kálai, T.; Csokona, V.; Gulyás Fekete, G.; Sár, C.; Hideg, K. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2017**, *54*, 2556-2562.
<https://doi.org/10.1002/jhet.2850>

13. Úr, Gy.; Gulyás Fekete, G.; Hideg, K.; Kálai, T. *Molbank* **2018**, 2018, M980. <https://doi.org/10.3390/M980>
14. Isbera, M.; Bognár, B.; Gulyás-Fekete, G.; Kish, K.; Kálai, T. *Synthesis* **2019**, 51, 4463-4472. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690678>
15. Chalmers, B.A.; Morris, J.C.; Fairfull-Smith, K.E.; Grainger, R.S.; Bottle, S.E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10382-10384. <https://doi.org/10.1039/C3CC46146G>
16. Bognár, B.; Úr, Gy.; Sár, C.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Kálai, T.; *Current Organic Chemistry* **2019**, 23, 480-501. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190318163321>
17. Kálai T.; Lazsányi, N.; Gulyás-Fekete, G.; Hideg, K. *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00706-013-1144-y>
18. Nagane, M.; Yamashita, T.; Vörös, P.; Kálai, T.; Hideg, K.; Bognár, B. *Monatsh.Chem.* **2019**, 150, 1513-1522. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02458-8>
19. Bognár, B.; Kuppusamy, M. L.; Madan, E.; Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. *Medicinal Chemistry* **2017**, 13, 761-772. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170522124712>
20. Zsidó, B. Z.; Balog, M.; Erős, N.; Poór, M.; Mohos, V.; Fliszár-Nyúl, E.; Hetényi, Cs.; Masaki, N.; Hideg, K.; Kálai, T.; Bognár, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 508. <https://doi.org/10.3390/ijms21020508>
21. Kálai, T.; Altman, R.; Maezawa, I.; Balog, M.; Morisseau, C.; Petrlova, J.; Hammock, D. B.; Jin, L.W.; Trudell, J. R.; Voss, C. J.; Hideg, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 77, 343-350. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.026>
22. Bognár, B.; Isbera, M.; Kálai, T. *Organic Preparations and Procedures International* **2021**, 53, 311-315. <https://doi.org/10.1080/00304948.2021.1877997>
23. Úr, Gy.; Gulyás Fekete, G.; Jekő, J.; Hideg, K.; Kálai, T. *Synthesis* **2017**, 49, 3740-3748. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589034>
24. Ricke, A.; Kálai, T.; Steinhoff, H.J.; Matthies, M. *Science of the Total Environment* **2021**, 796, 149042. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149042>
25. Gromov, O. I.; Golubeva, E. N.; Khrustalev, V. N.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kokorin, A. I. *Appl. Magn. Reson.* **2014**, 45, 981-992. <https://doi.org/10.1007/s00723-014-0573-z>
26. Kokorin, A. I.; Zaripov, R. B.; Gromov, O. I.; Sukhanov, A. A.; Kálai, T.; Lamperth, É.; Hideg, K. *Applied Magnetic Resonance* **2016**, 47, 1057-1067. <https://doi.org/10.1007/s00723-016-0813-5>
27. Kokorin, A. I.; Zaripov, R. B.; Gromov, O. I.; Hideg, K.; Kálai, T. *Applied Magnetic Resonance* **2018**, 49, 137-149. <https://doi.org/10.1007/s00723-017-0942-5>
28. Zaripov, R. B.; Khairutdinov, I. T.; Kálai, T.; Kish, K.; Kokorin, A. I.; Salikhov, K. M. *Applied Magnetic Resonance* **2020**, 51, 523-543. <https://doi.org/10.1007/s00723-020-01199-w>
29. Kokorin, A. I.; Gromov, O. I.; Dorovatovskii, P.V.; Lazarenko, V. A.; Khustalev, V. N.; Hideg, K.; Kálai, T. *Applied Magnetic Resonance* **2019**, 50, 425-439. <https://doi.org/10.1007/s00723-018-1089-8>
30. Nosaka, Y.; Nosaka, A. Y. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11302-11336. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00161>
31. Banerjee, S.; Gopal, J.; Muraleedharan, A.; Tyagi, A.; Rai, B. *Curr. Sci.* **2005**, 90, 1378-1383. <https://www.jstor.org/stable/24091987>
32. Körösi, L.; Prato, M.; Scarpellini, A.; Riedinger, A.; Kovács, J.; Kus, M.; Meynen, V.; Papp, S. *Mater. Sci. Semicond. Process* **2015**, 30, 442-450. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2014.10.033>
33. Körösi, L.; Bognár, B.; Horváth, M.; Schneider, G.; Kovács, J.; Scarpellini, A.; Castelli, A.; Colombo, M.; Prato, M. *Appl. Catal. B-Environ.* **2018**, 231, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.03.012>
34. Körösi, L.; Bognár, B.; Boudérias, S.; Castelli, A.; Scarpellini, A.; Pasquale, L.; Prato, M. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, 493, 719-728. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.06.259>
35. Dvoranová, D.; Barbieriková, Z.; Brezová, V. *Molecules* **2014**, 19, 17279-17304. <https://doi.org/10.3390/molecules191117279>
36. Finkelstein, E.; Rosen, G. M.; Rauckman, E. J. *Arch. Biochem. Biophys.* **1980**, 200, 1-16. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(80\)90323-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(80)90323-9)
37. Grela, M. A.; Colussi A. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16940-16946. <https://doi.org/10.1021/jp953562r>
38. Körösi, L.; Boudérias, S.; Csepregi, K.; Bognár, B.; Teszlák, P.; Scarpellini, A.; Castelli, A.; Hideg, É.; Jakab, G. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2019**, 190, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.11.010>
39. Lyle, F. R. U.S. Patent 5 973 257, 1985; *Chem. Abstr.* **1985**, 65, 2870.
40. Cronstein, B.N. *Nat. Clin. Pract. Rheum.* **2007**, 3, 256-257. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0475>
41. Chane, E.S.L.; Cronstein, B.N. *Arthritis Res. Ther.* **2002**, 4, 266-273. <https://doi.org/10.1186/ar419>
42. Cutolo, M.; Sulli, A.; Pizzorni, C.; Seriola, B. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, 60, 729-735. <https://doi.org/10.1136/ard.60.8.729>
43. Matera, C.; Gomila, A.M.J.; Camarero, N.; Libergoli, M.; Soler, C.; Gorostiza, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15764-15773. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08249>
44. Mashita, T.; Kowada, T.; Takahashi, H.; Matsui, T.; Mizukami, S. *ChemBioChem* **2019**, 20, 1382-1386. <https://doi.org/10.1002/cbic.201800816>
45. Micha, R.; Imamura, F.; von Ballmoos, M.W.; Solomon, D.H.; Hernán, M.A.; Ridker, P.M.; Mozaffarian, D. *Am. J. Cardiol.* **2011**, 108, 1362-1370. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.054>
46. Libby, P.; Ridker, M.; Hansson, G.K. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, 54, 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
47. Ross, R. *Nature* **1993**, 362, 801-809. <https://doi.org/10.1038/362801a0>
48. Zimmerman, M.C.; Clemens, D.L.; Duryee, M.J.; Sarmiento, C.; Chiou, A.; Hunter, C.D.; Tian, J.; Klassen, L.W.; O'Dell, J.R.; Thiele, G.M.; Mikuls, T.R.; Anderson, D.R. *Redox Biol.* **2017**, 13, 588-593. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.07.018>
49. Preisz, Zs.; Hartvig, N.; Bognár, B.; Kálai, T.; Kunsági-Máté, S. *Pharmaceuticals* **2021**, 14, 665. <https://doi.org/10.3390/ph14070665>
50. Preisz, Zs.; Nagymihály, Z.; Lemli, B.; Kollár, L.; Kunsági-Máté, S. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 4345. <https://doi.org/10.3390/ijms21124345>
51. Pascu, M.L.; Staicu, A.; Voicu, L.; Brezenau, M.; Carstocea, B.; Pascu, R.; Gazdaru, D. *Anticancer Res.* **2004**, 24, 2925-2930. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.978.1256&rep=rep1&type=pdf>
52. Kissinger, H.E. *Anal. Chem.* **1957**, 29, 1702-1706. <https://doi.org/10.1021/ac60131a045>
53. Preisz, Zs.; Kunsági-Máté, S. *Spectrochim. Acta A.* **2021**, 245, 118905. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118905>

Some results from Institute of Organic and Medicinal Chemistry at University of Pécs between 2013-2021.

During the last eight years in the face of constant challenges our institute widened its profile by integrating material science research beyond synthetic chemistry. But continuing our interest in synthesis and applications of stable nitroxide free radicals we have worked out a new approach for accessing 3,4-disubstituted pyrroline nitroxides (**2a-e**) by deprotonating α,β -unsaturated ester (**1**) at β -carbon followed by treatment with various electrophiles. We have adopted methods to synthesize paramagnetic acetylenes (**4a-c**) from paramagnetic aldehydes (**3a-c**) by Bestman-Ohira reagent without demolishing the free radical center by the generated carbene. Arbusov and Pudovic reactions were used to generate allylic phosphonate esters (**6a,b**), α -ketophosphonate esters (**8a,b**) and α -hydroxyphosphonate esters (**10a,b**), respectively. The acetylene compounds (**4, 11**) were deprotonated and after treatment with diethylchlorophosphonate yielded compounds **12a,b** and hydration of acetylene phosphonate esters with catalytic amount of PdCl_2 offered β -ketophosphonate esters (**13a,b**). The protected symmetric paramagnetic diene was converted to phospholene oxide (**14**) by McCormac reaction and we published a procedure for diphenyl-pyrroline phosphine (**15**) as well. The latter structure was confirmed by X-ray diffraction. Starting from six-membered α,β -unsaturated aldehyde and α,β -unsaturated nitro compound with Hemetsberger-Knittel reaction and Barton-Zard reaction we achieved **17** and **19** pyrrole esters, respectively. Compounds **21** and **24** were treated with binucleophiles and depending on the reaction conditions pyrroline nitroxide condensed 1,4-thiazepine (**23**) and 1,3-thiazine (**25**) were achieved in the presence of DBU, while 2-substituted benzothiazole (**22**) was obtained under neutral conditions. An *O*-methyl protected compound (**27**) was used to synthesize a series of nitroxide condensed 1,4-diazines (**28**) and an imidazole (**29**). A series of paramagnetically modified biomolecules such as retinal (**30**), uracyl (**31**), CAPE-ester (**32**), curcumin (**33**) and bergamottin (**34**) were synthesized in multistep reactions. The paramagnetic analogue of tacrine (**35**) was synthesized and tested on oxidative stress protecting and acetylcholinesterase inhibitory activity. The modification of tetrahydroacridine scaffold with a tetrahydropyridine *N*-oxyl ring resulted in the loss of acetylcholinesterase inhibitory activity. Among the other derivatives synthesized, compound **36** proved to be the most effective with a double effect, both acetylcholinesterase inhibitory and oxidative stress suppressing activity. Starting from diamagnetic derivative **27**, spin-labeled pyrazinamide (**37**) and spin labeled chantix (**38**) were achieved. Among the published paramagnetic drugs (**35-39**) the sulfonamide derivative (**49**) was used to model the behavior of secreted sulfonamide adsorbed by humic acid from wastewater. Application of Pd-catalyzed cross coupling and Wittig reactions rigid biradicals were achieved with ^{13}C and ^{15}N incorporation in certain cases. These biradicals contained the biradical centre with various distances and their hyperfine splitting constants and electron spin exchange integral were studied by both EPR spectroscopy and density functional theory (DFT) calculations with good agreement.

In case of biradical (**40**) hyperfine splitting (hfs) constants on the ^{14}N atoms, electron spin exchange integral $|J|$, and the distance between the two N–O fragments $r_{\text{NO-NO}}$ were experimentally measured based on X-ray crystallographic measurements. It was confirmed that the intramolecular electron spin exchange in a biradical analogous to compound **40** is realized by the indirect mechanism rather than direct collision of the N–O \cdot groups.

Hydrothermally treated TiO_2 particles (anatase and rutile) were assayed on superoxide radical anion and hydroxyl radical generating capability by means of trapping of the reactive species with a nitron (DMPO). We concluded that in the presence of H_2O_2 rutile may be an efficient photocatalyst, upon irradiation high amount of superoxide radical formed on its surface. We also found that hydrothermal treatment and PF-co-doping increased the photocatalytic and antibacterial activity of TiO_2 nanoparticles by promoting the formation of hydroxyl radical, leading to rapid inactivation of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. The utilization of TiO_2 as a photocatalyst might offer a greener alternative for agrochemicals and germicides.

The principle of photopharmacology is the introduction of a photoswitchable unit into the molecular structure of a bioactive compound itself. One major advantage of photopharmacological agents is that their activation is reversible, which may lead to a significant reduction in adverse drug reactions. Methotrexate (4-amino-10-methylfolic acid, MTX) is a dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitor. It is widely used as chemotherapeutic drug in rheumatoid arthritis (RA), psoriasis and some sorts of leukaemia. It decreases the concentration of tetrahydrofolate (THF) in the cells by the inhibition of DHFR, therefore it reduces the purine nucleotide and DNA synthesis. Accordingly, the methotrexate (MTX) and its photoswitchable azobenzene analogue phototrexate (PHX) were assayed on antioxidant activity, concluding that its *Z* isomer was more active. With the aim to regulate the pharmacokinetics of the above drug molecules weak interactions of MTX and a cavitand derivative with two different binding sites were studied. The cavitand can include the methotrexate in two forms: either by its opened structure with free androsta-4-en-3-one-17 α -ethinyl arms or by the closed form when all the androsta-4-en-3-one-17 α -ethinyl arms play role in the complex formation. Significantly different thermodynamic background with opposite enthalpy and entropy changes was identified as fact of the quite different temperature dependence of complex stabilities. MTX is a photosensitive drug, UV-light exposure causes photodissociation of the molecule. The binding of methotrexate or its photodegradation products (DFP+ABGA) on the human serum albumin (HSA) results in kinetical stabilization of HSA.

In the future more purposefully synthesized nitroxides will be required, so the exploration of the new synthetic procedures to access various scaffolds will be essential. We believe that these old and new research directions outlined above and especially their combinations can result in fruitful applications in material science, drug research, agriculture, and industry.

Pásztázó Elektrokémiai Mikroszkópiás (PEKM) módszer fejlesztése és alkalmazása korróziós folyamatok tanulmányozására

MEISZTERICS Zoltán^a, KISS András^{b,c}, FILOTÁS Dániel^{b,c}, ASSERGHINE Abdelilah^{b,c},
NAGY Livia^{b,c} és NAGY Géza^{b,c,*}

^a Pécsi Tudományegyetem, Műszaki és Informatikai Kar, Gépészmérnöki Tanszék,
Boszorkány utca 2., 7625 Pécs, Magyarország

^b Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék,
Ifjúság utca 6., 7624 Pécs, Magyarország

^c Szentágotthai János Kutató Centrum, Ifjúság u. 20, 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

Amint az ismeretes, a mérőcsúcs mikroszkópiás technikák új módszert alkalmaznak a mikroszkópiás képalkotáshoz. Úgy járnak el, hogy alkalmas, ultra mikro méretű mérőcsúcsot, adott adatgyűjtési utat követve a vizsgálandó területen végigvisznek, pásztáznak. Közben adott periodicitással mérik az illető helyen észlelhető jelet és azt az illető hely koordináta adataival együtt tárolják. A pásztázást, mérést, az adatok tárolását számítógép irányítja, illetőleg végzi. Az adatmezőből a számítógép adott kezelési program szerint képezi a mikroszkópiás képet. A legismertebb mérőcsúcs mikroszkópiás módszerek, a pásztázó alagút mikroszkópia és az atomerő mikroszkópia. A PEKM különlegessége, hogy mikro-méretű elektrokémiai mérőcsúcsot használ. Ennek megfelelően a kapott mikroszkópiás kép az illető helyen jelentkező kémiai sajátosságokról ad nagy felbontással információt. Így képek nyerhetők adott anyagfélések koncentráció profiljáról, határfelületek katalitikus aktivitásáról, sajátosságairól, adott helyen keletkező anyagok képződési sebességéről, stb.

Napjainkban a pásztázó elektrokémiai mikroszkópok az elektrokémiai mérés technika csúcsműszerei. Számos változatuk szerepelhet be a kereskedelemben. A hazai kutatók a PEKM-műszer építése területén jelentős tapasztalatokkal rendelkeznek. A PEKM-módszerrel végzett mérések túlnyomó számában amperometriás mérés technikával történik az adatgyűjtés. A PTE-n dolgozó csoport a potenciometriás, ion-szelektív mikroelektrodos módszerek fejlesztésében különösen fontos eredményeket ért el.

2. A Pécsi Tudományegyetemen épített pásztázó elektrokémiai mikroszkóp

A közelmúltban a tanszékünk elektrokémiai kutatócsoportja egy új pásztázó elektrokémiai mikroszkópot épített. A mikroszkóp mozgatóegysége Eppendorf MIM4 lineáris mikro-manipulátorból áll, mely egy HeKA (Harvard Bioscience, Inc.) patch-clamp mozgatóegységek-

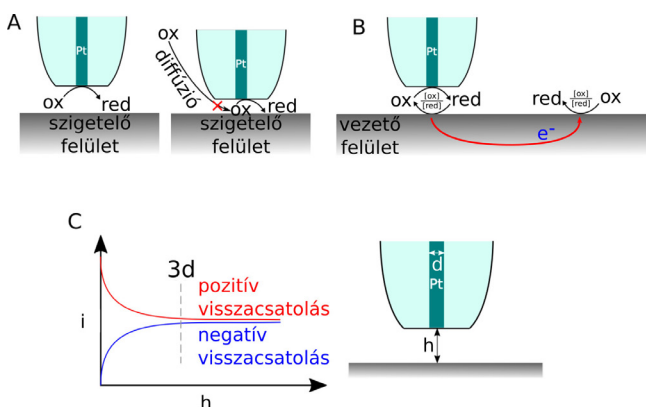
hez használt meghajtó és vezérlőegységhez csatlakozik. Mérőegységként egy négycsatornás eDAQ EPU műszer szolgál (eDAQ Pty Ltd Ausztrália), melyet lehet használni potenciometriás, amperometriás, konduktometriás és hőmérsékletmérő üzemmódban. A készülék 10 nm elméleti felbontásra képes, mely bőven meghaladja a korróziós vizsgálatokban szükséges értéket. A legnagyobb mozgató sebesség 7500 $\mu\text{m/s}$, ez az érték jóval meghaladja a kereskedelemben kapható készülékekét. A vezérlőprogram házilag készült, és nagymértékben támaszkodik a GNU/Linux operációs rendszerek adta lehetőségekre, nevezetesen a rendelkezésre álló GNU programokra, mely lehetővé tette, hogy minimális terjedelmű mozgató és mérőprogram írásával működtethető legyen a készülék. Az épített műszer előnye, hogy könnyen változtatható a mérőprogram házilag, hiszen minden elemét a tanszéken állítottuk össze. Ez lehetőséget teremt a mérő programnak, a szerkezetnek a feladat igénye szerinti változtatására. Lehetővé tette olyan mérések elvégzését, melyeket más műszerrel nem sikerült megvalósítani.¹ Az akkor még építés alatt álló műszert 2018 óta több BSc és MSc hallgató használta szakdolgozata és diplomamunkája készítéséhez.

