

Magyar

Kémiai Folyóirat

Kémiai Közlemények

131. ÉVFOLYAM, 2025

1

A Magyar Kémikusok Egyesülete tudományos folyóirata
A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Osztályának közleményei
Magyar Kémiai Folyóirat 131. évfolyam, 1. szám 1-64. oldal, 2025

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 magyarnyelvű 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 közöl (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 közzétételre 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 közzétett cikkek másod-közlését a folyóirat nem vállalja. Terjedelem túllépést csak a szerkesztőbizottság hozzájárulásával, a többlet terjedelem 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 terjedelem túllépéséhez esetenként a Szerkesztő Bizottság – a költség-többlet szerző általi megtérítése ellenében – hozzájárulhat.

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9. címet csak akkor használják, ha a közvetlenül a szerkesztőségnek szóló, postai úton érkező levélről van szó (pl. reklamáció, elfogult bírálat vagy plágium stb. esetében).

Az irodalmi hivatkozásoknál a DOI számokat is kérjük feltüntetni.

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 mintafájlt, 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: Szente Lajos

A szerkesztőbizottság tagjai:

Borbás Anikó, Huszthy Péter, Felinger Attila, Gelencsér András,
Keglevich György, Kurtán Tibor, Szakonyi Zsolt

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segéd-szerkesztő: Vincze Anna

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

TARTALOMJEGYZEK

FŐSZERKESZTŐI LEVÉL

Szente Lajos, Balogh György Tibor 3

IN MEMORIAM

Szente Lajos, Balogh György Tibor: Emlékezés
Görög Sándor Professzor Úrra 4

Náray-Szabó Gábor: Emlékezés Sohár Pál
Professzor Úrra 5

Nyerges Miklós, Blaskó Gábor: In memoriam
Tőke László 6

Csomós Péter: Emlékezés Fodor Lajosra (1950-2018)
(Az idén lenne 75 éves a kén- és nitrogéntartalmú
heterociklusos vegyületek kémiájának jeles
képviselője) 8

Inzelt György: Megemlékezés Than Károlyról,
a 130 éves Magyar Kémiai Folyóirat alapító
főszerkesztőjéről 15

KÖZLEMÉNYEK

Orbán István: Szénhidrátalapú makrociklusok
szintézise és aszimmetrikus reakciókban való
alkalmazásuk 20

CONTENT

LETTER FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Lajos Szente, György Tibor Balogh 3

IN MEMORIAM

Lajos Szente, György Tibor Balogh: In memoriam
professor Sándor Görög 4

Gábor Náray-Szabó: In memoriam professor
Pál Sohár 5

Miklós Nyerges, Gábor Blaskó: In memoriam
Tőke László 6

Péter Csomós: In memoriam professor
Lajos Fodor (1950-2018)
(The great sulfur- and nitrogen heterocyclic
chemist would be 75 this year) 8

György Inzelt: Remembering Károly Than,
the founder editor of the 130 year-old Hungarian
Journal of Chemistry 15

PAPERS

István Orbán: Synthesis of carbohydrate-based
crown ethers and their applications in asymmetric
reactions 20

Czene Szabolcs, Jegenyés Nikoletta, Rohonczy János, Beke Dávid, Gali Ádám: In situ BOC védőcsoport kialakítása szilícium-karbid nanorészecskéken.....24

Hőgye Fanni, Illyés Tünde Zita, Bajza István és Szilágyi László: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise29

Kasztovszky Zsolt: A prompt-gamma aktivációs analízis alkalmazása szilikát anyagú régészeti leletek és nyersanyagok eredetének meghatározására37

Turiák Lilla: Sejtvonalakból izolált extracelluláris vezikulák glikozilációjának jellemzése.....45

OTDK NYERTESEK

Emődi Nikolett, Dr. Nyíri Kinga és Dr. Vértessy G. Beáta: Az onkogén KRas fehérjék kölcsönhatásainak vizsgálata50

Kisfaludi Péter, Spátay Sára, Krekó Marcell, Vezse Panna, Tóth Tünde, Huszthy Péter, Golcs Ádám: Egy bisz(akridino)-koronaéter előállítása és alkalmazása a spermin bioszintézis oligoaminjainak felismerésére54

Bogner Marcell Márk, Kalapos Péter Pál, és London Gábor: Egy fotokapcsolható molekuláris áramkörü elem tervezése és szintézise58

Szabó Bence, Kupai József és Cseri Levente: Fotoaktiválható idegnövekedési faktor mimetikumok szintézise és fotokémiai vizsgálata61

Szabolcs Czene, Nikoletta Jegenyés, János Rohonczy, Dávid Beke, Ádám Gali: In Situ Formation of BOC Protecting Groups on Silicon Carbide Nanoparticles24

Fanni Hőgye, Tünde Zita Illyés, István Bajza and László Szilágyi: Synthesis of new potentially biologically active sulfur- and selenium-containing carbohydrate derivatives29

Zsolt Kasztovszky: Application of prompt-gamma activation analysis to determine the provenance of silicate archaeological finds and their raw materials37

Lilla Turiák: Characterizing the glycosylation profiles of extracellular vesicles isolated from cell lines45

PAPERS BY WINNERS OF OTDK (DOMESTIC CONFERENCE OF CHEMISTRY STUDENTS)

Nikolett Emődi, Dr. Kinga Nyíri and Dr. Beáta Vértessy G.: Investigating the activity and interactions of oncogenic KRas proteins50

Péter Kisfaludi, Sára Spátay, Marcell Krekó, Panna Vezse, Tünde Tóth, Péter Huszthy, Ádám Golcs: A Bis(Acridino)-Crown Ether for Recognizing Oligoamines in Spermine Biosynthesis54

Marcell Márk Bogner, Péter Pál Kalapos, and Gábor London: Design and synthesis of a photoresponsive subunit for molecular electronics58

Bence Szabó, József Kupai and Levente Cseri: Synthesis and photochemical characterization of photoactivatable nerve growth factor mimetic compounds61

Tisztelt Olvasók, tisztelt Szerzők!

A 2025. év a Magyar Kémiai Folyóirat számára egy jeles évfordulót képvisel: idén lesz 130 éve, hogy Than Károly kezdeményezésére megalakult a Természettudományi Társulat Kémiai Szakosztálya, és az ő vezetésével indult meg a „*Magyar Kémiai Folyóirat, havi szaklap a kémiai ismeretek fejlesztésére*”. Ez évi első számunkban, Inzelt György Professzor úr emlékezik meg az Alapítóról, életéről és munkásságáról.

A szerkesztőség idén egy új rovatot is elindít: az Országos Tudományos Diákköri konferenciákon kiemelkedő színvonalú, díjazott, a kémiai tudományokhoz kapcsolódó munkák ismertetése céljából. A fiatal szerzők egy rövid közleményben számolnak be korai szakmai sikereikről. Szerkesztőségünk ezzel kínál az ifjú kémikus generáció számára lehetőséget, szakmai pályafutásuk értékes korai eredményeinek hazai szakmai körökben történő közzétételére.

Budapest, 2025 április

Szente Lajos és Balogh György Tibor

Mély fájdalommal értesültünk róla, hogy Görög Sándor professzor, az MTA rendes tagja június 18-án, életének 92. évében elhunyt.

Görög professzor azon kevesek egyike volt, aki ipari kutatóként vált nemzetközileg elismert szakemberré és az analitikai kémia területen végzett munkásságát nem csak a szűk, de szélesebb kémiai tudományos közösség is jól ismerte. Megnyerő személye, szakmai tudása és a kémia iránti alázata a fiatalabb tudományos nemzedék számára is példaértékű.

Különösen megtisztelő a Magyar Kémiai Folyóirat számára, hogy az MTA Kémiai osztályán tartott, az életét bemutató előadásának kibővített verziója a múlt évben a Folyóiratunkban jelenhetett meg. (<https://mkf.mke.org.hu/course/bucsueloadas-70-eves-kemikusi-palyafutasom-vegen/>).

Emlékét szomorúan, de büszkén őrizzük. Kedves Sándor, nyugodj békében.

Szente Lajos és Balogh György Tibor

Emlékezés Sohár Pál Professzor Úrra

NÁRAY-SZABÓ Gábor*

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Sohár Pál 1955-ben került a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karára. Aktívan részt vett az egyetemi életben, az 1956-os forradalom alatt egyike volt annak a három hallgatónak, akik az egyetemi diákság közösen fogalmazott proklamációját sokszorosították, a lapokat szétszóratták a felvonulók között. Szerencséjére ez nem jutott az egyetemi pártvezetés tudomására, bár gyanakodtak rá. Valószínűleg ezért talált munkát a diploma megszerzése után csak a Kelenföldi Tejipari Vállalatnál. Innen került Varsányi György ajánlására a Gyógyszerkutató Intézetbe, ahol a spektroszkópiai laboratórium vezetője lett. Holly Sándorral közösen megírta az infravörös, egyedüli szerzőként pedig az NMR-spektroszkópia magyar nyelvű, azóta is használt kézikönyvét.

1979-ben ismerkedtem meg vele, a tekintélyes, idősebb kollégával, amikor a szomszédos CHINOIN kutatási igazgatóságán dolgoztam, kérve a tudományos együttműködés lehetőségét. Pali 1980-ban lett az EGIS Gyógyszergyár szerkezetkutatási önálló osztályának vezetője, 1990-ben pedig az ELTE TTK Vegyész Szakán egyetemi tanár, egy évvel korábban, mint jómagam. 1992-ben választották meg az Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék vezetőjének, ahol továbbfejlesztette és intenzíven művelte szerves molekulák szerkezetének kutatását. Egy pályázaton elnyert, az akkor kiemelkedő teljesítményűnek számító, 500 MHz-es NMR spektrométer üzembe helyezésével és működtetésével megteremtette a magas színvonalú mágneses magrezonancia-spektroszkópiát az egyetemen. A Kémiai Intézetben már működő röntgendiffrakciós berendezés mellett ez a műszer tette lehetővé a modern fehérjeszerkezet-kutatást Magyarországon. Megszervezte az MTA-ELTE Szerves Kémiai Spektroszkópiai Kutató Csoportját, ahol Csámpai Antallal együttműködve ferrocén-vegyületek előállításával és szerkezetvizsgálatával foglalkozott.

1990-ben lett hívásomra a Magyar Kémikusok Egyesülete alelnöke, amely tisztségét 1999-ig töltötte be, egy évtizeden át dolgozott a közösségért. 2002-ben az Eötvös József-ösztöndíj Közalapítvány kuratóriumának elnöke, 2004 és 2023 között pedig a Magyar Kémiai Folyóirat főszerkesztője volt. Ezt a feladatot különleges küldetésének tartotta, amelynek legfőbb célja a magyar kémiai szaknyelv ápolása volt. 1968-ban lett kandidátus, 1973-ban akadémiai doktor, 1980-ban pedig az MTA anyag- és molekulaszervezeti munkabizottságának elnöke. Ebben a minőségében számos tudományos találkozót szervezett, így segítve a tudományos párbeszédet Magyarországon. 1980-1995 között a Tudományos Minősítő Bizottság, később a Doktori Tanács és a Magyar Ösztöndíj Bizottság tagjaként is tevékenykedett, 2001-ben lett az MTA levelező, 2007-ben pedig rendes tagja. 1994-ben Bernáth Gáborral és Kálmán Alajossal megosztva Széchenyi díjat kapott a szerves és gyógyszerkémia, a spektroszkópia és röntgenkristallográfia területén példás együttműködéssel végzett, nemzetközileg is elismert tevékenységeért. 2016-ban a Magyar Érdemrend Középkeresztjével tüntették ki. Szívbeli jóbarátja, a bonni Wamhoff professzor bátorítására és jelentős támogatását élvezve részt vett az újjáalakuló magyarországi Rotary klub megalapításában, ahol számos előadást tartott 56-os élményeiről.

Rajongásig tisztelte Wagner zenéjét, egy-egy operáját számtalanszor meghallgatta, művészetéről a Rotaryban és másutt sok-sok előadást tartott. Hosszú életének szinte utolsó napjáig aktív maradt, egy héttel halála előtt még részt vett az MTA Kémiai Tudományok Osztálya levelező tagjelöltjeinek választásán. Markáns egyénisége, szókimondása és elkötelezettsége hiányozni fog a magyar kémiából, tisztelői köréből.

Kedves Pali Bátyám, nyugodj békében!

* Email: naraysza@chem.elte.hu

In memoriam Tőke László

NYERGES Miklós, BLASKÓ Gábor*

Servier Kutatóintézet Zrt.

91 éves korában, 2024 december 30.-án elhunyt Tőke László, a Budapesti Műszaki Egyetem professzora, akadémikus, a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztjével és számos egyéb kitüntetéssel elismert szerves kémikus.

Tőke László a Vas vármegyei Vönöckön született - ahogy életében még gyakran ő mondta – „a vönöcki bakter 7. gyermekeként”, 1933. május 3-án.

Nagy szegénységben éltek, a kor normáinak megfelelően részt kellett vennie az aktuális mezőgazdasági munkákban, nem sok jel mutatott egy nagyszerű tudományos karrier lehetőségére, amit később befutott. A tehetséges fiúra szerencsére felfigyeltek: elemi iskolai tanárai és a falu lelkésze, ők egyengették útját, többek között anyagi támogatást is szereztek számára, így végezhetette tanulmányait. 1944-ben szülőfalujának evangélikus lelkésze, Kiss Gyula és Rácz Endre tanító az akkor 11 éves kisfiút elküldte a soproni evangélikus líceumba, ahol az országos tehetségmentési versenyvizsgát rendezték, amelynek célja a szegény sorba született tehetségek kiemelkedésének segítése volt. Aki megfelelt a vizsgán, ösztöndíjat kapott és felvételt nyert valamelyik kiváló középiskolába.

1952-ben kezdte meg egyetemi tanulmányait a Budapesti Műszaki Egyetem (BME) Vegyészmérnöki Karán és itt szerzett 1957-ben vegyészmérnöki diplomát. Ezután az egyetem Szerves Kémiai Tanszékén – az ún. „Beke Dénes iskolában” - kapott állást, kezdetben tanársegédként, majd adjunktusként és nagyon hamar már egyetemi docensként dolgozott, közben a tanszék laborvezető oktatója is volt.

„Tőke docens” – akinek a neve hamar fogalomná vált - sokáig részt vett az esti képzésben is az elméleti szerves kémia oktatásával. Mindeközben Szántay Csaba akadémikus alkaloidkémiai kutatócsoportjában dolgozott, már akkor jelentős eredményei születtek többek között a johimbin alkaloidok témájában. Meghatározó élmény volt életében, hogy posztdokorként az Pennsylvania-ban, Maurice Shamma professzor kutatócsoportjában folytathatott tudományos munkáját erről még nyugdíjas korában is szívesen mesélt diákjainak. 1974-ben szerezte meg a kémiai tudományok doktora címet. Tudományos eredményeit 1975-ben az Allami Díjjal ismerték el, amelyet Szántay Csabával és Szabó Lajossal megosztva kapott a nagy hatású alka-

loidok szintetikus módszereinek kidolgozásáért. Kiváló kutatói és széleskörű oktatói tevékenységének köszönhetően oktatói-kutatói pályája hamar felfelé ívelt, még ebben az évben megkapta egyetemi tanári kinevezését is. 1976-ban a Kémia épületből átkerült a BME Központiépületbe, a Műegyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékére, ahol Gyógyszeripari Részleg vezetését kapta feladatul. Tíz évvel később már tanszékvezetőként volt hajtómotorja a Tanszék tudományos tevékenységének. 1986-tól öt éven át, 1991-ig vezette a tanszéklet, majd 1991-ben az MTA és a BME közös Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoportját irányította. 2003-ban professor emeritusi címet kapott.

Az MTA Szerves Kémiai Bizottságának (később Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottságának) is tagja volt, 2002-ben a bizottság vezetésével bízták meg. Emellett az Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottság, a Terpenoidkémiai és Elemorganikus Munkabizottság, valamint az Alkaloidkémiai Munkabizottság tagja volt. 1993-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező, majd 1998-ban pedig rendes tagjává választották. 1996 és 1999 között a Kémiai Tudományok Osztálya elnökhelyettese volt. Akadémiai tisztségei mellett az International Council of Main Group Chemistry tagja.

Tudományos pályafutása széleskörű érdeklődésről tesz tanubizonyságot: pályafutását végig kísérte az alkaloid kémia, később a gyógyszerkémia iránti kiemelt érdeklődés, de a koronaéterek, a fázistranszfer katalizátorok és foszfor-kémiai kutatásobaniskolateremtő munkát végzett.

Olyan alkaloid családok szintézisvizsgálatában hagyott maradandót maga után mint a johimbin, emetin, rhoeadán, reszerpin, cephalotaxin vagy lamellarin, hogy csak a legfontosabbakat említsük. Ezek szintéziséhez a legtöbbször új megközelítéseket használt amelyek értelemszerűen új kémiai ismeretek felszínre kerüléséhez vezek.

Együttműködve a BME Analitika Tanszéken, Pungor Ernő professzor kutatócsoportjával, talált egy olyan korona-éter-származékot, amelynek komplexképző hatása felülmúlta a természetes alapú valinomicin hatását. Felismerte, hogy a cukrokból felépülő királis koronaéterek akár enantioszelektív katalizátorokként is alkalmazhatók bizonyos reakciókban.

* Email: gabor.blasko@gmail.com

Tudományos életműve a 360 folyóiratközleménnyel és 70 szabadalommal, egy kétkötetes Gyógyszerkémia könnyvel, valamint a többes idézettséggel kiemelkedőnek mondható. Tudományos eredményeit számos díj odaítélésével ismerték el így kétszer volt Kiváló feltaláló (1984, 1989), de megkapta a Zemplén Géza-fődíjat (1990), a Jedlik Ányos-díjat (1998) és Magyar Érdemrend parancsnoki keresztjét is (2013).

Tőke László kiváló előadó volt, többek között a „Biológiailag aktív anyagok szintézise”, illetve a „Gyógyszerkémia” tárgyakat tanította és kérte számon magas színvonalon, nagy hallgatói érdeklődés mellett ez utóbbit egészen 75 éves koráig.

Egyszerű ember volt, nem szerettte túl bonyolítani a dolgokat, mégis mindig olyan megoldásokat keresett ami mindenkinek jó volt a végén. Mindig jó kedélyű, beszédes, erős igazságérzettel bírt, soha nem rejtette véka alá a véleményét.

„Létezik egy alaptehetség, de az nem elég, a szorgalom is nagyon fontos, csak így lehet messzire jutni. A munkámban érzett elégedettség az életben érzett bánatot és megpróbáltatásokat is kicsit elviselhetőbbé teszi. A legnagyobb boldogság az örömmel végzett munka, és ez a boldogság olyan, mint egy védőernyő, amely megvédi az embert az összeroppanástól” – fogalmazta meg hitvallását 80. születésnapján. Életműve munkatársai, és volt hallgatói tudományos eredményeiben él tovább.

Emlékezés Fodor Lajosra (1950-2018)

(Az idén lenne 75 éves a kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek kémiájának jeles képviselője)

CSOMÓS Péter^{a,b*}

^aBékés Vármegyei Központi Kórház, Központi Laboratórium, Semmelweis utca 1., 5700, Gyula, Magyarország

^bGál Ferenc Egyetem, Egészségügyi és Szociális Tudományi Kar, Egészségturisztikai Tanszék, Szent István utca 17-19., 5700, Gyula, Magyarország



1. Bevezetés

„Hajt az idő gyorsan - rendes útján eljár –
Ha felülünk, felvesz, ha maradunk, nem vár;
Változik a világ...”

Ezzel a tettekre készségére sarkalló, örökérvényű Arany János idézettel kezdi Fodor Lajos professzor úr a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház fennállának 150 éves évfordulójára kiadott jubileumi emlékkönyvben¹ az intézmény Központi Laboratóriumának történeti leírását, szakmai és tudományos eredményeinek összefoglalását. „Változik a világ” – megállapítás, mely érvényes napjainkban a kutatására, a különböző kémiai tudományterületeken is tapasztalható felgyorsult információáramlás következtében megsokszorozódott tudományos eredményekre.

Fodor Lajos professzor úr az idén lenne 75 éves.

2. Életút

Fodor Lajos 1950. március 4-én született Egerben. Édesapja Fodor Lajos, édesanyja Majoros Anna.

Általános iskolai tanulmányait 1956-1964-ig a tiszafüredi Kiss Pál Általános Iskolában végezte.

1964-ben felvételt nyert a debreceni Vegyipari Technikumba. A középiskolai évek meghatározó, szerepet töltek be egész életében. „Az 1960-as évtizedben rendkívül népszerűvé vált a debreceni Vegyipari Technikum: többszörös túljelentkezés, a demográfiai viszonyokkal és a gazdaság fejlődésével (is) összefüggő tanulói létszámnövekedés (évfolyamonként 3 párhuzamos osztály a nappali tagozaton, a felnőttoktatás jelentős bővülése), igen magas arányú egyetemi- főiskolai továbbtanulás és biztos egzisztenciát kínáló munkaerőpiaci lehetőségek jellemezték ezt az időszakot. Az iskola országos rangú elismertségéhez az OSZTV-, majd az OKTV sikerek nagyban hozzájárultak (1. Kép).”^{2,3}

1968-1970 között vegyésztechnikusként dolgozott Tiszavasváriban az Alkaloida Vegyészeti Gyárban.

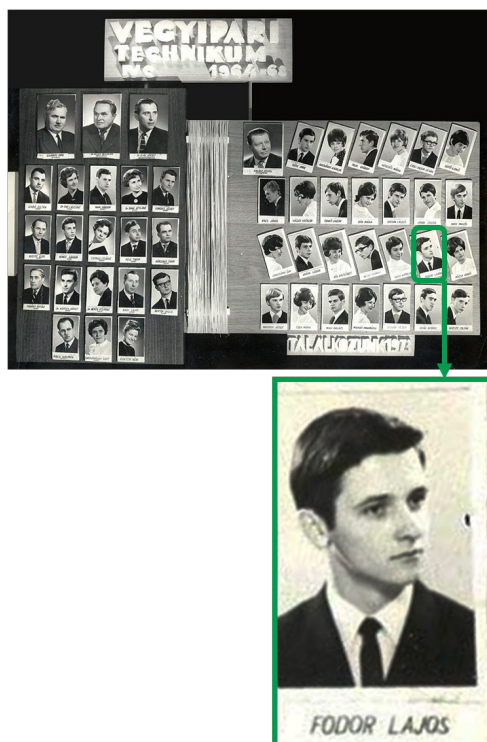
1970-ben nyert felvételt a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karára, 1975-ben szerzett okleveles gyógyszerész végzettséget.

Egyetemi tanulmányai alatt ismerte meg Tarnai Máriát, aki később a felesége lett. Három fiúgyermekük született.

A Szegedi Tudományegyetemen 1975–1982-ig dolgozott tudományos segédmunkatársként, ösztöndíjas aspiránsként.

1982-től a Pándy Kálmán Megyei Kórház Központi Laboratóriumában helyezkedett el, ahol gyógyszerészként,

* Főszerző. Tel.: +36-66-526-526/2294 ; fax: - ; e-mail: csomos.peter@bmkk.eu.



1. Kép. Tablókép (Vegyipari Technikum, IV.C osztály, 1964-1968)³

majd szakgyógyszerészként dolgozott. A laboratóriumot ekkor Pintér Miklós professzor úr vezette.

1985-ben egy pályázat segítségével sikerült egy fél éves kanadai tanulmányutat elnyernie a McMaster Egyetemre, majd 1989-ben ismét lehetősége nyílt egy fél éves kanadai tanulmányútra.⁴ Ahogyan ő fogalmazott akadémiai doktori értekezésében⁵ „A szerves kémia játékos művészetébe pillanthattam be kétszer fél évig David B. MacLean professzor csapatának tagjaként a McMaster Egyetem Kémia Intézetében (Hamilton, Kanada)” (2. Kép).



2. kép David B. MacLean professzor, Fodor Lajos professzor Hamilton, 1985

1987-ben Klinikai Laboratóriumi vizsgálatokból szakvizsgázott.

1988-ban egy hónapos tanulmányúton vett részt az Osakai Egyetem Kémia Intézetében, Ichiro Murata és Ichiya Ninomiya professzorokkal alakított ki kutatási együttműködést.⁶

1994-ban kinevezték a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház laboratórium vezetőjének.

1998-ban a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen habilitált doktorrá avatják, ugyanebben az évben egészségügyi közgazdasági és menedzser szakokleveles gyógyszerész végzettséget szerez.

1999-ben a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen címzetes egyetemi tanári kinevezést kap.

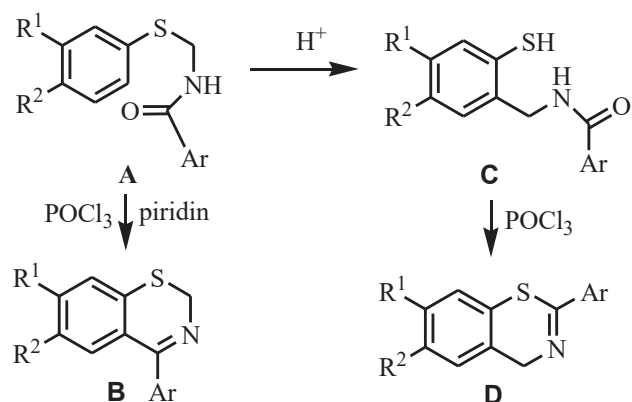
2008-ban mélyen megrendítette felesége hirtelen elvesztése.

2010–2018 decemberéig a gyulai Szent István Egyetem (később Gál Ferenc Egyetem) Egészségügyi és Szociális Karának dékánja lett.

2014-ban a Magyar Tudományos Akadémia kémia tudományok doktora lett.

3. Munkássága

Felsőfokú tanulmányai kezdetétől fogva kihasználta preparatív kémiai ismereteit, tudományos diákköri hallgatóként bekapcsolódott az egyetem Gyógyszerészeti Vegytani Intézetének (jelenleg Gyógyszerkémiai Intézet) kutatómunkájába. Témavezetője Dr. Szabó János, egyetemi tanár lett. Az Intézetben már akkor is több évtizede folytak kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek előállításával és vizsgálatával kapcsolatos kutatások.⁷ Az Intézet kezdetekre visszavezethető kén-tartalmú vegyületek kutatásával foglalkozó munkacsoport fő feladata az izokinolin analógon kén-tartalmú vegyületek, benzotiazinok reakciójának, szerkezetének vizsgálata volt (1. Ábra).



1. Ábra

Az *N*-(aril-tio-metil)-benzamid (A) származékok *Bischler-Napieralski* izokinolin szintézis analógiájára a 2*H*-1,3-benzotiazin izomer (B) keletkezése várható, azonban protonkatalizálta intermolekuláris átrendeződéssel egy köz-titerméken (C) át 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiazin (D) származékokat izoláltak, melynek szerkezetét szerkezetigazoló szintézissel is bizonyították. Ha reakciót piridinben végeztek akkor az eredetileg tervezett 4-szubsztituált-2*H*-1,3-benzotiazinokhoz (B) jutottak.

„A vizsgálatok az alapkutatáson túl gyakran kapcsolódtak biológiai aktív vegyületek előállítását célzó (gyógyszer és növényvédőszer) kutatási célkitűzésekhez, mely gyakorlati vonatkozások több esetben meghatározták a további kutatómunkát.”⁵ Az izokinolin kén bioizoszterek tanulmányozásán kívül számos alkaloid analógon vegyület előállítását, reakcióját végezte el.⁹

Tanulmányainak befejezése után a Szegedi Tudományegyetemen folytatta a már sikeresen megkezdett szintetikus munkát. A munkacsoport fő kutatási területe az izokinolin analógon kéntartalmú vegyületek, benzotiazinok reakciójának, szerkezetének vizsgálata volt. A témával kapcsolatos első társszerzős konferenciaelőadásai még egyetemi tanulmányai alatt megjelentek (1975),¹⁰ majd ezt követték az első közlemények, melyben Szabó János, az akkori intézetvezető Bernáth Gábor professzor úr mellett a szerkezetvizsgálatokat Sohár Pál professzor úr végezte el (1976).¹¹ Első társszerzőivel mindvégig élénk, tudományos együttműködést folytatott, róluk mindig nagy szeretettel beszélt: „Kitüntető gondoskodásukat mindig éreztem” – írta MTA Doktori disszertációjában.⁵

A kéntartalmú heterociklusos vegyületek területén végzett tudományos kutatásait összekapcsolta az adott kor robbanásszerűen fejlődő kutatási területével. Az 1960-as évek végén kezdték el a gyógyászatban alkalmazni a cefalosporin antibiotikumokat. Az antibiotikumcsoport képviselői és saját vegyületei közötti kémiai hasonlóság miatt kezdett el foglalkozni az azetobenzotiazin típusú β -laktám származékok előállításával, farmakológiai és reaktivitási vizsgálatával.¹² Az azetobenzotiazin típusú vegyületeket Staudinger cikloaddíciós reakciójával állította elő. Bár az előállított vegyületek térszerkezeti okokból adódóan nem mutattak antimikrobás hatást, kiindulópontjai voltak egy rendkívül érdekes, szerteágazó gyűrűtranszformációs reakciótípusnak.¹³ A gyűrűtranszformációval előállított vegyületek között jelentő citosztatikus hatással rendelkező származékokat is sikerült izolálnia. A benzotiazinok ciklikus imin szerkezetét kihasználva további cikloaddíciós reakciókkal változatos kémiai szerkezetű kondenzált heterociklusokat állított elő.¹⁴ Rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta eredményeit.

A gyulai kórház laboratóriumában kibővítette ismereteit az orvosi laboratóriumi kémiával, mely széleskörű reál tárgyi szintetikus tudást igényel. A külföldi kutatóútjain megszerzett tudását itthon, hazai körülmények között kamatoztatta. Laboratóriumi munkája mellett szorgalmasan folytatta a

kutatást a Szegedi Tudományegyetemen. Itt lelkes asszisztensével, barátjával Dinyáné Juhász Edittel jókedvvel, illetve varázsolták elő a szebbnél szebb molekulákat a lombikokból (3. Kép).



3. Kép Bernáth Gábor professzor 75. születésnapjának ünnepsége. 2008, Szeged, Gyógyszerkémiai Intézet, 3-as laboratórium munkatársai (balról jobbra, áll) Fodor Lajos professzor, Dr. Palkó Márta, Dr. Szatmári István professzor (a Gyógyszerkémiai Intézet jelenlegi vezetője), Buttásné Kiss Ágota; (ül) Dr. Csomós Péter, Dinyáné Juhász Edit

1994-től kinevezték a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház laboratórium vezetőjének. Nagy szerepe volt a laboratórium fejlesztésében. A külföldi tanulmányutakon megismert modern laboratóriumi automatizációs folyamatokat itthon átültette a gyakorlatba. Kollégájával, Dr. Besse Zoltán főgyógyszerésszel és jó ismerősével, Dr. Kern József cégvezető, kutatóval megtervezték és kiépítették Gyulán egy modern műszeres laboratórium alapjait. A nemzetközi színvonalú laboratórium az országos fejlődésre is kihatással volt (4. Kép)



4. Kép. MTA doktori védés 2014. Dr. Kern József (bal oldal), Dr. Fodor Lajos (jobb oldal), háttérben dr. Pintér Miklós professzor (bal oldal háttal), dr. Kovács József (jobb oldal a Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház korábbi főigazgatója)

Dr. Falkay György professzor így ír professzori kinevezéséhez adott ajánlásában az orvosi laboratóriumi tevékenységéről: „Dr. Fodor Lajos gyógyszerész doktor, klinikai laboratóriumi szakgyógyszerész, szakközgazdász, a kémiai tudomány kandidátusa, a Pándy Kálmán Megyei Kórház, Gyula, Központi Laboratóriumának vezetője. Pályafutása, szakmai felkészültsége, tudományos munkássága egyedülálló. Párhuzamosan két önálló tudományterületen a laboratóriumi diagnosztikában és a gyógyszerkémiaiában végez nemzetközileg is elismert szervezői, oktatói és tudományos kutatói tevékenységet. Az általa vezetett laboratórium az ország legjobb diagnosztikai laboratóriumai közé tartozik, mely vonatkozik a minőségi paraméterekre, a műszerezettségre és a laboratóriumi medicinában végzett kutatómunkára egyaránt. Az elsők között volt Magyarországon, aki bevezette a humán genom alapú korszerű PCR technikát, megteremtve ezzel a polimorfizmusok gyakoriságának feltérképezését a dél-alföldi régióban. Ezzel párhuzamosan rendkívül kreatív és eredményes gyógyszerkémikus. Számos originális potenciális gyógyszermolekula szintézise fűződik a nevéhez.”¹⁵

A következő nagy állomás volt életében, mikor 2010-ben megbízták Gyula egyetemi oktatásának, a Szent István Egyetem Egészségügyi és Szociális Karának vezetésével (jelenleg Gál Ferenc Egyetem). Az egyetemi vezetéssel, később a Gál Ferenc Egyetem vezetésével karöltve fáradhatatlanul szervezte, megújította a gyulai felsőoktatást.

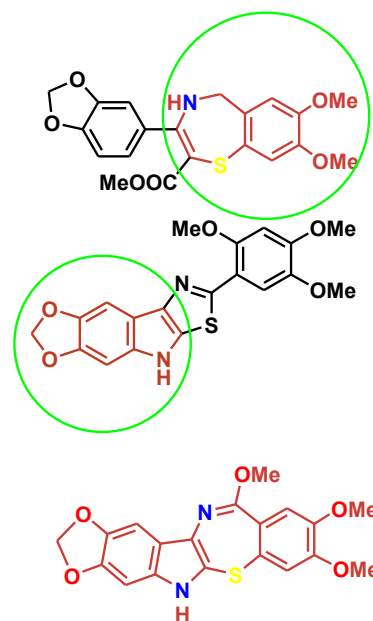
Az otatászervezési, oktatói munkája mellett tudományos tevékenységét sem hagyta abba. Fülöp Ferenc professzor úr segítségével sikerült megvalósítania a fitoalexin típusú tiazinoindolok szintézisét, reakciójuk vizsgálatát.¹⁶ Később erről így ír a későbbiekben MTA doktori disszertációjában: “Dr. Fülöp Ferenc tanszékvezető, akadémikus sokat segített kémiai tapasztalatával, vegyszerek beszerzésével, baráti tanácsaival” (5. Kép).⁵



5. Kép. Bernáth Gábor professzor 75. születésnapjára. 2008. Szeged (balról jobbra) Fülöp Ferenc professzor, Bernáth Gábor professzor, Fodor Lajos professzor, Dr. Csomós Péter

Az előzőekben említett kutatási területeken kívül tanulmányozta még többek között a dezmotrópia jelenségét és sok új gyűrűtranszformációs reakciót fedezett fel.⁵ Az általa szintetizált vegyületek között kimagasló antiproliferatív hatással rendelkező anyagokat találtak, melynek vizsgálata állatkísérletekig eljutott.

A talán egyik legérdekesebb átrendeződés végtermékének szerkezeti meghatározását csak röntgen diffrakciós módszerrel lehetett meghatározni.¹⁷ A vegyületcsaláddal kapcsolatosan csak feltételezett szerkezetek voltak. Miután Kálmán Alajos professzor úrnak sikerült megállapítani a pontos szerkezetet, ezt írta róla:



2. Ábra

“Mintha ollóval elvágták volna őket (a feltételezett szerkezetű molekulákat) és a két szélső szegmenst összeragasztották volna. Olyanok, mint Thomas Mann “Elcserélt fejek” című kisregénye hősei elcserélt fejekkel. Sajnos nem hoztam haza az anyagot, sajnos az asztalomra felejtettem az összekészített anyagot.

DE, megnyugtatlak ez a szerkezet rá fog szolgálni a megfelelő szintű publikálásra. Engem is nagyon izgat ez az új molekulacsoda. Alajos” (2. Ábra)¹⁷

Kálmán Alajos professzor így ír a későbbiekben egyetemi tanári kinevezésével kapcsolatos ajánlásában: „Indokolásom: Mint szerkezetkutató (röntgendiffrakció) már több évtizede abban a helyzetben vagyok, hogy a hazai szerkesztők legkiválóbbjaival dolgozhatom együtt, segítve szerkezeti problémáik megoldásában. Ezen belül különösen fontosak azok a személyek, akik olyan originális szintetikus munkákkal keresnek meg, amelyek a szerkezetkutatásban is előrelépést, probléma megoldásokat tesznek lehetővé. Ilyen kutató és invenciózus alkotó elme Fodor Lajos, akivel öröm együttműködni...Őszinte nagyrabecsüléssel...”¹⁷

MTA doktori értekezését 2014-ben védte meg (6. Kép). Rendkívüli jelentőséggel bírt számára a MTA doktori cím elnyerése, mindig azt emlegette, hogy egy nagydoktor volt csak Békés megyében rajta kívül (olyan, aki a megyében is dolgozott).

Fontos megemlíteni legrangosabb társasági tevékenységei közül a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság vezetőségi, elnökségi tag; az MTA Klinikai Kémiai Bizottság titkára; az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégium tagja.



6. Kép MTA doktori védés, 2014. Dr. Sohár Pál professzor (bal oldal), Dr Fodor Lajos professzor^{11, 18}

Legfontosabb kitüntetései között szerepel többek között: a Kiváló Munkáért (1987) kitüntetés, az MTA „Zemplén Géza” díj (1987) és az MLDT „Pándy” érem (1999).

Számos tevékenységét lehetne említeni, melyeknek mesterfokú művelője volt; a szakácsművészet mellett tudományos szinten tanulmányozta a festészetet, világutazóként bejárta a föld kuriózumnak számító helyeit, ismerte a klasszikus zeneirodalmat. Gondosan művelt házi arborétumában sok fenyőfajta volt megtalálható. Az élet bármelyik területén széleskörű műveltségének köszönhetően otthonosan mozgott.

Tisztelt Professzor Úr! Kedves Lajos!
Az idő megállt melletted és szárnyaira vett.

