

RÉSZLETES SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS

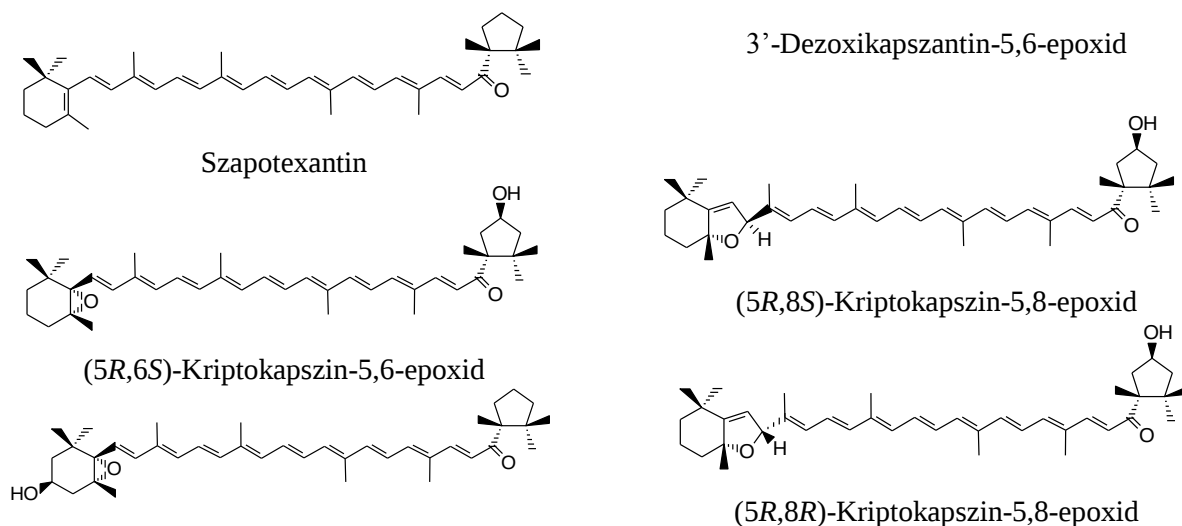
Munkánk során a korábbi évekhez hasonlóan a karotinoid kutatás két fő irányát műveltük:

- a) természetes növényi forrásokból új szerkezetű karotinoidokat izoláltunk
- b) a természetben előforduló karotinoidok mesterséges átalakításaival foglalkoztunk.

Kooperációban vizsgáltuk a természetes és a félszintetikus vegyületek biológiai hatását is.

Izolálás, szerkezetazonosítás

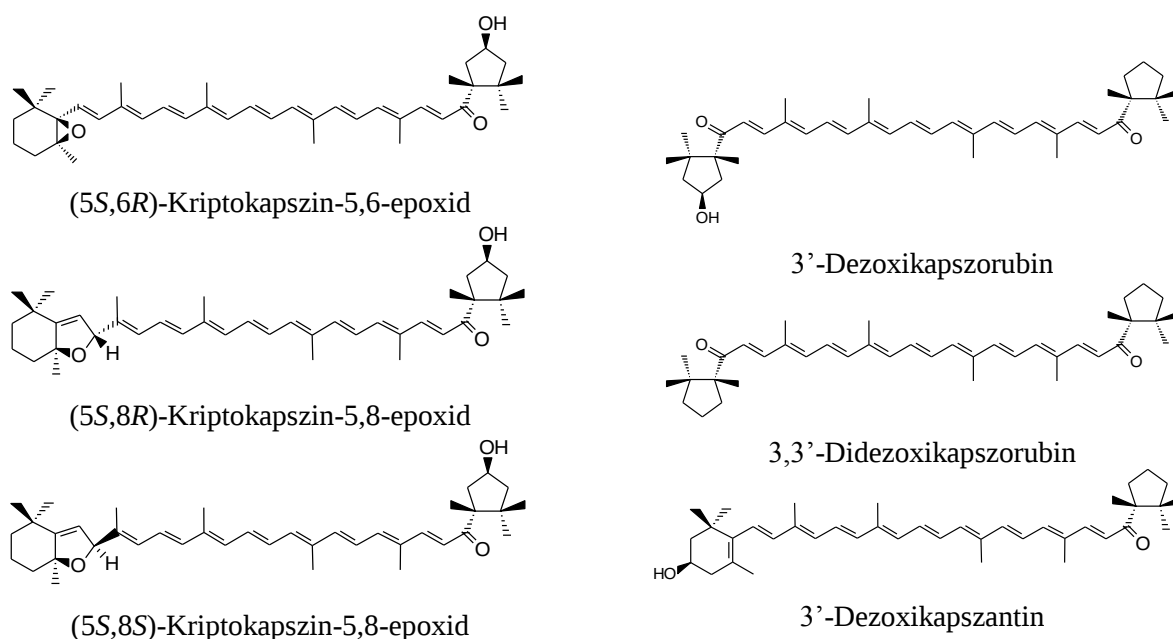
Folytatva a korábbi, κ -végcsoporthoz tartozó karotinoidokkal kapcsolatos kutatásainkat, Prof. Dr. Enrique Murillo panamai kutatócsoportjával közösen elvégeztük több közép-amerikai növény termésének (mamey (*Pouteria sapota*), jipi-japa (*Carludovica palmata*), maracuja chino (*Cionosicyos macranthus*)) karotinoid analízisét. Az HPLC analízisek alapján mindegyik növényi forrás tartalmazott kisebb-nagyobb mértékben és mennyiségben κ -végcsoporthoz tartozó karotinoidokat (kapszantin, kapszorubin, kriptokapszin). Legígéretesebbnek a közel 50 komponenst tartalmazó mamey extraktum tűnt [1,3], melyben számos, korábban nem izolált karotinoidot találtunk. Így először mamey extraktumból szapotexantint [4], kriptokapszin-5,6-epoxidot, 3'-dezoxikapszantin-5,6-epoxidot és kriptokapszin-5,8-epoxidok keverékét [5,6] izoláltuk kristályos állapotban. Szerkezetüket UV-VIS, NMR és CD spektroszkópiával, valamint tömegspektrometriával határoztuk meg.



