

Szerves Kémiai Tanszék szakdolgozat és diplomamunka témái a 2022/2023. tanév I. félévére

Dr. Juhász László és Homolya Ágnes

Kémiai Intézet
Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport
Kémiai épület E-409, E-421
e-mail: juhasz.laszlo@science.unideb.hu
e-mail: homolya.agnes@science.unideb.hu

Biomérnök BSc szakdolgozat 1 hallgató

1-C szubsztituált glikál származékok hidroxiazidálási reakcióinak a vizsgálata

A glikálok olyan telítetlen szénhidrátszármazékok, amelyekben a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található. Az alkénekhez hasonlóan ezen vegyületek esetén is az addíciós reakciók a legjellemzőbb átalakítások, amelyek a reakciókörülményektől függően ionos vagy gyökös mechanizmus szerint játszódhatnak le. A glikálok addíciós reakcióit magas regioszelektivitás jellemzi, ami a megjelenő glikozilium ion vagy gyök kiemelt stabilitásával értelmezhető. Az 1-C szubsztituált glikálok olyan származékok, amelyekben az anomer centrumhoz szénatomon keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek. Az általunk tanulmányozni kívánt 1-C szubsztituált glikálok az anomer centrumon –CN, –COOMe, vagy –CONH₂ csoportot tartalmaznak. A vegyületek előállítására szolgáló szintézismódszert kutatócsoportunkban dolgozták ki. A kutatás célja tanulmányozni az anomer centrumon szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióit, amellyel lehetőség nyílik egy új, multifunkciós szénhidrátszármazék előállítására, mivel a vegyületekben található hidroxil- és azidocsoport számtalan alakítási lehetőséget rejt magában, melyeket szintén tanulmányozni kívánunk.

Vegyész MSc diplomamunka 1 hallgató

1-C szubsztituált glikál származékok karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakcióinak vizsgálata

A glikálok olyan telítetlen szénhidrátszármazékok, amelyekben a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található. Az alkénekhez hasonlóan ezen vegyületek esetén is az addíciós

reakciók a legjellemzőbb átalakítások, amelyek a reakciókörülményektől függően ionos vagy gyökös mechanizmus szerint játszódhatnak le. A glikálok addíciós reakcióit magas regioszelektivitás jellemzi, ami a megjelenő glikozílium ion vagy gyök kiemelt stabilitásával értelmezhető. Az 1-C szubsztituált glikálok olyan származékok, amelyekben az anomer centrumhoz szénatomon keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek. Az általunk tanulmányozni kívánt 1-C szubsztituált glikálok az anomer centrumon –CN, –COOMe, vagy –CONH₂ csoportot tartalmaznak. A vegyületek előállítására szolgáló szintézismódszert kutatócsoportunkban dolgozták ki. A kutatómunka során tervezzük az 1-C szubsztituált-2-jód glikálok előállítását, és az így nyert vegyületek palládium katalizált karbonilatív Sonogashira reakcióinak a tanulmányozását. A kapcsolási reakcióval előállított származékok lehetőséget teremtenek arra, hogy azid származékokkal azid-alkin-klikk (CuAAC) reakciókat hajtsunk végre, melyeket szintén tanulmányozni kívánunk.

Dr. Juhász László és Dr. József János

Kémiai Intézet

Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport

Kémiai épület E-409, E-421

e-mail: juhasz.laszlo@science.unideb.hu

e-mail: jozsef.janos@science.unideb.hu

Szénhidrátkémiai reakciók optimalása flow körülmények között

Szerves reakciók kivitelezésének eszköze a lombik, mely széles mérettartományban hozzáférhető (1 mL – 50 L), anyaga speciális üveg, mely ellenáll a reagenseknek, és megfelelően képes elviselni a szélsőséges hőmérsékleteket (-100 °C – 200 °C) és a jelentős hőugrásnak is ellenáll. Ezt tekinthetjük a módszer előnyének, ugyanis eszközigénye viszonylag olcsó (most eltekintünk az egyéb laboratóriumi felszerelésektől), és nagy mennyiségű termék állítható elő bennük. Hátrányuk azonban, hogy a reagensek összekeverése, aktiválása, a hőmérséklet kontrolálása nem pillanatszerű, így a reakció kivitelezése is hosszabb időt igényel, mely a néhány perces reakciótól akár hetes reakcióidőket is jelenthet. Ez alatt az idő alatt a már képződött termék a reakcióedényben marad, és további átalakulások, mellékreakciók mehetnek végbe. Ez utóbbi problémák kiküszöbölésére nyújt lehetőséget az áramlásos reaktorok alkalmazása, melyekben a

