



# Mindig igyekeztem csapatban dolgozni

Beszélgetés Simonné Sarkadi Livia professzor asszonnyal, az MKE elnökével

*Simonné Sarkadi Livia egyetemi tanár, a kémia tudomány doktora, 2012-től a Corvinus Egyetem Élelmiszerkémiai és Táplálkozástudományi Tanszékének vezetője, 2016. január 1-től tanszékét a Szent István Egyetemhez csatolták. 2011-ben a Magyar Kémikusok Egyesülete első női elnökévé választották, 2015-ben újraválasztották. Kiemelkedő szakmai és szakmai közéleti tevékenysége elismeréseként az IUPAC 2015-ben a Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering Awards életműdíjjal tüntette ki. Ez alkalomból beszélgettem a professzor asszonnyal.*

– Az öröm mellett milyen érzéssel hallottad, hogy a díjazottak között vagy?

– Az elismerésekről való értesülés mindig örömteli, különösen akkor, ha az első nemzetközi kitüntetéséről értesül az ember. Már azt is nagy megtiszteltetésként éltem meg, hogy a EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences) és a hazai tudományos szervezetek (MTA, MKE, BCE) támogatásával 2015-ben jelölt voltam a kémiai világszervezet, az IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) „Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering Awards” elnevezésű kitüntetésére. Vegyes érzésekkel telt az a néhány hónap, amíg meghozták a döntést. Úgy gondolom, hogy pályafutásom néhány tekintetben lehet kivételesnek mondható, de bevallom, csak titkon reménykedtem a sikerben. A női tudományos életpálya elismerésére alapított díj önmagában jelzi, hogy van tennivaló e területen az egész világon. Ez a díj számomra, emiatt is, többet jelent az egyéni teljesítmény elismerésénél, sokkal inkább jelenti az általam képviselt tevékenység elismerését. A döntésről 2015. április végén kaptam értesítést, így viszonylag rövid állt rendelkezésemre, hogy a nyári programokat átszervezzem és felkészüljek az augusztusi koreai utazásra. Ezúton is nagyon köszönöm az MTA és az MKE utazásomhoz nyújtott anyagi támogatását.

– Az ünnepélyes díjátadásra a dél-koreai Busanban megtartott IUPAC-kongresszuson került sor. Milyen volt az esemény?

– A konferencián egy speciális szimpóziумot szerveztek *Women in Chemistry: Gaining Momentum* címmel, ahol a díjazottak előadással mutatkoztak be, és az előadás után került sor a díjak átadására. A díjat Dr. Mark C. Cesa, az IUPAC elnöke és Prof. Natalia P. Tarasova, az IUPAC társelnöke adta át. Előadásomban a személyes bemutatkozás mellett a Kémia Nemzetközi Évére készült, 2011-ben megjelent *European Women in Chemistry* könyvet mutattam be, amelynek szerkesztője voltam. A Wiley kiadó jóvoltából néhány tiszteletpéldányt dedikálva adhattam át a helyszínen a főszereplőknek. A szimpóziумot követő fogadás alkalmat adott hosszabb beszélgetésekre és kapcsolatépítésre is a résztvevőkkel.



Munka közben a dolgozószobában

– Tudományos tevékenységedet illetően a hazai élelmiszerkémia egyik kiemelkedő személyisége vagy. Röviden bemutatnád tudományos érdeklődésedet?

– Szakmai pályafutásomat a BME Biokémiai és Élelmiszer-technológiai Tanszéken kezdtem. Kutatási területemet a diplomamunkámban elkezdett aminosavakkal kapcsolatos kutatások alapozták meg. Az élelmiszer-minőség és -biztonság megítélésében a fehérjéknek, aminosavaknak és származékaiknak, a biogén aminoknak alapvető szerepe van. A későbbiekben kutatásaim kiegészültek növényi (elsősorban búza) stresszfiziológiai kutatásokkal, melyek a szabad aminosavak és poliaminok stresszválaszban betöltött szerepének kiderítésére irányulnak. Ezt a területet az MTA ATK Mezőgazdasági Intézetének (Martonvásár) munkatársaival kialakított közel 30 éves együttműködés keretében műveljük. Kutatómunkám során elsősorban folyadékkromatográfiás elválasztástechnikai módszerekben szereztem jártasságot. A biogén aminok meghatározására dolgoztam ki új módszereket (pl. OPLC, IC, CE).

Az élelmiszerek biogén amin tartalmának táplálkozásfiziológiai és élelmiszer-biztonsági összefüggéseinek vizsgálatával, ven-



dégprofesszori ösztöndíjam keretében, Karlsruhe-ben töltött kilenc hónapos (1992) németországi tanulmányutam során kezdtem el mélyebben foglalkozni. Elsők között mutattuk ki az élelmiszerek mikrobiológiai állapota és biogén aminosav tartalma közötti szoros összefüggéseket és hívtuk fel a figyelmet az ezzel kapcsolatos élelmiszer-minőségi és -biztonsági vonatkozásokra.

– *Miért olyan fontos az élelmiszerek biogén aminosav tartalmának szigorú kontroll alatt tartása?*

– Az élelmiszerekben előforduló biológiailag aktív aminosavak vizsgálata több szempont miatt is fontos. Egyrészt nagyobb koncentrációban ezek a komponensek vaso- és pszichoaktív tulajdonságuk révén nem kívánt tüneteket válthatnak ki az arra érzékeny egyéneknél, másrészt a biogén aminosav tartalom és a mikrobiális állapot közötti szoros kapcsolat alapján alkalmasak az élelmiszer minőségének (romlottsági állapotának) megállapítására.

A biogén aminosav keletkezése az élelmiszerekben a jelen lévő prekursor aminosavmennyiségének és az aminosav-dekarboxiláz enzim működésének függvénye. Elsősorban a nagy fehérjetartalmú, könnyen romló, illetve fermentációval előállított termékek (hal, sajt, szalámi, bor, sör) fogyasztása után fellépő rosszullétek oka gyakran az élelmiszer nagy biogén aminosav tartalma. A biogén aminosav és a megbetegedések közötti összefüggés régóta ismert. Már Hippokratész (Kr. e. 500 évvel) is tett olyan megfigyelést, hogy bizonyos emberek a sajt fogyasztása után megbetegedtek. A későbbiek során a sajtok nagy tiramintartalma okozta megbetegedéseket „sajt-szindrómaként” emlegették. Hasonló módon a nagy hisztamin-tartalmú halak fogyasztása után kialakult mérgezési tüneteket „scombroid mérgezés” elnevezéssel illették. A biogén aminosav okozta kedvezőtlen reakciók (fejfájás, hasmenés, bőrkürités, vérnyomás-ingadozás stb.) nagyon hasonlítanak az allergiás reakciókra, de ezek megszüntethetők a kiváltó élelmiszer fogyasztásának elkerülésével (pszeudoallergia).

Az egészséges szervezet számára a biogén aminosav lebontásáért felelős aminosav-oxidáz enzimrendszer, a DAO (*diamino-oxidáz*) és a MAO (*monoamino-oxidáz*) elegendő védelmet nyújt a kedvezőtlen tünetek kialakulásával szemben. Abban az esetben, ha ez az enzimrendszer valamilyen okból nem működik kielégítően (genetikusan vagy gyógyszerek által gátolt), akkor kis mennyiségű biogén aminosav is problémát okozhat.

A toxikus dózis nagyságának megállapítása azonban nem egyszerű, mivel más-más határértékek érvényesek az aminosavakra érzékeny és az egészséges személyek esetében. Jelenleg csak a hisztaminra és tiraminnra állapítottak meg tolerancia-határértékeket. A többi aminosavra a toxikus dózis nagyságát illetően igen hiányosak az ismeretek.

Az utóbbi időben számos kísérlet történt mind az élelmiszer-tudomány, mind az élelmiszeripar területén az élelmiszerek biogén aminosav tartalmának csökkentése érdekében. Ezek közül igen hatékonynak ígérkezik az aminosav-negatív starterkultúrák vagy a probiotikus baktériumtörzsek és a starterkultúrák együttes alkalmazása, az élelmiszerek nagy nyomású kezelése vagy kis dózisú gamma-sugárzás alkalmazása.

A biogén aminosavakkal kapcsolatos összefoglaló cikkünk a kutatásterület alapvető dokumentumává vált a több mint 700 hivatkozásával. A nemzetközi együttműködés kiszélesítésére a biogén aminosavakkal kapcsolatos COST-programokban (1996–2006) magyar szakértőként való tevékenységem adott lehetőséget. A biogén aminosavakkal foglalkozó kutatási tématerület jelenlegi fontosságát mutatja az Európai Biztonsági Hivatal (EFSA) által 2010-ben indított, az európai élelmiszerekre vonatkozó adatgyűjtési akció, amelynek célja a határértékek megállapítása és a nemzetközi sza-

bályozás kialakítása. Laboratóriumunk közel 3000 adattal járult hozzá az adatbank létrehozásához.