1. ábra. Mameyből izolált karotinoidok

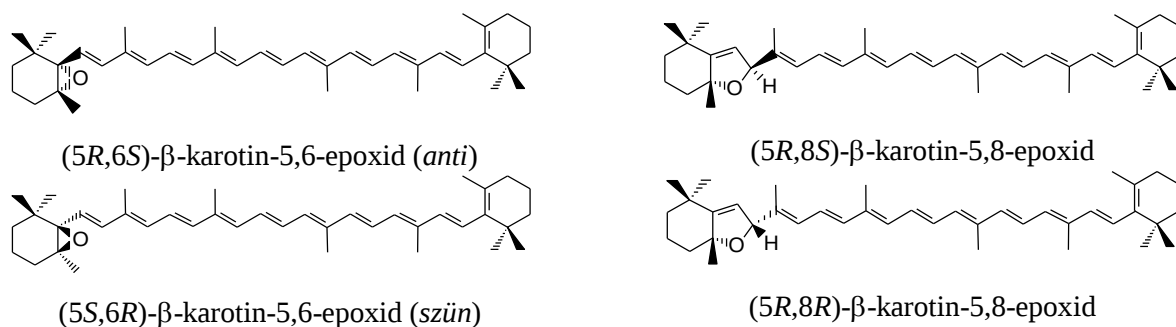
A kriptokapszin-5,6-epoxid teljes szerkezetazonosításához kriptokapszin epoxidálásával előállítottuk a félszintetikus kriptokapszin-5,6-epoxidokat is. A keletkezett *szün*- és *anti*-sztereoizomereket királis állófázison HPLC-CD technikával választottuk szét és azonosítottuk. A félszintetikus kriptokapszin-epoxid savas kezelésével négy kriptokapszin-5,8-epoxid keverékét kaptuk, melyeket ugyancsak királis állófázison HPLC-CD technikával választottunk

szét és azonosítottunk [6]. Mamey extraktumból további három olyan karotinoidot, 3'-dezoxikapszorubint, 3,3'-didezoxikapszorubint [7,8] és 3'-dezoxikapszantint [9] izoláltunk, melyek kappa végcsoportja nem tartalmaz hidroxilcsoportot. Szerkezetüket UV-VIS, NMR és CD spektroszkópiával, ill. tömegspektrometriával határoztuk meg.



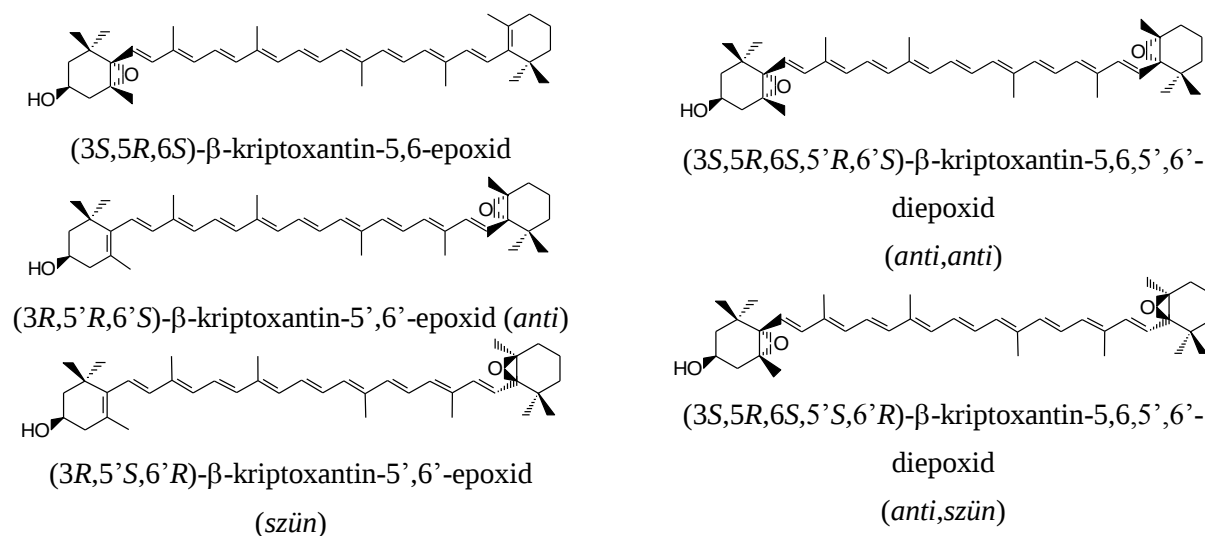
2. ábra. Félszintetikus epoxidok és a mameyből izolált további vegyületek

A továbbiakban a kappa-végcsoportú karotinoidok prekursorjainak előfordulását vizsgáltuk a mameyben. Így β -karotin-5,6- és 5,8-epoxidokat [10,11], β -kriptoxantin-5,6-epoxidot és β -kriptoxantin-5',6'-epoxidot [9], β -kriptoxantin-5,6,5',6'-diepoxidot valamint β -kriptoxantin-5,8-epoxidot és -5',8',5,6- ill. 5,8,5'8'-diepoxidokat izoláltunk. A vegyületek szerkezetét UV-VIS, $^1\text{H-NMR}$ és CD-spektroszkópiával, valamint tömegspektrometriával azonosítottuk. A szerkezetazonosítás megkönnyítésére előállítottuk a félszintetikus *szün*- és *anti*- β -karotin-5,6-epoxidot és a belőlük sav hatására keletkező 5,8-epoxidokat melyeket királis HPLC oszlopon választottunk szét és HPLC-CD módszerrel azonosítottunk. Az (5R,6S)- β -karotin-5,6-epoxidot kimutattuk más növényi forrásból is (édesburgonya, *Nostoc* sp. alga) [12, 13].



