

Királis koronaéterek és komplexeik vizsgálata

Huszthy Péterrel (BMGE Kémiai Tanszék) folytatott együttműködésünk keretében vizsgáltuk két királis koronaéter alapú állófázisok komplexképző tulajdonságait (2. és 10 közlemény).

1. Foszforatomot tartalmazó királis koronaéterek és komplexeik vizsgálata.

1.1 Folytattuk a diaril-foszfinát- és diaril-foszfinsav-alapú királis koronaéterek vizsgálatát. Meghatároztuk a korábban előállított (15. közlemény) koronaéterek néhány típusának röntgenkristallográfiai szerkezetét. A legtöbb oldószerben a foszfinátok és foszfinsavak exciton csatoláson alapuló elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD) spektrumot mutatnak. A királis foszfinsavak acetónitrilben felvett ECD spektrumában exciton csatolás nem figyelhető meg. Ezt dimerizációval magyaráztuk, amit a röntgenkristallográfiai vizsgálatok alátámasztottak (25. közlemény).

1.2 Elkezdtük a foszfinát- és foszfinsav-alapú királis koronaéterek enantiomer-megkülönböztetésének vizsgálatát. A Huszthy Péter és munkatársai (BMGE, Szerves Kémiai Tanszék) által szintetizált új koronaéterekben nemcsak 18-, hanem 21-tagú makrocyclopán is található és a metil- vagy oktil-szubsztituensek a benzolgyűrűket összekapcsoló foszforatomtól távolabb kapcsolódnak a gyűrűhöz. Az új etil-foszfinátok és foszfinsavak térszerkezetét ECD spektroszkópiával jellemeztük. Az (S,S)-18-korona-6 etil-foszfinátok ECD spektruma tükörképi viszonyban van az (R,R)-18-korona-6 etil-foszfinátok (15) spektrumával a kiralitáscentrumok ellentétes konfigurációja miatt. A sávok kevésbé intenzívek, aminek az az oka, hogy a kiralitáscentrumok távolabb (5-ös helyett 6-os helyzetben) kapcsolódnak a makrocyclopánhoz. Az 1B_b exciton couplettek is kevésbé intenzívek. Vizsgáltuk két 21-korona-7 etil-foszfinát ECD spektrumát is, a makrocyclopán metil- ill. oktil-szubsztituensei 5-ös helyett 6-os helyzetben helyezkednek el a foszforatomhoz képest. A foszfinátok exciton csatolást mutatnak a legtöbb oldószerben, az 1B_b couplettek intenzitása hasonló. Az ECD spektrumokat az aromás kromofórok és a 6-os és 17-es helyzetben található kiralitáscentrumok határozzák meg.

A négy foszfinsav szintén hasonló spektrumokat mutat, amelyek viszont eltérnek az etil-foszfinátokétól. A 6-metil-18-korona-6 foszfinsav ECD spektruma egyetlen intenzív pozitív sávot mutat 205-210 nm között, míg a 6-oktil-szubsztituált 18-korona-6 foszfinsav ECD spektrumában három sáv található 210 nm alatt, amelyet egy széles

negatív 1L_a sáv kísér ~ 227 nm-nél. A 21-korona-7 foszfinsavak hasonló spektrumot mutatnak, de a három kis-hullámhosszúságú sáv intenzitása gyenge.

A szintézisek és ECD spektroszkópiai vizsgálatok elsődleges célja az új koronaéterek enantiomer-diszkriminációs képességének feltérképezése volt. A vizsgált molekulák az α -(1-naftil)-etilammonium-perklorát (1-NEA) és az α -(2-naftil)-etilammonium-perklorát (2-NEA) voltak. Az oldószer – mint korábban – acetonitril volt, a koncentrációarány pedig 1:1. A foszfinsavak határozott komplexképző tulajdonságokat mutattak 1- és 2-NEA-val szemben, a heterokirális komplexálás volt kifejezettebb [pl. (S,S)-foszfinsav és (R)-1- ill. R-2-NEA]. Ezzel szemben az (S,S)-etil-foszfínátok elhanyagolható vagy gyenge komplexáló képességet mutattak (S)-1-NEA vagy (S)-2-NEA bázisokkal szemben. Enantiomer szelektivitásról sem beszélhetünk.

Vizsgáltuk a koronaéterek fémionkötő tulajdonságait is, ezek a kutatások is folyamatban vannak.

A királis koronaéterek ECD spektrumát több oldószerben is felvettük, ami 8 vegyület esetében jelentős munka volt, nem beszélve az enantioszelektivitás vizsgálatáról (1:1 arány esetén koronaéterenként négy spektrumfelvétel, 8 koronaétert vizsgáltunk). A kísérletek lényegében befejeződtek, a közlemény megírása folyamatban van, eredményeinkről egy poszteren számoltunk be.

2. *Transzlokációs peptidek szintézise és peptid-oligonukleotid konjugátumok sejtpenetrációs tulajdonságainak vizsgálata.*

Vizsgáltuk a peptidek és oligonukleotidok kölcsönhatását ECD spektroszkópiával. Előállítottuk transzlokációs peptidek egy sorozatát (4. közlemény). A francia kutatókkal (Claude Malvy professzor csoportja, Gustave Roussy Institute, Párizs) együttműködésben készült második közlemény 2009-ben jelent meg (19).