– *Pályafutásod végig az egyetemhez kötött. Hallgatói körökben éltél és élsz. Hogyan érezted az oktatás, a hallgatókkal való foglalkozás feladatát: kötelességként vagy inkább igényként jelentkezett ez nálad?*

– Közösségi ember lévén mindig igyekeztem csapatban dolgozni, vagy ha úgy tetszik, csapatot építeni. Kutatómunkámat is a széles körű együttműködés jellemzi. Az egyetemi lét a legjobb közeg, ami biztosítja számunkra, hogy mindig a legjobb formánkat adjuk. Természetszerűen adódik, hogy oktatóként is folyamatosan kell tanulnunk, hogy napra kész válaszokat adhassunk a hallgatók érdeklődő kérdéseire. Nagyon szeretek a hallgatókkal foglalkozni, átadni gyakorlati és elméleti tapasztalataimat. Nem



A német hallgatói csere résztvevőivel

tudom, mennyire tartanak szigorúnak, amikor nagy körültekintéssel javítom dolgozataikat, mert a magyar nyelv helyes használatát szakmai anyagok estében is alapvető fontosságúnak tartom. Fiatal oktatóként nagyon közeli barátságban voltam hallgatóimmal, akik közül sokakkal a mai napig tartjuk a kapcsolatot. Örömmel tölt el, amikor nagyobb eseményekről értesítenek, akár külföldön, akár itthon dolgoznak. Régebben több lehetőség volt közös programokat szervezni, nyári táborokban, szakmai kirándulások alkalmával több időt együtt tölteni. Az idő múlásának és a körülmények változásának ellenére is még mindig lelkesedéssel és odaadással végzem oktatói munkámat. Eddig közel száz hallgató szakdolgozatát és diplomamunkáját irányítottam és nyolc PhD-hallgatónak voltam témavezetője.

– *Manapság az innovatív kutatás a jelszó. A kutatási eredmények azonnali, de legalábbis nagyon közeli hasznosulása az elvárás. Van ezzel kapcsolatos véleményed, amit megosztanál olvasóinkkal?*

– A kutatás természetesen nem öncélú, eredményességének egyik meghatározója a gyakorlati hasznosulás. Ugyanakkor, véleményem szerint, az innovatív kutatás nem lehet hatékony az alapkutatási eredmények nélkül. Nem tudnék különbséget tenni a két terület fontosságát illetően. A kutatási lehetőségeket és azok eredményességét nagyon sok tényező határozza meg. Ezek között az anyagi támogatás jelentős befolyással bír. Jó néhány éve a közép-magyarországi régió, különösen Budapest nem élvez előnyt e tekintetben. A kémiai tudomány területe nagyon szerteágazó, és szerencsére vannak olyan területek, ahol ipari támogatással (pl. gyógyszeripar) vagy nemzetközi együttműködéssel még szinten tudják tartani magukat a kutatóhelyek. Sajnálatos módon, az élelmiszer-tudomány (élelmiszer-kémia) területén évek óta egyre kevesebb a lehetőség érdemi kutatási támogatás megszerzésére. Ez az állapot valószínűleg összefügg a hazai élelmiszeripar helyzetével is. Amikor 2012-ben a Budapesti Corvinus Egyetem Élelmiszertudományi Karának felkérését elfogadva az Élelmi-



szerkémiai és Táplálkozástudományi Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára lettem, arra gondolva vállaltam ezt a kihívást a több mint 30 éves BME-s oktatói tevékenységem után, hogy a szűkebb szakterületemhez kapcsolódó új lehetőségek megújulást hozhatnak szakmai életem hátralévő aktív időszakára. Az Élelmiszertudományi Karon az innovatív kutatáshoz alapjában véve adott az elméleti és gyakorlati (technológiai) lehetőség, de hiányzik az érdemi megvalósításhoz szükséges anyagi háttér. Azt gondolom, több egyetemi kutatóhelyen általános probléma a korszerű műszerek beszerzése. Régi műszereink lassan elavulttá, alkatrész hiányában javíthatatlanokká válnak. A technológiai be rendezések folyamatos működtetéséhez biztos anyagi forrásra lenne szükség. A szakmai tudás ma már nem elegendő egy nemzetközi együttműködésben való részvételhez, korszerű eszközök is kellenek. Egy nemzetközi közlemény elfogadtatása is nehézségekbe ütközik, ha nem a legújabb módszerrel (készülékkel) történt a mérés. Csak remélni tudom, hogy az Élelmiszertudományi Kar Szent István Egyetemhez való csatlakozása előrelépést hoz mind az oktatási, mind a kutatási munkánk színvonalának emelésében.

– *Szakmai közéleti tevékenység hazai és nemzetközi szinten is kivételes. Egyesületünk elnöke vagy, első női elnöke, immár második ciklusban. Az Egyesület életének felpozícióját szolgáló elképzeléseid egyik sarkalatos pontja a tagság létszámának a növelése, hogy mindinkább megfeleljünk az alapszabály indítógondolatának, amely szerint az MKE a magyar kémikusközösség társadalmi, képviselői szervezete. Hogyan értékeled az eddigi eredményeket?*

– A szakmai közéletbe való becsatlakozásom tekintetében tanszékvezetőmnek, Prof. László Radomirnak nagyon sokat köszönhetek, mert példaértékűen mentorálta fiatalabb kollégáit. Az MTA Élelmiszer-tudományi Tudományos Bizottságának Élelmiszerfehérje-kémiai Munkabizottságában 1996-ban választottak utódként elnökké, és remélem, önmagáért beszél a tény, hogy közel két évtizede látom el ezt a feladatot. A EuCheMS nemzetközi tudományos szervezet munkájába is professzor úr utódként kerültem be 1996-ban, az Élelmiszer-kémiai Divízióba magyar képviselőként, ahol a későbbiekben titkári (2005–2008), majd két cikluson keresztül elnöki tisztséget töltöttem be (2009–2014). A Divízió közel 40 éves történetében az első női elnök voltam. Jelenleg a EuCheMS Igazgatótanácsában választott tagként tevékenykedem.

A Magyar Kémikusok Egyesülete elnökévé 2011-ben, a Kémia Nemzetközi Évében választottak meg. Nagy öröm és még nagyobb megtiszteltetés volt számomra, hogy az MKE több mint 100 éves történetében az első női elnök lettem. Már említettem, hogy újráválasztásomat követően, 2015-ben megkezdtem második ciklusomat, ami 2019-ig tart. Természetesen minden vezetői pozícióban elsődleges feladat a tradicionális értékek megőrzése mellett a jelenlegi kihívásoknak megfelelően valamilyen fejlődést biztosítani a szervezet életében.

Valóban kiemelt feladatnak tekintetem a *taglétszám növelését*, ezen belül a fiatal kémikusok nagyobb mértékű megnyerését és az egyesületi munkába való bevonásukat. Az MKE hosszú távú és sikeres tevékenységének kulcsa a tagságában rejlik. Nagyon fontosnak tartom, hogy a kémikustársadalom széles rétege vegyen részt az Egyesület életében, mert nem lesz hatékony a munkánk, ha nem érjük el közvetlenül a képviselni kívánt kollégákat. Az első ciklusban kitűzött fő célok jórészt teljesültek, de természetesen megannyi megoldandó feladat maradt a második periódusra is.

Eredményeink között kiemelendőnek tartom, hogy nagy előrelépést tettünk az *egyesületi élet aktívabbá tétele* területén. A bevezetett vezetőségi ülések során elhangzó beszámolók tükrében egyre inkább nyilvánvalóvá válik, hogy a közvetlenebb kapcsolat a vezetőséggel hozzájárulhat a kevésbé aktív szakosztályok, szakcsoportok munkájának fellendítéséhez, és a személyes találkozások, egymás tevékenységének jobb megismerése elősegítheti a szakosztályok közötti hatékonyabb együttműködést is. Több szakmai csoportunk aktivitása felélénkült, új csoportok alakultak, illetve több csoport megújult. Legnagyobb örömeimre újjáalakult a Fialalok Fóruma, új szakosztályként megalakult az Élelmiszertudományi Szakosztály, valamint a Kémia tanári Szakosztály. Ez utóbbi már rövid idő alatt is jelentős eredményeket ért el, nemcsak kb. 300 fős létszáma tekintetében, hanem a honlapjukon keresztül közreadott hasznos szakmai információs anyagok terjesztésével is.

A másik fontos feladatnak tartott *nemzetközi együttműködés* megerősítésének és kidolgozásának területén több sikert könyvelhetünk el. Például 2012-ben először láttuk vendégül az Amerikai Kémikus Egyesület elnökét és a Nemzetközi Kapcsolatok Osztálya igazgatóját. 2013-ban megrendeztük a EuCheMS közgyűlést, amelynek a szervezet fennállása óta először volt Magyarország a házigazdája. Új együttműködési szerződést kötöttünk a Szlovák és a Román Kémikus Egyesülettel, valamint megújítottuk szerződésünket az Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társasággal. Együttműködési szerződést írtunk alá az American Chemical Society Hungary Chapterének elnökével is. Remélhetően ezek a megállapodások újabb lehetőségeket nyitnak tagjaink számára. Az idén májusban egy fiatal kutatók számára létrehozott konferenciasorozatot indítottunk útjára a Kolozsvári Román Területi Szervezettel együttműködve.

Elkötelezett feladatunk, a *kémiai tudományok népszerűsítése* területén is sikeresen folytattuk és új programokkal bővítettük a tehetőség gondozással és szakmai utánpótlás nevelésével kapcsolatos tevékenységünket. A hagyományosan támogatott kémia versenyek mellett a BASF Hungaria Kft.-vel új, közös szervezésű programokat indítottunk (Chemgeneration honlap, Chemgeneration roadshow, Láncreakció tudományos verseny).

A fiatalok eredményeinek elismerését célzó díjainkat is bővítettük. A kiváló diplomamunkák jutalmazását célzó Nívódíj mellé megalapítottuk a Kalaus György-díjat, a TDK konferenciák legkiválóbbjainak elismerésére.

