

MAGASABB RENDŰ SZERKEZETEKET ALKOTÓ PURINSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

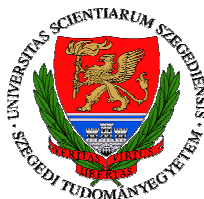
DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Szolomájer János

Témavezető:

Dr. Kovács Lajos
tudományos főmunkatárs

Kémia Doktori Iskola
Orvosi Vegytani Intézet
Szegedi Tudományegyetem TTIK



Szeged

2010

1. Irodalmi előzmények

Az önszerveződő képességekkel rendelkező molekulák széles körben felhasználhatóak a szupramolekuláris kémia, orvosi kémia, szerkezeti biológia és a nanotechnológiai alkalmazások terén. A guanozin molekulák között létrejövő hidrogénhíd-kötésekkel illetve alkálifém-kationnal stabilizált G-kvartett makrociklust először 1962-ben azonosították 5'-guanozin monofoszfát aggregációjából. 1990-ben, Guschlbauer, Chanton és Thiele „Négyszálú nukleinsav szerkezetek 25 évvel később: a guanozin gélektől a telomer DNS-ig” címmel összefoglaló cikket tettek közzé, amelyben rámutattak az 1962-ben először azonosított G-kvartettek fontosságára. Az 1980-as években, a DNS-ben kialakuló G-kvartettek újra a figyelem középpontjába kerültek a felmerülő ígéretes biológiai aktivitásuk miatt. Napjainkban sem csökkent a G-kvartett szerkezetek iránti fokozott érdeklődés. Több ezer publikáció és összefoglaló jelent meg a G-kvartettek szerkezetével illetve funkciójukkal kapcsolatban, beleértve néhány kitűnő összefoglalót is. A G-tetrádok azonosítása óta, elméleti számításokra és kísérleti eredményekre alapozva, nagyszámú kvadruplex szerkezetet azonosítottak. Az új szerkezetek számos módosítást tartalmaznak kezdve a guanin nukleobázison történő változtatásoktól egészen a teljes monomer egység helyettesítéséig. Minden esetben bebizonyosodott, hogy a kationok nagyon fontos szerepet játszanak a kialakult kvadruplex szerkezetek stabilitásában, beékelődve a tapadó tetrád szerkezetek közé, valamint negatív töltéssel rendelkező molekulák kölcsönhatása a kvadruplex szerkezetekkel tovább növelheti a szerkezet stabilitását. Az említett esetek mindegyikében a kialakuló kvadruplex szerkezet elektromos szempontból semleges volt. A töltéssel rendelkező kvadruplex szerkezetek fontosak lehetnek nemcsak a különböző ionok megkötése céljából, hanem új lehetőségeket nyitnak a magasabb rendű szerkezetek tervezése terén is (nanodrótok).

Az eddigi megállapítások szerint a G-kvartett szerkezetek a legmegfelelőbb molekulák a tapadó kölcsönhatások kialakulására mivel a guanin egységek erős kölcsönhatással kapcsolódnak egymáshoz, ami egy optimális síkbeli alakot biztosít a szerkezetnek. Más purin alapú tetramereket is vizsgáltak (adenin, inozin), de ezek a szerkezetek minden esetben gyengébb kölcsönhatásokat tartalmaztak, illetve kevésbé síkbeli alakkal rendelkeztek. A kevésbé síkbeli alkat kialakulása érthető ezekben a szerkezetekben mivel a nukleobázisok csak egy hidrogénkötéssel kapcsolódnak egymáshoz ezekben a tetramerekben, ami nagyobb flexibilitást illetve a síkalkattól eltérő szerkezetet biztosít a molekulának.

Több mint harminc évvel az 5'-GMP gélek azonosítása után, a G-kvartettek igen fontos szerepet kaptak a DNS G-kvadruplexek biológiai jelentősége miatt. A nukleinsav G-kvadruplexek szerkezetének feltárása rohamosan felgyorsult az elmúlt évtizedben, amelynek köszönhetően napjainkban számos G-kvadruplex szerkezete ismeretes. Ezek az adatok gazdag információforrásként szolgálnak a nem kovalens kölcsönhatásokról, amelyek a guaninban gazdag nukleinsavak önszerveződését katalizálják.

2. Célkitűzések

A xantinszármazékok meghatározó szerepet játszanak számos enzim illetve enzimátikus rendszer intracelluláris anyagcsere-folyamataiban mint szubsztrát és/vagy köztitermékek. Eddig nem vizsgálták, hogy milyen tulajdonságokkal rendelkeznek a 9- és 3-szubsztituált xantinszármazékok az esetlegesen kialakuló magasabb rendű tetramer illetve kvadruplex szerkezetekben.