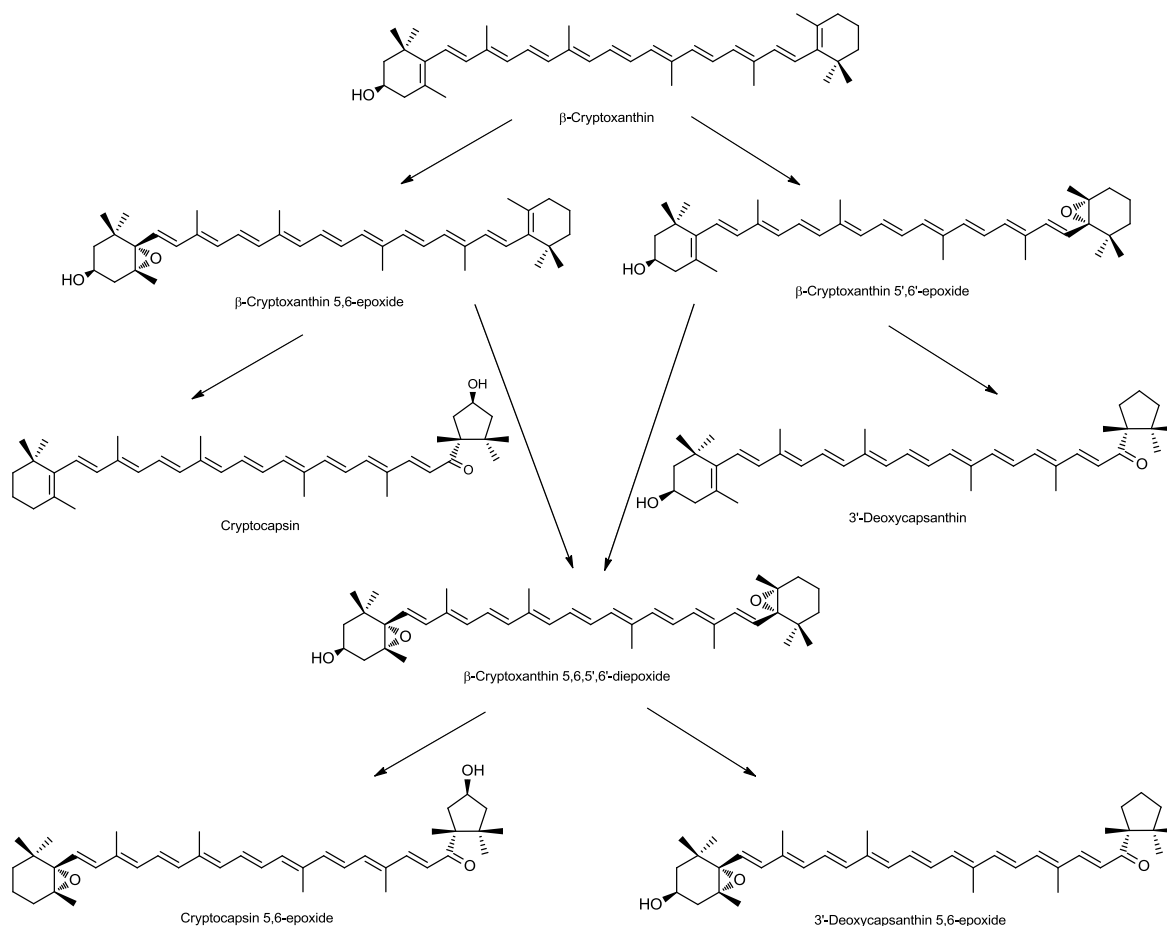
3. ábra. Mameyből izolált bioszintetikus prekurzorok

Ugyancsak előállítottuk β -kriptoxantin epoxidálásával az *anti-szün*- β -kriptoxantin-5',6'-epoxid párt, valamint az *anti,anti-anti,szün*- és a *szün,szün-szün,anti*- β -kriptoxantin-5,6,5',6'-diepoxid párokat, melyeket szintén királis oszlopon választottunk el és HPLC-CD módszerrel azonosítottunk [11]. Ezekkel a vizsgálatokkal korrigálni tudtuk egy közel 20 éve elvégzett munkánkat (Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H.: *Helv. Chim. Acta* **80**, 221-229 (1997)), melynek során még ezeket a sztereoizomereket nem tudtuk szétválasztani.



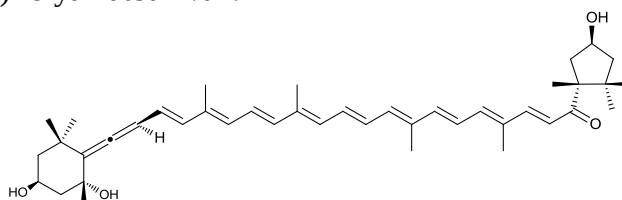
4. ábra. β -kriptoxantin epoxidálásával nyert epoxidok

Az analízis adatok igazolták, hogy a természetben mindig az (5R,6S)-konfigurációjú 5,6-epoxidok fordulnak elő, és az előzőekben említett vegyületek lehetnek az izolált κ -végcsoportot tartalmazó karotinoidok prekurzorai, amint az alábbi bioszintetikus ábra is mutatja:



5. ábra. Karotinoidok bioszintézise

A mamey extraktumból több, már ismert karotinoid (kapszantin-5,6-epoxid, kapszantin, neoxantin, violaxantin, lutein, stb) mellett kapszoneoxantint is sikerült izolálnunk, melyet korábban eddig csak igen kis mennyiségben az *Asparagus falcatus* bogyójában sikerült kimutatni (Deli, J., Molnár P., Ősz E., Tóth, G.: *Tetrahedron Lett.* **41**, 8153-8155 (2000)), és a neoxantinhoz hasonlóan allén végcsoportot tartalmaz. A vegyület teljes szerkezetazonosítása (^1H - és ^{13}C -NMR, CD) folyamatban van.



6. ábra. Kapszoneoxantin

5,6-Epoxi-karotinoidok reakciója tömény savakkal

A karotinoid-5,6-epoxidok erős savakkal való reakciójának tanulmányozása során elvégeztük β -karotin 5,6-epoxid, β -karotin-5,6,5',6'-diepoxid, violaxantin, anteraxantin savval történő reakcióját. Vizes cc. sósav, cc. ecetsav és cc. triklór-ecetsav alkalmazása esetén a HPLC vizsgálatok alapján sok komponensű elegyet kaptunk, az UV-VIS spektrumok alapján azonban

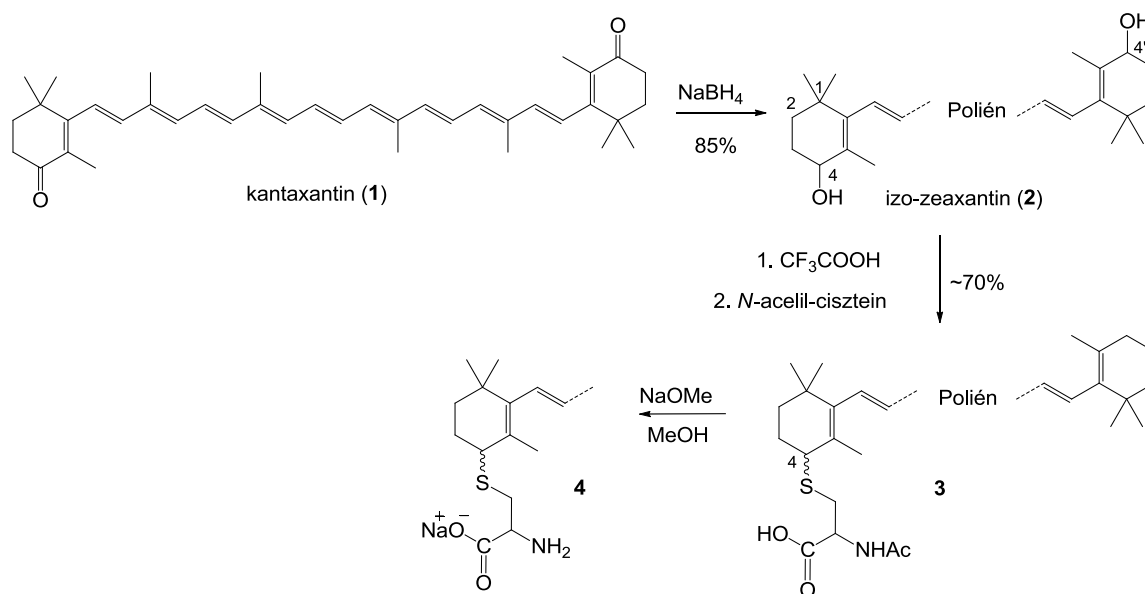
a várt hemiketálok nem keletkeztek. Etanolba vezetett HCl gázt alkalmazva, jelentősebb mennyiségű hemiketált kaptunk, azonban a reakcióelegy oszlopkromatografálása során a hemiketál minden esetben elbomlott, így nem tudtuk a remélt szerkezetazonosítást elvégezni.