Természetesen tisztában vagyok gyengeségeinkkel is, amelyek orvoslása még előttünk álló feladat. Ezek között gazdasági helyzetünk hosszú távú stabilizálása, bevételi forrásaink bővítése a legnagyobb kihívás. Mint ahogy az MKL újévi beköszöntőjében megemlítettem, a hagyományos tevékenységeink folytatása mellett nagy hangsúlyt kell fektetnünk belső megújulásunkra, modernizációs terveink megvalósítására is. Terveink megvalósítása szempontjából kedvező körülmény, hogy az Egyesület vezetősége szerencsésen többféle szemléletű (ipari, akadémiai) és földrajzi területet (vidék, főváros) képviselő tagból áll, valamint a korosztályi eloszlása is kedvezően szélesedett.

– *Mit érzel pályafutásod eddigi legnagyobb eredményének?*



**Az IUPAC-díj átadásán**



– Nem tudnék kiválasztani egy rendkívüli eseményt vagy eredményt. Inkább összességében értékelve könyvelem el sikernek, hogy Debrecenből 18 évesen felkerülve a fővárosba végül szakterületem meghatározó személyiségévé váltam mind a hazai, mind a nemzetközi szakmai életben. Természetesen nagyon sokat köszönhetek családom és pályatársaim támogatásának.

– ... és kudarcának?

– Önkritikus lévén a kudarcot illetően lenne említenivalóm, de engedj meg, hogy ezt ne részletezzem. A magam számára ter-

mészetesen levontam a szükséges következtetéseket. Igaznak tűnik a mondás, hogy ami nem öl meg, az megerősít. Néha kelleknek „immunrendszeret erősítő hatások”, amit az egészséges szervezet meg is hálál.

– Az immunrendszered már elég erős. Így olvasóink nevében is kívánok szakmai és közéleti eredményekben bővelkedő további sikeres pályát!

Kiss Tamás

## Zemplén Géza-díj

A Zemplén Géza-díjjal a kimagasló hazai szintetikus szerves kémiai kutatásokat ismerik el. Két fokozata van: a fődíj és a díj, melynél 40 év a korhatár. 2015-ben a fődíjat Deli József, a megosztott díjat Mernyák Erzsébet és Herczeg Mihály nyerte el. A következő oldalakon a két fiatal Zemplén-díjas írását olvashatják.

Mernyák Erzsébet

■ SZTE Szerves Kémia Tanszék

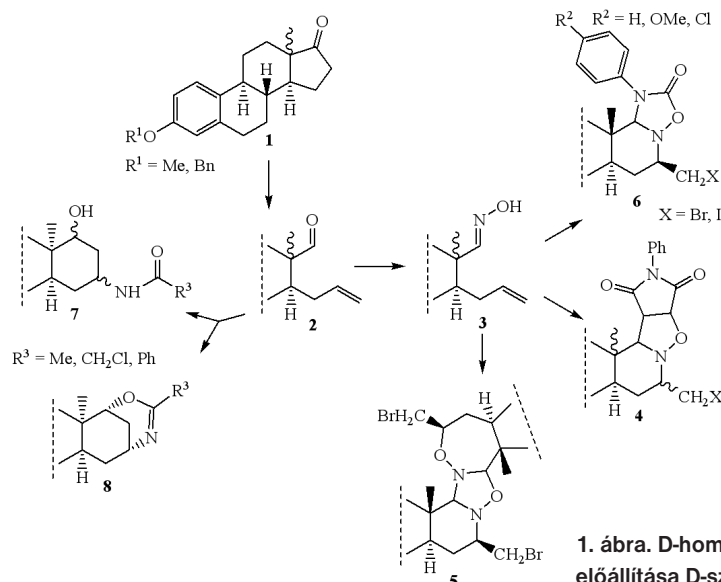
## Szelektív antitumor hatású ösztronszármazékok szintézise

Az irodalomban számos tumorelles hatású ösztronkészítmény ismeretes. Az ilyen ösztronalapú hatóanyagok terápia alkalmazásának gátat szab az a megfigyelés, hogy hormonális aktivitásuk nem minden esetben szorítható vissza. A közelmúltban több olyan vázmódosítási lehetőség került előtérbe, amely hormonálisan inaktív ösztronszármazékokat eredményez. Az ösztránváz 13-as szénatomjának epimerizálásával, [1] a D gyűrű felnyitásával [2] vagy annak hattanagúvá alakításával [3] olyan modellvegyületeket nyerhetünk, amelyek további kémiai módosítása ösztrogénaktivitástól mentes, szelektív hatású tumorelles készítményhez vezethet. Korábban kidolgoztunk egy hatékony módszert a D-homoösztron és C-13 epimerének előállítására. [3] Az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével együttműködve *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a 13-epimer D-homoösztronok és 3-metiléterei nem rendelkeznek ösztrogénaktivitással, ugyanakkor a D-homoösztron jelentősen gátolja a He-La méhnyak-karcinómasejtek osztódását.

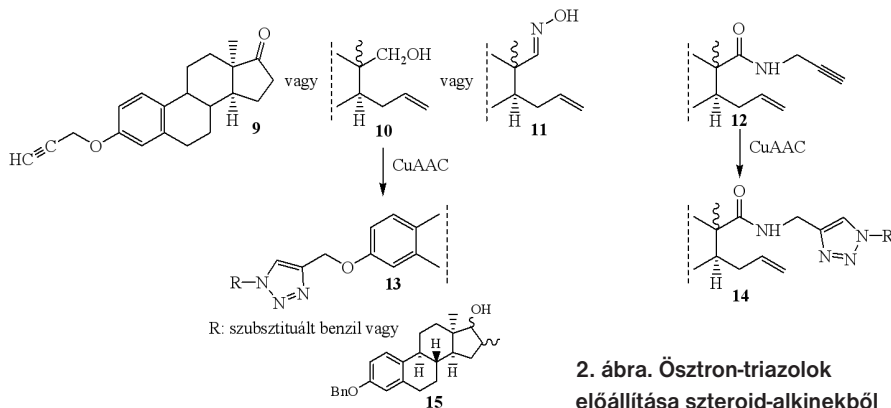
Ezek alapján a D-homoösztron modellvegyületet ígéretesnek találtuk hormonálisan inaktív, de potenciálisan tumorelles

szerek kifejlesztéséhez. Olyan heterociklusok beépítését terveztük, amelyek elősegíthetik a kívánt biológiai aktivitás kialakulását. Célunk volt továbbá a homologonok prekursorainak további származékképzése és gyógyszerhatástani tesztelése. Az irodalomban mindaddig az antitumor hatású D-szekoösztron-származékok ismeretlenek voltak.

Az ösztront és 3-étereit epimerizálva



1. ábra. D-homoösztronok előállítása D-szekovegyületekből



2. ábra. Ösztrom-triazolok előállítása szteroid-alkinekből

A  $\delta$ -helyzetű kettős kötésre elsőként az elektrofil halogén támadt, így kialakítva a gyűrűs halóniumiont, amelyből az oxim-funkció nitrogénatomjának nukleofil támadása révén gyűrűs nitron 1,3-dipólusok képződtek. A nitronokat C=C dipolarofilekkel reagáltattuk. Minden 1,3-dipoláris cikloaddíció sztereoselektíven vezetett a kívánt cikloadduktumokhoz (4). A bromozási folyamat során, a 13 $\beta$ -sorban egy olyan heterodimert (5) is sikerült előállítanunk, amely héttagú oxazepin-gyűrűt tartalmaz. [5] Az oxazepin feltehetően az oxim nukleofil oxigénjének a gyűrűs halóniumion köztitermékre való támadása útján képződik. A dimerképződéssel, az irodalomban elsőként, közvetett úton sikerült igazolnunk az oxim *E/Z* izomériája következtében kialakuló, kinetikailag kontrollált termék (oxazepin mint C=N dipolarofil) jelenlétét a reakcióegyben. A gyűrűs nitron-dipólusokat szubsztituált fenilizocianát C=N dipolarofilekkel is reagáltattuk hagyományos melegítéssel, illetve mikro-hullámú reaktorban, szilárd fázison is. [6] Jó hozammal, magas regio- és sztereoselektivitással nyertük az oxadiazolidinon-(6) származékokat. A gyűrűzárási folya-

matok vizsgálatát a  $\delta$ -alkenil-D-szekoaldehid (2) Lewis-sav ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) hatására, nitril jelenlétében lejátszódó one pot Prins-Ritter-reakcióival folytattuk. [7] A Prins-reakció eredményeként kialakult C-16 karbokationra a nitril nukleofil nitrogénje intézett támadást, így főtermékként *N*-acilamino szubsztituált származékok (7), míg melléktermékként áthidalt dihidrooxazinok (8) képződtek, 4:1 arányban. Az utóbbi vegyületek feltehetően az  $\alpha, \alpha$ -diszubsztituált *cisz*-vegyületből, egy 17a-karbokationon keresztül, az acilcsoport oxigénjének karbokationra való nukleofil támadásával alakultak ki.

A D-homoösztromok előállításán túlmenően a D-szekoaldehideket (2) is további egyszerű módosításoknak (redukció, oxidáció, éter- és észterképzés) vetettük alá a célból, hogy a későbbi gyógyszerhatástani vizsgálatokhoz minél több származékot nyerjünk. [8,9] Triazol-heterociklus beépítését is megvalósítottuk a szekovegyületek nyitott D, [10] illetve aromás A gyűrűjére is, miután ezen heterociklusról bebizonyosodott, hogy gyakran fokozza a vegyületek biológiai aktivitását. A Cu(I)-katalizált cikloaddíciókat szekosztroid-alkinek (13-

epimerek, 9–12) és kis molekulatömegű azidok (*p*-szubsztituált benzilazidok), illetve 13 $\alpha$ -ösztrom-vázás azidok (15)<sup>11</sup> reakcióival végeztük (2. ábra).

