

Somsák László

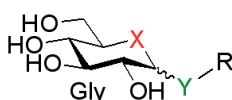
DE TTK Szerves Kémiai Tanszék

Glikomimetikumok kutatása a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén*

Bevezetés és kitekintés

Az utóbbi két-három évtizedben a szénhidrátok univerzális szerepe a biológiai jelenségek túlnyomó többségében tudományos köz helylyé vált [1, 2]. A korábbi ismeretekkel együtt ezeket az információkat a következőképpen foglaltuk össze [3]: „A szénhidrátok, közna-pi nevükön a cukrok és származékaik a szó legszorosabb értelmében körülöttünk és bennünk vannak. A szénhidrátok (szacharidok, glikánok) teszik ki a környezetünkben lévő és a bolygó szinte minden pontján folyamatosan vagy ciklikusan termelődő szervesanyag-tömeg, a biomassa túlnyomó ré-

1. ábra. A glikozidos kötés (A); néhány lehetséges cukoralapú (B) és egyéb, a glikozidos oxigén helyettesítésével származtatható (C) glikomimetikum



	X	Y	
A	O	O	O-glikozid
B	O	C	C-glikozid
	O	N	N-glikozid
	O	S	S-glikozid
	C	O vagy C	karbacukor
	N	H vagy C	iminocukor
	S	O	tiocukor
C	P	O	foszfocukor
		Gly-Y-R	
	Gly-S-S-R		
	Gly-S-Se-R		
	Gly-SO ₂ -N-R		
	Gly-N-(C=O)-N-R		

szét; mindennapi étkezéseink fő komponensei mind emészthető és ezáltal tápláló anyagok, mind emészthetetlen, de egészségünk fenntartásához elengedhetetlen élelmi rostok formájában; alkotórészei valamennyi élő sejtnek, építőkövei a legfontosabb biomolekuláknak, és résztvevői a komplex sejtorganelumok kialakulásának; jelen vannak minden élő szervezetben vázanyagként és/vagy (tartalék)tápanyagként; szerepet játszanak minden alapvető biológiai folyamatban a megtermékenyítéstől kezdve a szövetszerkezet és az immunválasz kialakulásán át az apoptózisig; általános jelzőmolekulákként szolgálnak, melyek szövet- és sejtspecifikus felismerési kölcsönhatásokban mutatják be az adott sejt jellegét, korát és állapotát; elengedhetetlen összetevői a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazott számos gyógyszer és vakcina hatóanyagának, és vezérszerkezetek a gyógyszerfejlesztésben; feldolgozva és átalakítva megoldásokat kínálnak anyagtudományi problémákra, a megújuló nyersanyagbázisra épülő energia-előállításra és vegyipari termelésre.”

A glikánok minden sejtben és sejt felszínén jelen vannak, és szerepük valamennyi ismert életformában nélkülözhetetlen [2]. A szénhidrát tudomány egyik mai fókuszusa a glikokonjugátumok (glikoproteinek és glikolipidek) biológiai szerepének megértése, az ebben központi szerepet játszó szacharid-fehérje kölcsönhatások feltérképezése, a „szénhidrátkód”-nak, azaz a biológia harmadik nyelvének a megfejtése, és ezen ismeretek alkalmazása pl. orvosbiológiai területeken és a gyógyszerfejlesztésben. Erről részletes áttekintést adtunk több magyar nyelvű írásban [4–8], illetve friss összefoglalók is elérhetők [9, 10].

A szintetikus szénhidrátkémia számára a fentiekből számos feladat vezethető le. Egyrészt kémiai módszerek szükségesek a bio-

lógiai forrásból igen korlátozottan nyerhető természetes glikánok előállítására. E molekula komplexitása, a glikozidok kémiai szintézisének nehézségei (pl. a változó gyűrűméret, a komplikált védőcsoport-stratégiák szükségessége, a glikozidos kötések stereoselektív kialakítása) következtében a természetes szénhidrátok tisztán kémiai eszközökkel történő előállítása még ma is komoly kihívás [11]. A biológiai vizsgálatok további akadálya a glikozidos kötések (1.A ábra) savas és enzimés hidrolízissel szembeni érzékenysége, míg a gyógyszerként történő alkalmazásokat a kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonságok is hátráltatják.

A szintetikus szénhidrátkémia másik nagy feladatcsoportja a fenti hátrányok kiküszöbölése glikomimetikumok (a természetes glikánok szerkezetét és/vagy biológiai hatásait

1. táblázat. A phlorizin és a Magyarországon forgalomban lévő gliflozinok

Phlorizin
Dapagliflozin (engedélyezés: 2013) kereskedelmi név: Forxiga®
Empagliflozin (engedélyezés: 2014) kereskedelmi név: Jardiance®

* A közlemény az MTA Kémiai Tudományok Osztálya felolvasóülésén, 2018. június 19-én elhangzott előadás szerkesztett és módosított változata.



utánzó vegyületek) [12] előállításával. Ezek szénhidrát-alapú változataira mutat néhány példát az **1.B ábra**, míg az **1.C** azt illusztrálja, hogy akár többatomos molekularészletek is beépíthetők. Az ilyen molekulák gyakran egyszerűbben szintetizálhatók, ellenállóak a hidrolízissel és a metabolikus folyamatokkal szemben, sokféle származék képzését tehetik lehetővé, így glikobiológiai eszközökként, valamint a gyógyszertervezés vezszerkezeteiként alkalmazhatók.