Karotinoidok reakciója peroxi-nitrittel

Bár az irodalomban leírták, többszöri kísérlet eredményeként sem sikerült reprodukálható módon peroxi-nitritet készítenünk, így a karotinoidok peroxi-nitrittel való reakciójának tanulmányozásáról egyelőre lemondtunk.

Vízoldható karotinoid-cisztein konjugátum készítése

Izo-zeaxantint savval kezelve kationos intermedierek keletkeznek, amelyek L-ciszteinnel való reakcióit vizsgáltuk. A cisztein mindhárom funkciós csoportja nukleofilként viselkedhet a karotin-kationnal szemben, azonban az amino-csoport bázikus jellege utat nyit nem kívánt mellékreakcióknak is (deprotonálódás, újabb kettőskötések keletkezése). Emiatt az amino-csoport védeése szükséges. *N*-acetyl-ciszteinnel a reakció egy fő termék képződését eredményezi, melyben a cisztein a kénatomon keresztül 4-es helyzetben kapcsolódik a karotinhoz. A védőcsoport eltávolítása (metanolban ekvivalens mennyiségű nátrium-metiláttal) vízben jól oldható karotin-aminosav származékot eredményez. A kapott vegyületek védőhatását humán májsejteken, hidrogén-peroxiddal indukált oxidatív stresszben vizsgáltuk meg. Az előzetes vizsgálatok alapján az előállított vegyületek a modellben csekély védőhatást mutattak, viszont egyáltalán nem toxikusak [14,15].

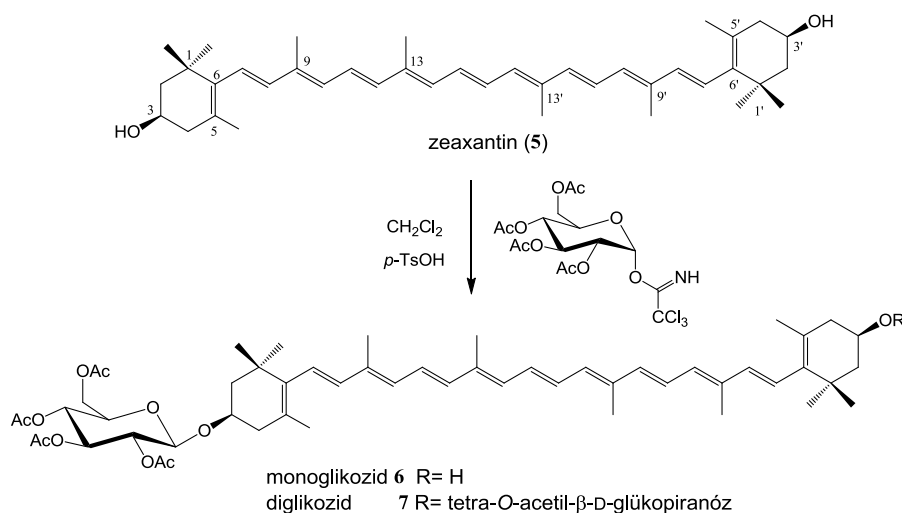


7. ábra. Karotinoid-cisztein konjugátum szintézise

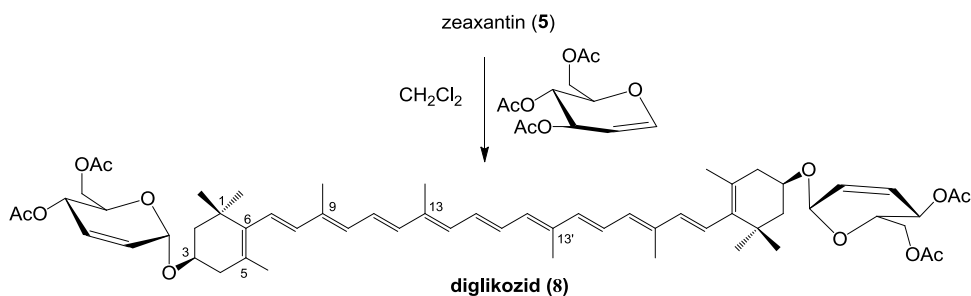
Karotinoid-glikozidok szintézise

A zsírsavakkal észterésített cukorszármazékokkal előállítandó termoxantin analogonok szintéziséről egyelőre leteztünk, az alábbiakban részletezett ígéretesebb glikozilezési és kapcsolási reakciók megvalósítására koncentráltunk.

Karotinoid-glikozidokat állítottunk elő kétféle glikozilezési módszerrel: triklór-acetimidát (8. ábra) ill. triacetil-glükál donorokkal (9. ábra). A reakciókörülmények és elsősorban a katalizátorok (Brönsted- és Lewis-savak) hangolásával próbáltunk megfelelő kitermelést elérni, ez elsősorban a két nem konjugált hidroxilcsoportot tartalmazó zeaxantinnal és kapszantinnal sikerült, allil helyzetű hidroxilcsoportok (lutein, izozeaxantin, 8'- β -apokarotenol) esetén főleg bomlást tapasztaltunk. A triklór-acetimidát donorral végzett reakciónál a *p*-toluol-szulfonsav, a Ferrier-reakcióban pedig a "klasszikus" bór-trifluorid-éterát katalizátor bizonyult a legjobbnak. Elsőként állítottuk elő kapszantin-glikozidokat ezzel a módszerrel, ezek a természetben sem ismertek. Kísérleteket végeztünk a termékek dezacetilezésére is, elsősorban Zemplén-módszerrel, de a kitermelések szerények egyelőre, így más módszereket kell keresnünk a továbbiakban, hogy jó hozammal megkaphassuk a biológiailag is érdekes védetlen származékokat [16,17].