Az újonnan előállított szeko- és homoösztrom-származékok sejtosztódásra gyakorolt gátló hatását humán reprodukív rendszeri tumorsejtvonalakon *in vitro* vizsgáltuk. [7–11] A 13-epimerek körében a hatagú D gyűrűt tartalmazó, áthidalt típusú dihidrooxazinok (8), a 13 $\beta$ -származékok közül pedig egyes kondenzált vázas oxadiazolidinonok (6) és számos szekoösztrom származék (13, 14) bizonyult aktívnak. A triazol-linker 3-as helyzetbe történő beépítésével nyertük a legpotensebb vegyületeket, amelyek egyes tumorsejtek osztódását szubmikromólos IC<sub>50</sub>-értékkel gátolták.

IRODALOM

[1] B. Schönecker, C. Lange, M. Kötteritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls, J. Org. Chem. (2000) 65, 5487.  
 [2] J. Wölfling, E. Mernyák, P. Forgó, Gy. Schneider, Steroids (2003) 68, 451.  
 [3] J. Wölfling, E. Mernyák, É. Frank, G. Falkay, Á. Márki, R. Minorics, G. Schneider, Steroids (2003) 68, 277.  
 [4] E. Mernyák, J. Huber, G. Benedek, R. Pfoh, S. Rühl, Gy. Schneider, J. Wölfling, Arkivoc (2010) 11, 101.  
 [5] E. Mernyák, Zs. Bikádi, E. Hazai, L. Márk, Gy. Schneider, J. Wölfling, Lett. Org. Chem. (2008) 5, 17.  
 [6] E. Mernyák, J. Huber, J. Szabó, Gy. Schneider, A. Hetényi, L. Márk, G. Maász, Á. Berényi, I. Kovács, R. Minorics, I. Zupkó, J. Wölfling, Steroids (2013) 78, 2021.  
 [7] J. Huber, J. Wölfling, Gy. Schneider, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó, E. Mernyák, Steroids (2015) 102, 76.  
 [8] E. Mernyák, J. Szabó, J. Huber, Gy. Schneider, R. Minorics, N. Bózsity, I. Zupkó, M. Varga, Z. Bikádi, E. Hazai, J. Wölfling, Steroids (2014) 87, 128.  
 [9] E. Mernyák, G. Fiser, J. Szabó, B. Bodnár, Gy. Schneider, I. Kovács, I. Ocsovszki, I. Zupkó, J. Wölfling, Steroids (2014) 89, 47.  
 [10] J. Szabó, I. Bacsá, J. Wölfling, Gy. Schneider, I. Zupkó, M. Varga, B. E. Herman, L. Kalmár, M. Szécsi, E. Mernyák, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. (2015) 11, 1.  
 [11] E. Mernyák, I. Kovács, R. Minorics, P. Sere, D. Czégány, I. Sinka, J. Wölfling, G. Schneider, Zs. Újfaludi, I. Boros, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2015) 150, 123–134.

Herczeg Mihály

Molnár Nikolett–Balogh Tímea–Mező Erika–Borbás Anikó

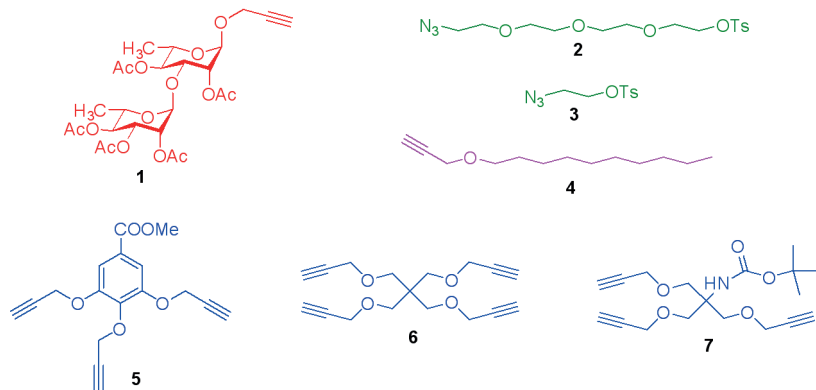
■ DE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Tanszék

# Multivalens ramnobilid-származékok szintézise és lektinnel való kölcsönhatásuk vizsgálata

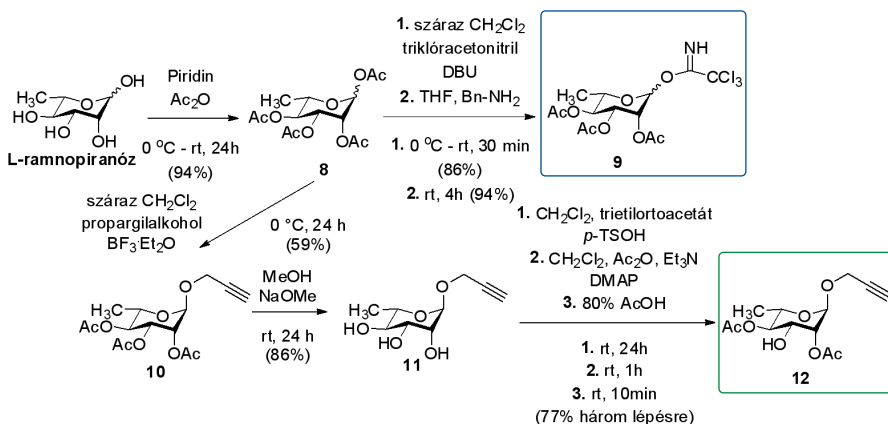
**M**anapság bakteriális fertőzés esetén számos antibiotikum közül választhatunk, azonban a felbukkanó újabb és

újabb rezisztens patogén baktériumtörzsek egyre növekvő egészségügyi problémát jelentenek világszerte. A WHO figyel-

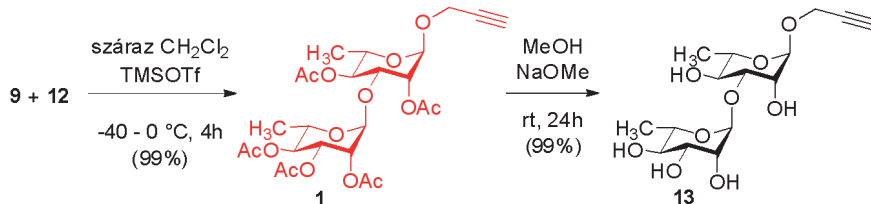
meztetése szerint a világ a poszt-antibiotikus kor felé tart, amelyben a betegségeket okozó baktériumokra többé nem



1. ábra. A multivalens vegyületek szintéziséhez használt építőelemek szerkezete



2. ábra. A diramnoizid-egység építőelemeinek szintézise



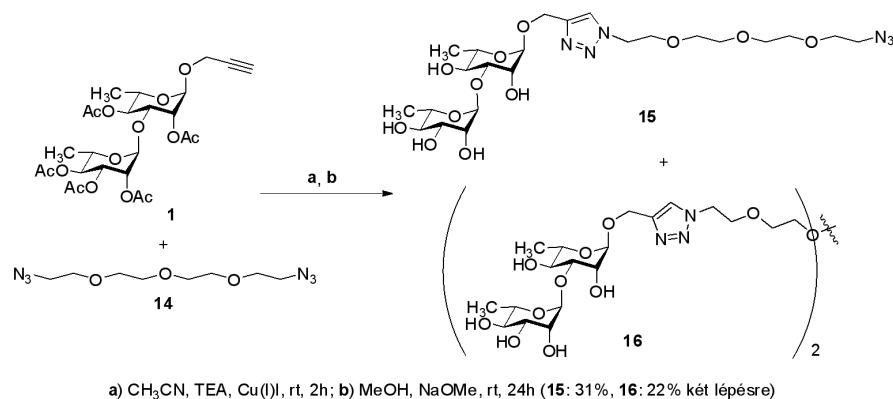
3. ábra. A click-reakcióra alkalmas ramnoizid és a referenciavegyület szintézise

hatnak a ma ismert gyógyszerek, és az évtizedek óta jól kezelhető fertőzések újra halálossá válhatnak. A mikroorganizmus-specifikus antibiotikumok alkalmazásával az antibiotikum-rezisztencia kialakulása és terjedése jelentősen lelassulhatna, ezért

egyre nagyobb az igény a patogén-specifikus terápiai és diagnosztikumok kidolgozására.

A lektinek olyan szénhidrátkötő fehérjék, amelyek specifikus szénhidrátegységeket képesek felismerni. Ebből a tulajdonsá-

4. ábra. Reakció diazidszarmazékkal



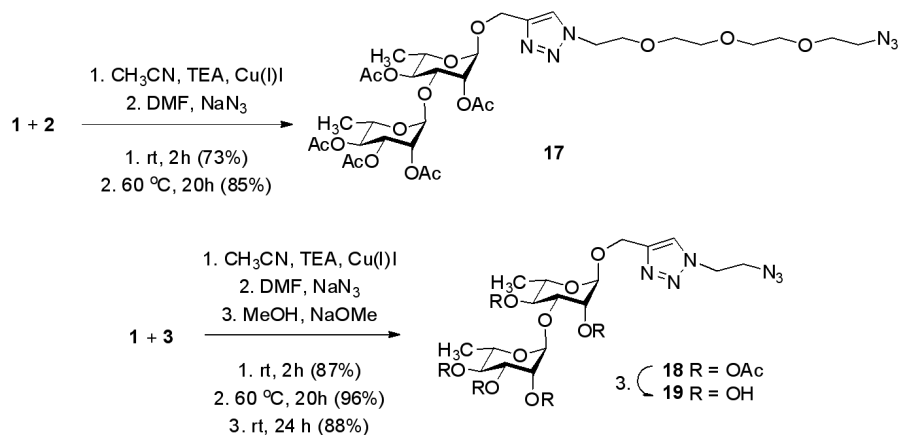
gukból fakadóan azonosítják a baktérium-sejttel szénhidrát-komponenseit, így felhasználhatók a patogén detektálására, gátlására, valamint szelektív eltávolítására.