3. Potenciometriás PEKM-kutatások a Pécsi Tudományegyetemen

A PTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék elektrokémiai kutatócsoportja elsősorban potenciometriás mérésekkel foglalkozik. A mérés technika használata pásztázó elektrokémiai mikroszkópiában sokkal körülményesebb, mint az amperometriás mérés technika. Tanszékünkön már a 90-es évek közepe óta folynak ilyen irányú kutatások és kutatási együttműködések elsősorban finn és spanyol kutatócsoportokkal, melyeknek köszönhetően számos, a mérés technikával kapcsolatos nehézséget sikerült legyőzni. Ezek a nehézségek elsősorban a potenciometriás mikroelektrodok törékenységevel és nagy ellenállásával kapcsolatosak. Mindkét problémára dolgoztunk ki megoldásokat. A törékenység azért okoz problémát, mert a mérőcsúcs a vizsgált felülettől gyakran csak néhány tíz mikrométerre lévő síkon

* Tel.: +36 72 503 600 / 24681; e-mail: g-nagy@gamma.ttk.pte.hu

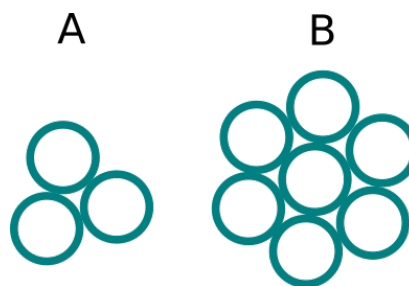
mozog, és könnyen eltörhet a felületi egyenlenségekbe ütközve. Innen ered a potenciometriás elektródok „kamikáze elektród” csúfneve. Ezen kívül sokáig nem volt módszer a potenciometriás mérőcsúcsok a felülettől mért távolságának beállítására. Erre a kutatócsoportunk azt a megoldást találta ki, hogy kombinálunk egy potenciometriás és egy amperometriás mérőcsúcsot. Az amperometriás mérőcsúcs felülettől vett távolsága ugyanis könnyen mérhető a visszacsatolás jelenségének köszönhetően (1. ábra). Az 1. ábrán, (A) szigetelő felület felett negatív visszacsatolás észlelhető a felülethez közeledve. Az elektród árnyékoló hatásának következtében az amperometriás mérőcsúcson lejátszódó reakció lelassul, mivel a reaktáns diffúziója gátolt. (B) Pozitív visszacsatolás észlelhető vezető felületek felett. A felülethez közeledve egyre rövidebb a pozitív visszacsatolási kör, ezért egyre nagyobb áram mérhető. A jelenség magyarázata, hogy a reakció terméke visszaalakulhat reaktánssá bármely olyan helyen, amivel a kérdéses vezető tulajdonságú felület elektromos kapcsolatban van. (C) A kétféle visszacsatolás i - h diagramja, ahol i a mért áram, h pedig a vizsgált felület és a mikroelektród véglapja közötti távolság.



1. ábra. A visszacsatolás jelensége pásztázó elektrokémiai mikroszkópos technikában.

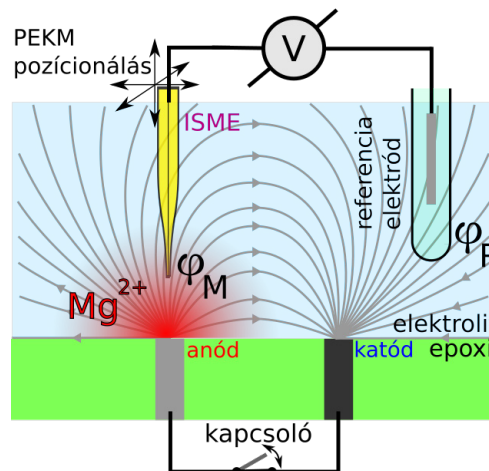
Vezető felület felett növekszik, szigetelő felület felett csökken az áram a tömbfázisú áramhoz képest a felülethez történő közeledés során. A változás akkor észlelhető, mikor az elektród közelítő mozgás közben $3d$ távolságon belül kerül a felülettől, ahol d az elektród elektrokémiai aktív részének átmérője. Ezt a technikát használta kutatócsoportunk több közleményben is.² A kombinált amperometriás/potenciometriás mérőcsúcs más előnyökkel is rendelkezik, például lehetővé teszi a két méréstechnika szimultán módon való használatát. Egyszerre térképezhető fel egy korróziós folyamat során például a pH változás és az oxigénkoncentráció térbeli változása. Általában 3 vagy 7 elektródot kombinálunk, mert 3 vagy 7 kör keresztmetszetű boroszilikát kapilláris helyezhető egymás mellé úgy, hogy egymáshoz könnyen rögzíthetők legyenek (2. ábra).

Egy másik kutatási irány az elektromos mező hatásának vizsgálata a pásztázó elektrokémiai mikroszkópos mérésekben.



2. ábra. Többcsatornás elektródok leggyakoribb konfigurációi. (A) háromcsövű, mely leggyakrabban referenciaelektródok és két ionszelektív elektródot tartalmaz, melyek közül az egyik gyakran a pH mérésére alkalmas antimon elektród. (B) Hétcsövű elektródokkal egyszerre mérhető hatféle ion aktivitása egy központi referenciaelektródhoz képest, mely a háromcsövű elektródhoz hasonlóan kiküszöbölő az elektromos mező okozta, sokszor jelentős torzító hatást.

Régóta ismeretes, hogy egy elektromos mezőbe helyezett vezető test „felveszi” a helyének megfelelő potenciált. Ez a potenciometriás mikroelektródok esetében is így van, hiszen ezek passzív mérőcsúcsok, nem polarizáljuk őket a mérés során, a potenciáljukat az adott mikrokörnyezetnek megfelelő kémiai és fizikai paraméterek határozzák meg. A kémiai mikrokörnyezet hatása régóta ismert és kutatócsoportunk is számos közleményt jelentetett meg ezzel kapcsolatban. Egy viszonylag új felismerés, hogy a fizikai paraméterek is befolyásolják a mért potenciált, elsősorban az elektromos mező lokális értéke (3. ábra).



3. ábra. Az elektromos mező hatása a potenciometriás mérőcsúcs potenciáljára. A mért potenciált nemcsak az elsődleges és zavaró ionok által meghatározott és a Nikolszkij-egyenletben leírt módon kialakuló potenciál adja, hanem hozzáadódik az elektromos mező helyi potenciálja is, ami pusztán egy fizikai mennyiség (φ_M).

A jelenség magyarázatáról megjelent közleményünk óta több kutatócsoport is ezt figyelembe véve végzi potenciometriás méréseit, így mondhatjuk, hogy viszonylag nagy hatású közleményről van szó.³ További ezzel kapcsolatos közleményeink elsősorban a probléma kiküszöbölésével foglalkoznak. Erős elektromos mező esetén ugyanis a mért potenciál akár 1 Volttal is nagyobb lehet a Nernsti potenciálhoz képest, melyet a meghatározni kívánt aktivitás logaritmus határoz meg. Egyértékű kation esetén (például

hidrogénion) ez húszszoros észlelt aktivitást jelent a valóshoz képest. Egyes esetekben 10^4 M-os aktivitást is lehet mérni, ami természetesen nem valós, viszont könnyen magyarázható az elektromos mező hatásával. A zavarás kiküszöbölhető az indikátor és referencia elektródokat együttesen alkalmazó mérőcsúcs alkalmazásával.⁴ Így a két elektród közötti távolság minimális, és ezen a távolságon nincs jelentős potenciálváltozás. A kémiai információ viszont ugyanúgy mérhető, mint különálló elektródok használata esetén. Kutatócsoportunk az elmúlt néhány évben végzett a potenciometriás mérőcsúcsot használó pásztázó elektrokémiai mikroszkópos mérések gyorsítását célzó kutatásokat is. Ismeretes ugyanis, hogy a pásztázás során minden mérési ponton várni kell az egyensúlyi potenciál kialakulására, ami nem pillanatszerű. Ez a mérési pontok számától függően olyan hosszú méréseket eredményezhet, hogy a vizsgált rendszer a mérés alatt jelentősen változik. Viszont bizonyos rendszerek, például korróziós rendszerek vizsgálata gyors pásztázást kíván, hiszen a korróziós reakciók általában gyorsak.

A potenciometriás cella időbeli választ leíró függvény jól ismert. Ez viszont torzítást fog okozni. Néhány könnyen mérhető paraméter birtokában megadható egy dekonvolúciós függvény. Ennek segítségével az egyensúlyi potenciál megjósolható a kép minden egyes mintavételi pontjára, és a torzítás drasztikusan csökkenthető.⁵⁻⁷

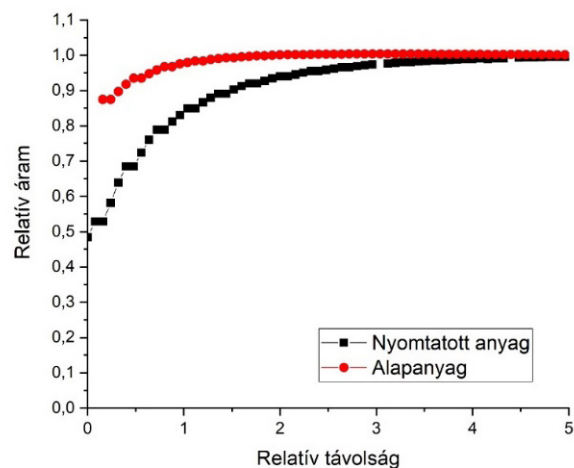
3.1. 3D-nyomatással készült fémötvözet tárgyak korróziós sajátságainak vizsgálata PEKM-módszerrel

A pásztázó elektrokémiai mikroszkópos vizsgálatok tárgyát képező minták huzal adagolós technikájú 3D-s nyomatással készültek. Eddig alumínium, szénacél, korrózióálló acél és titán ötvözetekből nyomtattunk próbatesteket. A 3D-nyomatással készült fém tárgyak anyagának mikroszerkezete feltehetően eltér a hagyományos módszerekkel gyártottaktól azonos elemi összetétel esetén is. Ezért a 3D-nyomatott minták vizsgálata során nagy fontosságúak a korróziós sajátságok felderítésére végzett mérések. PEKM-technika adott lehetőséget a hagyományos módszerrel készített tömb fázis és a 3D-nyomatott fázis korróziós sajátságainak összehasonlítására.

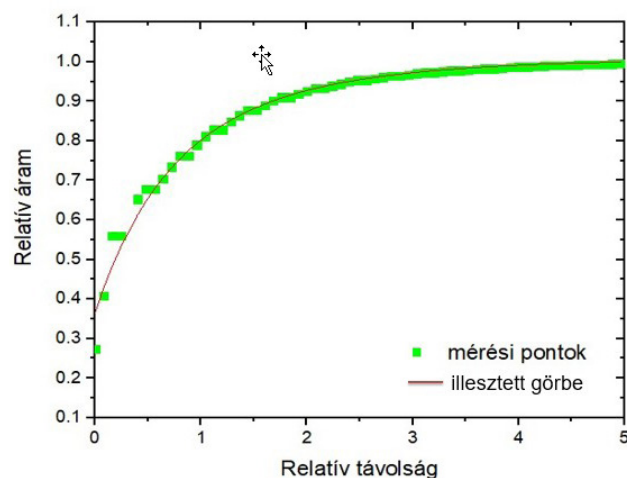
Egy széles körben alkalmazott korrózióálló alumínium ötvözet (AlMg_{4,5}Mn_{0,7}) nyomatásával kapcsolatban rendelkezünk a legtöbb tapasztalattal. A nyomatást mindig egy azonos minőségű 5 mm vastag lemezre végeztük. Így lehetőség adódott az alapanyag és a nyomtatott anyag egy mintán való összehasonlítására. A korróziós folyamat előrehaladását, illetve annak változását pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás és más, hagyományos elektrokémiai módszerekkel is tanulmányoztuk.¹

Az epoxi gyantába ágyazott fém minta felületek lokális aktivitásának vizsgálatára amperometriás közelítő görbét vettünk fel az alaplemezzel és a nyomtatott anyag fe-

lett 25 μm átmérőjű platina mikroelektróddal $0,1 \text{ mol/dm}^3$ NaCl alapoldatban $2,5 \text{ mmol/dm}^3$ koncentrációjú ferrocén metanol redox mediátor anyag jelenlétében $0,4 \text{ V}$ munkaelektrod potenciál alkalmazásával. Mind a „tömbfázis”, mind a 3D-nyomatott fázis esetében negatív visszacsatolást tapasztaltunk, de a két anyag aktivitása között mérhető eltérés mutatkozott.¹



4. ábra. AlMg_{4,5}Mn_{0,7} ötvözet esetében az alapanyag és a 3D-nyomatott rész felett felvett normált közelítő görbék láthatók. Az alkalmazott háttér elektrolit $0,1 \text{ M NaCl}$ vizes oldata volt, $2,5 \text{ mM FcMeOH}$ mediátor tartalommal. A mérőcsúcs üvegbe ágyazott $\varnothing 25 \mu\text{m}$ Pt tárcsa elektród, ahol az elektród csúcsban az üveg és a platina átmérőjének hányadosa ($R_s=10$) volt. A közelítő görbék felvételekor a felülettől $200 \mu\text{m}$ távolságból $2 \mu\text{m}$ lépésközzel közelítettük az elektródot a felületig, a mérési pontokon $t=0,5 \text{ s}$ várakozási idő után mértük az áramot. A mérőcsúcs potenciálja 400 mV volt az Ag/AgCl/ 3 M KCl referencia elektródhoz képest. Vizszintes tengelyen az elektródcsúcs távolság és az elektród átmérő hányadosa, függőleges tengelyen pedig a mért áram és a tömbfázisban (a felülettől nagy távolságban) mért áram hányadosa szerepel.



5. ábra. A 3D-nyomatott anyagon mért normált közelítő görbe mérési pontjai és a pontokra illesztett elméleti görbe a k [cm/s] elsőrendű reakció sebességi koefficiens meghatározásához.

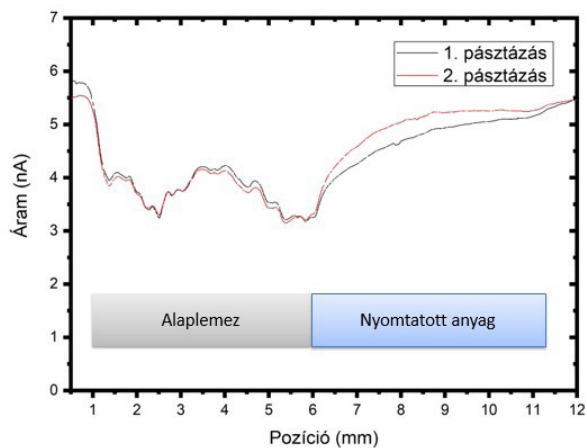
A közelítő görbére illesztett szimulációs görbék segítségével meg lehet határozni egy dimenzió nélküli paramétert (Λ), ami a vizsgált anyag reakciókinetikáját jellemzi, értékét pedig a következőképpen lehet számolni:⁷

$$\Lambda = k \cdot a / D$$

ahol - k [cm/s] elsőrendű reakció sebességi koefficiens
 - a [cm] az elektród sugara
 - D [cm²/s] az elektroaktív anyag diffúziós együtthatója

Az illesztés után az alapanyagon felvett görbére meghatározott $k=0,0016$ cm/s-nak, a nyomtatott anyagra pedig $k=0,00065$ cm/s-nak adódott.

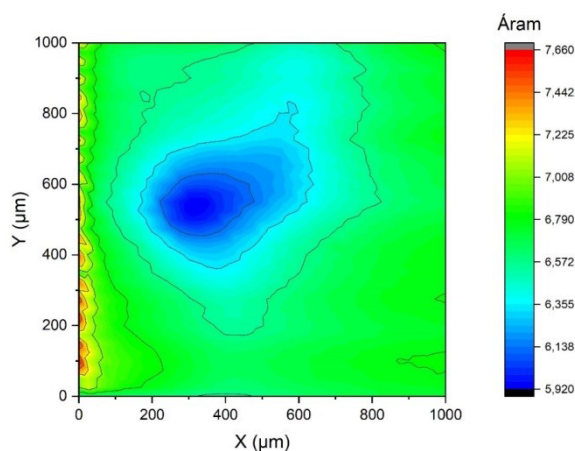
Vonalmenti pásztázással mértük a lokális oxigén koncentrációt a korróziós közegbe helyezett mintaanyag felületén 25 μm átmérőjű platina mikroelektróddal pásztázva, -0,6 V elektródpotenciál mellett. A mérés során az alapanyag felől indulva a nyomtatott rész felé mozogva a felület felett 20 μm magasságban regisztráltuk az oxigén koncentrációt jelző amperometriás áramot. Amint az a 6. ábrán látható, itt is jelentős különbség adódott a nyomtatott és az alaplemez anyaga felett detektált lokális oxigén koncentrációkban. A felületen lejátszódó reakció fogyasztja az oxigént. A hagyományos módon készült fém felület felett kisebb oxigén koncentrációt, azaz nagyobb sebességű oxigénfogyást eredményező folyamatot jelzett a PEKM-mérés.



6. ábra. Oxigénszint mérés vonalpásztázással az alaplemeztől indulva a nyomtatott rész felé 12 mm hosszon 50 μm lépésközzel, a felület felett 20 μm magasságban, a mérési pontokon $t=0,5$ s várakozási idő után történt az áram mérése, a két vonal pásztázását egymástól 1 μm távolságban végeztük. Az alkalmazott háttér elektrolit 0,1 M NaCl vizes oldata volt. A mérőcsúcs üvegbe ágyazott $\varnothing 25$ μm Pt tárcsa elektród, ahol az elektród csúcsban az üveg és a platina átmérőjének hányadosa ($R_s=10$) volt. A mérőcsúcs potenciálja -600 mV volt az Ag/AgCl/ 3 M KCl referencia elektródhoz képest.

Felületpásztázást is végeztünk a munkadarabok különböző részein. Az alapanyag nagyobb aktivitása ezzel a módszerrel is megfigyelhető volt. Az alapanyag bizonyos ré-

szein pontszerűen jelentkeztek ezek a területek. A 7. ábrán egy nagyobb méretű felület pásztázásából megfigyelt aktív pont környezetét (1 mm x 1 mm) vizsgáltuk meg 25 μm -es lépésközzel.



7. ábra. Alaplemezen végzett oxigénszint mérés felület pásztázással nyert képe a lépésköz 25-25 μm , a mérés egyéb körülményei a 6-os ábra felvételének körülményeivel azonosak voltak.