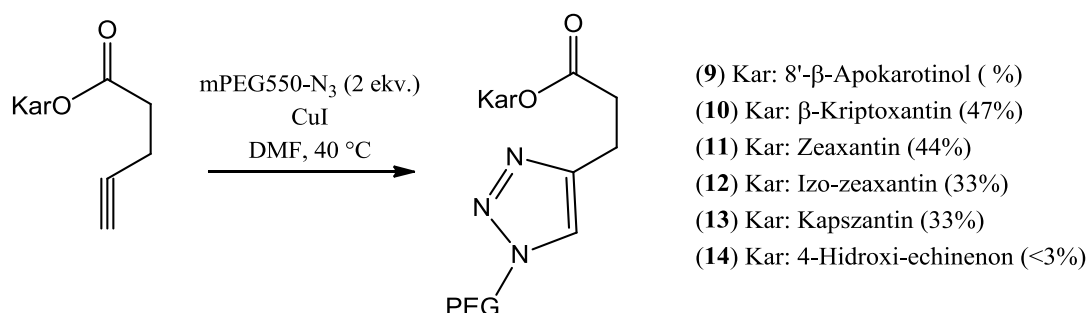
8. ábra. Karotinoid-alkohol közvetlen glikozilezése triklór-acetimidát donorral



9. ábra. Ferrier-reakció karotinoid-alkohollal

A karotinoid-glikozidok egyik kedvező tulajdonsága lehet a megnövekedett vízdoldhatóság, ill. hidrofilicitás [18-20], ami javíthatja farmakológiai tulajdonságaikat. Korábban polietilén-glikolok (PEG) kovalens kapcsolásával állítottunk elő vízdoldható karotinoid származékokat [20], melyek részletes biokémiai vizsgálatát jelenleg végezzük.

Az elmúlt években megvizsgáltuk újabb típusú kapcsolási módszerek alkalmazhatóságát karotinoidszármazékok körében. Jó kitermeléssel, jól kristályosodó karotinoid-pentionátokat állítottunk elő többféle hidroxikarotinoidból és azid-alkin click-reakcióval PEG-azid származékokhoz kapcsolunk sikeresen és a korábbiakban már előállított hidrofil származékok [21] analogonjait kaptuk. Ezek a reakciók bizonyították, hogy az alkin-azid click-reakcióban a megfelelő katalizátorral karotinoidok is reagálhatnak megfelelő hozammal [21-23].

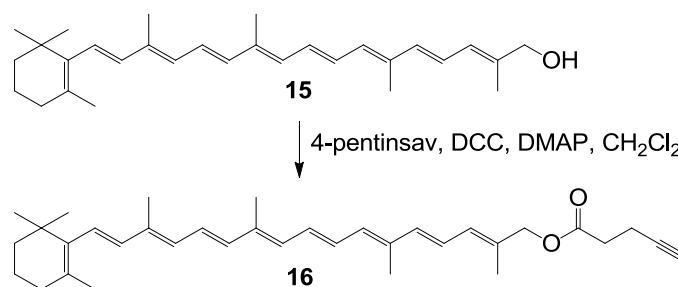


10. ábra. Azid-alkin click-reakció karotinoid-alkohollokkal

Úgy tűnik a click-reakció jól használható karotinoid konjugátumok előállítására a megfelelő körülmények megtalálása után, ezért tervezzük a pentinoátok glikozil-azidokhoz, 6-azido-6-dezoxi-aszkorbinsavhoz és más biomolekulákhoz történő kapcsolását is. Az eddig elvégzett előkísérletek biztatóak, így ez egy érdekes kutatási irány lehet a jövőben.

Karotinoid-flavonoid-konjugátumok előállítására tett kísérletek

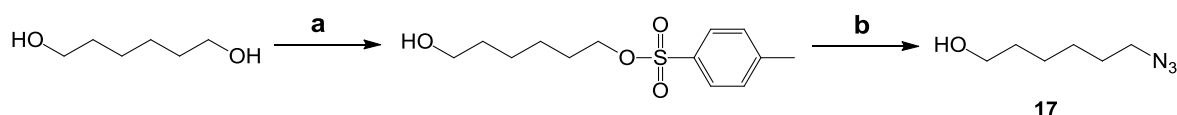
A tervezett, karotinoidot és flavonoid egységeket tartalmazó molekulák előállítása során fontos szempont volt, hogy az érzékeny karotinoidot tartalmazó építőelem minél kevesebb reakciólépésben vegyen részt, csökkentve a nemkívánatos mellékreakciók lehetőségét. A kutatócsoportunkban karotinoidokra kifejlesztett alkin-azid click-reakción alapuló hatékony és kímélő kapcsolási módszer alkalmazásához célszerűbb a karotinoidon az alkin funkciós csoport létesítése, ezt a hidroxikarotinoidok 4-pentinsavval, Steglich módszere szerinti észterezésével értük el (11. ábra).



11. ábra. Karotinoid funkcionalizálása. a) 4-pentinsav, DCC, DMAP, CH₂Cl₂.