A glikomimetikumok egyik kiemelt csoportja a glikoenzimek (különösen a glikozil transzferázok és glikozid hidrolázok) működését módosítja, leggyakrabban gátolja.

Glikomimetikumokat és glikoenzim-inhibitorokat már ma is számos indikáció esetén használnak a klinikai gyakorlatban például véralavadás-gátlásra, osteoarthritis, epilepszia, Gaucher-betegség, influenzás fertőzések, illetve a diabétesz kezelésére [13]. A legújabb áttörés a cukorbetegség esetén alkalmazható, a vesében található nátriumfüggő glükóz kotranszporterek (sodium-dependent glucose cotransporter, SGLT) 2-es típusának gátlásával cukorvizelést kiváltó vércukorszint-csökkentő készítmények, a gliflozinok megjelenése [14–16]. Ezek kifejlesztéséhez a vese glükóztanszportjának gátlószere, a régóta ismert phlorizin [17] (**1. táblázat**) szolgált vezérmolekulaként. Egyebek

között megoldották a glikozidos kötés helyettesítését C-glikozil-szerkezetekkel, illetve az egyéb SGLT-típusokkal szembeni szelektivitás problémáját is. Az utóbbi öt évben 7 originális készítményt engedélyeztek, a Forxiga® és a Jardiance® Magyarországon is forgalomba került (**1. táblázat**).

Glikoenzim-inhibitorok tervezése és szintézise

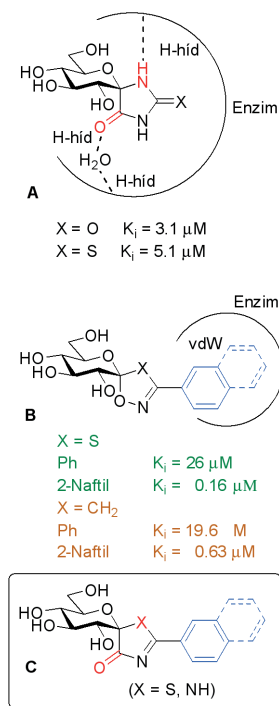
A Debreceni Egyetem Kémiai Intézetének Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportjában glikoenzimek gátlószereinek tervezésével és előállításával, valamint – együttműködések keretében – ezek enzimkinetikai és az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiai vizsgálatával, szerkezet-hatás összefüggések számításos kémiai módszerekkel történő felállításával, illetve a fiziológiai hatások tanulmányozásával foglalkozunk. A megcélzott enzimek glikozid-hidrolázok [18, 19] (közöttük az O-GlcNAc-hidroláz (OGA), az általános – a fehérjék foszforilációjával komplementer – O-GlcNAc jelölés egyik szabályozó enzimjével [20]), illetve a glikogén-foszforilázok. Jelen cikkben a glikogén foszforilázok inhibitorainak fejlesztésében az elmúlt évtizedben elért eredményekre térünk ki részletesen.

A glikogén foszforiláz glükózanalóg gátlói

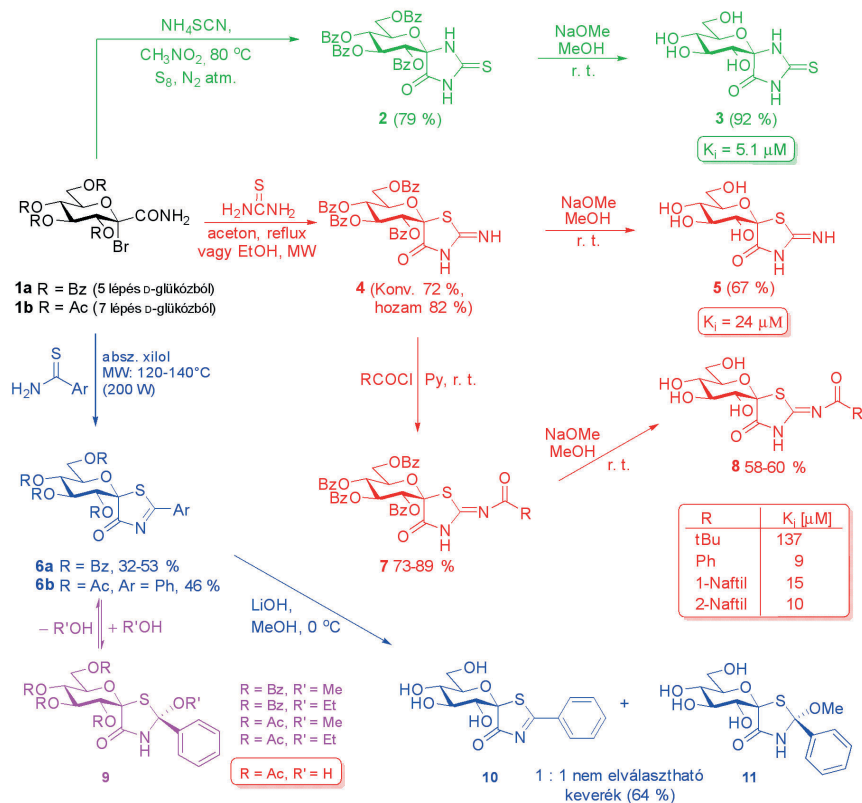
A glikogén foszforiláz (GP) az agyban, izmokban és a májban kissé eltérő izoformákban található meg [21]. A máj-enzim a tároló poliszacharid, a glikogén lebontásának sebesség-meghatározója, ezért közvetlen hatása van a vércukorszintre. Így a máj GP-gátlása a vércukorszint csökkenésével jár, és az enzim validált gyógyszercélpont a 2-es típusú cukorbetegség új gyógymódjainak keresésében [22–24]. A GP működése és szerkezete biokémiai és kristallográfiai vizsgálatok alapján jól ismert [25]. A GP hét kötőhelyét azonosították, közülük a katalitikus hely vizsgálata a leggyakoribb ún. glükózanalóg inhibitorokkal [14, 26–29]. A mi munkánk is ehhez a területhez kapcsolódik, jóllehet más kötőhelyek, pl. az alloszterikus hely gátlására is készítettünk nem cukor típusú vegyületeket [30, 31]. A GP gátlószerei az anti-diabetikus potenciálon [32–34] túl pl. kardiovaszkuláris rendellenességek, szív-aritmiák [35, 36], szívizom- és agyi iszkémiák [37, 38], daganatnövekedés [39–44] befolyásolására is felhasználhatók lehetnek.