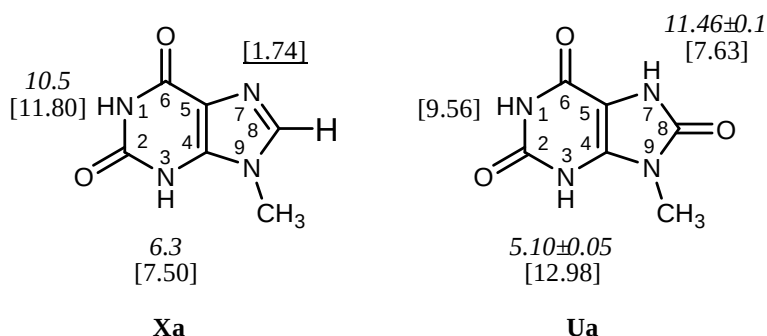
1. A QUILD program keretein belül elvégzett számítógépes molekulamodellezési és sűrűségfunktional-elmélet számítások (DFT) alapján a 3-metilxantin (a 3-szubsztituált xantinok egyik legegyszerűbb képviselője), a 9-metilguaninhoz és 9-metilhúgysavhoz hasonlóan, ígéretes tetrád és kvadruplexképző sajátságokkal rendelkezik a magasabbrendű szerkezetek kialakulása esetén. A feltételezett kölcsönhatások vizsgálatához a 3-metilxantin szintézisét, majd az előállított célvegyület MS és NMR karakterizálását terveztem a magasabb rendű önszerveződő rendszerek kialakulásának igazolása céljából.

2. A 3-metilxantinra elvégzett ígéretes molekulamodellezési számításokat alapul véve olyan 3-szubsztituált xantin-heterociklust tartalmazó dezoxi-ribonukleinsav (DNS) és peptidnukleinsav (PNS) monomerek szintézisét terveztem, amelyek közvetlenül felhasználhatóak 3-szubsztituált xantintartalmú DNS és PNS oligomerek szilárd fázisú szintézisére. A szilárd fázisú szintézis segítségével előállított 3-szubsztituált xantintartalmú DNS és PNS oligomerek vizsgálatára MS és NMR spektroszkópiás módszerek alkalmazását terveztem, amelyek segítségével igazolhatóak a 3-szubsztituált xantintartalmú, magasabb rendű önszerveződő rendszerek kialakulása. Hasonlóan a guanin kvartettek és kvadruplexek szerkezetek kialakulásához, várhatóan a 3-szubsztituált xantinok domináns 7*H*-tautomer formája elősegíti a tetramer illetve kvadruplex szerkezetek kialakulását.

3. Saját eredmények tárgyalása

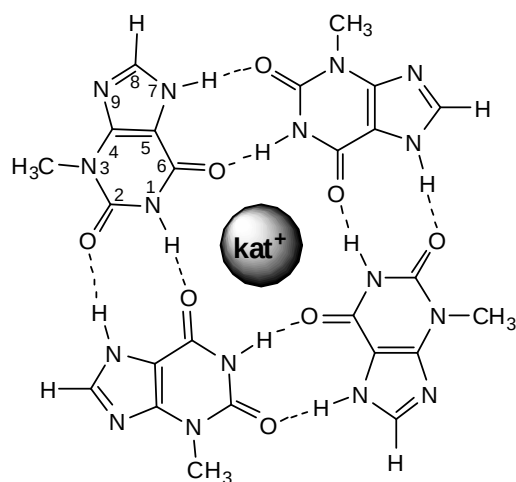
Jelen dolgozatban bemutattuk, hogy a xantintartalmú szerkezetekben két alacsony potenciálgátú hidrogénkötés kialakulására van lehetőség a szomszédos xantin egységek között, valamint azt, hogy a természetben előforduló húgysav képes a tetramer képzésre xantin segítségével illetve nélküle. Következtetésképpen a kialakuló rendszer egy pozitív töltéssel fog rendelkezni, ami erős kölcsönhatás kialakulásával jár.

A xantin és a húgysav természetben előforduló nukleobázisok (1. ábra), amelyek ebben az esetben egy adott alapvázhoz (cukor-foszfát, PNS) való lehetséges kapcsolódási módot modelleznek, azonban a xantin N(7)-en protonált formájának (XaH^+) kiemelt szerepe van a kialakuló rendszerekben.



1. ábra. A 9-metilxantin (Xa) és 9-metilhúgysav (Ua) pK_a és pK_b értékei. A kísérleti pK_a értékek dőlt betűvel a becsült elméleti értékek szögletes zárójelben, valamint a pK_b értékek aláhúzott karakterrel jelöltem.

Továbbá vizsgáltuk a 3-szubsztituált xantinok (purin származékok) magasabbrendű szerkezetekbe való önszerveződésének képességeit. Előzetes számítógépes elméleti számításokat alapul véve, a 3-szubsztituált xantinok domináns $7H$ -tautomer formája lehetővé teszi, hogy a kialakult tetrád szerkezetben a szomszédos xantin egységek két hidrogénkötéssel kapcsolódjanak egymáshoz, hasonlóan a guanin tetrádok kialakulásához. Ezek alapján feltételeztük, hogy a kialakuló magasabb rendű szerkezetben, a xantin egységek között erős kölcsönhatások, és teljesen sík alkatú szerkezet alakul ki gázfázisban is. Az említett vizsgálatok elvégzéséhez a legegyszerűbb purin modellt, a 3-metilxantint (2. ábra) választottuk kationokkal és kationok nélkül. Elméleti számítógépes vizsgálatokkal kezdve, majd kísérletileg megvalósítva, megvizsgáltuk a 3-szubsztituált xantinok- tetramer illetve oktamerképző sajátságait.