“Mi dolgunk a világon? küzdeni,
És tápot adni lelki vágyainknak.
Ember vagyunk, a föld s az ég fia.
Lelkünk a szárny, mely ég felé viszen,
S mi ahelyett, hogy törnénk fölfelé,
Unatkozunk s hitvány madár gyanánt
Posvány iszapját szopva éldegéljünk?
Mi dolgunk a világon? küzdeni
Erőnk szerint a legnemesbekért.
Előttünk egy nemzetnek sorsa áll.
Ha azt kivittuk a mély sülyedésből
S a szellemharcok tiszta sugaránál
Olyan magasra tettük, mint lehet,
Mondhatjuk, térvén őseink porához:
Köszönjük élet! áldomásodat,
Ez jó mulatság, férfi munka volt!”
(Vörösmarty Mihály: Gondolatok a könyvtárban)

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Dr. Fodorné Vidó Renátának és Licska Melindának a segítségért.

Hivatkozások

1. Dr. Fodor Lajos, Gázlángtól a laborautomatákig, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza Jubileumi Történeti Emlékkönyve, 1996, Gyula, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház Szerkesztők: Dr. Fodor Lajos, Dr. Katona András, Kis-Pál Sándorné
2. (a) Dr. Cs Nagy Gábor Debreceni Szakképzési Centrum Vegyipari Szakközépiskolája, Az Iskola története II. rész <http://www.vegyipari.hu/iskola/iskolatortenet2.html> (A honlap jelenleg már nem elérhető – szerző megjegyzése.) (jelenleg: Debreceni SzC Vegyipari Technikum, <https://www.dszevegyipari.hu/>)
(b) Magyar Kémikusok Lapja, 2021, LXXVI, 367-369. A Vegyipari Technikum 70 éve https://epa.oszk.hu/03000/03005/00067/pdf/EPA03005_MKL2021_12_367-379.pdf
3. Honlap jelenleg már nem elérhető – szerző megjegyzése.
4. (a) Marsden, R.; MacLean, D. B.; Fodor, L. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2682-2685.; <https://doi.org/10.1139/v84-455>
(b) Fodor, L.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 636-638.; <https://doi.org/10.1139/v87-109>
(c) Wang, J.; Amith, R. W.; Fodor, L.; MacLean, D. B. *Organic Mass Spectrometry* **1989**, 24, 830-836. <https://doi.org/10.1002/oms.1210240918>
5. Fodor Lajos, Kondenzáltvázas kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és kémiai átalakításai Pándy Kálmán Kórház, Szent István Egyetem, Gyula, 2013 MTA Doktori Értekezés, dc-270-11; 1. oldal Bevezetés; 127. oldal Köszönetnyilvánítás <http://real-d.mtak.hu/615/>
6. L. Fodor, J. Szabó, G. Bernáth, P. Sohár, D. B. MacLean, R. W. Smith, I. Ninomiya, T. Naito *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 333-37. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570260212>
7. Stájer Géza, Prof. dr. Winkler Elemér 85 éves, *Gyógyszerészet* **1994**, 38, 691-692.

8. (a) Szabó, J.; Vinkler, E. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1962**, *34*, 447-454.;
(b) Szabó, J.; Fodor, L.; Varga, I.; Vinkler, E.; Sohár, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *92*, 317-322.
9. (a) Szabó, J.; Bernáth, G.; Fodor, L.; Sohár, P.; *Acta Chim. Hung.* **1988**, *125*(6), 857-861.;
(b) Fodor, L.; Csomós, P.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Letters in Organic Chemistry*. **2011**, *8*, 450-453.;
<https://doi.org/10.2174/157017811796504981>
(c) Csomós, P.; Fodor, L.; Bernáth, G.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8646-8651.;
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.014>
(d) Csomós, P.; Fodor, L.; Bernáth, G.; Sinkkonen, J.; Salminen, J.; Wiinamäki, K.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1002-1011.;
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.09.079>
(e) Csomós, P.; Fodor, L.; Bernáth, G.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1475-1480.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.099>
(f) Fodor, L.; Csomós, P.; A. Csámpai, A.; . Sohár, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 851-856.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.036>
10. Szabó, J.; Varga, I.; Fodor, L.; Vinkler, E. Preparation of 2H-1,3-Benzothiazine Derivatives; In: 5th International Congress of Heterocyclic Chemistry (1975) p. 52.
11. Szabó, J.; Fodor, L.; Varga, I.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung.* **1976**, *88*, 149-153.
12. Fodor, L.; Szabó, J.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 963-966.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97668-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97668-9)
(b) Sohár, P.; Fodor, L.; Szabó, J.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4387-4393.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98814-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98814-3)
13. Fodor, L.; Szabó, J.; Bernáth, G.; Párkányi, L.; Sohár, P. *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 5077-5078.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92424-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92424-4)
(b) Fodor, L.; Szabó, J.; Szűcs, E.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Tamás, J.; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4089-4095
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)92424-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92424-4)
(c) Fodor, L.; Csomós, P.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Synthesis* **2010**, *17*, 2943-2948.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1258155>
14. (a) Fodor, L.; Szabó, J.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Heterocycles*, **1982**, *19*, 489-492.;
(b) Fodor, L.; EL-Gharib M.-S., Szabó, J.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Heterocycles*, **1984**, *22*, 537-540.
(c) Sohár, P.; Fodor, L.; Szabó, J.; Bernáth, G. *Org. Magn. Res.* **1984**, *22*, 720-723.
<https://doi.org/10.1002/mrc.1270221111>
(d) Fodor, L.; Bernáth, G.; Sohár, P.; D. Gröschl, D.; Meier, H. *Monats. Chem.* **2006**, *137*, 231-234.;
<https://doi.org/10.1007/s00706-005-0408-6>
(e) Fodor, L.; Csomós, P.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Holczbauer, T.; Kálmán, A. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 431-436.
<https://doi.org/10.1007/s00706-010-0269-5>
(f) Fodor, L.; Csomós, P.; Csámpai, A.; Sohár, P.; Holczbauer, T.; Kálmán, A. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 592-594.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.11.136>
15. Szerző adatbázisában szkennelve
16. (a) P. Csomós, P.; Fodor, L.; Sohár, P.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9257-9262.;
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.068>
(b) P. Csomós, P.; I. Zupkó, I.; Réthy, B.; Fodor, L.; Falkay, G.; Bernáth, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6273-6276.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.09.016>
(c) Csomós, P.; Fodor, L.; Mándity, I.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4983-4989.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.03.132>
17. (a) szerző levelezésében (b) Fodor, L.; Csomós, P.; T. Holczbauer, T.; Kálmán, A.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 224-227. (c) Fodor, L.; P. Csomós, P.; A. Csámpai A.; P. Sohár, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 851-856.
18. P. Csomós, P.; L. Fodor, L.; A. Csámpai, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2476-2482.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.03.047>

In memoriam professor Lajos Fodor (1950-2018)

Prof. Dr. Lajos Fodor was born on 4 March 1950 in Eger. In 1964, he was admitted to the Chemical Technical School in Debrecen. In 1970, he was admitted to the Faculty of Pharmacy at the Medical University of Szeged, and in 1975 he graduated as a qualified pharmacist. He worked at the University of Szeged from 1975 to 1982 as a research assistant and scholarship aspirant. From 1982 he worked at the Central Laboratory of the Pándy Kálmán County Hospital as a pharmacist, then worked as a specialist pharmacist.

In 1985 he was awarded a six-month study visit to McMaster University in Canada, and in 1989 he had the opportunity to spend another six-month study visit to Canada Professor David B. MacLean's team at the Department of Chemistry, McMaster University (Hamilton, Canada). In 1988, he participated in a one-month study visit to the Institute of Chemistry at Osaka University, establishing research collaborations with Professors Ichiro Murata and Ichiya Ninomiya.

In 1994 he was appointed head of the laboratory at the Pándy Kálmán County Hospital in Gyula. In 1998, he was awarded a habilitated doctorate at the Szent-Györgyi Albert University of Medical Sciences, and in the same year he obtained a degree in health economics and a diploma in pharmacy management.

In 1999, he was appointed professor at the Szent-Györgyi Albert University of Medicine. He was appointed Dean of the Faculty of Health and Social Sciences at Szent István University (currently Ferenc Gál University) in Gyula from 2010 to December 2018.

In 2014 he was awarded a doctorate in chemistry by the Hungarian Academy of Sciences.

The main task of his research area was to study the reaction, transformation and structure of six- seven- and eight membered *S,N*-heterocycles and their β -lactam condensed derivatives. He has published his results in prestigious international journals.

His first co-authored conference papers on this topic were published during his undergraduate studies (1975), followed by the first publications, in which Prof. Dr. János Szabó, together with Prof. Dr. Gábor Bernáth, then head of the Institute, and Prof. Dr. Pál Sohár, carried out the structural investigations (1976). He maintained a lively scientific collaboration with his first co-authors throughout the whole period, and always had a great deal of interest in their work.

It is important to mention his most prestigious social activities: member of the board of the Hungarian Society of Laboratory Diagnostics; secretary of the MTA Clinical Chemistry Committee; member of the Professional College of Medical Laboratory Tests.

Among his most important awards are: the Distinguished Work Award (1987), the MTA „Géza Zemplén” Award (1987) and the MLDT „Pándy” Medal (1999).

He was a master in many of his activities, from the culinary arts to the scientific study of painting, from travelling the world to curiosities of the world, and from his knowledge of classical music. His carefully cultivated home arboretum contained many species of pine trees. His broad education made him at home in any walk of life.

Megemlékezés Than Károlyról, a 130 éves Magyar Kémiai Folyóirat alapító főszerkesztőjéről

INZELT György*

Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémiai Intézet, Pázmány Péter sétány 1/A, 1117 Budapest

A Magyar Kémiai Folyóirat a létrejöttét a magyarországi kémiai oktatás és kutatás meghatározó személyiségének Than Károlynak köszönheti.

Ő kezdeményezte 1894-ben, amikor az Gyógyszerészeti Közlönyben, a Gyógyszerészi Hetilapban, és a Természettudományi Közlönyben felhívást tett közzé. Ennek lényeges elemeit idézzük:

„A chemia pártolóihoz!

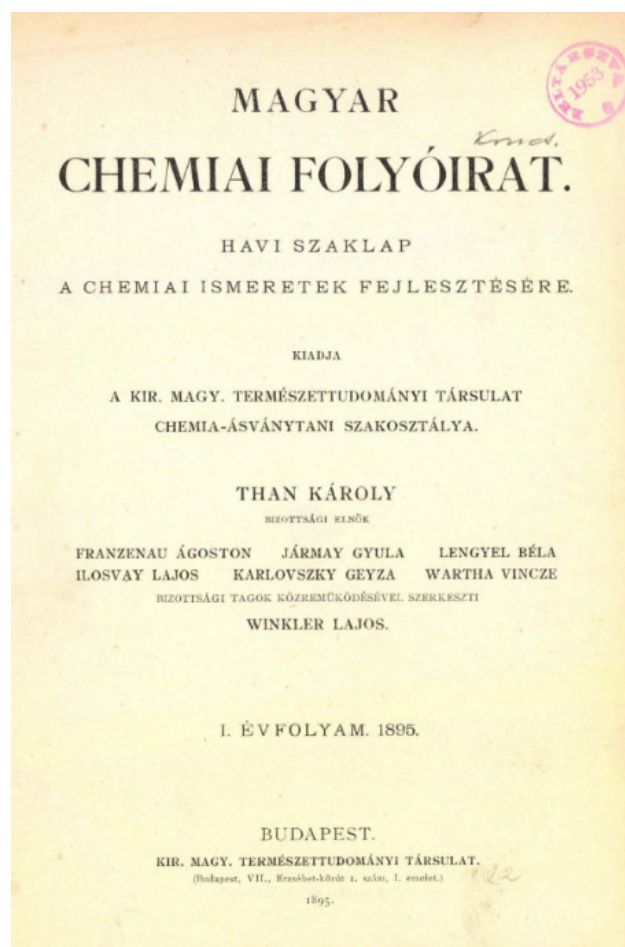
Mióta a K. M. Természettudományi Társulat a magyar művelt közönség tudományos kíváncsiságait helyes érzeléssel felismerte, általános természettudományi irodalmunk örvendetes lendületnek indult. A Társulat e közérdekű működésén kívül törekedett tagjainak szűkebb köreiből a szorosabb értelemben vett szaktudomány fejlődését és irodalmát is előmozdítani. E végből rendezte kezdetben a szaküléseket, melyek később a szakértekezletekké alakultak. E szakértekezletek ma már általában oly eleven munkásságot fejtenek ki, hogy nemsokára egy-egy külön szakosztály alakulhat belőlök. Részünkről máris elérkezettnek látjuk az időt arra, hogy a kémiai szakértekezlet kémiai szakosztállyá alakuljon s munkássága főképpen a hazai szakirodalom szempontjából ne csak mint eddig szűkebb üléseken, hanem szélesebb körben, folyóirat kiadásával is fejlesszessék.”

„Különös gondot kíván e szakfolyóirat arra fordítani, hogy a gyakorlatnak különféle terén a kémiával foglalkozókban kedvet ébresszen a tudományos gyakorlatnak intenzív megvalósítására, hogy ez irányban az érdeklődést felkeltse és lehetőleg fokozza.” „A létesítendő folyóirat címe »Magyar kémiai folyóirat« lesz, mely havonként egyelőre két ívnyi terjedelemben jelenne meg” „A folyóirat egy évfolyamának bolti előfizetési ára 5 forint.” „Az alapító és rendes előfizetők azonkívül, hogy a folyóiratot megkapják, részt vehetnek a kémiai szakosztály havi ülésein, s autonóm ügyeiben, a mennyiben a K. M. Természettudományi Társulatnak tagjai, szavazatjuk is van. Ha e felhívásunkra legalább 500 előfizető jelentkezik, az előmunkálatok befejezésével, a »Magyar kémiai folyóiratnak« 1895–1900 első ciklusa 1895 januárius havában indul meg.

Budapest, 1894 januárius 25-ikén.

THAN KÁROLY, az ásványtani és kémiai szakértekezletből kiküldött bizottság elnöke.”

A felhívással egyidejűleg Than Károly a lap céljaira 1000 forintot adományozott. 455 előfizetés gyűlt össze. Az első szám valóban meg is jelent 1895 januárjában¹⁻³.



1. Ábra. A Magyar Kémiai Folyóirat első évfolyamának fedőlapja

* E-mail: gyorgy.inzelt@ttk.elte.hu

1. Than Károly (1834. december 20 – 1908. július 5) élete és munkássága

1.1. Than ifjúkora és a pályakezdése

Than (Thann, Thán) Károly a vajdasági Óbecsén született, ahol apja tisztartó volt. Iskoláit Szabadkán, Kalocsán, Szolnokon és Becskereken végezte. Elsőkik harcolni a szabadságharcba. Erről az időszakról magától Thantól van némi információnk. Thannak 1880-ban megjelent életrajza (tulajdonképpen harmadik személyben írt önéletrajzának kézírata hozzáférhető, az MTA Könyvtárának Kézirattárában). Than a következőket írta: „Bem tábornok alatt az egész hadjáratban előbb, mint főlövész, később, mint tűzmester kilencz nehezebb ütközetben és csatában vett részt.” Ezt azonban némi fenntartással kezelhetjük, ugyanis Than 1848. decemberében töltötte be a 14. évét. Igen kétséges, hogy egy ilyen korú gyereket főlövésznek, majd tűzmesternek nevezzenek ki. Semmilyen korabeli leírásban nem találni nyomát, hogy egy gyermek vezette az erdélyi hadsereg egyik tüzéregységét. A szabadságharc bukása után sem esett bántódása, sőt tíz évvel később az egyetemi tanári kinevezésénél sem okozott ez problémát. Than a szabadságharcot követően nehéz helyzetbe került, édesanyja meghalt, apja elvesztette az állását. Először Körösladányban rokonainál, Lengyel Béláéknál húzta meg magát, ahol találkozott későbbi tanítványával és vegyészprofesszorral, a nála 10 évvel fiatalabb Lengyel Bélával (1844–1913). 1850-ben gyógyszerértárakban dolgozott inas-ként, majd 1855-ben Szegeden érettségizett. A tehetséges fiút támogatták, így Bécsbe került orvostanhallgatónak, majd egy év után gyógyszerészhallgató lett. 1858. júliusában Josef Redtenbacher kémiaprofesszor tanszékén szerzett doktorátust. Redtenbacher Liebignél tanult Giessenben. Prágában (itt Görgey Arthúr volt a tanítványa), majd 1849-től a bécsi egyetemen lett kémiaprofesszor. A bécsi tanulmányok után 1858. októberében Than útja egy, egyéves minisztériumi ösztöndíjjal Heidelbergbe Bunsenhez vezetett. Ez a peregrináció nagy hatással volt Than egész későbbi pályafutására. Erről így írt: „Alólírtnak volt szerencséje Heidelbergben a nagynevű Bunsen Robert úrnak személyes ismeretségét és barátságát megnyerni, miáltal képes volt egyévi folytonos együttlét által a jeles természetbúvár és vegyész által teremtett irányt részben elsajátítani.” 1859. márciusát és áprilisát Párizsban Charles Adolphe Wurtz professzornál töltötte. Újra Bécs következett, ahol tanársegéd és magántanár lett. Innen pályázta meg a Császári és Királyi Pesti Egyetem kémiaprofesszori állását³⁻⁶.



2. Ábra. Dr. Carl von Thann a bécsi egyetem magántanára és a kémiai tanszék tanársegéde portréja 1860-ból. Rajzoló: Adolf Dauthage

1.2. Than kinevezésének előzményei és háttere

1860. október 25-én kinevezik rendkívüli professzornak, majd 1862. július 18-án a pesti egyetem rendes professzora lett. Hogyan nyílt meg az út a 26 éves fiatalember előtt? A Habsburg uralkodóház 1860-ban számos engedményt tett, mert az itáliai csatavesztések után pozíciójuk meggyengült. Így eleget tettek annak a követelésnek is, hogy a professzorok beszéljenek magyarul (1860. okt. 20. Ferenc József pátense). Ezen kívül Magyarországra is elértek Leo Thun miniszter 1849-es oktatási reformjának lényeges eleme, nevezetesen, hogy legyen tudományos a képzés, és a professzorok mutassanak fel tudományos teljesítményt is. Az egyetemeken célszerűnek látta a német nyelv használatát, mert a nemzetiségeknek nem volt külön felsőoktatási intézményük.

Fontos megjegyeznünk, hogy a német nyelv tudása elengedhetetlen volt. Minden későbbi neves professzorunk, mérnökünk külföldre ment tanulni vagy kutatni. A célszág túlnyomó többségében Németország volt. Ott dolgoztak a korszak legnevesebb professzorai. A német folyóiratok voltak a vezető tudományos orgánusok. Ezekben kellett publikálni, ha valaki azt akarta, hogy felfigyeljenek a munkájára

Than elődje Theodor Wertheim, aki 1854-től 1860-ig vezette a kémiai tanszéket, kiváló kémikus volt, és sokat tett a tanszékéért. Magyarul nem tudott, ezért a pesti helyett a grazi egyetem katedráját kapta meg 1860-ban. Wertheim már ahhoz a generációhoz tartozott, akikkel leváltották a régi, kutatást egyáltalán nem folytató professzorokat, amikor a humboldti modellt akarták megvalósítani a Habsburg birodalomban is. A fiatalok német egyetemeken tanultak, ahol elsajátították a kor legfejlettebb kutatási módszereit és tudományos elveit.

Thant ketten ajánlották: Wertheim és Bunsen. Ebből levonhatjuk azt a következtetést, hogy Than minden bizonnyal tehetséges fiatalember volt, hiszen két kiváló professzor alkalmasnak tartotta az akkor egyetlen magyarországi egyetem kémia tanszékének vezetésére. Ez annál is érdekesebb, mert Than mögött még csak két éves oktatói és szerény kutatói múlt állt. Az első közleménye 1858-ban jelent meg a platina-cián-etil előállításáról, ezt követte a rumicin (krizofánsav) előállítása. Ezek Justus Liebig's *Annalen der Chemie und Pharmacie* folyóiratban jelentek meg, valamint egy beszámoló a cink, a higany, a nátrium és az arzén a klór- illetve a jódetilénre kifejtett hatásáról, amelyet először magyarul, majd J. A. Wanklyn analitikus társszerzővel a *Journal of Chemical Society of London* folyóiratban publikált.

Than rendkívül széleskörű kutatást folytatott, amelyek eredményeit magyarországi folyóiratokon kívül időnként német folyóiratokban is közzé tett. A vízanalízisek, gázabszorpciós, gőzsűrűség, valamint szerves kémiai, analitikai kémiai, hőtani és spektroszkópiai vizsgálatok mellett többek között foglalkozott a kreatin és a kreatinin előállításával, a karbolsav fertőtlenítő hatásával, a világítógáz meghatározásával is.

Három olyan kutatása volt, amelyek miatt számontartották a tudományos világban. Az egyik a vízanalízisek során levont következtetése, amely szerint ionegyenértékekben és nem vegyületek formájában kell megadni az oldott anyag összetételét (1864-65). E téren való prioritását Wilhelm Ostwald is elismerte. Érdemes megemlíteni, hogy Svante Arrhenius disszertációját Per Teodor Cleve professzor azért akarta elutasítani 1884-ben, mert nem hitte el, hogy ionok úszkálnak az oldatokban.

A karbonil-szulfid (COS, szénéleg-kéneg, szén-oxid-szulfid) előállítása és tulajdonságainak meghatározása is fontos munkája volt (1867), amiért 1868-ban Eduard Linnemann-nal megosztva elnyerte a rangos Ignaz L. Lieben-díjat. A díj összege 900 forint volt, ami közelítőleg egy professzor negyedéves fizetésének felelt meg.

A harmadik a termikus disszociációval kapcsolatos korai munkája [Than K., „Ueber den anomalen Dampf des Salmiaks.” Justus Liebig's *Annalen der Chemie und Pharmacie* (1864) 131 (2), 129–147], amelyet Arrhenius hosszan méltatott a Nobel-előadásában 1903-ban⁷.



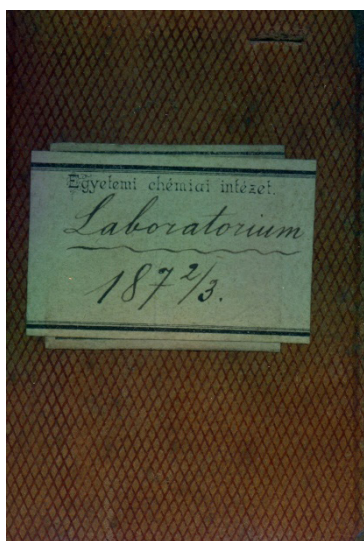
3. Ábra. Than, mint fiatal professzor 1865-ben. Magyar Akadémiai Album. Pest. Fényképész: Schrecker Ignác., 1865. (MTA KIK Kézirattár)

Miért nem lett Than Károly (1834–1908) olyan világhírű professzor, mint kortársa Dmitrij Ivanovics Mengyelejev (1834–1907), aki fél évvel Than után érkezett Bunsenhez?

Ennek okát Than maga is megírta:

„Azonban viszonyaink között igen bőségesen van arról gondoskodva, hogy a kísérleti szaktudományokkal foglalkozóknak az önálló bűvárlatokra a kellő idő és eszközök ne álljanak rendelkezésre. A múltból fennmaradt számos nyomasztó viszonyokon kívül, mindenféle gyűlések, ülések, bírálatok, szakértői és nem szakértői véleményadások, hivatalos jelentések stb. annyira igénybe veszik a tényleg kísérleti szaktudománnyal foglalkozók idejét, hogy ezeknek mindenekelőtt bueraukratáknak, szakértőknek, társulati és bizottsági tagoknak kell lenni és legfeljebb tanárok lehetnek; de tudósok csak annyiban, a mennyiben ezen mindenféle és sok tekintetben meddő küzdelmekben még erejük és némi idejük marad fenn, ha még csakugyan maradhat a tudomány fejlesztésére.”

Valóban rengeteg munkát vállalt, illetve bíztak rá. Néhány jelentősebb tisztségét felsorolunk: az MTA levelező (1860), rendes tagja (1870), alelnöke (1907); a Természettudományi Társulat alelnöke (1862), elnöke (1871–1879); a Magyar Kémiai Folyóirat alapítója, a szerkesztőbizottság elnöke, az Országos Közegészségügyi Tanács, az Országos Köznevelési Tanács, a Gyógyszerész Egyesület tagja; a Budapesti Tudományegyetemen: Bölcsészettudományi Kar dékánja 1866/67, majd az egyetem rektora 1875/76. Azt gondolhatnánk, hogy az egyetemi oktató munkájához jelentős segítséget kapott. Nem így volt. Sokáig csak egy majd két tanársegéddel dolgozott. Esetenként több száz hallgatónak tartott előadást, illetve vezette a laboratóriumi gyakorlatokat.



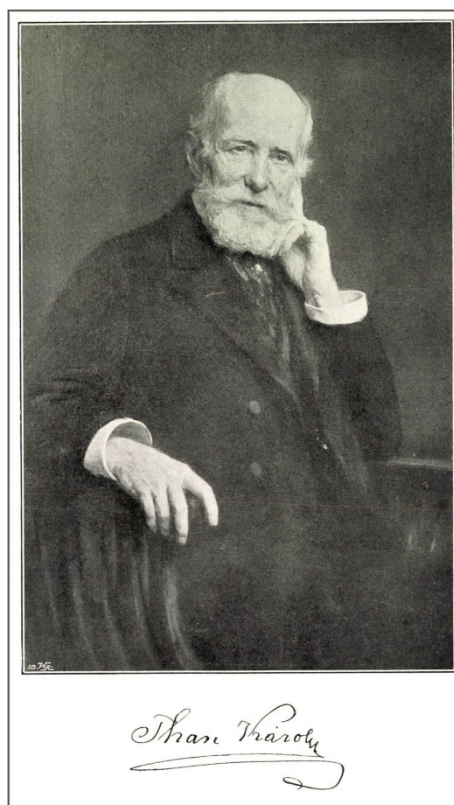
<i>Előadó nevének</i>	<i>hallgatók s. nevének</i>	<i>előadó</i>	<i>gyakor.</i>
a) <i>német nyelvű előadás</i>			
<i>Elemer László</i>		/	—
b) <i>Bölcsészeti</i>			
<i>Landau János</i>		/	/
<i>Péter János</i>		/	/
<i>Korözlény Tamás</i>		/	/
c) <i>Orvosi</i>			
<i>Andrácsk Enre</i>	<i>Máj 28</i>	/	/
<i>Eötvös Vilmos</i>	<i>Máj 11</i>	/	/
<i>Gábor András</i>	<i>Máj 3</i>	/	/
<i>Jarmay László</i>	<i>Máj 2</i>	/	/
<i>Maroni Károly</i>	<i>Máj 12</i>	/	/
<i>Reichmann Károly</i>	<i>Máj 1</i>	—	/
<i>Barna János</i>			/
<i>S. Majláty Ottó</i>		/	

4. Ábra. Than laborfüzete 1872/73. fedőlap és egy oldal névsorral (ELTE Kémiai Intézet)

A Than-féle új kémiai épület felépítéséig a vegyészek nagyon rossz körülmények között dolgoztak. Than így írt erről: „az itteni laboratórium állapota miatti egészségromlás („folytonos mérgezés”) is szerepet játszhatott Wertheim korai halálában”. A korszerű épületért már 1862. óta küzdött. Az új vegytani intézet a Múzeum körüli fűvészkertben (Trefort kertben) 200-300 hallgató és 70 kutató gyakornok részére 1872-ben készült el^{4, 6, 8}. A budapesti tudományegyetem vegyészei, orvosai, gyógyszerészei és tanárjelöltjei 1990-ig használták a kitűnően megtervezett épületet. Napjainkban az ELTE Bölcsészettudományi Kara használja.



5. Ábra. A Kémiai Intézet korabeli képe



6. Ábra. Than Károly időskori portréja. MTA Emlékbeszédek 1912

Than legfontosabb hagyatékának azt tarthatjuk, hogy közel 50 évnyi professzorsága alatt tanítványok hosszú sorát nevelte, talán elég, ha néhány nevet említünk: Lengyel Béla, Fabinyi Rudolf, Ilosvay Lajos, Liebermann Leó, Winkler Lajos, Zemplén Győző, Buchböck Gusztáv, akik a következő generáció tanárai lettek, és tovább örökítették a Than által megteremtett oktatói és kutatói hagyományt.

Hivatkozások

1. Szabadváry, F.; Móra L. A Magyar Kémiai Folyóirat 100 éve. Magyar Kémiai Folyóirat **1994**, *100*, 2–14.
2. Inzelt, Gy.; Elektrokémiai kutatások Magyarországon 1895-től napjainkig, Magyar Kémiai Folyóirat **1994**, *100*, 20–41.
3. Beck, M.; Than Károly élete és munkássága. Magyar Tudománytörténeti Intézet, Piliscsaba, **2008**.
4. Inzelt, Gy.; Mély kútforrása a bölcsességnek. 2. fejezet, Mengyelejev kortársa: Than Károly. Esszék a természettudomány világából. L'Harmattan Kiadó, Budapest, **2012**.
5. Inzelt, Gy.; Than Károly és a szerves kémia, Gondolatok egy 2015 őszén megjelent könyv kapcsán, Magyar Kémikusok Lapja **2016**, *71*, 58–60.
6. Szabadváry, F.; A kémia története Magyarországon. Akadémiai Kiadó, Budapest, **1972**.
7. Arrhenius, S.; Development of the theory of electrolytic dissociation. Nobel Lecture, December 11, 1903. Nobel lectures in chemistry 1901–1925 (ed. S. Forsén) World Scientific, **1999**.
8. Than, K.; Emlékirat a m. kir. egyetem újonnan építendő vegytani intézetének érdekében, **1866**.

Szénhidráralapú makrociklusok szintézise és aszimmetrikus reakciókban való alkalmazásuk

ORBÁN István*

SONEAS Vegyipari Kft., Berli utca 47-49, 1045 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Napjainkban egyre növekvő az igény új és hatékony enantioszelektív szintézisutak kidolgozására. Ezen eljárások során olyan királis reagensek vagy katalizátorok alkalmazására van szükség, amelyek segítségével befolyásolhatóvá válik a reakcióban keletkező termék sztereokémiája. Egyre inkább fontos szempont ez mind a vegyipar, mind a gyógyszeripar számára, mivel ezen iparágak termékei közé rengeteg királis vegyület tartozik, az optikai izomerek rezolválásának elkerülése pedig számtalan előnnyel bír, főleg gazdaságossági szempontból.

Katalitikus enantioszelektív szintézist sokféle módon meg lehet valósítani, melyeket homogén, illetve heterogén katalitikus módszerek szerint lehet csoportosítani. Heterogén katalitikus módszer például a fázistranszfer katalízis, melynek alkalmazásával kisebb energiaigényű, környezetbarátabb és biztonságosabb eljárások dolgozhatók ki, a klasszikus módszerekhez képest. A fázistranszfer katalízis során két, egymással nem elegyedő fázisban találhatók a reagensek, a katalizátor pedig az ionos komponensek (pl. Na_2CO_3 , NaOH stb.) szállításáért felelős a két fázis között. Az enantioszelektív fázistranszfer katalizátoroknak is számos fajtája van, ezek közé tartoznak a királis koronaéterek, melyek alkalmasak arra, hogy enantiótóp oldalak között különbséget tegyenek és így befolyásolják a reakció sztereokémiáját. A királis koronaétereket, az aszimmetrikus katalízis területén kívül, gyakran alkalmazzák még királis állófázisként az analitikai kémiai tudományokban is.

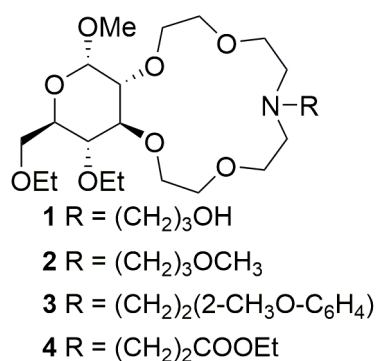
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen régóta működő kutatócsoportunkban több évtizede foglalkoznak szénhidráralapú, királis koronaéterek szintézisével. A vegyületek alapvázát általában valamilyen védett monoszacharid adja, erre lehet felépíteni a csoportban gyakran alkalmazott monoaza-15-korona-5 egységet. A lariatéterek szerkezetéből adódóan lehetőség van arra, hogy a gyűrű nitrogénatomján különböző oldalláncokat helyezünk el, melyek hatással vannak a koronaéterek katalitikus tulajdonságaira, ezáltal pedig a reakciókban kiváltott aszimmetrikus indukcióra is. Korábban főként d-glükóz- és d-galaktózáralapú királis koronaétereket állítottak elő a kutatócsoportban, melyek képviselőit többször is sikerrel alkalmazták enantioszelektív fázistranszfer reakciókban^{1,2}.

2. A kutatómunka eredményei

2.1. Koronaéterek szintézise

Doktori kutatómunkám során összesen 19 új királis koronaétert szintetizáltam, melyek többségében szénhidráralapú makrociklusok. Egy esetben aminosavat alkalmaztam kiindulási anyagként.

d-Glükózból kiindulva 13 új makrociklust állítottam elő. Ezek közül négy a glükóz 4-es és 6-os helyzetében etilcsoportokat tartalmaz, oldalkarjaik azonban eltérőek. Kutatásom során 5 lépéses szintézissel állítottam elő az **1-4** makrociklusokat (1. ábra). Az említett szerkezeti változtatással azt szerettem volna vizsgálni, hogy milyen hatása van ennek a modellreakciók enantioszelektivitására, a korábban gyakran alkalmazott merevebb, 4-es és 6-os helyzetben benzilidén-acetált tartalmazó struktúrához képest. Korábbi kísérletek során ugyanis már többször bebizonyosodott, hogy az aszimmetrikus reakciókban elérhető enantiomerfelesleg kialakulásában nem csak a makrogyűrűvel közvetlen kapcsolatban lévő szerkezeti egységek játszanak fontos szerepet, hanem a reakció centrumától távolabb eső csoportok is – pl. a monoszacharidok védőcsoportjai, azok térállása stb³.



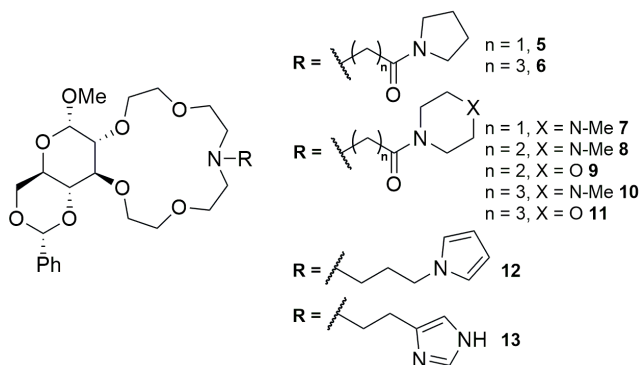
1. Ábra. Újonnan előállított, dietil-szubstituált lariatéterek szerkezete

A vegyületek kiindulási anyagaként metil-2,3-di-O-benzil- α -d-glükopiranozidot alkalmaztam. Ebben a vegyületben etilcsoportokat építettem be a szabadon lévő 4-es és 6-os helyzetekbe, majd a két benzilcsoport eltávolítása követke-

* Tel.: +36 20 8011 059, e-mail: istvan.orban@edu.bme.hu

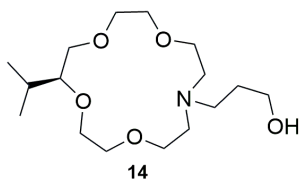
zett katalitikus hidrogénezés segítségével. Az így kapott, kétszeresen etilezett, de vicinális diol egységet is tartalmazó cukorszarmazékok már alkalmasak voltak az azakoronaéterek előállítására. A következőkben egy 3 lépéses, általánosan használt eljárást alkalmaztam a monoaza-15-korona-5 struktúra kialakításához. Az imént kialakított vicinális diolt először bisz(2-klóretil)-éter jelenlétében, ionpár extrakciós körülmények között *O*-alkileztem. A makrociklus kialakításának második lépése egy *Finkelstein*-reakció volt, mely során a láncvégi klóratomokat vízmentes nátrium-jodid segítségével jódatomokra cseréltem. A kapott diód-podánszt a megfelelő aminovegyületekkel reagáltatva jutottam az **1-4** koronaéterekhez³.

A másik 9 vegyület olyan lariat éter (**5-13**), melyek oldal-lánca egy vagy két heteroatommal ellátott heterociklust tartalmaz (2. ábra). Ezeket is a megfelelő diódvegyülettel történő reakcióban állítottam elő, de a gyűrűzáráshoz szükséges primer aminok többségét is magam szintetizáltam³. A heterociklusos lariat éterek alkalmazásával egyrészt azt szerettem volna vizsgálni, hogy egy gyűrűs struktúra jelenléte az oldalkaron hogyan befolyásolja a katalizátor hatékonyságát a modellreakciókban a korábbi nyílt láncú egységekhez képest, másrészt pedig arra voltam kíváncsi, hogy több heteroatom, illetve különböző heteroatomok jelenlétének milyen hatása van.



2. Ábra. Heterociklusos oldalkarral ellátott szénhidrátalapú koronaéterek

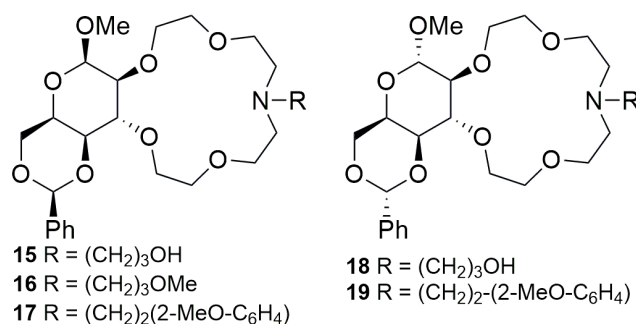
l-Valinból kiindulva, ötlépéses szintézissel állítottam elő a **14** koronaétert, mely csak egy aszimmetriacentrumot tartalmaz (3. ábra). Ezzel a koronaéterrel a katalizátor aszimmetriacentrumainak száma és a kiváltott aszimmetrikus indukció mértéke közti összefüggést szerettem volna vizsgálni.