3.2. Magnézium ötvözetek korróziós sajátságainak vizsgálata PEKM-méréstechnika alkalmazásával

Mint az ismeretes, a különböző összetételű magnézium ötvözetek nem mérgező voltuknak és kedvező fajsúlyuknak, nagy szilárdságuknak köszönhetően széles körű ipari és gyógyászati alkalmazásra számíthatnak. Ugyanakkor hátrányos tulajdonságuk a vizes oldatokban jelentkező korróziós folyamatokkal szembeni gyenge ellenállásuk. A korróziós folyamatok lassítására szolgáló stratégia kidolgozásához szükséges a folyamat részlepeinek megismerése. Ennek megfelelően intenzív kutatások folynak a területen. Ezek eredményei rámutattak arra, hogy a magnézium korróziója összehasonlítva más fémek viselkedésével jelentős eltéréseket mutat. Így például hidrogén gázkeletkezés volt megfigyelhető egyes felületek felett anódos polarizáció mellett is. Ennek a „negatív különbségi hatás”-nak (Negative Difference Effect) nevezett jelenségnek a magyarázatára különböző feltételezések születtek. A magnézium ötvözetek korróziós folyamatai során nagymértékű felületi heterogenitás figyelhető meg. Kisméretű felületi helyek feletti határfázisban más-más intenzitású, jellegű folyamatokra utaló lokális eltérések jelentkeznek. A PEKM-módszer alkalmas nagyfelbontású, kémiai információt hordozó képet adni a határfázisról. Ez segítséget nyújthat a felületen végbemenő folyamatok jellegének, sebességének tanulmányozásához. A PTE-en dolgozó kutatócsoport, nemzetközi együttműködések keretében pásztázón vibráló elektród technikát (PVET) (Scanning Vibrating Electrode Technique, SVET) és PEKM-módszert dolgozott ki és használt a magnézium korrózió tanulmányozására irányuló vizsgálatokhoz. A kísérletekhez a vizsgálandó fémtárgyakat korong alakú epoxi gyantába (EpoFix Struers, Ballerup, Dánia) ágyaztuk. A gyanta hátoldalán túlnyúltak az elektromos kontaktus alkalmazását biztosító fémhuzal-dara-

bok. A gyantakorong vizsgálati felületi oldalát políroztuk, hogy a beágyazott fémtárgyak megjelenjenek a felületen. A gyantakorong felületén körkörös alkalmazott átlátszó ragasztószalaggal kistérfogatú elektrokémiai mérőcellát képeztünk, és azt használtuk a korróziós mérésekhez. PEKM-mérőcsúcsként laboratóriumunkban készített hagyományos platina korong ($d=25,0$ ill. $12,5 \mu\text{m}$) mikroelektróddal pásztáztunk a lokális oxigén, illetőleg hidrogénkoncentráció megjelenítésére. Fontos volt a lokális magnézium ionaktivitást jelző és a lokális pH-t mérő mérőcsúcs kifejlesztése, elkészítése.¹² A PTE-n dolgozó kutatók fontos eredménye a PEKM-mérésekhez jól használható ultra mikro-méretű potenciometriás mérőcsúcsok kifejlesztése. A pH detektálásra házi készítésű antimon elektródot sikerült alkalmaznunk. Ez képes mind amperometriás, mind potenciometriás méréseket végezni. Amperometriás üzemmódban az áram a céltárgy közelségét az úgynevezett visszacsatolási hatáson keresztül képes jelezni. Ez előnyös a pozicionálás megkönnyítése szempontjából. Potenciometriás jelképzés esetén pedig a lokális pH-t jelző PEKM-mérőcsúcsként üzemel. A kidolgozott készítési technika szerint szubmikron méretű antimon elektród is viszonylag egyszerűen készíthető. A magnéziumion szelektív detektálására a PEKM-mérésekhez alkalmassá tett ionszelektív mikropipetta elektród speciális változatát fejlesztettük ki, és alkalmaztuk. Ennek szerkezete abban tér el a „hagyományos” mikropipetta elektródokétól, hogy belső vonatkozási elektródját konduktív polimerrel bevont szénszálból képeztük. Ezzel jelentősen sikerült a mikroelektrod ellenállását csökkenteni és élettartamát néhány nappal több hónapra növelni. Az elektród, különösen referencia mikro elektróddal kombinált duplacsöves változata igen jól használhatónak bizonyult. A magnézium korróziós vizsgálatokkal kapcsolatos eredményeinkről számos közleményünk jelent meg a nemzetközi szakajtóban.^{2,4, 9-14}

3.3. Titánötvözetből készült implantátumok korróziós sajátságainak vizsgálata

Szilárdságuknak, kicsiny rugalmassági modulusuknak, osseointegrációs sajátságuknak köszönhetően egyes titán ötvözetek a gyógyászati implantátumok gyártására használt fémek között nagy népszerűsége tettek szert. Implantátumok esetében nagy fontosságú a fiziológiás körülmények között jelentkező korróziós hatásokkal szemben hosszan tartó, erős ellenállás. Titán, illetőleg titán ötvözetek felületén környezeti körülmények között vékony titán dioxid réteg alakul ki. Ez kompakt szerkezetű, megakadályozza, hogy víz, vagy más anyagok a fémmel érintkezzenek, ott kémiai reakciót indukáljanak. Ennek megfelelően a fiziológiás közegben nem következik be az implantátum korróziója. Nem kell számolnunk sem toxikus anyagok keletkezésével, sem azoknak a környező élő szövetbe jutásával. Elképzelhető ugyanakkor, hogy az implantációs folyamat során okozott mechanikai hatások, illetőleg adott körülmények között jelentkező elektrokémiai jelenségek a passzíváló réteg sérülését eredményezik. Fontos volt megvizsgálni milyen gyorsan regenerálódik, illetőleg milyen stabil ez a jótékony hatású bevonat. PEKM módszert használtunk a felületi TiO_2 réteg

kiépülési sebességének vizsgálatára. A mérésekhez Ti G4 fogászati implantátumból készítettünk céltárgyat. Azt hossz- tengelyére merőlegesen gyémánt pengével elvagtuk, és hengeres forma alkalmazásával epoxi gyantába ágyasztuk. A megkötött gyantafelületet políroztuk úgy, hogy a gyanta felületével egy síkban megjelent az implantátum korong alakú felülete. Az epoxi korong oldalára körkörös ragasztó szalagot tekerve kb. 4 ml térfogatú mérőcellát képeztünk és azt használtuk a mérésekhez. A titán ötvözet felületének aktivitását PEKM-módszerrel mértük a felülethez merőlegesen közelítő amperometriás mérőcsúccsal ún. közelítő görbéket készítve. Mint az ismeretes, reverzibilis redox mediátor jelenlétében az amperometriás áram – távolság függvény jelzi a minta felületén végbemenő reakció sebességét. Passzív felület felett készített közelítő görbe esetében a távolság csökkenésével az áram csökken (negatív visszacsatolás), ugyanakkor, ha a felület aktív, azaz a pásztázó csúcson keletkező anyagfőleséget képes a felület regenerálni akkor a közelítés során nő az áramerősség (pozitív visszacsatolás). $25 \mu\text{m}$ platina mérőcsúccsal ferrocén metanol mediátor anyag és 7,3 pH-jú foszfátpuffer oldat alkalmazásával készítettünk közelítő görbéket adott időpontban a mintafelület megújítása után. A mért közelítő görbéket szimulált függvényekkel összehasonlítva kaptunk információt a felületen végbemenő reakció sebességi koefficienséről. Az eredmények¹⁵ azt mutatták, hogy a TiO_2 védőfilm nem pillanatszerűen keletkezik. Teljes kialakulására fiziológiás pH mellett több mint 20 perc idő volt szükséges. Antimon mikro elektródos potenciometriás PEKM mérésekkel a sérült felületi réteg spontán regenerálódása során végbemenő reakció által előidézett lokális pH érték változás jól detektálható volt.¹⁶ További vizsgálataink¹⁷ során úgy találtuk, hogy a passzív titán ötvözetben alkalmazott katódos polarizáció a felületi védőréteg átalakulását és a korróziós hajlam növekedését eredményezte.

Összefoglalás

A Pécsi Tudományegyetemen dolgozó kutatócsoport jelentős mértékben hozzájárult a pásztázó elektrokémiai mikroszkópiás módszer kidolgozásához, valamint alkalmazási körének kiterjesztéséhez. A PEKM-munkákban a csoport intenzíven együttműködött vezető nemzetközi csoportokkal. A közlemény röviden ismerteti az utóbbi években elvégzett munkát és az elért eredményeket, amely fókuszál:

- speciális PEKM-műszer készítésére, munka- és képző programjainak megírására,
- az elektromos zavaró tér hatásának vizsgálatára potenciometriás PEKM-mérések esetén,
- a potenciometriás PEKM-technika továbbfejlesztésére,
- 3D-nyomatott fémtárgyak korrózióállóságának vizsgálata SECM módszerekkel,
- magnéziumötvözetek korróziós folyamatainak PEKM-technikával történő vizsgálatára,
- a passzív TiO_2 felületi réteg stabilitásának és képződési kinetikájának részletes vizsgálatára beültetett orvosi biológiai titánötvözeteken pásztázó vibráló elektród technikát és PEKM-módszert alkalmazva.

Köszönetnyilvánítás

A munkát az NKFIH (OTKA) K 125244 számú pályázat alapján az NKFIH támogatta. A szerzők köszönik a hivatal hozzájárulását.

Hivatkozások

- Meiszterics, Z.; Asserghine, A.; Kiss, A.; Nagy, L.; Zsebe, T.; Nagy, G. *Electroanalysis*, 2020, 32(4), 820-826. <https://doi.org/10.1002/elan.201900678>
- Izquierdo, J.; Fernández-Pérez, B. M.; Filotás, D.; Őri, Zs.; Kiss, A.; Martín-Gómez, R.T.; Nagy, L.; Nagy, G.; Souto, R. M. *Electroanalysis* 2016, 28, 2354-2366. <https://doi.org/10.1002/elan.201600265>
- Kiss, A.; Filotas, D.; Souto, R. M.; Nagy, G. *Electrochemistry Communications* 77 (2017) 137-141 <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2017.03.011>
- Filotás, D.; Fernández-Pérez, B. M.; Kiss, A.; Nagy, L.; Nagy, G.; Souto, R. M. *J. of The Electrochemical Society*, 165 (5) (2018) C1-C8. <https://doi.org/10.1149/2.0671805jes>
- Kiss, A.; Nagy, G. *Electrochimica Acta*, 2015, 163, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2015.02.096>
- Kiss, A.; Nagy, G. *Electroanalysis*, 2015, 27(3), 587-590. <https://doi.org/10.1002/elan.201400598>
- Filotas, D., Fernandez-Perez, B. M.; Izquierdo, J.; Kiss, A.; Nagy, L.; Nagy, G.; Souto, R. M. *Corrosion Science*, 2017, 129, 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2017.10.006>
- Cornut, R.; Lefrou C. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2008, 621,178–184.
- Izquierdo, J.; Nagy, L.; Bitter, I.; Souto, R. M.; Nagy, G. *Electrochimica Acta*, 2013, 87, 283-293. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.09.029>
- Kiss, A.; Souto, R. M.; Nagy, G. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 2013, 57, 11-14. <https://doi.org/10.3311/PPch.2164>
- Izquierdo, J.; Kiss, A.; Nagy, L.; Bitter, I.; Isaacs, H. S.; Nagy, G.; Souto R. M. *Journal of The Electrochemical Society*, 160 (9) (2013)C451-C459, <https://doi.org/10.1149/2.001310jes>
- Filotas, D.; Fernandez-Perez, B. M.; Nagy, L.; Nagy, G.; Souto, R. M. *Sensors and Actuators: B. Chemical* 308, (2020) 127691 <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.127691>
- Filotás, D.; Fernández-Pérez, B.M.; Nagy, L.; Nagy, G.; Souto, R. M. *J. Electroanal. Chem.* 2021, 895, 115538. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115538>
- Filotas, D.; Nagy, L.; Nagy, G., Souto, R.M. *Electrochimica Acta* 2021, 391,138915. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2021.138915>
- Asserghine, A.; Filotás, D.; Nagy, L.; Nagy, G. *Electrochemistry Communications* 2017, 83, 33–35. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2017.08.018>
- Asserghine, A.; Filotás, D.; Németh, B.; Nagy, L.; Nagy, G. *Electrochemistry Communications* 2018, 95(2), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2018.08.008>
- Asserghine, A.; Medvidović-Kosanović, M.; Nagy, L.; Souto, R. M.; Nagy, G. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 320, 128339. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128339>

Development of scanning electrochemical microscopy (SECM) method for application in corrosion studies

The scanning electrochemical microscopy has been developed in the last decades of the 20th century as a variety of the so called probe microscopy. The research group working at the University of Pécs contributed considerably to the development of the method, as well as extending its application field. In these studies the group intensively collaborated with leading international groups. The paper gives a short review about the Hungarian group's work and results obtained (in the last decade).

As it is well known, the probe microscopy techniques employ completely novel method for making microscopic images. They employ ultra micro sized measuring probe that is scanned over the sample surface following a preset travel route. During this, the probe collects signal at different locations and the signal and the coordinates of the sampled spots are stored forming a data field. From this the attached computer generates the image. The best known probe microscopies are the scanning tunneling microscopy (STM) and the atomic force microscopy (AFM). The special feature of SECM is that it uses ultramicro electroanalytical probes for scanning and data collecting. Therefore, the images obtained with this method contain chemical information about concentration distribution of different species. Information can be gathered about catalytic activity of different surface spot, about formation rate of different species at different interfacial locations etc. The majority of SECM measurements employ amperometric detection. The Hungarian research team achieved major results adapting potentiometric ion selective microelectrodes for SECM.

The major areas of the SECM that the group working at the University of Pécs has been cultivated successfully:

– *Constructing hardware of special SECM instruments and writing their working and image forming programs,*

When our work started with the new technic, no commercial chemical microscopes were available. Therefore, the instrument as well as its working programs had to be made in our laboratory. From the beginning four different SECM with different positioning devices were built and used. The most advanced instrument is based on Eppendorf MIM4 linear micromanipulator connected to a HeKA patch-clamp driver (Harvard Bioscience Inc). As measuring unit a four-channel eDAQ EPU (eDAQ Pty Ltd, Australia) is used that can be used in potentiometric, amperometric and conductometric modes. The finest spatial resolution of the positioning is 10nm while the highest moving speed in scanning is as high as 7500 $\mu\text{m/s}$. Measuring tip holders, microcells specifically tailored for the experiments as well as different ultra-micro measuring tips have been prepared as needed.

– *Investigating the applicability of potentiometric detection for SECM measurements,*

Usually in potentiometric SECM, measuring mode ion-selective microelectrode is used as measuring tip. Several problems associated with employing high resistance potentiometric microprobes had to be solved to be able effectively use them in chemical microscopy.

One of these originates from field potential generated by reactions ongoing in the measuring cells. In this case the electric field potential picked up by the tip interferes with the signal of local ion

activity. It was proved that complex potentiometric tip containing both the ion-selective barrel and an appropriate reference barrel is needed to eliminate the disturbing effect of electric field in corrosion studies with potentiometric SECM. In certain life science experiments multi barrel potentiometric probes have been usually employed.

The other problem of potentiometric SECM is caused by high resistance of the microelectrode. The smaller is the electrode the higher its resistance that makes slower the potentiometric response. In everyday analytical chemistry the waiting time of a few seconds needed to get the open circuit potential would not be a serious draw back. However, in SECM the case is different. Since the tip has to visit high number of location spots therefore long waiting time can result in too long scanning times. In the work of the group conductive polymer coated carbon fiber were used as solid contact in micropipette electrodes. This dramatically lowered the resistance of the electrode and increased the lifetime of them.

Another way for decreasing the scanning time has also been successfully employed. It is a chemometric way⁵ that employs an equation that gives the steady potential based on the response time parameters of the cell.

– *Further development of potentiometric SECM technique,*

Ion selective Mg, Zn, Cu micropipette electrodes were successfully employed in corrosion studies.

– *Investigation of corrosion resistance of 3D printed metal objects using SECM methods,*

The corrosion resistance of metal product obtained with different 3D printing technology can substantially differ from that of product obtained with conventional method. In the experiments the corrosion of a broad scale used aluminum alloy (AlMg4,5Mn0,7) has been investigated.

– *Investigation of corrosion processes of magnesium alloys by SECM,*

Various experiments were performed using SECM to investigate the processes occurring on a model Mg-Al galvanic pair in regards to the hydrogen evolution reaction occurring separately at the anodic and cathodic sites. The data obtained in this work do not support the so-called noble impurity theory for hydrogen evolution reaction.

– *Detailed studies of stability and formation kinetics of passive TiO₂ surface layer on biomedical titanium alloy implants, using SVET and SECM methods,*

It has been generally believed, that the passive TiO₂ layer instantly forms on the titan alloy surfaces. Our findings contradict this. In ambient conditions, it takes several minutes the formation of protective layer. Furthermore, it is quite sensitive to polarization.

Szemelvények a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetében folyó tudományos kutatásokról

AGÓCS Attila^a, DELI József^{a,b}, MÁRK László^{a,c,d} és ifj. GALLYAS Ferenc^{a,*}

^a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Szigeti út 12., 7624 Pécs, Magyarország

^b PTE GYTK Farmakognóziás Intézet, Rókus utca 2., 7624 Pécs, Magyarország

^c Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, PTE Szentágothai János Kutatóközpont, Ifjúság útja 20., 7624 Pécs, Magyarország

^d MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Édesanyák útja 17., 7624 Pécs, Magyarország

Intézetünk szerteágazó nemzetközi és ipari kapcsolatrendszerrel rendelkezve igen széleskörű kutatási feladatokat lát el a biokémia, analitikai kémiai és szintetikus szerves kémia területén. A főbb tudományos témaköröket jól reprezentálja az Intézet keretein belül működő négy Tanszék (Analitikai Biokémia, Orvosi Biokémia, Orvosi Kémia, Patobiokémia). Közleményünkben, a teljesség igénye nélkül, be szeretnénk mutatni néhány olyan kutatási témát, amelyek meghatározó jelentőségűek Intézetünk profiljában. Ezek főként tömegspektrometriára épülő kvantitatív és kvalitatív analitikai vizsgálatok illetve a karotinkémiát érintő területek.

1. Patobiokémia

Intézetünkben 2005 óta működik olyan tömegspektrometriás facilitás, amely alkalmas peptidok, lipidek, fehérjék kvalitatív és kvantitatív vizsgálatára. A közel két évtizedes munka során az orvostudomány számos ágát érintő patológias folyamatokra jellemző diagnosztikai értékkel rendelkező biomarker molekula kimutatásával foglalkoztunk. Vizsgálataink többek között kiterjedtek auropeptidok, hibernációs folyamatok, tumordiagnosztika, paleoproteomika területeire.

A patológias körülményekre jellemző molekuláris folyamatok diagnosztikája során a legváltozatosabb típusú és koncentrációjú biomolekulák, többek között proteinek, peptidok, hormonok, gyógyszer metabolitok megbízható, minőségi és mennyiségi vizsgálatát igényli. Ennek a kihívásnak megfelelően a klinikai és biokémiai laboratóriumok a legmodernebb analitikai módszerekkel vértetik fel magukat, ebben az eszköztárban többek között megtalálható a gáz- és folyadékromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometria is. A különböző polaritású és szerkezetű biomarkerek vizsgálata során szinte az összes ionforrás és analizátor típust alkalmazzák, de a legelterjedtebbek az elektroporlasztásos és a lézer deszorpciós ionizáción alapuló, valamint a kvadrupól, ionscspadás és repülési idő analizátorral, illetve ezek kombinációjával ellátott készülékek. A jelenlegi gyakorlatban a tömegspektrometriát elsősorban a kis molekulású vegyületek meghatározására használják, így nagy jelentősége van az újszülöttkori szűrés,

az endokrin betegségek diagnosztikája, a toxikológia és a farmakológia területén. A biopolimerek, elsősorban peptidok, polipeptidok és fehérjék tömegspektrometriára épülő diagnosztikus vizsgálata teljesen új és rendkívül perspektivikus irányt képvisel a laboratóriumi medicina területén. Segítségével nem csupán a vegyületek mennyiségi vizsgálatát lehet elvégezni, de megvalósítható a potenciális biomarkerek szekvenciájának, poszt-transzlációs kémiai módosításainak és metabolitjainak vizsgálata egyaránt.

