
Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei
Csoportja és a Magyar Kémikusok Egyesülete
rendezvénye

XL.
KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2017. október 16-18.

2017. október 17. kedd

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 10.00 Szerves kémia II.

Elnök: Dr. Wölfling János, egyetemi tanár

08.00 – 08.15 >P(O)H reagensek addíciója α,β -telítetlen C=C kötést tartalmazó iminre mikrohullámú körülmények között
Előadó: Ádám Anna

08.15 – 08.30 Ha karbén találkozik foszforral...
Előadó: Buzsáki Dániel

08.30 – 08.45 Boránkatalizált átrendeződések vizsgálata
Előadó: Molnár Dániel

08.45 – 09.00 P,N ligandumok heterogenizálása és alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban
Előadó: Nemes Evelin

09.00 – 09.15 Benzimidazol származékok szelektív, one-pot áramlásos kémiai szintézise
Előadó: Szabó Balázs Péter

09.15 – 09.30 Ikerionos szerkezetű királis palladaciklusok előállítása és alkalmazása Suzuki-Miyaura reakcióban
Előadó: Szi-Ferenc László

09.30 – 09.45 Észtereszítések és átésztereszítések megvalósítása folyamatos üzemi mikrohullámú reaktorban
Előadó: Tóth Nóra

09.45 – 10.00 Heterociklusos foldamer építőelemek divergens szintézise
Előadó: Zwillinger Márton

10.00 – 10.15 Szünet

10.15 – 11.30 English Section

Elnök: Dr. Janáky Csaba, egyetemi adjunktus

10.15 – 10.30 Electrochemical synthesis of metal-oxide/nanocarbon composites

Előadó: Egon Kecsenvity

10.30 – 10.45 Evaluation of urea/thiourea derivatives as adjuvants in chemotherapy

Előadó: Márió Gajdács

10.45 – 11.00 In vitro and in silico assessment of urea/thiourea derivatives in antimicrobial therapy

Előadó: Márió Gajdács

11.00 – 11.15 Photoelectrochemical fuel generation using organic semiconducting polymer photoelectrodes

Előadó: Dorottya Hursán

11.15 – 11.30 Synthesis of limonene-based chiral aminodiols

Előadó: Le Minh Tam

11.30 – 12.00 Szünet

12.00 – 13.15 Fizikai kémia I.

Elnök: Dr. Schuszter Gábor, egyetemi tanársegéd

12.00 – 12.15 A cisz, mer-[IrH₂Cl(mtpms)₃] alkalmazása homogénkatalitikus CO₂ redukcióban

Előadó: Ölveti Gábor

12.00 – 12.30 A hipoklórossav reakciója α -, β - és N-metil-alaninnal

Előadó: Simon Fruzsina

12.30 – 12.45 A perjodát ionok oldategyensúlyai

Előadó: Valkai László

- 12.45 – 13.00** In vitro, nem sejtes modell kidolgozása szaruhártya-permeabilitás mérésére
Előadó: Vincze Anna
- 13.00 – 13.15** Gyógyszeripari folyamatok szabályozhatósága és irányíthatósága
Előadó: Virágh Eszter
- 13.15 – 13.30** Szünet
- 13.30 – 15.00** **Anyagtudomány I.**
Elnök: **Dr. Sági András**, egyetemi adjunktus
- 13.30 – 13.45** Fémklaszterek reaktivitásának vizsgálata
Előadó: Barabás Júlia
- 13.45 – 14.00** CaAl-réteges kettős hidroxid minták adalékolása átmeneti fém ionokkal
Előadó: Kocsis Marianna
- 14.00 – 14.15** Stronciummal és magnéziummal adalékolt hidroxiapatitok előállítása és vizsgálata
Előadó: Nagyné Kovács Teodóra
- 14.15 – 14.30** Felületi adalékok hatása az acetaldehid reakcióútvijaira Rh(111)-en, HREELS és TPD vizsgálatok
Előadó: Sztás Ádám
- 14.30 – 14.45** Orvosi EVA kopolimer gégecsövek vizsgálata szimulált emberi szövetnedvben különböző módszerekkel
Előadó: Tamási Kinga
- 14.45 – 15.00** Ce_xBi_y -hibridvegyületek szintézise és szerkezeti jellemzése
Előadó: Varga Gábor
- 15.00 – 15.15** Szünet

15.15 – 16.30 Analitikai kémia I.