3. *Antitumor hatású enkefalin analógok ECD spektroszkópiai vizsgálata.*

A horvát partner (S. Horvat és munkatársai) által kezdeményezett számítógépes szerkezet-hatás vizsgálatokat ECD spektroszkópiai mérésekkel támasztottuk alá (21).

4. *Elektronikus cirkuláris dikroizmus (ECD, CD) vizsgálatok*

4.1 Hazai és nemzetközi együttműködés keretében tanulmányoztuk peptidek és foszfopeptidek ECD spektrumát (3, 9, 11 és 14. közlemények). Nemzetközi

együtműködésben ECD spektroszkópiával vizsgáltuk az α -laktalbumin Ca^{2+} -kötő tulajdonságait (1. közlemény).

4.2 Hazai (6. közlemény) és nemzetközi együtműködés (5. és 6. közlemény) keretében vizsgáltuk β -aminosavat tartalmazó peptidok és pszeudokanyarok ECD spektrumát. Vizsgáltuk fluorozott vegyületek ECD spektrumát is (7. közlemény).

5. Vibrációs cirkuláris dikroizmus (VCD) spektroszkópiai vizsgálatok.

2004-ben került sor a GVOP-KMA (GVOP-3.2.1-2004-04-0345/3.0) pályázati forrásból beszerzett Bruker VCD spektrométer üzembehelyezésére. A Magyarországon unikális műszert alkalmaztuk a peptidok és fehérjék konformációs szűrésére, valamint ciklopeptidok és peptid-mimetikumok abszolút konformációjának, továbbá királis molekulák enantiomerjei abszolút konfigurációjának meghatározására (8. közlemény).

5.1 Nemzetközi és hazai együtműködés keretében (ELTE Szerves Kémiai Tanszék és Bielefeldi Egyetem Kémiai Tanszék, valamint SZTE Gyógyszerkémiai Intézet) vizsgáltuk lineáris és gyűrűs beta-aminosavakat tartalmazó ciklopeptidok szerkezetét ECD, FT-IR és VCD spektroszkópiai módszerekkel. Amino-ciklopentánkarbonsavat (*cisz*- és *transz*-Acpc és -Achc) tartalmazó ciklopeptidok térszerkezetét vizsgáltuk NMR spektroszkópiai, számítástechnikai és VCD spektroszkópiai módszerek segítségével. A *transz*-Acpc és *transz*-Achc modellek esetében az NMR és VCD spektroszkópiával meghatározott szerkezetek jó egyezést mutattak (28). A *cisz*-Acpc és *cisz*-Achc modellek szerkezetvizsgálata folyamatban van.

5.2 Diródium komplexek spektroszkópiai vizsgálata.

Előállítottunk királis ligandumot [N-benziloxikarbonil-L-fenilalanint] ekvatoriális helyzetben tartalmazó diródium komplexeket ($[\text{Rh}_2\text{L}_n(\text{AcO})_{4-n}]$, $n=1-4$, $\text{AcO}=\text{CH}_3\text{COO}$). Sikertelenül HPLC kromatográfiával szétválasztani az 1-4 ligandumot tartalmazó komplexeket. ECD spektroszkópiával jellemeztük a komplexek térszerkezetét (17. közlemény). Az egy királis ligandumot tartalmazó diródium-komplexek szerkezetét VCD spektroszkópiával vizsgáltuk (26). Ez a munka úttörő jellegű a vizsgált Rh_2 -származék és az alkalmazott VCD módszer, valamint a spektrumszámítások tekintetében is.

6. VCD spektroszkópián alapuló együtműködések.

2008-ban több hazai kooperáció is elkezdődött, amelyekben a Kiroptikai Szerkezetkutató Laboratórium VCD spektroszkópia alkalmazásával vett részt. Az ELTE

Kémiai Intézet munkatársaival folytatott együttműködések érdemelnek kiemelt figyelmet. A mátrixizolációs technikán alapuló 12. 16. és 18. közlemény már 2008-ban megjelent. A vizsgált modellvegyületek között található az acetil- β -homoPro-NHCH₃, amely pszeudo- γ -kanyar képező elemet tartalmaz (24), és a gyűrűs γ -turn modellvegyület (27, ennek a közleménynek nincs külső társszerzője). A VCD spektroszkópián alapuló együttműködések KSZL koordinátora Vass Elemér, a külső résztvevők között nemcsak intézeti (24), hanem külföldi (20) és szegedi kutatók is vannak (22).

7. Kiralitás generálásának vizsgálata

HPLC módszerrel vizsgáltuk a D,L-alanin-karboxanhidrid oligomerizációja során fagyasztás hatására bekövetkező enantiomerdúsulást (13. közlemény).

Az OTKA T049792 támogatásával folytatott kutatások legnagyobb eredményének a VCD spektroszkópia széleskörű hazai és nemzetközi alkalmazását tekintjük (4. és 5. pont). A műszer tudomásunk szerint unikális, legnagyobb előnye az abszolút konfiguráció és/vagy abszolút konformáció meghatározása. Figyelmet érdemel a királis koronaéterek szisztematikus vizsgálata (1. pont), valamint a VCD spektroszkópia és mátrixizolációs technika együttes alkalmazása (6. pont).

Huszonnyolc közleményünk jelent meg nemzetközi kémiai vagy biológiai folyóiratban.