

Michael-addíciós és protonálódási folyamatok régiószелеktivitásának kvantumkémiai értelmezése

Doktori tézisek

Rácz Ákos

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Noszál Béla egyetemi tanár,
a kémiai tudomány doktora, Ph.D., D.Sc.

Hivatalos bírálók:

Dr. Pongor Gábor c. egyetemi docens, Ph.D., C.Sc.
Dr. Herényi Levente egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Lemberkovics Éva egyetemi tanár, Ph.D., C.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lázár László egyetemi docens, Ph.D., C. Sc.
Dr. Balog Erika egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Dibó Gábor egyetemi docens, Ph.D., C. Sc.

Budapest
2014

Bevezetés

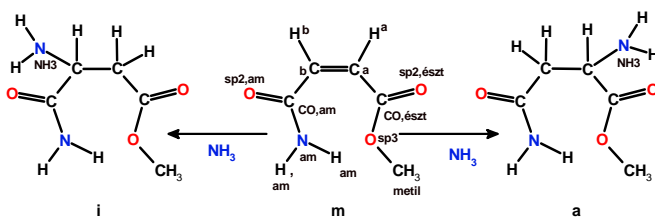
Az amino-dikarbonsavak előállítására széles körben használják az α,β -telítetlen dikarbonsavak és származékaik Michael-addíciós reakcióit. Intézetünk szerves szintetikus munkacsoportjában számos módszert dolgoztak ki a maleinsav és a fumársav származékaiból (észter, savamid, anhidrid) kiinduló szintézisekre, amelyek révén lehetővé válik többek közt az N-metil-aszparaginsav és az N-metil-izoaszparaginsav amid és észter származékainak szelektív előállítása. Fontos kérdés volt a régiószelektivitás okainak tisztázása.

A famotidin, annak ellenére, hogy meglehetősen régen bevezetett hatóanyag, napjainkban is egyike a leggyakrabban alkalmazott gyomorsav-szekréció csökkentőknek. A molekula szerkezetében található guanil-tiazol szerkezeti elem vonatkozásában fontos kérdés, hogy a guanilcsoporton vagy a tiazol nitrogéneken kedvezményezettebb-e a protonálódás. Az irodalomban az erre vonatkozó experimentális és szemempirikus szerkezeti vizsgálatok ill. számítások alapján, ab initio módszerekkel modelleztük az ennek a molekularészletnek megfelelő N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin protonáltsági izomereit, az energiaviszonyaikra és az intramolekuláris hidrogénhidak előfordulására összpontosítva.

Célkitűzések

A Michael addíció régiószelktivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

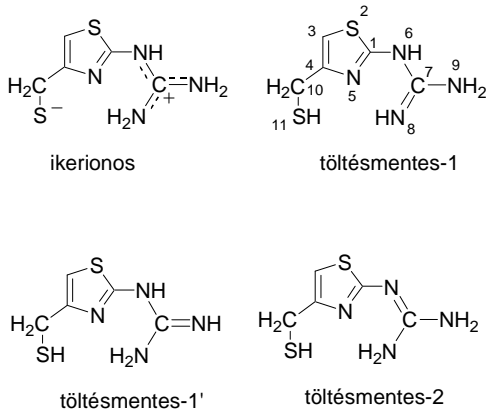
A maleámsav-metilészter, egy aszimmetrikus vegyes észter-amid származék (**m**) esetében az aza-Michael-típusú reakcióban kétféle reakciótermék képződése lehetséges (1. ábra): az ammónia vagy amin támadhat az észtercsoport vinilóg szénatomján, ekkor izoaszparagin-metilészter (**i**) (vagy N-szubsztituált származéka) keletkezik, vagy támadhat az amidcsoport vinilóg szénatomján, ekkor aszparagin-metilészter (**a**) (vagy N-szubsztituált származéka) keletkezik.