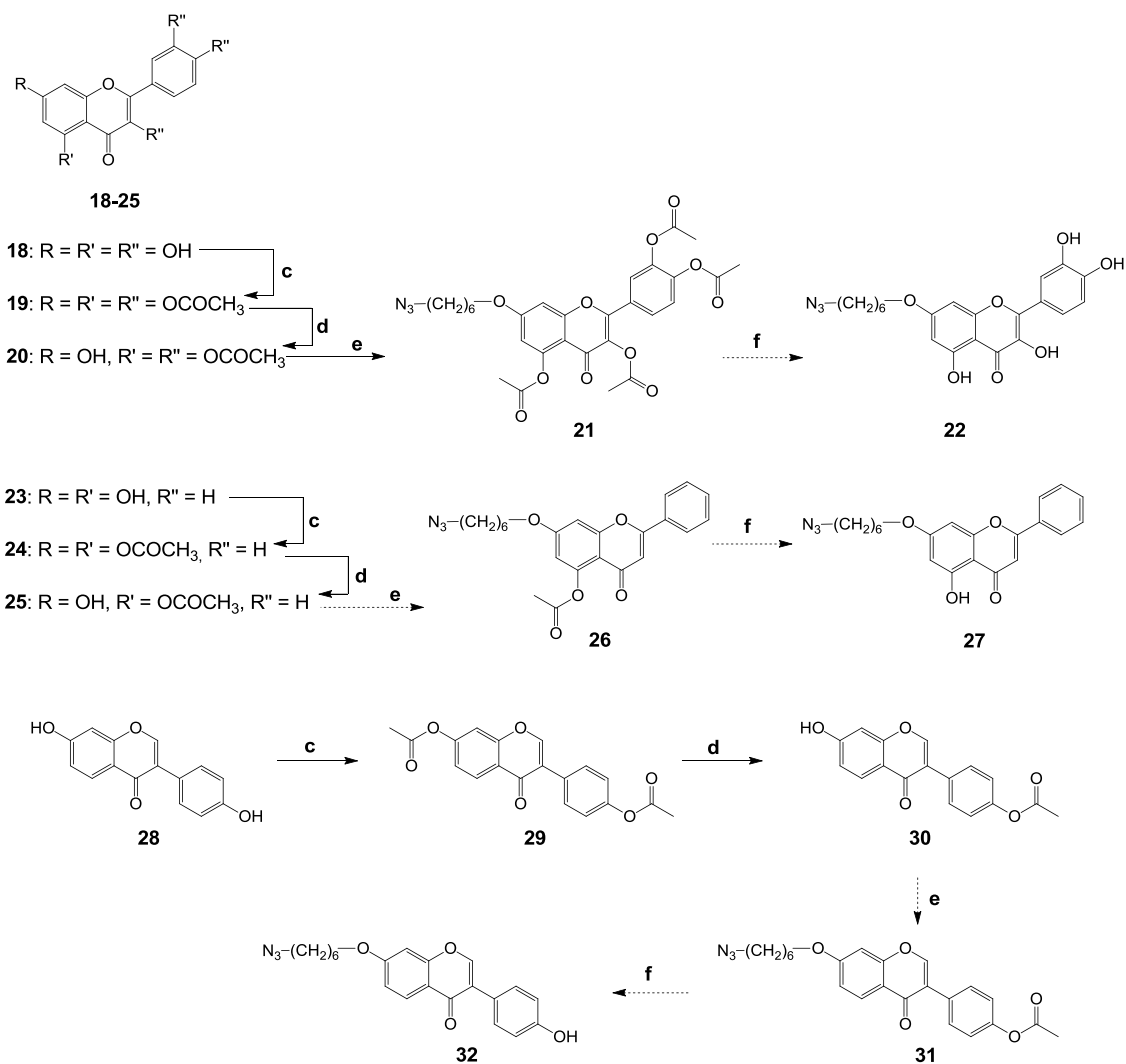
A 11. ábrán a 8'-apokarotenol reakcióját tüntettük fel, hasonló módon készített egyéb karotin-észterekkel (β-kriptoxantin-pentinoát, zeaxantin-dipentinoát) tervezzük a reakció végrehajtását.

A flavonoid-építőkőre a megfelelő spaceren található azid-funkció felvitele a természetes eredetű, antioxidáns hatású flavonoidok (**18**: kvercetin, **23**: krizin, **28**: daidzein) esetén védőcsoportok alkalmazását tette szükségessé. A spacer-azid (6-azido-1-hexanol, **12. a. ábra**, **17**) molekuláris előállítását a bifunkcionális 1,6-hexándiol monotozilezésével (**a**), majd a tozilcsoport azid-funkcióra való cseréjével (**b**) végeztük.



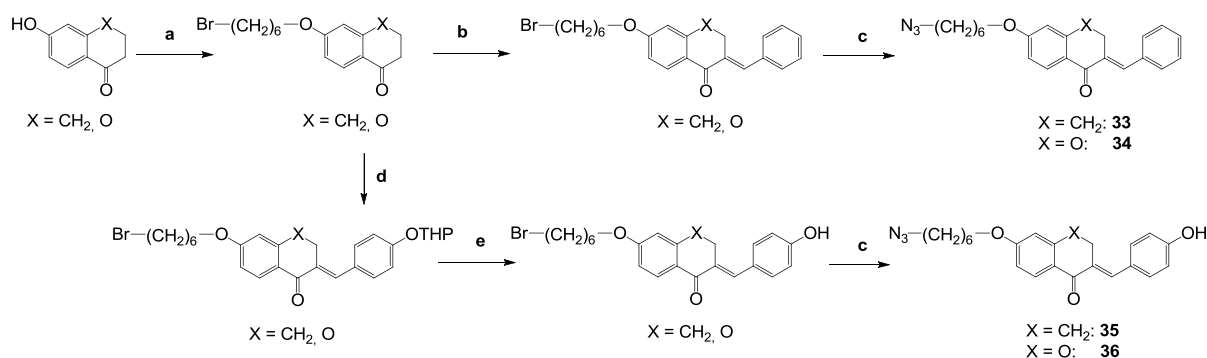
12. a. ábra. Spacer előállítása. a) p-tozil-klorid, piridin, RT. b) NaN₃, DMF, RT.

A kiindulási, a természetben is megtalálható flavonoidok közül a kvercetin (**18**) kereskedelmi forgalomban kapható. A krizint (**23**) (Panda A. K. et al, IJRAP, 2010, 1 (1), 225-233), illetve daidzeint (**28**) (J. Chem. Soc. Perkin, 1991, 3005-3008) irodalomból ismert ismert módszerrel állítottuk elő. A szintézis további lépései megegyeztek a három anyagnál, azaz a piridinben végzett peracetilezést (**c**) követően diklórmétánban, imidazol reagenssel a flavonoidok karbonil-csoportjához képest *para* helyzetű hidroxilcsoport regioszelektíven dezacetilezhető volt (**d**). Ezen fenolos hidroxilcsoport Mitsunobu szerint (**e**) trifenil-foszfin és diizopropil-acetilén-dikarboxilát felhasználásával a preformált azid-linker az alkoholos hidroxil-csoportjával éteresíthető volt (**e**). (A 12. b. ábrán a szaggatott nyilak a tervezett reakciólépéseket jelzik). Az intermedierek acetyl védőcsoportjait Zemplén szerinti dezacetilezéssel (**f**) eltávolítva kapjuk a click-reakcióhoz közvetlenül használható flavonoid-azidokat (**22**, **27**, **32**).



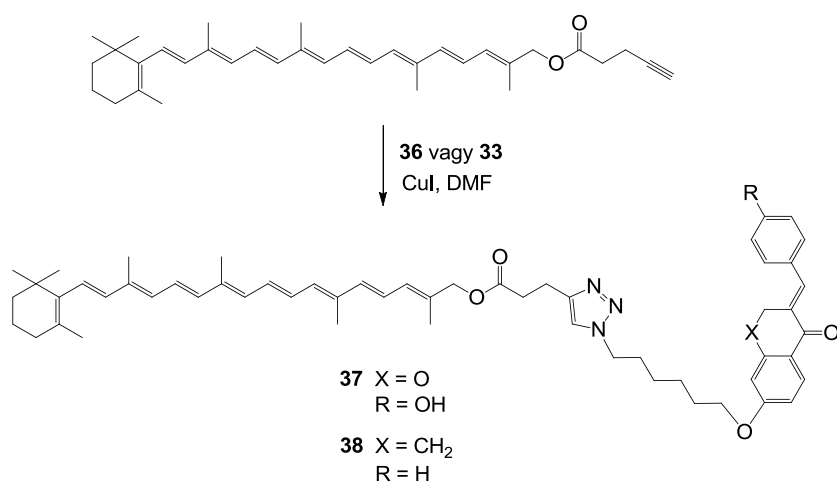
12. b. ábra. Természetes flavonoidokból készült azidok szintézise: c) ecetsavanhidrid, piridin, RT, 16 h. d) imidazol (2 ekv.), CH₂Cl₂. e) **17**, DIAD, PPh₃, THF. f) MeOH, MeONa.