3. Ábra. Egy aminosav-alapú koronaéter

Az aminosav aminocsoportját először diazotálásos elfőzéssel alakítottam át OH-csoporttá, ezt követően pedig a karbonsavat redukáltam lítium-alumínium-hidrid segítségével. Az (*S*)-3-metil-bután-1,2-dioltól hasonló módon állítottam elő a **14** makrociklust, mint a korábbi esetekben³.

Kutatásom során 5 új, d-időzalapú lariat étert is előállítottam. Ezek között 2 α -d- és 3 β -d-idopiranozid struktúrájú makrociklus volt, melyek oldalkarjaikban különböznek egymástól. A szintézisek közös kiindulási anyaga a természetben nagy mennyiségben megtalálható d-galaktóz volt, amiből az α -anomert tartalmazó makrociklusok esetén 8 lépésben, a β -anomert tartalmazó vegyületek esetén pedig 11 lépésben szintetizáltam a **18**, **19** és a **15-17** makrociklusokat³ (4. ábra).



4. Ábra. Időzalapú makrociklusok szerkezete

A β -sorozat esetében a kulcslépések a metil-4,6-*O*-benzidén- β -d-galaktopiranozid piridinben történő kétszeres tozilezésével kezdődtek. Ennek a reakciónak eredményeképpen jutottam az említett vegyület 2,3-ditozilátjához. Ezt ezután 1,4-dioxánban 3 M-os NaOMe oldattal kezeltem. A reakció során egy kondenzált oxirángyűrű jött létre a 2,3-as helyzetben. Az anhidrocukrot ezután 2-5 M-os KOH vizes oldatában főztem több órán át. Ez az oxirángyűrű felnyílását eredményezte, mégpedig oly módon, hogy ezáltal a várt idopiranozid-alapú benzálcukorhoz jutottam. Ebből, a korábban bemutatott 3 lépéses makrociklizációval alakítottam ki a koronaétereket^{3,4}.

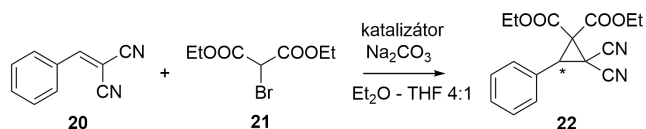
Az α -sorozat esetében is az előbb bemutatott lépéseket alkalmaztam, azzal a különbséggel, hogy az anhidrocukor szintézis során 1,4-dioxán helyett vízmentes dimetil-szulfidot használtam oldószerként, szakirodalmi javaslat alapján⁵.

1.1. Aszimmetrikus fázistranszfer reakciók

Munkám másik részében a fent bemutatott és a kutatócsoportban korábban előállított koronaétereket különféle fázistranszfer modellreakciókban próbáltam ki. Ezek között összesen 2 folyadék-folyadék és 6 szilárd-folyadék kétfázisú modellreakció szerepelt³.

Az **1-4**, dietil-csoportokkal ellátott makrociklusokat két folyadék-folyadék és három szilárd-folyadék reakcióban

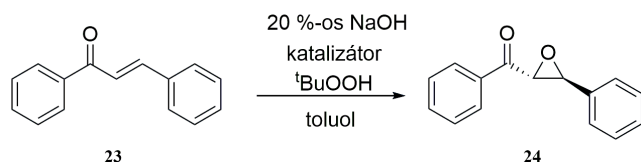
vizsgáltam, ezen kívül hasonló szerkezetű, de 4-es és 6-os helyzetű védőcsoportjában különböző koronaéterekkel hasonlítottam össze. Az új koronaéterek jelenlétében általában kisebb volt az elérhető enantioszelektivitás, azonban a szilárd-folyadék reakciók közül a **20** szubsztát ciklopropanálása 99%-os enantiomerfelesleg (ee) keletkezésével zajlott a **2** koronaéter jelenlétében (5. ábra). Ez jobb volt, mint a referencia makrociklussal kapott eredmény (70% ee).



5. Ábra. Benzilidénmalonitril ciklopropanálása dietil-brómmalonáttal

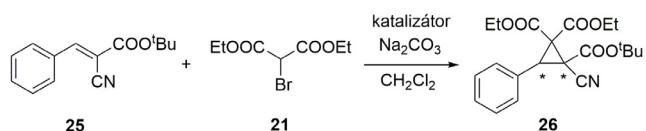
A heterociklusos oldalkarral ellátott koronaéterek közül hatféle makrociklust teszteltem összesen két folyadék-folyadék és három szilárd-folyadék reakcióban. A reakciókban változatos eredmények születtek, több tényező – az oldallánc hosszúsága, a heteroatom fajtája – is erőteljesen befolyásolta az elérhető hozamot és szelektivitást. A legjobb eredményeket a **8** és a **9** katalizátorokkal értem el egy korábban általunk még nem vizsgált reakcióban, 2-ciano-3-fenil-akrilsav-etilészter (**27**) és dietil-brómmalonát (**21**) reakciójában (83, illetve 84% ee)³ (8. ábra).

A **14** valinból szintetizált koronaétert ötfajta modellreakcióban vizsgáltam. Mind az öt modellreakcióban alacsonyabbak voltak a mért enantiomerfelesleg-értékek, mint a szénhidrátalapú makrociklusokkal végzett reakciók során. A legjobb eredményt a **23** epoxidálásában mértem, ami 62%-nak adódott³ (6. ábra).



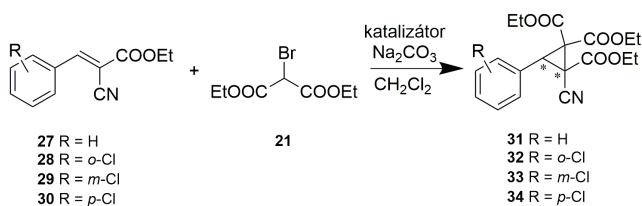
6. Ábra. *trans*-Kalkon epoxidálása szilárd-folyadék fázistranszfer körülmények között

Munkám során a korábban említett 2-ciano-3-fenil-akrilsav-etilészter (**27**) és dietil-brómmalonát (**21**) között végbe menő ciklopropanálási reakciót mélyebben is tanulmányoztam. A kísérletek során csoportunkban korábban előállított tízféle katalizátor hatását, valamint a reakció szelektivitásának oldószerfüggését, illetve a reakció robusztusságát is vizsgáltam, az aromás gyűrűn változatosan helyettesített származékok alkalmazásával. A reakciók során elért legnagyobb enantiomerfelesleg 89%-nak adódott a **26** ciklopropan-származék esetén⁶ (7. ábra).



7. Ábra. Helyettesített akrilsavészterek ciklopropanálása

Az időzalapú makrociklusokat (**15-17**, **18**, **19**) kétféle folyadék-folyadék és ötféle szilárd-folyadék reakcióban vizsgáltam. Ezek közül a reakciók közül a legnagyobb enantiomerfelesleget a **23** enon epoxidálásában mértem, ami 81%-nak adódott (6. ábra). Kutatásom során az aromás gyűrűn szubsztituált vegyületekkel is végeztem kísérleteket 2-arilidén-indán-1,3-dionok³ és 2-ciano-3-aril-akrilsav-észterek (**28-30**) dietil-brómmalonáttal (**21**) végzett ciklopropanálásában, hogy a gyűrű szubsztituenseinek hatását vizsgáljam (8. ábra). Ebben az esetben a **29 meta**-klórszármazékkal ment végbe legszelektívebben a ciklopropanálás, ahol a mért enantiomerfelesleg 64% volt. Ez jobb eredmény volt, mint a nem szubsztituált vegyület (**27**) esetében mért érték (55% ee)⁴.



8. Ábra. Helyettesített akrilsavészterek ciklopropanálása

2.2. Komplexképzéses kísérletek

Kutatócsoportunkban eddig főként szervesen alkálifém-sók komplexálására alkalmaztak szénhidrátalapú monoaza-koronaétereket, hogy enantioszelektív szintéziseket hajthassanak végre segítségükkel. A komplexképzési sajátságok feltérképezésére tíz glükózalapú lariat éter és négy vízmentes, d-mezőbeli fémsók - kobalt(II)-, réz(II)-, palládium(II)- és nikkel(II)-klorid reakcióját vizsgáltam diklórmétánban. A kísérletek során kiderült, hogy a vizsgált makrociklusok réz(II)-klorid komplexálására a legalkalmasabbak. Ezután szerettem volna rézkatalizált, aszimmetrikus fázistranszfer reakciókat végrehajtani az új komplex vegyületek jelenlétében, azonban a vizsgált reakciók sikertelenek voltak³.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Rapi Zsoltnak a mérhetetlen mennyiségű segítségért, útmutatásért, amit a doktori képzés alatt kaptam, illetve a lehetőségért, hogy munkámat az általa vezetett kutatócsoportban végezhettem. Hálával tartozom konzulensemnek, Dr. Bakó Péternek is, a tőle kapott tanácsokért és hogy figyelemmel kísérte munkámat.

Jelentős köszönet illeti még Dr. Bagi Pétert, Dr. Mátravölgyi Bélát és Ujj Dórát a királis HPLC mérésekben nyújtott óriási segítségért, ami nélkülözhetetlen volt a disszertációban bemutatott eredmények létrejöttéhez.

Hivatkozások

1. Rapi, Zs.; Nemcsok, T.; Bagi, P.; Keglevich, Gy.; Bakó, P. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3993-4004.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.06.020>
2. Rapi, Zs.; Grün, A.; Keglevich, Gy.; Stirling, A.; Bakó, P. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 7856-7865.
<https://doi.org/10.1039/C6NJ02030E>
3. Orbán, I. Ph. D. Dissertation, Budapest University of Technology and Economics, 2024.
<http://hdl.handle.net/10890/58649>
4. Orbán, I.; Ujj, D.; Mátravölgyi, B.; Holczbauer, T.; Rapi, Zs. *Symmetry* **2023**, *15*, 1714-1737.
<https://doi.org/10.3390/sym15091714>
5. Frahn, J.L. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1021-1024.
<https://doi.org/10.1071/CH9801021>
6. Orbán, I.; Varga, B.; Bagi, P.; Holczbauer, T.; Rapi, Zs. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200112.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202200112>

Synthesis of carbohydrate-based crown ethers and their applications in asymmetric reactions

The aim of my PhD research was to synthesize new chiral mon-oaza-crown ethers and to apply them as enantioselective catalysts in asymmetric phase-transfer reactions. Additionally, I aimed to investigate the complexation properties of previously synthesized carbohydrate-based azacrown ethers. During the research, I synthesized a total of 19 new chiral crown ethers, most of which are carbohydrate-based macrocycles. In one case, I used an amino acid as the starting material.

Starting from D-glucose, 13 new macrocycles were synthesized. Four of these contain ethyl groups at the positions 4 and 6 of the glucose moiety, while possessing different side arms. The other nine compounds are lariat ethers whose side chains contain one or two heteroatoms in the form of a heterocycle. These were prepared by reacting the appropriate primary amines with diiodo podants, in a macrocyclization reaction. Most of the primary amines required for ring closure were prepared by myself, using two different methods. The macrocycles with diethyl groups were tested in five different asymmetric phase-transfer reactions, and they were compared with structurally similar crown ethers with different protective groups at the 4th and 6th positions. In the presence of the new crown ethers, the enantiomeric excess (ee) produced was generally lower, but in the two-phase solid-liquid cyclopropanation of 2-benzylidenemalononitrile, 99% ee was achieved with one of the new crown ethers. This was better than the result obtained with the reference macrocycle (70% ee). In addition, I conducted experiments in the field of a previously unknown MIRC-type reaction in our research group. This reaction involved the cyclopropanation between 2-cyano-3-phenylacrylic acid ethyl ester and diethyl bromomalonate. During these experiments, the effects of ten different catalysts previously synthesized by our group were examined, as well as the solvent dependence of the enantioselectivity and the reaction's robustness, using derivatives with various substitutions on the aromatic ring. The highest

enantiomeric excess achieved during these reactions was 89%, in the synthesis of one of the new cyclopropane derivatives. Six different macrocycles from the glucose-based crown ethers with heterocyclic side chains were tested in a total of five different two-phase asymmetric reactions. The results were varied, with several factors – the length of the side chain and the type of heteroatom – influencing the yield and selectivity obtained. The best result was measured in the reaction of 2-cyano-3-phenylacrylic acid ethyl ester and diethyl bromomalonate (84% ee).

Starting from L-valine, a chiral crown ether containing only one center of asymmetry was synthesized. With this crown ether, I investigated the relationship between the number of centers of asymmetry in the catalyst and the degree of induced asymmetric induction. The macrocycle was tested in five model reactions, and the best result was obtained in the epoxidation of trans-chalcone, yielding 62%.

During my research, 5 new D-idose-based lariat ethers were also synthesized, which differed in the spatial arrangement of the substituent at the anomeric position and in their side chains. I tested the new idose-based macrocycles in seven different phase-transfer reactions. Among these, the highest enantiomeric excess was measured in the epoxidation of trans-chalcone, yielding 81%.

Previously in our research group, carbohydrate-based mon-oaza-crown ethers have primarily been used for complexing inorganic alkali metal salts to facilitate enantioselective syntheses. To further explore their complexation properties, I investigated the reactions of ten glucose-based lariat ethers and four anhydrous transition metal salts – cobalt(II), copper(II), palladium(II), and nickel(II) chloride – in dichloromethane. The experiments revealed that the macrocycles tested were most suitable for complexing copper(II) chloride.

In situ BOC védőcsoport kialakítása szilícium-karbid nanorészecskéken

CZENE Szabolcs,^{a,*} JEGENYÉS Nikoletta,^b ROHONCZY János,^c BEKE Dávid,^{b,d} és GALI Ádám^{b,e,f}

^aÓbudai Egyetem, Anyagtudományok és Technológiák Doktori Iskola, Népszínház utca 8., 1081, Budapest, Magyarország

^bHUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpont, Szilárdtestfizikai és Optikai Intézet, Konkoly-Thege Miklós út 29-33., 1121 Budapest, Postafiók 49., 1525, Budapest, Magyarország

^cEötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Szervetlen Kémiai Tanszék, Pázmány Péter sétány 1., 1117 Budapest, Magyarország

^dÓbudai Egyetem, Kandó Kálmán Villamosmérnöki Kar, Bécsi út 94-96., 1081, Budapest, Magyarország

^eBudapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Intézet, Atomfizika Tanszék, Műegyetem rakpart 3., 1111 Budapest, Magyarország

^fMTA-WFK „Lendület” Félvezető Nanoszerkezetek Kutatócsoport, Postafiók 49., 1525, Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A szilícium-karbid (SiC) jól ismert szervetlen vegyület, széles indirekt tiltottsávval. Az anyag polimorfizmust mutat és több mint 200 kristálmódosulatát azonosították^{1,2}. Ezek közül a leggyakoribb a hexagonális és a köbös kristályrácsú módosulata. Előállítására számos módszerrel lehetséges, mint pl. kémiai gőzfázisú leválasztás alkalmazásával (CVD), illetve olyan eljárással amikor elemeiből állítják elő a kristályt magas hőmérsékleten (self propagating high-temperature synthesis; rövidítve SHS)^{2,3}. A SiC rendkívül nagy fizikai és kémiai inertségének, biokompatibilitásának köszönhetően egyre nagyobb figyelmet kap anyagtudományi kutatásokban. Ígéretes anyagnak bizonyul a bioszenzorika terén is, de a kvantumtechnológiában is egyre nagyobb szerepet kap. A rácsban olyan hibahelyeket lehet formálni, amelyeket kvantumbitként lehet hasznosítani⁴. A fluoreszkáló SiC nanorészecskéket szenzorként is használják, ahol méretükből adódóan néhány nanométeres felbontással képesek jellemezni egy anyagot⁵. Azok a SiC nanokristályok, amelyeknek az optikai jelei a felületi funkciók csoportok átmeneteiből származnak 320-360 nm hullámhosszúságú gerjesztés esetén 430-450 nm tartományban emittálnak vizes közegben. A csoportunk által előállított nanorészecskékről már korábban kimutatták, hogy kétfotonos gerjesztéssel *in vitro* markerek lehetnek⁶. Ugyanakkor bizonyos, a nanokristályba beépült ponthibák is fluoreszkálnak, amelyeket emiatt színcentrumoknak⁷ is neveznek. Eredetileg ezt a kifejezést az átlátszó kristályokat „megszínező” fluoreszkáló centrumokra használták, de azóta ezt kiterjesztették az ultraibolya és infravörös tartományban világító centrumokra is, mint pl. az ún. divakancia a SiC-ban⁷.

A részecskék előállítása és egyben funkcionálizálása erősen savas, oxidatív közegben történik (cc. HF/HNO₃ 1:3), így funkciócsoportokban gazdag (pl. -COOH, -OH, -CHO) felület képződik⁸. Ezek a nanorészecskék már önmagukban is alkalmasak arra, hogy biomolekulákat kapcsoljanak

hozzájuk. Az így létrejövő konjugátum C terminális lesz. N terminális származékok szintézisét az irodalomban -NH₂ csoportot tartalmazó vegyületek kapcsolásával végezték^{9,10}. Mindkét terminálás esetében kimutatták már, hogy a funkcionáliszt részecskék nem mérgezőek⁹.

2. Szilícium-karbid nanokristályok kutatása

A Félvezető Nanoszerkezetek „Lendület” Kutatócsoportban már hosszú évek óta foglalkoznak nanorészecskék előállításával és felület módosításával^{9,11,12}.

Doktori témám részeként az SiC nanorészecskék amino funkcionálizálását tűztük ki célul. Az irodalomban elsőként SiC nanorészecskéken kivitelezve a Hofmann-degradációt sikerült előállítanunk közvetlenül a felülethez kapcsolódó amino-csoportokat¹³. Ezzel lehetőség nyílt arra, hogy fluoreszcens anyagot kapcsoljunk egy peptidhez, ami így N-terminálisként eltérő receptorokhoz kötődhet a szervezetben. Az amino terminált felületnek a fluoreszcenciára nézve kioltó hatása van^{5,13}. Peptidkapcsolás után viszont a kialakult amidkötéses rendszerben a fluoreszcencia visszatér a kiindulási SiC nanorészecskékhez¹³ hasonló gerjesztési és emissziós maximummal.

Az amino terminált SiC nanorészecskék optikai tulajdonságai mellett azt is fontos megjegyezni, hogy a szabad -NH₂ csoport nem stabil, levegőn állva lassan oxidálódik, illetve oxidálószerekkel -NO₂ csoporttá¹⁴ alakul át. Ebben a cikkben bemutatom azt, hogy az amino terminált SiC nanorészecskék felületének stabilitása érdekében úgy módosítottam a Hofmann degradáció lépéseit, hogy *in situ* BOC (terc-butiloxi-karbonil) védőcsoportot alakítsak ki az SiC nanorészecskék felületén. A módosítás legfontosabb jellemzője az, hogy a védőcsoportot N-brómszukcinimid (NBS) felhasználásával hoztam létre, aminek nagy előnye, hogy könnyebben kezelhető, mint az elemi bróm¹⁵. A védett

* Főszerező. Czene Szabolcs Tel.: +36 1 392 2222 1326 mellék; e-mail: czene.szabolcs@wigner.hun-ren.hu.

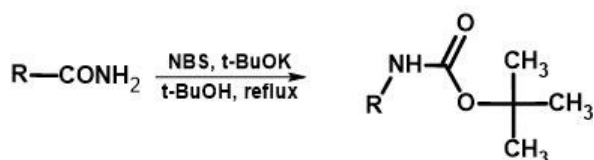
$-\text{NH}_2$ származék így szilárd állapotban is tárolható, és sav hatására a védőcsoport könnyen eltávolítható. Az így kialakított SiC nanorészecskék jól fluoreszkálnak és biomarkerként közvetlenül használhatóak.

3. Előállítás

Az NBS, t-BuOK és SiC mennyisége az első táblázatban látható. Első lépésként SiC-ot vizes közegből pároltuk be. A száraz mintát 20 ml SOCl_2 -ben szuszpendáltuk újra 50°C ultrahangos fürdőben (1 óra 80 kHz-en és 2 óra 37 kHz-en). Az SOCl_2 -t 3 óra után vákuumban 40°C-on eltávolítottuk. A száraz anyaghoz NH_3 dioxános oldatát adtuk (20 ml, 0,25 M). Az amidálás azonos időtartamban és hőmérsékleten történt újraszuszpendálás közben. Az NH_3 /dioxán elegyet vákuumban 50°C-on eltávolítottuk. A módosított Hofmann-degradációhoz 20 ml t-BuOH-ban ultrahangos fürdőben szuszpendáltuk az amid intermediert. Az elegyhez reflux közben első részletben N-bróm-szukcinimidet (NBS) és t-BuOK-t adtunk (1,6 M). Kettő óra refluxoltatás után újabb adag NBS-t adtunk hozzá és még 30 percig refluxoltattuk az elegyet. Ezután a fűtést kikapcsoltuk és a fürdőben keveredve hagytuk kihűlni az elegyet. A lejátszódó reakció egyenlete az 1. ábrán látható.

1. táblázat. A reakciókhoz felhasznált reaktánsok mennyiségei

	SiC (mg)	NBS (mg)	t-BuOK (ml)
A	15	100	9
B	18	100	6
C	54	50	5



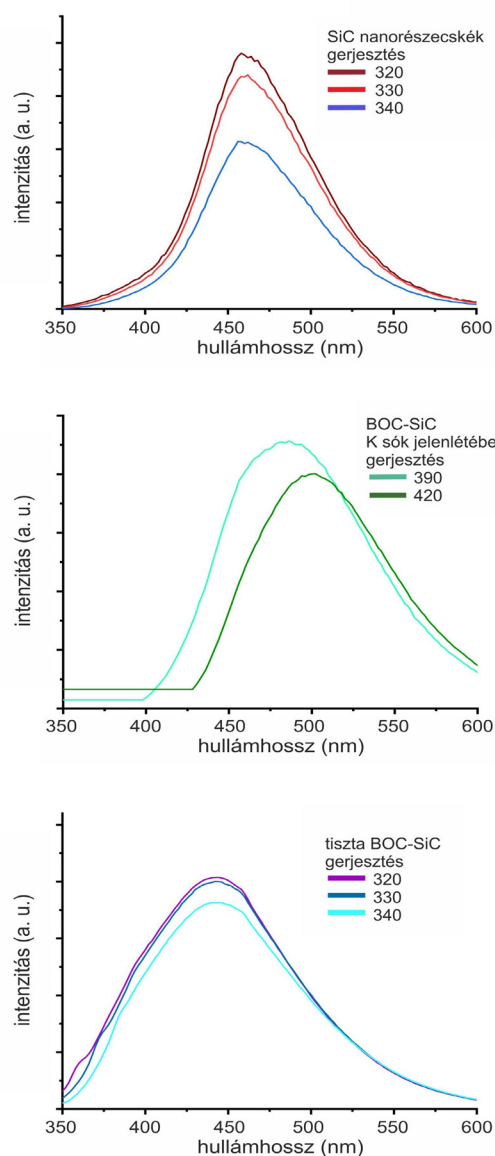
1. ábra. A módosított Hofmann-degradáció

A t-BuOK feleslegét 10 ml vízzel elhidrolizáltuk. Az elegy pH-ját ezután cc. HBF_4 -el hatosra állítottuk be. A kivált csapadékot centrifugálással eltávolítottuk (7000 rpm, 10 perc). Az átlátszó, halvány-barnás elegyet méretkizárásos oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Állófázisként Sephadex gélt (Merk KGaA, Darmstadt, Germany—Cytiva G-25), eluensként vizet használtunk. Az A, B eljárásban a töltet magassága 5,5 cm, átmérője 1,4 cm, C reakcióban a magasság 15 cm és átmérője 3 cm volt. Kromatográfia előtt az elegy brómtartalmát ammónia oldattal semmisítettük meg.

4. Eredmények

Az általunk előállított SiC nanorészecskék kisebb méretűek, átlagosan 2-4 nm nagyságúak. Ezek 320-330 nm hullámhosszúságú gerjesztésnél 440-450 nm-nél található emissziós maximummal rendelkeznek^{8,13}. Ez az optikai tulajdonság alkalmas a terméket és mellékterméket tartalmazó frakciók megkülönböztetésére kromatográfia után.

Méretkizárás folytán a nagyméretű és felületmódosított, apolárisabb nanorészecskék a korábbi frakciókban találhatók, míg a polárisabb és kisebb részecskék a későbbiben. Ennek egy érdekes bizonyítéka, hogy a pH 6-os elegy tisztítás utáni későbbi frakcióiban a pH 8-ra nőtt. Ez azzal magyarázható, hogy az óvatos savanyítás hatására a BOC csoport egy része eltávozott, és $-\text{NH}_2$ csoportok keletkeztek a felületen. A folyamat során azonban meglepő jelenséget figyeltünk meg: a fotolumineszcencia (PL) spektrumban a gerjesztés és emisszió maximuma jelentős vöröseltolódást mutatott. A gerjesztési maximum 390 nm-re, az emissziós maximum 487 nm-re tolódott, de 420 nm-es hullámhosszúságú fénnyel gerjesztve 502 nm-en is jelentős emissziót tapasztaltunk. A részecskék optikai tulajdonságait bemutató spektrumok a 2. ábrán láthatók. A B reakcióban alkalmazott mennyiségekkel tapasztaltuk a legnagyobb mértékű eltolódást.

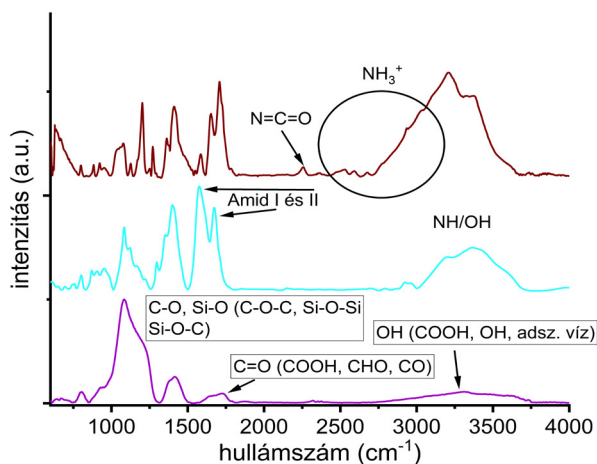


2. ábra. A kiindulási SiC, BOC-SiC KBF_4 -el és a tiszta BOC-SiC minták PL spektruma

Mivel egy kromatográfiás oszlop kapacitása véges, egy bizonyos mennyiség felett az elválasztás hatékonysága csökken. Feltételezhető volt, hogy a savanyítás során keletkezett KBF_4 egyes frakciókban együtt eluálódott a SiC-dal. A só jelenlétét EDS spektroszkópiás elemanalízissel mutattuk ki. A KBF_4 -ről már korábban igazolták, hogy a Fermi-szint és a vegyértéksáv közti energiakülönbséget csökkenti¹⁶. A sók és lehetséges melléktermékek mennyiségének meghatározása, illetve hatásuk pontos ismerete az optikai tulajdonságra további vizsgálatokat részét képezik.

Miután láttuk, hogy a melléktermékektől az elválasztás nem volt tökéletes, megismételtük a kísérletet nagyobb mennyiségű SiC-t és nagyobb méretű oszlopot használva. A frakciókat UV-VIS spektrumok felvételével is ellenőriztük. Azokat a frakciókat, ahol NBS jelét nem láttuk, azokat egyesítettük, és első lépésként IR spektrumok (3. ábra) felvételével vizsgáltuk a felületmódosítás sikerét.

Szerkezetvizsgálat szempontjából fontos tényező, hogy a funkciós csoportok pontos helyzete nem ismert a felületen, csak jelenlétükre adnak bizonyítékot a mérések. Emiatt az IR és NMR spektrumok elemzése jóval nehezebb, mint szokásos szerves vegyületeket tartalmazó mintákon.

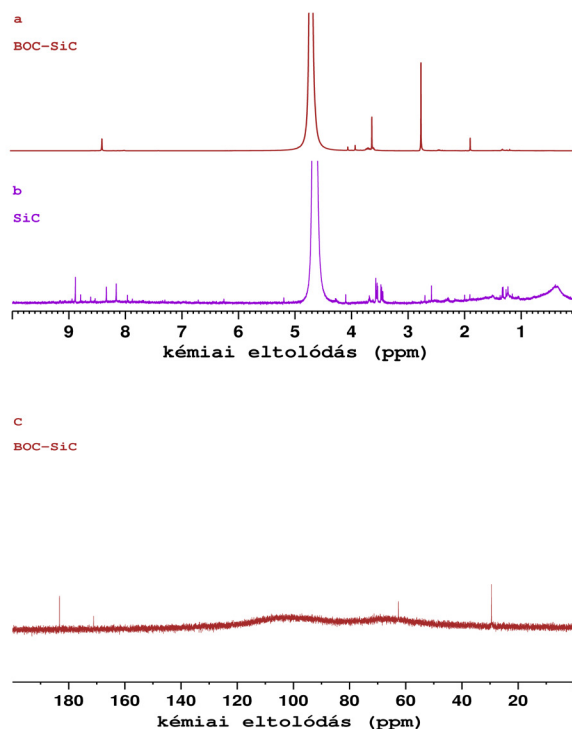


3. ábra. A kiindulási SiC (lila), BOC-SiC (türkizkék) és savkezelte BOC-SiC (barna) IR spektruma

Kvalitatív elemzéssel megállapítható, hogy a kritikus, sztérikusan gátolt átrendeződési folyamat megtörtént. A BOC-SiC származék spektrumában a 3370 és 3190 cm^{-1} -nél látható sávok szekunder amid NH vegyértékrezgéséhez társíthatók, ami azt sugallja, hogy a felületen található olyan csoportok, ahol asszociáltabb formában van jelen a szekunder NH. Amidok esetében szerkezet azonosításra az Amid I és II-nek nevezett sávok jellemzőek. Mindkettő jól látható 1672 és 1575 cm^{-1} -nél. Mint ismert, a BOC védőcsoport sav hatására lehasítható, így további bizonyítékként 1 M HCl oldatot adtunk feleslegben az elegyhez. A savfelesleg hatására a védőcsoport hasítás után keletkező aminocsoportok protonálódnak, ami lényeges változást jelent a szerkezetben. Az NH_3^+ csoportokra jellemző, hogy 2500 cm^{-1} -től fölfelé több csúcsból álló fűrészfogakra emlékeztető sávrendszer jön létre. Ez jól megfigyelhető a savkezelte

mintában. A legintenzívebb sáv (3207 cm^{-1}) bal oldalán több túske jelenik meg. Meg kell jegyezni, hogy nanorészecskéket ajánlatosabb vákuumban mérni, mivel a túl sok adszorbeált vízből származó H kötés rendszer jelentősen torzíthatja a sávok helyzetét, illetve átfedést okozhat¹⁷. Látható, hogy a hasítás utáni hidrolízis nem volt teljes mértékű, mivel az izocianátokra jellemző sáv megjelent 2251 cm^{-1} -nél. Az izocianát forma a Hofmann degradáció során keletkező intermedierek között van jelen¹⁸. Szembetűnő még az 1707 cm^{-1} -nél megjelenő nagy C=O vegyértékrezgés. Mivel ez nem található a BOC származékban, így az nem jelentkezik a NBS feleslegből. Az izocianátok után vizes közegben COOH csoportok alakulnak ki a felületen. Karbonsav dimereiben a C=O csoport vegyértékrezgésére jellemző 1707 cm^{-1} csúcs tűnik fel¹⁹.

További szerkezetvizsgálat céljából NMR spektroszkópiát alkalmaztunk. Azok a csoportok, amelyek jelei IR-ben átfedhetnek, pl. OH, NH_2 , COOH, az NMR spektrumban más tartományban detektálhatók. Emellett BOC védőcsoport esetén az NH_2 helyett CH_3 protonok detektálása jóval könnyebb, hiszen nincs H-D csere az NH_2 és D_2O között^{20,21}. A mintákon felvett ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok a 4. ábrán láthatóak. Megjegyezzük, hogy a SiC származékok mérésére az NMR spektroszkópia korlátozottan alkalmas. Oldat NMR vizsgálatokhoz megfelelő töménységű mintát nem lehet készíteni, mivel már 3 mg/ml esetén is a SiC nanorészecskék gyorsan aggregálnak és kiülepednek, ezért korrelációs spektrumok felvétele nehézkes a minta kis koncentrációja miatt. Ezt a ^{13}C spektrum szemlélteti, amely több mint 43.000 felvételtől készült.



4. ábra. Kémiai eltolódások. a) A BOC-SiC (barna) és b) a kiindulási SiC (lila) ^1H -NMR, illetve c) a BOC-SiC ^{13}C -NMR spektruma

Mivel a csoportok pontos térbeli helyzetét nem ismerjük, azért bizonyossággal a metilcsoportok beépülését állapíthatjuk meg. A kiindulási SiC nanokristályokhoz képest új jel jelent meg 1,8 ppm-nél, ami a BOC csoportból származhat. Az ennek megfelelő jel a C spektrumban 29,5 ppm-nél látható. A védőcsoport kvaterner szénatomjának 62,6 ppm-nél található NMR csúcsa igazolja, hogy BOC csoport kialakítása sikeres volt.

5. Kísérleti rész

A reakcióhoz szükséges t-BuOK-ot fém kálium és t-BuOH reakciójával, valamint a HBF₄-et HF és bórsav feleslegével állítottuk elő. Az IR mérésekhez Si lapon szárítottuk be a mintákat. A spektrumokat nitrogén áramban mértük (Bruker Tensor 37 FTIR). Az optikai mérések közül az UV spektrumokat Agilent Cary 4000, a PL éréseket Horiba Jobin-Yvon NanoLog FL3-2iHR spektrométeren (450 W Xe lámpa, iHR-320 monokromátor, R928 fotosokszorozó cső). Az NMR spektrumokat a Bruker Avance Neo spectrometer (400 MHz) készülékkel mértük D₂O-ban.

6. Összefoglalás

Korábbi kutatásaink folytatásaként szeretnénk volna megoldani azt a problémát, hogy a szabad aminos csoportok levegőn nem stabilak a biológiai jelzőrendszernek fejlesztett SiC nanorészecskék felületén. Ennek megoldásaként módosított Hofmann-degradáció módszert alkalmaztunk, amellyel BOC védőcsoportokat terveztünk létrehozni. A reakció sikerét IR és NMR mérésekkel támasztottuk alá. PL spektroszkópiás mérésekkel igazoltuk, hogy az amino terminált SiC nanorészecskékre jellemző kioltás nem jelentkezik a BOC védőcsoportokkal fedett SiC nanorészecskéken. A fentiek alapján az így módosított SiC nanorészecskék fluoreszkáló biológiai jelzőrendszerként hasznosíthatóak *in vivo* alkalmazásokban.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás az MTA Bolyai János Ösztöndíj, UNKP-21 Új Nemzeti Kiválósági Program, a Kvantuminformatika Nemzeti Laboratórium keretében a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (NKFIH) 2022-2.1.1-NL-2022-00004 számú támogatásával valósult meg. A jelen cikkben közölt és a részben az ELTE-n végzett kutatást az NKFIH Alap (TKP2021) támogatta, az NKFIH által kiadott támaszoklevél alapján. A Wigner Fizikai Kutatóközpontban folyó kutatást az MTA infrastruktúrája támogatta.

Hivatkozások

1. Abderrazak, H.; Hmida, E. S. B. H.; Abderrazak, H.; Hmida, E. S. B. H. *Properties and Applications of Silicon Carbide*; IntechOpen, 2011.
<https://doi.org/10.5772/15736>
2. Greenwood, N. N. *Az Elemek Kémiaja*; Nemz. Tankvk.; Budapest, 2004; p 31834.
3. Gerhardt, R.; Mukasyan, A. S. *Properties and Applications of Silicon Carbide*; IntechOpen, 2011.
<https://doi.org/10.5772/615>
4. Gali A. *Fizikai Szemle* **2017**, No. 67, 157–162.
5. Dravecz, G.; Jánosi, T. Z.; Beke, D.; Major, D. Á.; Károlyházy, G.; Erostyák, J.; Kamarás, K.; Gali, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20 (19), 13419–13429.
<https://doi.org/10.1039/C8CP02144A>
6. Beke, D.; Szekrényes, Z.; Pálfi, D.; Róna, G.; Balogh, I.; Maák, P. A.; Katona, G.; Czígány, Z.; Kamarás, K.; Rózsa, B.; Buday, L.; Vértessy, B.; Gali, A. *J. Mater. Res.* **2013**, 28 (2), 205–209.
<https://doi.org/10.1557/jmr.2012.296>
7. Beke, D.; Valenta, J.; Károlyházy, G.; Lenk, S.; Czígány, Z.; Márkus, B. G.; Kamarás, K.; Simon, F.; Gali, A. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, 11 (5), 1675–1681.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c00052>
8. Beke, D.; Szekrényes, Z.; Balogh, I.; Czígány, Z.; Kamarás, K.; Gali, A. *J. Mater. Res.* **2013**, 28, 44.
<https://doi.org/10.1557/jmr.2012.223>
9. Bélinová, T.; Machová, I.; Beke, D.; Fučíková, A.; Gali, A.; Humlová, Z.; Valenta, J.; Hubálek Kalbáčová, M. *Nanomaterials* **2020**, 10 (3), 573.
<https://doi.org/10.3390/nano10030573>
10. Schoell, S. J.; Sachsenhauser, M.; Oliveros, A.; Howgate, J.; Stutzmann, M.; Brandt, M. S.; Frewin, C. L.; Sadow, S. E.; Sharp, I. D. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, 5 (4), 1393–1399.
<https://doi.org/10.1021/am302786n>
11. Beke, D.; Szekrényes, Z.; Balogh, I.; Veres, M.; Fazakas, E.; Varga, L. K.; Kamarás, K.; Czígány, Z.; Gali, A. *Appl. Phys. Lett.* **2011**, 99, 213108.
<https://doi.org/10.1063/1.3663220>
12. Beke, D.; Jánosi, T. Z.; Somogyi, B.; Major, D. Á.; Szekrényes, Z.; Erostyák, J.; Kamarás, K.; Gali, A. *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120 (1), 685–691.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b09503>
13. Czene, S.; Jegenyes, N.; Krafcsik, O.; Lenk, S.; Czígány, Z.; Bortel, G.; Kamarás, K.; Rohonczy, J.; Beke, D.; Gali, A. *Nanomaterials* **2023**, 13 (13), 1953.
<https://doi.org/10.3390/nano13131953>
14. Reddy, K. R.; Maheswari, C. U.; Venkateshwar, M.; Kantam, M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (1–2), 93–96.
<https://doi.org/10.1002/adsc.200800641>
15. Jeffrey W. K., Xicai H., *Org. Synth.* **2002**, 78, 234.
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.078.0234>
16. Wu, Q.; Hu, T.; Liu, C.; Yu, Y.; Hou, H.; Liu, R.; Zhang, M.; Yu, H. *J. Phys. Chem. C* **2022**, 126 (7), 3375–3384.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c00283>
17. Shenderova, O.; Panich, A. M.; Moseenkov, S.; Hens, S. C.; Kuznetsov, V.; Vieth, H.-M. *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115 (39), 19005–19011.
<https://doi.org/10.1021/jp205389m>
18. Aubé, J.; Fehl, C.; Liu, R.; McLeod, M. C.; Motiwala, H. F. 6.15 *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*; Knochel, P., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 598–635.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00623-6>
19. Coates, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
<https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5606>
20. Koukos, P. I.; Bonvin, A. M. J. J. *Mol. Biol.* **2020**, 432 (9), 2861–2881.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.11.009>
21. Sohár, P. *Mágneses Magrezonancia-Spektroszkópia I* 270–275.; Akadémiai Kiadó, 1976.