1.ábra Az ammónia és a metil maleamát Michael-addíciója

A termékelegy $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján a reakció nagy szelektivitással az amidcsoport melletti szénatomon megy végbe. A célkitűzés az volt, hogy elméleti számításokkal értelmezzük ennek lehetséges okait. Ehhez szükség volt a reaktáns α, β -telítetlen dikarbonsavszármazék, az addíció termékei, valamint a lehetséges átmeneti állapotok modellezésére. A legegyszerűbb modellt, az ammónia addíciót vizsgáltuk.

Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása



2. ábra N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin protonáltsági izomerjei

Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin négy protonáltsági izomerjének relatív energiáját és töltéseloszlását vizsgáltuk, egy ikerionos, és három töltésmentes formát, mely utóbbiak egymás izomerei. A részecskék szerkezete a 2. ábrán látható. A vegyület modellezése a famotidin guanil-tiazol részén a nitrogének protonálódási preferenciájára ad felvilágosítást.

Módszerek, eszközök

A számításokat egy SGI Octane munkaállomáson, valamint az átmeneti állapotokra részben az Ohio Supercomputer Center szuperszámítógépén végeztük.

A Michael addíció régiószelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

Első lépésben, a vizsgálandó torziós szögek rögzítésével, közelítő geometria-optimalást végeztünk *MMFF94s* erőterrel, a *SYBYL 7.0* programmal, amelynek a célja az volt, hogy az első kvantumkémiai geometria-optimalás kezdeti lépéseinek számát csökkentjük. A kvantumkémiai számításokat a *Gaussian03* programmal végeztük. A metil-maleamát esetében a konformációs energiafelület gázfázisban, B3LYP/6-31+G(d) szinten térképeztük fel, úgy, hogy mind a $C_{CO,am}-C_b$, mind a $C_{CO,ész}-C_a$ kötéseket 60 fokos lépésekkel forgattuk el, a $[-180^\circ, +180^\circ]$ intervallumban. A potenciális energiafelület minimumaihoz közel eső **m1** és **m2** metil-maleamát konformereket gázfázisban, B3LYP/6-31+G(d) szinten, és metanolban IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d) szinten optimaltunk a pontos energiaminimumokba. Az **m3** és a **m4** szerkezeteket, valamint a végtermék kiindulási geometriákat, közvetlenül *MMFF94s* geometriákból kiindulva optimaltunk (utóbbiakat csak oldószerben). Ugyanezekben a szinteken kiszámítottuk a termodinamikai állapotfüggvényeket, valamint az energiaminimumokat igazoló rezgési spektrumokat. A pontos E_{int} és E_{tot} értékeket gázfázisban, valamint metanolban B3LYP/6-311++G(2df,2pd) szinten végzett számításokkal kaptuk meg. A

molekula-orbitál, és töltéseloszlás-analízist 6-31+G(d) és 6-311++G(2df,2pd) bázison egyaránt elvégeztük, utóbbit *NPA*, *CHelpG* és *MKS* módszerekkel. Az átmeneti állapotok esetében, az optimálást és a termodinamikai számításokat az ammónia és az **m1** van der Waals komplexeiből kiindulva végeztük, az átmeneti állapot igazolása az imaginárius frekvenciáknak megfelelő molekularezgések animációjának megjelenítésével történt. Az E_{int} , E_{tot} értékeket az átmeneti állapotoknál is IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd) szinten számítottuk, valamint ezeknél referenciaként kiszámítottuk az energiákat IEF-PCM/MP2(FC)/6-311++G(2df,2pd) szinten is.

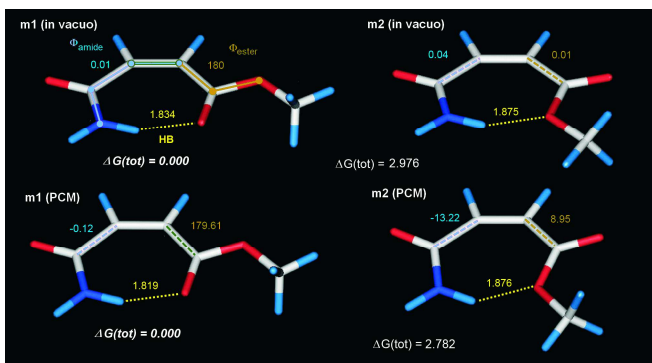
Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