Tajvani kutatók egy vízoldható és aktív rekombináns törzfarkú rákplazma-lektint (rHPL, recombinant horseshoe crab plasma lectin) expresszáltak *Escherichia coli* tenyészetekből. [1–3] Kimutatták, hogy az rHPL szelektíven kötődik klinikai törzsek-ből izolált *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* és *Streptococcus pneumoniae* szerotípusokhoz – a baktériumok felszínén lévő molekuláris mintázat ramnobióz aegységével kialakuló specifikus molekuláris kölcsönhatás révén. Továbbá az rHPL-koncentrációtól függő módon képes gátolni a *P. aeruginosa* PAO1 növekedését is. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy az rHPL és a ramnoizid egységek közötti kölcsönhatás lehetővé teszi új diagnosztikus és terápiai módszerek kifejlesztését. A tajvani kutatókkal együttműködve kutatócsoportunkban olyan multivalens ramnobiózid-származékok szintézisét valósítottuk meg, amelyek az rHPL potenciális ligandumaiként segítségül szolgálhatnak a lektin szerkezetének felderítésében, szénhidrátkötő specificitásának meghatározásában és patogén-specifikus diagnosztikus eljárás kidolgozásában.

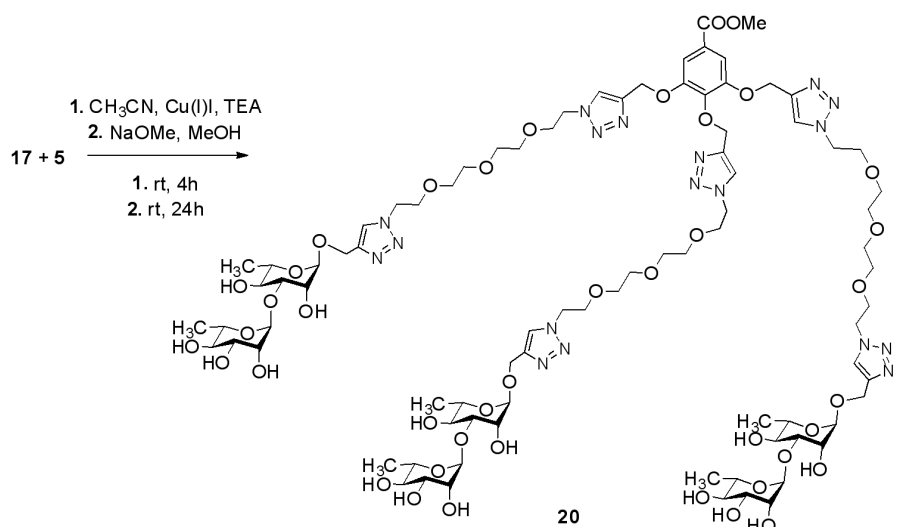
A multivalens származékok előállításához az 1. ábrán látható építőelemeket használtuk fel.

A ramnobióz-egység (1) propargil aglonja biztosította, hogy a Sharpless és Meldal által kidolgozott Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós click-reakcióval könnyedén felépíthessük a tervezett származékainkat. A kötődési vizsgálatok minél szélesebb körű felderítése érdekében a multivalens molekulákat hosszabb (2, tetraetilén-glikol-származék) és rövidebb (3, etilén-glikol-származék) híd molekula (linker) beépítésével is terveztük szintetizálni. A decil-láncot tartalmazó vegyület (4) felhasználásával célunk egy önszerveződő rendszer létrehozása volt. Multivalens hordozónak egy propargilezett galluszsav-metilészter- (5) és egy pentaeritrit- (6) származékot választottunk. A különböző hordozómolekulákból eltérő geometriájú multivalens származékok nyerhetők, melyek jól használhatók a lektin kötőhelyének jellemzésére. Az aminocsoportján védett TRIS-származék (7) pedig alkalmas fluoreszcensen jelölhető multivalens vegyületek előállítására.

A munkát a szénhidrát-rész szintézisével kezdtük. Ehhez előállítottunk egy triklóra-



5. ábra. A linkerek (2, 3) beépítése



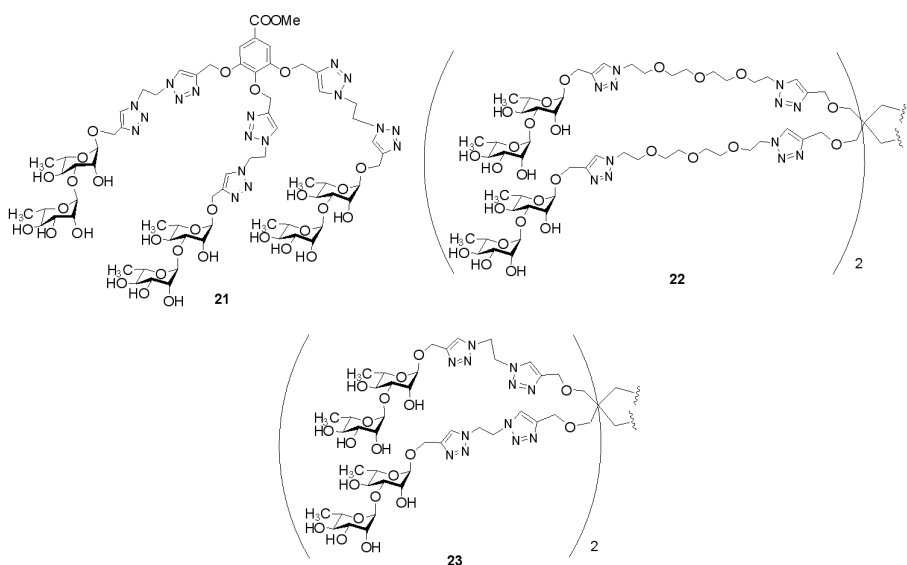
6. ábra. A hosszabb linkert tartalmazó trivalens származék szintézise

cetimidát donort (9) és egy szelektíven védett akceptormolekulát (12, 2. ábra).

Ezután a donormolekulával (9) glikozi-leztük a szelektíven védett akceptort (12,

3. ábra). A reakcióban kiváló hozammal és sztereoselektivitással képződött a szükséges  $\alpha$ -(1-3)-kötésű ramnobilizid-származék (1). A védőcsoportok Zemplén szerinti

7. ábra. A rövidebb linkert tartalmazó trivalens származék (21) és a tetraavalens vegyületek (22, 23) szerkezete



eltávolítása után a kapott molekulát (13) referenciavegyületként használták a tajvani kutatók a kötődési vizsgálatok során.

A bivalens vegyület szintéziséhez a propargil-ramnobilizidhoz (1) kapcsoltuk click-reakcióban a tetraetilén-glikol-diazid linkert (4. ábra). Az alkalmazott diazidszármazék felhasználásával egyszerre tudtuk szintetizálni a hordozóhoz közvetlenül kapcsolható, azidcsoportot tartalmazó származékot (17), valamint a bivalens vegyületet. A védőcsoportok eltávolítása után jutottunk el a szabad származékokhoz (15, 16), melyek már alkalmasak voltak kötődési vizsgálatok elvégzésére. A reakcióban ugyan jó hozammal képződtek a várt termékek, azonban a nehézkes tisztítás miatt úgy döntöttünk, hogy a hosszabb és a rövidebb linkert tartalmazó azidszármazékokat nagyobb mennyiségben kétféle reakcióban állítjuk elő (5. ábra).

Ebből a célból a cukoregységhez (1) kapcsoltuk a hosszabb és rövidebb linkerek monoazid-tozil-származékait (2, 3), majd a tozilcsoportot nukleofil reakcióban azidra cseréltük. A 18 vegyületről szintén eltávolítottuk az acetilcsoportokat, alkalmasá téve így a kötődési vizsgálatokra. A 15 és a 19 vegyületek biológiai vizsgálatával ellenőrizni tudtuk a linkerek kötődésre gyakorolt hatását.

A tri- és trivalens vegyületeket a 6. ábrán bemutatott reakciókörülmények között állítottuk elő. Az egyes reakciók pontos körülményeit és a hozamokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A cikloaddíciós reakciókban jó és közepes hozammal képződtek a várt multivalens vegyületek, és a védőcsoportok alkalmazásának köszönhetően a termékek egyszerűen tisztíthatók voltak normál oszlop-kromatográfiával. Végül az acetilcsoportok Zemplén szerinti eltávolításával jutottunk el a szabad származékokhoz (20–23).

Az előállított vegyületek lektin-kötődési vizsgálatát a tajvani kutatócsoportban végezték el. ELISA-mérésekkel vizsgálták, hogy a multivalens származékok milyen mértékben gátolják a bakteriális lipopoliszacharidok kötődését a lektinhez. Az 1. grafikonon összefoglalt eredményekből jól látható, hogy a pozitív kontrollként használt ramnózhoz képest minden vegyületünkkel jelentős kötődéscsökkenést sikerült elérni. A legjobb relatív kötődést a hosszabb linkert tartalmazó tetraavalens származékkal (22) értük el, amely 4 mM koncentrációban alkalmazva közel 87%-ban telítette a lektin kötőhelyét, vagyis ilyen arányban gátolta a bakteriális lipopoliszacharid kötődését.