In Situ Formation of BOC Protecting Groups on Silicon Carbide Nanoparticles

After successfully forming amino groups directly on the surface of SiC nanoparticles, our research interest turned to addressing the instability of free -NH_2 groups in air. From our previous work, we were convinced that peptide coupling remains stable even after more than one year of storage in solution and in a refrigerator. The formation of a protecting group served several purposes. First, storing the material in solid-state form at room temperature is easier than maintaining it in a solution in a refrigerator. Second, the resulting amide bond system confirms that the recovery of the PL signal in the peptide–SiC conjugate can be attributed to the transformation of the amino-terminated SiC. Third, the preparation using N-bromosuccinimide offers milder conditions compared to the original Hofmann degradation. Since the BOC group can be easily removed by acid, the method is also suitable for generating the -NH_2 group. This is confirmed by the fact that, after acidification to $\text{pH} = 6$, we observed a fraction after chromatography where the pH of the mixture was 8. We examined these fractions using UV–VIS spectroscopy, and no signal corresponding to N-bromosuccinimide was observed in the spectra.

Combining the contents of these fractions, we recorded ^1H and ^{13}C NMR spectra of the reaction product C. Precise NMR and IR analysis relies on proper knowledge of the positions of the functional groups. Based on the proton NMR, methyl groups are evident (1.8 ppm), which also correspond to a signal in the carbon spectrum (62.6 ppm). In the IR spectrum, the BOC derivative shows Amide I and II bands (1672 and 1550 cm^{-1}), which disappear after acid treatment, as well as bands characteristic of isocyanates (2251 cm^{-1}) and protonated amino groups (2500–3200 cm^{-1}), confirming both the formation of the protecting group and the presence of intermediates involved in Hofmann degradation following its removal. Indirect confirmation comes from the PL spectrum, which shows that a clearly measurable signal is obtained again in the amide-bonded system. This provides additional evidence for the potential use of SiC as a fluorescent biomarker when coupled to biomolecules. Compared to dye molecules, nanocrystals offer the advantage of having stable fluorescence, making them suitable for such applications.

Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

HÖGYE Fanni^{a*}, ILLYÉS Tünde Zita^a, BAJZA István^b és SZILÁGYI László^a

^aDebreceni Egyetem, Egyetem tér 1. 4032 Debrecen, Magyarország

^bGlycOptim Biotechnológiai Kft., Egyetem tér 1. 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A szénhidrátok, az élő szervezetben ellátó kedvező funkciók mellett szerepet játszanak a betegségekkel kapcsolatos felismerési eseményekben is.¹ A szénhidrátokon keresztül közvetített kölcsönhatások többféle módon történnek. A legtöbbet tanulmányozott rendszerek fehérje-szénhidrát kölcsönhatásokat foglalnak magukban. Ezek a kölcsönhatások elengedhetetlenek a sejtadhézióhoz,² jelátviteli eseményekhez,³ gazda-patogén kölcsönhatásokhoz,⁴ rák kialakulásához.⁵

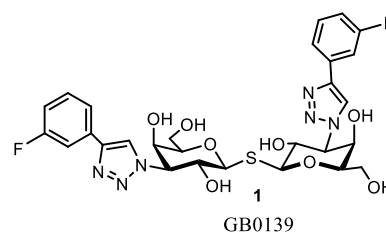
A szénhidrátok olyan kórokozókban is jelen vannak, mint a vírusok, baktériumok, paraziták vagy gombák. Az ilyen entitások felszínén lévő glikánok gyakran az első interfész a gazdasejt felé. Mivel sok vírus sűrű glikánréteggel rendelkezik, a kórokozók elleni küzdelem lehetősége a glikánkötő fehérjék használata.⁶ A glikánokkal kölcsönhatásba lépő entitások közül a lektinek olyan szénhidrátkötő fehérjék, amelyek nagymértékben specifikusak más molekulák részét képező szénhidrát-csoportokra, így bizonyos sejtek agglutinációját vagy glikokonjugátumok és poliszacharidok kicsapódását okozzák. A lektinek gyenge kölcsönhatást alakítanak ki a ligandumokkal, azonban a glikoproteinek és glikolipidek affinitása megnőhet, ha glikoklaszterekbe rendeződnek.^{7,8} A patogén szervezetekből származó lektinek hozzájárulhatnak a baktériumok vagy vírusok toxinjainak termeléséhez, a gazdasejtbe való bejutáshoz vagy az immunválasz elkerüléséhez.

A lektinek családjába tartozik a galektin-3 (*hGal-3*), kiméra típusú galaktóz specifikus lektin, számos biológiai folyamatban vesz részt: sejtadhézió, sejtaktiváció, sejtnövekedés és differenciálódás, sejtciklus és apoptózis. Számos esetben igazolták a Gal-3 érintettségét különböző betegségekben (rák, gyulladásos megbetegedések, fibrózis, szívbetegség).^{9,10} Továbbá ismert, hogy a Gal-3 erősen túlszabályozott például az afrikai álomkórt okozó *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) parazita fertőzés során is.¹¹ A *Pseudomonas Aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) opportunista humán kórokozó, a cisztás fibrózis kialakulásáért felelős. A bakteriális eredetű LecA lektin, virulencia faktor és biofilm elleni gyógyszerek potenciális célpontja. Napjainkban nagy figyelmet

fordítanak a Gal-3 és LecA szénhidrát alapú inhibitorok kifejlesztésére, beleértve a különböző glikokonjugátumokat és glikomimetikumokat.

2. Eredmények

A Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Karának Szerves Kémiai Tanszékén működő HUN-REN-DE Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport számára számos kén és szelén tartalmú szénhidrát-származék szintézisét valósítottuk meg fehérje-ligandum kölcsönhatás vizsgálatok céljából. A szelén atom jelenléte a szénhidrát származékokban kiváló lehetőséget biztosít biomolekulák szerkezeti elemzésére, valamint a lektin-szénhidrát kölcsönhatások tanulmányozására ⁷⁷Se-NMR módszerekkel.¹² A TDG (tiodigalaktózid) nem metabolizálható diszacharid, gyulladás- és rákellenes hatással rendelkezik. A *Galecto Biotech* cég számos kis molekulájú szintetikus gyógyszert állított elő, például a GB0139-t (**1. Ábra**), mely vegyület fontos szerepet játszik az idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) patológias folyamataiban.



1. Ábra. GB0139 (**1**), IPF kezelésére alkalmas TDG származék¹³

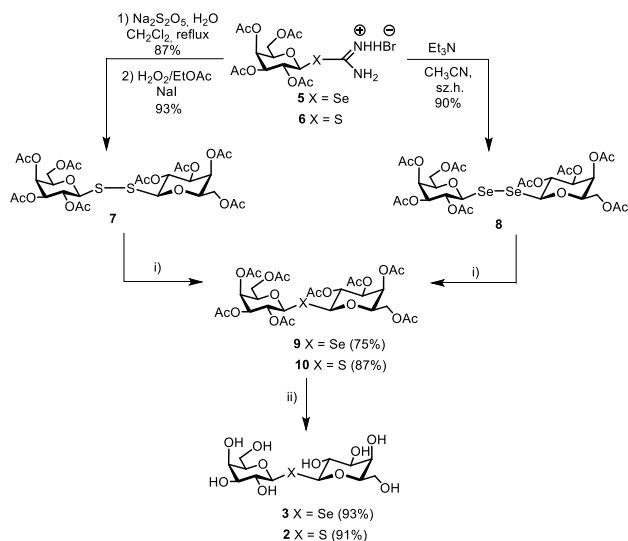
Doktori munkám során célul tűztük ki új, szimmetrikus tio- (TDG) és szelenodigalaktózid (SeDG) származékok szintézisét, melyek a 3,3'-helyzetben *N*-heterociklusos és/vagy homoaromás szubsztituenseket tartalmaznak, mint potenciális *hGal-3* inhibitorok. Potenciális LecA lektin inhibitorokként bivalens szelenogalaktopiranozidok szintetizálását terveztük CuAAC-reakcióval, mely származékokban a központi magok homo- és heteroaromás gyűrűrendszerek. A bivalens szénhidrát-származékok mellett változatos szerkezetű és biológiai aktivitású monovalens aralkil β-d-szenoglikopiranozid-származékok szintézisét is terveztük megvalósítani.

* telefon, email

3. A 3,3'-di-O-aralkil TDG és SeDG származékok

3.1. A 3,3'-di-O-TDG származékok

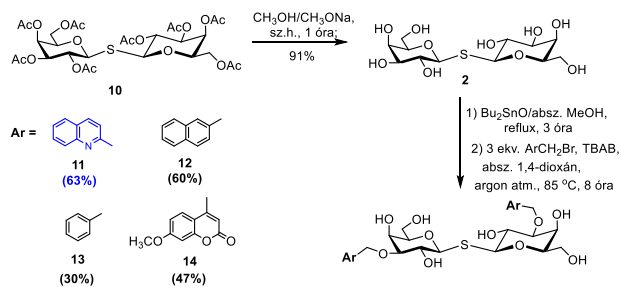
A kiindulási tiodigalaktosid (TDG, **61**) és szelenodigalaktosid (SeDG, **15**) vegyületek előállítására több módszert is teszteltünk, melyek az irodalomból ismertek, azonban vagy alacsony hozammal szintetizáltuk az alapanyagokat, vagy nem volt méretnövelhető a módszer. Végül egy új eljárást dolgoztunk ki, amely során több grammos tételekben (**2. ábra**) állítottuk elő a kiindulási tio- és szeleno-digalaktosid származékokat.¹⁴



2. ábra. TDG **2** és SeDG **3** előállítása: i) NaBH_4 , MeCN, argon atm., sz.h., 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil bromid (**4**) **10** (87%), **9** (75%) ii) MeONa, absz. MeOH **61** (91%), **15** (93%)

Molekuláris dokkolási számításokat végeztek aromás szubsztituenseket tartalmazó TDG származékokkal *h*Gal-3-al történő kölcsönhatás vizsgálat céljából. Az eredmények alapján, új, kinolin tartalmú TDG származékot szintetizáltunk **11**,¹⁵ mely TDG származék kölcsönhatásának vizsgálatát *h*Gal-3 galektinnel kooperációs partnereink ¹H-STD NMR spektroszkópiai módszerrel vizsgálták.¹⁶

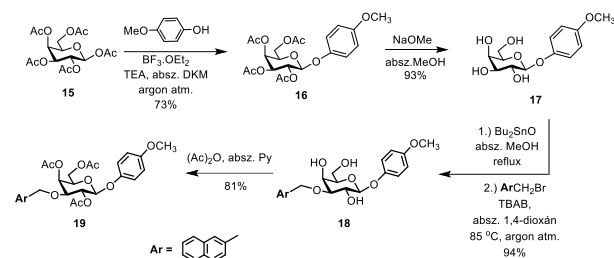
A 3,3'-di-*O*-(kinolin-2-il)metil TDG-származék (**11**, **3. ábra**) szintézisét TDG-ből kiindulva valósítottuk meg az általunk optimalizált reakciókörülmények között. **2**-ből sztannilidén-acetált képeztünk Bu_2SnO -dal, majd az acetált regioszelektíven nyitottuk 3 ekvivalens 2-(brómmetil)-kinolinnal, absz. 1,4-dioxánban, 85 °C-on. A **11** származék *h*Gal-3-hoz való kötődési sajátságának összehasonlítása érdekében három, az irodalomban ismert (naftalin-2-il)-metil **12**, benzil **13** és (7-metoxi-2H-benzopirán-2-on-4-il)-metil **14** származékokat szintén előállítottuk a módosított, optimalizált reakciókörülmények között.¹⁷



3. ábra. A szimmetrikus 3,3'-di-*O*-aralkil TDG származékok előállítása

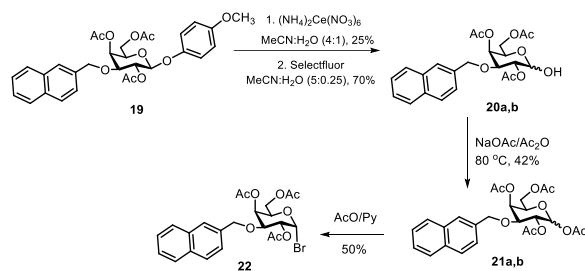
3.2. A 3,3'-di-O-SeDG származékok

Irodalmi módszerekre alapozva a SeDG származékok szintézisét monoszacharid származékból kiindulva (**17**, **4. ábra**) valósítottuk meg.¹⁸



4. ábra. A PMP 3,3'-di-*O*-naftil-2-il-metil- β -D-galaktopiranozil előállítása

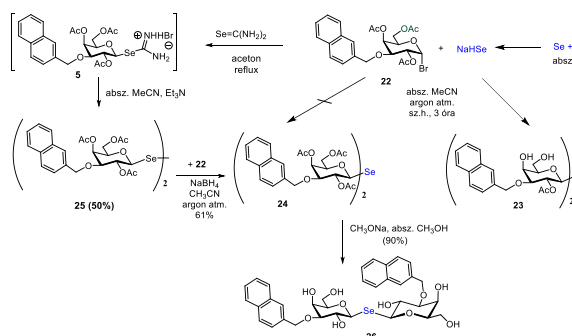
A PMP csoport eltávolítására két módszert teszteltünk. A CAN-tal történő hasítás alacsony hozammal (25%, **4. ábra**) szolgáltatja a **20a,b** anomer keveréket.^{19,20} Az irodalom tanulmányozását követően a PMP csoportot a ²NAP mellől új módszer szerint távolítottuk el, Selectfluor® reagens felhasználásával (70%, **5. ábra**).²¹



5. ábra. A PMP csoport hasítása, a **22** bromid származék előállítása

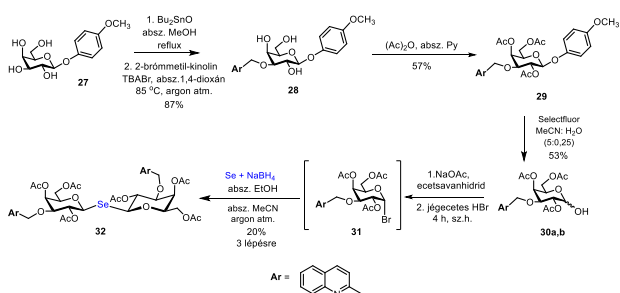
A **20a,b** anomer keverék hidroxil csoportját NaOAc/Ac₂O-elegyével acetileztük, majd a **21a,b** acetátot jégecetes HBr-al reagáltattuk, a **22** bromid származékot közepes hozammal izoláltuk. Elemi szelén és **22** bromid reakciójában redukzív körülmények között, LC-MS mérés alapján a **23** SeDG-származékot állítottuk elő (**6. ábra**).¹⁸ Új módszert dolgoztunk ki a SeDG származék szintézisére. A **22** bromidból jó hozammal állítottuk elő a **5** izoszelenurónium-sót, amelyet Et₃N-al reagáltatva közepes hozammal izoláltuk a szimmetrikus **25** diszelenidet. A TDG-peracetát előállításánál alkalmazott redukzív körülmények között a **22**

bromid és a **25** diszelenid reakciója jó hozammal (61%, **6. ábra**) eredményezte **24** SeDG származékot, melyet Zemlén-körülmények között dezacetilezve nyertük a **26** végterméket.¹⁴



6. ábra. A **26** szimmetrikus SeDG származék szintézise

További SeDG származék szintéziséhez PMP 3,3'-di-*O*-aralkil-2,4,6-tri-*O*-acetyl-β-*D*-galaktopiranozid származékot állítottunk elő. (**28**, **7. ábra**).



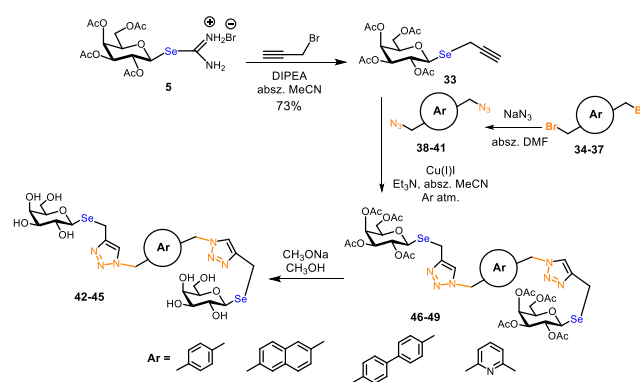
7. ábra. **32** SeDG acetát szintézise

A **32** védett kinolin-származékot 20%-os összhozammal állítottuk elő **30a,b** anomer keverékből kiindulva szelén por felhasználásával (**7. ábra**).¹⁸

Egy fontos szintetikus szénhidrát kémiai eredmény, mely szerint a PMP csoport szelektíven eltávolítható Selectfluor® reagenssel a kinolin-2-ilmetil és a ²NAP csoportok mellől.

3.3. A Bivalens aralkil-1,2,3-triazol-4-il-metil-szeleno-β-*D*-galaktopiranozidok szintézise

CuAAC reakcióval, új típusú szelenogalaktozidokat állítottunk elő, mely származékokban a központi "távartó" egység egy homo- és heteroaromás gyűrű. A homo- és heteroaromás dimetil-diazidokat a megfelelő bromidokból szintetizáltuk absz. DMF-ben szobahőmérsékleten jó hozammal. A fluoreszcens dibromobimán NaN₃-mal és TMSA-val diaziddá történő átalakítása sikertelen volt. A **5** izoszenourónium sót propargil-bromiddal száraz CH₃CN-ben reagáltatva jó hozammal kaptuk a prop-2-in-1-il-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-szelenogalaktopiranozidot (**33**, **8. ábra**).²²



8. ábra. Aromás diazidometil származékok CuAAC reakciója prop-2-in-1-il-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-szelenogalaktopiranoziddal

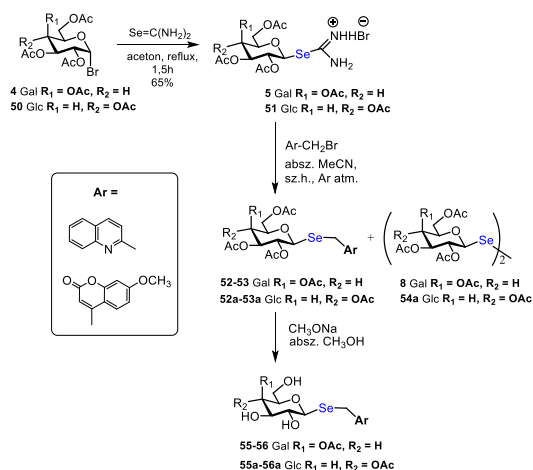
A **38-41** aromás diazidometil-származékokat a **33** propargil-származékkal reagáltattuk Cu(I)-katalizátor jelenlétében, absz. CH₃CN-ben, inert atmoszférában; az új védett bivalens vegyületeket jó hozamokkal nyertük, Zemlén körülmények között dezacetileztük a védőcsoportokat (**1. táblázat**).

Aralkil 1,2,3-triazolil-4-il-metil-szeleno-β- <i>D</i> -galaktopiranozidok	Ar	Izolált hozam (%)	R
 R = Ac, 46-49 R = H, 42-45		56 82	46 (Ac) 42 (H)
		71 78	47 (Ac) 43 (H)
		60 80	48 (Ac) 44 (H)
		50 82	49 (Ac) 45 (H)

1. táblázat. Aralkil 1,2,3-triazolil-4-il-metil-szeleno-β-*D*-galaktopiranozidok izolált hozamai

3.4. Új monovalens szelenoglikozidok szintézise

Irodalomban ismert a bivalens szelenogalaktozid (**15**, SeDG), alkalmazása a szénhidrát-fehérje kölcsönhatások vizsgálatára a ⁷⁷Se NMR aktív magnak köszönhetően. Olyan új szelenoglikozidokat szintetizáltunk, amelyekben az aglikonok a *h*Gal-3 galektinhez bizonyítottan kötődő 3,3'-di-*O*-aralkil-TDG származékok szubsztituensei. Az új származékokat **5**, **51** szelenourónium-sóból állítottuk elő 2-(brommetil)-kinolinnal és 4-brommetil-7-metoxi-kumarinnal történő reakciókban, szobahőmérsékleten, absz. CH₃CN-ben, Et₃N bázis jelenlétében, argon atmoszférában.^{23,24}

9. ábra. Aralkil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozidok

Aralkil β -D-szeleno- glikopiranozid	Ar	Izolált hozam (%)	R ₁	R ₂	R ₃
		52 (78%)	OAc	H	Ac
		56 (83%)	OH	H	H
		53 (76%)	OAc	H	Ac
		57 (82%)	OH	H	H
		52a (75%)	H	OAc	Ac
		56a (70%)	H	OH	H
		53a (71%)	H	OAc	Ac
		56a (80%)	H	OH	H

2. táblázat. Szelenoglikozidok izolált hozamai

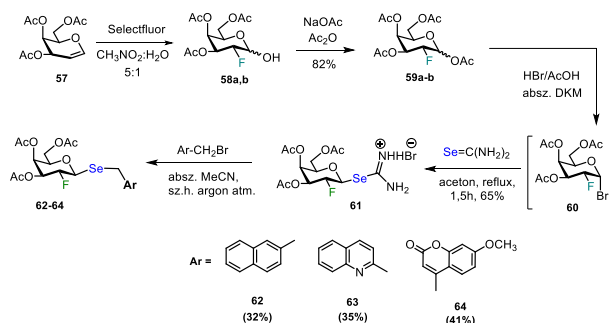
Az új származékok szerkezetigazolását NMR mérések kiértékelésével végeztük. A 2. táblázat összefoglalja a szelenoglikozidok SeCH₂ protonjainak NMR ¹H, ¹³C eltolódásait, valamint a ²J_{H,H} (Hz) geminális csatolási állandók értékeit.

A β -D-galaktopiranozid származékok potenciális mono-valens inhibitorai a Gal-3 és LecA lektineknek a ⁷⁷Se NMR módszerekkel végzett vizsgálatokban. A glükóz analógok kompetitív, nem kötődő ligandumokként tesztelhetők ezekben a vizsgálatokban negatív kontrollként. Ezzel egyidejűleg az új **52-53** és **52a-53a** szelenoglikozidokat más szeléntartalmú szénhidrát származékkal együtt parazitológiai vizsgálatokra küldtük. Dr. Marcelo Comini, az uruguayi Pasteur Intézet professzora és csoportja igazolta, hogy a **52a** (EC₅₀ 1,2 ± 0,1 μ M) és a **56** (EC₅₀ 4,1 ± 1,0 μ M) hatásosak a *T. brucei* parazitával szemben.

3.5. Aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-szenogalaktopiranozidok

A parazitológiai vizsgálatok eredményei alapján felmerült a kérdés, hogy az általunk szintetizált szelenoglikozidok bioaktivitása növelhető-e, ha a szénhidrát származékokban egy acetyl csoportot fluoratómmal helyettesítünk.

A kérdés megválaszolására új típusú aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-szenogalaktopiranozidokat állítottunk elő. A **57** 3,4,6-tri-*O*-acetyl-galaktált CH₃CN-ben végzett eliminációs reakcióval nyertük acetobromgalaktózból, jó hozammal. A fluorozási reakció során, amelyet Selectfluorral® végeztünk CH₃NO₂:H₂O = 5:1 arányú keverékben; a várt **58a,b** anomer keverék alacsony hozammal (30%), míg a **61** só 60%-os hozammal képződött (10. ábra).²⁵

10. ábra. Az aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-szenogalaktopiranozidok szintézise

A **58a,b** vegyületet NaOAc/Ac₂O-del acetilezve, majd azt követő bromozási reakcióban **60** 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil-bromidot jó hozammal izoláltuk. A szelenurónium-só (**61**, 13. ábra) képzését hasonló körülmények között (12. ábra) hajtottuk végre, mint a **5** vagy **51** sók esetében. A **60** bromidot szelenokarbamidral reagáltatva acetoneban, reflux hőmérsékleten a **61** fluorozott izoszelenourónium sót képeztük.

A következő lépésben a **61** sót különböző aril-metil-bromidokkal reagáltattuk absz. CH₃CN-ben, szobahőmérsékleten, argon atmoszférában, Et₃N jelenlétében képeztük a **62-64** fluor tartalmú szelenogalaktopiranozidokat. A fluoratom jelenlétét a molekulákban az adott vegyületek ¹H és ¹³C spektrumaiban, a ¹⁹F-¹H és ¹⁹F-¹³C csatolások eredményeként megjelenő multiplettek igazolják.

4. Biológiai vizsgálatok és eredmények

A **11** kinolin származék a *h*Gal-3 lektinhez történő kötődését Dr. Timári István és Farkas László Bence PhD hallgató igazolta ¹H STD NMR mérésekkel. A SeDG származékok *h*Gal-3-hoz történő kötődés vizsgálata együttműködés kereteiben történik.

A 2-F-galaktozid származékokat a SARS-CoV-2 vírusellenes vizsgálatokban Dél-Koreában tesztelték, az eredmények alapján a **52** kinolin és **53** kumarin származékok vírusellenes hatással bírnak.

5. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A TDG és SeDG szintézisére alkalmazott optimalizált körülmények, számos nem szimmetrikus tio- és szelenoglikozid származékok szintézisére alkalmas.

A szelenoglikozidok parazita- és vírusellenes hatásai alapján a természetes heterociklusokat tartalmazó szelenoglikozidok szintézise érdekes szintetikus lehetőségeket nyithat meg parazitológiai kutatásokban és antivirális szerek készítésében.

6. Összefoglalás

A lektinek, mint szénhidrátkötő fehérjék, képesek a sejtek agglutinációjára, megtalálhatók növényekben, emberekben, patogén szervezetekben és természetes védelmi hatással bírnak különböző betegségekkel, kórokozókkal szemben.

A lektinek szénhidrát felismerési képességeit célozzák új gyógyszerek kutatásában és fejlesztésében. A galektinek széles specificitással rendelkeznek, intracellulárisan, és extracellulárisan szabályozzák a sejthalált; számos betegségben játszanak szerepet: rák, autoimmun betegségek, krónikus gyulladások. A galektin-3 (Gal-3) expressziója összefüggésbe hozható különböző patológiás folyamatokkal. Számos kutatás folyik hatékony mono- és divalens Gal-3 inhibitorok előállítására.

A legelterjedtebb tüdőkörokozó, a *P. aeruginosa* Gram-negatív baktérium egy LecA nevű lektint termel, mely lektin gátlására számos hatékony szénhidrát származékot állítottak elő, a monovalens származékoktól, a tetraovalens származékokig.

Kutatásaink során elsőként új, kén és szelén tartalmú, potenciális Gal-3- és LecA lektin inhibitorokat állítottunk elő. A szelén tartalmú származékok kötődésének vizsgálata ⁷⁷Se NMR technikákkal válik lehetővé.

Kutatócsoportunkban kidolgozott módszer alapján megvalósítottuk a **2** TDG és **3** SeDG vegyületek grammos tételben történő előállítását; fontos szempontnak tartva a környezetbarát eljárási módok alkalmazását is. **9**, **10** TDG- és SeDG-oktaacetátot optimalizált módszer szerint kiváló hozammal állítottuk elő grammos mennyiségben.

Ismert az irodalomban a bivalens 3,3'-di-*O*-aralkil-TDG származékok Gal-3-hoz történő kötődése. Új, *N*-heteroaromás szubsztituensű TDG származékot állítottunk elő.

A lektin kötődési vizsgálatokhoz az irodalomból ismert további négy származékot is előállítottunk jó hozamokkal az általunk optimalizált reakciókörülmények között. Kutatócsoportunkban elvégezték a származékok Gal-3-hoz történő kötődés vizsgálatot (¹H STD NMR), mely során megállapítottuk, hogyan befolyásolják a kötődési affinitás mértékét különböző aromás régiók.

A 3,3'-di-*O*-aralkil-TDG származékok biológiai hatásának ismeretében **32** kinolin-2-ilmetil és **26** naftalin-2-ilmetil SeDG származékokat állítottunk elő, monoszacharid származékokból kiindulva. A kiindulási vegyületekben a PMP csoportok eltávolítására új eljárást dolgoztunk ki, Selectfluor[®] reagenssel.

Potenciális LecA inhibitorokként új típusú, mono- és divalens szelenogalaktozidokat állítottunk elő. A **38-41** di(a-zidometil)-származékok reakciója **33** vegyülettel, védett bifunkciós aralkil 1,2,3-triazolo-szeleno-β-d-galaktopirranzidokat eredményezett. A Zemplén módszerrel történő acetyl védőcsoportok eltávolítása jó hozammal szolgáltatta a **42-45** végtermékeket.

A monovalens inhibitor származékok tárházát bővítendő új **55**, **56**, **55a**, **56a** aralkil szeleno-β-d-glikopiranozidokat szintetizáltunk, **5**, **51** kiindulási vegyületeként reagáltattunk 2-(brómmetil)kinolinnal és 4-brómmetil-7-metoxikumarinnal, szobahőmérsékleten, acetonitrilben, Et₃N bázis jelenlétében, argon atmoszférában. A **52**, **53**, **52a**, **553a** védett származékokat jó hozamokkal izoláltuk. Zemplén körülmények között eltávolítva a védőcsoportokat, a **55**, **56**, **55a**, **56a** származékok jó hozamokkal képződtek. A glükoszármazékok kompetitor ligandumként vehetnek részt kötődési vizsgálatokban.

Ismert, hogy a Gal-3 erősen túlszabályozott az afrikai álomkórt okozó *T. brucei* parazita fertőzés során; a lektin kötődés vizsgálatok mellett, az új **52-53** és **52a-53a** szelenoglikozidokat a montevidói Pasteur Intézet professzora Dr. Marcelo Comini, *T. brucei* (Afrikai álomkór) parazitológiai vizsgálatokban is tesztelte. A biológiai vizsgálatok során megállapították, hogy az acetyl csoport jelenléte előnyös a vegyületek bioaktivitása szempontjából ezért további új fluor tartalmú szelenogalaktopiranozidok **62-64** szintézisét valósítottuk meg. Három új **62-64** szelenoglikozid származékot szintetizáltunk.

Köszönetnyilvánítás

Mérhetetlen hálával tartozom *Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita* egyetemi adjunktusnak a kutatásban, nyújtott támogatásáért.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Kurtán Tibor* egyetemi tanárnak a Szerves Kémiai Tanszék vezetőjének, akinek engedélyével bekapcsolódhattam a kutatásba.

Köszönetemet fejezem ki, *Prof. Dr. Szilágyi László* professor emeritusnak, aki értékes elméleti és szakmai tanácsokkal segítette munkámat.

Köszönöm *Prof. Dr. E. Kövér Katalinnak*[†], *Dr. Timári Istvánnak* és *Farkas László Bencének* az 700-as NMR mérésekben, valamint az első szerzős cikk írásában nyújtott segítségüket és támogatásukat.

Szeretném megköszönni *Nagy Károlyné Margó* vegyész-technikusnak a laboratóriumban nyújtott segítségét és biztatását.

Köszönet illeti *Dr. Bajza Istvánt*, aki tudományos szakértőként követte a kutatómunkámat, segítséget nyújtott a pályázati feltételek teljesítésében, tudásával, szakértelmével és emberi támogatásával hozzásegített a dolgozat elkészítéséhez. Köszönettel tartozom a *GlycOptim Kft.* valamennyi munkatársának.

Köszönetet szeretnék mondani *Dr. Kiss Attila* egyetemi docensnek az LC-MS mérésekért. Köszönettel tartozom *Dr. Kónya-Ábrahám Anita* adjunktusnak az IR és optikai forgatóképesség mérésekért.

Köszönettel tartozom *Dr. Fehér Krisztina* tudományos főmunkatársnak és *Balogh Álex* PhD hallgatónak a dokkolásban nyújtott segítségükért.

Köszönöm, *Dr. Mándi Attila* egyetemi adjunktusnak és *Barta Roland* PhD hallgatónak a konformáció analízisben nyújtott segítségüket.

Köszönet illeti *Prof. Dr. Gáspár Attila* egyetemi tanárt a HRMS mérések, *Dr. Nagy Lajos* egyetemi docenst az ESI-MS mérések során nyújtott szakmai segítségükért.

Szeretném megköszönni *Dr. Király Sándor* és *Kajtár Mihály* segítségét, amit az oktatásban és a mikrohullámú reaktor használata során nyújtottak.

Hálás vagyok valamennyi, a Szerves Kémiai Tanszéken dolgozó *munkatársnak* a szakmai kérdéseimre adott válaszaikért, melyek hozzá segítettek a kutatómunkám elvégzéséhez.

Szeretném megköszönni a Gyógyszerészi Kémia Tanszéken dolgozó *kollégák* támogatását, melyek hozzásegítettek a kutatásom elvégzéséhez.

A kutatásom az innovációs és technológiai minisztérium **KDP-2021** kódszámú kooperatív doktori program doktori hallgatói ösztöndíj programjának a nemzeti kutatási, fejlesztési és innovációs alaphól finanszírozott szakmai támogatásával készült.

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében,

az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valamint az NKFIH NN128368 pályázat támogatásával valósult meg.