2. ábra. 7H-3-Metilxantin egységekből összeállt tetrád szerkezet, kationok nélkül és kationokkal (kat^+ : Na^+ , K^+ , NH_4^+).

3.1. Elméleti számítógépes vizsgálatok

Elméleti számítógépes számításokra alapozva, olyan kvartett rendszerek kialakulását feltételeztük, amelyek pozitív töltéssel illetve töltés nélkül alakulnak ki xantin (3-metilxantin, 9-metilxantin) illetve húgysav származékokból. Az elvárásainknak megfelelően a kialakuló szerkezetek képesek különböző anionokkal való kölcsönhatásra, valamint a monomerek közötti két erős hidrogénkötés kialakulása síkbeli alkatot kölcsönözhet a szerkezeteknek.

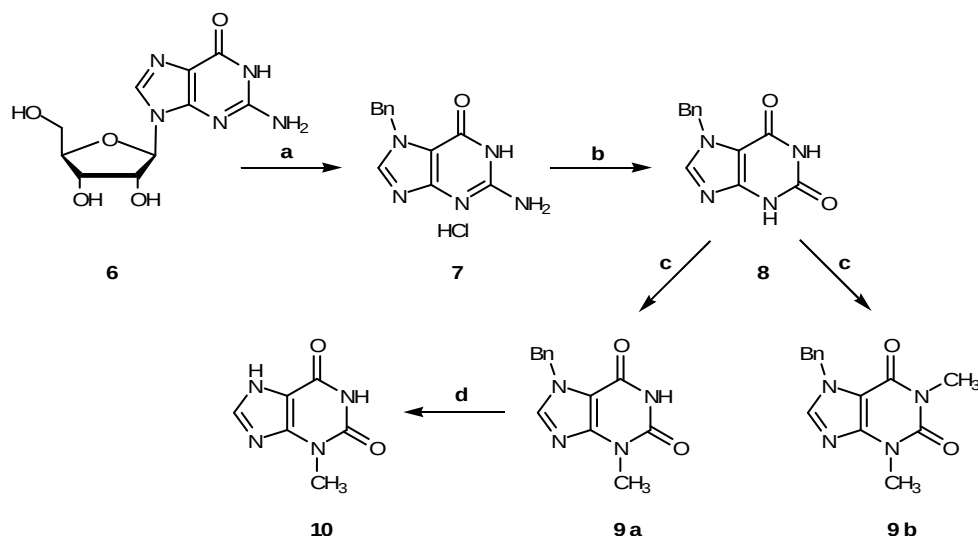
A QUILD program keretein belül, számítógépes molekulamodellizési és sűrűségfunktional-elmélet számításokat (DFT) végeztünk a 3-metilxantinra, a 3-szubsztituált xantinok családjának egyik legegyszerűbb képviselőjére. A négy 3-metilxantin monomer egységből kialakuló tetrád szerkezetben a számított hidrogénkötési energia: -66,1 kcal/mol (1. táblázat). A kialakult tetrádok közül a központi fémion nélküli tetrádszerkezet is stabilnak bizonyult gázfázisban, valamint a különböző kationok hasonló hatást gyakoroltak a kialakult szerkezetekre, mint a guanin tetrádok esetében; nevezetesen a nátriumionok igyekeztek a kialakult tetrád síkjában maradni, viszont a kálium- és ammónium ionok a tetrád síkján kívül helyezkedtek el.

Kation	Klaszter	$E_{\text{kölcsönhatás}}$	$E_{\text{bomlás}}$	$E_{\text{kötés}}$
Na^+	tetrád + ion	-100.30	3.69	-96.61
	oktád + ion	-135.78	10.56	-125.22
K^+	tetrád + ion	-73.09	2.75	-70.34
	oktád + ion	-106.27	4.56	-101.71
NH_4^+	tetrád + ion	-75.58	3.75	-71.83
	oktád + ion	-103.20	4.39	-98.81
kationok nélkül	négy monomer egység	-73.62	7.52	-66.10
	tetrád ₁ + tetrád ₂	-51.84	4.80	-47.04

1. táblázat. Kötési energiák a 3-metilxantin tetrád és oktád szerkezetekben, tapadó kölcsönhatási energiák a kialakuló tetrád és oktád szerkezetek között, ion-kötési energiák.

Na^+ - ion jelenlétében kialakuló oktád szerkezet volt a leginkább sík alkatú szerkezet, valamint a központi fémionok nélküli szerkezetek voltak a legelhajlottabbak. Minden esetben az oktád szerkezetekben lévő $(3\text{MX})_4$ komplex bizonyult a leginkább sík alkatúnak. Az oktád szerkezetet kialakító két réteg között közel középen helyezkedtek el a kationok, és minden aggregátum esetén a kialakuló két réteg közötti elfordulás szöge megközelítőleg 17° . A rétegek közötti említett távolság nagyon hasonló volt minden kialakuló komplex szerkezet esetében, így egyik fémion illetve az NH_4^+ sem befolyásolja az optimális tapadási távolságot. A tetrád és oktád szerkezetek esetében kapott elméleti eredmények készítettek a $(3\text{MX})_4$ és $(3\text{MX})_8$ szerkezetek kísérleti vizsgálatára a megfelelő kationok jelenlétében illetve kationok nélkül.