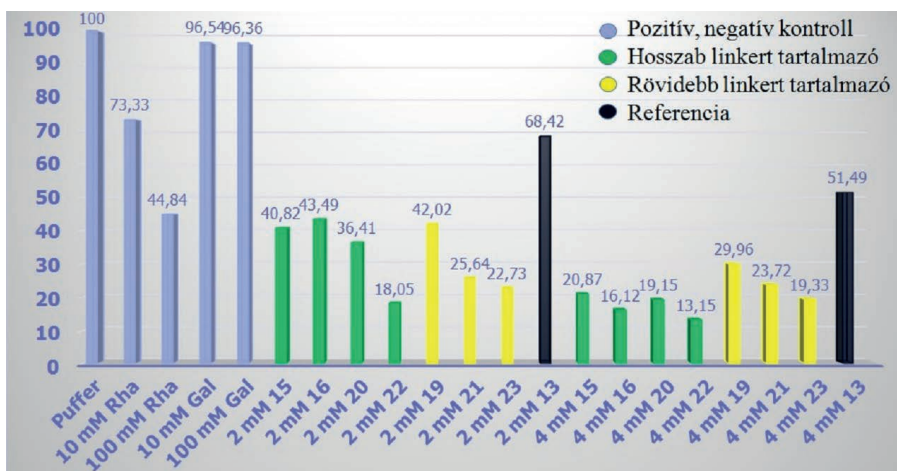


| Ramnbiozid-származék | Hordozó-molekula | Click-reakció (reakcióidő; hozam) | Dezacetilezés (reakcióidő; hozam) | Szintetizált multivalens vegyület |
|----------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 17                   | 5                | 4h; 87%                           | 24h; 56%                          | 20                                |
| 18                   | 5                | 20h; 83%                          | 24h; 86%                          | 21                                |
| 17                   | 6                | 1,5h; 70%                         | 24h; 94%                          | 22                                |
| 18                   | 6                | 20h; 40%                          | 24h; 96%                          | 23                                |

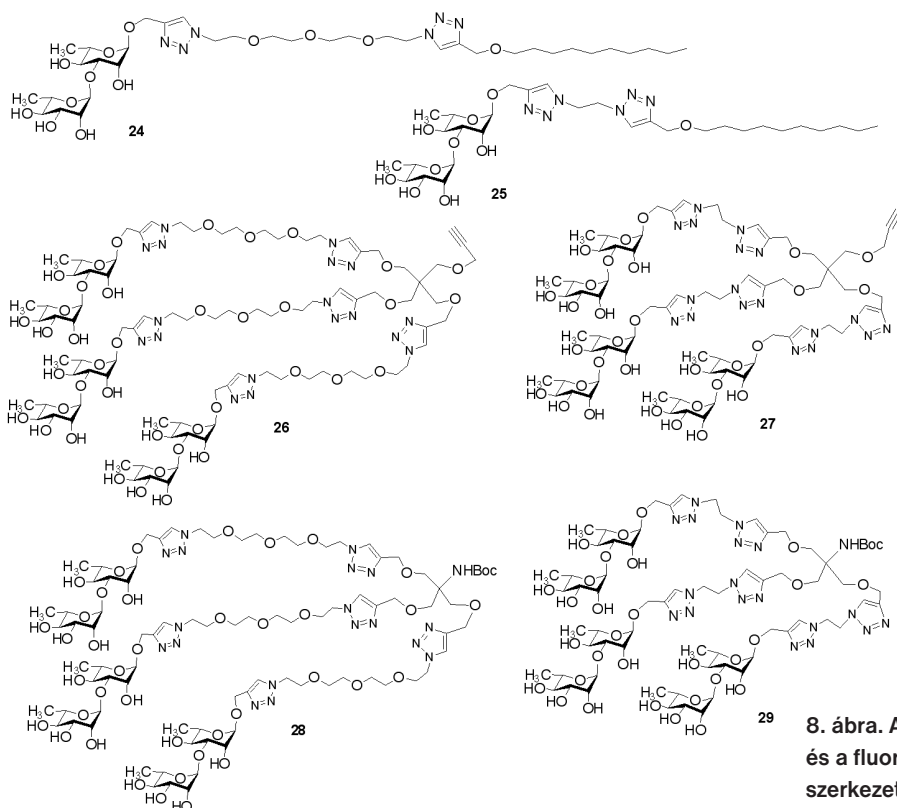
| Ramnbiozid-származék | Hordozó-molekula | Click-reakció (reakcióidő; hozam) | Dezacetilezés (reakcióidő; hozam) | Szintetizált multivalens vegyület |
|----------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 17                   | 4                | 1,5h; 86%                         | 24h; 75%                          | 24                                |
| 18                   | 4                | 1,5h; 91%                         | 24h; 83%                          | 25                                |
| 17 (3 ekv.)          | 6                | 20h; 33%                          | 24h; 57%                          | 26                                |
| 18 (3 ekv.)          | 6                | 20h; 31%                          | 24h; 54%                          | 27                                |
| 17                   | 7                | 20h; 54%                          | 24h; 70%                          | 28                                |
| 18                   | 7                | 20h; 52%                          | 24h; 72%                          | 29                                |

1. táblázat. A tri- és tetravalens származékok szintézisének reakciókörülményei

2. táblázat. Az önszerveződő (24, 25) és módosítható oldalláncú származékok (26–29) szintézisének reakciókörülményei



1. grafikon. A *P. aeruginosa* lipopoliszacharid relatív kötődése az rHPL-hez (%) az előállított multivalens vegyületek jelenlétében; pozitív kontroll: L-ramnóz, negatív kontroll: D-galaktóz



8. ábra. Az előállított önszerveződő molekulák (24, 25) és a fluoreszcensen jelölhető származékok (26–29) szerkezete

A tajvani kutatókkal egyeztetve célszerűnek láttuk olyan vegyületek előállítását is, amelyek önszerveződő multivalens rendszerek alkotóelemei (24, 25), ehhez a már korábban bemutatott módszerrel decillánccal kapcsolunk a ramnbiozid-egységekhez. Ezenkívül módosítható funkciócsoportot tartalmazó származékokat is szintetizáltunk (26–29). Ezek a vegyületek fluoreszcensen jelölhetők, ezáltal alkalmasak lehetnek a lektin kötőhelyeinek még pontosabb feltérképezésére. A reakciók pontos körülményeit a 2. táblázat tartalmazza.

Összegzésként elmondhatjuk, hogy sikeresen szintetizáltunk  $\alpha$ -(1,3)-kötésű ramnbiozidot tartalmazó multivalens vegyületeket. A kötődési vizsgálatok során a legjobban kötődő származéknak a hosszabb linkert tartalmazó tetravalens vegyület bizonyult. Az eddigi eredmények tükrében előállítottunk további módosított multivalens vegyületeket, melyek segítséget nyújthatnak az rHPL kötőhelyeinek felderítésében és 3D szerkezetének meghatározásában. Ezen vegyületek biológiai vizsgálata jelenleg is folyamatban van.

**Köszönetnyilvánítás.** Köszönettel tartozom Prof. Dr. Margaret Dah-Tsyr Changnak és Sim-Kun Ngnak (National Tsing Hua University, Hsinchu Taiwan) a kötődési vizsgálatok elvégzéséért, továbbá a Gyógyszerészi Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának a munkához nyújtott áldozatos segítségéért.

IRODALOM

[1] Iwanaga S., Lee B. L., J. Biochem. Mol. Biol. (2005) 38(2), 128–150.  
 [2] Kuo T-H., Chuang S-C., Chang S-Y., Liang P-H., Biochem. J. (2006) 393, 757–766.  
 [3] Ng S-K., Huang, Y-T., Lee Y-C., Low E-L., Chiu C-H., Chen S-L., Mao L-C., Chang M. D-T, PLoS One, (2014) 9, e115296.

# Bruckner-termi előadás

Takács Attila

■ MTA-PTE Szelektív Kémiai Szintézisek Kutatócsoport | takacsattila@gamma.ttk.pte.hu

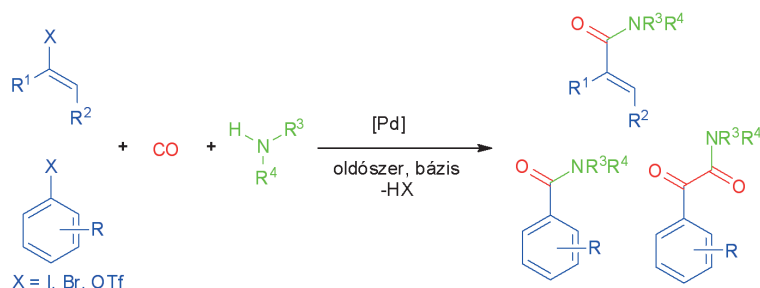
## Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók

Az átmenetifém-katalizált homogénkatalitikus reakciók látványos fejlődésen mentek keresztül az elmúlt néhány évtizedben, és így a szintetikus szerves kémia fontos eszközévé váltak [1].