A proteomika napjaink egyik legdinamikusabban fejlődő tudományága, amely az elmúlt évtizedekben, mind módszertanát, mind bioinformatikai háttérét tekintve forradalmi változásokon ment keresztül. A proteomika kifejezést először 1995-ben kezdték el használni egy sejt, szövet vagy szerv összes fehérjéjének kvalitatív és kvantitatív meghatározására. A proteom a genom által kifejezett teljes fehérjeállományt jelenti, így e fogalom az élő szervezetben előforduló összes, szerkezetében akár a legkisebb mértékben eltérő fehérje megismerésével foglalkozó tudományterület, amely a genommal kapcsolatos kutatás kiegészítőjeként jött létre. Mára már önálló területté nőtte ki magát a tudományos köztudatban. Jelentőségét az is nagyon jól bizonyítja, hogy a proteomikai vizsgálatok a korszerű gyógyszerkutatás- és az orvostudomány tovább fejlesztésében illetve a mainál hatékonyabb diagnosztikai eljárások és terápiás szerek kifejlesztésében elengedhetlenné vált. Proteomika kutatási területébe tartozik a fehérje eredetének felderítése, rendszertani besorolása, a különböző forrásból származó, de azonos biológiai funkciót ellátó proteinek szerkezetének és lokalizációjának meghatározása, jelenlétének vagy hiányának igazolása. A modern fehérjeanalitikai eljárások segítségével lehetővé vált a komplex biológiai rendszerek teljes proteomjának akár szubfémtomol tartományban történő kvalitatív és kvantitatív vizsgálata. A tömegspektrometriás eljárások nagy érzékenységűeknek, rendkívüli specifikusságúknak, széles koncentráció tartományon belül történő alkalmazhatóságuknak, reprodukálhatóságuknak illetve automatizálhatóságuknak köszönhetően kiválóan alkalmazhatóak a klinikai diagnosztikában. A tömegspektrometria (mass spectrometry, MS) – a jelenleg általánosan alkalmazott rutin-diagnosztikai eljárásokkal szemben –

* Tel.: +36 72 536 276; e-mail: ferenc.gallyas@aok.pte.hu

olyan dinamikus analitikai szemléletmódot tesz lehetővé, amely egyedülálló lehetőségeket nyújt többek között a diagnosztikai jelentőségű biomarkerek kimutatása, a lipidomika illetve a metabolomika területén. Segítségével lehetőségünk van a már jól bevált és pontosan validált diagnosztikai biomarkerek mellett, azok analógjainak, izoformáinak, metabolitjainak és molekuláris kölcsönhatásainak vizsgálatára, illetve új diagnosztikus jelentőségű biomolekulák kimutatására. A tömegspektrometria további előnye, hogy az archivált tömegspektrumok kiértékelése és statisztikai elemzése bármikor megismételhető, így a jövőben olyan paraméterek és komponensek is elemezhetőek, amelyek patológias és diagnosztikai szerepe a vizsgálatok lefolytatásakor még nem ismert.

2. Tömegspektrometria

A tömegspektrometria igen gyors és hatékony diagnosztikai módszer lehet a fertőző humán patogének kimutatására. Intézetünkben széleskörű kutatásokat végzünk különböző kórokozók jelenlétének gyors kimutatása érdekében, amely eredményeit az ipar is felhasználja (antibakteriális textília, antibakteriális bőrkesztyű). Különböző intakt mikroorganizmusok, úgy, mint baktériumok, vírusok és gombák kimutatására elsősorban a MALDI TOF tömegspektrometriát alkalmazzák, amelynek többek között rendkívüli előnye a nagy mintaátesztelő képessége és egyszerű mintaelőkészítési igénye, valamint az, hogy széles tömegtartományban (kb. 50 Da-tól 500 000 Da-ig) alkalmazható. A módszert hatékonyan alkalmazzák olyan tömegesen előforduló fertőzések esetében, mint például a mikobakteriális fertőzések és malária, de nem csupán a kórokozók kimutatása végezhető el a MALDI TOF MS segítségével, hanem meghatározható az új multidroeg rezisztens patogének jelenléte és kialakulása egyaránt. A humán patogének proteomjának meghatározása alkalmas fajspecifikus diagnózis felállítására, amelyet kiválóan kiegészít a kórokozókra jellemző kisebb molekulatömegű komponensek például mikobaktérium esetében a sejtmembrán felépítő specifikus mikolsavak azonosítása. Rendkívül perspektívus alkalmazási terület a vírusfertőzések (HBV, HCV, HPV stb.) során a fertőzött sejten belül tapasztalható proteomikai változások tömegspektrometriás vizsgálata, amelyre 2D-PAGE gélelektroforézist, MALDI TOF MS-t, folyadékromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometriát, SELDI proteinchip-et és protein mikroarray technikákat lehet alkalmazni. A gazdasajt expressziós proteomikai elemzésén kívül, diagnosztikai szempontból jelentős lehet a gazdaszervezet immunválaszára jellemző biopolimerek, biomarkerek kimutatása és a fertőző patogén proteomjának és annak módosulásainak evolúciós vizsgálata^{1,2}.

Az újszülöttkori szűrések esetében a tömegspektrometria egy jól bevált, hatékony diagnosztikai módszer, azonban főként a különböző lipidek és egyéb kis molekulatömegű biomarkerek (pl. aminosavak) kimutatására használják. Viszonylag kevés az olyan applikáció, amelyben diagnosztikai jelentőségű peptidok és fehérjék kimutatását végzik el.

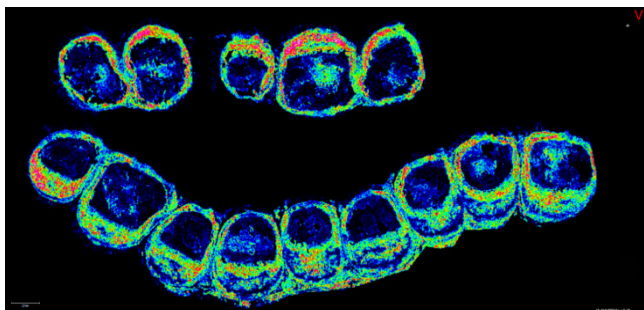
Ezek közül az egyik legjelentősebb a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) jelenlétének, lokalizációjának és koncentrációjának vizsgálata³.

A tömegspektrometriára épülő peptidomika és proteomika egyik legnagyobb felhasználási területe az onkológia. A benignus és malignus elváltozások korai fázisban történő kimutatása és differenciálása, valamint a gyógyszeres- és sugárterápia nyomon követése egyaránt elvégezhető a modern tömegspektrometria segítségével. Számos olyan vizsgálat látott napvilágot, amelyekben különböző testfolyadékok (vér, szérum, vizelet, nyál stb.) proteomikai vizsgálatát végezték el tumorokra jellemző, korai fázisban is kimutatható biomarkerek céljából. Többek között ilyen potenciális tumor biomarkerek lehetnek az annexin 1 és 2 valamint a peroxiredoxin-2, amelyek hatékonyan mutathatók ki nem invazív módon például a betegek nyálából is⁴.

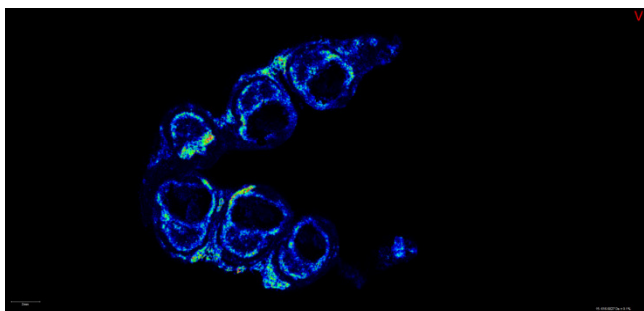
A központi idegrendszerben, igen kis mennyiségben előforduló neuropeptidek és proteinek nagyhatékonyságú vizsgálata az egyik legfontosabb alkalmazási területe a tandem tömegspektrometriának. Ennek kiváló példája a már említett PACAP MALDI TOF és ESI tömegspektrometriás vizsgálata. Legnagyobb mennyiségben a PACAP a központi és perifériás idegrendszerben fordul elő, de kimutatható más szövetekben is, úgymint az endokrin mirigyekben, ivarszervekben, gasztrointesztinális traktus teljes hosszában és a kardiovaszkuláris rendszerben egyaránt. A PACAP számos endokrin hatása ismert úgy, mint a pajzsmirigy-, gonadális szteroidogenezis-, spermiogenezis-, és az ovarialis follikuláris fejlődés befolyásolása, a pankréász inzulin termelésének- és a mellékvese katekolamin szintézisének stimulációja és a memória folyamatok serkentése. Központi szerepet játszik a ritmusszabályozásokban, mint pl.: alvásszabályozás, hőszabályozás. Részt vesz a húgyúti szervek vizeletürítési reflexében, a simaizom reflexáns hatásában és a stressz adaptációs magatartás szabályozásában. A PACAP-nál beszélünk kell neurotrofikus és neuroprotektív hatásról is. A PACAP különböző jelátviteli utakon keresztül fejti ki antiapoptotikus-, protektív hatásait, melyek egymással szorosan konvergálnak. A citoprotektív hatásokért, majdnem minden esetben a PAC1 receptor felelős, de a hatások közvetítésében a VPAC is szerepet játszik. E vegyület neuroprotektív hatásával, szorosan összefügg az idegrendszer fejlődésében betöltött szerepe. A PACAP és receptorai már igen korán megjelennek az új idegrendszerben, és szerteágazó hatásokkal bírnak a neurogenézisre, a neuronális differenciációra, az idegrendszeri mintázat kialakítására és a gliasejtek fejlődésére.

Napjaink egyik legígéretesebb peptid és protein biomarker diagnosztikai alkalmazása a MALDI TOF/TOF tömegspektrometriára épülő képpalkotó módszer (MALDI Imaging), melynek során egy speciális mintatartóra 10-20 mikronos szövettani metszetet és mátrixot szárítunk. Ezt követően a mintáról előre meghatározott szisztémában és lézerintenzitással több ezer tömegspektrumot vesszünk fel, amelyeket a megfelelő szoftver az egyes m/z értékekhez tar-

tozó intenzitások eloszlását képként jeleníti meg (1. ábra, 2. ábra). A módszer óriási előnye, hogy párhuzamosan alkalmazható az egyéb (in vivo fluoreszcens, NMR, MRI, CT, FT IR) képalkotási módszerekkel, így olyan új tudományos és diagnosztikai eredményeket szolgáltat, amelyek forradalmasítják a klinikai diagnosztika mai módszertanát⁵.



1. Ábra. Reprezentatív lipidomikai MALDI TOF képalkotási tömegspektrometriás vizsgálat 10 napos embrionális életkorú normál fejlődésű egér embriókról



2. Ábra. Reprezentatív lipidomikai MALDI TOF képalkotási tömegspektrometriás vizsgálat 10 napos embrionális IVF (in-vitro fertilizált) egér embriókról

3. Karotinoidkémia

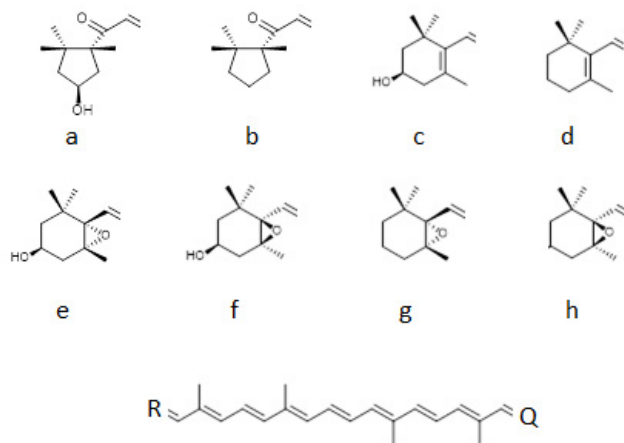
A karotinoidkémiai kutatócsoport hagyományos kutatási területe a karotinoidok izolálása és szerkezetazonosítása. Az 1980-1990-es években, számos, a κ -végcsoportú karotinoidok (kapszantin (1), kapszorubin (2)) képződéséhez kapcsolódó 3,6-epoxi- β -, 3,5,6-trihidroxib- és 6-hidroxib- γ -végcsoportot tartalmazó karotinoidot izoláltunk, és határoztuk meg szerkezetüket.

Ezek a karotinoidok jellemzően a piros paprikában található, illetve kis mennyiségben még egy-két, más növényben, mely a hazai éghajlaton előfordul. 2009-ben kapcsolatba kerültünk a Panamai Egyetem professzorával, Enrique Murilloval, aki segítségünket kérte trópusinövények κ -végcsoportot tartalmazó karotinoidjainak azonosításához. A piros húsú mamey (*Pouteria sapota*) aranybányának bizonyult számunkra, nagy mennyiségben tartalmazott ugyanis olyan karotinoidokat, amelyek κ -végcsoportja nem tartalmaz hidroxil-csoportot, és amelyek eddig ismeretlenek voltak. HPLC analízis alapján⁶ a mamey fő karotinoidja a kriptokapszin (3) (kis mennyiségben előfordul a piros pap-

rikában is) mellett a sapotexantin (4), melyet kristályos állapotban izoláltunk⁷. Mindkettő A-provitamin karotinoid.

A későbbiek során izoláltuk a kriptokapszin 5,6-epoxidot (5)⁸, a 3'-dezoxi-kapszantin 5,6-epoxidot (6)³, a 3'-dezoxi-kapszantin (7)⁹ és a sapotexantin 5,6-epoxidot (8)¹⁰.

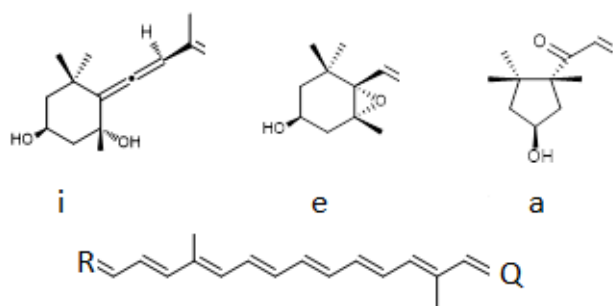
A kriptokapszin 5,6-epoxid és a sapotexantin 5,6-epoxid szerkezetigazolásához kriptokapszin, illetve sapotexantin epoxidálásával előállítottuk a felszintetikus termékeket is. Az epoxidálás során mindig két epoxid-izomer, az 5*R*,6*S* (8), illetve az 5*S*,6*R* (9) komponens keletkezik.



- 1 Kapszorubin R=Q=a; 2 Kapszantin R=c, Q=a
- 2 Kapszantin R=c, Q=a
- 3 Kriptokapszin R=d, Q=a
- 4 Sapotexantin R=d, Q=b
- 5 Kriptokapszin 5,6-epoxid R=g, Q=a
- 6 3'-Dezoxi-kapszantin 5,6-epoxid R=e, Q=b
- 7 3'-Dezoxi-kapszantin R=c, Q=b
- 8 (5*R*,6*S*)-Sapotexantin 5,6-epoxid R=g, Q=b
- 9 (5*S*,6*R*)-Sapotexantin 5,6-epoxid R=h, Q=b
- 10 (5*S*,6*R*)-Kriptokapszin 5,6-epoxid R=h, Q=a
- 11 3'-Dezoxikapszorubin R=a, Q=b
- 12 3,3'-Didezoxikapszorubin R=Q=b

Ha a ciklohexángyűrű nem tartalmaz hidroxilcsoportot, akkor oszlopkromatográfiával a termékek nem választathatók szét. Mindkét esetben királis fázison, HPLC-ECD technikát alkalmazva választottuk szét a diasztereomereket (8 és 9 illetve 5 és 10), és határoztuk meg a konfigurációjukat^{8,10}, Kurtán Tibor csoportjával (Debreceni Egyetem) kooperálva. Ugyancsak izoláltuk, a kapszorubin dezoxi-származékait is, a 3'-dezoxi-kapszorubint (11) és a 3,3'-didezoxi-kapszorubint (12)¹¹.

Mameyből allén-végcsoportot tartalmazó karotinoidokat, neoxantint (13), (9*Z*)-neoxantint ((9*Z*)-13) és kapszoneoxantint (14) is izoláltunk, és először adtuk meg teljes ¹H és ¹³C-NMR asszignációjukat¹².



13 Neoxantin R=i, Q=e; 14 Kapszoneoxantin R=i, Q=a

További növényi forrásokat vizsgálva, két olyan növényi forrást, a Jipi-japa (*Carludovica palmata*) termését és a Zamia pálma (*Zamia dressleri*) levelét találtunk, amelyekben a fő komponens a kapszorubin¹³. Munkánk hozzájárult a κ -végcsoportot tartalmazó karotinoidok szintézisének a tisztázásához.

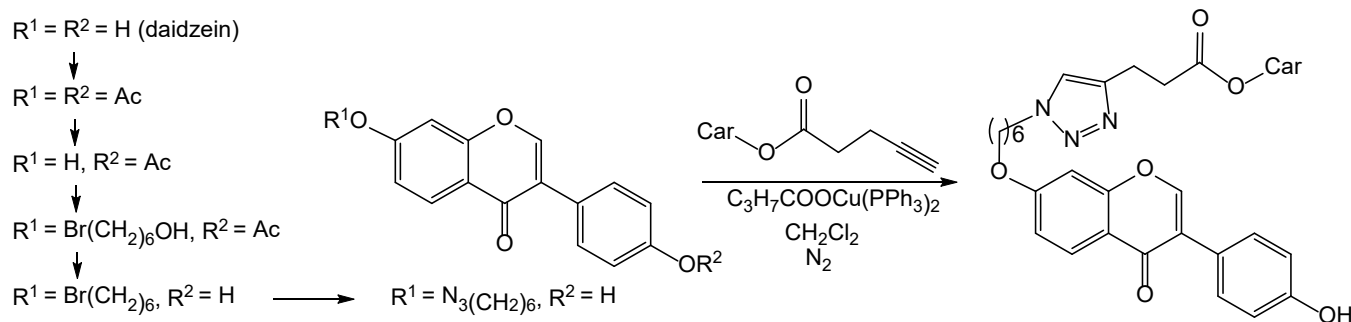
A kutatócsoport másik kutatási területe a származékképzés és a szintézis. Ezen a területen a következő előrelépések történtek:

A karotinoidok lényegében hidrofób antioxidánsok. A hidrofóbítás ebben az összefüggésben meglehetősen hátrányos, mivel a karotinoidok felhasználása a gyógyászatban antioxidánsként vagy az élelmiszerkémiai színezékként

némi vízben való diszpergálhatóságot igényel a hatékony felszívódáshoz. Ez a felismerés arra készítetett minket, hogy fokozott vízoldékonyságú karotinoid-származékokat készítsünk. Egyszerű módszert dolgoztunk ki polietilén-glikol (PEG) -karotinoid konjugátumok észterképzéssel történő szintézisére. Számos hidroxi- és dihidroxi-karotinoid-szukcinátot kapcsolunk mono- (PEG-550-OMe) és bifunkcionális polietilén-glikolokhoz. Karotinoid-tioglikozidokat szintetizáltunk új módszerrel, karotinoid-dikationokat alkalmazva, valamint karotinoid-alkoholok glikozilezését is sikeresen elvégeztük. Kutatócsoportunk használt először alkin-azid click-reakciót karotinoid-származékokon, ezt számos vegyületsoport szintézisére felhasználtuk és a jövőben is fel kívánjuk használni.