keveredés, és a hőmérséklet szabályozása sokkal jobban kontrolálható, azonban itt nincs értelme reakcióidőről beszélni, helyette a tartózkodási időt használjuk. A munka célja a kutatólaboratóriumban mindennapos szinten alkalmazott egyszerű kémiai átalakítások áramlásos körülmények közötti alkalmazhatóságának vizsgálata, a körülmények optimalása.

Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva és Dr. Juhász László

Kémiai Intézet

Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport

Kémiai épület E-409

e-mail: juhasz.laszlo@science.unideb.hu

e-mail: toth.eva@science.unideb.hu

BSc szakdolgozat 1 hallgató

1-C szubsztituált glikál származékok fotoredox reakcióinak a vizsgálata

A glikálok olyan telítetlen szénhidrátszármazékok, amelyekben a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található. Az alkénekhez hasonlóan ezen vegyületek esetén is az addíciós reakciók a legjellemzőbb átalakítások, amelyek a reakciókörülményektől függően ionos vagy gyökös mechanizmus szerint játszódhatnak le. A glikálok addíciós reakcióit magas regio szelektivitás jellemzi, ami a megjelenő glikozílium ion vagy gyök kiemelt stabilitásával értelmezhető. Az 1-C szubsztituált glikálok olyan származékok, amelyekben az anomer centrumhoz a szubsztituensek szénatomon keresztül kapcsolódnak. A tanulmányozni kívánt 1-C szubsztituált glikálok az anomer centrumon –CN, –COOMe, vagy –CONH₂ csoportot tartalmaznak. A vegyületek előállítására szolgáló szintézismódszert kutatócsoportunkban dolgozták ki. A kutatás célja az anomer centrumon szubsztituált glikálok fotoredox körülmények között (kék LED) kiváltott funkcionálizálási reakcióinak vizsgálata (pl.: trifluorometilalkinilezés; trifluorometilezés; trifluorometilsulfanilezés).

Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta
Kémiai Intézet
Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport
Kémiai épület E-409
e-mail: toth.marietta@science.unideb.hu

MSc diplomamunka 1 hallgató

Szénhidrát-típusú SGLT2 inhibitorok szintézise

A gliflozint, a renális nátrium-függő glükóz kotranszporter 2 (SGLT2) gátlót a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) tüneti szereként használják. A módosított gliflozinok szintézise és azok szerkezet-aktivitás összefüggésének vizsgálata új terápiás készítmények tervezését, szintézisét teheti lehetővé. A kutatómunka célja az *O*-perbenzoilezett *C*-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon Pd-katalizált kapcsolása gliflozinok kereskedelemben kapható halogénezett aglikonjaival benzil-*C*-glikozidok képzése céljából. Az így nyert vegyületek védetlen formái az SGLT2 hatásos inhibitorai lehetnek.

MSc diplomamunka 1 hallgató

Anhidro-aldiminek előállítása és reaktivitásuk vizsgálata

Kutatócsoportunkban egy egyszerű, kétlépéses eljárást dolgoztunk ki az anhidro-aldoximok anhidro-aldononitrilekből történő előállítására, mely lehetővé teszi az említett oximok reaktivitásának vizsgálatát. A kutatómunka során vizsgáljuk az oximokból halogénezés/bázis által indukált eliminációs szekvenciával, vagy NaOCI-tal történő oxidációval *in situ* képzett nitril-oxidok reaktivitását, azok alkénekkal és alkinekkal történő cikloaddíciós reakcióját. Az így előállított galaktóz származékok, illetve azok védetlen formái potenciális galektin inhibitorok, és ezáltal szerepük lehet a rák, vagy az idiopátiás tüdőfibrozis kezelésében.