A lépések ismét nagyon hasonlóak a kromanon- és a tetralon-származékok esetében (13. ábra): először a fenolos OH alkilezését végeztük 1,6-dibrómhexánnal (**a**), melynek nagy feleslege biztosította a túlnyomórészt monoszubsztituált termék keletkezését. Mind benzaldehiddel, mind a 4-hidroxi-benzaldehid védett formájával lúgos közegben végzett kondenzáció (**b**, **d**) alakította ki a benzilidén-molekulárszt. A tetrahidropiránil-védett származékoknál ezután került sor a védőcsoport eltávolítására (**e**), a gyűrűs acetál savérzékenységet kihasználva, ecetsav segítségével. A szekvencia utolsó lépése a bróm-azid csere (**c**) volt.



13. ábra. A szintetikus flavonoid-azidok előállítása (kromanon és tetralon alapvázon): a) 1,6-dibrómhexán, K_2CO_3 , DMF, RT, 48 óra. b) benzaldehid, NaOH, EtOH, RT. c) NaN_3 (10 ekv.), DMF, RT, 48 óra. d) 4-tetrahidropirani-oxi-benzaldehid, NaOH, EtOH, RT. e) CH_3COOH -THF- H_2O (4:2:1), RT.

Az 14. ábrán látható a tetralon- (36) ill. kromanon-származékkal (33) végzett próba-kapcsolási reakció eredménye a click-reakció körülményei között (Cu(I)-katalízis). A képződött termékeket vastagrétegekromatográfiát követően 1H -NMR és MS-mérésekkel azonosítottuk [24]. Az ebből a témából készülő folyóiratcikk jelenleg előkészítés alatt áll.



14. ábra. Karotinoid-pentinoát észter click-reakciója flavonoid-aziddal.

Izolálás, biológiai vizsgálatok

A fentebb említett reakciók elvégzéséhez több forrásból próbáltunk karotinoidokat izolálni, lutein 5,6-epoxidot vérehulló fecskefű (*Chelidonium majus* L.) virágából [25], illetve zeaxantint, β -kriptoxantint vadrózsa (*Rosa canina* L.) bogyójából [26,27], ezért elvégeztük a növények karotinoid analízisét.

A természetből általunk izolált vegyületek biológiai funkcióit, hatásait nemzetközi együttműködésben vizsgáljuk.

A Szegedi Tudományegyetemmel együttműködésben vizsgáltuk a kappa-végcsoportot tartalmazó karotinoidok (kapszantin, kapszorubin) és a C-vitamin kölcsönhatása révén képződő vélelmezett szupramolekuláris komplexek multihidrogrezisztencia-gátló hatását rákos sejtekben

[28,29]. A vizsgálatokat kiterjesztjük a mameyben előforduló egyéb kappa-végcsoportot tartalmazó karotinoidokra is.

A PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének munkatársai vizsgálták három karotinoid (lutein, likopin és β -karotin) neurogén gyulladás folyamatában betöltött szerepét. Az eredmények azt mutatják, hogy a lutein szelektíven gátolhatja a TRPA1-receptor aktivációját és így szerepe lehet a neurogén gyulladás folyamatában [30]. A fentebb említett reakciókban előállított vízoldható lutein-polietilén-glikol konjugátumok [20] gyulladásgátló hatásának vizsgálata folyamatban van.

Eredményeinkből az OTKA támogatás feltüntetésével eddig 1 könyvfejezet, nemzetközi folyóiratokban 10, magyar folyóiratban 1 közlemény jelent meg, kettőt közlésre előkészítettünk. Nyolc idézhető absztrakt jelent meg impakt faktorral rendelkező, kettő impakt faktor nélküli nemzetközi folyóiratban, további kettő munkánk nemzetközi konferencia proceeding kiadványában. Az elvégzett munkát nemzetközi konferenciákon 4 előadás (ebből egy meghívott plenáris, illetve egy meghívott szekció plenáris) és 11 poszter, formájában mutattuk be.

További megjegyzések:

- A kutatási szerződésben vállalt feladatoktól nem tértünk el
- A témát a jövőben is folytatni szeretnénk, elvégezve a még be nem fejezett vizsgálatokat.

Publikációk

[1] Deli, J., Turcsi, E., Szabó, I., Mosquera, Y., Murillo E.: Carotenoid composition of mamey fruit (*Pouteria sapota*)

Acta Biologica Cracoviensia 53 (Suppl. 1) 55 (2011)

[2] Deli, J., Murillo, E., Nagy, V., Agócs, A.: Carotenoids with kappa-end group: retrospect and recent progress

Acta Biologica Cracoviensia 53 (Suppl. 1) 49 (2011)

[3] Murillo, E., Nagy, V., Agócs, A., Deli, J.: Carotenoids with κ -end group

In: Carotenoids: Food Sources, Production and Health Benefits ed.: Yamaguchi, M. Chapter 3. pp. 49-78. Nova Science Publishers, Inc. (2013)

[4] Murillo, E., McLean, L., Britton, G., Agócs, A., Nagy, V., Deli, J.: Sapotexanthin, an A Provitamin Carotenoid Isolated from Mamey (*Pouteria sapota*)