A hidrofíl származékok szintézisének kívül, illetve azokkal részben átfedésben megvalósítottuk karotinoid-konjugátumok szintézisének különböző bioaktív vegyületekkel, így például C-vitaminnal, melatoninnal, kurkuminnal és flavonoidokkal (3.ábra).

Az utóbbi két évben elkezdtük a szintetizált vegyületek antioxidáns vizsgálatát in vitro ABTS és FRAP módszerekkel, valamint gyulladáscsökkentő hatás vizsgálatát sejtenyíveszeten. A karotinoidok és különösen amfipatikus származékaik hajlamosak lehetnek aggregációra/szupramolekuláris szerveződésre vizes közegben. Az aggregátumok kialakulása hatással lehet a biológiai aktivitásra (pl. antioxidáns hatás), ezért az önszerveződést is vizsgáljuk természetes karotinoidoknál és származékaiknál is.



3. Ábra. 7-azidoheptil-daidzein kapcsolása karotinoid-pentinoátokhoz

Hivatkozások

- Boros-Major A.; Bona A.; Lovasz G.; et al. *J Archeol. Sci.* **2011**, *38*, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2010.09.008>
- Lipson M.; Széchenyi-Nagy A.; Swapan M.; et al. *Nature* **2017**, *551*, 368-372. <https://doi.org/10.1038/nature24476>
- 3Nakamachi T.; Ohtaki H.; Seki T.; et al. *Nature Comm.* **2016**, *7*, 12034-12047. <https://doi.org/10.1038/ncomms12034>
- Schmidt J. Kajtár B.; Juhász K.; et al. *Oncotarget* **2020**, *11*, 2702-2717. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27649>
- Li H.; Smith B.K.; Shrestha B.; Mark L.; Vertes A. *Mass Spectrometry of Small Molecules*, Springer, **2015**, 117-127. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1357-2_12
- Murillo, E.; Turcsi, E.; Szabó, I.; Mosquera, Y.; Agócs, A.; Nagy, V.; Gulyás-Fekete, G.; Deli, J. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 7148-7155. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03146>
- Murillo, E.; McLean, L.; Britton, G.; Agócs, A.; Nagy, V.; Deli, J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 283-285. <https://doi.org/10.1021/np1006982>

8. Gulyás-Fekete, G.; Murillo, E.; Kurtán, T.; Papp, T.; Illyés, T.Z.; Drahos, L.; Visy, J.; Agócs, A.; Turcsi, E.; Deli, J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76* (4), 607-614.
<https://doi.org/10.1021/np3007827>
9. Turcsi, E.; Murillo, E.; Kurtán, T.; Szappanos, Á.; Illyés, T.Z.; Gulyás-Fekete, G.; Agócs, A.; Avar, P.; Deli, J. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 6059-6065.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01936>
10. Murillo, E.; Agócs, A.; Nagy, V.; Király, S. B.; Kurtán, T.; Toribio, E. M.; Lakey-Beitia, J.; Deli, J. *Chirality* **2020**, *32*, 579-587.
<https://doi.org/10.1002/chir.23206>
11. Murillo, E.; Mosquera, Y.; Kurtán, T.; Gulyás-Fekete, G.; Nagy, V.; Deli, J. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 983-988.
<https://doi.org/10.1002/hlca.201100493>
12. Agócs, A.; Murillo, E.; Turcsi, E.; Béni, Sz.; Darcsi, A.; Deli, J. *J. Food Comp. Anal.* **2018**, *65*, 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.04.004>
13. Murillo, A.; Deli, J.; Nagy, V.; Toribio, E. M.; Sándor, V.; Marton, K.; Agócs, A. *J. Food Comp. Anal.* **2021**, *97*, 103798.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103798>

Excerpts from the scientific research carried out at the Institute of Biochemistry and Medical Chemistry of the University of Pécs

With a diversified international and industrial network, our institute carries out a wide range of research tasks in the fields of biochemistry, analytical chemistry and synthetic organic chemistry. The main scientific topics are well represented by the four Departments operating within the Institute (Analytical Biochemistry, Medical Biochemistry, Medical Chemistry, Pathobiochemistry).

The diagnosis of molecular processes characteristic of pathological conditions requires reliable, qualitative and quantitative testing of the most diverse types and concentrations of biomolecules, including proteins, peptides, hormones, and drug metabolites. In response to this challenge, clinical and biochemical laboratories are equipped with state-of-the-art analytical methods, including tandem mass spectrometry coupled with gas and liquid chromatography. Almost all types of ion sources and analyzers are used to study biomarkers of different polarities and structures, but the most common are devices based on electrospray and laser desorption ionization, as well as quadrupole, ion trapping, and flight time analyzers, or a combination thereof. In current practice, mass spectrometry is primarily used to determine low molecular weight compounds and is therefore of great importance in neonatal screening, endocrine disease diagnosis, toxicology and pharmacology.

Proteomics is one of the most dynamically evolving disciplines today, undergoing revolutionary changes in both its methodology and its bioinformatics background in recent decades. The field of research in proteomics includes the discovery of the origin of a protein, its taxonomic classification, the determination of the structure and localization of proteins from different sources but with the same biological function, and the confirmation of their presence or absence. With the help of modern protein analysis methods, it has become possible to qualitatively and quantitatively study the entire proteome of complex biological systems, even in the subfemtomole range. Mass spectrometric methods are excellent in clinical diagnostics due to their high sensitivity, extreme specificity, applicability over a wide concentration range, reproducibility and automation. In contrast to the currently commonly used routine diagnostic procedures, MS allows for a dynamic analytical approach that offers unique capabilities in the detection of biomarkers of diagnostic significance, lipidomics, and metabolomics, among others. With its help, in addition to the already well-proven and accurately validated diagnostic biomarkers, we have the possibility to study their analogues, isoforms, metabolites and molecular interactions, as well as to detect new biomolecules of diagnostic significance.

Mass spectrometry can be a very fast and efficient diagnostic method for the detection of infectious human pathogens. For the detection of various intact microorganisms, such as bacteria, viruses and fungi, MALDI TOF mass spectrometry is mainly used, which has the extreme advantage of high sample permeability and ease of sample preparation, as well as the ability to (to). A promising field of application is the mass spectrometric study of proteomic changes within an infected cell during viral infections (HIV, HBV, HCV, HPV, etc.) using 2D-PAGE gel electrophoresis, MALDI TOF MS, liquid chromatography-coupled tandem mass spectrometry, protein microarray techniques can be used. In addition to the proteomic analysis of host cell expression, the detection of biopolymers and biomarkers characteristic of the host immune response and the evolutionary study of the proteome of the infectious pathogen and its modifications may be of diagnostic importance^{1,2} For neonatal screening, mass spectrometry is a well-established and effective diagnostic method, but it is mainly used to detect various lipids and other low molecular weight biomarkers (e.g., amino acids). There are relatively few applications in which diagnostic peptides and proteins are detected. One of the most significant of these is the study of the presence, localization, and concentration of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)³.

One of the most promising diagnostic applications of peptide and protein biomarkers today is the MALDI TOF / TOF mass spectrometry imaging method, in which a 10-20 micron histological section and matrix are dried on a special sample holder. Thousands of mass spectra are then recorded from the sample in a predetermined system and with laser intensity, and the appropriate software displays the distribution of intensities for each m/z value as an image. The huge advantage of the method is that it can be used in parallel with other (in vivo fluorescent, NMR, MRI, CT, FT IR) imaging methods, thus providing new scientific and diagnostic results that revolutionize the current methodology of clinical diagnostics⁵.

The traditional research area of the carotenoid chemistry research group is the isolation and structural identification of carotenoids. In the 1980s and 1990s, a number of 3,6-epoxy- β -, 3,5,6-trihydroxy- β - and 6-hydroxy- γ -terminated carotenoid was isolated and its structure determined. These carotenoids are typically found in red peppers and in small amounts in one or two other plants that occur in the domestic climate. In 2009, we contacted a professor at the University of Panama, Enrique Murillo, who asked for our help to identify κ -terminal carotenoids in tropical plants. The red-fleshed mamey (*Pouteria caropota*) proved to be a gold

mine for us, as it contained large amounts of carotenoids whose κ -terminal group does not contain a hydroxyl group and which were previously unknown. Based on HPLC analysis⁶, the major carotenoid in mamey, in addition to cryptocapsin (also present in small amounts in red pepper), is sapotexanthin, which was isolated in a crystalline state⁷. Both are provitamin A carotenoids. Subsequently, cryptocapsin 5,6-epoxide⁸, 3'-deoxycapsanthin 5,6-epoxide³, 3'-deoxycapsanthin⁹ and sapotexanthin 5,6-epoxide¹⁰ were isolated. To confirm the structure of cryptocapsin 5,6-epoxide and sapotexanthin 5,6-epoxide, we also prepared semi-synthetic products by epoxidation of cryptocapsin and sapotexanthin, respectively. During epoxidation, two epoxide isomers, 5*R*,6*S* and 5*S*,6*R*, are always formed. If the cyclohexane ring does not contain a hydroxyl group, the products cannot be separated by column chromatography. In both cases, the diastereomers were separated on a chiral phase using HPLC-ECD technique and their configuration was determined^{8,10} in cooperation with Tibor Kurtán (University of Debrecen). Deoxy derivatives of capsorubin, 3'-deoxycapsorin and 3,3'-dideoxycapsubin, have also been isolated¹¹.

Carotenoids containing an allenic end group, neoxanthin, (9*Z*)-neoxanthin and capsoneoxanthin were also isolated from Mamey and first reported as complete 1H and 13C-NMR¹².

Examining additional plant sources, we found two plant sources, the fruit of Jipi-japa (*Carludovica palmata*) and the leaf of Zamia palm (*Zamia dressleri*), in which the main component is capsorubin¹³. Our work contributed to the elucidation of the biosynthesis of κ -terminal carotenoids.

Carotenoids are essentially hydrophobic antioxidants. Hydrophobicity is quite disadvantageous in this context, as the use of carotenoids as an antioxidant in medicine or as a colorant in food chemistry requires some dispersibility in water for efficient absorption. This realization has led us to make carotenoid derivatives with increased water solubility. We have developed a simple method for the synthesis of polyethylene glycol (PEG)-carotenoid conjugates by ester formation. Carotenoid thioglycosides were synthesized, as well, by a new method using carotenoid dications, and glycosylation of carotenoid alcohols was successfully performed. Our research group used the alkyne azide click-reaction on carotenoid derivatives for the first time, it has been used for the synthesis of several groups of compounds and we intend to use it in the future.

In addition to or partially overlapping with the synthesis of hydrophilic derivatives, we synthesized carotenoid conjugates with various bioactive compounds such as vitamin C, melatonin, curcumin, and flavonoids (Figure 3).

In the last two years, we started the in vitro antioxidant study of the synthesized compounds by ABTS and FRAP methods, as well as the anti-inflammatory and ROS-reducing effect in cell culture. Carotenoids, and especially their amphipathic derivatives, may be prone to aggregation / supramolecular organization in aqueous media. The formation of aggregates can affect the biological activity (eg antioxidant effect), therefore the self-organization of natural carotenoids and their derivatives is also studied.

Heterociklusos vegyületek szintézise a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Kémiai Intézetében

LÓRÁND Tamás^{a,*} és PERJÉSI Pál^b

^a PTE, AOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Szigeti út 12., 7623 Pécs, Magyarország

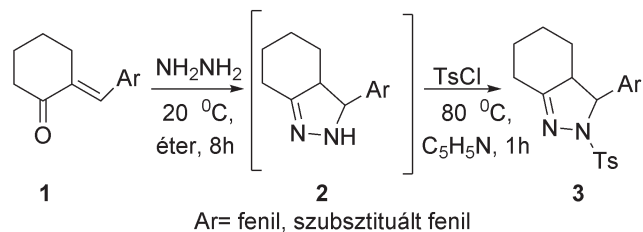
^b PTE GYTK Gyógyszerési Kémiai Intézet, Rókus utca 2., 7624 Pécs, Magyarország

1. Bevezetés

A Pécsen folyó, akadémiai szintű kémiai kutatások kezdetének az 1922-ben alapított Kémiai Intézetben megindult kutatások időpontját (1923) tekinthetjük. Az intézet első igazgatója Zechmeister László volt, őt Cholnoky László követte. A Zechmeister László által alapított – az intézetben ma is folyamatban lévő – karotinoid-kutatások legújabb eredményeiről e lap hasábjain legutóbb Molnár Péter¹ valamint Agócs Attila és munkatársai² számoltak be. Cholnoky László 1968-ban bekövetkezett halála után az intézet vezetését Szabó Dezső vette át. A 70-es évektől egy kis létszámú munkacsoport keretein belül (tagjai Oszbach György*, Lóránd Tamás, Perjési Pál, rövidebb ideig Mátyás Gyöngy, Krajcsi Péter, Deli József) főképpen a konjugált telítetlen oxovegyületek addíciós-gyűrűzárási reakcióit vizsgálta kétfunkciós nukleofil reagensekkel szemben. Egyrészt új, potenciálisan bioaktív vegyületek előállítására, másrészt a gyűrűzárási sztereokémiájának felderítésére törekedett. E vizsgálatok egy részéről Lóránd Tamás számolt be 2013-ban e lapnak a pécsi kémiai kutatásokat bemutató különszámában³. E közlemény az intézeti heterociklusos kutatások legjelentősebb eredményeinek összefoglalója.

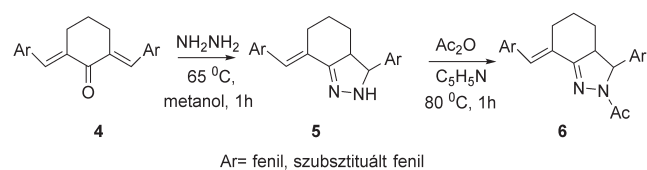
2. Kondenzáltvázas pirazolinok

Oszbach György és mtsai. (*E*)-2-arilidén-1-ciklohexanonok (**1**), (*E,E*)-2,6-diarilidén-1-ciklohexanonok (**4**), valamint (*E,E*)-2,5-diarilidén-1-ciklopentanonok (**7**) hidrazinnal lejátszódó reakcióit vizsgálták. Az első esetben instabil pirazolinokat (**2**) kaptak, melyek nitrogén gáz fejlődése mellett elbomlottak. A terméket tozil-származékként (**3**) tudták izolálni.⁴ (1. Ábra)



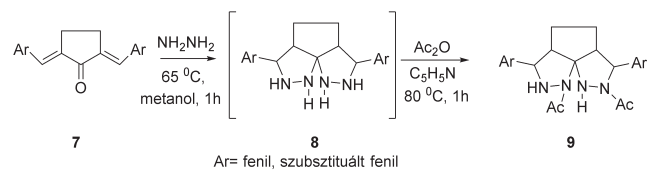
1. Ábra. 2-Arilidén-ciklohexanonok reakciója hidrazinnal

A **4** ketonok hidrazin felesleggel reagáltatva viszonylag stabil pirazolin származékokat (**5**) eredményeztek, melyeket acetilelve a **6** acetilszármazékokat nyerték.⁴ (2. Ábra)



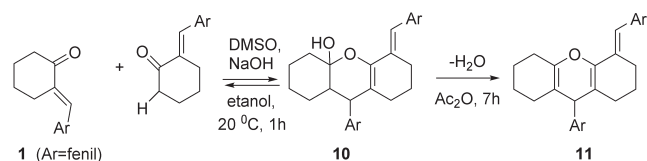
2. Ábra. 2,6-Diarilidén-ciklohexanonok reakciója hidrazinnal

Ezzel szemben, (*E,E*)-2,5-diarilidén-1-ciklopentanonok (**7**) hasonló reakciójában két mól hidrazinnal történt a gyűrűzárási és egy instabil, pirazolin spirovegyület képződött (**8**), melynek a bisacetil származéka (**9**) stabilnak bizonyult.⁴ (3. Ábra) A termékek szerkezetét a szerzők IR és ¹H NMR spektrumaik alapján határozták meg. A **4** és **7** telítetlen ketonok reaktivitásbeli különbözőségét az elsődleges (Michael-típusú) adduktok konformációinak különbözőségével magyarázták. Az adduktok sztereokémiáját nem vizsgálták.