Dr. Bokor Éva
Kémiai Intézet
Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport
Kémiai épület E-423
e-mail: bokor.eva@science.unideb.hu

MSc diplomamunka (1 hallgató)

C-Glikopiranozil-1,2,4,5-tetrazinok előállítása és aza-Diels-Alder cikloaddíciós reakcióik vizsgálata

Az 1,2,4,5-tetrazinokat széles körben alkalmazzák azadiénként Diels-Alder típusú cikloaddíciós reakciókban. Az ilyen típusú átalakításokat a „click” reakciók között tartják számon, és vizsgálják az alkalmazhatóságukat biomolekulák jelölésében. C-Glikozil-1,2,4,5-tetrazinok még nem ismertek az irodalomban, ezért a diplomamunka keretében ilyen heterociklusos monoszacharid származékok szintézisét, valamint a fordított elektronigényű Diels-Alder reakcióik tanulmányozását tervezzük.

BSc szakdolgozat, MSc diplomamunka (1-1 hallgató)

Új glikozil-heterociklusok és félszendvics típusú platinafém komplexeik előállítása

A daganatos betegek kezelésére kemoterápiás szerekként egyebek mellett platina komplexeket (pl. ciszplatin, oxaliplatin) alkalmaznak. Ezek a rákellenes szerek azonban súlyos mellékhatásokat is okozhatnak. Így az utóbbi években vizsgálatok indultak más, kevésbé ártalmas platinafém komplexek keresésére is. Ebben a vonatkozásban a platinafémek (pl. Ru, Os, Rh, Ir) félszendvics típusú komplexei egy ígéretes vegyületosztályt képviselnek. A közelmúltban szintetizáltunk egy sorozat ilyen típusú komplexet, melyek *N,N*-kétfogú ligandumként heterociklusos monoszacharidokat tartalmaztak. Ezek közül több származék aktívnak bizonyult rákos sejtvonalakon. A szerkezet-hatás vizsgálatok tanulmányozására a szakdolgozat/diplomamunka keretében új glikopiranozil-heterociklusok és félszendvics komplexeik szintézisét fogjuk vizsgálni.

BSc szakdolgozat, MSc diplomamunka (1-1 hallgató)

C-Glükopiranozil-heterociklusok, mint potenciálisan duális hatású SGLT2-GP inhibitorok előállítása

Napjainkban egyre nagyobb az érdeklődés az ún. több-célponton ható gyógyszerjelöltek kifejlesztése iránt, melyek alkalmazása új kezelési lehetőségeket jelenthet olyan összetett betegségek esetében, mint pl. a rák vagy a II. típusú cukorbetegség. Az elmúlt tíz évben több

C-(β -glükopiranozilaryl)metil-(het)arén típusú vegyület került orális antidiabetikus szerként forgalomba. Ezek a cukorszármazékok, az ún. gliflozinok a vesében működő nátrium-függő glükóz ko-transzporter 2 (SGLT2) fehérje működését gátolják és cukorvizelést előidézve csökkentik a cukorbetegek vércukorszintjét. A májban működő glikogén foszforilázt (GP) szintén potenciális terápiás célpontként tartják számon. Az enzim gátlása révén a glükóz termelés visszaszorításával lehetne elérni a diabéteszes páciensek vércukorszintjének normalizálását. A GP leghatékonyabb, nanomólos gátlószerei között C-(β -glükopiranozilhetaryl)arén típusú vegyületek is találhatóak. A közelmúltban e vegyületcsoporton belül olyan származékokat azonosítottunk, melyek a GP gátlás mellett mikromólos SGLT2 inhibíciót is kiváltottak. A szakdolgozat/diplomamunka során e duális hatású vegyületcsoport további származékainak a szintézisét tervezzük. Az új vegyületek várhatóan a hatékony GP inhibíciós készségeket megtartva javuló SGLT2 gátló tulajdonságot fognak mutatni.