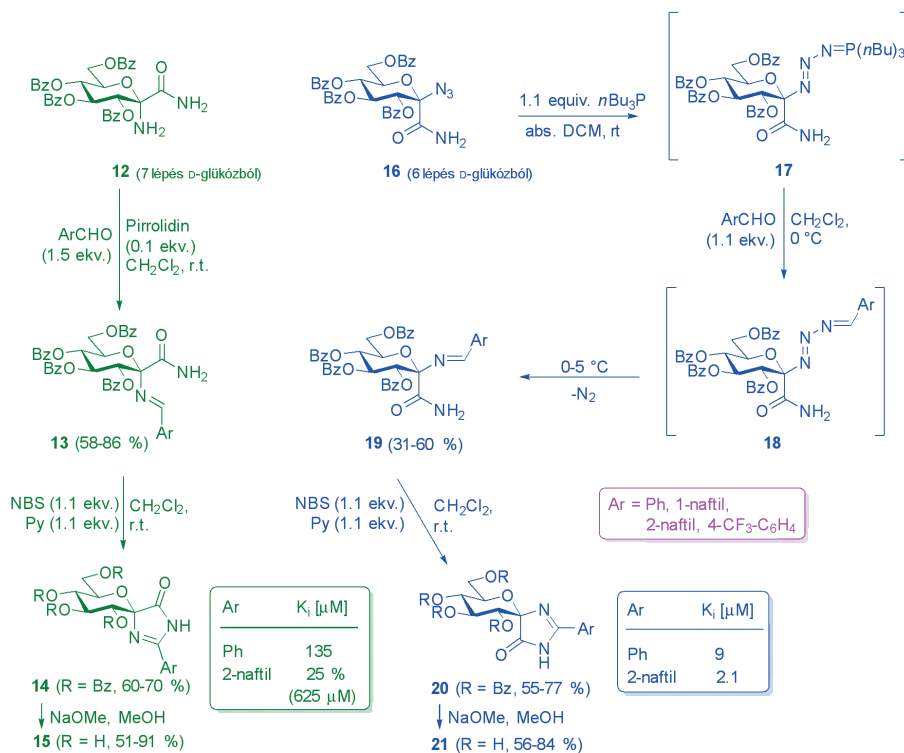
A GP legjobb glükózanalóg gátlószerei – melyeknél az enzim-inhibitor komplex diszociációs állandója, az inhibitorállandó (K_i) a szubmikromólos tartományba esik – há-

2. ábra. Meghatározó kölcsönhatások glikopiranozilidén-spiro-hidantoinok (**A**), -spiro-oxatiazolok és -izoxazolinok (**B**) kötődésekor a nyúl-vázizom glikogén foszforiláz b enzimhez; új célvegyületek (**C**)



3. ábra. Glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoinok (**3**), -imino-tiazolidinonok (**5**, **8**) és -tiazolinonok (**6**) szintézisének kulcslépései és a vegyületek aktivitása RMGPb enzimmel szemben

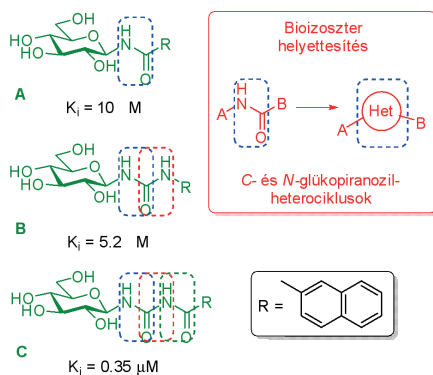




4. ábra. Szintézisutak kulcslépései glükopiranozilidén-spiro-imidazol-inonok előállítására és a leghatásosabb RMGPb inhibitorok gátlási állandói

rom vegyületcsoportba sorolhatók: glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok, *N*-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok és *C*-glükopiranozil-heterociklusok. Mindhárom vegyületosztályban a leghatásosabb származékok előállítása csoportunkban történt, erről több összefoglalóban is beszámoltunk [15, 27, 28]. Ebben a cikkben az anomer spirociklusokkal és a *C*-glükopiranozil származékokkal kapcsolatos legújabb eredményeinket foglaljuk össze.