Elnök: Dr. Galbács Gábor, egyetemi docens

15.15 – 15.30 A klorition-hipoklórossav reakciói: sztöchiometria és kinetika

Előadó: Angyal Dávid

15.30 – 15.45 Fluoreszcens vegyületek fejlesztése kétfoton-mikroszkópiás képalkotásra

Előadó: Fülöp Anna

15.45 – 16.00 Térbeli heterodin lézer indukált plazma spektrométer építése és jellemzése

Előadó: Palásti Dávid Jenő

16.00 – 16.15 Gluténmentes lisztfejlesztés – pentozán és enzimaddíció vizsgálata hajdina őrlemény esetén

Előadó: Túróczi Fanni

16.15 – 16.30 Fizikailag és kémiaailag kötött amilóz alapú királis állófázisok összehasonlító vizsgálata

Előadó: Petrik Zsófia

FLUORESZCENS VEGYÜLETEK FEJLESZTÉSE KÉTFOTON- MIKROSKÓPIÁS KÉPALKOTÁSRA

Fülöp Anna^{1,2}, Bojtár Márton¹, Mucsi Zoltán², Kovács Ervin³

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

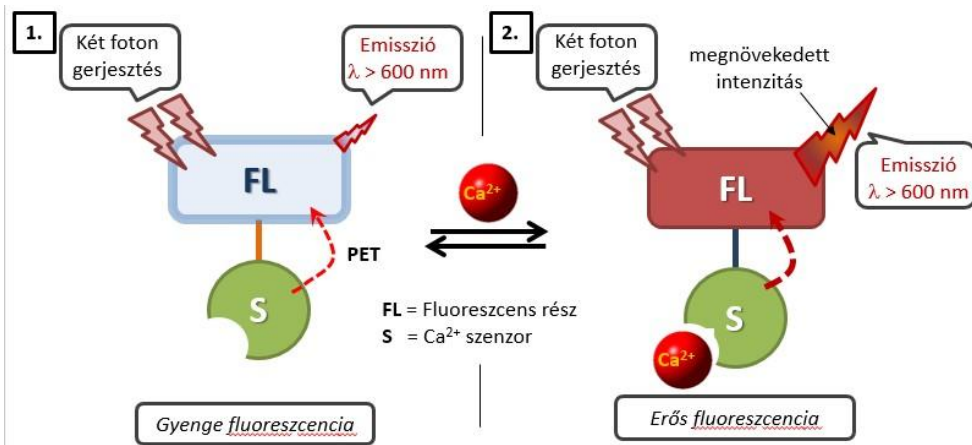
²Femtonics Kft., 1094, Budapest, Tűzoltó u. 59.

³MTA Természettudományi Kutatóközpont, 1117, Budapest
Magyar tudósok körútja 2.

A kalciumion az élő szervezetek számos folyamatában kulcsfontosságú szerepet tölt be. A több évtizede ismert fluoreszcens kalcium indikátormolekulák képesek érzékelni a szabad kalciumiont a sejten belüli térben. A fluoreszcens képalkotás (mikroszkópia) és a szelektív szenzormolekulák segítségével nyomon követhető a Ca^{2+} koncentráció térbeli és időbeli változása, ami idegszövetben alkalmazva direkt információt szolgáltat a neuronok aktivitásról. A kétfoton-mikroszkópia megjelenésével az *in vitro* kísérletek mellett *in vivo* is alkalmazhatóvá váltak ezek a vizsgálatok, mivel ez a technika a szövetek háromdimenziós (mélységi) képalkotására is alkalmas.^[1]