Dr. Mándi Attila

Kémiai Intézet

Heterociklusos és Sztereokémiai Kutatócsoport

Kémiai épület E-412

e-mail: mandi.attila@science.unideb.hu

Szakdolgozat (1 fő kémia BSc vagy vegyészmérnök BSc), Diplomamunka (1 fő vegyész MSc vagy vegyészmérnök MSc)

Szerves származékok sztereokémiai vizsgálata számítási kémiai és kiroptikai módszerekkel

Változó flexibilitású optikailag aktív szintetikus és természetes származékok abszolút konfigurációjának meghatározása TD-DFT (ECD, OR) és DFT (VCD) számítások segítségével. A konformációs eloszlás tanulmányozása mért szilárd és folyadék kiroptikai paraméterek összehasonlításával és számításával. Racém elegy vagy kis enantiomer- / diasztereomer felesleg esetén a vegyületek HPLC-ECD vizsgálata is elképzelhető. Amennyiben a relatív konfiguráció nem, vagy csak részben ismert, ^{13}C - és ^1H -NMR eltolódási értékeket is számolunk a szerkezet-meghatározás érdekében. Előfordulnak olyan esetek is, ahol a klasszikus konformációs analízisen alapuló módszerek nem vezetnek eredményre. Ilyenkor explicit oldószeres molekuladinamikai trajektóriákból nyert szerkezetek felhasználásával, ill. az oldószer-molekulákkal alkotott stabil komplexekre történő számítással igyekszünk vizsgálni a vegyületek sztereokémiáját.

Prof. Kurtán Tibor

Kémiai Intézet

Heterociklusos és Sztereokémiai Kutatócsoport

Kémiai épület E-405

tel: 22466

e-mail: kurtan.tibor@science.unideb.hu

BSc szakdolgozat és MSc diplomamunka témák:

Optikailag aktív izokromán és tetrahydroizokinolin származékok szintézise és biaril kapcsolásuk axiális kiralitású biaril heterodimer származékokká

A téma keretében sztereoszelektív szintézissel 1,3-diszubsztituált izokromán és tetrahydroizokinolin származékok szintézisét végezzük el, melyekből Suzuki biaril kapcsolási reakciókkal axiális és centrális kiralitáselemeket tartalmazó heterodimer biaril vegyületeket állítunk elő. A célvegyületek antimikrobiális és sejtosztódásgátló hatását tervezzük vizsgálni, és a sztereokémiát röntgendiffrakcióval, elektronikus és vibrációs cirkuláris dikroizmussal határozzuk meg a sztereokémia-farmakológiai hatás összefüggések feltárására. A heterociklusok sztereoszelektív szintézise mellett a projekt lehetőséget nyújt a szerkezetvizsgálati (NMR, IR, ECD, VCD, röntgendiffrakció) és analitikai (királis HPLC, HPLC-ECD) módszerek alkalmazására és elsajátítására. (1 fő)

Axiális kiralitású flavanon-izokromán és naftol-izokromán biaril hibridvegyületek előállítása sztereokémiai és farmakológiai vizsgálatokra

Axiális és centrális kiralitáselemeket tartalmazó bioaktív flavanon-izokromán és naftol-izokromán származékok előállítása során az aszimmetriás szintézisek eszköztára mellett a hallgató megismerheti és elsajátíthatja a sztereokémiai vizsgálatoknál alkalmazott optikai módszereket (ECD, VCD, OR) és a királis HPLC alkalmazását. A célvegyületek természetes eredetű, bioaktív biaril származékokkal mutatnak rokonságot, melyek farmakológiai és kiroptikai vizsgálatát tervezzük kivitelezni. (1 fő)

Királis, szintetikus heterociklusok sztereoizomerjeinek királis HPLC elválasztása és abszolút konfigurációjuk vizsgálata elektronikus és rezgési cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával (ECD, VCD).

A projekt lehetőséget nyújt a királis HPLC technika megismerésére és az elválasztott enantiomerek ECD, VCD mérésének elsajátítására. Az ECD és VCD mérések révén a

bioaktív vegyületek sztereoizomerjeinek abszolút konfigurációját és konformációját határozzuk meg. (1 fő)

Domino hetero Diels-Alder cikloaddíciós reakciók alkalmazása kondenzált heterociklusok előállítására.