Hivatkozások

1. Silva-Díaz, A.; Ramírez-Cárdenas, J.; Muñoz-García, J. C.; de la Fuente, M. C.; Thépaut, M.; Fieschi, F.; Ramos-Soriano, J.; Angulo, J.; Rojo, J. Fluorinated Man9 as a High Mannose Mimetic to Unravel Its Recognition by DC-SIGN Using NMR. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145*, 26009-26015.
<https://doi.org/10.1021/jacs.3c06204>
2. Quintana, J. I.; Atxabal, U.; Unione, L.; Ardá, A.; Jiménez-Barbero, J. Exploring multivalent carbohydrate-protein interactions by NMR. *Chemical Society Reviews* **2023**, *52*, 1591-1613.
<https://doi.org/10.1039/D2CS00983H>
3. Furukawa, K.; Ohkawa, Y.; Yamauchi, Y.; Hamamura, K.; Ohmi, Y.; Furukawa, K. Fine tuning of cell signals by glycosylation. *The Journal of Biochemistry* **2012**, *151*, 573-578.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvs043>
4. Karlsson, K.-A. Pathogen-Host Protein-Carbohydrate Interactions as the Basis of Important Infections. In *The Molecular Immunology of Complex Carbohydrates* —2, Wu, A. M., Ed. Springer US: Boston, MA, 2001; pp 431-443.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1267-7_28
5. Nardy, A. F.; Freire-de-Lima, L.; Freire-de-Lima, C. G.; Morrot, A. The Sweet Side of Immune Evasion: Role of Glycans in the Mechanisms of Cancer Progression. *Frontiers in Oncology* **2016**, *6*, 54.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00054>
6. Mazalovska, M.; Kouokam, J. C. Lectins as Promising Therapeutics for the Prevention and Treatment of HIV and Other Potential Coinfections. *BioMed Research International* **2018**, *2018*, 3750646.
<https://doi.org/10.1155/2018/3750646>
7. Pieters, R. J. Maximising multivalency effects in protein-carbohydrate interactions. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 2013-2025.
<https://doi.org/10.1039/b901828j>
8. Pieters, R. J.; Arnusch, C. J.; Breukink, E. Membrane permeabilization by multivalent anti-microbial peptides. *Protein and peptide letters* **2009**, *16*, 736-42.
<https://doi.org/10.2174/092986609788681841>
9. Funasaka, T.; Raz, A.; Nangia-Makker, P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis. *Glycobiology* **2014**, *24*, 886-91.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwu086>
10. Sharma, U. C.; Pokharel, S.; van Brakel, T. J.; van Berlo, J. H.; Cleutjens, J. P.; Schroen, B.; André, S.; Crijns, H. J.; Gabius, H. J.; Maessen, J.; Pinto, Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* **2004**, *110*, 3121-8.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D>
11. Kennedy, P. G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *The Lancet. Neurology* **2013**, *12*, 186-94.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70296-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70296-X)
12. Raics, M.; Timári, I.; Diercks, T.; Szilágyi, L.; Gabius, H. J.; Kövér, K. E. Selenoglycosides as Lectin Ligands: (77) Se-Edited CPMG-HSQC NMR Spectroscopy To Monitor Biomedically Relevant Interactions. *ChemBiochem: a European Journal of Chemical Biology* **2019**, *20*, 1688-1692.
<https://doi.org/10.1002/cbic.201900088>

13. Hirani, N.; MacKinnon, A. C.; Nicol, L.; Ford, P.; Schambye, H.; Pedersen, A.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Sethi, T.; Tantawi, S.; Gravelle, L.; Slack, R. J.; Mills, R.; Karmakar, U.; Humphries, D.; Zetterberg, F.; Keeling, L.; Paul, L.; Molyneaux, P. L.; Li, F.; Funston, W.; Forrest, I. A.; Simpson, A. J.; Gibbons, M. A.; Maher, T. M. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal* **2021**, 57.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02559-2020>
14. Di Gaetano, S.; Bedini, E.; Landolfi, A.; Pedone, E.; Pirone, L.; Saviano, M.; Traboni, S.; Capasso, D.; Iadonisi, A. Synthesis of diglycosylated (di)sulfides and comparative evaluation of their antiproliferative effect against tumor cell lines: A focus on the nature of sugar-recognizing mediators involved. *Carbohydrate Research* **2019**, 482, 107740.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.107740>
15. Vašiček, T.; Spiwok, V.; Červený, J.; Petrásková, L.; Bumba, L.; Vrbata, D.; Pelantová, H.; Křen, V.; Bojarová, P. Regioselective 3-*O*-Substitution of Unprotected Thiodigalactosides: Direct Route to Galectin Inhibitors. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2020**, 26, 9620-9631.
<https://doi.org/10.1002/chem.202002084>
16. Hőgye, F.; Farkas, L. B.; Balogh Á, K.; Szilágyi, L.; Alnukari, S.; Bajza, I.; Borbás, A.; Fehér, K.; Illyés, T. Z.; Timári, I. Saturation Transfer Difference NMR and Molecular Docking Interaction Study of Aralkyl-Thiodigalactosides as Potential Inhibitors of the Human Galectin-3 Protein. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, 25.
<https://doi.org/10.3390/ijms25031742>
17. Rajput, V. K.; MacKinnon, A.; Mandal, S.; Collins, P.; Blanchard, H.; Leffler, H.; Sethi, T.; Schambye, H.; Mukhopadhyay, B.; Nilsson, U. J. A Selective Galactose-Coumarin-Derived Galectin-3 Inhibitor Demonstrates Involvement of Galectin-3-glycan Interactions in a Pulmonary Fibrosis Model. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, 59, 8141-7.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00957>
18. Timári, I.; Balla, S.; Fehér, K.; Kövér, K. E.; Szilágyi, L. ⁷⁷Se-Enriched Selenoglycoside Enables Significant Enhancement in NMR Spectroscopic Monitoring of Glycan-Protein Interactions. *Pharmaceutics* **2022**, 14.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010201>
19. Cattaneo, V.; Oldrini, D.; Corrado, A.; Berti, F.; Adamo, R. Orthogonal cleavage of 2-naphthylmethyl group in the presence of *p*-methoxy phenyl-protected anomeric position and its use in carbohydrate synthesis. *Organic Chemistry Frontiers* **2016**, 3.
<https://doi.org/10.1039/C6QO00144K>
20. Di Gaetano, S.; Pirone, L.; Galdadas, I.; Traboni, S.; Iadonisi, A.; Pedone, E.; Saviano, M.; Gervasio, F. L.; Capasso, D. Design, Synthesis, and Anticancer Activity of a Selenium-Containing Galectin-3 and Galectin-9N Inhibitor. *International Journal Molecular Sciences* **2022**, 23.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052581>
21. Liu, J.; Wong, C.-H. An efficient method for the cleavage of *p*-methoxybenzylidene (PMP), tetrahydropyranyl (THP) and 1,3-dithiane protecting groups by SelectfluorTM. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 4037-4039.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00740-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00740-2)
22. Illyés, T. Z.; Malinovská, L.; Róth, E.; Tóth, B.; Farkas, B.; Korsák, M.; Wimmerová, M.; Kövér, K. E.; Csávas, M. Synthesis of Tetraivalent Thio- and Selenogalactoside-Presenting Galactoclusters and Their Interactions with Bacterial Lectin PA-IL from *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, 26., 542.
<https://doi.org/10.3390/molecules26030542>
23. Viktória, T. Kumarin és kinolin tartalmú szelenoglikozidok szintézise és szerkezetvizsgálata. **2020**, Szakdolgozat.
24. Wagner, G.; Nuhn, P. [Synthesis of selenoglycosides with acetylglycosylisosenouronium bromides. 4. on "selenoglycosides"]. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1964**, 297, 461-73.
25. Denavit, V.; Lainé, D.; Bouzriba, C.; Shanina, E.; Gillon, É.; Fortin, S.; Rademacher, C.; Imbert, A.; Giguère, D. Stereoselective Synthesis of Fluorinated Galactopyranosides as Potential Molecular Probes for Galactophilic Proteins: Assessment of Monofluorogalactoside-LecA Interactions. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2019**, 25, 4478-4490.
<https://doi.org/10.1002/chem.201806197>

Synthesis of new potentially biologically active sulfur- and selenium-containing carbohydrate derivatives

Lectins, as carbohydrate-binding proteins, are capable of sticking cells (agglutination), are found in plants, humans, and pathogenic organisms and have a natural protective effect against various diseases and pathogens. The carbohydrate recognition abilities of lectins are targeted in the research and development of new drugs. Galectins have a broad specificity, regulating cell death intracellularly and extracellularly; they play a role in many diseases: cancer, autoimmune diseases, chronic inflammations.

Gal-3- which is a chimera type galectin- expression is associated with various fibrosis, cancer cell growth, apoptosis, immunosuppression and metastasis. Galectin-3 is being used as a diagnostic marker for different cancers. Gal-3 has an affinity for β -galactosides, many studies reports various structured of Gal-3 inhibitors.

The most widespread lung pathogen, the Gram-negative bacterium *P. aeruginosa*, produces LecA lectin. Several glycomimetics have been developed based on D-galactose for LecA, analyzed in vitro assays and showed excellent properties to block LecA-mediated host cell binding and decrease bacterial invasion into human cells.

During our research, we synthesized new, sulfur and selenium containing carbohydrate derivatives, as potential Gal-3 and LecA lectin inhibitors. Examination of the binding of selenium-containing derivatives is possible with ^{77}Se NMR techniques.

High-yielding synthetic route of TDG and SeDG we worked it out; a procedure for the synthesis of the novel 3,3'-di-*O*-(quinoline-2-yl)methyl-TDG and three other known, symmetric 3,3'-di-*O*-TDG derivatives ((naphthalene-2-yl)methyl, benzyl, (7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on-4-yl)methyl) was optimized.

Based on the biological effect of 3,3'-di-*O*-aralkyl-TDG derivatives, we prepared new quinoline-2-ylmethyl **32** and naphthalene-2-ylmethyl **26** SeDG derivatives started from monosaccharide derivatives. We have developed a new method for the removal of PMP groups in the starting compounds, using the Selectfluor® reagent, which method is suitable for the selective removal of the PMP group from ^2NAP and quinolin-2-ylmethyl groups.

Divalent selenogalactoside derivatives containing a 1,2,3-triazole ring were synthesized by a Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) reaction, as potential divalent LecA inhibitors. The benzene **42**, naphthalene **43**, 1,1'-biphenyl **44** and pyridine

45 di(azidomethyl) derivatives were formed in good yield from the corresponding aromatic dibromides in DMF with sodium azide in reactions. Prop-2-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-selenogalactopyranoside **33** was prepared from isoselenouronium salt **5**. Reaction of di(azidomethyl) derivatives **38-41** with prop-2-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-selenogalactopyranoside afforded -seleno- β -D-galactopyransides **42-45**. Homo- and heteroaromatic dimethyl diazides **42-45** were synthesized from the corresponding bromides in dry DMF at room temperature in good yields. The removal of the acetyl protecting groups by the Zemplén method provided the bifunctional aralkyl 1,2,3-triazolo-seleno- β -D-galactopyranoside derivatives in good yields.

New aralkyl 1-seleno- β -D-galacto- and glucopyranosides **55**, **56**, **55a**, **56a** were synthesized to expand the repertoire of monovalent derivatives, started from 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl isoselenouronium salts **5**, **51** by reactions with 2-(bromomethyl) quinolin and 4-bromomethyl-7-methoxycoumarin under mild reaction conditions. Gluco-derivatives will be used as competitive ligands in binding studies.

Gal-3 is known to be highly upregulated during infection with the African sleeping sickness parasite *T. brucei*. In parallel with the lectin binding studies, within the framework of foreign co-operation, the new selenoglycosides **52-53** and **52a-53a** were tested in *T. brucei* (African sleeping sickness) parasitological studies by Professor Dr. Marcelo Comini of the Pasteur Institute in Montevideo. During the biological tests, it was established that the presence of the acetyl group is beneficial in terms of the bioactivity of the compounds. In order to further increase bioactivity, we also synthesised new fluorine-containing selenogalactoside derivatives. From 2-deoxy-2-fluoro-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-isoselenouronium bromide we prepared naphthalene-2-ylmethyl, quinolin-2-ylmethyl and 7-methoxycoumarin-4-ylmethyl derivatives.

According to the results of parasitological tests with *T. brucei*, derivatives **52a** (EC_{50} $1.2 \pm 0.1 \mu\text{M}$) and **56** (EC_{50} $4.1 \pm 1.0 \mu\text{M}$) were found to be active.

Collaborative partners of Dr. Marcelo Comini in South Korea investigated SARS-CoV-2 antiviral activity, according to which derivatives **63** (EC_{50} $21.3 \mu\text{M}$) and **64** (EC_{50} $29.5 \mu\text{M}$) were active.

A prompt-gamma aktivációs analízis alkalmazása szilikát anyagú régészeti leletek és nyersanyagaik eredetének meghatározására

KASZTOVSZKY Zsolt

*HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont, Energia- és Környezetbiztonsági Intézet, Budapesti Neutron Centrum
Konkoly-Thege Miklós út 29-33., 1121 Budapest, Magyarország*

1. Bevezetés

Az örökségtudomány (angolul „heritage science”) célkitűzése, tárgyi emlékeink elemzése és megőrzése a jövő nemzedékek számára, napjainkban kiemelt helyen szerepel Európa és az egész világ tudományos feladatai között. Az örökségtudomány egy szűkebb területe az archeometria, azaz a régészeti leletek vizsgálata egzakt természettudományos módszerekkel. Az archeometria egyik fő kutatási iránya a provenienciainalízis, a leletek nyersanyageredetének felkutatása. A provenienciakutatás során a régészeti leletek és összehasonlító nyersanyagminták valamilyen fizikai, kémiai tulajdonságát mérjük. A vizsgált minták lehetnek szerves (fém, ill. érc, pigment, fosszilis) vagy szerves (csont, bőr, fa, papír, textil, növényi maradvány) eredetűek. A természettudományos vizsgálatok eredményei alapján a régész, muzeológus szakemberek a tárgyak nyersanyageredetére, készítési helyére (műhelyekre) vagy a korabeli kereskedelmi viszonyokra következtethetnek. A legtöbb esetben a vizsgálat tárgya pótolhatatlan, ezért a vizsgálati módszerek közül előnyben részesítjük a roncsolást nem okozó fizikai, kémiai módszereket.

A prompt-gamma aktivációs analízis (PGAA) a sugárzásos neutronbefogáson, az (n,γ) reakción alapuló nukleáris elemvizsgáló módszer¹. A magfizikai jelenséget már az 1930-as években felfedezték², az első elemvizsgáló kísérleteket azonban csak az 1960-as évek végén, az 1970-es évek elején végezték el Saclay-ben, Grenoble-ban, ill. a Massachusetts Institute of Technology-n³⁻⁶. A PGAA-módszer alkalmas egy ismeretlen minta elemösszetételének panorámaanalízis-szerű meghatározására.

Mivel a prompt-gamma aktivációs analízis során a vizsgálandó mintát egy, a neutronforrástól (kutatóreaktor, neutrongenerátor) elvezetett nyalábbá helyezzük, a vizsgált tárgy mérete kevésbé korlátozott, nagyobb tárgyakból sem szükséges mintát venni. A kivezetett nyalábok viszonylag kis (10^6 – 10^9 cm⁻²·s⁻¹) intenzitása következtében a mintákban nem történik sem makroszkopikusan, sem mikroszkopikusan észlelhető fizikai-kémiai változás, továbbá az indukált radioaktivitás is gyorsan lecseng⁷. A fenti tulajdonságok ki-

válóan alkalmassá teszik a PGAA-t értékes, egyedi minták, pótolhatatlan kulturális és természeti kincseink, például régészeti leletek vizsgálatára.

A budapesti PGAA-berendezésnél a lehetséges alkalmazások között az elsők között foglalkoztunk a régészeti leletek vizsgálatával⁸⁻⁹. 1997-től kezdődően, az akkori MTA Régészeti Intézetével, a Magyar Nemzeti Múzeummal és az ELTE Közvetlen-Geokémiai Tanszékével együttműködve feladatult tűztük ki annak a szisztematikus felderítését, hogy a különböző anyagfajtákból készült régészeti leletek esetében milyen régészeti releváns információk nyerhetők a PGAA-val mérhető összetételi adatokból. Az azóta is folyamatosan tartó munka eredményeként az egyes anyagfajtákra, kollégáimmal közösen, jelentős PGAA-adatbázisokat építettünk, amelyekre számos jelenlegi hazai és nemzetközi régészeti kutatás, projekt támaszkodik. 1997 és 2023 között munkatársaimmal több, mint 6100 archeometriai tárgyú PGAA elemzést végeztünk, ezek egy jelentős részéhez kapcsolódó kutatási eredményeket mutatom be, anyagfajtánként csoportosítva.

Jelen írásban összefoglalom a prompt-gamma aktivációs analízis alkalmazhatóságára vonatkozó eredményeket különböző szilikát anyagú régészeti leletek – pattintott és csiszolt kőeszközök, féldrágakövek, üvegek – nyersanyageredetének meghatározásában, ún. provenienciainalízisben.

Meg kell említeni, hogy az archeometria interdiszciplináris, komplex kérdéseket tárgyaló tudomány. A prompt-gamma aktivációs analízis nem tekinthető kizárólagos vizsgálati módszernek. A PGAA alkalmazását örökségtudományi kutatásokban esetenként más analitikai módszerek (NAA, kézi XRF, SEM-EDS, neutron-diffrakció, PIXE, IR- és Raman-spektroszkópia) bevonásával szükséges kiegészíteni, az adott mérési feladatnak megfelelően. Az örökségtudomány szempontjából hasznosítható következtetések a legtöbb esetben az egymást kiegészítő módszereket együttesen alkalmazva, a mérési adatokat geológusokkal, régészekkel közösen értelmezve nyerhetők. Az itt ismertetett eredmények szinte minden esetben fizikusokat, vegyészeket, régészeket, geológusokat összefogó kutató közösségek munkáját tükrözik.

2. Eredmények

A kísérletek során kihasználtuk, hogy a fenti anyagtípusokban a fő geokémiai alkotók – a Na, Mg, Al, Si, K, Ca, Ti, Mn, Fe –, a mellék- és nyomelemek közül a H, B, Cl, Sm, Gd, valamint esetenként a S, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Eu PGAA-val jól mérhetők, és jellemzőek a homogénnek tekinthető minták tömbi összetételére. Külön ki kell emelni a PGAA nagy érzékenységét H, B, és Cl mérésére, amelyek közül a B és Cl mérése egyedi lehetőséget nyújt obszidiánok karakterizálására.

Előzetes feltevésünk volt, hogy az egyes anyagtípusok nyersanyagának a geológiai lelőhelyek vagy a gyártó műhelyek szerinti összetételbeli szignifikáns különbségei PGAA-val kimutathatók. A PGAA-módszer alkalmazhatóságát az említett régészeti anyagtípusokra nemzetközi referenciaminták mérésével vizsgáltuk⁷. A köeszközök vizsgálata során a régészeti leletek mért adatait nagyszámú geológiai nyersanyagminta mérési adataival hasonlítottuk össze. A régészeti üvegek típusainak azonosítására a mért összetételeket standard referenciaminták méréseivel és irodalmi adatokkal hasonlítottuk össze. Meghatároztuk az egyes anyagfajtákra jellemző, PGAA-val kimutatható elemeket, és kimutatási határokat számoltunk rájuk.

2.1. Pattintott köeszközök vizsgálata

Az emberiség történetének legrégebben készült, dokumentálható (fennmaradt) eszközei, a különböző pattintott köeszközök az őskorban (paleolitikumban) jelentek meg. Ezek a tárgyak jellemzően pengék, kaparók, nyílhegyek voltak. Az őskor modern régészetének egyik fő feladata a köeszközök készítésére felhasznált kőzettípusok azonosítása, a lehetséges nyersanyaglelőhelyek behatárolása, ill. az elterjedési útvonalak lehetőség szerinti rekonstruálása¹⁰. A köeszközök nyersanyagának eredetmeghatározására (provenienciavizsgálatra) az a körülmény ad elvi lehetőséget, hogy a kőzetek geokémiai összetétele meghatározott a keletkezéskor, és szerencsés esetben ujjlenyomat-szerűen jellemző egy-egy geológiai forrásra. Továbbá a köeszközök őskori használatát követő „utóélete” (érintkezés a környezettel, a talajjal) nem befolyásolja számottevően az alkotó kőzetek eredeti tömbi összetételét.

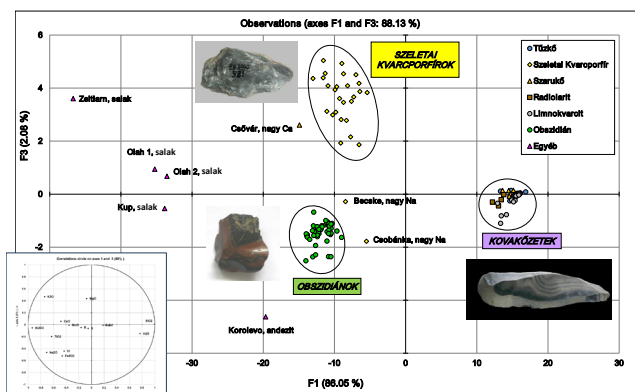
A Kárpát-medencében a pattintott köeszközök készítésére leggyakrabban használt nyersanyagok az obszidián, az ún. szeletai kvarcporfir (mai nevén metariolit) és a különböző kovaközetek voltak. Összesen 165 mintából álló, a leggyakrabban előforduló pattintott köeszköz nyersanyag típusokat reprezentáló sorozatot vizsgálva megállapítottuk, hogy a PGAA nagy megbízhatósággal alkalmas a fő nyersanyag-típusok elkülönítésére, elsősorban a minták SiO_2 -, TiO_2 -, Na_2O - és Fe_2O_3 -tartalma alapján. A fő típusok közül két nagy csoport jól elkülöníthető volt a SiO_2 -tartalmuk alapján. A kovaközetek (más szóval silexek) SiO_2 -tartalma $98,2 \pm 0,6$ m%, a kvarcporfir SiO_2 -tartalma $77,5 \pm 1,3$ m%, az obszidián változatok SiO_2 -tartalma $74,9 \pm 1,0$ m% volt. A kvarcporfir

és az obszidián TiO_2 -, Na_2O -, ill. Fe_2O_3 -tartalmuk alapján szignifikánsan különböztek egymástól (1. táblázat).

1. táblázat. PGAA-val mért jellemző főelem koncentrációk a legfontosabb nyersanyag kategóriákra. A $\pm$ értékek a standard deviációt mutatják. *A kimutatási határ közelében.

Nyersanyag típus	SiO_2 / m%	TiO_2 / m%	Na_2O / m%	Fe_2O_3 / m%
Kimutatási határ	0,6	0,001	0,02	0,06
Kovaközet (72 db)	$98,2 \pm 0,6$	$0,012 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,02^*$	$0,3 \pm 0,2^*$
Kvarcporfir (28 db)	$77,5 \pm 1,3$	$0,032 \pm 0,005$	$1,33 \pm 0,6$	$0,19 \pm 0,09$
Obszidián (51 db)	$74,9 \pm 1,0$	$0,094 \pm 0,04$	$3,9 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$

A PGAA olyan esetben is helyes azonosítást tesz lehetővé, amikor makroszkópos vizsgálatokkal (vizuális megfigyeléssel) nem lehetséges pl. a kvarcporfir és a kovaközetek, vagy az obszidián és a modern kohósalak megkülönböztetése (1. ábra)¹¹⁻¹².



1. ábra. A három fő pattintott köeszköz nyersanyag típus elkülönítése PGAA-mérések alapján, 165 mintán végzett PCA segítségével.

Az obszidián az egyik legtöbbet vizsgált köeszköz nyersanyagfajta. Keletkezésének geológiája és a világ fő obszidián lelőhelyei jól ismertek. Obszidián akkor keletkezhet, amikor a vulkáni tevékenység során feltörő riolitos láva hirtelen, pl. tengervíz hatására üvegszerűen megdermed¹³. Az üvegesedés során a magma eredeti kémiai összetétele a keletkezés helyére, körülményeire jellemzően megőrződik, és a kőzet utóélete során, régészeti léptékű korokon át gyakorlatilag nem változik. Ez a tény teszi lehetővé, hogy az obszidián összetételéből következtessünk az eredetére.

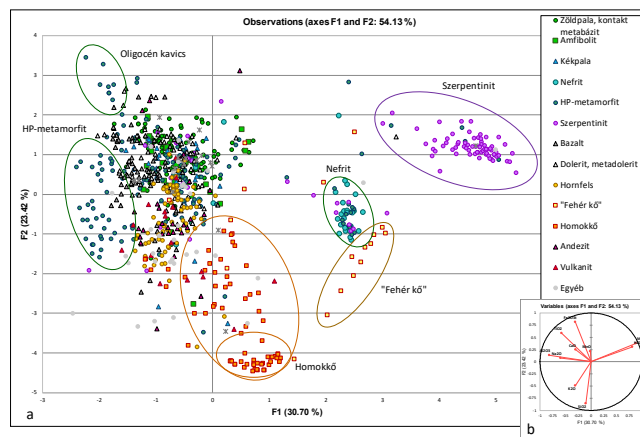
A fő európai obszidián nyersanyaglelőhelyekről (Kárpáti C1, C2E, C2T, C3; Lipari, Mélosz, Szardínia) származó geológiai referenciaminták mérésével megállapítottuk, hogy a PGAA-val kiválóan mérhető B és Cl mennyisége ujjlenyomat-szerűen jellemző az egyes lelőhelyekre. A B- és Cl-tartalom mérésével a fő nyersanyagforrásokból származó minták – az irodalomban eddig nem ismertett módon – roncsolásmentesen elkülöníthetők¹⁴⁻¹⁶. A bór mérését eddig nem alkalmazták, a klór mérését csak egyetlen tanulmányban említették obszidián leletek eredetének meghatározására. A bór és a klór mellett, a PGAA-val mért Ti mennyisége

alapján két ismert méloszi (Adamas és Demenegaki), valamint három eltérő szardíniai (Szardínia A, B, C) obszidián-forrás nyersanyagai egymástól megkülönböztethetők, ami a korábban alkalmazott módszerekkel (XRF, PIXE) nem volt lehetséges, vagy kevésbé volt megbízható¹⁴.

Különböző együttműködések keretében közel 500 obszidián geológiai és régészeti minta PGAA mérési adatait tartalmazó adatbázist hoztunk létre, amely felhasználásával sikeresen azonosítottuk a mai Magyarország, Horvátország, Bosznia-Hercegovina, Lengyelország, Szerbia és Románia területéről származó régészeti leletek nyersanyaglelőhelyeit. Mérésinkkel a térségben túlnyomó többségben C1 és C2 típusú kárpáti obszidián előfordulását igazoltuk, regionális vagy távolsági nyersanyagként. Megmutattuk, hogy Magyarország területén a C1 és C2 típusú nyersanyagból készült régészeti leletek egyaránt megtalálhatók, míg a távolabbi erdélyi, bánáti, havasalföldi (munténiai), ill. lengyelországi régészeti lelőhelyeken szinte kizárólag a jobb minőségű C1 típusú kárpáti obszidián fordul elő¹⁷⁻¹⁹. A boszniai-horvát térségben az egyes elterjedési területek természetes határvonala a Dinári-hegység. A dalmát tengerparton kizárólag Lipari eredetű obszidián, a kontinentális részen C1 típusú kárpáti obszidián található. A dalmáciai régészeti obszidiánok szardíniai és méloszi eredete kizárható volt²⁰.

2.2. Csiszolt kőeszközök vizsgálata

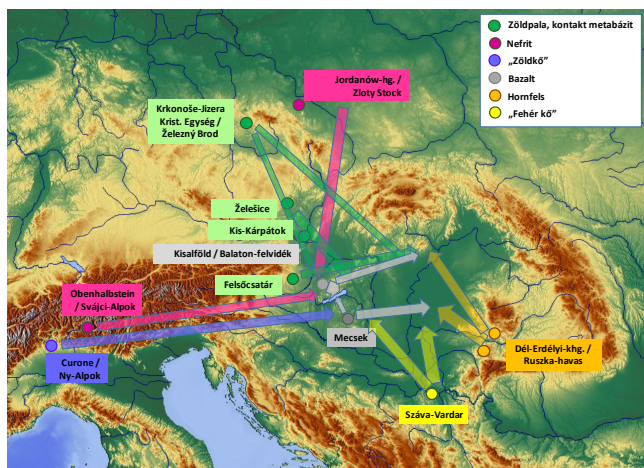
Európa területén nagyjából a Kr. e. 10–6. évezredben, az őskőkort (paleolitikumot) követő középső kőkorból (mezolitikumban) jelentek meg, majd a Kr. e. 6000–4500 közötti újkőkorból (neolitikumban) terjedtek el a csiszolt kőeszközök. A csiszolási technika megjelenésével lehetővé vált a finomszemcsés kőzetek megmunkálása, amelyek kemény, ellenálló, mégis rugalmas nyersanyagot kínáltak. A csiszolt kőeszközök archeometriai kutatásának egyik fő feladata szintén az előforduló nyersanyagok földrajzi eredetének meghatározása, vagyis a provenienciakutatás. A nyersanyaglelőhely és a régészeti előkerülés távolsága szerint megkülönböztetünk helyi nyersanyagokat (<30 km távolságból), közeli vagy másként regionális nyersanyagokat (30–200 km távolságból, valamint távolsági import nyersanyagokat (>200 km távolságból). Az utóbbiak általában rendkívül jó minőségű nyersanyagok, ezzel magyarázható, hogy nagy távolságra is eljutottak.



2.a-b. ábra. (a) 870 db csiszolt kőeszköz, szerszámkő és nyersanyagminta csoportosítása főkomponens analízis segítségével. (b) Az egyes kémiai összetevők járuléka a főkomponensekhez.

Mintegy 1300 csiszolt kőeszköz és nyersanyagminta PGAA-mérésével megmutattuk, hogy a fő-, mellék- és nyomelemek alapján a csiszolt kőeszközök fő kőzettípusai: a hornfels, az ultrabázisos kőzetek (nefrit, szerpentinit), valamint a bázisos-metabázisos kőzetek (bazalt–kékpala–zöldpala) jól elkülöníthetők egymástól, és a PGAA lehetőséget nyújt a provenienciakutatásra (2. ábra)⁹⁻²¹.

A PGAA-mérések a fő kárpát-medencei régészeti leleteknél előforduló nyersanyag típusok lelőhelyeinek azonosításához nyújtottak fontos adatokat (3. ábra): A zöldpala és kontakt metabázis minták lehetséges nyersanyagforrásoként az Észak-Csehországi Masszívum Krkonoše-Jizera kristályos egységet, Felsőcsatárt, Kis-Kárpátok, valamint a dél-csehországi Želešice térségét azonosítottuk. A Baradla barlang ásatásából előkerült amfibolit balták nyersanyagának eredete a szlovákiai Gömörikum-Veporikum²²⁻²³, a kékpala kőeszközök nyersanyagának eredete a szlovákiai Mellétei-egységhez köthető²⁴. A nefrit kőeszközök többségének a nyersanyaga az alsó-sziléziai Jordanów környékéről, kisebb számban feltételezhetően a Központi (Svájci)-Alpokból származik. Az ún. „zöldkő” (nagy nyomású metaofiolit) balták PGAA-mérései megerősítik a nyersanyag észak-itáliai (nyugat-alpi) eredetét²⁵⁻²⁶. A bazalt kőeszközök többségének a nyersanyaga TiO_2 -, Fe_2O_3 -, valamint Sm- és Gd-tartalmuk alapján Balaton-felvidéki, ill. nógrádi fiatal (neogén) bazaltnak bizonyult, de idősebb (alsó kréta) mecseki bazaltból készült eszköz is azonosítottunk. A hornfels kőeszközök SiO_2 - és CaO-tartalma alapján régen keresett nyersanyag forrásterületeket sikerült azonosítani Romániában, a Ruszka-havas délnyugati részén, valamint az Erdélyi-középhegység déli részén²⁷.



3. ábra. A Kárpát-medencében fellelt csiszolt kőszerszámok fő nyersanyagfajtáinak valószínűsíthető forrásai. A következtetéseket nem kizárólag, de nagymértékben a PGAA-mérések alapján vontuk le.

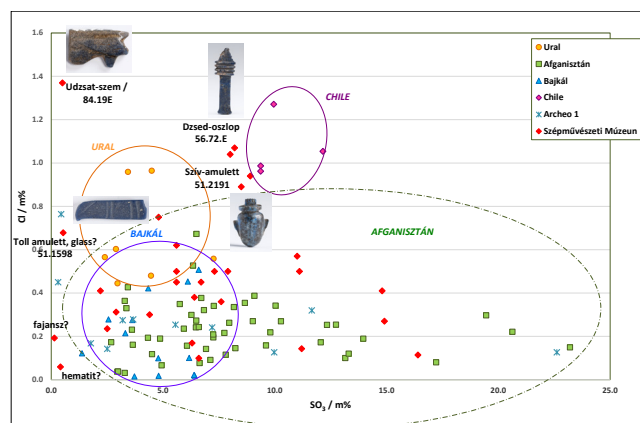
2.3. Földrágakövek: lápisz lazuli archeometriai vizsgálata

„Földrágakövek” nem teljesen egzakt módon a valódi drágaköveknél kevésbé értékes ásványokat, kőzeteket hívják. A földrágakövek bányászata és használata ékszerkészítésre szinte egyidős az emberiséggel. A teljesség igénye nélkül a leggyakoribb, ékszerként is használt földrágakövek: ametszt, hegyikristály, karneol, lápisz lazuli, ónix, achát, opál, turmalin, malachit, variszcit, türkiz, gránát, hematit. Ezek közül örökségtudományi kutatásokhoz kapcsolódóan legnagyobb számban lápisz lazuli régészeti leleteket és nyersanyag mintákat vizsgáltunk.

A lápisz lazuli az egyik legrégebben ismert és kedvelt nagyértékű földrágakő. Gyönyörű mélykék színe miatt a késő neolitikumtól napjainkig használják különféle ékszerek, berakásos díszítések készítésére. A legkorábbi felderített lápisz lazuli bányákat Afganisztán területén a Kr. e. 7. évezredben művelték²⁸. Az egyik legrégebbi ékszerkészítő műhelyt Pakisztán területén fedezték fel, és a Kr. e. 4. évezredre keltezik²⁹. Az ókori Egyiptomban amuletteket faragtak lápisz lazuliból.

A lápisz lazuli vagy lazúrkő a természetben előforduló mélykék metamorf kőzet, amely a lelőhelyétől függően a szodalitoporthoz tartozó Na, Ca, Si, Al, S és Cl-tartalmú ásványok – lazurit, haüyne, nozeán, szodalit –, valamint pirit (FeS_2), kalcit (CaCO_3) és kisebb arányban diopszid, wol-lasztonit és egyéb járulékos ásványok különböző arányú keverékéből áll³⁰. A lápisz lazuli szkarnosodott mészkövekben, dolomitokban, gránittal való érintkezés során, kontaktmetamorf folyamatok során keletkezik. Természetes körülmények között lápisz viszonylag kevés helyen található meg a Földön, mindössze 13 lápisz lazuli lelőhely ismert a világon.

Mintegy 80, Afganisztánból, az Urálból, Chiléből és a Bajkál-tó térségéből származó nyersanyagmintát vizsgáltunk. A PGAA-mérések eredményei szerint, elsősorban a mért Cl- és S-tartalom alapján, a Chiléből és az Urálból származó nyersanyagok elkülöníthetők egymástól, valamint az afganisztáni és bajkálai nyersanyagoktól^{31–32}. Közel 30 egyiptomi amulett és 10 egyéb régészeti lelet többségénél PGAA-mérésekkel igazoltuk az afganisztáni nyersanyageredet (4. ábra). Néhány régészeti lelet esetében PGAA-mérésekkel megmutattuk, hogy a tárgy nem lápisz lazuliból, hanem valamilyen hasonló megjelenésű anyagból, pl. „egyiptomi kékből” (azaz kalcium-réz-szilikáttól, $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$), egy-egy esetben egyiptomi fajanszból, ill. feltehetően üvegpasztából készült³³.



4. ábra. A Szépművészeti Múzeum amulettjeinek klór- és kéntartalma, összehasonlítva a geológiai referenciamintákkal. A műtárgyakat piros négyzettel jelöltük.

2.4. Üvegek archeometriai vizsgálata

Az üveg az emberiség történetében az egyik első mesterségesen előállított anyag. Az üvegyártásra utaló legkorábbi régészeti leletek tekintetében nem egységes a nemzetközi irodalom. Mégis jó közelítéssel mondhatjuk, hogy a legkorábbi régészeti üvegleletek a bronzkorból, a Kr. e. 3. évezredből származnak^{34–35}. A Kr. e. 15–7. századból a Közel-Keleten (Egyiptomban, Szíriában, Mezopotámiában) már magas színvonalú, tudatos üvegyártás folyt³⁶, de a Kr. e. 10. században Kínában is megjelent az üvegyártás³⁷. Az üvegtárgyak készítésének első virágkora a Római Birodalom fennállása alatt volt.

A fő összetevők mennyisége szerint a régészeti-történelmi üvegek ún. alaptípusokba sorolhatók, amely alaptípusok egy-egy korszakra, ill. területre (készítési központra) jellemzőek (2. táblázat)³⁸. A római és az egyiptomi üvegek az ún. LMG, kis Mg-tartalmú, nagy Na- és Ca-tartalmú (0–1 m% MgO, 13–20 m% Na_2O , 5–10 m% CaO), más néven szóda-mész-homok („soda-lime-silica” – SLS) alapüveg-típusba, a mezopotámiai és szíriai üvegek a HMG (nagy Mg-tartalmú) típusba tartoznak. Nagy K-tartalmú (4–18 m% K_2O) az ún. LMHK bronzkori, valamint a középkori euró-

pai HKEG (2–14 m% K₂O) és HLEG (3–10 m% K₂O) üveg, míg az ún. „kevert alkáli” üveg változó arányban tartalmaz nátriumot és káliumot.

Eredményeink szerint a PGAA alkalmas a fő összetevők szerint az egyes régészeti üvegtípusok megkülönböztetésére, ezáltal közvetve műhely, ill. korszak azonosítására.

Összesen mintegy 600 régészeti üvegminta és nemzetközi referenciaminta mérésével megmutattuk, hogy a PGAA-val meghatározható fő-, mellék- és nyomelem-összetevők alapján az irodalomból ismert régészeti üvegtípusok jól azonosíthatók³⁹⁻⁴⁰. A Fekete-tenger partján fekvő késő antik Híria és Tomis lelőhelyek ásatásából származó valamenyi minta az ún. római alapüveg típusba (homok – mészkő – natúr szóda) tartozik. Átlagos Na₂O-tartalmuk 17,9±1,6

m%, CaO-tartalmuk 7,4±1,6 m%, és SiO₂-tartalmuk 66,8±2,3 m%. A minták MgO- és K₂O-tartalma 1,5 m% alatti volt.

A mért összetétel értékekből irodalmi adatok alapján megállapítottuk, hogy a leletek többségének elsődleges nyersanyaga egyiptomi eredetű. Három minta az ún. HIMT (High Iron Manganese Titan) csoportba tartozik, ~2,03 m% Fe₂O₃, ~1,97 m% MnO és ~0,55 m% TiO₂-tartalommal. Néhány lelet a levantei eredetű nyersanyagok jellegzetességeit mutatta, amelyek jellemzője a nagy (~11,2 m%) CaO-tartalom, ~14,6 m% Na₂O-, ~0,49 m% Fe₂O₃-, ~0,03 m% MnO- és ~0,09 m% TiO₂-tartalom (**5. ábra**)⁴¹⁻⁴². Néhány szintelen minta anyagában szintelenítőként Mn-t és Sb-t azonosítottunk, néhány színes üvegletről megállapítottuk, hogy színezőanyagként Fe₂O₃-t, CuO-t és CoO-t tartalmaz⁴³.

2. táblázat. A különböző régészeti üvegtípusok elnevezése és jellemző összetevői, irodalmi adatok alapján. Vastag betűvel a karakterizálásra alkalmas összetevők³⁸. A fent említett fő üvegalkotók mellett kis mennyiségben különböző fémeket (Mn, Fe, Cu, Co, Sb, As, Pb) adagoltak a nyersanyaghoz, amellyel képesek voltak az üveg alapszínét megváltoztatni, színezni vagy akár szinteleníteni a nyersanyagot.