Az irodalomban számos fluoreszcens kalciumion szelektív szenzor ismert, azonban nincs olyan, amely megfelelő optikai tulajdonságok mellett *in vivo* is alkalmazható kétfoton-mikroszkópiás képalkotásban.^[2] Célul tűztük ki olyan újszerű fluorofor előállítását, amely a kalciumionra szelektív BAPTÁ-hoz (kalcium-receptor) kapcsolva olyan szenzort eredményez, amely alkalmas a sejten belüli kalciumion koncentráció mérésére. A kalciumindikátornak az adott biológiai körülmények között szelektívnek kell lennie a többi ionnal szemben, megfelelő spektroszkópiás tulajdonságokkal kell rendelkeznie. Fontos a jó vízoldhatóság, az intenzív vörös (600 nm feletti) emisszió, a jó kétfotonos elnyelés, a magas fluoreszcencia kvantumhasznosítás, a megfelelő disszociációs állandó, illetve a nagy fluoreszcenciás jelváltozás Ca^{2+} hatására. A szenzormolekula útjának nyomon követéséhez, ahhoz, hogy lássuk a sejtbe való bejutását, elengedhetetlen a Ca^{2+} hiányában is mérhető fluoreszcenciás alapjel (1. ábra).

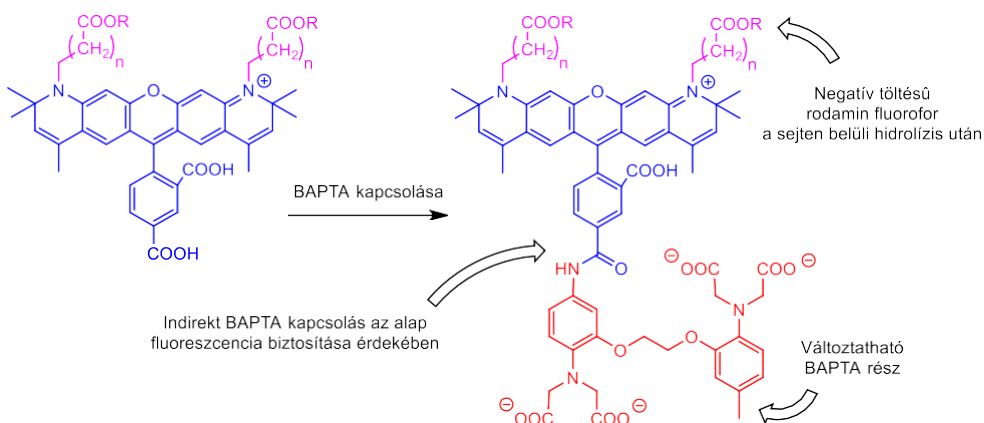
1. ábra: A fluoreszcens kalciumszenzor működésének sémája



A kalcium megkötése következtében kialakuló intenzív fluoreszcencia növekedés a fotoindukált elektron transzfer (*photoninduced electron transfer*, PET) jelenséggel magyarázható.^[3] A szenzorok kalciumkötő része elektronküldő csoportot tartalmaz, amely a fluorofor konjugált aromás rendszeréhez egy átkötő egységen (spacer) keresztül kapcsolódik. A fluorofor gerjesztésekor kalciumion távollétében a receptorban lévő elektrondonor képes redukálni a fluoreszcens egység gerjesztett állapotát, így gátolja annak sugárzásos lecsengését, vagyis kioltja a fluoreszcenciát. Az analit koordinációja esetén a kalciumion megkötí a donor nemkötő elektrópárját, így lehetetlenné válik az elektrónátmenet. Nem következik be a fluoreszcencia kioltás, tehát megnő az intenzitás.