3. Ábra. 2,6-Diarilidén-ciklopentanonok reakciója hidrazinnal

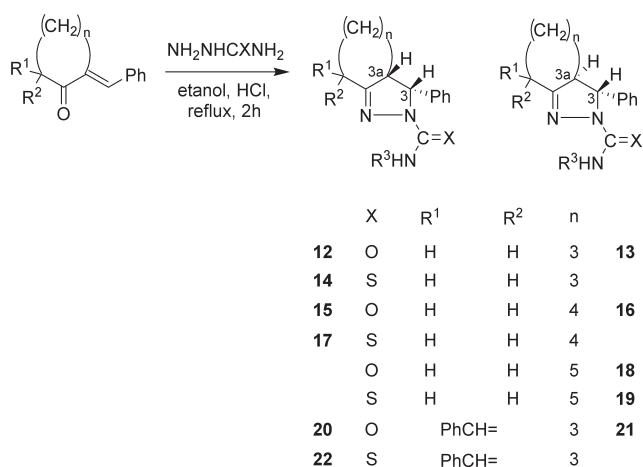
Egy itt nem említett átalakulásban egy mellékreakciót tapasztaltak, amikor a kiindulási **1** dimerizációjával bázikus közegben egy 4a-hidroxi-9-fenil-dekahidro-1H-xantén származék (**10**) keletkezett. A vegyületet ecetsavanhidriddel melegítve, a **11** oktahidrovegyület volt izolálható.⁵ (4. Ábra)



4. Ábra. 2-Arilidén-ciklohexanonok dimerizációja

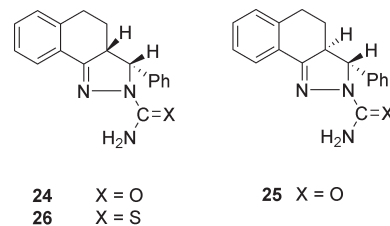
* Tel.: +36 72 536 222; e-mail: lorand.tamas@gmail.com

Lóránd Tamás és mtsai. a gyűrűs α,β -telítetlen ketonok és szénsav- valamint hidrazinszármazékok reakcióit tanulmányozták ugyanebben a kutatócsoportban.³ A 2-benzilidén-1-ciklohexanon és -cikloheptanon szemikarbaziddal savas közegben minden esetben 3-H,3a-H *cisz*- és *transz*-bicyklusos diasztereomer pirazolinokat (**12-13**, **15-16**) adták. 2-Benzilidén-1-ciklooktanonból viszont csak a *transz* származék keletkezett (**18**). A tioszemikarbaziddal végrehajtott reakciók csak a *cisz* diasztereomert (**14**, **17**) eredményezték. A nyolctagú telítetlen keton reakciójában ekkor is csak a *transz* diasztereomer képződött (**19**).⁶ (5. Ábra) A 2,6-dibenzilidén-1-ciklohexanon szemikarbaziddal két diasztereomert adott (**20**, **21**), míg a tioanalóggal csak a *cisz*-vegyület (**22**) keletkezett.⁶ (5. Ábra)



5. Ábra. 2-Benzilidén-ciklanonok és 2,6-dibenzilidén-ciklohexanon reakciója szemi- és tioszemikarbaziddal

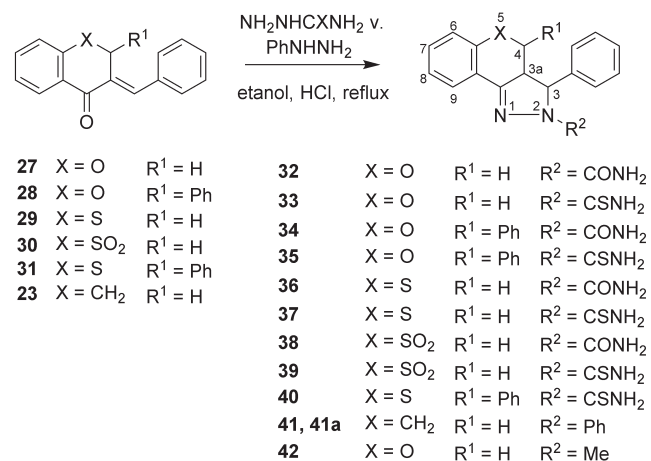
Abban az esetben, mikor mindkét diasztereomer rendelkezésre állt, a 3-H és 3a-H kémiai eltolódások valamint a $J_{3,3a}$ csatolási állandók segítségével a diasztereomerek azonosíthatók voltak. A következő tendencia érvényesült itt a 3a-H kémiai eltolódásában: a δ 3a-H *transz* < δ 3a-H *cisz* a szomszédos fenilcsoport diamágneses hatása miatt. A **14** és **17** tiokarbamoil vegyületek relatív konfigurációjának meghatározása a vegyületek hidrogén-peroxiddal végzett oxidációjával történt. Ekkor a megfelelő *cisz* konfigurációjú karbamoil-vegyületek (**12** és **15**) keletkeztek. A diasztereomerek szerkezetét ¹³C NMR spektroszkópiai adatok, valamint a **20-21** diasztereomer pár röntgenkristallográfiai felvételei is alátámasztották.⁶ Hasonló eredmények voltak megfigyelhetők az (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon (**23**) szemikarbaziddal és tioszemikarbaziddal lejátszódó kondenzációjánál is (**24-26**).⁶ (6. Ábra)



6. Ábra. 2-Benzilidén-1-tetralon és szemi- il. tioszemikarbaziddal nyert reakciótermékei

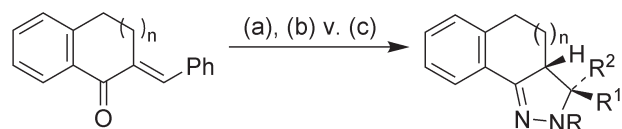
Az eredmények alapján megállapítható volt, hogy a *cisz-transz* izomerarány a karbociklusos gyűrű méretétől függően változott; a magasabb gyűrűtagszámú ketonok esetén csak a *transz* izomer képződött. A jelenség magyarázata, hogy a nagyobb méretű gyűrűk esetén a *cisz* diasztereomerekben taszító kölcsönhatások lépnek fel.

A fenti gyűrűzárási reakciókat elvégeztük 3-benzilidén-kromán-4-on (**27**), -flavanon (**28**), -1-tiokromán-4-on (**29**), -1-tiokromán-4-on-1,1-dioxid (**30**) és -1-tioflavanon (**31**) kiindulási ketonokkal is. (7. Ábra)



7. Ábra. Heterociklusos ketonok reakciója hidrazinszármazékokkal

A szemikarbaziddal ill. tioszemikarbaziddal végzett savkatalizált reakciókban minden esetben csak egy diasztereomert, 3-H-3a-H *cisz*-pirazolinokat (**32-40**) kaptuk.⁷ (7. Ábra). A vegyületek konfigurációjának meghatározása céljából, referenciavegyületként az (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon (**23**) és fenilhidrazin reakciójával a **41** pirazolint szintetizáltuk, melynek szerkezetét összevetettük az előzőleg már közölt *transz* izomerként leírt **41a** szerkezetével⁸. Az előzőleg nyert **42** ugyancsak referenciavegyületként szolgált⁸. A szerkezetigazolásban ill. a relatív konfiguráció meghatározásában a ¹H és ¹³C NMR mellett itt a homonukleáris ¹H-¹H-n.O.e. méréseket is felhasználtunk. Az előbb említett tendencia érvényesült itt is a 3a-H kémiai eltolódásában. Azonban ezt a hatást még befolyásolják a R¹, R², és az X csoportok is kisebb mértékben. Ezért a proton-proton-n.O.e. méréseknek volt diagnosztikus jelentőségük; így a rendelkezésre álló egyetlen izomer konfigurációját is egyértelműen azonosítani tudtuk.



23, n = 1
23a, n = 2

43-46, 48-49

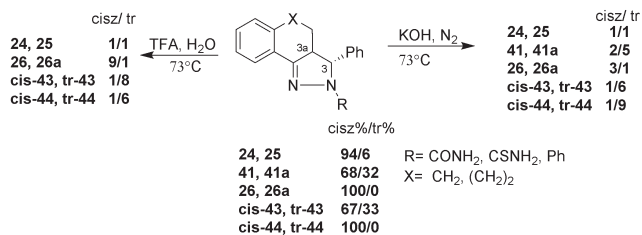
Vegyület	n	R	Módszer	R ²	R ¹
<i>cisz-43</i>	2	CONH ₂	(a)	Ph	H
<i>transz-43</i>	2	CONH ₂	(a)	H	Ph
<i>cisz-44</i>	2	CSNH ₂	(a)	Ph	H
<i>transz-44</i>	2	CSNH ₂	*	H	Ph
<i>cisz-45</i>	2	Ph	(a)	Ph	H
<i>transz-45</i>	2	Ph	(a)	H	Ph
<i>transz-46</i>	2	Me	(b)	H	Ph
<i>cisz-47</i>	2	H	(a)	Ph	H
<i>transz-47</i>	2	H	(a)	H	Ph
<i>cisz-48</i>	2	COMe	(c)	Ph	H
<i>transz-48</i>	2	COMe	(c)	H	Ph
<i>cisz-49</i>	1	COMe	(c)	Ph	H
<i>transz-49</i>	1	COMe	(c)	H	Ph

* A vegyület a *cisz-44* izomerizációjából keletkezett.
a) NH₂NHR, etanol, HCl, reflux; b) NH₂NHR, etanol;
c) NH₂NH₂, Ecetsav.

8.Ábra. 2-Benzilidén-benzoszuberonok reakciója hidrazinszármazékokkal

Kísérleteinket kiterjesztettük a héttagú gyűrűs kiindulási anyagokra, az (*E*)- 2-benzilidén-1-benzoszuberonokra (**23a**) is. A szemikarbaziddal és fenilhidrazinnal végzett savkatalizált reakciók *cisz-transz* diasztereomer elegyet eredményeztek (*cisz-43*, *transz-43*, *cisz-45*, *transz-45*). Ezzel ellentétben, tioszemikarbazid alkalmazása esetén csak a *cisz* diasztereomer képződése volt megfigyelhető.⁹ (9. Ábra) Az igen reaktív metilhidrazin esetén csak a *transz-46* izomer képződött. A hidrazinnal lejátszódó reakciót etanolban és ecetsavban is elvégeztük. Mindkét esetben *cisz*- és *transz* izomerek képződése volt megfigyelhető. Utóbbi esetben a reakciók során acetileződés történt az N-2 atomon. A kromatográfias módszerekkel elválasztott termékek szerkezetigazolása, a relatív konfigurációk meghatározása ¹H NMR, ¹³C NMR, valamint a proton-proton-n.o.e. módszerekkel történt.⁹

A tervezett biológiai vizsgálatok során a diasztereomerek összehasonlító vizsgálatát tűztük ki célul. A kondenzációs reakciókban nem képződő izomerek előállítására céljából tanulmányoztuk a kapott pirazolin izomerek különböző reakciókörülmények között lejátszódó epimerizációját. Itt csak a trifluoecetsavban (TFA) ill. az etanos KOH oldatban végzett reakciókat tárgyaljuk.¹⁰ (9. Ábra)

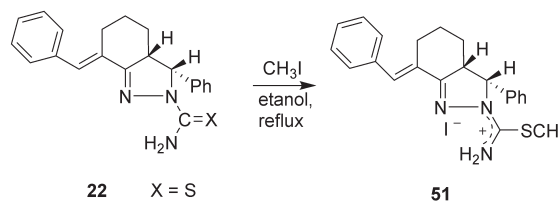
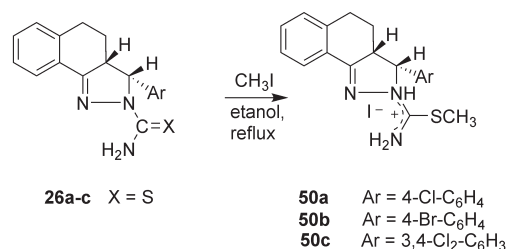


9. Ábra. Pirazolinok sav-bázis katalizált epimerizációja

Az epimerizációkat ¹H NMR módszerrel, a 3-H jel integráljának mérésével követtük. Kiindulási anyagként a rendelkezésre álló *cisz/transz* diasztereomer elegy (ld. előbb), vagy csak az egyik diasztereomer, a *transz-46* szolgált. A termékekben az egyensúlyi izomerarány a kétféle módszerrel (TFA, KOH) hasonlóan bizonyult. A *transz-46* származék a megkísérelt epimerizáció során nem változott. A termékelegyeket kromatográfiasan szétválasztottuk és az új anyagok szerkezetét ¹H NMR és ¹³C NMR módszerekkel igazoltuk. Tapasztalataink szerint a báziskatalizált izomerizáció volt a leghatékonyabb módszer.

Az epimerizáció mechanizmusát deuteroecetsavban -CH₃COOD- végzett kísérletekben vizsgáltuk. Ekkor a deutérium atom a 3a-helyzetbe épült be. Az epimerizáció mechanizmusa valószínűleg egy 3-pirazolinon-enamin intermedieren keresztül zajlik le proton katalízissal. Hasonló eredményeket kaptak Elguero és mtsai.¹¹

Összegezve a pirazolinokkal kapcsolatos szintetikus eredményeket, megállapítható volt, hogy a nagyobb gyűrűszámú ketonokból képződő *cisz* diasztereomerekben fellépő taszító kölcsönhatások miatt ezekben az esetekben csak a *transz* izomerek képződnek. A szemikarbaziddal, tioszemikarbaziddal és fenilhidrazinnal lejátszódó reakciók során, a reakcióelegyben dominálnak a kinetikusan kontrollált folyamatokban képződő *cisz* izomerek.^{6,9} Az epimerizációs reakciók során ezek részben a termodinamikailag stabilabb *transz* izomerekké átalakulnak.



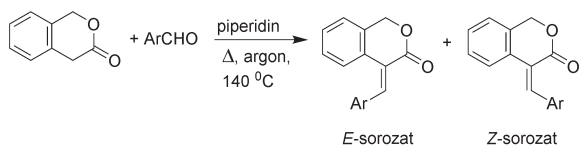
10. Ábra. Tiokarbamoil-szubsztituált pirazolinok alkilezése

Az irodalomban számos antimikrobiális hatású tioszemi-karbazon-származék (pl. metiszazon) ismert. Ez alapján terveztük a tioszemi-karbazid típusú vegyületek antibakteriális hatásának vizsgálatát. A biológiai kísérletekhez a pirazolinok jobb vízdoldékonysággal bíró S-alkil származékait szintetizáltuk.¹² (10. Ábra) Az ábrán csak néhány hatékony származék képlete került feltüntetésre. Vizsgálataink során az **50a-c** és **51** az alkalmazott standard baktérium törzsek közül a *S. saprophyticus*, *M. luteus* és a *B. subtilis* törzsekkel szemben igen alacsony minimális gátló koncentrációt (MIC) mutattak (**50a-c** és **51**: MIC: 12,5 µg/ml).¹²

3. (E)- és (Z)-4-arilidén-3-izokromanonok

Az izokromanonok családjában számos bioaktív anyagot, pl. a fuzarubin antibiotikumot találtak.¹³ E korábbi eredmények alapján az (E)-2-(arilidén)-1-tetralonokkal és az (E)-3-(arilidén)-4-kromanonokkal kapcsolatos kutatásainkat kiterjesztettük az izomer (E)-4-arilidén-3-izokromanonokra is.

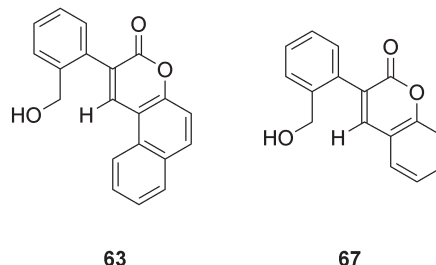
A 3-izokromanon gyűrű igen érzékeny a lúgos kezelésre - a lakton gyűrű könnyen felnyílik.¹⁴ Ezért a (E)-4-arilidén-3-izokromanonok szintézisében egy kíméletes módszert alkalmaztunk. A reakciót oldószermentes körülmények között, katalizátorként nyomnyi piperidint használva, 140 °C-on, argon atmoszférában végeztük. A reakciók során E- és Z- izomerek keletkezhetnek. Külön kísérletekkel igazoltuk, hogy a 140 °C-on való hevítés nem okoz E-Z izomerizációt, azaz a termékek termodinamikailag kontrollált reakcióban keletkeztek. A kondenzációs reakciókban rendszerint a megfelelő E-izomerek keletkeztek. Azonban az aromás aldehid szerkezete jelentősen befolyásolta a termék sztereo-összetételét.¹⁵ (11. Ábra)



Vegyület	Ar	E-sorozat Z-sorozat 52-62, 64-66, 68 Izomer összetétel
52E,Z	Ph	60 % (E), 40 % (Z)
53E	4'-HO ₂ CC ₆ H ₄	100 % (E)
54E	3'-piridil	100 % (E)
55E,Z	1'-metil-2'-pirroil	66 % (E), 33 % (Z)
56Z	2'-pirroil	100 % (Z)
57Z	2',6'-Cl ₂ C ₆ H ₃	100 % (Z)
58E	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	100 % (E)
59E,Z	2'-ClC ₆ H ₄	70 % (E), 30 % (Z)
60E	2',3'-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	100 % (E)
61E	2',4'-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	100 % (E)
62E,Z	2'-O ₂ NC ₆ H ₄	33 % (E), 66 % (Z)
63	2'-hidroxi-1'-naftil	kumarin
64E,Z	2'-fúril	66 % (E), 33 % (Z)
65E,Z	3'-indoil	20 (E), 80 % (Z)
66E	2'-BrC ₆ H ₄	100 % (E)
67	2'-HOC ₆ H ₄	kumarin
68E	3'-HOC ₆ H ₄	100 % (E)

11. Ábra. Az **52-62**, **64-66**, **68** (E)- és (Z)-4-arilidén-3-izokromanonok előállítására

Az **52(E)**,**(Z)**-**68(E)** izokromanon származékok körében, szerikus és elektronikus kölcsönhatások eredményeképpen, számos esetben nem a várt (E)-, hanem a (Z)-izomer volt a domináns termék. A 2-hidroxi-aldehidek - szaliclaldehyd és a 2-hidroxi-naftaldehyd - egy intramolekuláris reakció eredményeképpen kumarin származékokat (**63** és **67**) eredményeztek (12. Ábra).¹⁵

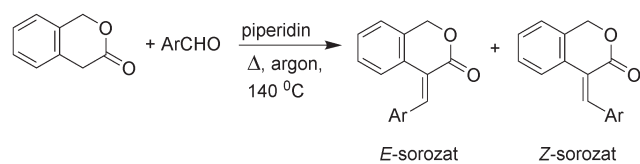


12. Ábra. A **63** és **67** kumarinok szerkezete

A vegyületek szerkezetigazolása IR, ¹H NMR, ¹³C NMR módszerekkel történt. Amennyiben csak az egyik izomer állt rendelkezésre, az ¹H NMR spektrumok nem bizonyultak alkalmas módszernek az izomerek megkülönböztetésére. A ¹³C NMR módszer erre a célra alkalmasabbnak bizonyult. Itt karakterisztikus különbségek mutatkoztak a szénatomok kémiai eltolódásában a két sorozatban. Így pl. az (E) sorozatban a δ(C-7) > δ(C-6) > δ(C-5) > δ(C-8), míg a (Z) sorozatban a δ(C-6) > δ(C-7) > δ(C-8) > δ(C-5) sorrend volt megfigyelhető. A **64(E)** furilszármazék esetén röntgendiffrakciós vizsgálat is igazolta a spektroszkópiai módszerekkel meghatározott szerkezetet.¹⁵ Az **56(Z)** szilárd KBr pasztillában és gőzfázisban felvett IR és Raman vizsgálata azt mutatta, hogy mindkét fázisban intramolekuláris hidrogénhíd alakul ki a keton karbonil és a pirrol NH csoportjai között. Az intramolekuláris hidrogénhíd jelenlétét az **56(Z)** vegyületben kvantumkémiai számítások is igazolták.¹⁶

A szintetizált vegyületek körében Huszár és mtsai. a lipofilitás és az antiproliferatív hatás közti összefüggést vizsgálták.¹⁷ A mért logP és az A-431 tumorsejtvonalra gyakorolt antiproliferatív hatás között parabolikus összefüggést találtak. Az egyik leghatékonyabb származéknak a **61(E)** 2,4-dimetoxi-származékot találták.¹⁷ A **61(E)** vegyület már alacsonyabb (szubletális) koncentrációban is gátolta a HepG2 sejtek migrációját, szaporodását, a sejtciklus G2 fázisba történő belépését¹⁸. A vegyület magasabb koncentrációban reaktív oxigén gyökök keletkezését indukálta, depolarizálta a mitokondrium membránját és sejtpusztulást okozott. A szerzők a megfigyelt hatások hátterében a poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP-1) enzim aktivációját feltételezték. Vass és mtsai végrehajtották a termikus Knoevenagel kondenzációt aromás aldehidekkel és 3-izokromanonnal mikrohullámú besugárással is szilárd hordozó jelenlétében. Ez a módszer számos előnyt ad, így az E/Z izomerarány jelentősen befolyásolható vele.¹⁹

A korábbi szintetikus módszer alkalmazásával a későbbiekben egy második izokromanon családot szintetizáltunk (**69E,Z-82E**).²⁰ (13. Ábra)



Vegyület	Ar	69-82 Izomer összetétel
69E, Z	4'-NO ₂ -C ₆ H ₄	85 % (E), 15 % (Z)
70E	2',4',6'-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	100 % (E)
71E	4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
72E	2'-CH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
73E	4'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
74E	3'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
75E	4'-Cl-C ₆ H ₄	100 % (E)
76E, Z	3'-NO ₂ -C ₆ H ₄	65 % (E), 35 % (Z)
77E	3',4',5'-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	100 % (E)
78E	3',4'-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	100 % (E)
79E, Z	3',4'-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	40 % (E), 60 % (Z)
80E, Z	3'-Cl-C ₆ H ₄	80 % (E), 20 % (Z)
81E	4'-OH-C ₆ H ₄	100 % (E)
82E	3'-OCH ₃ -4'-OH-C ₆ H ₃	100 % (E)

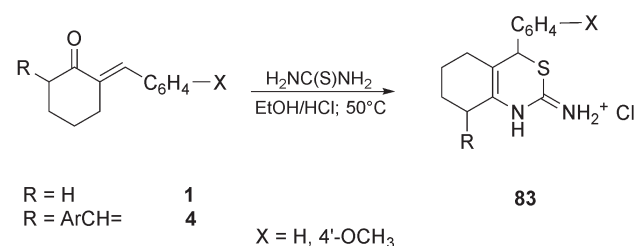
13. Ábra. A **69-82** (E)- és (Z)-4-aryliden-3-izokromanonok előállítása

A két izokromanon család tagjainak mikrobiológiai tesztelését professzor J.C. Ribas a Salamancai Egyetemen és dr. Kocsis Béla a PTE KK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézetben végezték. A vegyületek antifungális hatását három élesztő törzzsel szemben (a) hasadó gomba *Schizosaccharomyces pombe* (vad típusú, valamint *pbr1-6* és *pbr1-8* mutáns), (b) sarjadzógomba *Saccharomyces cerevisiae* (vad típusú és *pbr1-1* mutáns), valamint (c) patogén *Candida albicans* (vad típusú) vizsgálták. A vizsgált származékok első csoportja a *C. albicans* törzsekkel szemben gyenge vagy mérsékelt hatást mutatott, míg a *S. pombe pbr1-6* törzsekkel szemben egyes izokromanonok hatékonynak bizonyultak (**52(E)**, **54(E)**, **55(Z)**, **56(Z)**, **59(Z)**). Az izokromanonok második generációja is hasonló hatást mutatott a *S. pombe pbr1-6* törzsek ellen (legaktívabb anyagok: **69(E)**, **69(Z)**, **75(E)**, **80(E)**, **80(Z)**, **71(E)**, **73(E)**), míg a vad törzsekre hatásuk igen kismértékű volt.