5. ábra. *N*-Acil-β-D-glükopiranozilamin (A), *N*-szubsztituált-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamid (B) és *N*-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamid (C) típusú glikogén foszforiláz inhibitorok (K_i RMGPb-vel szemben) mint bioizoszter helyettesítések alapvegyületei



Új anomer spirociklusok tervezése és előállítása

A GP első, alacsony mikromólos gátlói a glükopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok [45–47] voltak (2.A ábra). A 3 thiohidantoinhoz az 1a ulozilbromid onamidból jó hozamú, kizárólagos sztereoselektivitású reakcióban kapott 2 köztiterméken át jutottunk el (3. ábra). Az enzim-(tio)hidantoin komplexek röntgenkristallográfiai vizsgálatával megállapították, hogy a kötődésben a β-helyzetű NH- és az α-irányú C=O-csoportok hidrogénkötésekben való részvétele kulcsszerepet játszik [48]. A 2.B ábrán látható spirooxatiazolok [49, 50] és -izoxazolinok [51] egy nagyságrenddel erősebben kötődnek az enzimhez, ami a H-kötések hiányában a nagyméretű aromás szubsztituensek és az enzim ún. β-csatornája közötti van der Waals-kölcsönhatásoknak tulajdonítható. E szerkezeti sajtságok egy molekulában való egyesítésére határoztuk el az 1.C ábrán bemutatott, aril-szubsztituált spiro-tiazolinonok és -imidazolinonok előállítását.

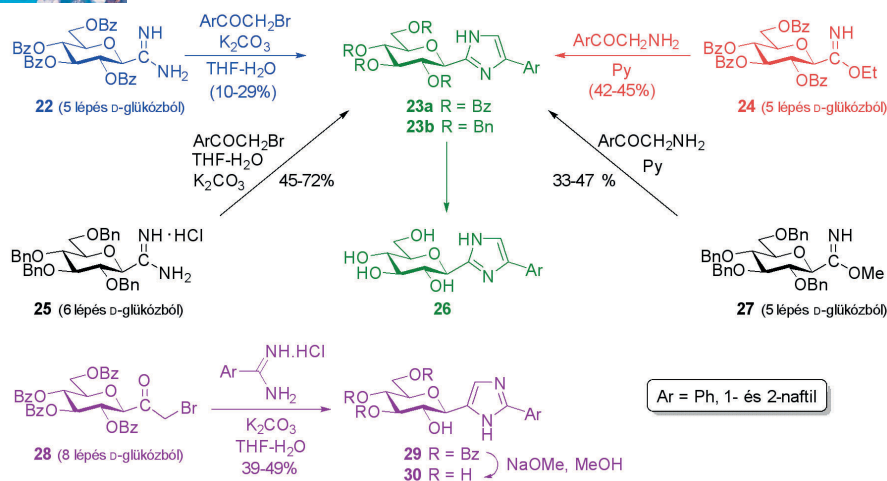
Az 1a-ból tiokarbamidokkal 4 spiro-származékot kaptunk (3. ábra), melynek iminocsoportja szelektíven acilezhető volt a 7 vegyületeket eredményezve. A védőcsoportok szokásos eltávolítása az 5 és 8 tesztvegyületekhez vezetett, de ezek nem bizonyultak hatásosabbnak a 3 thiohidantoinnál [52]. Ennek oka a nagyméretű oldalláncok távolab-

bi elhelyezkedésében kereshető, aminek következtében a β-csatornát felépítő fehérjeszerkezet torzulása következik be, amint azt a röntgenkristallográfiai vizsgálatok igazolták is. Tioamidokkal 1a a várt 6a spiro-tiazolinonokat adta, azonban a benzoil-védőcsoportok eltávolításakor 10 mellett a 11 MeOH-addíciós termék is képződött, melyek elválasztása sikertelen volt. A védőcsoport-eltávolítás az acetilezett 6b-ből sem volt sikeres. Az alkoholaddíció a 6 származékokkal reverzibilisen a 9 vegyületeket adta. Az addíció vízzel is megtörtént, ami a vegyületek enzimkinetikai vizsgálatát megkönnyítette [53].