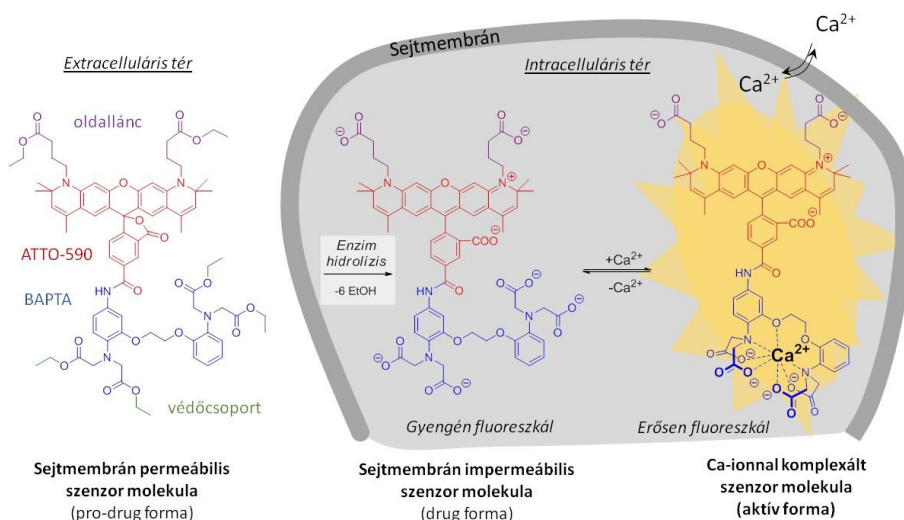
Kalciumkötő receptornak a BAPTÁ-t (1,2-bisz(2-aminofenoxi)etán-*N,N,N',N'*-tetraecetsav) választottuk az irodalomból jól ismert előnyös tulajdonságai, szelektivitása miatt.^[4] A festék rész előállításánál olyan fluorofort próbáltunk kifejleszteni, amely rendelkezik a megfelelő spektroszkópiás tulajdonságokkal. Az irodalomban található adatok alapján a rodaminok családjába tartozó ATTO590 nevű festék rendelkezik a legnagyobb kétfotonos keresztmetszettel, amelyhez 620 nm feletti emisszió és nagy kvantumhasznosítás párosul.^[5] A fluoroforban lévő pozitív töltésű nitrogén azonban problémát jelenthet, a sejten belül a negatív töltésű mitokondriumban felhalmozódhat. Annak érdekében, hogy ezt a problémát kiküszöböljük, a molekulába karboxil-csoportok formájában vittünk be negatív töltéseket, így semlegesítve azt (2. ábra).

2. ábra: A preparatív munka szintetikus célkitűzése



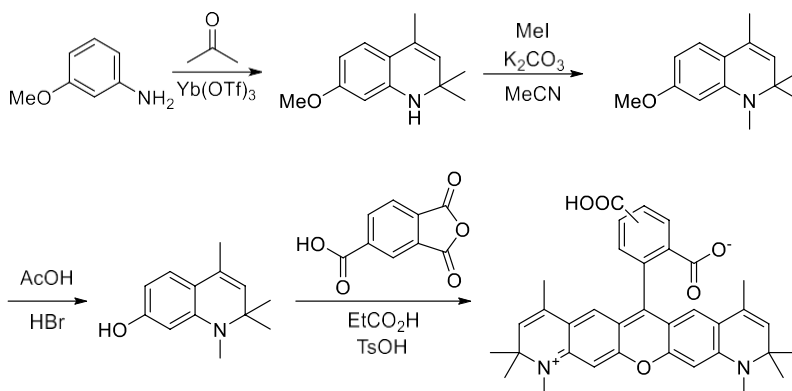
A szenzormolekula poláris karboxil-csoportjait apolárisabbá kell alakítani ahhoz, hogy a sejtmembránon keresztül bejusson a sejtbe. A BAPTA rész esetén ezt acetoximetilén védőcsoportokkal, a fluorofor esetén pedig etilészter előállításával kívánjuk megoldani. A sejten belül a hidroláz enzimek hatására újra kialakulnak a negatív töltésű karboxil-csoportok, így a szenzor megfelelő működése biztosított (3. ábra).^[6]

3. ábra: Tervezett kalciumszenzor működése a sejtben



A kutatómunka során először az ATTO590 metil-analógját állítottuk elő, amelyet a kalciumion szelektív BAPTÁ-hoz kapcsolva megkapható a kalciumszenzor. A kutatás során több előállítási módszerrel is próbálkoztunk, azonban nem mindegyik vezetett sikerhez. A leghatékonyabb szintézisutat a 4. ábrán lévő reakciósor szemlélteti.