Sztereoselektív domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciókkal új, kondenzált alapvázat tartalmazó, királis heterociklusokat állítunk elő farmakológiai vizsgálatokra. A reakció sztereoselektivitását NMR módszerekkel, egykristály röntgendiffrakcióval, ECD és VCD mérésekkel szándékozunk vizsgálni. (1 fő)

Prof. Batta Gyula

Kémiai Intézet és Biológiai és Ökológiai Intézet,
Szerkezeti Biológiai és Molekuláris Felismerési Kutatócsoport, honlap: structbiol.unideb.hu
Kémiai épület fszt. E-18 iroda és B-13 fehérje labor
e-mail: batta@unideb.hu
tel: 512-900/22234

2-3 hallgató BSc vagy MSc

1. Antimikrobiális hatású diszulfid fehérjék szerkezet -hatás összefüggései

1/a.,Az *NFAP2 Candida ellenes*(52 aa) fehérje térszerkezetének meghatározása multidimenziós, 700 MHz-es multidimenziós NMR módszerekkel. (Elsősorban a saját laptopon is telepíthető CARA vagy CCPN szoftverrel történő teljes NMR jelhozzárendelés a feladat, amit szerkezetszámolás követ a CYANA szoftverrel.)

1/b.,*Diszulfid minifehérjészerkezeti dinamikaivizsgálatai*(belső mozgások és sporadikus gerjesztett állapotok jellemzése) ^{15}N , ^{13}C NMR relaxáció, telítés átvitel (NMR-CEST/DEST) és CPMG-RD relaxációs diszperziós módszerekkel. (A kísérletek feldolgozása és értékelése Topspin, Dynamics Center és MATLAB szoftverekkel).

1/c.,*Diszulfid minifehérjékletelkedése és stressz tűrése*: extrémhőmérséklet és kémiai ágensek (DMSO, karbamid) hatása, vizsgálatok differenciális szkennelő mikrokaloriméterrel (DSC) és NMR-el. (a titrálás követése NMR spektrumokkal és értékelésük, DSC mérések és termodinamikai értékelésük).

2. Antimikrobiális fehérje -ligandum interakciókvizsgálata: minifehérje expresszió és tisztítás, biológiai target molekulák azonosítása érzékeny gombákból származó lizátumokban, NMR

kémiai eltolódás titrálás, telítés-átvitel (NMR-STD) és izotermális titrációs mikrokalorimetria (ITC) módszerekkel. (Sejtlizátumok készítése előírt protokoll szerint, komplexek kikötése kromatográfiás oszlophoz és elválasztásuk tömegspektrometriai (MS) vizsgálat céljából, a kísérletek kiértékelése.)

3.A GKAP és más posztszinaptikus fehérjék NMR vizsgálata: Az autizmus kialakulásának hátterében számos gén mutációja kimutatható, ezek jelentős része a posztszinaptikus denzitás (PSD) állványfehérjéit (MW 20-30 kDa) kódolják. A PSD alkotói közül a két központi fehérjét (Shank-3, Homer-1) és ezek mutánsait vizsgáljuk multidimenziós, 700 MHz-es ^1H , ^{15}N , ^{13}C NMR módszerekkel (TROSY, NUS). Három ún. PDZ fehérje domént vizsgálunk (PSD95, GRIP1, Shank1) valamint az EVH1 domént (Homer1) és a GH1 domént (GKAP). (A saját laptopon is telepíthető CARGO vagy CCPN szoftverrel történő NMR jelhozzárendelések tartoznak a feladatokhoz, együttműködés a PPKE-vel).

4. Gram-pozitív baktériumok illetve vírusokellen határos, glikopeptid antibiotikumok szerkezetének, dinamikájának, oligomerizálódásának és sejtfal-analóg peptidekkel képzett komplexeinek vizsgálata NMR módszerekkel. (Klasszikus 2D-NMR kísérletek végzése jelazonosítás céljából, térszerkezet meghatározása NOESY/ és kvantitatív ROESY módszerekkel. ^{13}C -és ^{15}N relaxációs mérések és értékelésük a modell-mentes Lipari-Szabó módszerrel.) (Együttműködés a GYTK Gyógyszerészi Kémia Tanszékkel).