A spiro-imidazolinonokat a 4. ábrán összefoglalt reakcióutakon állítottuk elő. Bár irodalmi tapasztalatok szerint α-amino-karbamidok reakciója aldehidekkel a köztitermék spontán ciklizációjával imidazolidinonokat szolgáltat, a 12 ulozilamin onamid és aldehidek aminokatalizált átalakítása megállt a 13 Schiff-bázisoknál. Az epimer 19 vegyületekhez a 16 ulozilazid onamidokból foszfinnal és aldehiddel Staudinger-körülmények között jutottunk el. A 17 köztitermék a 18 intermediereken át alacsony hőmérsékleten, lassú reakcióban alakult át a 19 célvegyületekké. A 13 és 19 iminek gyűrűzárása sem savas, sem bázisos körülmények között nem történt meg, ezért NBS és piridin jelenlétében egy új, oxidatív gyűrűzárást alkalmaztunk a 14 és 20 spiro-vegyületek előállítására. A védőcsoportok lehasításával kapott tesztvegyületek közül a 15 származékok gyenge gátlást mutattak, míg a 20 spiro-epimerek legjobbika alacsony mikromólos gátlónak bizonyult [54]. Eszerint ezek a vegyületek nem erősebb gátlók a korábbi spiro-származékoknál. A várakozásoktól elmaradó hatás az előzetes röntgenkristallográfiai eredmények alapján azzal magyarázható, hogy az enzimhez kötött formájában a 20 vegyület kedvezőtlen orientációban tartalmazza a 2-naftil-csoportot, ami a gátlás gyengüléséhez vezet. Ennek a jelenségnek a részletes vizsgálata jelenleg is folyik.

C-Glükopiranozil-heterociklusok tervezése és előállítása

Az *N*-acil-β-D-glükopiranozilaminok és az *N*-szubsztituált-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok (5. ábra, A–C) szintén igen hatásos inhibitorai a GP enzimnek, az acil-karbamidok (5.C ábra) szubmikromólos gátlók [27, 28]. Ezekben a vegyületekben az amid egységeket bioizoszter, öttagú heterogyűrűkkel helyettesítettük, ami számos *C*- és *N*-glükopiranozil-heterociklus előállításá-



6. ábra. C-Glükopiranozil-imidazolak előállítása

hoz vezetett. Az ábrán jelölt valamennyi helyettesítés-típusban készítettünk származékokat (heterociklusok: pirrol [55], pirazol [56], imidazol [55–59], izoxazol [56], tiazol [56], 1,2,3- [59–62] és 1,2,4-triazolok [63–72], 1,2,4- [73] és 1,3,4-oxadiazolok [74–76], tetrazol [59, 74, 77]), e helyen azonban csak a korábban alig ismert C-glikopiranozil-imidazolok és C-glikopiranozil-1,2,4-triazolok szintézisére térünk ki.

A C-glikopiranozil-imidazolok egyetlen képviselője, a 2-β-D-glükopiranozil-imidazol [78] volt ismert munkánk kezdetekor. A számunkra szükséges 2-glikozil-4(5)-szubsztituált-imidazolokat (23) először a 22 amidin és α-bróm-ketonok ciklokondenzációjával

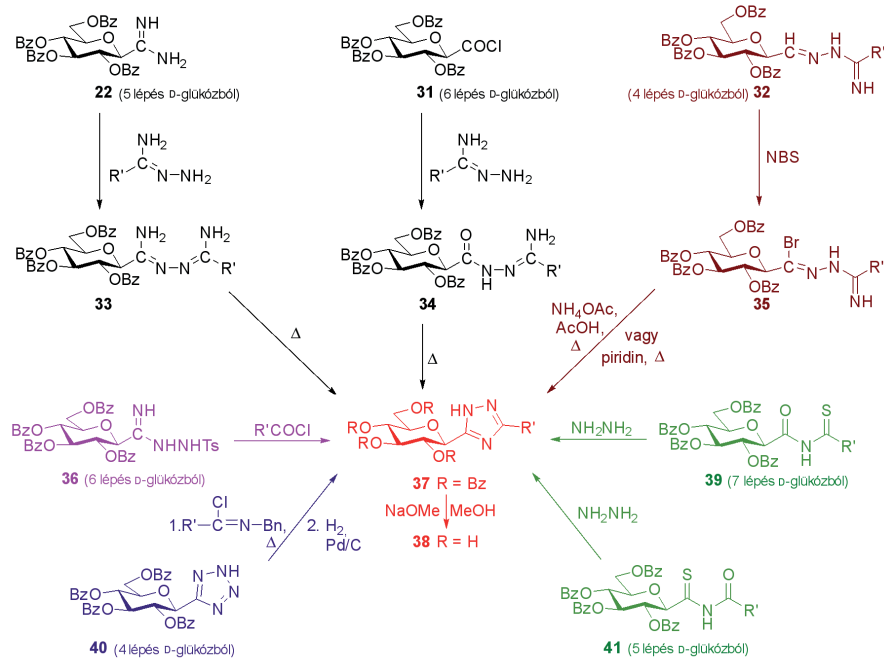
2. táblázat. C- és N-Glükopiranozil-heterociklusok gátló hatása nyúlvázizom GPb-vel szemben (K_i [μM])

	n. g.* n. g.*		Glc =	
	n. g.* n. g.*		R =	
	400			
	n. g.*		n. g. = nem gátol *625 μM koncentrációban	
	0.28 0.031		37 5.4	
	310 158		326 23	
	7 0.41		n. g.* n. g.	
	64 2.4		10 %* 38	
	n. g.*		n. g.*	