3.2. A 3-metilxantin előállítása



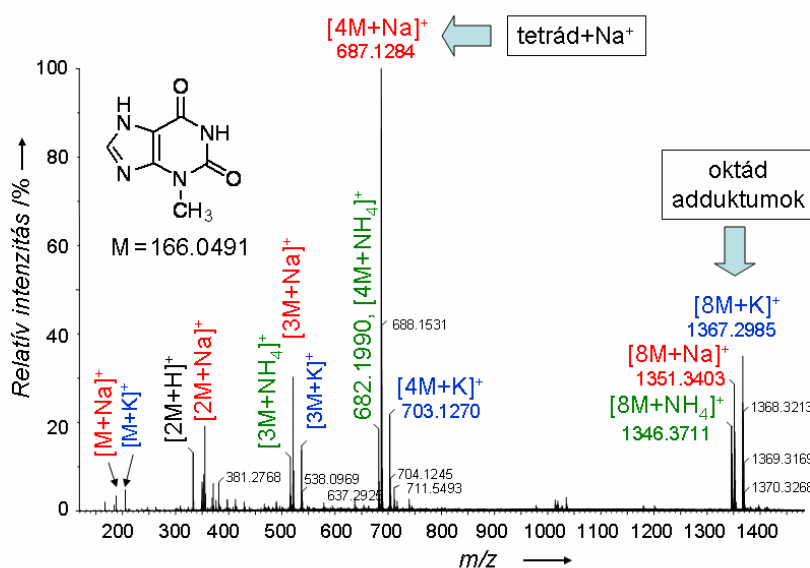
3. ábra. 3-metilxantin előállítása, reakciókörülmények: **a.** DMSO, benzil-bromid, 36% HCl, 24 óra, (70-99%), **b.** AcOH, NaNO₃, 55 °C, 12 óra, (50-90%), **c.** vízm. DMF, K₂CO₃, CH₃I, 50 °C, (16%), [NaOH, H₂O, CH₃I, szobahőmérséklet, (32%)], **d.** AcOH, H-Cube[®]/autokláv, 75 bar, 90 °C, (46-90%)

A 3-szubsztituált xantin szintézise guanozinból két lépésben a 7-benzilxantin (**8**) előállításával indult Bridson módszere szerint. A legsavasabb jellegű NH csoport metilezése K₂CO₃ jelenlétében a 3-metil (**9a**) ill. az 1,3-dimetil-származékok (**9b**) képződését eredményezte. A 7-benzil-3-metilxantin debenzilezése igazi kihívást jelentett. A szokásos hidrogénezési reakciókörülmények nem vezettek a kívánt termék képződéséhez. Végül Pearlman-katalizátor (Pd(OH)₂/C) reagens mennyiségű alkalmazása magas hőmérsékeleten és nyomáson a 3-metilxantin (**10**) keletkezését eredményezte. Alternatív módszerként a benzil védőcsoport eltávolítása H-Cube[®] folyamatos áramlású reaktor segítségével is megvalósítható enyhébb reakciókörülmények ill. kisebb mennyiségű katalizátor alkalmazásával.

3.3. Tömegspektroszkópiás eredmények

A 3MX egységekből a magasabb rendű tetrád szerkezetek kialakulását kísérletileg először tömegspektroszkópiás eljárással, egy nano-ESI ionforrással ellátott Q-TOF tömegspektrométer segítségével vizsgáltuk. Annak ellenére, hogy csak NH₄⁺ ionokat tartalmazó vizes-metanolos rendszerben dolgoztunk az NH₄⁺-adduktumok detektálása céljából, a tömegspektrumban megjelenő legintézivebb csúcsházár tartalmazott Na⁺-adduktumokat is, valószínűleg a használt boroszilikát kapilláris felületén bekövetkezett

ioncsere miatt. Az így kapott eredmények tökéletesen megegyeznek az elméleti számítások eredményeivel, amelyek szerint a Na^+ - ionok kötődtek a legerősebben a kialakult tetrádszerkezethez. Érdekes módon a csúcsintenzitások növekedését figyeltük meg a kialakult adduktumok $[\text{3MX}+\text{Na}]^+$, $[(\text{3MX})_2+\text{Na}]^+$, $[(\text{3MX})_3+\text{Na}]^+$ és $[(\text{3MX})_4+\text{Na}]^+$ sorozatában, ellentétben a „hagyományos” esettel, amikor nincs tetrádképződés (4. ábra).



4. ábra. A 3-metilxantin (3MX) nano-ESI-Q-TOF tömegspektruma

Továbbá, a tömegspektrumban a $[(\text{3MX})_4+\text{Na}]^+$ csúcs fölött egy magasabb tömegtartományban a következő legintenzívebb csúcssorozat, a $[(\text{3MX})_8+\text{kation}]^+$ adduktumokhoz tartozik, ami a négy 3MX egységből kialakuló tetrád megnövekedett stabilitását tükrözi.