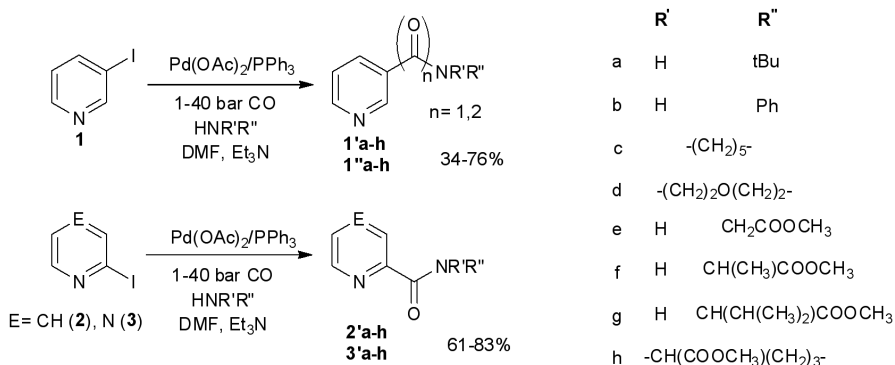
A kismolekulák aktiválásával járó homogénkatalitikus kémiai átalakítások közül kiemelkednek a szén-monoxidot használó szintetikus reakciók. Heck és kutatócsoportja meghatározó munkájukban bemutatták [2], hogy a karbonilezési reakciók kiválóan felhasználhatóak változatos szerkezetű karbonsavszármazékok szintézisére, így ezek a reakciók a legszélesebb körben alkalmazott eljárások közé sorolhatók mind a laboratóriumi, mind az ipari szintézisekben [3].

Ezen reakciók egyik típusa a palládium-katalizált aminokarbonilezés, melynek alkalmazásával elérhető, hogy különböző vegyületek karbonsavamid-csoportjait jódaromásból vagy jód-alkénekből – a főleg korábban elterjedten használt aril-triflátok és enol-triflátok szintetikus analogaiból – szén-monoxid és valamely amin segítségével építsük fel. Az aril-halogenidek aminokarbonilezési reakciói nélkülözhetetlen eszközzé váltak a különböző aromás karbonsavamid-származékok szintézise során. Az alkenil-jodidok és -bromidok az aril-halogenidekhez hasonlóan alkalmas szubsztrátumok lehetnek az aminokarbonilezési reakciókban, a megfelelő  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonsavamidot adva. A fő különbség a két szubsztrátum között, hogy az aril-halogenidek esetében a kettős szén-monoxid beékelődésének eredményeképpen 2-keto-karbonsavamidok keletkezésével is számolni kell [4], míg az esetek döntő többségében az alkenil-halogenidek kemospecifikus reakciókban karbonsavamidokat adnak (1. ábra).

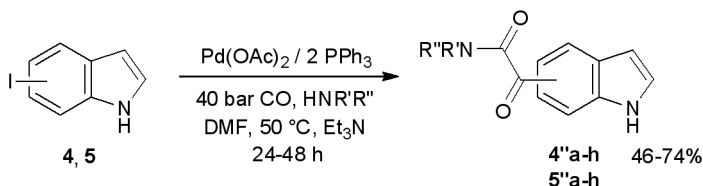
Kutatómunkám során célul tűztük ki jódaromás és jód-alkén modellvegyületek pal-



1. ábra. Az aminokarbonilezési reakciók általános sémája



2. ábra. Jód-piridinek és jód-pirazin aminokarbonilezése



3. ábra. 5-Jódindol és 7-jódindol aminokarbonilezése

ládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálatát egyszerű primer és szekunder aminok, illetve aminosav-metilészterek jelenlétében. Tanulmányoztuk a reakciók során a szerkezet-reaktivitás, valamint a szerkezet-szelektivitás (kemo- és regio-szelektivitás) közötti összefüggéseket. Célunk volt továbbá az alkalmazható nukleofil reagensek körének kiterjesztése, így módon biológiai vagy gyakorlati jelentőségű karbonsavamidok előállítására.

A jód-heteroaromás vegyületekkel végzett homogénkatalitikus aminokarbonile-

zési kísérleteinkben elsősorban az alkalmazott szubsztrátumok szerkezetének szelektivitásra gyakorolt hatását tanulmányoztuk. A reakciókat különböző szerkezetű primer (a, b, e, f, g) és szekunder (c, d, h) aminok jelenlétében végeztük el (2. ábra). (Terjedelmi korlátok miatt a további ábrákon az aminok felsorolásától eltekintek. Az esetek túlnyomó részében az alkalmazott aminok a 2. ábrán megadottak voltak).

A 3-jód-piridin (1) esetében kettős karbonileződés is lejátszódott, így karbonsavamidok (1'a-h) és 2-keto-karbonsavami-

dok (**1<sup>a</sup>-h**) elegye keletkezett a reakciók során. Az előállított karbonsavamidok (**1<sup>a</sup>-h**) biológiai jelentőségű nikotinamid-származékok. A 2-jód-piridin (**2**) és jód-pirazin (**3**) esetében kettős szén-monoxid beékelődés nem történt, így kemoszelektív reakciókban a megfelelő karbonsavamidokat (**2<sup>a</sup>-h**, **3<sup>a</sup>-h**) állítottuk elő jó hozammal. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a vizsgált szubsztátumok jód-arán szerkezeti részlete és a gyűrű *N*-atomjának egymáshoz viszonyított helyzete jelentősen befolyásolja a kemoszelektivitást [5]. Ezen elgondolást követve hatékonyan valósítottuk meg 3,6-dikarbonsav-amido-piridazin-származékok szintézisét 3,6-dijód-piridazin aminokarbonilezési reakcióiban [6].

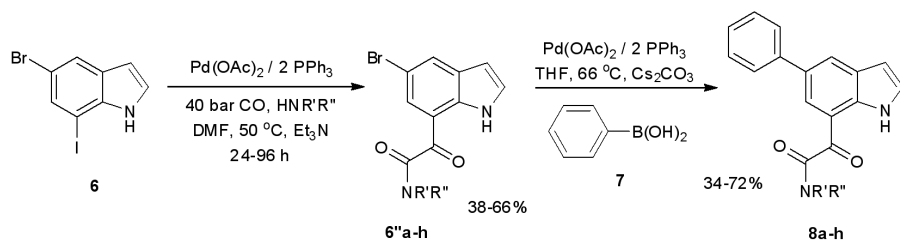
Tanulmányoztuk 5-jód-indol (**4**) és 7-jód-indol (**5**) aminokarbonilezési reakcióit primer (**a**, **b**, **e**, **f**, **g**) és szekunder (**c**, **d**, **h**) aminok jelenlétében [7]. Ez a munka kiváló példa a palládium-katalizált karbonilezési reakciók jó funkciós csoport toleranciájára, ugyanis védőcsoport kialakítása nélkül közepes vagy jó hozammal valósítható meg a 2-ketoamidok (**4<sup>a</sup>-h**, **5<sup>a</sup>-h**) szelektív (kemoszelektivitás > 80%) szintézise (**3. ábra**) [7].

5-Bróm-7-jód-indol (**6**) szubsztátumot alkalmazva, a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával a bróm-arán szerkezeti részlet érintetlen marad, lehetővé így az előállított 5-bróm-7-glioxilamido-indol-indol-származékok (**6<sup>a</sup>-h**) további szintetikus reakciókban (pl. Suzuki–Miyaura-kapcsolás fenil-boronsavval (**7**)) történő felhasználását (**4. ábra**).

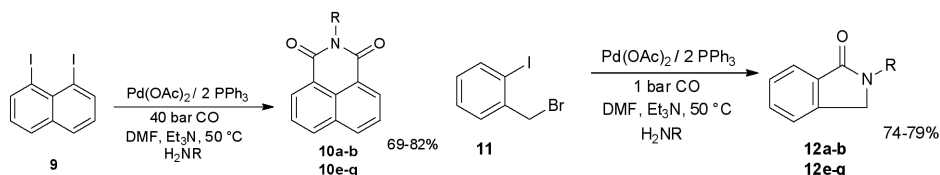
Az aminokarbonilezés során – megfelelő szubsztátumok esetében – lehetőség van intramolekuláris reakcióban laktám szerkezeti részlet kialakítására. Az 1,8-dijód-naftalin (**9**) felhasználásával szekunder aminok jelenlétében a megfelelő 1,8-dikarbonsavamidokat kaptuk. Nukleofil reagensként változatos szerkezetű primer aminokat alkalmazva azonban *N*-szubsztituált-1,8-naftilimidek (**10a-b**, **10e-g**) jó hozammal történő előállítására nyílik lehetőség cikloaminokarbonilezési reakcióban (**5. ábra**) [8].

Hatékonyan megvalósítottuk *N*-szubsztituált-izoindolinon-származékok (**12a-b**, **12e-f**) szintézisét. Az alkalmazott 2-jód-benzil-bromid (**11**) szubsztátummal először a jelen lévő primer amin benzilezése játszódik le, majd az így keletkezett szekunder amin intramolekuláris aminokarbonilezési reakcióban *N*-szubsztituált-izoindolinont eredményez (**6. ábra**) [9].