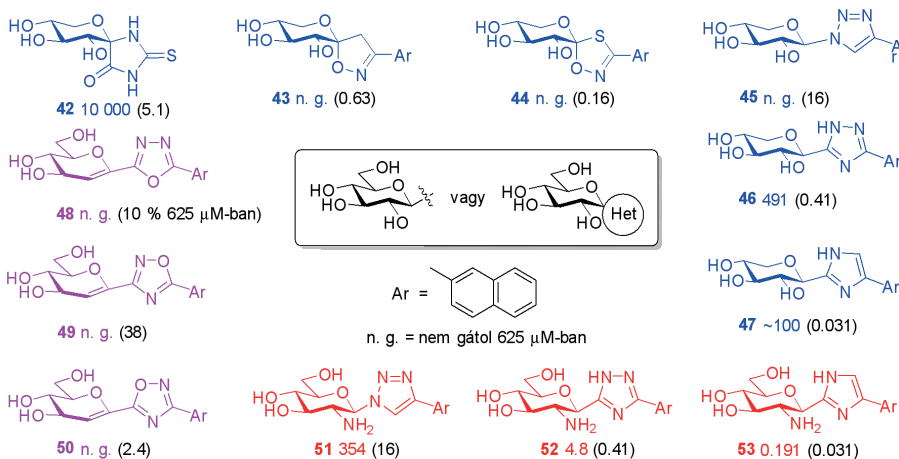
kaptuk meg [56] (6. ábra). A 23a hozamain javítottunk a 24 imidát és α-amino-ketonok reakciójával [58]. A 27 benzilezett imidát hasonló hozammal adta 23b-t, míg a legjobb kitermeléseket a 25 amidin reakciójában értük el [58]. A védőcsoportok eltávolítása 23a-ból Zemplén-körülmények között, illetve 23b-ből katalitikus hidrogenolízissel szolgáltatva a 26 célvegyületeket. A regioizomer 29-et a 28 α-bróm-ketonból készítettük, majd a Zemplén-féle átészterezéssel jutottunk a kívánt 30 imidazolhoz [79].

A C-glikopiranozil-1,2,4-triazolok néhány triszubsztituált származéka volt ismert az irodalomban [80, 81], azonban az eljárás reprodukciója sikertelen volt laboratóriumunkban. A szükséges 5-β-D-glükopiranozil-3-szubsztituált-1,2,4-triazolok (37→38) előállítására több módszert dolgoztunk ki (7. ábra): a 22 amidinból és a 31 savkloridból amidrazonokkal kapott 33, illetve 34 köztitermékek termikus gyűrűzárása [64], a 36 tozil-amidrazon átalakítása savkloridokkal [63], végül a 39 és 41 acil-tioamidok reakciója hidrazinnal [69] szolgáltatva a 37 célvegyületeket. További, az 1,2,4-triazolok kémiájában is új gyűrűzárás a 32 imidoilhidrazonok brómozásával nyert 35 köztitermékek bázisos ciklizációja [67]. A 40 tetrazol gyűrűtranszformációja egy köztes, N-jén védett 1,2,4-triazolon keresztül szintén a 37 célvegyületekhez vezetett [65]. Kiemelendő, hogy a 39–41 prekursorok átalakításai a triszubsztituált C-glikopiranozil-1,2,4-triazolok valamennyi regioizomerjének előállítását is lehetővé teszik. Figyelembe véve az általánosan alkalmazható szénhidrát-prekursorok, valamint a szükséges reakciópartnerek/reagensok előállításának munkaigényét/hozzáférhetőségét a 32→35→37 és a 40→37 reakcióutak a legelőnyösebbek. A triazol R szubsztituense is befolyásolja a reakciók lefutását, így volt olyan származék, amelyet csak egyetlenegy úton sikerült előállítani [71].

A C- és N-glükopiranozil-heterociklusok RMGPb enzimmel szemben mutatott gátlási sajátosságait a 2. táblázatban foglaltuk össze. A szerkezet-hatás összefüggésekből kiemeljük, hogy a leghatékonyabb inhibitoroknak az V imidazolok és a X 1,2,4-triazolok bizonyultak (előbbi a GP glükózanalóg inhibitorai között abszolút értelemben is a legjobb). Minden esetben a 2-naftil-csoport jelenléte előnyösebb volt a fenilhez viszonyítva, ami a röntgenkristallográfiai adatok alapján a nagyobb méretű és megfelelő orientációjú aromás rész és az enzim β-csatornája közötti kiterjedtebb, elsősorban van der Waals-kölcsönhatásoknak tulajdonítható. A cukorrészt és az aromás csoportot össz-



7. ábra. C-Glükopiranozil-1,2,4-triazolok előállítására kidolgozott szintézisek kulcsreakciói



8. ábra. A cukorrész módosításának hatása különböző glikogén foszforiláz inhibitorok esetén (K_i [μ M]), a zárójelben a megfelelő glükózszármazék inhibitorállandói)

szekapcsoló heterogyrú szerkezete és a szubsztituensek elhelyezkedése alapvetően befolyásolja a gátló hatást, vö. pl. V–VII, XI–XII vagy XIII–XV adatait. E tapasztalatok megértésén és magyarázatán szerkezeti biológus és számítási kémikus kollégáinkkal jelenleg is dolgozunk.