3.4. Multinukleáris NMR spektroszkópia vizsgálatok

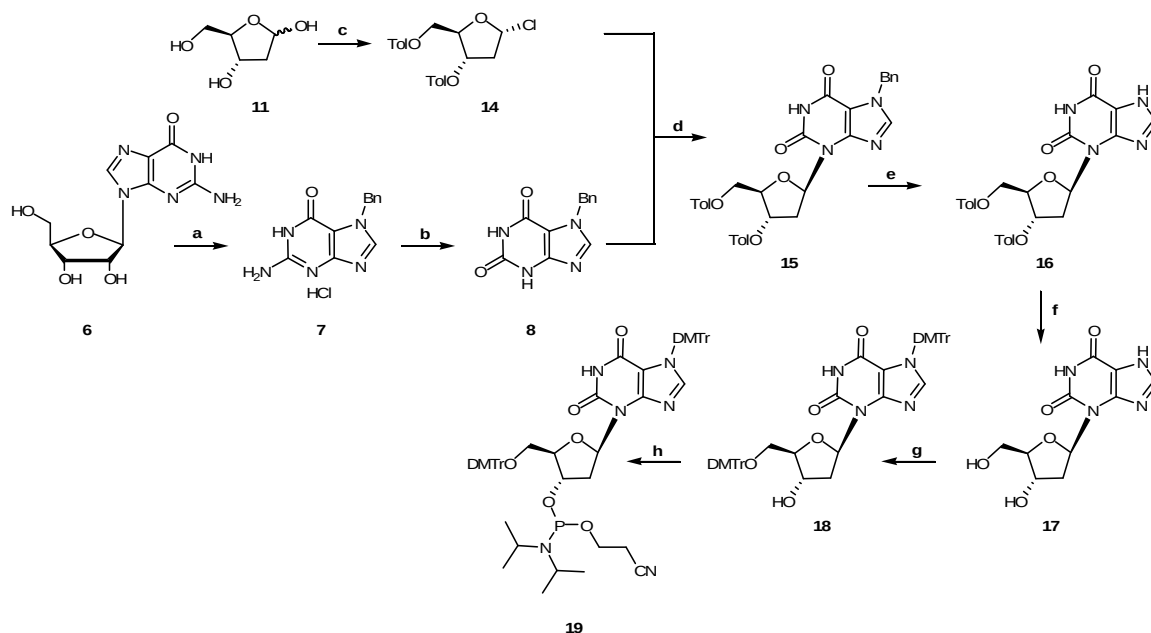
Teljes körű ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR spektroszkópiás vizsgálatokat végeztünk a 3MX esetében, deuterált dimetil-szulfidban ($\sim 5 \text{ mg}/500 \mu\text{l}$, DMSO-d_6 , 300 K) standard HMBC technika alkalmazásával. Az így kapott adatok alátámasztják a 3MX tautomer formáit. A tömegspektroszkópiás vizsgálatok eredményeként kapott adatok megerősítéseként $(\text{3MX})_n \times \text{kation}^+$ aggregátumok ($n = 4, 8$; $\text{kation}^+ = \text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$), néhány további NMR-spektroszkópiás vizsgálatra került sor. Diffúziós NMR spektroszkópiás (DOSY) módszert

alkalmaztunk az oldatban keletkezett aggregátumok molekulatömegeinek az azonosítására, amelyhez referenciaként tetrametilszilánt használtunk, szférikus szerkezete és inertsége miatt. Deuterált dimetil-szulfoxid oldatban, 300 K-en dolgozva, a $(3MX)_4$ aggregátumra jellemző 667 Da molekulatömeg helyett 920 Da molekulatömeget azonosítottunk. Az elméleti és gyakorlati (mért) értékek közötti különbség valószínűleg a kialakult 3MX klaszterek és az alkalmazott oldószer aggregációjának tulajdoníthatóan. A kialakult intramolekuláris hidrogén kötések azonosítása céljából, deuterálási izotópeltolódást mértünk az akceptor karbonil részeken, viszont a molekulán belül „versengő” intramolekuláris kötések miatt ez nem volt szignifikáns. További egydimenziós NOESY vizsgálatokat végezve jelentős mágnesezettség-transzfert észleltünk az N7H és a vízmolekulák között, ami viszont az N1H esetében elhanyagolható volt. Következtetésképpen azt feltételeztük, hogy a kialakuló $(3MX)_4$ szerkezetekben a „belső” hidrogénkötéseknek ($N1H \cdots O6$) erősebbnek kell lenniük, mint a „külső” ($N7H \cdots O2$) hidrogénkötéseknek. Ez a feltételezés összhangban van a gázfázisban elvégzett elméleti vizsgálatok eredményeivel, amelyek szerint a kialakuló „belső” hidrogénkötések minden esetben rövidebbek a „külső” hidrogénkötéseknél. Összegzésként, a DOSY NMR spektroszkópiás módszer segítségével igazolni lehetett a $(3MX)_4 \times kat^+$ és a lehetséges $(3MX)_8 \times kat^+$ ($kat^+ = K^+$, kation nélkül) klaszter szerkezeteket deuterált dimetil-szulfoxid felhasználásával. Ahhoz, hogy növelni tudjuk a kölcsönhatásokat a 3-metilxantinből kialakuló önszerveződő tetrad/kvadruplex szerkezetekben, a xantin 3-as helyzetében lévő metilsubstituens helyett más substituensek jelenlétét is vizsgálnunk kell.