A geometriákat B3LYP/6-31++G(2d,p) szinten, gázfázisban optimáltuk, és a rezgési spektrumok kiszámításával ellenőriztük. Az energiákat B3LYP/6-31++G(2d,p), HF/6-311++G(2df,2pd) és MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten számítottuk ki. A gázfázisú szabadentalpiákat ΔG_{tot} az elektron-energiák ΔE_{el} és a termális szabadentalpia-korrekciók ($T=298\text{K}$) ΔG_{298} összegeként kaptuk meg (kcal/mol). A relatív értékeket a legalacsonyabb energiájú izomerrel összevetve kaptuk meg. A töltéseloszlásokat B3LYP/6-31++G(2d,p) és MP2/6-311++G(2df,2pd) szinten, Mulliken és természetes populáció-analízissel, valamint MKS és CHelpG elektrosztatikus potenciál alapú sémákkal számítottuk ki, utóbbiak esetében a dipólmomentum kényszerfeltételként szerepelt.

Eredmények

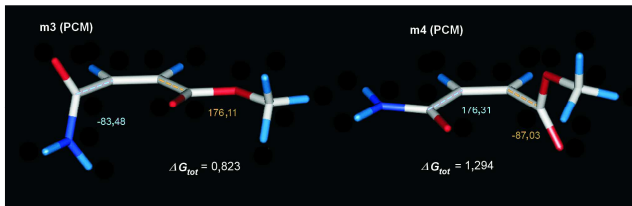
A Michael addíció régiószелеktivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

A vizsgált *Z* geometriájú C-C(H)=C(H)-C elrendeződésben (maleinsav alapvázban), jelentős tasztítás várható, ha a két karbonil oxigén, vagy az amid karbonil oxigén és az észtercsoport sp^3 oxigénje egymáshoz térben közel esnek, ami alapvetően kizárja az ilyen konformerek létezését. Másrészt viszont, az amid csoport egyik hidrogénje hidrogén-hidat tud képezni az észter csoport bármelyik oxigénjével, ami az ilyen hidrogén-hidat tartalmazó konformerek lehetőségét előrevetíti.



3. ábra A metil-maleamát síkalkatú konformereinek szerkezete (az amid és észter csoportok fő síkból történő kifordulását jellemző torziós szögek feltüntetésével) és relatív energiáik (kcal/mol)

Két olyan energiaminimumot találtunk mind gázfázisban, mind metanolban, amelyek közel planárisnak vehetők (3. ábra, 1. táblázat). A legstabilabbnak bizonyult **m1** esetében: $\Phi_{amid} \approx 0^\circ$ és $\Phi_{észter} \approx 180^\circ$.



4. ábra Az metil-maleamát $n-\pi^*$ kölcsönhatásokkal stabilizált konformereinek szerkezete és relatív energiáik (kcal/mol)

A planáris szerkezeteken kívül két olyan konformert is találtunk (**m3** és **m4**), amelyeket $n-\pi^*$ kölcsönhatások stabilizálnak (4. ábra, 1.táblázat). Ezekben a molekulapálya-koefficiens számítások alátámasztják az $n-\pi^*$ kölcsönhatások meglétét.

1. táblázat A metil-maleamát konformerek energiái metanolban (kcal/mol)

	IEF-PCM/B3LYP/6-311++G(2df,2pd)// IEF-PCM/B3LYP/6-31+G(d)					
	ΔE_{int}	ΔE_{tot}	ΔG_{drc}	ΔG_{solv}	ΔG_{298}	ΔG_{tot}
<i>m1</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>m2</i>	5.716	3.394	0.300	3.694	-0.912	2.782
<i>m3</i>	5.682	1.293	0.980	2.273	-1.450	0.823
<i>m4</i>	6.892	1.693	0.860	2.553	-1.259	1.294