A vizsgált vegyületek első csoportja gyenge *in vitro* glükanszintáz gátló hatással rendelkezett. A második generáció tagjai azonban kifejezettebb gátló hatást mutattak (**69(E)/(Z)**, **70(E)**, **71(E)** és **82(E)**). A vizsgálatok azt mutatták, hogy az izokromanonok, valamint a papulakandinok, a savas terpenoidok és az echinokandinok más-más mechanizmussal gátolják a sejtfall szintézisében közreműködő glükanszintáz enzim működését.²⁰

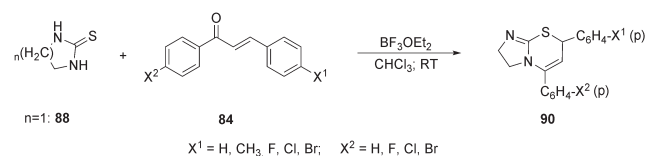
4. Kondenzáltvázas 2-amino-1,3-tiazinok

A telítetlen oxovegyületekből kiinduló 1,3-tiazinok szintézisét Lóránd Tamás indította el a munkacsoportban. (E)-2-aryliden- (**1**) és (E,E)-2,6-diariliden-ciklohexanonok (**4**) tiokarbamidokkal lejátszódó savkatalizált reakcióiban kondenzáltvázas biciklusos 2-aminotiazin származékokat (**83**) kaptak.²¹ (14. Ábra) Azt találták, hogy míg a kiindulási vegyületek savkatalizált reakcióiban 1,3-tiazin, az analóg báziskatalizált reakciókban a megfelelő piridin származékok képződnek. Ez utóbbi vizsgálatok eredményeinek összefoglalását Lóránd Tamás közölte e lap hasábjain.³



14. Ábra. (E)-2-aryliden- (**1**) és (E,E)-2,6-diariliden-ciklohexanonok (**4**) tiokarbamidokkal lejátszódó savkatalizált reakciói

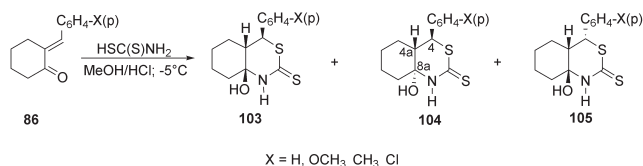
E vizsgálatok folytatásaként, Perjési és mtsai. kalcionok (**84**) valamint (E)-2-benziliden-cikloalkanonok (**85-87**; n=5-7) és gyűrűs tiokarbamid származékok (imidazolidin-2-tion (**88**) és tetrahidropirimidin-2(1H)-tion (**89**) gyűrűzárás reakciót vizsgáltak. A szerzők kalcionok (**84**) és **88** bór-trifluorid-katalizált reakcióiban a 2,3-dihidro-5,7-diaril-7H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazin (**90**) származékokat kapták. (15. Ábra) A kapott vegyületek szerkezetét (a szén-szén kettős kötés helyzetét) NMR módszerekkel igazolták.²²



15. Ábra. Kalcionok (**84**) és imidazolidin-2-tion (**88**) gyűrűzárás reakciói

A gyűrűs tiokarbamid származékok (**88**, **89**) és (E)-2-benziliden-cikloalkanonok (**85-87**) hasonló gyűrűzárás reakcióiban az **91-94** triciklusos származékokat nyerték. Megállapították, hogy a reakció eredménye mind a kiindulási tiokarbamid származékok, mind a benziliden-ke-tonok gyűrűtagszámának függvénye. Így **89** alkalmazása esetén csak (E)-2-benziliden-ciklohexanonnal (**86**) reagáltatva jutottunk gyűrűzárás termékhez (**93**). Az imidazolidin-2-tion (**89**) reakciója mindhárom gyűrűs ketonnal lejátszódott, és a reakciókban a **91**, **92**, illetve **94** nitrogénhidróz triciklusos 1,3-tiazin származékok képződtek.²³ (16. Ábra)

Az (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklopentanonok (**85**) ditiokarbaminsavval lejátszódó reakciója vizsgálatának folytatásaként elvégeztük az analóg (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) hasonló reakcióját. Ekkor a **103-105** sztereoizomer 4-aryl-8a-hidroxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-3,1-benzotiazin-2-tionok képződését tapasztaltuk.^{27,31} (19. Ábra)



19. Ábra. (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) reakciói ditiokarbaminsavval

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy az izolált nyerstelemek izomerösszetétele a reakciókban aktuálisan használt sósav és ammónium-ditiokarbamat mennyiségének a függvénye. Így, ha a két reagenst közel ekvivalens mennyiségben alkalmaztuk (A Módszer), akkor a **103** és **104** adduktok közel 1:1 arányú (általában a **104** származékok enyhe túlsúlyát mutató) keverékét nyertük. Hosszabb reakcióidők esetén (12-24 óra) az izomerarány erősen a **104** termékek javára tolódott el. Ez a kísérleti tapasztalat jól értelmezhető a kinetikus kontroll révén képződő **103** adduktoknak a termodinamikailag stabilisabb **104** vegyületekké történő epimerizációjával. (19. Ábra)

Ha azonban az ammónium-ditiokarbamat mennyiségéhez viszonyítva csak mintegy negyed ekvivalens sósavat alkalmaztunk (C Módszer), a **105** adduktok kizárólagos képződése volt megfigyelhető. A **105** diasztereoizomerek konfiguratív stabilis adduktoknak bizonyultak. Epimerizációjuk hosszabb reakcióidő alkalmazása során sem volt megfigyelhető.³¹

A kapott termékek szerkezetét IR, MS és ¹H NMR spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. A rokon szerkezetű kondenzáltvázas biciklusos 1,3-oxazinok és 1,3-tiazinok korábbi konformációs vizsgálatai alapján³² megállapítható volt, hogy a gyűrűzárás sztereokémiáját a keletkező kondenzáltvázas 1,3-tiazin-tionok 4-fenil szubsztituensének kedvezményezett ekvatoriális elhelyezkedése határozza meg.³¹

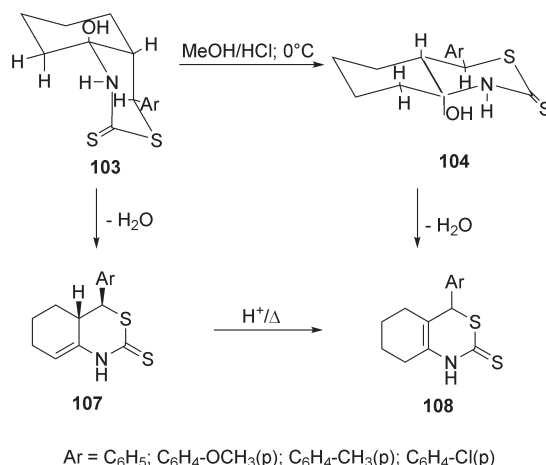
A 4-fenil szubsztituensnek kedvezményezett ekvatoriális pozíciója meghatározó tényezőnek bizonyult a kapott **103-105** sztereoizomer 4-aryl-8a-hidroxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok sztereospecifikus O-alkil származékainak képződése során is.³³

A **98-105** adduktok továbbalakítási lehetőségei közül elvégeztük azok dehidratálási reakcióit. Az adduktok dehidratálásához három módszert (A Módszer: *p*-toluolszulfonsav/benzol, reflux; B Módszer: trifluor-ecetsav/benzol, reflux; C Módszer: bór-trifluorid-dietil-éterát/kloroform) alkalmaztunk.

A kalkon (**84**) és az (*E*)-2-benzilidén-1-benzociklanon (**95-97**) ditiokarbaminsav-adduktok (**98**, illetve **99-101**) dehidratálási reakciói a várt 1,3-tiazin-2-tion származékokhoz vezettek.^{24,25} A **102** ciklopentán gyűrűs vegyületek dehidratációja mindhárom módszer alkalmazása során a termodinamikailag kedvezményezett 4-aryl-4,5,6,7-tetrahidrociklopental[d][1,3]tiazin-2(1H)-tionokhoz (**106**) jutottunk.³⁰ (18. Ábra)

A **103-105** adduktok dehidratálási reakciói során a nyerstelemek ¹H NMR analízise azt mutatta, hogy a **104** és **105** izomerek dehidratálódása mindhárom módszer alkalmazása esetén kizárólagosan a **108** 4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok képződését eredményezte. A **103** és **104** diasztereomerek keverékének A és C Módszer szerint elvégzett dehidratálása szintén a megfelelő **108** származékok képződéséhez vezetett. A B Módszer alkalmazása esetén azonban a **103** és **104** epimerek kb. 1:1 arányú keverékének reakciója a **107** és **108** sturktúrizomer hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok hasonló arányú keverékét eredményezte. Más kiindulási epimerarányok esetén is azt tapasztaltuk, hogy a dehidratálandó keverékek összetételének **103/104** aránya jó korrelációt mutat a kapott termékek **107/108** izomerarányával.³¹ (20. Ábra)

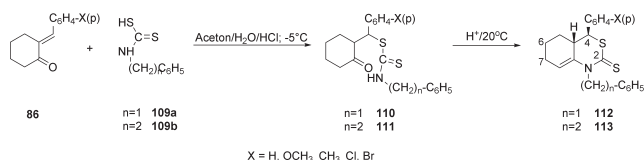
Figyelembe véve, hogy az izolált **107** vegyületek mindhárom dehidratálási módszer körülményei között rövid idő alatt a megfelelő **108** származékká izomerizálódnak, a fenti tapasztalat azt támasztja alá, hogy a B Módszer alkalmazása során a **103** adduktok dehidratálásának elsődleges termékei a **107** vegyületek. Ez a **103** és **104** diasztereomerek dehidratálódása során megfigyelhető sztereoselektivitás jól értelmezhető az eliminációs reakciók során távozó csoportok kedvezményezett *transz* diaxiális orientációjával.³¹ (20. Ábra)



20. Ábra. 4-Aril-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tion izomerek (**103** és **104**) dehidratálási reakciói

Az (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) N-szubsztituált ditiokarbaminsavakkal lejátszódó reakciójának vizsgálatát farmakológiai megfontolásból végeztük. A **86** ciklohexanon származékok az ammónium-sójukból só-

savval felszabadított N-benzil- (**109a**) és N-(2-feniletil)-ditiokarbaminsavval (**109b**) savas vizes acetonos oldatban $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten lejátszódó reakciója a **110** és **111** nyíltlancú addíciós termékek képződéséhez vezetett. Az adduktok dehidratálási reakcióit ecetsavanhidridben, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében végeztük. Ekkor a nyers-termékek vékonyréteg-kromatográfiás és ^1H NMR analízise alapján kizárólagosan a **112** és **113** 4-aryl-N-szubsztituált-1,4,4a,5,6,7-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok képződése volt megfigyelhető.³⁴ (21. Ábra)



21. Ábra. 4-aryl-N-szubsztituált-1,4,4a,5,6,7-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok (**112** és **113**) képződése

6. Összefoglalás

Jelen közlemény a PTE ÁOK Orvosi Kémiai Intézetben az 1970-es években kezdődött szintetikus munkák legjelentősebb eredményeit mutatja be. A szintetikus munkák közös jellemzője, hogy azok mindegyike különböző α,β -telítetlen karbonilvegyület nukleofil reaktánsokkal lejátszódó reakcióin alapszik. Bifunkciós nukleofil reagensek alkalmazásával kondenzáltvázas pirimidin, pirazolin és 1,3-tiazin származékok szintézise volt megvalósítható. Szemikarbazid, tioszemikarbazid, gyűrűs tiokarbamid és tiokarbaminsav származékok mint nukleofil partnerek alkalmazása lehetőséget adott az aktivált szén-szén kettős kötésre történő addíció, valamint az elsődlegesen képződő adduktok gyűrűzárási reakciói sztereokémiájának vizsgálatára is. A szintetizált vegyületek között számos hatékony antibakteriális és antifungális származék volt azonosítható.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a munkákban résztvevő szakembereknek, akik közreműködése nélkül a fenti eredmények nem születhettek volna meg. A munkákban résztvevők neveit a publikációk társszerzői listája, és a publikációk köszönetnyilvánításaiban szereplő munkatársak neveinek listája mutatja. A szerzők köszönetüket fejezik ki Sajtiné Pintér Krisztinának (PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet) és Moravec Zsuzsannának (PTE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Intézet) a kézirat összeállításához nyújtott segítségükért.

Hivatkozások

- Molnár P. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 93-103.
- Háda M.; Nagy V.; Deli J.; Agócs A. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 115-119.
- Lóránd T. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 129-132.
- Oszbach, Gy, Szabó, D. *Acta Chim. Hung.*, **1975**, *86*, 449-458.
- Oszbach, Gy.; Szabó, D.; Vitai, M.E. *Acta Chim. Hung.*, **1976**, *90*, 51-57.
- Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Párkányi, L.; Kálmán, A.; Neszmélyi, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1985**, 481-486.
<https://doi.org/10.1039/P19850000481>
- Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Lóránd, T.; Kónya, T.; Szabó, D.; Lévai, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, **1989**, 319-323.
<https://doi.org/10.1039/P29890000319>
- Lévai, A.; Szöllősy, Á.; Tóth, G. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 392-393.
- Szöllősy, Á.; Tóth, G.; Lóránd, T.; Kónya, T.; Aradi, F.; Lévai, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, **1991**, 489-449.
<https://doi.org/10.1039/P29910000489>
- Lóránd, T.; Aradi, F.; Szöllősy, Á.; Tóth, G.; Kónya, T. *Monatsh. Chem.*, **1996**, *127*, 971-977.
<https://doi.org/10.1007/BF00807038>
- Elguero, J.; Jacquier, R.; Tizané, D. *Bull. Chim Soc. Fr.*, **1970**, 1121-1139.
- Lóránd, T.; Kocsis, B.; Emödy, L.; Sohár, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 1009-1018.
[https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(99\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(99)00120-8)
- Ruelius, H.W.; Gauhe, A. *J. Liebigs Ann. Chem.*, **1950**, *569*, 38-59.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19505690106>
- Barbier, M. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 421-425.
<https://doi.org/10.3987/R-1987-02-0421>
- Lóránd, T.; Forgó, P.; Földesi, A.; Ósz, E.; Prókai, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2996-3003.
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200209\)2002:17<2996::AID-EJOC2996>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200209)2002:17<2996::AID-EJOC2996>3.0.CO;2-G)
- Keresztury, G.; Holly, S.; István, K.; Sundius, T.; Lóránd, T. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2004**, *61*, 107-118.
<https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2004.04.012>
- Huszár, M.; Varga, A.; Horváth, A.; Lóránd, T.; Agócs, A.; Idei, M.; Mandl, J.; Vántus, T.; Kéri, G. *CMC*, **2010**, *17*, 321-333.
<https://doi.org/10.2174/092986710790192703>
- Rádnai, B.; Antus, C.; Racz, B.; Engelmann, P.; Priber, J.; Tucsek, Z.; Veres, B.; Turi, Z.; Lorand, T.; Sumegi, B.; Gallyas, F. *Molecular Cancer*, **2012**, *11*, 1-12.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-34>
- Vass, A.; Földesi, A.; Lóránd, T. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2006**, *69*, 179-187.
<https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.03.011>
- Berzaghi, R.; Agócs, A.; Curto, M.A.; Gulyás-Fekete, G.; Kocsis, B.; Ribas, J.C.; Lóránd, T. *Front. Microbiol.*, **2019**, *10*, 1692.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01692>
- Lóránd, T.; Szabó, D. *Acta Chim. Hung.*, **1977**, *94*, 363-371.
- Perjési P.; Sohár P.; Böcskey Zs.; Magyarfalvi G.; Farkas Ö.; Mák M. *J. Mol. Struct.* **1996**, *377*, 277-288.
[https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)90995-1](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)90995-1)
- Perjési P.; Földesi A.; Szabó D.; Zschunke A.; Mák M. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1449-1450.
<https://doi.org/10.1002/cber.19871200827>
- Perjési P., Szabó D., Földesi A. *Acta Chim. Hung.*, **1986**, *122*: 119-125.