Journal of Natural Products 74, (2) 283-285 (2011), DOI 10.1021/np1006982

- [5] Gulyás-Fekete, G., Murillo, E., Kurtán, T., Papp, T., Illyés, T.Z., Drahos, L., Agócs, A., Deli, J.: Cryptocapsin epoxides, new carotenoids isolated from mamey (*Pouteria sapota*)
Acta Biologica Cracoviensia 53 (Suppl. 1) 56-57 (2011)
- [6] Gulyás-Fekete, G., Murillo, E., Kurtán, T., Papp, T., Illyés, T.Z., Drahos, L., Visy, J., Agócs, A., Turcsi, E., Deli, J.: Cryptocapsinepoxide-Type Carotenoids from Red Mamey, *Pouteria sapota*
Journal of Natural Products 76 (4) 607-614 (2013) DOI: 10.1021/np3007827
- [7] Murillo, E., Mosquera, Y., Kurtán, T., Gulyás-Fekete, G., Deli, J.: Isolation and haracterization of two novel capsorubin like carotenoids in the red mamey (*Pouteria sapota*)
Acta Biologica Cracoviensia 53 (Suppl. 1) 60-61 (2011)
- [8] Murillo, E., Mosquera, Y., Kurtán, T., Gulyás-Fekete, G., Nagy, V., Deli, J.: Isolation and Characterization of Two Novel Capsorubin Like Carotenoids from the Red Mamey (*Pouteria sapota*)
Helvetica Chimica Acta 95 (6), 983-988 (2012) DOI: 10.1002/hlca.201100493
- [9] Turcsi, E., Gulyás-Fekete, G., Murillo, E., Kurtán, T., Szappanos, Á., Illyés, T.Z., Agócs, A., Avar, P., Deli, J.: Isolation of β -Cryptoxanthin-epoxides, Precursors of Cryptocapsin and Epicryptocapsin (=3'-Deoxycapsanthin), from Red Mamey (*Pouteria sapota*)
Journal of Agricultural and Food Chemistry (közlésre előkészítve)
- [10] Deli, J.: Isolation and Analysis of Carotenoids from Zechmeister till Today
Carotenoid Science 18, 42. (2014)
- [11] Turcsi, E., Kurtán, T., Szappanos, Á., Deli, J.: Separation of the diastereoisomers of carotenoid epoxides
Journal of Separation Sciences (előkészületben)
- [12] Deli, J., Vasas, G., Parizsa, P., Hajdú, G., Szabó, I., Marton, K.: Carotenoid composition of three Hungarian algae species
7th International Congress on Pigments in Food, Novara, June 18-21, 2013. Proceedings pp. 54-56.
- [13] Deli, J., Gonda, S., L. Nagy, L.ZS., Szabó, I. Gulyás-Fekete, G. Agócs, A. Marton, K., Vasas, G.: Carotenoid Composition of three Bloom-forming Algae Species
Food Research International 65, 215-223 (2014) DOI: 10.1016/j.foodres.2014.05.020
- [14] Zand, A., Agócs, A., Deli, J. Nagy, V.: Carotenoids conjugated with cysteine
Acta Biologica Cracoviensia 53 (Suppl. 1) 61 (2011)
- [15] Zand, A., Agócs, A., Deli, J., Nagy, V.: Carotenoid-cysteine conjugates
Acta Biochimica Polonica 59 (1), 149-150 (2012)
- [16] Hanaura, M., Agócs, A., Böddi, K., Deli, J., Nagy, V.: New methods in the synthesis of carotenoid glycosides
Tetrahedron Letters 55 (26), 3625-3627 (2014) DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.04.114

- [17] Agócs, A., Hanaura, M., Deli, J., Nagy, V.: New Methods in the Synthesis of Carotenoid Glycosides **Carotenoid Science** **18**, 33. (2014)
- [18] Háda, M., Nagy, V., Deli, J., Agócs, A.: Water-Soluble Carotenoids: Recent Progress **Molecules** **17** (5), 5003-5012 (2012) DOI:10.3390/molecules17055003 (invited review)
- [19] Háda, M., Nagy, V., Deli, J., Agócs, A.: Hidrofil karotinoidok **Magyar Kémiai Folyóirat** **119** (2-3) 115-119 (2013)
- [20] Háda, M., Petrovics, D., Nagy, V., Böddi, K., Deli, J., Agócs A.: First Synthesis of PEG-Carotenoid Conjugates **Tetrahedron Letters** **52** (25), 3195-3197 (2011) DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.04.039
- [21] Hait, J., Háda, M., Nagy, V., Takátsy, A., Deli, J., Agócs, A.: Introduction of Click Chemistry to Carotenoids **13th Tetrahedron Symposium, Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry**, Amsterdam, June 26-29 2012. P1.57.
- [22] Háda, M., Nagy, V., Takátsy, A., Deli, J., Hait, J., Agócs, A.: Introduction of click chemistry to carotenoids **Tetrahedron Letters** **53** (19), 2480-2482 (2012) DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.03.027
- [23] Agócs A., Háda M., Nagy V., Deli J.: Synthesis of water-soluble carotenoids via click reaction **7th International Congress on Pigments in Food**, Novara, June 18-21, 2013. Proceedings pp. 58-60.
- [24] Gulyás, G., Lóránd, T., Agócs, A., Deli, J.: Carotenoid-flavonoid hybrids **20th International Conference on Organic Synthesis** Budapest, 2014. jún. 29.- júl. 4. Abstract of Books. P34.
- [25] Horváth, Gy., Molnár, P., Takács, T., Turcsi, E., Deli, J.: Investigation of carotenoid composition in flowers of *Chelidonium majus* L. with CLC and HPLC techniques **Acta Biologica Cracoviensia** **53** (Suppl. 1) 57 (2011)
- [26] Molnár, P., Horváth, Gy., Turcsi, E., Deli, J., Kavase, M., Satoh, K., Tanaka, T., Tani, S., Sakagami, H., Gyémánt, N., Molnár, J.: Carotenoid composition and *in vitro* pharmacological activity of Rose hips **Acta Biologica Cracoviensia** **53** (Suppl. 1) 27 (2011)
- [27] Molnár, P., Horváth, Gy., Turcsi, E., Deli, J., Kavase, M., Satoh, K., Tanaka, T., Tani, S., Sakagami, H., Gyémánt, N., Molnár, J.: Carotenoid composition and *in vitro* pharmacological activity of Rose hips **Acta Biochimica Polonica** **59** (1), 129-132 (2012)

[28] Yasui, H., Maoka, T., Molnár, J., Vincze, I., Molnár, P., Deli, J., Spengler, G., Zalatnai, A.: Quenching effect on singlet oxygen, suppression against generation of reactive oxygen species and melanin synthesis in skin, and inhibition of multidrug resistance in cancer cells by capsorubin and capsanthin

***Acta Biologica Cracoviensia* 53** (Suppl. 1) 71 (2011)

[29] Molnár, J., Serly, J., Pusztai, R., Vincze, I., Molnár, P., Horváth, Gy., Deli, J., Maoka, T., Zalatnai, A., Tokuda, H., Nishino, H.: Putative Supramolecular Complexes Formed by Carotenoids and Xanthophylls with Ascorbic Acid to Reverse Multidrug Resistance in Cancer Cells

***Anticancer Research* 32** (2), 507-518 (2012)

[30] Horváth, Gy., Kemény, A., Barthó, L., Molnár, P., Deli, J., Szente, L., Bozó, T., Pál, Sz., Sándor, K., Szőke, É., Szolcsányi, J., Helyes, Zs.: Effects of some natural carotenoids on TRPA1- and TRPV1-induced neurogenic inflammatory processes *in vivo* in the mouse skin

***Journal of Molecular Neuroscience* 2015** DOI [10.1007/s12031-014-0472-7](https://doi.org/10.1007/s12031-014-0472-7)

Pécs, 2015. február 23.

Prof. Dr. Deli József
vezetőkutató