Üvegtípus	Fő alkotók / m%					Megjegyzés	Az alkália forrása
	Na ₂ O	K ₂ O	MgO	CaO	Egyéb		
HMG	8–20	0–3	2–10	3–10		nagy Mg – Közel-Kelet (1500-800 BC)	növényi hamu
LMHK	0–8	4–18	0–1	0–4		kis Mg, nagy K – Európa, Bronzkor	növényi hamu
LMG (SLS)	13–20	0–1	0–1	5–10	0–1 Fe ₂ O ₃ ; 0–2 MnO	kis Mg – Közel-Kelet (800 BC után); Standard római üveg (AD 300-500)	szikso
HIMT	16–20	0–1	1–2	5–9	1–3 Fe₂O₃; 1–3 MnO; 1–3 TiO₂	nagy Fe-Mn-Ti – Mediterrán (AD 300-500)	szikso
LEG	10–15	0–1	0–1	8–12	1–3 Al₂O₃	Levantei típus – Közel-Kelet, Mediterrán (AD 500-800)	szikso
HSB	15–21	0–1	0–1	4–6	0–2 Sb₂O₃	nagy Sb – Közel-Kelet, Mediterrán (AD 100-300)	szikso
HKEG	0–14	2–14	0–5	6–20		nagy K – Középkor, Európa, ablaküveg	növényi hamu
HLEG	0–1	3–10	1–3	4–16	20–65 PbO	nagy Pb – Középkor, Európa	növényi hamu
HMEIG	10–18	1–3	3–7	6–12	0–1 MnO	nagy Mg – Korai Iszlám (AD 840-1000)	szikso / növényi hamu
HLIG	8–10	0–2	0–1	4–5	30–40 PbO	nagy Pb – Iszlám (AD 1000-1400)	szikso / növényi hamu
HLHB	2–7	0–4	0–1	0–3	15–40 PbO; 5–15 BaO	nagy Pb, nagy Ba – Kína (Han dinasztia, 206 BC- AD 221)	
HAG	2–12	4–16	1–2	2–6	2–4 Al₂O₃	nagy Al – India (AD 1. évezred)	növényi hamu
FDV	12–15	2–4/ 4–11	1–3	4–10		Velencei “cristallo” és németalföldi “façon de Venise” (16-17. sz.)	nátriumgazdag hamu

4. Lombard, S.M.; Isenhour, T. L. *Anal. Chem.* **1968**, *40*, 1990-1994.
<https://doi.org/10.1021/ac60269a028>
5. Orphan, V. J.; Rasmussen, N. C.; Harper, T. L. Report DASA 2570 **1970** (GA 10278) (Gulf General Atomic)
6. Henkelmann, R.; Born, H. J. *J. Radioanal. Chem.* **1973**, *16*, 473-481.
<https://doi.org/10.1007/BF02514178>
7. Kasztovszky, Zs.; Maróti, B.; Szentmiklósi, L.; Gmélíng, K. *J. Cult. Her.* **2022** *55* 356-368.
<https://doi.org/10.1016/j.culher.2022.04.011>
8. Kasztovszky, Zs.; Révay, Zs.; Belgia T.; Molnár G. L. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2000**, *244*, No.2 379-382.
<https://doi.org/10.1023/A:1006791710995>
9. Szakmány, Gy.; Kasztovszky Zs. *Eur. J. Mineral.* **2004**, *16*, No. 2. 285-295.
<https://doi.org/10.1127/0935-1221/2004/0016-0285>
10. Biró, K. T.: Az ember megjelenése Magyarországon. In: *Magyar régészet az ezredfordulón 2003*, Főszerk.: Visy Zsolt, Nemzeti Kulturális Örökség Minisztériuma Műemléki Főosztálya, Budapest, pp. 77-78.
11. Kasztovszky, Zs.; Biró, K. T.; Markó, A.; Dobosi, V. *Archaeometry* **2008**, *50* 1 12-29.
<https://doi.org/10.1111/j.1475-4754.2007.00348.x>
12. Kasztovszky, Zs.; Biró, K. T.; Markó, A.; Dobosi, V. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2008**, *278* 2 293-298.
<https://doi.org/10.1007/s10967-008-9505-4>
13. Taylor, R. E. (ed.): *Advances in Obsidian Glass Studies: Archaeological and Geochemical Perspectives*. Park Ridge: Noyes Press (1976)
14. Kasztovszky, Zs.; Maróti, B.; Harsányi, I.; Párkányi, D., Szilágyi, V. *Quatern. Int.* **2018** *468* 179-189.
<https://doi.org/10.1016/j.quaint.2017.08.004>
15. Kasztovszky, Zs.; Lázár, K.; Kovács Kis, V.; Len, A.; Füzi, J.; Markó, A.; Biró, K. T. *Quatern. Int.* **2018** *467* 332-341.
<https://doi.org/10.1016/j.quaint.2017.12.028>
16. Biró, K. T.; Markó, A.; Kasztovszky, Zs. *Praehistoria* **2005**, *6* 91-101.
17. Kasztovszky, Zs.; Biró, K. T.; Kis, Z. *J. Lithic Studies* **2014** *1.1*, 151-163.
<https://doi.org/10.2218/jls.v1i1.784>
18. Szeliga, M.; Kasztovszky, Zs.; Osipowicz, G.; Szilágyi, V. *Praehistorische Zeitschrift*, **2021**, *96*(1) 19-43.
<https://doi.org/10.1515/pz-2021-0014>
19. Kasztovszky, Zs.; Biró, K. T.; Nagy-Korodi, I.; Sztáncsuj, S. J.; Hágó, A.; Szilágyi, V.; Maróti, B.; Constantinescu, B.; Berecki, S.; Mirea, P. *Quatern. Int.* **2019**, *510* 76-87.
<https://doi.org/10.1016/j.quaint.2018.12.020>
20. Kasztovszky, Zs.; Szilágyi, V.; Biró, K. T.; Težak-Gregl, T.; Burić, M.; Šošić, R.; Szakmány, Gy. *Archeometriai Műhely* **2009** *VI/3*. 5-14.
21. Szakmány, Gy.; Kasztovszky, Zs.; Szilágyi, V.; Starnini, E.; Friedel, O.; Biró, K.T. *Eur. J. Mineral.* **2011** *23* 883-893.
<https://doi.org/10.1127/0935-1221/2011/0023-2148>
22. Kereskényi, E.; Szakmány, Gy.; Fehér, B.; Harsányi, I.; Szilágyi, V.; Kasztovszky, Zs.; Tóth, M. T.; *J. Arch. Sci:Rep.* **2020** *32* 102437.
<https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2020.102437>
23. Kereskényi, E.; Fehér, B.; Kristály, F.; Szilágyi, V.; Kasztovszky, Zs.; Szakmány, Gy. *Archeometriai Műhely* **2023**, *XXI*. 1-22.
<https://doi.org/10.55023/issn.1786-271X.2023-001>
24. Kereskényi, E.; Szakmány, Gy.; Fehér, B.; Kasztovszky, Zs.; Kristály, F.; Rózsa, P. *J. Arch. Sci:Rep.* **2018**, *17*, 581-596.
<https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2017.12.024>
25. Bendő, Zs.; Szakmány, Gy.; Kasztovszky, Zs.; Biró, K. T.; Oláh, I.; Osztás, A.; Harsányi, I.; Szilágyi, V. *Arch. Anthropol. Sci.* **2019**, *11* 1643-1667.
<https://doi.org/10.1007/s12520-018-0618-6>
26. Váczi, B.; Szakmány, Gy.; Starnini, E.; Kasztovszky, Zs.; Bendő, Zs.; Nebiacolombo, F. A.; Giustetto R; Compagnoni, R. *Eur. J. Mineral.* **2019** *31*: 5-6 905-917.
<https://doi.org/10.1127/ejm/2019/0031-2859>
27. Szakmány, Gy.; Józsa, S.; Bendő, Zs.; Kasztovszky, Zs.; Horváth, F. *Archeometriai Műhely* **2016**, *XIII/1*. 43-54.
28. Moorey, P. R. S. *Ancient Mesopotamian materials and industries: the archaeological evidence* (Clarendon press, Oxford) **1994**, 85-92.
29. Tosi, M.; Vidale, M. *Paléorient* **1990**, *16*, 2 89-99.
<https://doi.org/10.3406/paleo.1990.4535>
30. Re, A. *Il Nuovo Cimento* **2012**, *35* C, 5 201-210.
31. Zöldföldi, J.; Kasztovszky, Zs.; Mihály, J.; Richter, S. *Archeometriai Műhely* **2004**, *I/1*. 16-22.
32. Nöller, R.; Feldmann, I.; Kasztovszky, Zs.; Szőkefalvi-Nagy, Z.; Kovács, I. *J. Geol. Res. Eng.* **2019**, *7* 57-69.
33. Kasztovszky, Zs. *Magyar Tudomány* **2011**, *10* 1238-1246.
34. Goffer, Z. V. *Archaeological Chemistry: A Sourcebook on The Applications of Chemistry to Archaeology* (Chemical Analysis), Wiley, **1980**, pp. 136-167.
35. Schuler, F. *Archaeology* **1959**, *12*, 1 47-52.
<https://www.jstor.org/stable/41663640>
36. Sayre, E.V.; Smith, R.W. *Science* **1961**, *133*, 1824-1826.
<https://doi.org/10.1126/science.133.3467.1824>
37. Henderson, J.; An, J.; Ma, H. *Archaeometry* **2018**, *60*, 1 88-104.
<https://doi.org/10.1111/arcem.12368>
38. Artioli, G. *Scientific Methods And Cultural Heritage*. Oxford University Press, ISBN 978-0-19-954826-2, **2010** pp. 278-305.
39. Kasztovszky, Zs.; Kunicki-Goldfinger, J.; Dzierżanowski, P.; Nawrołska, G.; Wawrzyniak, P. *Archeometriai Műhely* **2005**, *II/1*. 48-56.
40. Constantinescu, B.; Cristea-Stan, D.; Szőkefalvi-Nagy, Z.; Kovács, I.; Harsányi, I.; Kasztovszky, Zs. *Nucl. Instr. Meth. B* **2018**, *417* 105-109.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2017.07.017>
41. Bugoi, R.; Tarlea, A.; Szilágyi, V.; Harsányi, I.; Clianete, L.; Kasztovszky, Zs. *Archaeometry* **2022**, *64* 744-758.
<https://doi.org/10.1111/arcem.12732>
42. Bugoi, R.; Talmaţchi, G.; Szilágyi, V.; Harsányi, I.; Cristea-Stan, D.; Boţan, S.P.; Kasztovszky, Zs. *Nucl. Instr. Meth. B* **2022**, *511* 84-90.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2021.11.006>
43. Bugoi, R.; Tarlea, A.; Szilágyi, V.; Harsányi, I.; Clianete, L.; Achim, I.; Kasztovszky, Zs. *MATERIALS* **2022**, *15*:2 Paper: 403-417.
<https://doi.org/10.3390/ma15020403>
44. Kasztovszky, Zs.; Kunicki-Goldfinger, J. *Archeometriai Műhely* **2008**, *V/3*. 51-57.
45. Révay, Zs. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6851-6859.
<https://doi.org/10.1021/ac9011705>

Application of prompt-gamma activation analysis to determine the provenance of silicate archaeological finds and their raw materials

The main tasks in heritage science, or more specifically in archaeometry, are to analyze our tangible heritage and preserving their condition using modern scientific methods – if possible, in a non-destructive way. The prompt-gamma activation analytical (PGAA) facility, which was built at the Budapest Research Reactor as early as in 1996, provides a tool for such investigations. The main advantage of PGAA is that the composition of an object of any size can be determined with a guided neutron beam, without sampling or damaging the object. The method is primarily suitable for measuring the main geological elements and also some trace elements (H, B, Cl, Nd, Sm, Gd) with high

neutron absorption cross-section. Due to its favorable analytical properties, the idea of its applicability in archaeometry came first among the possible applications. The measured data are suitable for determining the origin of raw materials, so-called provenance, workshop identification, and also for filtering out counterfeits. In his paper, the author highlights a significant part of the research conducted at the Budapest Research Reactor over the past 25 years on the archaeometric applications of PGAA, dealing with archaeological finds made of silicate materials. The applicability of the method was examined by measuring international reference samples.

Sejtvonalakból izolált extracelluláris vezikulák glikozilációjának jellemzése

TURIÁK Lilla

MTA-HUN-REN TTK Lendület Glikán Biomarker Kutatócsoport, HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

1. Bevezetés

Az extracelluláris vezikulák (EV-k) a különböző sejtek által az extracelluláris térbe kibocsátott néhány 10 vagy néhány száz nanométer átmérőjű képletek. A sejtekhez hasonlóan foszfolipid kettős réteggel rendelkeznek. Tartalmaznak fehérjéket, lipideket és RNS molekulákat is, melyek összetételéről feltételezik, hogy a kibocsátó sejt aktuális állapotát tükrözik. Az EV-k csoportosítása korábban eredetük szerint történt, így megkülönböztettük az apoptózis során képződő apoptotikus testeket, az endoszomális eredetű exoszómákat és a plazmamembránról lefüződő mikrovezikulákat¹. Manapság a Nemzetközi Extracelluláris Vezikula Társaság ajánlásainak megfelelően méret alapján történik a nevezéktan, hiszen a különböző eredetű képződő EV-k között lehetnek méretbeli átfedések². Két fő csoportjuk a 200 nm-nél nagyobb átmérővel rendelkező nagyméretű és a 200 nm-nél kisebb átmérőjű kisméretű EV-k.

Az elmúlt két évtizedben az EV-k kutatása rendkívüli módon fellendült, különösen mióta felismerték fontosságukat a sejtek közötti jelátviteli folyamatokban³. Az EV-k képesek a bennük található molekulákat különböző sejteknek átadni, ezáltal számos biológiai folyamatra hatással vannak. A kisméretű EV-k testfolyadékokból, sejtvonalakból történő izolálása több módszerrel is lehetséges⁴. Minden módszernek vannak előnyei/hátrányai, amelyeket érdemes szem előtt tartani a kutatási kérdés szempontjából. A leggyakoribb technika a nagy sebeséggel történő ultracentrifugálás. Ezt ki lehet egészíteni sűrűséggrádiens alkalmazásával, mely tisztább preparátumokat eredményez, hiszen az EV-ket úszási sűrűségük szerint is tisztítja. Manapság széleskörben alkalmazzák a méretkizárásos kromatográfiát, mely során jelentős mintahígulással kell számolni. Léteznek továbbá kereskedelmi forgalomban kapható EV-izoláló készletek is. Izolálást követően egy nagyon fontos lépés a preparátumok szerkezetjellemezése. Az EV preparátum tisztaságát, a vezikulák morfológiáját elsősorban transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM) jellemzik. Emellett az EV-k méreteloszlását és részecskeszámát szükséges meghatározni, például mikrofluidikus ellenállás-impulzus méréssel (MRPS). Gyakran szoktak még Western Blot vizs-

gálatot is végezni a vezikula markerfehérjék jelenlétének igazolására.

A daganatos megbetegedések során a tumoros sejtek által kibocsátott EV-k képesek a tumor mikrokörnyezetének átalakítására és fontos szerepet játszanak az áttétképződésben is. Ezért a tumor-eredetű extracelluláris vezikulák, röviden TEV-k a tumor mikrokörnyezetében zajló folyamatok aktívan vizsgált szereplői⁵. Molekuláris alkotóik közül a proteoglikánok és glikoproteinek fontos szerepet játszanak a jelátvitelben, amit elsősorban az általuk hordozott glikánláncok közvetítenek⁶. A glikoziláció során a fehérjékhez vagy ritkább esetben lipidekhez kapcsolódnak különböző méretű és változatos szerkezetű cukorláncok. A sejtek és az EV-k membránjába ágyazott membránfehérjék többsége hordoz ilyen glikánláncokat. Ezek közül a kutatásaink fókuszában a glükózaminoglikánok (GAG-ok) és az *N*-glikoziláció vizsgálata áll. *N*-glikoziláció esetén a fehérjék meghatározott szekvencia szakaszaiban található aszparagin (N) aminosavakhoz (NXS/T, S= szerin, T=treonin, X= bármilyen aminosav, kivéve prolin) csatlakozik a változatos szerkezetű glikánlanc. Emlősökben az összes *N*-glikánra jellemző egy öttagú cukoregységből álló magszerkezet, melyek a hozzákapcsolódó további glikánok alapján három osztályba sorolhatóak: oligomannóz, komplex és hibrid. A proteoglikánokhoz kapcsolódó GAG láncok ismétlődő diszacharid egységekből felépülő lineáris poliszacharidok, melyek nélkülözhetetlen szerepet játszanak számos biológiai folyamatban, így a metasztázis képződésben és az angiogenezisben is⁷. A kondroitin-szulfát (CS) GAG osztály változatos számú glükuronsav és *N*-acetilgalaktózamin diszacharidból épül fel, továbbá az egységek különböző pozícióban tartalmazhatnak szulfát csoportokat. A láncon belüli szulfatáltság mértéke befolyásolja a különböző molekulák, pl. növekedési faktorok kötődését és már igazolták, hogy a szulfatációs mintázat rákos megbetegedésekben változik az egészséges szövethez képest⁸.

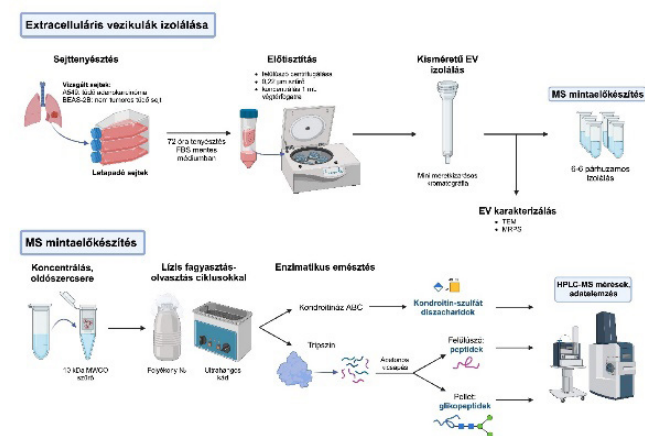
A glikoziláció szerkezetjellemezése elsősorban tömegspektrometria segítségével történik, mely lehetővé teszi összetett biológiai minták komponenseinek nagyhatékonyságú és érzékeny minőségi és mennyiségi meghatározását. A tömegspektrometriának fontos szerepe van többek között nagy

áteresztőképességű proteomikai vizsgálatokban, hiszen segítségével akár több ezer fehérje is meghatározhatóvá válik egyetlen mintából, segítve biológiai következtetések levonását vagy akár új gyógyszeres célpontok azonosítását. A TEV-kben jelen lévő szénhidrát láncok szerkezetéről azonban viszonylag kevés ismerettel rendelkezünk, köszönhetően a glikánláncok szerkezeti összetettségének és az elemzésükkel kapcsolatos analitikai kihívásnak. A tüdőrák az egyik vezető daganatos megbetegedés. Tüdődaganatos betegekből vett szövetminták esetén már igazoltuk, hogy változások történnek a glikozilációban a daganatos és környező normál szövetrégiók között⁸⁻¹⁰. Kutatásaink hosszabb távú célja adott gyógyszeres kezelésben részesülő tüdődaganatos betegek plazmamintájából izolált TEV-ek glikozilációs mintázatának nyomkövetése, annak érdekében, hogy a terápiás választ előrejelezhessük.

2. Eredmények

Jelenleg A549 tüdőadenokarcinóma és BEAS-2B normál bronchiális epitel eredetű sejtvonalakból izolálunk kisméretű EV-ket (sEV) és ezek glikozilációs profiljait hasonlítjuk össze, hogy megérthessük a tüdődaganat hátterében bekövetkező glikozilációs eltéréseket¹¹.

A munkafolyamatot az 1. ábra szemlélteti, sejtvonalanként 6-6 párhuzamosan izoláltunk sEV-ket. Az A549 sejteket 10 V/V % hő-inaktivált magzati marha szérumot (FBS), valamint 1 V/V% penicillin/sztreptomocint tartalmazó F12 médiumban, a BEAS-2B sejteket pedig bronchiális hámsejt növesztő médiumban (BEGM) tenyésztettük. A sEV-k izolálása előtt 72 órával a tenyésztő médiumokat FBS-mentesre cseréltük, majd a sejtek felülúszóit 50 ml-es Falcon-csővekbe gyűjtöttük, amelyeket 30 percig, 4 °C-on, 10000 g-n centrifugáltunk. Ezt követően a felülúszókat 0,22 µm-es bakteriális szűrőn leszűrtük, majd 1 ml-esre töményítettük.



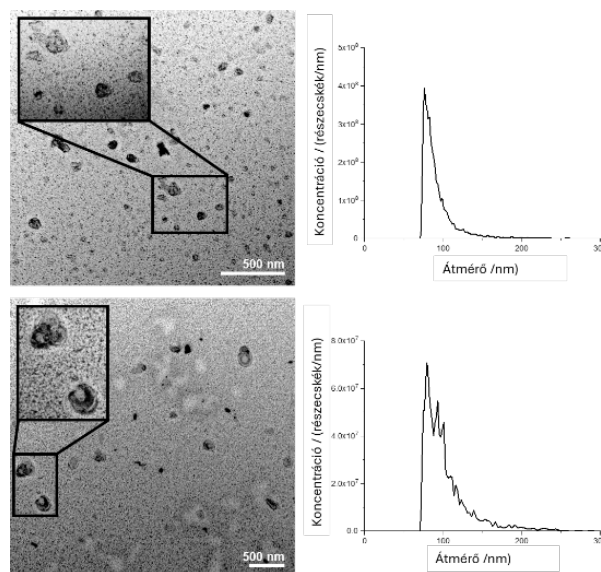
1. Ábra. A minta-előkészítési munkafolyamat

A sEV-ket házi készítésű mini méretkizárásos (SEC) oszlopon izoláltuk egy irodalmi protokollt követve¹².

Oldószercserét és töményítést követően a sejtek feltárása ismételt fagyasztás-olvasztás ciklusok alkalmazásával történt. A sEV minták egyik részét kondroitináz ABC enzimmel inkubáltuk, hogy a CS láncokat diszacharidokká hasítsuk. A minták egy másik részéhez pedig tripszin enzimet adtunk, hogy a mintában található fehérjéket peptidekké bontsuk. Az így nyert peptidkeverékből az *N*-glikozilált peptideket acetonos kicsapással dúsítottuk. Sómentesítést követően a CS diszacharidokat, peptideket és *N*-glikopeptideket nanoáramlásos ultranagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometriával (nanoUHPLC-MS/MS) vizsgáltuk.

2.1. Sejtvonalakból izolált sEV-k szerkezetjellemezése

Először TEM-mel megvizsgáltuk az izolált sEV-ek méretét és alakját, és MRPS-szel jellemeztük méretük eloszlását, az eredményeket a 2. ábra mutatja. A TEM-felvétel megerősítette a 200 nm-nél kisebb méretű gömb alakú részecskék jelenlétét. Az A549 mintákban általában kisebb részecskéket (30-120 nm) találtunk, mint a BEAS-2B mintákban (50-250 nm). Az MRPS-elemzés kissé alacsonyabb részecskeátmérőt jelzett, de az izolált részecskék méretét illetően ugyanaz a tendencia érvényesült, azaz a BEAS-2B sEV-kben nagyobb arányban találtunk nagyobb részecskéket, mint az A549 sEV-kben. Egy másik különbség a részecskekoncentrációban volt megfigyelhető, mivel az A549 mintákban lényegesen több volt a sEV.

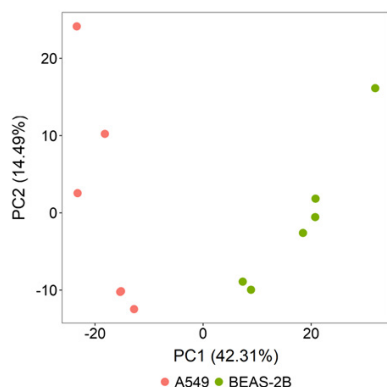


2. Ábra. A549 (felül) és BEAS-2B (alul) sejtekből izolált sEV-k szerkezetjellemezése

2.2. Proteomikai eredmények

Első lépésben elvégeztük a sEV minták átfogó proteomikai elemzését. Annak ellenére, hogy a sEV-k felülúszóból történő izolálása a sejtek 72 órás éheztetését követően történt, a minták tartalmaznak még magzati marha szérum fehérjéket szennyezőként. Ezért kontrollként megvizsgáltuk a sejtenyésztéshez használt médium proteomikai profilját is 3-3

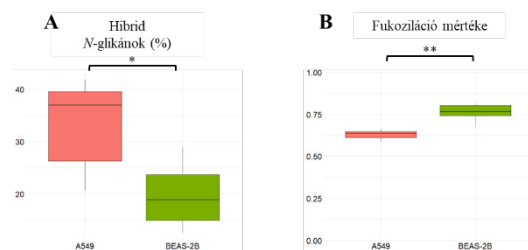
párhuzamosban. A kontroll mintában azonosított fehérjéket és azokat a fehérjéket, amiket nem azonosítottunk legalább a minták felében az adott mintacsoportban, nem vettük figyelembe a statisztikai elemzéskor. A sEV mintákban azonosított fehérjék között számos vezikulafehérje jelenlétét igazoltuk, pl. galektin-3-kötő fehérje, CD81. Főkomponens-analízis elemzés során a két mintacsoport jól elkünült egymástól, melyet a 3. ábra szemléltet. Összesen 408 fehérje mennyisége változott szignifikánsan az A549 és BEAS-2B sejtonalakból izolált sEV-k között, beleértve 7 proteoglikán vázfehérjét, például testikán-1 és szindekán-4.



3. Ábra. Főkomponens elemzés az A549 és BEAS-2B eredetű sEV mintákban azonosított fehérjék esetében

2.3. N-glikoproteomikai eredmények

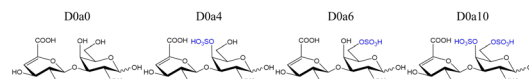
A munkafolyamat során alkalmazott glikopeptid dúsítási lépés célja az *N*-glikopeptidek részarányának növelése a mintákban. A proteomikai vizsgálat során ismertetett szűrési lépéseket követően 301 *N*-glikopeptiden végeztünk statisztikai elemzést, melyek 46 glikoprotein 103 *N*-glikozilációs helyéhez tartoznak. Főkomponens-analízis elemzés során azt tapasztaltuk, hogy jelentősek a különbségek a daganatos és normál sejtekből izolált sEV-k glikozilációjában, hiszen a két csoport elválik egymástól. Mindkét mintacsoportban a komplex *N*-glikánok domináltak, azonban a hibrid *N*-glikánok aránya szignifikánsan magasabb volt a tumor-eredetű sEV-ekben (4/A ábra). Egy további különbség a fukoziláció mértékének szignifikáns csökkenése az A549-eredetű sEV-ekben (4/B ábra).



4. Ábra. A hibrid *N*-glikánok mennyisége növekedett (4/A ábra), míg a fukoziláció mértéke csökkent (4/B ábra) az A549 sejtvonalból izolált sEV-ben

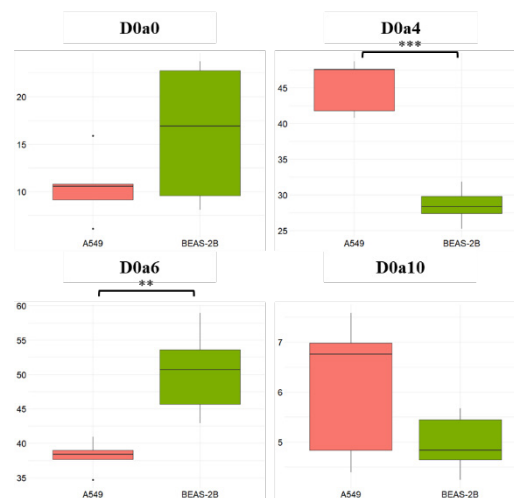
2.4. Kondroitin-szulfát diszacharid vizsgálat eredményei

A CS diszacharidok folyadékkromatográfiás elválasztása saját töltésű kapilláris oszlopokon történt a csoportban korábban kifejlesztett sógrádiens módszerrel¹³, detektálásuk pedig tömegspektrometriával negatív ionizációs módban. A vizsgált CS diszacharidok szerkezetét az 5. ábra tartalmazza. A pozicionális izomerek megkülönböztetésére tandem tömegspektrometriát használtunk.



5. Ábra. A vizsgált CS diszacharidok szerkezete

Az egyes diszacharidok relatív mennyiségének tekintetében is megfigyelhetők voltak változások a tumoros és nem-tumoros sejtvonalakból izolált sEV-ben. A nem-szulfatált D0a0 és az egyszeresen 6S szulfatált D0a6 csökkent, míg az egyszeresen 4S szulfatált D0a4 és a kétszeresen szulfatált D0a10 aránya nőtt az A549-ből izolált sEV-ben. Átlagosan 3,4-szer több CS/DS diszacharidot detektáltunk a tumor-eredetű EV-ben. Főkomponens-analízis vizsgálat során jól megkülönböztethető volt a két mintatípus a CS diszacharid profil alapján.



6. Ábra. A vizsgált CS diszacharidok relatív mennyisége az A549 és BEAS-2B eredetű sEV-ben

3. Összefoglalás

Eredményeink új információkat nyújtanak az A549 tüdő adenokarcinóma és a BEAS-2B nem tumoros sejtvonalakból származó sEV-k proteomikai, *N*-glikoproteomikai és CS GAG-profiljairól. Míg a sEV-ek proteomikai jellemzéséről sok irodalmi adat áll rendelkezésre, a glikozilációs és GAG-profilok továbbra is kevésbé feltártak. Az eredmények azt mutatják, hogy mindhárom elemzett profil nagymértékben tükrözi a sEV eredetét, mivel a hierarchikus klaszterezés és a főkomponens analízis következetesen megkülönbözteti a rákból származó sEV-eket a nem rákos sEV-ektől. A pro-

teomika számos CS proteoglikán, például a tesztikán-1 és a szindekán-4 jelentős diszregulációját mutatta ki, amelyek olyan folyamatokban vesznek részt, mint a sejtadhézió, a migráció és a tumorprogresszió. Az N-glikoproteomikai elemzés során a fukoziláció és a komplex glikánok arányának csökkenését figyeltük meg az A549 sEV-kben. Ez a mintázat ellentétben áll a sejtszinten általánosságban megfigyelt változásokkal, ami szelektív glikánszelekcióra utal a sEV-kben. A CS/DS-elemzés a rákos sEV-kben a teljes CS/DS-diszacharidtartalom 3,4-szeres növekedését mutatta ki, amelyet megváltozott 6S/4S arány kísért. Ez a megváltozott szulfatációs mintázat módosíthatja a sEV-nek a tumor mikro környezetében lévő receptorokkal való kölcsönhatását. Összefoglalva, tanulmányunk rávilágít a rákos és nem rákos sejtekből származó sEV-ek közötti jelentős proteomikai és glikozilációs különbségekre, hangsúlyozva e molekuláris mintázatok diagnosztikai markerként való felhasználásának lehetőségét. A betegek plazmájából izolált TEV-ken végzett jövőbeli vizsgálatok validálhatják ezeket az eredményeket, és lehetővé tehetik klinikai alkalmazásukat.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom a bemutatott eredményekben való hozzájárulásukért Kollégáimnak az alábbi kutatócsoportokból: MTA-HUN-REN TTK Lendület Glikán Biomarker Kutatócsoport (*Balbisi Mirjam Horváth Virág, Pál Domonkos*), HUN-REN TTK Molekuláris és Élettudományi Intézet (*Langó Tamás, Nagy Nikolett, Tóth Otília, Vértessy Beáta*), HUN-REN TTK Anyag- és Környezatkémiai Intézet (*Ilyés Kinga, Varga Zoltán*), MTA-ELTE Lendület Ionmobilitás Tömegspektrometria Kutatócsoport (*Schlosser Gitta*), Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézet (*Kecskeméti Gábor, Szabó Zoltán*), Semmelweis Egyetem Genetikai-, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (*Visinovitz Tamás*).

A kutatás a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázatának keretében valósult meg.

Hivatkozások

1. Turiák, L; Misják, P; Szabó, G, T; Aradi, B; Pálóczi, K; Ozohanics, O; Drahos, L; Kittel, Á; Falus, A; Buzás, E, I; Vékey, K. Proteomic characterization of thymocyte-derived microvesicles and apoptotic bodies in BALB/c mice. *J Proteomics*. **2011**, *74*. 2025-2033. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.05.023>
2. Welsh J,A; Goberdhan D, C, I; O'Driscoll, L, Buzas, E, I; Blenkiron, C; Bussolati, B; Cai, H; Di Vizio, D; Driedonks, T, A, P; Erdbrügger, U; Falcon-Perez, J, M; Fu, Q, L; Hill, A, F; Lenassi, M; Lim, S,K; Mahoney, M, G; Mohanty, S; Möller, A; Nieuwland, R; Ochiya, T; Sahoo, S; Torrecillas, A, C; Zheng, L; Zijlstra, A; Abuelreich, S; Bagabas, R; Bergese, P; Bridges, E, M; Brucale, M; Burger, D; Carney, R, P; Cocucci, E; Crescitelli, R; Hanser, E; Harris, A, L; Haughey, N, J; Hendrix, A; Ivanov, A, R; Jovanovic-Talisman, T; Kruh-Garcia, N, A; Ku'ulei-Lyn Faustino, V; Kyburz, D; Lässer, C; Lennon, K, M; Lötvall, J; Maddox, A, L; Martens-Uzunova, E, S; Mizenko, R, R; Newman, L, A; Ridolfi, A; Rohde, E; Rojalin, T; Rowland, A; Saftics, A; Sandau, U, S; Saugstad, J, A; Shekari, F; Swift, S; Ter-Ovanesyan, D; Tosar, J, P; Useckaite, Z; Valle, F; Varga, Z; van der Pol, E; van Herwijnen, M, J, C; Wauben, M, H, M; Wehman, A, M; Williams, S; Zendri, A; Zimmerman, A, J. MISEV Consortium; Théry, C; Witwer, K,W. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. **2024**, *13*, e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
3. Y. Couch, Buzás, E, I; Di Vizio, D; Gho, Y,S; Harrison, p; Hill, A,F; Lötvall, J; Raposo, G; Stahl, P,D; Théry,C; Witwer, K.W.; Carter, D,R,F. A brief history of nearly EV-erything - The rise and rise of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. **2021**, *10*, e12144. <https://doi.org/10.1002/jev2.12144>
4. Ma, C., Jiang, F; Ma, Y. Isolation and Detection Technologies of Extracellular Vesicles and Application on Cancer Diagnostic. *Dose Response*. **2019**, *17*, 1559325819891004. <https://doi.org/10.1177/1559325819891004>
5. Yu, L., Zeng, X., Hu, X., Wen, Q; Chen, P. Advances and challenges in clinical applications of tumor cell-derived extracellular vesicles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. **2023**, *234*, 113704. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113704>
6. Li, Y; Wang, J; Chen, W; Lu, H. Comprehensive review of MS-based studies on N-glycoproteome and N-glycome of extracellular vesicles. *Proteomics*. **2023**, *24*. e2300065. <https://doi.org/10.1002/pmic.202300065>
7. Wang, Q; Chi, L. The Alterations and Roles of Glycosaminoglycans in Human Diseases. *Polymers*. **2022**, *14*, 5014. <https://doi.org/10.3390/polym14225014>
8. Pál, D; Tóth, G; Sugár, S; Fügedi, K, D; Szabó, D; Kovalszky, I; Papp, D; Schlosser, G; Tóth, C; Tornóczky, T; Drahos, L; Turiák, L. Compositional Analysis of Glycosaminoglycans in Different Lung Cancer Types-A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. **2023**, *24*, 7050. <https://doi.org/10.3390/ijms24087050>
9. Balbisi, M; Sugár, S; Schlosser, G; Szeitz, B; Fillinger, J; Moldvay, J; Drahos, L; Szász, A,M; Tóth, G; Turiák, L. Inter- and intratumoral proteomics and glycosaminoglycan characterization of ALK rearranged lung adenocarcinoma tissues: a pilot study. *Sci Rep*. **2023**, *13*, 6268. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33435-1>

10. Sugár, S, N; Molnár, B,A, Bugyi, F; Kecskeméti, G; Szabó, Z; Laczó, I; Harkó, T; Moldvay, J; Turiák, L. Glycoproteomics Analysis of Triple Wild-Type Lung Adenocarcinoma Tissue Samples. *J Prot Res.* **2025**, *24*, 2419-2429. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c01063>
11. Balbisi, M; Langó, T; Horváth, V,N; Pál, D; Schlosser, G; Kecskeméti, G; Szabó, Z; Ilyés, K; Nagy, N; Tóth, O; Visnovitz, T; Varga, Z; Vértessy, B,G; Turiák, L. A549 tumorigenic and BEAS-2B non-tumorigenic cell line derived small extracellular vesicles show distinct proteomic, glycoproteomic and chondroitin/dermatan sulfate profiles. **2025**, *bioRxiv*. doi:10.1101/2025.03.13.643059. <https://doi.org/10.1101/2025.03.13.643059>
12. Ludwig, N; Razzo, B, M; Yerneni, S, S; Whiteside, T. L. Optimization of cell culture conditions for exosome isolation using mini-size exclusion chromatography (mini-SEC). *Exp Cell Res.* **2019**, *378*, 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.03.014>
13. Tóth, G; Vékey, K; Sugár, S; Kovalszky, I; Draho, L; Turiák, L. Salt gradient chromatographic separation of chondroitin sulfate disaccharides. *J Chrom A.* **2020**, *1619*, 460979. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460979>

Characterizing the glycosylation profiles of extracellular vesicles isolated from cell lines

Extracellular vesicles (EVs) are nanometer-sized membrane-bound particles released by cells into the extracellular space. They participate in intercellular signaling and EVs released by tumor cells have been found to play profound roles in the tumor microenvironment. Small EVs have a diameter smaller than 200 nm. Post-translational modifications (PTMs) of proteins present in EVs are challenging to analyze due to the relatively small sample amount available. Glycosylation is one of the most frequent PTMs and involves the attachment of diverse glycan chains to proteins or lipids. It is known to be heavily involved in various signaling events. During *N*-glycosylation the glycans are attached to asparagine residues within the consensus sequence (NXS/T, where X= any amino acid except proline). Mammalian *N*-glycans share a common pentasaccharide core, and based on further elongation can be divided into three classes: oligomannose, complex and hybrid. Proteglycans, a class of glycoproteins contain long linear polysaccharides, glycosaminoglycans (GAGs) composed of repeating disaccharides. The chondroitin sulfate (CS) GAG class consists of glucuronic acid and *N*-acetylgalactosamine units, with variable levels of sulfation influencing binding of signaling molecules.