3.5. 3-Szubsztituált xantin/timintartalmú DNS és PNS monomerek és oligomerek szintézise

A 3-metilxantinra elvégzett ígéretes molekulamodelllezési számításokat alapul véve olyan 3-szubsztituált xantin-heterociklust tartalmazó dezoxi-ribonukleinsav (DNS) és peptidnukleinsav (PNS) monomerek szintézisét terveztem, amelyek közvetlenül felhasználhatóak 3-szubsztituált xantintartalmú DNS és PNS oligomerek szilárd fázisú szintézisére

3.5.1. 3-szubsztituált xantintartalmú DNS monomer és oligomerek szintézise

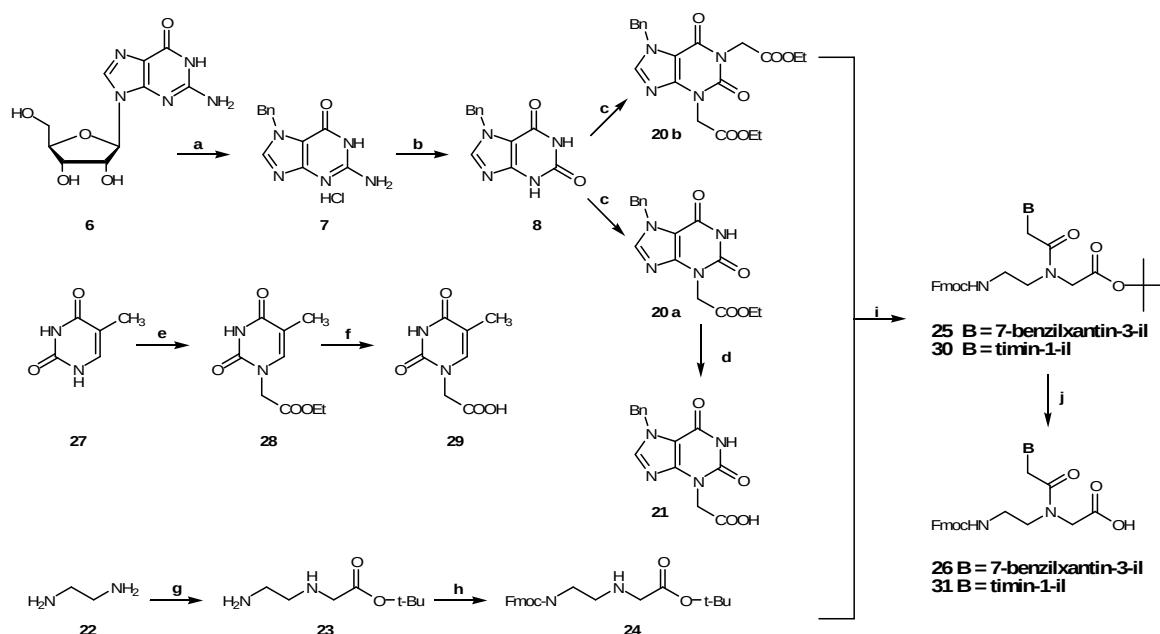


5. ábra. A 3-szubsztituált xantintartalmú DNS monomer előállítása, reakciókörülmények: **a.** DMSO, benzilbromid, 36% HCl, 24 óra, (70-99%), **b.** AcOH, H₂O, NaNO₃, 55 °C, 12 óra, (50-90%), **c.** 1. MeOH, 1% HCl/MeOH, Ag₂CO₃, 30 perc, piridin, 2. *p*-toluoil-klorid, 12 óra, AcOH, telített HCl/AcOH, HCl gáz, 30 perc, **d.** vízm. dioxán, 55% NaH, Ar atm., 45 °C, 2 óra, (26%), **e.** vízm. dioxán, autokláv, Pd(OH)₂, 100 bar, 90 °C, 24 óra, (98%), **f.** 40% MeNH₂/H₂O, MeOH, 45 °C, 12 óra, (94%), **g.** 4,4'-DMTr-Cl, TEA, piridin, 3 óra, (34%), **h.** 2-cianoetil-*N,N,N',N'*-tetraizopropilfoszfórdiamidit, vízm. DCM, 1*H*-tetrazol, Ar atm., 4 óra, (93%).

A 3-(2'-dezoxi-β-D-ribofuranozil)xantin (15) szintézisét a nátrium-sós glikozilezési módszer szerint, 7-benzil-xantint (8) és 2-dezoxi-3,5-di-*O-p*-toluoil-β-D-ribofuranozil-kloridot (14) felhasználva, acetonitril helyett dioxánban valósítottam meg (5. ábra). A magas nyomású debenzilezés elvezetett 16 debenzilezett glikozidig ill. egy további dezacilezési reakció a védetlen 17 nukleozidig. 4,4'-Dimetoxitritil-klorid főlegesen történő felhasználása bázikus körülmények között a 7-*N*,5'-*O*-bisztritlezett származékot (18) eredményezte. A 2-cianoetoxi-bisz(*N,N*-diizopropilamino)-foszfínnal történő foszfitilezési reakció végül elvezetett a védett foszforamidit monomer (19) keletkezéséhez. A 4,4'-dimetoxitritil védőcsoport alkalmazása a 7-es helyzetű *N*-en lehetővé tette a savasabb jellegű NH-csoport védelmét, amely nem kívánt mellékreakciókat okozhatott volna az oligonukleotid szintézise esetén. Az elkészült 3-szubsztituált xantintartalmú DNS monomerből, szilárd fázisú szintézist alkalmazva, TX₄T illetve T₃XT₂ szekvenciájú model DNS oligomereket állítottam elő foszforamidit módszer segítségével, egy Expedite 8909 típusú szintetizátor felhasználásával. A gyantáról való hasítás után a nyers DNS oligomerek tisztítása Shimadzu típusú HPLC, LiChrosper RP Select B oszlopot felhasználva C18 töltet segítségével valósult

meg. A szilárd fázisú oligomer szintézis segítségével elkészült 3-szubsztituált xantintartalmú DNS oligomerek analitikai vizsgálatait (MS, NMR), magasabb rendű szerkezetek kialakulásának igazolása céljából jelenleg folyamatban vannak.