A cukorrész módosításainak hatása a gátlásra

A legjobb inhibitorokból kiindulva időről időre megvizsgáltuk, hogy a cukorrész változtatásai hogyan befolyásolják a gátló hatást (8. ábra). Az egyik legegyszerűbb módosítás a hidroximetil-oldallánc formális elhagyása, azaz a megfelelő xilózszármazékok előállítása. A 42 [47], 43 és 44 [82] spi-

rociklusok, illetve a 45 N-glikozil-1,2,3-triazolok [82] esetén a glükóz \rightarrow xilóz váltás a gátló hatás elvesztését okozta. A glükóz-sorban a leghatékonyabb gátlónak bizonyult 46 1,2,4-triazolok és 47 imidazolok esetében már csak mintegy 3 nagyságrendnyi gyengülést figyeltünk meg [82], ami az aglikon és az enzim közötti igen erős kapcsolatra utal. Kettős kötés bevitelle a cukorrészbe a 48–50 glükálszármazékok előállításával ismét hatástalan vegyületeket adott [83]. A 2-OH-csoport cseréje az izoszter NH₂-re okozta a legkisebb visszaesést a gátlásban, ami az 51–53 glükózamin-származékoknál rendre ~22, ~12 és ~6 faktossal jellemezhető [84]. Ez utóbbi vegyületek a GP első, módosított cukorrészt tartalmazó, alacsony mikromólos, illetve nanomólos gátlói, ami az esetle-

ges alkalmazásoknál a szelektivitás szempontjából jelenthet előnyt.

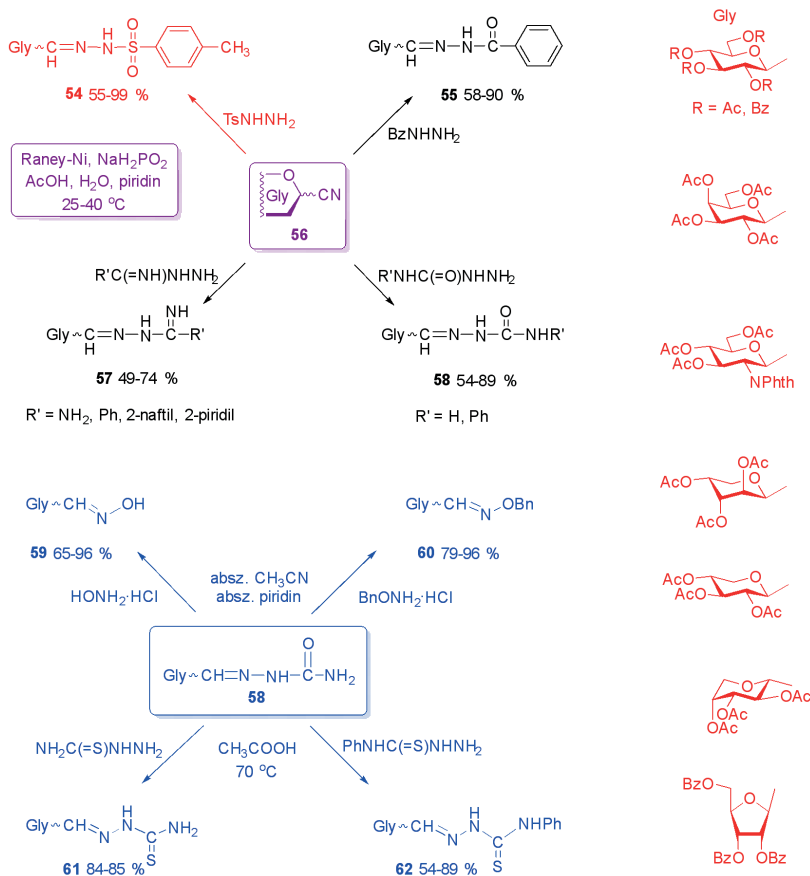
Biológiai vizsgálatok a GP-inhibitorokkal

A glükózanalóg GP-inhibitorok több biológiai vizsgálatára is sor került. A 3 spiro-tiohidantoin intravénás adagolása Zucker diabéteszes patkányokba a vércukorszint mérésénél túl csökkentette a májban a GP-aktivitást és a glikogén szintézis aktiválása indukciós periódus nélkül következett be [85]. Patkányokban streptozotocinnal kiváltott diabéteszes állapot esetén 3 adagolása megnövelte a plazma inzulinszintjét, és helyreállította a teljes test inzulin-érkenységet [86]. Egy spiro-izoxazolin GP-inhibitor (2.B ábra, X = CH₂) egyszeri adagja (30 mg/testtömeg kg) Zucker-patkányokban akut és szubkrónikus körülmények között 1/3-ával csökkentette a máj glikóstermelését, ami már terápiás alkalmazásokra is releváns lehet [87]. A 3 tiohidantoin és több N-acil-N'- β -D-glükopiranozil-karbamid típusú gátló (5.C ábra) egerekben javította a glükóz-toleranciát normoglikémiás és diabéteszes körülmények között, valamint változásokat okozott a máj metabolizmusban (pl. az oxigénfogyasztás és az mTORC2-szintek növekedése) [88]. Egy N-acil-N'- β -D-glükopiranozil-karbamid egerekben megnövelte a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek méretét, és javította a glükóz-indukált inzulinkiválasztást, így a GP-gátlók alkalmasak lehetnek a β -sejtek funkciójának megőrzésére, esetleg megjavítására is [89].