Aberrant glycosylation has been described in several diseases including cancer. Although there are ample examples in the literature describing alterations occurring at the proteomic level in small EVs in cancer, their glycosylation profiles are still underexplored. Our long term goal is to explore the glycosylation profiles of tumor-derived EVs isolated from the plasma of lung cancer patients as predictive biomarkers. As a first step we performed the in-depth characterization of *N*-glycosylation and CS profiles of small EVs isolated from the A549 lung adenocarcinoma and the BEAS-2B non-tumorigenic cell line. We used nanoflow ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the structural analysis of these glycosylation features. The tumor-cell derived and non-tumor cell-derived small EVs could be differentiated from each other based on their proteomic, *N*-glycosylation and CS GAG profiles using principal component analysis. This highlights the utility of monitoring alterations at the glycosylation level e.g. in the case of diagnostic applications.

Az onkogén KRas fehérjék kölcsönhatásainak vizsgálata

EMÖDI Nikolett^{a*}, Dr. NYÍRI Kinga^{a,b} és Dr. VÉRTESSY G. Beáta^{a,b}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest, Magyarország

^bHUN-REN TTK, Molekuláris Élettudományi Intézet, Magyar tudósok körútja 2., 1117 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

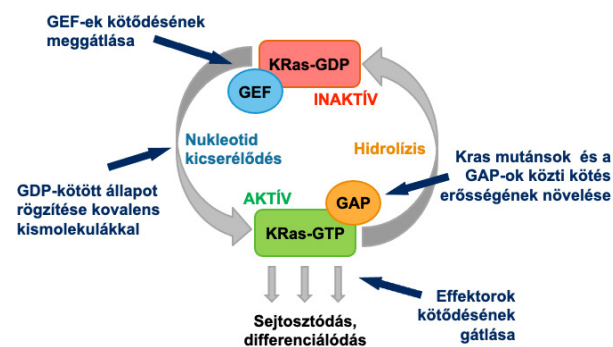
Az első humán onkogén Ras géneket, mint a *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) több, mint negyven éve fedezték fel a daganatokban.¹ Ezzel kezdetét vette egy napjainkban is töretlenül zajló kutatás, hiszen a *KRAS* mutációt hordozó daganatos megbetegedések kezelése még továbbra sem megoldott. A KRas fehérjét célzó rákterápiás módszerek fejlesztése nagy jelentőséggel bír, mivel a *KRAS* mutációja a rosszindulatú daganatos megbetegedések közel 14%-ának okozója, főként a hasnyálmirigyet, a vastagbelet és a tüdőt érinti. A KRas fehérje leggyakoribb mutációja (nagyjából a módosulások 78%-a) a 12. glicin cseréje, ezek közül is leggyakrabban ezen aminosav aszparaginsavra (KRas G12D) vagy ciszteinre (KRas G12C) való mutációja.²

A KRas fehérje a kis G-fehérjék családjának a tagja és központi szerepet tölt be a jelátviteli útvonalak szabályozásában, mint például a MAPK és PI3K szignálút, ezáltal hatással van a sejtbíológiai folyamatok döntő többségére, főként a sejtek proliferációs és túlélési folyamatainak irányítására.³ A KRas bináris kapcsolóként szabályoz, a GTP megkötésével a fehérje aktív állapotba kerül, ezáltal képes a jel továbbításra, majd guanozin-trifoszfát (GTPáz) aktivitása folytán a GTP-t GDP-vé hidrolizálja és így inaktívulódik.⁴

A kis GTPáz fehérjék intrinzik GTP hidrolízise azonban egy lassú folyamat, emellett disszociációs állandójuk alacsony, amely azt eredményezi, hogy a fehérjék majdnem mindig nukleotid-kötött állapotban vannak jelen a sejtben. A sejtben regulátorok (segédfehérjék) a Ras fehérjékhez kapcsolódva segítik a hidrolízist, illetve a nukleotid kicserélődést (1. Ábra). A GAP-ok, azaz GTPáz aktiváló fehérjék a KRas aktív centrumán belül a szubsztrát megfelelő koordinálásával a GTP hidrolízis sebességét öt nagyságrenddel képesek megnövelni. A GEF-ek (guanine exchange factor) segítik a GDP-GTP kicserélődést, azaz az aktív állapot elérését.^{4,5}

A KRas fehérje aktív centrumában történt mutáció (G12D és G12C) hatására azonban a GAP-ok nem tudják kifejteni reakciósebesség növelő hatásukat, ezáltal a fehérje GTP-kötött állapotban marad, amely kontrollálatlan sejtosztódáshoz, így daganatos megbetegedések kialakulásához vezet.^{5,6}

A mutáns KRas fehérjék általi hibás jelátvitel helyreállítására több megközelítést alkalmaznak (1. Ábra): a GEF-ek bekötődésének akadályozásával gátolható a GDP-GTP kicserélődés okozta aktiválás, kovalens kismolekulákkal a KRas GDP-kötött állapotban rögzíthető, az effektorok kötődésének gátlásával megszakítható a további jelátvitel és végül megoldást jelenthet, ha a GAP fehérjék mutáns KRas-hoz való kötődését erősítik, ami által a GAP-ok aktiváló hatása megfelelő módon érvényesülhet.^{6,7}



1. Ábra. A KRas fehérje mutációja okozta hibás jelátvitel helyreállításának megközelítései.

Az *in silico* modellezések, mint például a QM/MM (quantum mechanics/molecular mechanics) módszerrel együttműködő partnerünk a GAP fehérje 190 különböző, pontmutánsát vizsgálta, hogy azok képesek-e a G12D és G12C mutáns KRas fehérjét hatékonyan aktiválni. A QM/MM modellezés révén a GAP-katalizálta hidrolízisre egy új mechanizmust javasoltak és azonosították a csökkent enzimaktivitást helyreállítani képes legígéretesebb GAP mutánsokat is (R903 és L902 mutánsok).⁸

Az RGS (regulator of G protein signaling protein) fehérjék szerepe a kis GTPáz-ok által szabályozott jelátvitel gyors leállításában van. Az RGS3 fehérjéről egy KRas G12C inhibitorokat vizsgáló tanulmány során derült ki, hogy mutáns KRas-okat is képes aktiválni. A Ras-GAP-okkal ellentétben nem rendelkezik a katalitikus arginin-ujjal, hanem feltehetőleg egy aszparagin segíti a hidrolízis aktivációját. A fehérje két RGS-GAP domént tartalmazó izoformáját vizsgálták, egy nagyobb, 75 kDa nagyságú és egy kisebb, 25 kDa nagyságú variánst. Azt találták, hogy ezek a legy-

* Főszerező: Email: nikolettemodi@edu.bme.hu

gyakrabban előforduló G12 mutáns KRas fehérjék esetében (G12D és G12C) jelentős aktivációra képesek a Ras-GAP-okhoz képest. Azonban hatékonyságuk vad típusú KRas esetében néhány nagyságrenddel elmarad a Ras-GAP-okétól.⁹ Az RGS3 fehérje ezen tulajdonsága kihasználható lehet Ras mutánsokat célzó terápiában.

Kutatásunk céljából tűztük ki, hogy a gyakorlatban is próbára tegyük a kollaboráció keretein belül *in silico* QM/MM modellezéssel tervezett GAP variánsokat és az RGS3 fehérjét. Ezek az ismeretek inspirálhatják új gyógyszerek kifejlesztését, innovatív megközelítések születését, ezzel egy alternatív módszert biztosítva az onkogén KRas mutációk kezelésére.

2. Eredmények

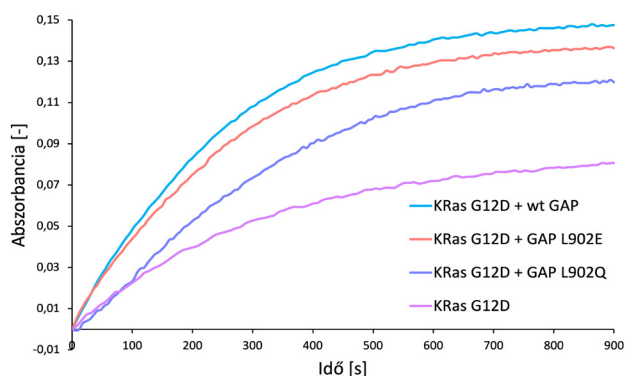
A KRas és GAP fehérjék kölcsönhatásának vizsgálatához a vad típusú fehérjéket, illetve azok mutánsait bakteriális expresszióval állítottuk elő és affinitás kromatográfiás módszerrel tiszta formában izoláltuk.

1. Táblázat. Az előállított fehérjék összegzése.

KRas fehérjék	GAP fehérjék	RGS3 fehérjék
wt KRas, KRas G12D, KRas G12C, wt KRas-AviTag, KRas G12D-AviTag, KRas G12C-AviTag	wt GAP, GAP mutánsok: R903A, R903D, R903E, R903Q, L902D, L902E, L902Q,	RGS3 RGS3-AviTag

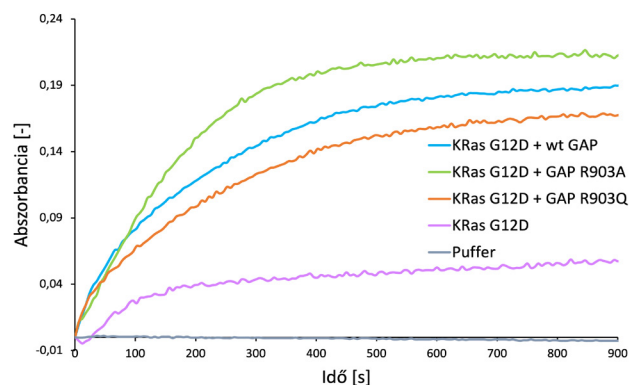
2.1. A GAP variánsok KRas aktiválása gyakorolt hatásának vizsgálata MESG-PNP foszfát esszével

MESG-PNP foszfát esszé segítségével enzimaktivitás vizsgálatokat végeztünk. Először azt elemeztük, hogy a különböző KRas mutációk miként hatnak a vad típusú GAP katalizálta GTP hidrolízisre. Vad típusú fehérjék esetén a reakció gyorsan lezajlott, azonban az aktív centrumban mutálódott KRas fehérjék esetén a hidrolízis sebessége jelentősen csökkent.



2. Ábra. A KRas G12D fehérje és a GAP L902E és L902Q variánsok kölcsönhatásának hidrolízisre gyakorolt hatása MESG-PNP foszfát esszével mérve.

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a GAP-ok 902. lizin aminosavat érintő mutációja (L902E és L902Q) miként hat a KRas G12D GTPáz aktivitására. Az eredményeket összevetettük a vad típusú GAP (wt GAP) katalizálta reakcióval. Az elvárásokkal szemben a GAP variánsok nem tudtak gyorsabb hidrolízist eredményezni, mint a wt GAP, azonban az L902E mutáns aktiváló képessége megközelítette a vad típusét (2. Ábra).

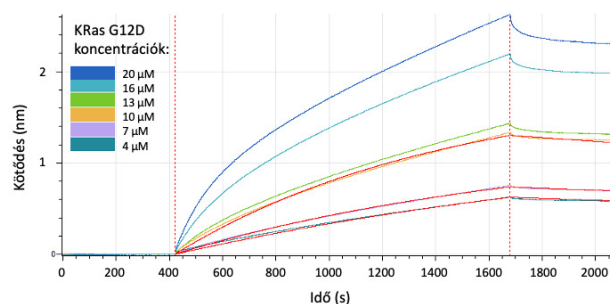


3. Ábra. A KRas G12D fehérje és a GAP R903A és R903Q variánsok kölcsönhatásának hidrolízisre gyakorolt hatása MESG-PNP foszfát esszével mérve.

A 903. arginin aminosav megváltoztatásának (R903A és R903Q) hatását is megvizsgáltuk. Ebben az esetben úgy tűnt, hogy az R903A mutáns kis mértékben javítani tudta az aktivitást (3. Ábra). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a QM/MM modellel alkotott GAP variánsok alkalmasak lehetnek a KRas mutánsok hidrolízisének helyreállítására.

2.2. Az RGS3 és a KRas fehérjék kölcsönhatásának vizsgálata bioréteg interferometriás módszerrel

Bioréteg interferometriás (BLI) módszerrel a KRas mutánsok és az RGS3 fehérje közti kölcsönhatást vizsgáltuk. Az RGS3-AviTag fehérjekonstruktot sikeresen biotináltuk, ami azt jelentette, hogy a fehérje alkalmas ligand lehet a bioréteg interferometriás mérésekben. Ebben az elrendezésben az RGS3-AviTag fehérje kötődött a szenzorhoz és az analit oldata különböző koncentrációkban a vad típusú vagy mutáns KRas volt, nem hidrolizálható GTP-analóggal feltöltve (4. Ábra).



4. Ábra. A KRas G12D és az RGS3-AviTag kölcsönhatásának BLI vizsgálata. Különböző KRas G12D koncentrációk esetében. A mérési pontokra illesztett görbék pirossal jelöltek.

Azt találtuk, hogy az RGS3 a KRas vad típusához, illetve G12C és G12D mutánsaihoz közelítőleg hasonló affinitással kötődik. Ez alapján megállapítható, hogy nem kizárólag a KRas-RGS3 közti kölcsönhatás erősségében rejlő különbségek okozzák, hogy az RGS3 a mutáns KRas fehérjék aktivitását nagyobb mértékben növeli, mint a vad típusét. Az RGS3 aktiváló mechanizmusának feltárása választ adhat ezen különbségekre, azonban ehhez megbízható szerkezeti modellekre van szükség.

3. Kísérleti rész

A vizsgálni kívánt fehérjét kódoló DNS szekvenciát mutagenézis PCR segítségével állítottuk elő. A létrejött expressziós vektort kémiaiilag kompetenssé tett *Escherichia coli* XL1Blue sejtekbe transzformáltuk. A felszaporított DNS-t izolálás után fehérjeexpresszióra alkalmas *E. coli* BL21 kompetens sejtekbe transzformáltuk. A sejtek rekombináns fehérje termelését izopropil- β -D-tiogalaktozid (IPTG) hozzáadásával indukáltuk. A sejtfeltárást szonikálással végeztük, így az intracellulárisan termeltetett fehérjét izolálni tudtuk a baktériumsejtekből. A rekombináns fehérjék mind rendelkeztek hisztidin-taggal, amely lehetővé tette az affinitás kromatográfiás elválasztásukat nikkel-nitrilotriecetsav (Ni-NTA) oszlopon. A tisztítás során kapott frakciók fehérjetartalmát nátrium-dodecil-szulfát gélelektroforézissel (SDS-PAGE) ellenőriztük. A célfehérjét tartalmazó oldatot ezt követően dializáltuk, hogy a fehérje mellől a kismolekulás szennyeződések eltávolítsuk. Szükség esetén a fehérjeoldatot méretkizárásos kromatográfiával tovább tisztítottuk, vagy töményítő oszlopon koncentráltuk. A fehérjék megfelelő feltekeredését az enzimkinetikai vizsgálatok megkezdése előtt termofluorimetriás méréssel ellenőriztük.

A GTP enzimkatalizált hidrolízisének követésére az EnzCheck™ Phosphate Assay módszert alkalmaztuk. Ennek segítségével nemcsak a KRas fehérje intrinzik hidrolízise vizsgálható, hanem a vele kölcsönható fehérjék enzimaktivitásra gyakorolt hatása is. A valós időben nyomon követhető spektrofotometriás eljárás további előnye, hogy a kapott aktivitási görbére függvény illeszthető, így a kinetikai állandók is kiszámíthatók, valamint összemérhetők egymással. A módszer alapja, hogy a KRas enzimreakciója során egy inorganikus foszfát (Pi) hidrolizál a GTP molekuláról, ezt a purin-nukleozid-foszforiláz (PNP) 2-amino-6-merkaptó-7-metil-purin-ribozid (MESG) szubsztrát jelenlétében 2-amino-6-merkaptó-7-metil-purin terméké és ribóz-1-foszfáttá alakítja. A keletkezett terméknek 360 nm-en abszorpciós maximuma van, ezáltal ennek mennyisége spektrofotometriásan időben követhető, ami pedig egy közvetett összefüggést biztosít a felszabaduló inorganikus foszfát mennyiségével.

Az RGS3 fehérje és a vad típusú, valamint mutáns KRas-ok közti kölcsönhatást bioréteg interferometriával vizsgáltuk. A Sartorius Octet® K2 BLI rendszerben található

optikai bioszenzor (Octet® SAX (Sartorius)) egy sztreptavidinnel bevont, biokompatibilis réteggel van ellátva, amelyhez a biotinált fehérjék specifikusan tudnak kötődni magas affinitásuk miatt. Ezekhez a fehérjékhez aztán specifikusan újabb fehérjék kapcsolódhatnak. A szenzoron ekkor megváltozik a réteg vastagsága és ezáltal a bevilágított fénysugarak interferencia mintázata is, amelyet valós időben detektálni lehet. Így a fehérjék kölcsönhatásait jellemző kötődési állandók (K_D) is meghatározhatók. Az elvégzett mérések során biotinált AviTag-es RGS3 fehérjét rögzítettük a szenzorhoz. Ez merült a nem-hidrolizálható GTP analóggal (guanozin-5'-[β,γ -imido]trifoszfát (GppNHP)) feltöltött KRas fehérjék oldatába.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki kollaborátorainknak, Dr. Berta Dénesnek és Dr. Rosta Edinának.

Hivatkozások

1. Tsuchida, N.; Murugan, A. K.; Grieco, M. *Oncotarget* **2016**, 7, 46717-46733.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.8773>
2. Yang, H.; Zhou, X.; Fu, D.; Le, C.; Wang, J.; Zhou, Q.; Liu, X.; Yuan, Y.; Ding, K.; Xiao, Q. *Cancer Commun (Lond)* **2023**, 43, 42-74.
<https://doi.org/10.1002/cac2.12377>
3. Zenonos, K. *World J Gastrointest Oncol* **2013**, 5, 97-101.
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i5.97>
4. Mishra, A. K.; Lambricht, D. G. *Biopolymers* **2016**, 105, 431-448.
<https://doi.org/10.1002/bip.22833>
5. Ahmadian, M. R.; Stege, P.; Scheffzek, K.; Wittinghofer, A. *Nat Struct Biol.* **1997**, 4, 686-689.
<https://doi.org/10.1038/nsb0997-686>
6. Nyíri K, Koppány G, Vértessy B. G. *Cancer Metastasis Rev.* **2020**, 39, 1091-1105.
<https://doi.org/10.1007/s10555-020-09914-6>
7. Randelović I, Nyíri K, Koppány G, Baranyi M, Tóvári J, Kigyós A, Tímár J, Vértessy BG, Grolmusz V. *Int J Mol Sci.* **2024**, 25, 2572-2591.
<https://doi.org/10.3390/ijms25052572>
8. Berta, D.; Gehrke, S.; Nyíri, K.; Vértessy, B. G.; Rosta, E. **2023**, *J Am Chem Soc.* 145, 20302-20310.
<https://doi.org/10.1021/jacs.3c04330>
9. Li, C.; Vides, A.; Kim, D.; Xue, J.Y.; Zhao, Y.; Lito, P. *Science.* **2021**, 374, 197-201.
<https://doi.org/10.1126/science.abf1730>

Investigating the activity and interactions of oncogenic KRas proteins

Mutations in the Ras protein family are responsible for one of the highest prevalence in cancer. Most commonly affecting the pancreas, colon and lung, these lesions remain challenging for medical science today. The KRas protein, encoded by the Ras gene, plays a central role in regulating signaling pathways. This enzyme can control signaling as a binary switch through its GTPase activity, thereby affecting cell proliferation and division. The function of the KRas protein is facilitated by GAP (GTPase activating protein) proteins, which can increase the rate of GTP hydrolysis by several magnitudes. However, this finely tuned system can easily be disrupted by mutations in the active site of the KRas protein. A single point mutation reduces the ability of GAP to activate KRas proteins, therefore the rate of hydrolysis is significantly reduced, resulting that the protein being unable to fulfil its role in the signaling network. This leads to improper functioning of cellular processes and as a consequence uncontrolled cell division and tumor development.

Several approaches have been developed to restore the signaling, the most common one is drug treatment with inhibitor molecules. However, the restoration of the activation of mutant KRas proteins by GAP proteins holds promise too. Despite being an important target, the mechanism of GAP-catalysed hydrolysis has not been precisely defined yet. To understand this, our collaborators have set up a QM/MM model to systematically design GAP mutants that can activate the KRas G12D mutant, which is the most abundant KRas mutant in the human cancers. In addition, researchers have recently discovered a GAP-like protein, RGS3, which can also cause a catalytic effect on mutant KRas proteins. Our aim is to test these alternative GAP proteins in practice. For this, we investigated the interaction between the mutant KRas and RGS3 by biolayer interferometry and measured the ability of GAP variants to activate KRas mutants by using MESG-PNP enzyme activity assay. These studies may help to understand the interaction of these proteins and thus improve the development of tumor therapeutics.

Egy bisz(akridino)-koronaéter előállítása és alkalmazása a spermin bioszintézis oligoaminjainak felismerésére

KISFALUDI Péter^{a,*}, SPÁTAY Sára^{a,b}, KREKÓ Marcell^{b,c}, VEZSE Panna^a, TÓTH Tünde^{a,d},
HUSZTHY Péter^a, GOLCS Ádám^{a,b,c}

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

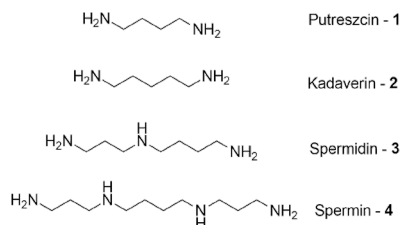
^b Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Semmelweis Egyetem, 1092 Budapest, Högyes Endre utca 9.

^c Farmakológiai és Gyógyszerkutatási Központ, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, Semmelweis Egyetem,
1092 Budapest, Högyes Endre utca 9.

^d HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont, 1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós utca 29-33

1. Az alifás oligoaminok és biológiai szerepük

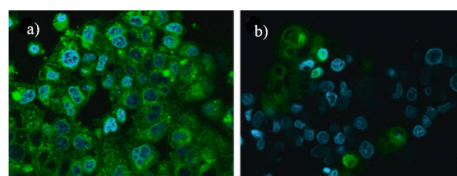
A biogén aminok megtalálhatók különféle élőlényekben, sejtekben, élelmiszerekben és italokban is. Az aminocsoportok száma szerint monoaminokra, oligoaminokra és poliaminokra csoportosíthatóak. Ezeket a vegyületeket jellemzően élő szervezetek szintetizálják, aminosavak enzimatis dekarboxilezésével¹⁻³. A biogén alifás oligoaminok, mint például a spermin (4), spermidin (3), putreszcin (1) és kadaverin (2) (1. Ábra) a legfontosabbak közé tartoznak, amelyek szinte minden élő szervezetben megtalálhatók. Az élő szervezetekben jellemzően protonált formában vannak jelen, és fontos szerepet játszanak különböző biológiai folyamatokban, mint a sejtnövekedés, génszabályozás, és sejtosztódás⁴⁻⁶.



1. Ábra. Példák biológiailag fontos alifás oligoaminokra (1–4)

A gerincesekben a spermidin (3) és a spermin (4) valamint prekursoruk, a putreszcin (1) található meg. A normál oligoaminszint hiánya jelentős hatással lehet a sejtműködésre, beleértve a differenciálódást, az apoptózist, a motilitást, valamint az oxidatív és egyéb stresszekkel szembeni ellenálló képességet^{7,8}. Ezen oligoaminok jelentőségét nemcsak a hiányuk okozta következmények, hanem számos diagnosztikai célú felhasználásuk is jól szemlélteti. Kimutatták, hogy a megemelkedett sperminszint rákos sejtek jelenlétére utalhat, így a spermin (4) biomarkerként is alkalmazható⁹. Ugyanakkor a normál szint alatti koncentrációk összekapcsolhatók többek közt az öregedés során előforduló betegségekkel is, mint például a Parkinson-kór¹⁰.

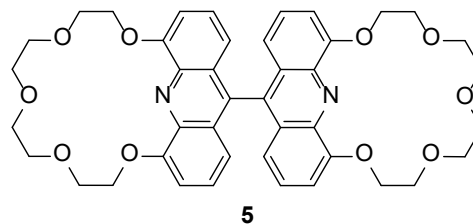
Mivel a legtöbb daganat fokozott oligoamin-transzportot mutat¹¹, az erre a rendszerre tervezett kémiai szenzorok alkalmazásak lehetnek a ráksejtek célzott kemoterápiás kezelésének elősegítésére, valamint diagnosztikai képalkotásra is¹² (2. Ábra).



2. Ábra. A kemoszenzorral detektált seprminfelvételt folytató sejtek (a) és az ugyanígy kezelt, de seprminfelvételükben akadályozott sejtek (b)

2. A tervezett gazdamolekula

Az általunk előállított új bisz(akridino)-koronaéter (5) (3. Ábra) érzékeny szenzormolekulaként funkcionál protonált alifás biogén oligoaminok kimutatására és képes szelektíven megkülönböztetni a rövid és hosszú láncú oligoaminokat.



3. Ábra. Az új bisz(akridino)-koronaéter szerkezete

A gazdamolekula (5) két 18-korona-6-éter-típusú makrogyűrűt tartalmaz, amelyek mérete pontosan illeszkedik a protonált primer aminocsoportokhoz (rendre $r(18K6) = 1,4 \text{ Å}$ és $r(-NH_3^+) = 1,42 \text{ Å}$)^{13,14}. Ez lehetővé teszi a stabil koordinációt, hidrogénkötések révén az elektrofil ammóniumion és a gazdamolekula nukleofil heteroatomjainak magános elektronpárjai között¹⁵. A molekula kedvező fluoreszcens

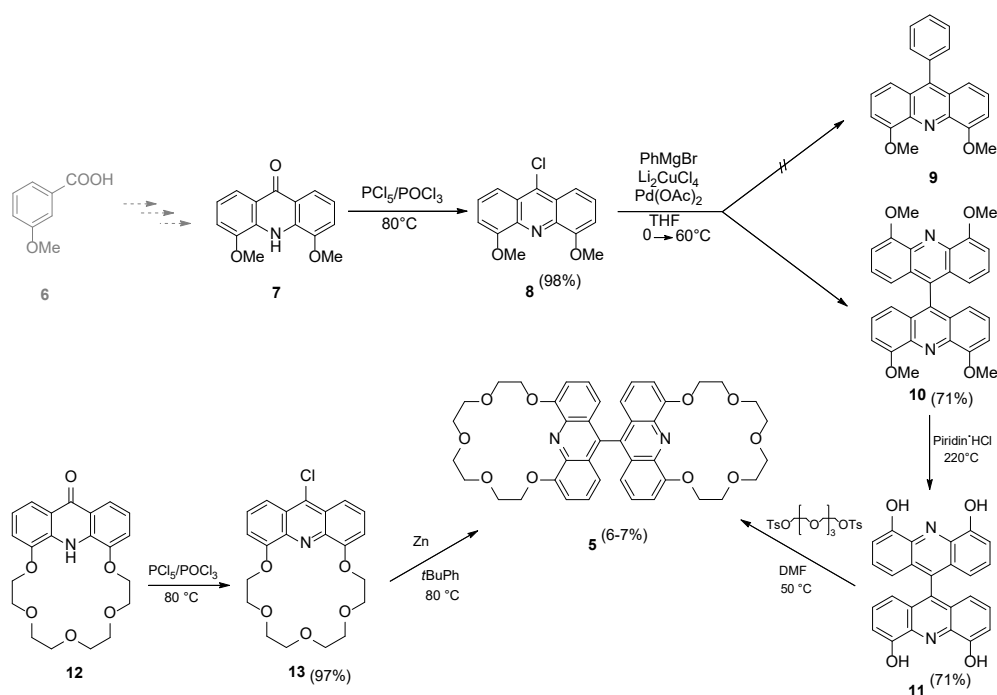
* Tel.: +36 30 970 8281, e-mail: kisfaludi.peti@edu.bme.hu

tulajdonságokkal rendelkezik az akridinegységeinek köszönhetően, és az elektronkonjugáció révén már egy makrociklus üreg betöltése is fluoreszcens intenzitásnövekedéssel járó optokémiai választ vált ki.

3. Az új gazdamolekula szintézise

Az új makrociklus (**5**) szintézisét a kereskedelmi forgalomban kapható, viszonylag olcsó 3-metoxibenzoesavból kiindulva végeztük, amelyet több lépésben 4,5-dimetoxi-akri-

donná (7) alakítottunk a szakirodalomban már korábban ismertetett módon¹⁶, kisebb változtatásokkal. A 4,5-dimetoxiakridont (7) foszfor-pentakloriddal és foszforil-kloriddal a megfelelő klórakridin-származékká (8) alakítottuk egy korábban leírt módszer alapján¹⁷, azonban javított feldolgozással. A klórakridin-származékot (8) ezt követően *Kharasch*-típusú keresztkapcsolási reakciónak vetettük alá, dilítium-tetrakloro-kuprát és palládium-acetát katalizátorok jelenlétében, fenil-magnézium-bromiddal. A várt főtér-mék a 9-fenil-származék (9) volt (4. Ábra).



4. Ábra. Az új gazdamolekula (5) szintézise két különböző úton

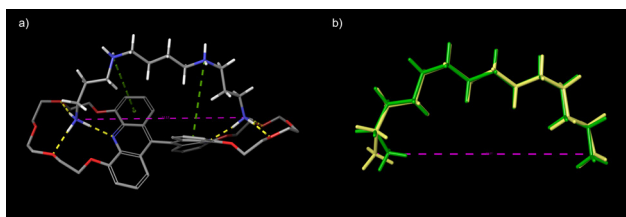
Azt tapasztaltuk, hogy a várt termék helyett, 4,4',5,5'-tetrametoxi-9,9'-biakridin képződik (**10**). A tetrametoxi-biakridin (**10**) metilcsoportjait piridínium-kloriddal eltávolítva a tetrahydroxi-biakridint (**11**) kaptuk. A tetrahydroxi-származékot (**11**) tetraetilén-glikol-ditoziláttal makrociklizációs reakcióba vittük dimetilformamidban, kálium-karbonát bázis jelenlétében, aminek eredményeként a biszmakrociklus (**5**) képződött. Az izolálás utáni hozam alacsony volt (6%), ami gyakori az ilyen típusú reakcióknál, különösen ebben az esetben, ugyanis a makrociklus gyűrűi többféleképpen záródhatnak.

A második szintézisútnál kiindulási anyagként egy korábban már előállított akridono-koronaétert (**12**) használtuk¹⁸. Az akridino-koronaétert (**12**) foszfor-pentakloriddal foszforil-kloridban reagáltattuk, melynek eredményeként a klórakridino-koronéter (**13**) képződött. A klórakridino-koronétert (**13**) cinkporral, *tert*-butilbenzolban végzett kapcsolási reakcióval alakítottuk a biszmakrociklussá (**5**), 7%-os termeléssel.

4. A komplexképzés vizsgálata

A gazdamolekula és a vizsgált oligoaminok közötti kölcsönhatások megértése érdekében molekulamodellézést alkalmaztunk. Az **5** molekula spermin analógokkal alkotott komplexekének optimális konformációját sűrűség-funkcionál-elméleti (DFT) számításokkal határoztuk meg.

A bisz(koronaéter) (**5**) molekula sperminnel (**4**) alkotott komplexének optimalizált szerkezete (**5. Ábra, a**) négypon-
tos kölcsönhatást feltételez. A koronaéter gyűrűi a spermin
(**4**) protonált primer aminocsoportjaival lépnek kölcsönha-
tásba, hidrogénkötéseket kialakítva a heteroatomokkal. A
protonált szekunder aminok az akridinegységek közelében
helyezkednek el, és mindkét rész kation- π kölcsönhatáso-
kat alakít ki az akridingyűrűkkel. A modell alapján a sper-
min (**4**) láncossza ideális a komplexképzéshez (**5. Ábra
b**)), mivel az **5** molekula megőrzi nyújtott konformációját,
ahol mindkét koronaéter-gyűrű az akridinegységek aromás
síkjaiban fekszik.



5. Ábra. A spermin terminális protonált primer aminocsoportjai közötti távolság az **5** bisz(koronaéterrel) alkotott komplexben, amelyet lila szaggatott vonal jelöl: a) a spermin **5** gazdamolekulához (sárga) kötött konformációja és a spermin lokális energiaminimumához tartozó konformere, amely a Schrödinger „MacroModel Minimization” funkciójával készült (zöld): b).

A rövidebb láncú oligoaminoknál 1:1 kezdeti sztöchiometria esetén gyors részleges dekomplexálódás játszódik le nanoszekundumos időskálán, a dinamikus szimulációk szerint. Ennek eredményeként felszabadul az egyik kötőhely,

aminek köszönhetően lehetőség nyílik egy 1:2 (gazda-vendég) arányú komplex képződésére, konszekutív komplexképzési folyamat során.

Az **5** gazdamolekula és a protonált oligoaminok közötti molekuláris felismerést fluoreszcens spektrofotometriás titrálásokkal is vizsgáltuk kereskedelmi forgalomban kapható mono- és oligoamin származékokon. Az aminok felismerése során a gazdamolekula szerkezeti preferenciájának és komplex-sztöchiometriájának meghatározása és a stabilitási állandók kiszámítása érdekében globális nemlineáris regressziót alkalmaztunk a titrálási adatsorokon. Az elemzések alapján kapott komplex-sztöchiometria és a stabilitási állandók számításának eredményeit az **1. Táblázatban** foglaltuk össze. Minden esetben 1:1 arányú, majd egy következő lépésben 1:2 arányú (gazda-vendég) komplexek képződése volt megfigyelhető.

1. Táblázat. A számított komplexstabilitási állandók és a kötődésbeli kooperativitás a konszekutív amin-koordinációhoz tartozó 1:1 és 1:2 (gazda-vendég)-komplexek kialakulása során

Amin vendégmolekula	$\log K_1$	$\log K_2$	Kooperativitási effektus a komplexképzés során
butil-amin	$2,1 \pm 0,2$	$<<2,0$	nem-kooperatív
putreszcin (1)	$2,6 \pm 0,2$	$<<2,0$	nem-kooperatív
<i>N,N'</i> -bisz(2-aminoetil)-1,3-propándiamin	$3,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	nem-kooperatív
norspermidin	$5,1 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	nem-kooperatív
spermin (4)	$5,3 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$	negatív kooperativitás ($\alpha = 0,6$)
spermidin (3)	$5,5 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	nem-kooperatív

5. Az eredmények összefoglalása

A DFT-alapú modellezés jól megjósolta a kísérletileg meghatározott komplexstabilitásokat. A gazdamolekula preferenciasorrendje a molekuláris felismerés során a következő volt: spermin (**4**)~spermidin (**3**) > norspermidin > *N,N'*-bisz(2-aminoetil)-1,3-propándiamin > putreszcin (**1**) > butil-amin. A spermin (**4**) és a spermidin (**3**) komplexek közötti stabilitásbeli különbség nem bizonyult jelentősnek.

Összességében a spermin (**4**) koordinációja tekinthető a legkedvezőbbnek, mivel ebben az esetben a legkisebb a gazdamolekula szerkezeti torzulása a kezdeti konformációhoz képest. Ráadásul itt alakul ki a legtöbb független vonzó kölcsönhatás, valamint az összetett kötési modellben negatív kooperativitás is fellép. A gyakorlatban a komp-

lexstabilitási állandók közötti legalább egy nagyságrendbeli különbségre van szükség ahhoz, hogy az elválasztás vagy érzékelés során hatékony molekuláris megkülönböztetést lehessen elérni. Ennek megfelelően a tri- és tetraamin-típusú spermin analógok szelektíven felismerhetők a di- és monoszármazékok jelenlétében. Az általunk bemutatott gazdamolekula ígéretes az oligoamin-központú folyamatok vizsgálatához és számos alkalmazás kidolgozásához járulhat hozzá a későbbiekben.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az EKÖP-24-4-II-BME-63 Egyetemi Kutatói Ösztöndíjprogram, valamint a Varga József Alapítvány támogatta.