3.5.2. 3-Szubsztituált xantin/timintartalmú PNS monomerek és oligomerek szintézise



6. *ábra.* A 3-szubsztituált xantin/timintartalmú PNS monomer előállítása, reakciókörülmények: **a.** DMSO, benzil-bromid, 36% HCl, 24 óra, (70-99%), **b.** AcOH, H₂O, NaNO₂, 55 °C, 12 óra, (50-90%), **c.** vízm. DMF, K₂CO₃, etil-brómacetát, 45 °C, 12 óra, (34%), **d.** 5% HCl, THF, 60-80 °C, 24 óra, (95%), **e, f.** vízm. DMF, K₂CO₃, etil-brómacetát, szobahőmérséklet, 4 óra, 2 M NaOH, 90 °C, 20 perc, 4 M HCl, szobahőmérséklet, 30 perc, (70%), **g.** DCM, *terc*-butil-brómacetát, 0 °C, 24 óra (66%), **h.** DCM, DIPEA, Fmoc-Osu, szobahőmérséklet, 12 óra (88%), **i.** vízm. DMF, DCM, DIPEA, HOBT, HBTU, szobahőmérséklet, 48 óra, (41%), **j.** DCM, TFA, H₂O, szobahőmérséklet, 6 óra, (51%).

A 3-szubsztituált xantintartalmú PNS monomer **(26)** előállítására 7-benzilxantin **(8)** előállításával indult két lépésben Bridson módszere szerint, majd a **(20a)** mono-alkilezett termék hidrolízisét végeztem el, a 7-benzilxantin-3-il-ecetsav **(21)** előállítása céljából. A 7-benzilxantin-3-il-ecetsav **(21)** és a PNS alapváz **(24)** kapcsolási reakciójával előállítottam a **25** észtert, amelyet a *terc*-butilcsoport hidrolízisével továbbalakítottam a kívánt 3-szubsztituált xantintartalmú PNS monomerré **(26)**. A timintartalmú PNS monomer **(31)** előállítása a leírtakkal megegyező módon történt.

A 3-szubsztituált xantin/timintartalmú PNS oligomerek szintézise és analitikai vizsgálatai (MS, NMR) magasabb rendű szerkezetek kialakulásának igazolása céljából jelenleg folyamatban van.

A dolgozatban felhasznált közlemények

- I. G. Ferenc, P. Pádár, **J. Szolomájer**, L. Kovács (2009): *N*-Alkylated guanine derivatives. *Curr. Org. Chem.*, **13**, 1085-1135. IF = 3,184 (2008)
- II. G. Ferenc, P. Pádár, **J. Szolomájer**, N. M. Howarth, L. Kovács (2011): Transition metal ion complexes of *N*-alkylguanines. *Curr. Org. Chem.*, **14**. IF = 3,184 (2008), (közlésre elfogadva).
- III. G. Paragi, L. Kovács, Z. Kupihár, **J. Szolomájer**, B. Penke, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt (2010): Neutral or positively charged new purine base tetramer structures: a computational study of xanthine and uric acid derivatives. *New J. Chem.*, **34**, IF = 3,006 (2009), (nyomdában), DOI: 10.1039/c0nj00613k.
- IV. **J. Szolomájer**, G. Paragi, G. Batta, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, Z. Kele, P. Pádár, Z. Kupihár and L. Kovács (2011): 3-Substituted xanthines as promising candidates for quadruplex formation: computational, synthetic and analytical studies. *New J. Chem.*, **34**, IF = 3,006 (2009), (közlésre elfogadva). DOI: 10.1039/c0nj00612b