4. ábra: ATTO590 metil-származékának előállítása

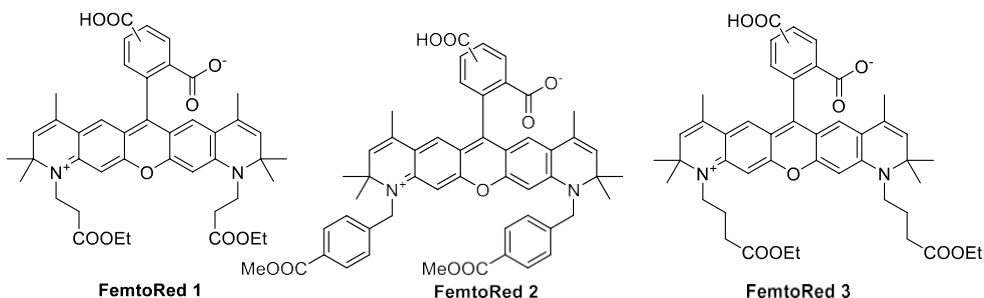


A 3-metoxianilint először acetonnal reagáltatva kialakítottuk a nitrogént tartalmazó dihidrokinolin gyűrűt. Az így kapott molekulát metil-jodiddal kálium-karbonát bázis jelenlétében acetonitrilben metileztük 80°C -on. A reakcióelegy feldolgozása után kapott anyagot hidrogén-bromiddal ecetsavban demetileztük. A védőcsoport eltávolítása után a terméket 1,3-dioxo-1,3-dihidroizobenzofurán-5-karbonsavval 140°C -on *para*-toluol-szulfonsav jelenlétében, nitrogén atmoszféra alatt propionsavban egy napig reagáltattuk.

Tisztítást követően külön-külön megkaptuk az előállított festék mind a két izomerét, amelyek tulajdonságait így a spektroszkópiai vizsgálatok során össze tudtuk hasonlítani.

A rodaminok pozitív töltésüknek köszönhetően a sejten belüli vizsgálatok során felhalmozódhatnak a mitokondriumban.^[7] Az akkumuláció elkerülése, illetve a jó vízdoldhatóság érdekében olyan származékokat is előállítottunk, amelyek negatív töltésű karboxil-csoportokat tartalmaznak, így semlegesítik a molekulát (5. ábra).

5. ábra: Az előállított karboxilcsoportot tartalmazó fluoroforok



Az 5. ábrán található fluoroforok közül azonban csak a FemtoRed 3 bizonyult szintetikusan elérhetőnek. A FemtoRed 1 előállítása során Michael-addícióval vittük be a negatív töltésű karboxil-csoportot tartalmazó láncot. Az NMR vizsgálatokból azonban kiderült, hogy a festék összekapcsolása során retro Michael-addíció is lejátszódott, így a molekula elvesztette a negatív töltésű funkciókat. A FemtoRed 2 esetén is hasonló jelenséget figyeltünk meg, a festék az egyik karboxil-csoportot tartalmazó benzil-csoport lehasadásával stabilizálódott. A nitrogént és a karboxil-csoportot összekötő, három szénatomot tartalmazó lánc stabilnak bizonyult, így a FemtoRed 3-at spektroszkópiai mérések során is tudtuk vizsgálni.

Irodalomjegyzék:

- [1] B. Chiovini, G. F. Turi, G. Katona, A. Kaszás, D. Pálfi, P. Maák, G. Szalay, M. F. Szabó, G. Szabó, Z. Szadai, Sz. Káli, B. Rózsa, *Neuron*, **2014** (83) 908–924.
- [2] M. Oheima, M. Hoff, A. Feltz, A. Zamaleeva, J. Malle, M. Collot, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2014** (1482) 2284–2306.
- [3] V. V. Martin, A. Rothe, Z. Diwu, K. R. Gee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2004** (14) 5313–5316.
- [4] R. Y. Tsien, *Biochemistry*, **1980** (19) 2396–2404.
- [5] M. G. Velasco, E. S. Allgeyer, P. Yuan, J. Grutzendler, J. Bewersdorf, *Optics Letters*, **2015** 40 (21) 4915–4918.
- [6] R.Y. Tsien, *Nature*, **1981** (290) 527–528.
- [7] G. Irion, L. Ochsenfeld, A. Naujok, H.W. Zimmermann, *Histochemistry* **1993** (99) 75–83.