A HOMO ill. HOMO-2 orbitálok nagyrészt az egyik sp^2 oxigén egyik nemkötő elektronpárjához tartoznak, és megfigyelhető az is, hogy a térbeli orientációjuk alkalmas az $n-\pi^*$ kölcsönhatások kialakításához: az oxigén magányos elektronpárja közel merőlegesen helyezkedik el a másik karbonsav-származék csoport síkjára, és annak karbonil szénatomjához közel kerül. A töltéseloszlás számítások a négy konformerre, predikciót szolgáltatnak az amin/ammónia nukleofil támadásának helyére vonatkozóan, ebből a szempontból a pozitívabb (kevésbé negatív) parciális töltések a

kedvezőek. A C_b szénatom parciális töltése kevésbé negatív a C_a szénatoméhoz viszonyítva, mindegyik módszer szerint, az **m1-m3** konformerek esetében. Csak az NPA módszer esetében van eltérés, **m4**-ben, ez a konformer azonban minor komponens az egyensúlyi elegyben.

A termékek konformerei és ezek relatív energiái

A termékeloszlás szempontjából fontos a lehetséges végtermékek konformereihez tartozó relatív energiák és szabadentalpiák ismerete.

2. táblázat A metil-maleamát és ammónia addíciós termékei domináns konformereinek energiái metanolban (kcal/mol)

	ΔE_{int}	ΔE_{tot}	ΔG_{drc}	ΔG_{solv}	ΔG_{298}	ΔG_{tot}
<i>i1</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<i>i2</i>	0,082	0,694	-0,160	0,534	-0,138	0,396
a1	4,041	0,863	0,440	1,303	-0,658	0,645
a2	3,453	1,516	0,230	1,746	-0,905	0,841

A relatív G_{tot} (2. táblázat) adhat felvilágosítást a lehetséges konformer-populáció arányokra az egyensúlyi termékegyben a Boltzmann-összefüggés alapján. Az izoaszparagin szerkezet mindkét kiemelt konformerében az energiák/szabadentalpiák kedvezőbbek, mint az aszparagin szerkezet legkedvezőbb konformerében.

Az átmeneti állapotok geometriái és energiái

A számítások alapján két átmeneti állapotot találtunk meg, ahol a C_a ill. C_b szénatomhoz köt be az ammónia nitrogénje, és egyik hidrogénje a távolabbi (C_b ill. C_a) szénatom felé közelít, egy C[⋯]N[⋯]H[⋯]C, négytagú, ciklikus szerkezetet hozva létre.

3. táblázat A Michael-addíciós reakcióban a protonvándorlási lépés átmeneti állapotainak energiái metanolban (kcal/mol)

	ΔE_{tot} (B3LYP)	ΔE_{tot} (MP2)	ΔG_{drc}	ΔG_{solv} (B3LYP)	ΔG_{solv} (MP2)	ΔG_{298}	ΔG_{tot} (B3LYP)	ΔG_{tot} (MP2)
a	4,081	4,031	1,180	5,261	5,211	-1,212	4,049	3,999
i	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Az átalakulásnak megfeleltethető imaginárius rezgés fő komponense a hidrogénnek a nitrogén és a távolabbi szén közti „liftezése”. A szerkezetek arra utalnak, hogy a direkt (metanol közreműködése nélküli), 2,3-vicinális bimolekulás mechanizmus reális lehetőségnek tekinthető. Egy olyan modellt is vizsgáltunk, amely egy metanol molekulát is tartalmaz, erre azonban nem találtuk meg az átmeneti állapotokat. Mivel az izomer termékekhez vezető átmeneti állapotok azonos reaktánsokból keletkeznek, a preferencia jellemezhető a relatív energiájukkal (3. táblázat). Az átmeneti állapotok közti energiakülönbség alapján több mint 99%-ban az izoaszparagin termék várható.

Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

Relatív energiák

A töltésmentes részecskékre az optimalizációs feltételek teljesültek, de az ikerionos részecske esetében, az elmozdulások nagy mértékűek maradtak, nagyon kicsi grádiensek mellett is. Ez utóbbinál, annak ellenére, hogy minden rezgési frekvencia pozitív volt – ezért elfogadtuk energiaminimumnak a legkisebb grádiensekkel rendelkező optimalizációs lépést – a további optimalizációs lépések során az ikerionos forma, intramolekuláris protonvándorlás révén, átalakult a töltésmentes -1 formává. Ezen részecske metastabil mivoltát a nagy

energiája is igazolja (4. táblázat), és egy 1795 cm^{-1} hullámszámú, nem imaginárius molekularezgés is megfeleltethető a protonvándorlásnak.

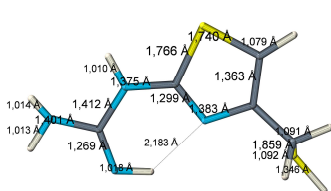
4. táblázat A különböző protonáltsági izomerek B3LYP, HF és MP2 relatív energiái (kcal/mol) és dipólmomentumuk (Debye)

B3LYP/6-31++G(2d,p)				
Részecske	ΔE_{el}	ΔG_{298}	ΔG_{tot}	dipólmomentum
ikerionos	42,71	0,29	43,00	10,5806
töltésmentes -1	12,55	-0,14	12,41	4,1184
töltésmentes -1'	8,93	-0,47	8,46	2,8571
töltésmentes -2	0	0	0	2,9101
HF/6-311++G(2df,2pd)			és MP2/6-311++G(2df,2pd)	
Részecske	ΔG_{tot} HF	ΔG_{tot} MP2	dipól- momentum (Density=MP2)	
ikerionos	51,65	40,98	10,8007	
töltésmentes -1	11,33	11,59	4,0524	
töltésmentes -1'	7,72	8,10	2,8033	
töltésmentes -2	0	0	2,6229	

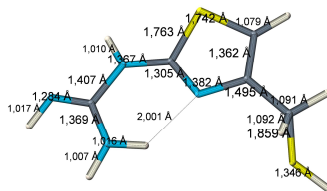
Szerkezetek

Az izomerek térszerkezeti ábráján (5. ábra) jól látható, hogy mindhárom töltésmentes részecskében a merkaptometil szerkezeti egység a tiazolgyűrű síkjára merőleges helyzetet vesz fel, ami szterikusan a legkedvezőbb, a gyűrű és a C-S kötés által definiált diéderes szögek: $79,4^\circ$ és $70,2^\circ$ ($N_5-C_4-C_{10}-S_{11}$), ezzel szemben az ikerionban a tiolát anion és a guanidínium kation közti Coulomb-

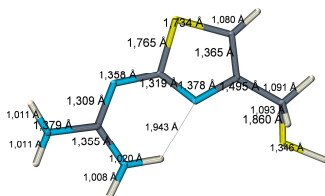
vonzás miatt ez a szög 58° . További különbség, hogy a töltésmentes formákban a tiazolgyűrű és a guanidin-csoport közel ko-planárisak: $(N_5-C_1-N_6-C_7) = 4,7^\circ$ és $0,9^\circ$, azonban ez nem áll fenn az ikerionos forma esetében, ott a diédres szög $43,8^\circ$ a tiolát anion elektrosztatikus vonzása miatt.



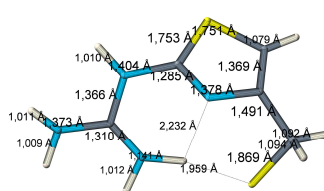
töltésmentes -1



töltésmentes -1'



töltésmentes -2



ikerionos

5. ábra N-(4-mercaptometil-tiazolil)-guanidin protonáltsági izomerjeinek térszerkezete, a kötőhosszak feltüntetésével

A merkaptometil oldallánc kedvezőtlen konformációja, és a guanidin rész ko-planaritásának megszűnése, jelentős tényezőnek tekinthető az ikerionos forma magas energiájában, és az ebből következő protonvándorlásban.