Össz impakt faktor: 12,38

Poszterek, előadások

1. J. Szolomájer (2006): Xantin-tartalmú nukleinsavanalógok előállítása. 29. *Kémiai Előadói Napok. Szerves, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium*. (Szeged, 2006 okt. 30-31.), (előadás).
2. P. Pádár, J. Szolomájer, G. Ferenc, Z. Kupihár, E. Szájli, L. Kovács (2006): Preparation and examination of xanthine-containing DNA and PNA oligomers. *17th International Round Table Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, PO203. (Bern, September 3-7, 2006), (poszter).
3. J. Szolomájer, P. Pádár, G. Ferenc, Z. Kupihár, E. Szájli, L. Kovács (2008): Xantintartalmú DNS és PNS monomerek és oligomerek előállítása és karakterizálása. *14th International Conference on Chemistry*, 316-320. (Kolozsvár/Cluj, 2008 nov.13-15), (poszter).
4. Paragi Gábor, Kovács Lajos, Kupihár Zoltán, Penke Botond, Celia Fonseca Guerra, F. Matthias Bickelhaupt: Neutral or positively charged new purine base tetramer structures: a computational study of xanthine and uric acid derivatives. *Symposium on Nucleic Acid Chemistry, Structure and Interaction*, Slovenian NMR Centre, Nova Gorica, Slovenia, May 29-31, 2010, p. 61 (poszter).
5. Szolomájer János, Paragi Gábor, Kele Zoltán, Pádár Petra, Kupihár Zoltán, Kovács Lajos: 3-Substituted xanthines as promising candidates for tetrad formation: synthetic, analytical and computational studies. *Symposium on Nucleic Acid Chemistry, Structure and Interaction*, Slovenian NMR Centre, Nova Gorica, Slovenia, May 29-31, 2010, p. 62 (poszter).
6. Paragi Gábor, Szolomájer János, Batta Gyula, Kovács Lajos, Kele Zoltán, Kupihár Zoltán, Pádár Petra, Celia Fonseca Guerra, F. Matthias Bickelhaupt: Higher-ordered structures based on purines: towards expanding the alphabet – computational, synthetic and analytical studies. *Guanosines and quadruplexes. COST Action MP0802 Annual Meeting*, 14th-17th September, 2010, London, p. 11, (előadás).

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki Dr. Kovács Lajos tudományos főmunkatársnak, témavezetőmnek a kifogástalan szakmai irányításáért. Köszönöm, hogy beavatott a szerves kémiával és laboratóriumi munkákkal kapcsolatos fontos tudnivalókba, és önállóságot biztosított munkám során.

Köszönettel tartozom Dr. Kupihár Zoltánnak, aki nélkülözhetetlen szakmai tanácsaival, támogatásával alapvetően hozzájárult a szakmai fejlődésemhez és munkámhoz.

Hálával tartozom az Orvosi Vegytani Intézet munkatársainak, akikhez bármikor fordulhattam a munkám során felvetődő gondjaimmal, kérdéseimmel.

Köszönettel tartozom Dr. Paragi Gábornak az elméleti számítógépes vizsgálatok elvégzéséért, Dr. Pádár Petrának az NMR spektrumok felvételéért és a hatékony kiértékelésért valamint Dr. Kele Zoltánnak a tömegspektrometriai mérések elvégzéséért.

Végül de nem utolsó sorban köszönöm feleségemnek az áldozatvállalást, megértést és támogatást, amelyet tanulmányaim során nyújtott.

Társszerzői nyilatkozatok

I. G. Ferenc, P. Pádár, J. Szolomájer, L. Kovács (2009): *N*-Alkylated guanine derivatives. *Curr. Org. Chem.*, **13**, 1085-1135.

Alulírott, Kovács Lajos levelező szerző kijelentem, hogy a fenti összefoglaló közleményben Szolomájer János a szakirodalom keresését, feldolgozását, a kézirat ábráinak elkészítését, szerkesztését végezte.

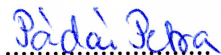


Kovács Lajos

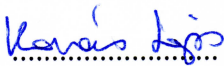
Alulírott kijelentem, hogy a fenti közleményt nem használtam fel Ph. D. tudományos fokozatszerzéshez.



Ferenc Györgyi



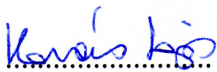
Pádár Petra



Kovács Lajos

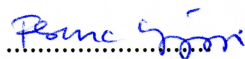
II. G. Ferenc, P. Pádár, J. Szolomájer, N. M. Howarth, L. Kovács (2011): Transition metal ion complexes of *N*-alkylguanines. *Curr. Org. Chem.*, **14** (közlésre elfogadva/accepted for publication).

Alulírott, Kovács Lajos levelező szerző kijelentem, hogy a fenti összefoglaló közleményben Szolomájer János a szakirodalom keresését, feldolgozását, a kézirat ábráinak elkészítését, szerkesztését végezte.

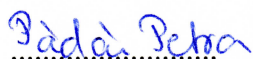


Kovács Lajos

Alulírott kijelentem, hogy a fenti közleményt nem használtam fel Ph. D. tudományos fokozatszerzéshez.



Ferenc Györgyi



Pádár Petra



Kovács Lajos

III. G. Paragi, L. Kovács, Z. Kupihár, J. Szolomájer, B. Penke, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt (2010): Neutral or positively charged new purine base tetramer structures: a computational study of xanthine and uric acid derivatives. *New J. Chem.*, **34**, (nyomdában), DOI: 10.1039/c0nj00613k.

Alulírott, Paragi Gábor levelező szerző kijelentem, hogy a fenti közleményben Szolomájer János a rendszerek tervezését és a számítógépes bemenetek gyártását végezte.

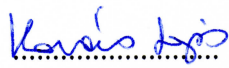


Paragi Gábor

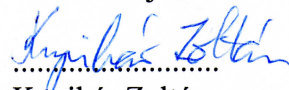
Alulírott kijelentem, hogy a fenti közleményt nem használtam fel Ph. D. tudományos fokozatszerzéshez.



Paragi Gábor



Kovács Lajos



Kupihár Zoltán



Penke Botond