25. Perjési, P.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Monatsh. Chem.*, **1994**, *125*, 433-499.
<https://doi.org/10.1007/BF00811861>
26. Kálmán A.; Argay Gy.; Perjési P.; Szabó D. *Acta Cryst.*, **1988**, *C44*, 1955-1957.
<https://doi.org/10.1107/S0108270188007632>
27. Perjési, P.; Szabó, D.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 571-572.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95784-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95784-8)
28. Kenari, F; Molnár, Sz.; Perjési, P. *Molecules*, **2021**, *26*, 4332.
<https://doi.org/10.3390/molecules26144332>
29. Argay Gy.; Kálmán A.; Perjési P.; Szabó D. *Acta Cryst.*, **1987**, *C43*, 324-326.
30. Perjési P, Földesi A, Batta G. *MOJ Biorg. Org. Chem.*, **2018**, *2*, 00046.
<https://doi.org/10.15406/mojboc.2018.02.00046>
31. Perjési P.; Földesi A.; Batta Gy.; Tamás J. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 651-656.
<https://doi.org/10.1002/cber.19891220411>
32. Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *69*, 349-477.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60085-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60085-9)
33. Perjési, P.; Batta, Gy. *Chem. Ber.*, **2006**, *126*, 1951-1953
<https://doi.org/10.1002/cber.19931260827>
34. Perjési, P.; Sohár, P. *Monatsh. Chem.*, **1991**, *122*, 1047-1054.
<https://doi.org/10.1007/BF00811113>

Synthesis of heterocyclic compounds at the Institute of Medicinal Chemistry of the University of Pécs

In the 1970s, initiated and led by professor Dezső Szabó, a small working group was formed in the Institute investigating the addition-ring closure reactions of conjugated unsaturated oxo compounds. Initially, Oszbach et al. studied the reactions of hydrazine and cyclic α,β -unsaturated ketones. In the reaction of hydrazine and (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanone (**1**), they obtained unstable pyrazolines (**2**) that were isolated as tosyl derivatives (**3**).⁴ (Figure 1) (*E,E*)-2,6-diarylidene-1-cyclohexanones (**4**) afforded bicyclic pyrazolines (**5**) isolated as acetyl derivatives (**6**).⁴ (Figure 2) While the (*E,E*)-2,5-diarylidene-1-cyclopentanone gave spiro-bis-pyrazolidine isolated as a bisacetyl-derivative (**9**).⁴ (Figure 3) The (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanone (**1**) in alkaline medium underwent a dimerization to 9-phenyl-4-hydroxy-decahydro-1H-xanthen (**10**).⁵ (Figure 4)

Lóránd et al. studied the cyclizations of hydrazine derivatives (semicarbazide, thiosemicarbazide, hydrazine, phenylhydrazine, and methyl hydrazine) with cyclic α,β -unsaturated ketones. In the condensation reaction of (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanones and semicarbazide, two (3aH, 3-H *cis* and *trans*), while using thiosemicarbazide, only the *trans* bicyclic pyrazolines (**12-19**) were formed.⁶ (Figure 5) A similar distribution of diastereomers was found at the same reaction of (*E,E*)-2,6-dibenzylidene-1-cyclohexanone (**20-22**) and (*E*)-2-benzylidene-1-tetralone (**24-26**).⁶ (Figure 6) Structural characterization of the diastereoisomers was accomplished by ¹H NMR, ¹³C NMR, and X-ray crystallographic methods.⁶ This study was extended to the family of some heterocyclic ketones as (*E*)-3-benzylidene-chroman-4-one (**27**), -flavanone (**28**), -1-thiochroman-4-one (**29**), -1-thiochroman-4-one-1,1-dioxide (**30**) and -1-thioflavanone (**31**).⁷ These reactions resulted in the formation of 3aH, 3-H *cis* diastereoisomers (**32-40**). (Figure 7) The cyclizations were also performed using (*E*)-2-benzylidene-1-benzosuberone (**23a**).⁹ (Figure 8) The reaction with semicarbazide and phenylhydrazine gave a mixture of *cis/trans* diastereoisomers, but thiosemicarbazide afforded only the *cis* isomer of the respective pyrazoline.⁹

To perform biological studies with both isomers, we intended to conduct epimerizations. They were performed both under acidic (in TFA) and basic (in ethanolic KOH) conditions and were monitored by ¹H NMR method.¹⁰ The equilibrium reaction was characterized by the equilibrium composition measured by the ¹H NMR method. (Figure 9) Similar equilibrium compositions were found at the different epimerization methods. The more efficient method was the base-catalyzed one.

As a summary of the study of pyrazolines, in the ring closures of the α,β -unsaturated ketones and semicarbazide or phenylhydrazine, the *cis* diastereomer formed in a kinetically controlled reaction, and this is isomerized into the thermodynamically more

stable *trans* isomer. We planned to study the bioactivity of the pyrazolines (**22**, **26**); therefore, water-soluble derivatives were prepared by alkylation.¹² (Figure 10) The *S*-alkyl derivatives (**50a-c**, **51**) proved to be active against some pathogenic bacterial strains.

As an extension of our work connected to previous studies concerning (*E*)-3-arylmethylene-4-chromanones, a series of new 3-isochromanone derivatives were synthesized.¹⁵ Because of the sensitivity of the isochromanone ring towards alkalis, a mild solvent-free method was used. The products of the Knoevenagel condensation reactions were the pure (*E*)-, or (*Z*)-4-arylmethylene-3-isochromanones, or the mixture of the (*E*)-(*Z*)-isomers (**52E-Z-68E**). The nature of the aromatic aldehyde influenced the isomeric composition of the products. Several aldehydes gave the (*Z*)-isomer with increased stability, showing steric or electronic interactions. (Figure 11) The two hydroxyaldehydes gave coumarines **63**, **67**. (Figure 12) For the structure verification and the identification of (*E*) and (*Z*) isomers IR and NMR methods were applied. In addition, the structure of the furyl derivative - **64E** – was corroborated by X-ray crystallography.

In an independent study, compound **61E** exerted a significant anti-proliferative effect on A-431 tumor cell line.¹⁷ In another study, the same compound proved to be a suitable inhibitor of the migration of HepG2 cells in low concentrations.¹⁸

The synthesis of some isochromanones of this family was studied by microwave methods using solid supports in the presence of various catalysts.¹⁹ According to these experiments, the *E/Z* ratio can be dramatically influenced by this synthetic route.

Another family of the (*E*)-4-arylmethylene-3-isochromanones (**69E,Z-84E**) was also prepared with the above-mentioned mild method.²⁰ (Figure 13) The antifungal effect of the two novel isochromanones was examined against some wild and mutant yeast strains. The compounds displayed a cell wall-specific antifungal effect, especially against some mutant strains resistant to glucan synthase inhibitors as papulacandins and echinocandins.

The synthesis of 1,3-thiazines starting from unsaturated oxo compounds was initiated by Tamás Lóránd in the working group. Acid-catalyzed reactions of (*E*)-2-arylidene- (**1**) and (*E,E*)-2,6-arylidene cyclohexanones (**4**) with thiourea gave condensed bicyclic 2-aminothiazine (**83**) derivatives.²¹ (Figure 14) As a continuation of these studies, Perjési et al. investigated the reactions of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-cycloalkenones (**85-87**) and cyclic thiourea derivatives. In the boron trifluoride-catalyzed reactions of chalcones (**84**) and imidazolidine-2-thione (**88**), the authors obtained 2,3-dihydro-5,7-diaryl-7H-imidazo[2,1-b][1,3]

thiazine (**90**) derivatives. (Figure 15) In the similar reactions of the cyclic thiourea derivatives (**88**, **89**) and (*E*)-2-benzylidene-cycloalkanones (**85-87**), tricyclic, nitrogen bridgehead 1,3-thiazine derivatives (**91-94**) were obtained. The result of the reactions was found to be the function of the ring size of both the starting thiourea derivatives and the benzylidene ketones. (Figure 16)

Another route for the synthesis of condensed skeleton 1,3-thiazine derivatives was the reaction of chalcones (**84**), (*E*)-2-benzylidene-cycloalkanones (**85-87**), and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**) with dithiocarbamic acid and N-substituted dithiocarbamic acid derivatives. In the reactions of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**) in acid-catalyzed low-temperature reactions with dithiocarbamic acid, the respective open-chain Michael-type adduct (**98** and **99-101**) was isolable in all cases.^{24,25} (Figure 17) The stereochemistry of the adduct (**99**) obtained by the reaction of (*E*)-2-benzylidene-1-indanone (**95**) with dithiocarbamic acid was confirmed by X-ray diffraction.²⁶

Reactions of (*E*)-2-benzylidene-1-cycloalkanones (**85-87**) with dithiocarbamic acid resulted in the addition of the N-atom of the resulting adduct to the carbonyl group of cyclic ketones to give condensed skeleton bicyclic 4-hydroxy-1,3-thiazine-2-thione derivatives. In studying the reactions, the stereochemistry of the primary (Michael-type) adduct was determined by the acidity of the reaction medium, while the stereochemistry of the ring-closure reaction was determined by the preferred conformation of the resulting bicyclic 4-hydroxy-1,3-thiazine-2-thione derivatives.²⁷

The reaction of (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-cyclopentanones (**85**) with dithiocarbamic acid, studied under the same conditions as the reactions of the **84** chalcones, resulted in the formation of stereochemically uniform adducts (**102**) of the same configuration. (Figure 18) It was found that the reaction of (*E*)-2-benzylidene-1-cyclopentanones (**85**) and the analog (*E*)-2-benzylidene-1-indanone (**97**) under similar conditions leads to adducts with opposite relative configurations.³⁰

As a continuation, a similar reaction of the analogous (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-cyclohexanones (**87**) was performed. In these reactions, the formation of the **103-105** stereoisomer 4-aryl-8a-

hydroxy-1,4,4a, 5,6,7,8,8a-octahydro-3,1-benzothiazine-2-thiones was observed.^{27,31} It was found that the isomeric composition of the isolated crude products was a function of the amount of hydrochloric acid and ammonium dithiocarbamate currently used in the reactions. Thus, when the two reagents were used in nearly equivalent amounts (Method A), a mixture of adducts **103** and **104** in a ratio of nearly 1:1 (usually with a slight predominance of **104**) was obtained. However, when only about a quarter equivalent of hydrochloric acid was used relative to ammonium dithiocarbamate (Method C), the exclusive formation of the **105** adducts was observed. (Figure 19)

Among the conversion possibilities of the **98-107** adducts, their dehydration reactions were performed by three different methods. Dehydration reactions of the dithiocarbamic acid adducts (**98** and **99-101**) of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**), respectively, led to the expected 1,3-thiazine-2-thione derivatives. Dehydration of the **102** cyclopentane derivatives gave the thermodynamically favored 4-aryl-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2(1H)-thiones (**106**) using all three applied methods.³⁰ ¹H NMR analysis of the crude products of the dehydration reactions of the **103-105** adducts showed that the dehydration of **104** and **105** was exclusively resulted in the formation of the **108** 4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones. According to Methods A and C, dehydration of the mixture of diastereomers **104** and **105** also led to the formation of the corresponding **108** derivatives. However, when Method B is used, a ca. 1:1 mixture of the **103** and **104** epimers gave a similar ratio of the isomeric hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones **107** and **108**.³¹ (Figure 20)

The reaction of (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-1-cyclohexanones (**86**) with N-substituted dithiocarbamic acids was investigated for pharmacological reasons. The reaction of **86** with N-benzyl- (**109a**) and N-(2-phenylethyl)-dithiocarbamic acid (**109b**) in acidic acetone at -5 °C led to the formation of the open-chain products **110** and **111**. Acid-catalyzed dehydration of the adducts resulted in the respective **112** and **113** 4-aryl-N-substituted-1,4,4a, 5,6,7-hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones.³⁴ (Figure 21).

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

195. KÖZGYŰLÉSE



A Magyar Tudományos Akadémia 194. közgyűléséhez kapcsolódó rendezvénysorozat keretében a Kémiai Tudományok Osztálya

„Molekulák a tükörben: in memoriam Antus Sándor”

címmel ünnepi tudományos ülésszakot rendezett 2022. május 4., 10.00 órától az MTA Székház Felolvasótermében

PROGRAM

Levezető elnök: Keserű György Miklós, az MTA levelező tagja

- 10:00 **Köszöntő**
Perczel András, az MTA rendes tagja, osztályelnök
- 10.10 **Antus Sándor: kép és tükörkép**
Kurtán Tibor, az MTA doktora
- 10.30 **Villanások egy nagyszerű ember életéből – amit a Hirsch-index nem mutat**
Gottsegen Ágnes, a kémiai tudományok kandidátusa
- 10.50 **Természetes és szintetikus heterociklusok sztereokémiai vizsgálata**
Kurtán Tibor, az MTA doktora
- 11.10 **Enantiomer önfelismerés az NMR-spektroszkópiában, avagy a ritka jelenségek jelentősége**
Szántay Csaba, az MTA doktora
- 11.30 **Stabilis nitroxid szabad gyökökkel módosított biomolekulák szintézise és vizsgálata**
Kállay Tamás, az MTA doktora
- szünet
- 12:00 **Szélesített kiroptikai tartomány: peptidek, fehérjék, hullámhosszak; modellek lehetőségei, korlátok**
Farkas Viktor PhD
- 12.20 **Tükörképi viszonyban lévő molekulák szétválasztása: rezolválás**
Faigl Ferenc, a kémiai tudományok doktora
- 12.40 **Sztereokémia a diffrakciós szerkezetkutatásban**
Bombicz Petra PhD
- 13.00 **Zárszó**
Perczel András, az MTA rendes tagja, osztályelnök



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A „Vértes Attila Alapítvány” nevű közhasznú szervezet (a továbbiakban: Alapítvány), együttműködésben az MTA Radiokémiai Tudományos Bizottságával, (a továbbiakban: MTA RKTB) és a Magyar Kémikusok Egyesületével (a továbbiakban: MKE), a 35 évnél fiatalabb kutatók kiemelkedő kutatási eredményeinek elismerésére ösztöndíjat alapított

„Vértes Attila Ifjúsági Nívódíj”

elnevezéssel.

A Vértes Attila Ifjúsági Nívódíj (a továbbiakban: Nívódíj) 2022-ben azoknak a 35 évnél fiatalabb kutatóknak adományozható, akik a radiokémia tudományok területén végzett kutatási témájuk kidolgozásában az utolsó két évben kimagasló eredményt értek el.

Az eredményeket saját kutatási munkájából írt, minimum 4, maximum 6 oldal terjedelmű dolgozat, valamint az MKE közös szervezésében évente zajló „Őszi Radiokémiai Napok” konferencián tartott előadás alapján a szakértői kuratórium ítéli oda. A dolgozat alapját képezheti egy, referált folyóiratban már megjelent vagy megjelenésre elfogadott cikk, de a 4-6 oldalas dolgozatot minden pályázónak meg kell írni. Ebben az esetben az eredeti cikket is mellékelni kell, és fel kell sorolni a dolgozat irodalomjegyzékében. (A dolgozat megírásához alkalmazandó sablon a felhíváshoz csatolva.)

A dolgozatot angol vagy magyar nyelven kell megírni, és tartalmazzon egy 100-400 szavas angol- és magyar nyelvű kivonatot. Amennyiben a dolgozat alapja már megjelent cikk, ügyelni kell rá, hogy ábrák, táblázatok változtatás nélküli átvételéhez meg kell kérni a cikk kiadójának engedélyét. A dolgozatban a pályázónak első szerzőnek kell lenni.

A Nívódíj két kategóriában ítéhető oda:

I. kategória: Vértes Attila Ifjúsági Nívódíj

Ezt a díjat nem kaphatja olyan személy, aki azt korábban már legalább két alkalommal elnyerte.

II. kategória: Vértes Attila Ifjúsági Nívódíj, Különdíj

Az I kategória nyertese nettó 100.000 Ft, azaz százezer forint összegű Vértes Attila Ösztöndíjban részesül. Az II kategória nyertese nettó 70.000 Ft, azaz hetvenezer forint összegű Vértes Attila Ösztöndíjban részesül. A Különdíj azoknak a sikeres pályázóknak adományozható, akik második, vagy további helyezést értek el.

Oklevél illeti meg a díjazott fiatal kutatót és témavezetőjét. Az okleveleket az MKE készítetteti el, és azt a MTA RKTB elnöke, az MKE képviselője és az Alapítvány képviselője írja alá. Az elismerő okleveleket az Őszi Radiokémiai Napokon az MTA RKTB elnöke vagy delegáltja, a Szakértői Kuratórium elnöke vagy delegáltja és a Vértes Attila Alapítvány képviselője adja át ünnepélyes keretek között.

Az ösztöndíjat a nyertesek részére az Alapítvány biztosítja és utalja át a díjazottaknak a Szakértői Kuratórium jegyzőkönyve, és a díjazottak által kitöltött személyi adatlap alapján.

A díjazott az ösztöndíjat oktatási intézményekben folytatott tanulmányokra, kutatásra, vagy külföldi tanulmányútra köteles fordítani.

Az ösztöndíj odaítéléséről az Alapítvány által felkért, 5 főből álló Szakértői Kuratórium dönt:

- Az Alapítvány alapítója, vagy annak delegáltja, aki egyben a Szakértői Kuratórium elnöke,
- Az MTA RKTB elnöke,

továbbá a beérkező közleményeket bíráló szakértők:

- Kónya József, a kémiai tudomány doktora,
- Wojnárovits László, a kémiai tudomány doktora,
- Zagyvai Péter, a kémiai tudomány kandidátusa.

A bíráló szakértők helyébe azok bármilyen okból történő visszalépése esetén az Alapítvány kuratóriuma jogosult más személyt felkérni.

Tanácskozási jogú tagok:

- az MTA RKTB titkára (egyben a Szakértői Kuratórium titkára) és
- az MTA RKTB Munkabizottságok elnökei vagy delegáltjaik.

Állandó meghívottak:

- Az Alapítvány kuratóriuma.

A Szakértői Kuratórium a Nívódíjra vonatkozó tudnivalókat, továbbá ezt a pályázati felhívást a „Őszi Radiokémia Napok” konferencia felhívással együtt teszi közzé az MKE honlapján.

Az írásos pályázati munkát a konferencia honlapján lévő on-line jelentkezési rendszeren keresztül kell benyújtani, DOC vagy RTF fájlba szerkesztve. A pályázathoz tartozó további anyagokat (pályázati űrlap, társszerzői nyilatkozat, hallgatói státusz igazolása, beszkenelve (PDF vagy JPEG, esetlegesen a folyóiratcikk DOI számot is tartalmazó PDF verziója) pedig egy tömörített ZIP fájl formájában e-mail-en kérjük beküldeni (Jószai István, e-mail: joszai.istvan@med.unideb.hu). Az adminisztratív mellékletek egy eredeti, aláírt példányát az Őszi Radiokémiai Napok regisztrációs pultjánál kérjük a konferencia kezdetén leadni. A pályázattal kapcsolatban további felvilágosítás a konferencia szakmai szervezőjétől (Jószai István, e-mail: joszai.istvan@med.unideb.hu; +36(52)255-000/56862, cím: Debreceni Egyetem Klinikai Központ Orvosi Képzőközpont Klinikai Nukleáris Medicina, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., PET épület, 109. szoba) kérhető.

A pályázat benyújtási határideje 2022. szeptember 10. A szükséges formanyomtatványok és sablonok letölthetők a konferencia honlapjáról.

Budapest, 2022. június 18.

Dr. Androsits Beáta
az MKE igazgatója

Dr. Homonnay Zoltán
a Vértes Attila Alapítvány Kuratóriumának elnöke

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Sohár Pál

Szerkesztő: Huszthy Péter

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

ELTE Kémiai Intézet, Általános és Szeretlen Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány sétány 1A;
telefon: 372-2911; e-mail: huszthy25@gmail.com

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.; Felelős kiadó: Androsits Beáta
telefon: 201-6883; e-mail: androsits@mke.org.hu

URL: <http://www.mke.org.hu>

Internetes változat: <http://www.mkf.mke.org.hu>

Nyomda:

Europrinting Kft., 1185 Budapest, Lajta utca 3. Telefon: +36 1 287 8495, +36 70 381 8239

Felelős vezető: Endzsel Ernő

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete

Előfizetési díj egy évre MKE tagoknak 1400 Ft, közületeknek 5000 Ft.

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészben való átvételéhez a szerkesztőség külön engedélye szükséges.
A folyóiratot az MTA MTMT indexeli és a REAL, továbbá az Országos Széchényi Könyvtár (OSZK)
Elektronikus Periodika Adatbázisa és Archívuma (EPA) is archíválja.

Index: 25.540

ISSN 1418-9933 (Nyomtatott)

ISSN 1418-8600 (Online)