Következtetések

A Michael addíció régiószelektivitása ammónia és metil-maleamát reakciójában

A maleámsav metilészter konformáció-analízist követő szerkezet-optimálásai során kettő, alacsony energiájú, sík geometriájú konformert találtunk, amelyeket intramolekuláris hidrogén-hidak stabilizálnak, és egyéb megfontolások alapján kettő (vákumban egy), nem síkalkatú, lokális energiaminimumban lévő szerkezetet, amelyeket $n-\pi^*$ kölcsönhatások stabilizálnak. Ez utóbbiakra a kölcsönhatások meglétét a molekulapályák koeficienseinek és térbeli alakjuknak a vizsgálata alapján igazoltuk. A részleges töltéseket három különböző módszerrel kiszámolva, egyértelműen az várható, hogy a $C=C$ kettőskötésben résztvevő szénatomok közül, nukleofil támadások szempontjából az amidcsoporthoz közelebb lévő – az észtercsoport által aktivált – szénatom a kedvezményezett (izoaszparagin termék). Az ammónia Michael típusú addíciójára, a reakciótermékek és az átmeneti állapotok számított szabadentalpia-különbségei alapján, mind kinetikai, mind termodinamikai kontroll esetén szintén az izoaszparagin termék képződése a kedvezőbb. Az izoaszparagin és aszparagin termékek konformereinek Boltzmann-eloszlása alapján számított előfordulási aránya 2 : 1 ha fennáll a termodinamikai egyensúlyi helyzet. Az átmeneti állapotok közti mind a DFT mind az MP2 számításokkal kapott szabadentalpia-különbségek alapján, kinetikai kontroll esetében is dominánsan az izoaszparagin terméknek kell képződnie (több, mint 99%-ban). A kapott eredmények összhangban vannak a kísérletekkel. Nem

találtunk átmeneti állapotokat a metanol-beékelődéses, trimolekuláris mechanizmusú addícióra.

Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin bruttó semleges töltésű protonáltsági izomereinek geometriája és töltéseloszlása

Az N-(4-merkaptometil-tiazolil)-guanidin különböző protonáltsági izomereinek geometriájára és töltéseloszlásukra végzett ab initio/DFT számításaink alapján, az irodalmi forrásokkal egybevetően, legstabilabb izomernek az tekinthető, amelyben a tiazol gyűrűhöz kapcsolódó guanidin-nitrogén és a guanidin központi szénatomja közt kettős kötés van, így a két végálló nitrogén -NH₂ formában van jelen. Ezen kívül mindegyik izomerben megtalálható az irodalomban leírt, guanidino csoport és a tiazol nitrogén közti intramolekuláris hidrogén-híd, a töltésmentes formákban a jelenléte egyértelműen domináns, az ikerionos formában a kationos guanidin részre a merkaptometil oldallánc anionos, deprotonált formájának elektrosztatikus vonzásából eredő deformálódás miatt némileg lazább, de nem bomlik fel teljesen. Ez utóbbi izomer azonban az energiák alapján messzemenően nem életképes, valamint a famotidinben ilyen forma a tiolcsoport éteresítése miatt nem fordulhat elő. A hidrogén-híd jelenléte egyértelművé teszi, hogy a tiazol nitrogén protonálódása nem preferált. A töltések eloszlására a tiazol gyűrűre némileg eltérő eredményt szolgáltatnak a különböző számítási szintek és módszerek, de ez a hidrogén-hídban részt vevő N₅ nitrogént nem érinti szignifikánsan, a guanidin oldalláncra vonatkozóan pedig egybevető eredményeket hoznak ki az egyes izomereken belül.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés alapját képező publikációk

[1] Rácz Á, Váradi A, Mazák K, Kökösi J, Noszál B (2013) Synthetic and quantum chemical study on the regioselective addition of amines to methyl maleamate. *J Mol Model*, 19(9): 3683-3694. **IF:1,984**

[2] Marosi A, Szalay Z, Béni Sz, Szakács Z, Gáti T, Rácz Á, Noszál B, Demeter A (2012) Solution-state NMR spectroscopy of famotidine revisited: spectral assignment, protonation sites, and their structural consequences. *Anal Bioanal Chem*, 402(4) : 1653-1666. **IF:3,659**