Hivatkozások

1. M.H.S.Santos: *Int. J. Food Microbiol.*, **1996** (29), 213–231. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(95\)00032-1](https://doi.org/10.1016/0168-1605(95)00032-1)
2. S. Givanoudi, M. Heyndrickx, T. Depuydt, M. Khorshid, J. Robbins, P.A. Wagner: *Sensors*, **2023** (23), 613. <https://doi.org/10.3390/s23020613>
3. J. Davidek: *Natural Toxic Compounds of Foods*, CRC Press: Boca Raton, FL, USA **2018**
4. F. Schuber: *Biochem. J.*, **1989** (260), 1–10. <https://doi.org/10.1042/bj2600001>
5. E. Agostinelli, G. Arancia, L.D. Vedova, F. Belli, M. Marra, M. Salvi, A. Toninello: *Amino Acids*, **2004** (27), 347–358. <https://doi.org/10.1007/s00726-004-0114-4>
6. W. Ma, K. Chen, Y. Li, N. Hao, X. Wang, P. Ouyang: *Engineering*, **2017** (3), 308–317. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.012>
7. A.E. Pegg: *IUBMB Life*, **2014** (66), 8–18. <https://doi.org/10.1002/iub.1237>
8. A.E. Pegg: *J. Biol. Chem.*, **2016** (291), 14904–14912. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.731661>
9. Q. Peng, C.Y.-P. Wong, I.W. Cheuk, J.Y.-C. Teoh, P.K.-F. Chiu, C.-F. Ng: *Int. J. Mol. Sci.*, **2021** (22), 4382. <https://doi.org/10.3390/ijms22094382>
10. S. Saiki, Y. Sasazawa, M. Fujimaki, K. Kamagata, N. Kaga, H. Taka, Y. Li, S. Souma, T. Hatano, Y. Imamichi: *Ann. Neurol.*, **2019** (86), 251–263. <https://doi.org/10.1002/ana.25516>
11. W. Han, H. Li, B. Chen: *Pharmaceutics*, **2022** (14), 1500. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071500>
12. W. Marku, B.W. Ulrike, P. Rüdiger, E. Helmut, E. Michael: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006** (16), 3193. [20] H.J. Issaq: *Electrophoresis*, **1999** (20), 3190–3202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2683\(19991001\)20:15/16<3190::AID-ELPS3190>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2683(19991001)20:15/16<3190::AID-ELPS3190>3.0.CO;2-K)
13. H.J. Buschmann, L. Mutihac, R. Mutihac: *Sep. Sci. Technol.*, **1999** (34), 331–341. <https://doi.org/10.1081/SS-100100653>
14. H.J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Mutihac: *Supramol. Sci.*, **1998** (5), 139–142. [https://doi.org/10.1016/S0968-5677\(98\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0968-5677(98)80005-9)
15. P. Vezse, B. Benda, A. Fekete, Á. Golcs, T. Tóth, P. Huszthy, *Molecules*, **2022** (27), 2838. <https://doi.org/10.3390/molecules27092838>
16. P. Huszthy, B. Vermes, N. Báthori, M. Czugler: *Tetrahedron*, **2001** (57), 4967–4975. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00408-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00408-2)
17. Á. Golcs, B.Á. Ádám, P. Vezse, P. Huszthy, T. Tóth: *Eur. J. Org. Chem.*, **2021** (2021), 2485–2497. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100291>
18. T. Németh, T. Tóth, G.T. Balogh, P. Huszthy: *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2017** (61), 249–257. <https://doi.org/10.3311/PPch.11277>

A Bis(Acridino)-Crown Ether for Recognizing Oligoamines in Spermine Biosynthesis

Biogenic aliphatic oligoamines such as putrescine, cadaverine, spermidine, and spermine are naturally occurring compounds synthesized by enzymatic decarboxylation of amino acids. These molecules play vital roles in biological systems, including cell proliferation, gene expression, and nucleic acid stabilization. Abnormal levels of these oligoamines are associated with various diseases; for example, elevated spermine levels can be linked to the presence of cancer cells, while decreased levels are observed in aging-related illnesses like *Parkinson's* disease.

A new bis(acridino)-crown ether was designed to selectively detect protonated oligoamines based on their chain length. The receptor contains two 18-crown-6-type macrocycles and two acridine units that provide strong fluorescence signaling upon guest binding. The design enables it to distinguish between short- and long-chain oligoamines through fluorescence intensity shifts. Two synthetic strategies were developed to produce the host molecule,

both starting from commercially available compounds and resulting in low but usable yields. Structural and functional characterization was performed using DFT-based molecular modelling and fluorescence titrations. These studies confirmed selective binding of oligoamines, with spermine and spermidine forming the most stable complexes.

Both the modelling and the titration experiments revealed sequential 1:1 and 1:2 host–guest complex formation. Binding constants and cooperativity effects were calculated using global non-linear regression of the titration data. Spermine showed strong binding and negative cooperativity which made it the preferred analogue for coordination, while spermidine exhibited the highest overall stability in binding but no cooperativity effect. The receptor's molecular recognition behaviour suggests potential for use in bioimaging, diagnostics, or targeted drug delivery applications—particularly in cancer research.

Egy fotokapcsolható molekuláris áramköri elem tervezése és szintézise

BOGNER Marcell Márk,^{a*} KALAIPOS Péter Pál,^a és LONDON Gábor^a

^aFunkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport, HUN-REN TTK, Magyar tudósok krt. 2., 1117, Budapest, Magyarország

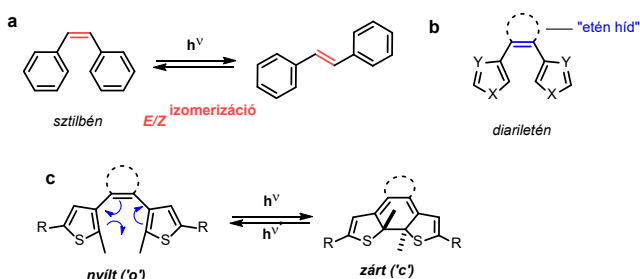
1. Bevezetés

A komplex molekuláris elektronikai feladatok teljesítését célzó rendszerek napjaink egyik fontos kutatási területét képezik és komoly szintetikus kihívást jelentenek.^[1] Korábban számos közlemény számolt be különféle áramköri elemeknek megfelelő szerves kismolekulákról és polimerekről.^[2] Többek között molekuláris vezetékeket és kapcsolókat írtak le, illetve létezik néhány példa unimolekuláris diódákra is. A molekuláris elektronikai rendszerek esetén a szintetikus megvalósítást komoly szerkezeti tervezés előzi meg.^[3] Az ismert építőelemek újszerű szerkezeti egységekkel való összehangolása elengedhetetlen lépés, melyet mind a funkcionalitás, mind a tervezett működési mechanizmus vezérel. A következőkben egy molekuláris kapcsolóból és egy antiaromás karakterű molekularészről álló absztrakt molekuláris áramköri egyenirányító egység kerül bemutatásra, különös figyelemmel a szerkezeti tervezés folyamatára.

2. Molekuláris kapcsolók

A molekuláris kapcsolók kontrollálható bistabilis rendszerek, reverzibilis átmenettel az egyes állapotaik között. Ezen kritériumok szerves kémiai implementálását néhány jellegzetes molekulacsalád teszi lehetővé, leggyakrabban az azobenzolok, sztilbének és spiropiránok kerülnek említésre a területtel kapcsolatban.^[4]

A diariletének sztilbén jellegű rendszerek, azonban fotokémiai gerjesztés hatására a kettős kötés *E/Z* izomerizációja (1. ábra, a) helyett egy elektrociklizáció megy végbe (1. ábra, c). Ezt a reaktivitást a csökkent aromacitású heterociklusok beépítése teszi lehetővé, valamint az *E/Z* izomerizációt az „etén híd” karbociklusba zárásával küszöbölik ki. A tiofén tartalmú ditieniletének (DTE) példáján jól megfigyelhetők a kapcsoló egység két állapotára jellemző tulajdonságai (1. ábra, c). A nyílt izomer geometriai, illetve elektronikai tulajdonságai egyaránt jelentősen változnak az elektrociklizáció során.



1. Ábra. (a) Sztilbén szerkezetek fotoizomerizációja. (b) A diariletének általános szerkezete. (c) A ditieniletének reverzibilis fotoizomerizációja.

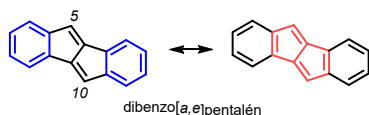
A DTE típusú molekuláris kapcsolók fotofizikai és fotokémiai tulajdonságai jól hangolhatók az egyes szerkezeti egységek (etén híd, aril-gyűrűk) (1. ábra, b) funkcionalizálásával. Ezzel lehetőség nyílik specifikus igények szerinti tervezésre, már a szintézist megelőzően vagy annak korai fázisában. A DTE kapcsolókat integráló fotoreszponzív funkcionális anyagok felhasználása rendkívül széleskörű, többek között az anyagtudomány, a kémiai biológia, illetve a katalízis területén is találkozhatunk velük.^[5,6]

Molekuláris elektronikában, nem meglepő módon, meghatározó szerepet töltenek be, mint potenciális áramköri elemek. Mivel a ditieniletének fotoizomerizációjával a konjugációs mintázatuk is átalakul, vezetési tulajdonságaik besugárzás hatására kontrollálhatók. Ezen jelenség egy absztrakt monomolekuláris egyenirányító elem működési alapját adhatja a megfelelő molekuláris vezetékekkel összekapcsolva.

3. Antiaromás rendszerek

Az antiaromás molekulák előnyös tulajdonságokkal bírnak elektronikai felhasználások szempontjából. A jellemző alacsony HOMO-LUMO energiaszint-különbség, valamint a π -rendszereik révén való rendeződésük („ π -stacking”) kedvez az alkalmazásoknak.^[7] Ugyanakkor jelentős kihívást jelent ezen szerkezetek szintetikus elérése, hiszen a 4π -elektronos antiaromás gyűrűrendszerek rendkívül instabilak.

Erre megoldást jelent az antiaromás motívum kiterjedt konjugációban való stabilizálása aromás gyűrűk anellációjával, így lokálisan megőrizhető a kívánt antiaromás jelleg, viszont stabil származékokat kapunk. A dibenzo[*a,e*]pentalén esetén a reaktív pentalént benzol gyűrűkkel kondenzálva kapjuk a szintetikusán releváns vázat, melynek legfontosabb funkcionálizálási pontjai az öttagú gyűrűkön található 5-ös és 10-es pozíciók^[8] (2. ábra).

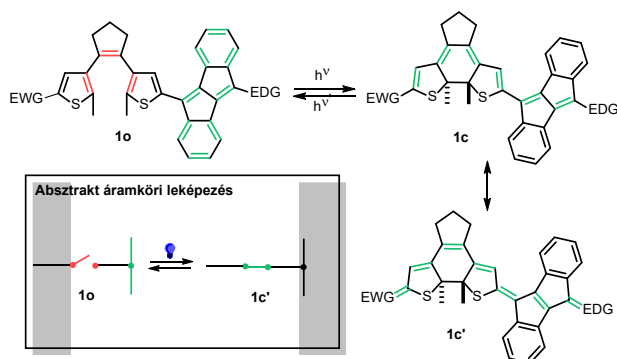


2. Ábra. A dibenzo[*a,e*]pentalén rezonancia szerkezetei és legfontosabb funkcionálizálási pontjai (5,10).

Szintén jelentős érdeklődés övezi az antiaromaticitás molekulán belüli modulálását, melynek demonstrálására korábban csoportunk több molekuláris szerkezetet is tervezett^[9,10,11]. Jelen közleményben egy fotokapcsolható ditiénilettel konjugált dibenzopentalén rendszert mutatunk be. A konceptuális molekuláris elektronikai felhasználás mellett azt is vizsgáljuk, hogy hogyan kontrollálható a dibenzopentalén rendszer lokális aromássága a konjugált DTE fotokapcsoló izomerizációja során.

4. Egy fotokapcsolható molekuláris áramkörü elem

A fentiekben leírt építőelemekre alapozva terveztünk és állítottunk elő egy konjugált monomolekuláris rendszert, melyben egy ditiénilettel fotokapcsoló és egy dibenzopentalén váz összekapcsolásával alkottuk meg az absztrakt molekuláris áramkörü elemet. A működés alapját a fotokapcsoló egység besugárzás hatására történő, reverzibilis izomerizációja jelenti. Mivel egy elektronszívó csoportot tartalmazó DTE kapcsolóegység, illetve egy elektron donor csoport kapcsolódik a dibenzopentalén vázhoz a kiemelt 5-ös és 10-es pozíciókon, így lehetőség nyílik egy új, kiterjedt konjugációs mintázat kialakulására. Ezzel amellet, hogy a molekulán belüli kitüntetett vezetési irány megváltozik, a pentalén részlet aromássági karakterének hangolása is lehetővé válhat (3. ábra). Ezen folyamatokat (töltésáramlás, elektro ciklizáció/reverzió) a „horizontális” tengelyen beépített donor-akceptor csoportok okozta polarizáltság is elősegíti.



3. Ábra. A fotokapcsolható molekuláris áramkörü elem működése.

Az **1o** molekulát 11 lépésben, konvergens módon (dibenzopentalén váz + ditiénilettel fotokapcsoló) állítottuk elő. A molekula tervezésénél számos szintetikus, illetve funkcionálitási szempontot vettünk figyelembe, így került a retroszintetikus diszkonnekció során a boronsav-észter részlet a kapcsolóegységre, a halogén a dibenzopentalénre, valamint a ditiénilettel metil csoportjai is egy oxidatív mellékreakciót küszöbölnek ki.

A kapott termék fotokémiai vizsgálata (UV/vis spektroszkópia) a kapcsolóegység reverzibilis működését mutatta, melyet besugárzásos NMR mérésekkel is kiegészítettünk. A dibenzopentalén részlet (anti)aromássági tulajdonságait elméleti kémiai módszerekkel jellemeztük. Ezen fizikai-kémiai karakter leírására elsősorban geometriai és mágneses paramétereken alapuló indexeket használtunk, melyek hasonló eredményekkel szolgáltak. A számítási módszerek alapján megállapítható, hogy a fotokapcsolás során bekövetkező izomerizáció nem befolyásolja jelentős mértékben a pentalén részlet aromássági karakterét. Ugyanakkor jól látható mind mérési, mind számítási adatok alapján, ahogy a fotoizomerizáció a molekula fő kromofór motívumát megváltoztatja.

A rendszer egymolekulás vezetési tulajdonságait, áramkörü működését a jövőben tervezzük vizsgálni.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a Funkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport, valamint az Organokatalízis Kutatócsoport munkatársait.

Hivatkozások

1. D. Xiang, X. Wang, C. Jia, T. Lee, X. Guo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4318–4440.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00680>
2. H. Chen, J.F. Stoddart, *Nat. Rev. Mater.* **2021**, *6*, 804–828.
<https://doi.org/10.1038/s41578-021-00302-2>
3. L. Sun, Y.A. Diaz-Fernandez, T.A. Gscheidtner, F. Westerlund, S. Lara-Avila, K. Moth-Poulsen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7378–7411.
<https://doi.org/10.1039/C4CS00143E>
4. D. Dattler, G. Fuks, J. Heiser, E. Moulin, A. Perrot, X. Yao, N. Giuseppone, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 310–433.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00288>
5. M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12174–12277.
<https://doi.org/10.1021/cr500249p>
6. S.Z. Pu, Q. Sun, C.B. Fan, R.J. Wang, G. Liu, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 3075–3093.
<https://doi.org/10.1039/C6TC00110F>
7. M. Schmidt, L.A. Vicente, M.T. González, L.A. Zotti, B. Esser, E. Leary, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, 1–8.
<https://doi.org/10.1002/chem.202400935>
8. F. Xu, L. Peng, A. Orita, J. Otera, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3970–3973.
<https://doi.org/10.1021/ol3017353>
9. B. Oruganti, P.P. Kalapos, V. Bhargava, G. London, B. Durbecq, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13941–13953.
<https://doi.org/10.1021/jacs.0c06327>

10. P.P. Kalapos, P.J. Mayer, T. Gazdag, A. Demeter, B. Oruganti, B. Durbeej, G. London, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9532-9542.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00504>
11. P.P. Kalapos, A. Kunfi, M.M. Bogner, T. Holczbauer, M.A. Kochman, B. Durbeej, G. London, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 16-26.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00828>

Design and synthesis of a photoresponsive subunit for molecular electronics

Molecular electronics is a prominent research area aiming to develop systems that mimic circuit elements at the molecular level. Among these, molecular switches such as diarylethenes have received considerable attention due to their controllable bistable behaviour. Dithienylethenes (DTEs) undergo reversible photocyclization, exhibiting different electronic properties in their two (open and closed) states. In this work, a photoswitchable molecular rectifier unit is introduced that integrates a DTE switch with a dibenzo[*a,e*]pentalene (DBP) core. DBP represents a stabilized antiaromatic system with low HOMO-LUMO gap and favourable π -stacking, making it attractive for nanoscale conductors. The

system was designed to enable conjugation modulation upon photoisomerization, potentially altering both unimolecular conductivity and local aromaticity of the DBP core. The target molecule was synthesized in 11 steps via a convergent strategy considering both synthetic and functional requirements. UV/vis and NMR studies confirmed reversible switching, while computational analyses indicated minimal aromaticity changes in the DBP unit during isomerization. However, the photoisomerization significantly alters the chromophore structure, laying the groundwork for future single-molecule conductance measurements.

Fotoaktiválható idegnövekedési faktor mimetikumok szintézise és fotokémiai vizsgálata

SZABÓ Bence,^{a,b,*} KUPAI József^a és CSERI Levente^{b,**}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest, Magyarország

^bBrainVisionCenter Nonprofit Kft., Liliom u. 43–45., 1094 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A neurodegeneratív betegségek, valamint az idegrendszer érintő sérülések több tízmillió ember életét befolyásolják világszerte. Sajnálatos módon ezen kondíciók esetén legtöbbször csak a tünetek kezelése lehetséges, nem létezik rájuk hatékony gyógymód. Az ezen állapotokkal járó jelenségek, mint az idegsejtek túlzott elhalálása vagy a sejtek közötti kapcsolatok megszakadása egyes testi funkciók elvesztéséhez, az általános életminőség romlásához vezethetnek. Ahhoz, hogy az ilyen egészségügyi állapotok kezelése megvalósítható legyen, elengedhetetlen az idegsejtek működésének, fejlődésének alaposabb megértése. Az elmúlt évtizedekben több olyan fehérjét is azonosítottak szervezetünkben, melyeknek nagy szerepük van az idegrendszeri folyamatok szabályozásában. Ezek közül az egyik legfontosabb az idegnövekedési faktor (NGF) fehérje, mely rendkívül sok feladatot lát el: részt vesz az idegsejtek differenciálódásában, érésében,¹ neuroprotektív hatású,² valamint befolyásolja a fejlődő idegsejtek nyúlványainak növekedését. Utóbbi tulajdonságát már a vegyületet felfedező kutatók is megfigyelték.³ Későbbi kísérletekben megmutatták, hogy a neuronok axonjai nem csak intenzívebben nőnek NGF jelenlétében, hanem annak koncentrációgradiensének megfelelő irányba is fordulnak.⁴ Ezen tulajdonságainak megfelelően több kísérletben is próbálták a vegyületet terápiás célra alkalmazni, azonban a fehérje használata több szempontból korlátozottnak bizonyult, súlyos mellékhatásokhoz vezetett.⁵ Ennek nyomán mára több kismolekulás vegyületről is sikerült megmutatni, hogy az NGF egyes receptoraihoz kötődve hasonló hatást képesek kifejteni, így alternatívát nyújthatnak a fehérje helyett különböző kezelésekben.

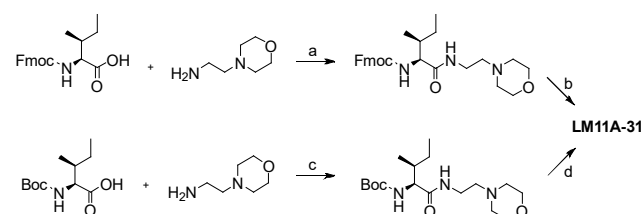
A megfelelő hatás elérése érdekében nagyon fontos ezen hatóanyagok felszabadulásának tér- és időbeli kontrollálása. Erre adnak lehetőséget az úgynevezett fotolabilis védőcsoportok, melyek segítségével átmenetileg inaktíválni lehet egy bioaktív anyagot, majd megfelelő hullámhosszúságú fény segítségével annak aktív formája újra felszabadítható. Az ilyen vegyületek tehát jól alkalmazhatók különböző lézermikroszkópiás eljárásokban, ahol a hatóanyag védőcsoporttal inaktívált formáját juttatják be a rendszerbe, majd fókuszált lézer segítségével azt nagy helybeli és időbeli precizitással szabadítják fel.

2. Eredmények

Az alább bemutatott projekt célja olyan fotolabilis védőcsoporttal ellátott kismolekulás vegyületek előállítása és karakterizálása volt, melyek az NGF-hez hasonló bioaktivitással rendelkeznek, így potenciálisan terápiás célra használhatók. Ehhez először két, az irodalomban B-355252 és LM11A-31 néven ismert vegyületet szintetizáltunk, melyekről korábban már bizonyították, hogy az idegnövekedési faktor fehérje receptoraihoz kötődve neuroprotektív hatással rendelkeznek, serkentik a neuritok növekedését és akár sérült neuronok regenerálására is képesek.^{6–7,8,9} Ezekhez fotolabilis védőcsoportokat kapcsolva összesen öt új molekulát állítottunk elő. Szintézisüket követően a vegyületek spektroszkópiai tulajdonságainak vizsgálata, valamint a fotolízisük kvantumhatékonyságának meghatározása is megtörtént. Utóbbihoz egy új módszert dolgoztunk ki a 4,4'-dimetilazobenzol fény hatására lejátszódó izomerizációs folyamatát kihasználva.

2.1. Fotoaktiválható anyagok szintézise

Az α -metil-6-nitroveratrilojikarbonil (MeNVOC),^{10,11} a [7-(diethylamino)kumarin-4-il]metil (DEACM),¹² a [7-(diethylamino)kumarin-4-il]metiloxikarbonil (DEACMOC)¹³ fotolabilis védőcsoportok prekurzorait, valamint az NGF mimetikum B-355252-t⁷ irodalmi eljárások alapján szintetizáltuk. Az LM11A-31 esetén nem állt rendelkezésre irodalmi eljárás, ezt két módon is előállítottuk (1. Ábra).



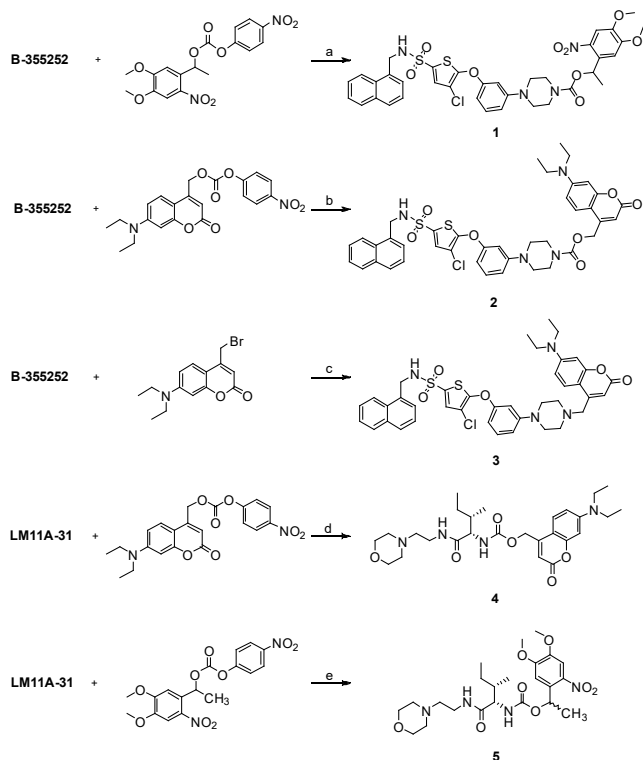
1. Ábra. Az LM11A-31 szintézise. Reakciókörülmények: (a) COMU, DIPEA, DMF, sz.h., 3 nap, 36%; (b) piperidin, DMF, sz.h., 2 óra, 39%; (c) HATU, DIPEA, MeCN, sz.h., 2 óra, 32%; (d) HCl, MeOH, sz.h., 1 nap, 49%.

A B-355252 védését mindhárom fotolabilis védőcsoporttal megvalósítottuk, az LM11A-31 esetében a DEACMOC és

* Tel.: +36 70 559 8370, e-mail: bence.szabo@brainvisioncenter.com

** E-mail: levente.cseri@brainvisioncenter.com

MeNVOC csoportokat kapcsoltuk a molekulához (2. Ábra). Utóbbi vegyületből csak nagyon kis mennyiséget sikerült előállítani, a kapott diasztereomer-elegy szétválasztása nem történt meg, így a későbbiekben ezt nem vizsgáltuk részletesebben.



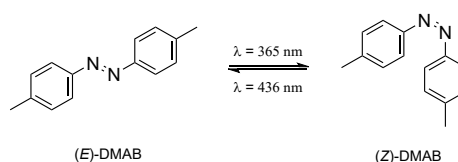
2. Ábra. Fotoaktiválható vegyületek szintézise. Reakciókörülmények: (a) TEA, DKM, sz.h., 24 óra, 24%; (b) TEA, DKM, sz.h., 4 nap, 26%; (c) K_2CO_3 , DKM, sz.h., 3 nap, 72%; (d és e) TEA, DKM, sz.h., 4 nap, 11%.

2.2. Új anyagok spektroszkópiai vizsgálata

Az újonnan szintetizált vegyületek spektroszkópiai jellemzéséhez 10^{-5} M koncentrációjú oldatokat készítettünk DMSO:acetonitril 1:99 oldószerelegyenben. Spektrofotométer segítségével felvettük ezek és az ezekből készült hígítási sorok elnyelési spektrumait. Ezek alapján meghatároztuk a molekulák fotolíziséhez használt, legkisebb energiával gerjeszthető átmenethez tartozó maximális elnyelési hullámhosszakot, a vegyületek moláris abszorpciós koefficienseit különböző hullámhosszakon. A hígítási sor egy-egy oldatán a vegyületek fluoreszcens tulajdonságait is vizsgáltuk. Utóbbi azért releváns, mert a gerjesztett állapotból fotonok emittálásával történő relaxáció nem jár bomlással, vagyis a fotolízis kvantumhatékonysága szempontjából ez egy kedvezőtlen folyamat. A molekulák spektroszkópiai tulajdonságait az 1. Táblázat foglalja össze. Látható, hogy az MeNVOC csoporttal ellátott vegyület jellemzői lényegesen eltérnek a kumarinalapú védőcsoportot tartalmazóktól: kisebb hullámhosszakon nyel el, kisebb abszorbiációval rendelkezik, valamint nem mutat fluoreszcens tulajdonságokat sem.

2.3. Fotolízis-quantumhatékonyságok meghatározása

A fotolízis kvantumhatékonysága (Φ_f) azt fejezi ki, hogy egy foton elnyelése az esetek hányad részében vezet bomlási folyamathoz. Ebből következik, hogy meghatározásához ismernünk kell, hogy mennyi foton éri a mintát a kísérleteink során. Mivel ennek számszerűsítése sokszor nehéz, alternatív megoldásként egy ismert kvantumhatékonyságú fotokémiai reakciót is használhatunk referenciaként. Ilyenkor a két folyamatot azonos körülmények között vizsgálva következtetni tudunk az általunk keresett értékre. Esetünkben, a referenciának választott reakció a 4,4'-dimetilazobenzol (DMAB) fény hatására lejátszódó *transz*–*cisz* fotoizomerizációja volt (3. Ábra), melynek tulajdonságai az irodalomban ismertek.¹⁴



3. Ábra. A 4,4'-dimetilazobenzol fény hatására lejátszódó izomerizációja.

Mivel a vegyület termikus átalakulása nagyon lassú, ezért abban az esetben, ha a tiszta (E)-izomerből készült minta besugárzását csak addig vizsgáljuk, amíg a visszaalakulás elhanyagolható, akkor egyirányú folyamatként tekinthetünk a reakcióra. Munkánk során ezt addig vettük érvényesnek, amíg a keletkezett (Z) izomer hozzájárulása a minta abszorbiációjához kevesebb, mint századrésze a kiindulási (E) formáénak. Ekkor mind a referencia reakció, mind a fotoaktiválható vegyületek bomlása az alábbi kinetikai egyenlettel írható le:

$$dC/dt = -(Cqf)/V \quad (1)$$

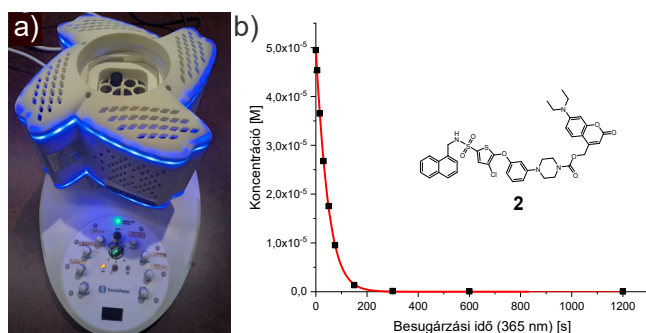
ahol c az adott kiindulási vegyület koncentrációja [M], Φ az adott folyamat kvantumhatékonysága [-], q a beeső fotonfluxus [mol s^{-1}], f a minta által elnyelt fotonok hányada [-], mely a minta abszorbiációjától függ, V pedig a minta térfogata [dm^3]. Amennyiben a referencia és az új anyagok azonos térfogatú mintáit azonos körülmények között vizsgáljuk (ahol ugyanakkora fotonfluxus éri őket), valamint a koncentrációkat úgy választjuk meg, hogy a minták abszorbiációja a 0 időpontban megegyezzen (ekkor az elnyelt fény hányada is azonos), akkor belátható, hogy a kezdeti reakciósebességek hányadosa az izomerizációs és a bomlási folyamatok kvantumhatékonyságainak hányadosával fog megegyezni. Ennek megfelelően ez egyes folyamatok kezdeti sebességének meghatározására van szükség. Ehhez a referencia anyag esetében a Lambert–Beer-törvényt felhasználásával az (1)-es egyenletet átalakítva, a minta abszorbiációjának változását vizsgáltuk adott idejű 365 nm-es fényvel történő besugárzást követően.

1. Táblázat. A fotoaktiválható vegyületek spektroszkópiai tulajdonságai

Molekula	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\epsilon_{\max}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	ϵ_{365} [M ⁻¹ cm ⁻¹]	Fluoreszcens intenzitás ^a [a.u.]	Stokes-eltolódás [nm]
1	346	9445	7647	n.d. ^b	n.d. ^b
2	376	40210	37012	2753	89
3	376	37676	34868	2596	75
4	376	30843	28261	1262	91

^a 1 μ M-ra normált értékek; ^b nem detektálható.

Az abszorbanciaváltozást leíró differenciálegyenlet integrálásával egy paraméteres függvényhez juthatunk. A függvényt ezután illesztettük a referenciaminta 365 nm-es elnyelését a besugárzási idő függvényében mért adatpontjaira. Az illesztési paraméterek alapján meghatározható a kezdeti reakciósebesség. A fotoaktiválható vegyületek esetében is hasonlóan jártunk el: a mintákat PhotoCube fotoreaktorban (**4. Ábra**) különböző ideig 365 nm-es fényrel sugároztuk be, és a konverziót HPLC-vel követtük. A koncentrációadatokra itt is az (1)-es egyenlet integrálásával kapható paraméteres függvényt illesztettük, így kezdeti reakciósebességeket tudtunk meghatározni.

**4. Ábra.** a) A fotolízis vizsgálatokhoz használt fotoreaktor. b) A **2**-es molekula vizsgálata során kapott adatok és az illesztett függvény.

A kezdeti reakciósebességekből - mivel a referencia esetén ismert a reakció kvantumhatékonysága - egyszerű arányossággal megkaptuk az új fotoaktiválható vegyületek fotolízis kvantumhatékonyságát, melyeket a **2. Táblázat** tartalmaz.

2. Táblázat. A illesztett függvényekre és a fotokémiai reakciókra jellemző értékek.

	R^2 [-]	$(dc/dt)_{t=0}$ [M s ⁻¹]	Φ [-]
DMAB ^a	0,9968	-9,02410 ⁻⁶	0,18
1	0,9847	-5,87210 ⁻⁶	0,117
2	0,9999	-9,40210 ⁻⁷	0,0188
3	0,9998	-1,62410 ⁻⁸	3,2410 ⁻⁴
4	0,9954	-2,16510 ⁻⁷	4,3210 ⁻³

^a Referencia reakció: 4,4'-dimetilazobenzol fotoizomerizáció.

A kapott adatok alapján a MeNVOC védőcsoport esetén lényegesen nagyobb a fotolízis kvantumhatékonysága, mint

a kumarin alapváz védőcsoportok esetén. Fontos azonban megjegyezni, hogy az itt meghatározott értékek csak az itt alkalmazott oldószerben, azaz DMSO:acetonitril 1:99 elegyben érvényesek.

3. Összefoglalás

A munkánk során öt új fotoaktiválható idegnövekedési faktor mimetikumot állítottunk elő, melyek közül négyet részletesen is vizsgáltunk. Ezen vegyületek fotolízisének kvantumhatékonyságának meghatározására egy új módszert dolgoztunk ki, mely olyan esetekben is alkalmazható, amikor a fotonfluxus az adott kísérleti elrendezésben nem számszerűsíthető. A jövőben több hasonló további vegyület szintézisét tervezzük, valamint az itt felsorolt vizsgálatokat más - elsősorban vizes - közegben is szeretnénk elvégezni, hogy azt követően biológiai kísérletekben alkalmazzuk őket. Ezek során szeretnénk megvalósítani az axonok három dimenzióban irányított növesztését, mely lehetőséget nyújthat megfelelő topológiájú neuronhálózatok létrehozására *in vitro*, valamint hosszú távon akár *in vivo* lézertérápiás eljárásokban idegi sérülések kezelésére is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Dr. Mucsi Zoltánnak és Dr. Kovács Ervinnek szakmai tanácsaikért, valamint Dr. Kalydi Eszternek és Dr. Turczel Gábornak az NMR mérések elvégzéséért. A Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/365/23/7) támogatásával készült.

Hivatkozások

- De Boer, A.; Van Buel, E. M.; Ter Horst, G. J. *Neuroscience* **2012**, *201*, 114–124.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.017>
- Kume, T.; Nishikawa, H.; Tomioka, H.; Katsuki, H.; Akaike, A.; Kaneko, S.; Maeda, T.; Kihara, T.; Shimohama, S. *Brain Res.* **2000**, *852*, 279–289.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02226-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02226-X)
- Cohen, S.; Levi-Montalcini, R.; Hamburger, V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1954**, *40*, 1014–1018.
<https://doi.org/10.1073/pnas.40.10.1014>
- Gundersen, R. W.; Barrett, J. N. *Science* **1979**, *206*, 1079–1080.
<https://doi.org/10.1126/science.493992>
- Weissmiller, A. M.; Wu, C. *Transl. Neurodegener.* **2012**, *1*, 14.
<https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-14>

6. Gliyazova, N. S.; Ibeanu, G. C. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2016**, *36*, 1109–1122.
<https://doi.org/10.1007/s10571-015-0304-5>
7. Williams, A. L.; Dandepally, S. R.; Gilyazova, N.; Witherspoon, S. M.; Ibeanu, G. C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9577–9581.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.028>
8. Nguyen, T. V.; Shen, L.; Griend, L. V.; Quach, L.N.; Belichenko, N. P.; Saw, N.; Yang, T.; Shamloo, M.; Wyss-Coray, T.; Massa, S. M.; Longo, F. M. *J. Alzheimer's Dis.* **2014**, *42*, 459–483.
<https://doi.org/10.3233/JAD-140036>
9. Yin, G. N.; Ock, J.; Limanjaya, A.; Minh, N. N.; Hong, S.; Yang, T.; Longo, F. M.; Ryu, J.; Suh, J. *J. Sex. Med.* **2021**, *18*, 17–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.015>
10. Gao, C.; Luan, Z.; Zhang, Q.; Yang, S.; Rao, S.; Qu, D.; Tian, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1618–1621.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00393>
11. Koch, T. H.; Barthel, B. L.; Yin, H. H.; Tamura, R.; Balabanova, A. WO Patent 2016176332, 2016.
12. Bassolino, G.; Nancoz, C.; Thiel, Z.; Bois, E.; Vauthey, E.; Rivera-Fuentes, P. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 387–391.
<https://doi.org/10.1039/C7SC03627B>
13. Gao, Z.; Yuan, P.; Wang, D.; Xu, Z.; Li, Z.; Shao, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2528–2535.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.091>
14. Casimiro, L.; Andreoni, L.; Groppi, J.; Credi, A.; Métivier, R.; Silvi, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2022**, *21*, 825–833.
<https://doi.org/10.1007/s43630-021-00162-3>

Synthesis and photochemical characterization of photoactivatable nerve growth factor mimetic compounds

Neurodegenerative diseases and injuries of the nervous system affect tens of millions of people worldwide. In our body, a number of different compounds play a crucial role in the development and survival of neurons, one of the most important being the nerve growth factor (NGF) protein. While this protein possesses neuro-protective properties and is able to direct the growth of axons, its use for therapeutic purposes faces several problems. To overcome this, a number of small molecule compounds—able to bind to the same receptors as NGF—have been identified in the last few decades. In this work, we synthesised two of the compounds that have previously been shown to have biological effects similar to those of NGF. Following their successful syntheses, we were able to create five novel caged compounds through the covalent attachment of commonly used photolabile protecting groups (**Fig. 2**).

Four of the five novel compounds were then studied in detailed spectrophotometric and photolytic studies. First, we examined

their spectroscopic properties, such as absorption maxima, fluorescence and molar absorption coefficients (**Table 1**). Next, to determine the quantum yield of their photolysis, a new methodology was adapted using the light-controlled *cis-trans* isomerisation process of 4,4'-dimethylazobenzene as a reference. This method can be used in systems in which the photon flux can not be directly quantified.

Using the novel compounds, we plan to carry out several biological experiments in the future, in which the spatial and temporal release of the bioactive compounds will be achieved using focused light. This strategy offers the possibility of guided axon growth in three dimensions, and with that, the chance to create *in vitro* neural networks with custom topologies and, long term, to repair nerve injuries *in vivo*.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

Főszerkesztő: Szenté Lajos

Szerkesztő: Balogh György Tibor

Segédszerkesztő: Vincze Anna

Technikai szerkesztő: Dinnyés Tünde

A szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Högyes Endre u. 9.;
telefon: +36 20 480 5172; e-mail: balogh.gyorgy.tibor@semmelweis.hu

Kiadó:

Magyar Kémikusok Egyesülete, 1106 Budapest, Fehér út 10.; Felelős kiadó: Dr. Szabó János Zoltán
telefon: +36 30 720 4417; e-mail: szabojanos@mke.org.hu

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

Internetes változat: <https://mkf.mke.org.hu>

Tördelés:

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

Közleményeink kivonatossan is csak a lapunkra való hivatkozással vehetők át.

Egyes cikkek teljes egészében 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 1418-8600 (Online)