Dr. Timári István

Kémiai Intézet

Szerkezeti Biológiai, Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatás Kutatócsoport

NMR Kutatólaboratórium

honlap: <https://debnmr.unideb.hu/>

Kémiai épület B-12

e-mail: timari.istvan@science.unideb.hu

BSc szakdolgozat és MSc diplomamunka téma

Korszerű NMR módszerek alkalmazása biológiailag aktív vegyületek szerkezetvizsgálatára

Egy molekula biológiai aktivitását elsősorban az adott molekula szerkezete határozza meg. A mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópia az egyik leghatékonyabb eszköz molekulák szerkezetének atomi szintű tanulmányozására. Például a gyógyszerfejlesztés területén

megjelenő egyre szigorúbb követelményeknek, és ezáltal az egyre növekvő számú, elvégzendő mérésnek köszönhetően, folyamatos igény mutatkozik olyan modern NMR kísérletekre, amelyek a lehető legtöbb információt szolgáltatják a lehető legrövidebb idő alatt. Új NMR módszereink alkalmazásával szeretnénk a biológiailag aktív molekulák (például szénhidrátok, peptidek, fémion komplexek) szerkezetvizsgálatát hatékonyabbá tenni.

Dr. Illyés Tünde Zita

Kémiai Intézet

Szerves Kémiai Tanszék

e-mail: illyestz@unideb.hu

Szakedolgozat (Vegyészmérnök BSc - 1 fő), Diplomamunka (Biomérnök MSc -1 fő)

Kén, szelén, nitrogén tartalmú szénhidrátszármazékok szintézise és szerkezetvizsgálata

A diglikozil-diszulfidok, diszulfido-glikozidok valamint ezen szeleno- analógjai különböző biológiai aktivitással rendelkeznek. Egyes származékok kötődnek a *Con A*- növényi lektinhez, különböző humán galektinekhez, mások a Chagas-betegség etiológiai ágensének *Trypanosoma cruzi*-val szemben mutatnak gátló hatást (in vitro).

A szakdolgozat keretében új típusú, *kén/szelén/nitrogén* tartalmú glikokonjugátumok szintézisét tervezzük, valamint az új vegyületek szerkezet meghatározását NMR spektroszkópiai (1D- és 2D) módszerekkel.

Dr. Kiss Attila

Kémiai Intézet

Szerves Kémiai Tanszék

e-mail: kiss.attila@science.unideb.hu

MSc (vegyész és/vagy VM) diplomamunka (1 fő)

Potenciálisan biológiailag aktív kromon származékok kromatográfiás vizsgálata

A dolgozat elkészítése során megismerkedik a legfontosabb kromatográfiás módszerekkel, amelyeket alkalmazva elvégezhető a vegyületek vizsgálata. A kiválasztott módszerrel (HPLC, SFC vagy GC) vizsgálni kívánjuk a vegyületek elválaszthatóságát, azok kimutatási tulajdonságait. Módszert fejlesztünk annak érdekében, hogy a vegyületes család érzékenyen és a lehetőségekhez képest gyorsan meghatározható legyen.

MSc (vegyész és/vagy VM) diplomamunka (1 fő)

Kapcsolt technikák alkalmazása biológiailag aktív kromon származékok vizsgálatára

A dolgozat elkészítése során megismerkedik a legfontosabb kapcsolt módszerekkel (GCMS, LCMS), amelyeket alkalmazva elvégezhető a vegyületek vizsgálata. A kiválasztott módszerrel (HPLC-MS vagy GC-MS) vizsgálni kívánjuk a vegyületek elválaszthatóságát, azok kimutatási tulajdonságait. A tömegspektrometriás tulajdonságait meghatározzuk a vegyületeknek. Módszert fejlesztünk annak érdekében, hogy a vegyületcsalád érzékenyen és a lehetőségekhez képest gyorsan meghatározható legyen.