Az intramolekuláris aminokarbonilezés

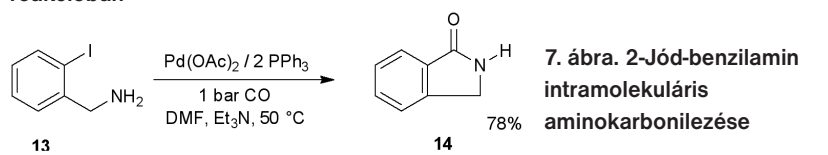


4. ábra. 5-Bróm-7-jód-indol aminokarbonilezése

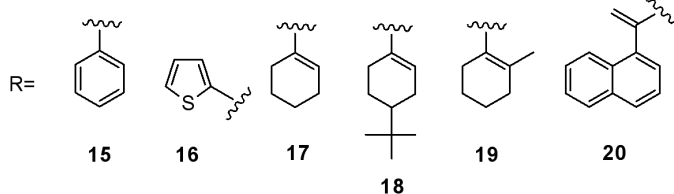
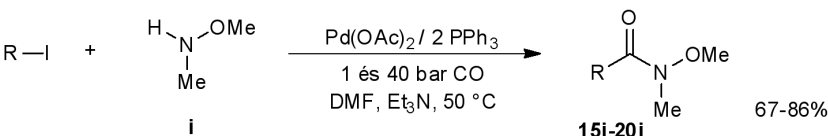


5. ábra. *N*-Szubsztituált-1,8-naftilimidek szintézise cikloaminokarbonilezési reakcióban

6. ábra. *N*-Szubsztituált-izoindolinon-származékok szintézise



7. ábra. 2-Jód-benzilamin intramolekuláris aminokarbonilezése



8. ábra Weinreb-amidok szintézise aminokarbonilezési reakcióban

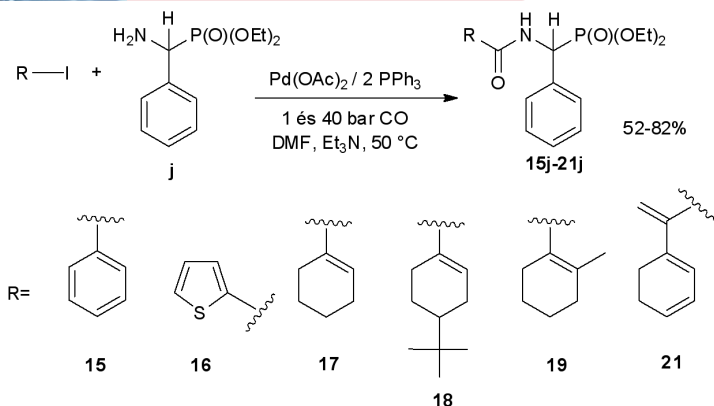
körében eredményesen hajtottuk végre izoindolinon (**14**) szintézisét, 2-jód-benzilaminnal (**13**) mint bifunkciós szubsztátummal végzett reakcióban (**7. ábra**) [9].

Az alkalmazható *N*-nukleofilik körének kiterjesztése során már a fentiekben megállapítottuk, hogy az egyszerű aminok mellett aminosav-metilészterek is jól használhatók. Tovább bővítve a nukleofil reagensek körét, *N,O*-dimetil-hidroxilamint (**i**) alkalmazva a reakciókban kitűnő hozammal izoláltuk mind jód-aromás (**15**, **16**), mind jód-alkén (**17-20**) szubsztátumok esetében a szintetikus kémia számos területén használható, változatos szerkezetű Weinreb-amidokat (**15i-20i**) (**8. ábra**) [10].

Az  $\alpha$ -amino-foszfonátokból az észtercsoport hasításával nyert  $\alpha$ -amino-foszonsavak az  $\alpha$ -aminosavak analogonjainak tekinthetők, így fontos vegyületcsaládot képviselnek. Munkánk során tanulmányoztuk egyszerű jód-aromás (**15**, **16**) és jód-alkén (**17-19**, **21**) szubsztátumok aminokarbonilezési reakcióit dietil- $\alpha$ -ami-

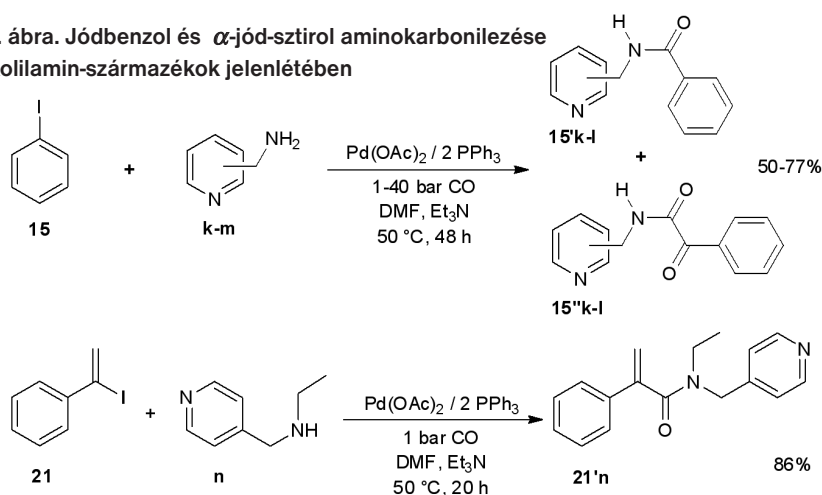
no-benzilfoszfonát (**k**) jelenlétében, előállítva így biológiai jelentőségű karbonsavamidokat (**15j-21j**) (**9. ábra**) [11].

Mivel számos farmakológiai hatású *N*-pikolil-karbonsavamid-származék (pl. *Picotamide*, *Tropicamide*) ismert, így megvizsgáltuk egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióit pikolilaminok jelenlétében. Jódbenzol (**15**) és 2-, 3-, illetve 4-pikolilamin (**k-m**) reakciójában atmoszférikus körülmények között amid (**15<sup>k</sup>-m**) és 2-ketoamid (**15<sup>k</sup>-m**) eltérő arányú elegyét kaptuk. A szén-monoxid-nyomás növelése – a megfelelő 2-keto-karbonsavamidra vonatkoztatva – 80%-nál nagyobb kemoszelektivitást eredményezett (**10. ábra**). Az  $\alpha$ -jód-sztirol (**21**) aminokarbonilezési körülmények között pikolilaminok jelenlétében enyhe reakciókörülmények között, kemoszelektíven a megfelelő karbonsavamidá alakítható át. Az így kapott termékek *N*-pikolil-atropamid-származékok, melyek közül kiemelendő az *N*-etil-4-pikolilamin (**n**) alkalmazása során előállított *N*-etil-*N*-(4-pikolil)-atropamid (**21n**),



9. ábra. Dietil- $\alpha$ -amino-benzilfoszfonát mint  $N$ -nukleofil alkalmazása egyszerű modellvegyületek aminokarbonilezési reakcióiban

10. ábra. Jódbenzol és  $\alpha$ -jódsztirol aminokarbonilezése pikolilamin-származékok jelenlétében



ami a *Tropicamide* egyik szintetikus intermedijere lehet (10. ábra) [12].

Az e területen végzett munkáink során bizonyítottuk, hogy szintetikus kémiai szempontból jól használható alapreakciókról van szó. Ezek segítségével különböző alapvázakon (pl. (hetero)aromások és alkének,

szteroidok) egyszerű eszközökkel, szelektív reakciókban karbonsavamid funkciós csoportot alakítottunk ki. Megfelelő szubsztátumok esetén az aminokarbonilezés során gyűrűzárással megvalósítottuk laktámok, izoindolinonok jó hozammal történő szintézisét. Bonyolultabb szerkezetű  $N$ -

nukleofileket alkalmazva pedig elvégeztük gyakorlati és biológiai jelentőségű karbonsavamidok (pl. Weinreb-amidok,  $N$ -acilfoszfonátok) szelektív szintézisét. ●●●

**Köszönetnyilvánítás.** A szerző köszöni az idézett cikkekben szereplő társszerzők közreműködését, illetve az MTA Posztdoktori Kutatói Program (2015–2017) támogatását. A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú projekt keretében az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A bemutatott eredmények egy része a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

#### IRODALOM

- [1] M. Beller, C. Bolm, (Eds.), *Transition Metals for Organic Synthesis* (Vol. I-II.), Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [2] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* (1974) 39, 3327.
- [3] B. Cornils, W. A. Herrmann, (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- [4] a) E. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* (1985) 107, 3235.  
b) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* (2002) 6, 1097.
- [5] A. Takács, B. Jakab, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2007) 63, 10372.
- [6] G. Szőke, A. Takács, L. Kollár, *J. Heterocyclic Chem.* (2016) közlésre elfogadva
- [7] A. Takács, D. Marosvölgyi-Haskó, Z. Kabak-Solt, L. Damas, F. M. S. Rodrigues, R. M. B. Carrilho, M. Pineiro, M. M. Pereira, L. Kollár, *Tetrahedron* (2016) 72, 247.
- [8] A. Takács, P. Ács, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 983.
- [9] D. Marosvölgyi-Haskó, A. Takács, Zs. Riedl, L. Kollár, *Tetrahedron* (2011) 67, 1036.
- [10] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2010) 66, 4479.
- [11] A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2008) 64, 8726.
- [12] M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* (2014) 70, 218.

## Farkas Gergely–Bakos József

■ PE, MK, Szerves Kémia Intézeti Tanszék | bakos@almos.uni-pannon.hu

# Nagy hatékonyságú enantio-szelektív katalizátorrendszerek fejlesztése

**A** Pannon Egyetem Mérnöki Karának Szerves Kémia Intézeti Tanszékén több évtizede folynak aszimmetrikus katalitikus folyamatokkal foglalkozó kutató-

sok, amelyeket Markó László és Heil Bálint kezdeményezett, majd Bakos József, Vastag Sándor, Törös Szilárd és Kollár László folytattott. Az 1980-as évek végétől

Bakos József irányításával Tóth Imre, Orosz Árpád, Szűcsné Cserépi Stefánia, Gulyás Henrik, Hegedüs Csaba, Bucsaí Ágota, Gergely Ildikó, Madarász József, Balogh Sza-