Egyéb publikációk

[1] Bagyi I, Balogh B, Czajlik A, Éliás O, Gáspári Z, Gergely V, Hudáky I, Hudáky P, Kalászi A, Károlyházy L, Keserü K, Kiss R, Krajsovsky G, Lang B, Nagy T, Rácz Á, Szentesi A, Tábi T, Tapolcsányi P, Vaik J, Koo JCP, Chass GA, Farkas Ö, Perczel A, Matyus P (2003) Generation and analysis of the conformational potential energy surfaces of N-acetyl-N-methyl-L-alanine-N'-methylamide. An exploratory ab initio study. *J Mol Struct-THEOCHEM*, 625: 121-136. **IF:1,027**

[2] Nagy PI, Kökösi J, Gergely A, Rácz Á (2003) Theoretical conformational analysis for codeinone-6-oximes in gas phase and in solution. *J Phys Chem A*, 107(39):7861-7868. **IF:2,792**

[3] Boros M, Vámos J, Kökösi J, Szókán Gy, Rácz Á, Noszál B (2003) Amidcsoport szelektív kialakítása dikarbonsavakban. *Acta Pharm Hung*, 73(1): 51-59.

- [4] Mazák K, Vámos J, Nemes A, Rácz Á, Noszál B (2003) Lipophilicity of vinpocetine and related compounds characterized by reversed-phase thin-layer chromatography. *J Chromatogr A*, 996:195-203. **IF:2,922**
- [5] Noszál B, Kraszni M, Rácz Á: Histamine Biology: Histamine: Fundamentals of Biological Chemistry. In: Falus A, Grosman N, Darvas Zs (szerk.) Histamine: Biology and medical aspects Budapest: Karger, 2004.:15-28.
- [6] Noszál B, Kraszni M, Rácz Á, Szókán Gy (2005) Dopping a sportban az analitikai kémia szemszögéből. *Magy Kem Foly*, 111(3): 124-128.
- [7] Kiss R, Noszál B, Rácz Á, Falus A, Erős D, Keserű GM (2008) Binding mode analysis and enrichment studies on homology models of the human histamine H4 receptor. *Eur J Med Chem*, 43(5): 1059-1070. **IF:2,882**
- [8] Bohus E, Rácz Á, Noszál B, Coen M, Beckonert O, Keun HC, Ebbels TMD, Cantor G H, Wijsman JA, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK (2009) Metabonomic investigations into the global biochemical sequelae of exposure to the pancreatic toxin 1-cyano-2-hydroxy-3-butene in the rat. *Magn Reson Chem*, 47(SUPPL. 1):S26-S35. **IF:1,612**
- [9] Mazák K, Hosztafi S, Rácz Á, Noszál B (2009) Structural and physicochemical profiling of morphine and related compounds of therapeutic interest. *MRMC*, 9(8): 984-995. **IF:2,971**
- [10] Sohajda T, Béni S, Varga E, Iványi R, Rácz Á, Sente L, Noszál B (2009) Characterization of aspartame-cyclodextrin complexation. *J Pharmaceut Biomed*, 50 (5):737-745. **IF:2,453**

- [11] Bubenýák M, Takács M, Blazics B, Rácz Á, Noszál B, Püski L, Kökösi J, Hermecz I (2010) Synthesis of bioisosteric 5-sulfarutaecarpine derivatives. *ARKIVOC*, 2010(xi) : 291-302. **IF:1,096**
- [12] Kökösi J, Váradi A, Bubenýák M, Rácz Á, Takács M, Horváth P, Noszál B, Szász Gy, Hermecz I (2011) Bioisosteric alkaloid hybrids synthesis: Bruckner-termi előadások. *Magy Kem Lapja*, 66 : 263-264.
- [13] Balogh R, Rácz Á, Béni Sz (2012) Az anyatej oligoszacharidok szerkezete, vizsgáló módszerei és biológiai szerepe. *Gyógyszerészet*, 56 (1) : 18-23.
- [14] Tóth G, Mohácsi R, Rácz Á, Rusu A, Horváth P, Szenté L, Béni Sz, Noszál B (2013) Equilibrium and structural characterization of ofloxacin–cyclodextrin complexation. *J Incl Phenom Macro*, 77(1-4):291-300 **IF:1,399**
- [15] Tóth G, Baska F, Schretner A, Rácz Á, Noszál B (2013) Site-specific basicities regulate molecular recognition in receptor binding: in silico docking of thyroid hormones. *Eur Biophys J*, 42(9) : 721-730. **IF:2,274**
- [16] Rácz Á, Béni Sz (2013) Véralvadásra ható szerek I. rész. *Gyógyszerészet*, 57(10):591-601.
- [17] Rácz Á, Béni Sz (2013) Véralvadásra ható szerek II. rész. *Gyógyszerészet*, 57(12): 707-719.

Poszterek, előadások

[1] Rácz Á., Józán M and Noszál B, Quantum Chemical Parameters of Glutamic Acid Rotamer Population, EUFEPS 2000 (The 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences) Budapest, 2000. szeptember 16-19.

[2] Rácz Á. A glutaminsav különböző protonáltsági és rotációs állapotainak geometria-optimalása és kvantumkémiai paramétereik meghatározása, V. Clauder Ottó Emlékverseny Budapest, 2000. szeptember 21-23.

[3] Rácz Á., Józán M, Noszál B

A glutaminsav különböző protonáltsági állapotainak konformációanalízise MMFF94s és PM3/AM1 számításokkal
Ph.D. Tudományos Napok 2001. Budapest, 2001. február 21-22.

[4] Rácz Á., Kraszni M, Noszál B

Szerkezeti azonosságok és eltérések a hisztamin, valamint H1 és H2 antagonisták között Új eredmények a hisztamin kutatásokban - Tudományos konferencia, Budapest, 2001. április 9.

[5] Rácz Á., Józán M, Noszál B

Hisztaminreceptorok agonistáinak in silico konformációanalízise MMFF94s molekulamechanikai módszerrel VII. Korányi Frigyes Tudományos Fórum Budapest, 2002. április.

[6] Rácz Á., Józán M, Noszál B, Hisztaminreceptor agonisták in silico konformációanalízise, Ph.D. Tudományos Napok 2002. Budapest, 2002. június 7-8.

[7] Rácz Á., Józán M, Noszál B

Hisztaminreceptor agonisták in silico konformációanalízise VI. Clauder Ottó Emlékverseny Budapest, 2002. szept. 26-28.

- [8] Rácz Á., Józán M, Noszál B
Hisztamin analógok konformációinak in silico összehasonlítása
Ph.D. Tudományos Napok 2003. Budapest, 2003.ápr. 10-11.
- [9] Rácz Á., Józán M, Noszál B Hisztamin analógok
konformációinak in silico összehasonlítása Congressus
Pharmaceuticus Hungaricus XII. Budapest, 2003.máj. 8-10.
- [10] Rácz Á., Józán M, Noszál B A (Z)-3-karbamoil-akrilsav-
metilészter ab initio konformáció és töltéseloszlás analízise VII.
Clauder Ottó Emlékverseny Visegrád, 2004. okt. 14-15.
- [11] Rácz Á., Józán M and Noszál B
DFT studies of (Z)-3-carbamoil-acrylic acid methyl ester:
conformational properties and charge distributions II. PhD Joint
Meeting on Biomedical Sciences, Semmelweis University -
University Milan Budapest, 2005.nov. 6-7.
- [12] Rácz Á., Józán M, Noszál B A (Z)-3-karbamoil-akrilsav-
metilészter konformáció és töltéseloszlás analízise Congressus
Pharmaceuticus Hungaricus XIII. Budapest, 2006. máj. 25-27.
- [13] Rácz Á., Józán M and Noszál B
B3LYP studies on maleamic acid methyl ester: conformational
properties and charge distributions 1st European Chemistry
Congress. Budapest, 2006. aug. 27-31.