Egyéb glikomimetikumok és prekursoraik szintézise

Vizsgálataink jelentős részében a fő cél a szénhidrátokon alkalmazható szintézismódszerek fejlesztése, ami fontos szerephez jutott az előbbieken bemutatott biológiai aktív vegyületek előállításakor is. A következőkben olyan új szénhidrátkémiai reakciókat mutatunk be, amelyek változatosan továbbalakítható, glikomimetikumok szintézisében is felhasználható vegyülettípusokhoz vezetnek.

A könnyen hozzáférhető glikozil-cianidokat (56) általánosan alkalmazható reakciókörülmények között alakítottuk át változatos C-glikozil-iminekké (9. ábra). A redukcióban a nitrilből feltehetően képződő aldimin az elegyhez adott acilhidrazin típusú reagenssel az 54 tozilhidrazonokat [90–93], az 55 acilhidrazonokat [94], az 57 imidoilhidrazonokat [67], illetve az 58 karbamoilhidrazonokat [94] szolgáltatotta. Hidroxil-

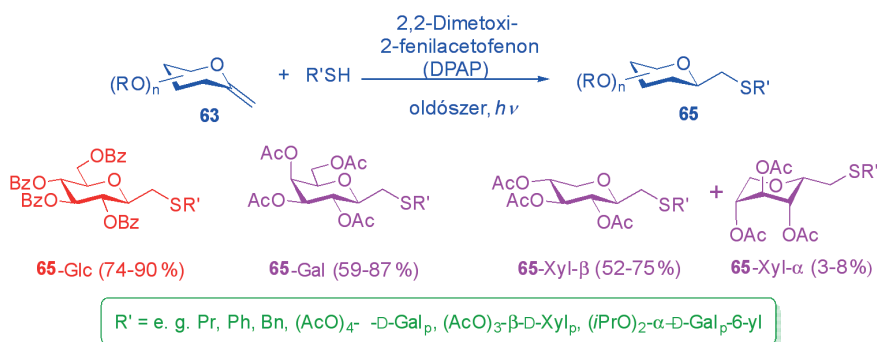


9. ábra. Anhidro-aldimin-származékok előállítása

3. táblázat. Exo-glikálok előállítása anhidro-aldóz-tozilhidrazonokból

		NaH (1.2-1.7 ekv.) NaH (10 ekv.) absz. 1,4-dioxán reflux							
		Gly=CH ₂				Gly=CH ₂			
		63	52	82	11	39	74	25	86
Gly=CH ₂		63	52	82	11	39	74	25	86
		64	17	-	59	22	-	30	-
Gly=CH ₂		63	18	7		72	16	72	50
		64	+	-		-	45	-	-

10. ábra. Exo-glikálok fotoiniciált tiol-én addíciós reakciói



aminnal és származékaival ez a közvetlen átalakítás nem volt sikeres, azonban az 58 (R = H) szemikarbazonból transziminálással az 59 és 60 típusú oximok is képződtek [94]. Hasonlóan történt a katalizátorméreg hatású kéntartalmú reagensekkel a 61 és 62 tioszemikarbazonok előállítása is. A továbbiakban az 54 tozilhidrazonok szintetikus alkalmazásaival foglalkozunk részletesen, itt csak felsorolásszerűen említjük, hogy oxidatív gyűrűzárással 55-ből és 58-ból C-glikozil-1,3,4-oxadiazolokat [75-77], 57-ből 1,2,4-triazolokat [67], 61-ből és 62-ből 1,3,4-tiadiazolokat készítettünk [75]; az 59 oximok nitril-oxid prekursorokként 1,3-cikloaddíciós reakciók kiindulási anyagai [95-97].

A tozilhidrazonok a jól ismert Bamford-Stevens-reakcióban bázis jelenlétében alkénekhez vezetnek. Az átalakulás során a deprotonált hidrazon szulfinátion és nitrogén kihaladásával karbént szolgáltat, amely változatosan reagálhat tovább. Ha nincs jelen egyéb reagens, akkor a szomszédos C-H kötésbe történő karbénbeékelődés adja az alként. E reakció alkalmazásával dolgoztunk ki új, általánosan alkalmazható eljárást acilvédett *exo*-glikálok (63) előállítására [91, 92, 98] (3. táblázat). Elegendően nagy mennyiségű bázis (10 ekv. NaH) jelenlétében a 64 melléktermékhez vezető, a hidrazon NH-kötésébe történő karbénbeékelődés alárendeltté válik, és a 63 *exo*-glikálok jó hozamban izolálhatók.

A 63 *exo*-glikálok kiváló szubsztrátumoknak bizonyultak glikozilmetil-szulfid típusú glikomimetikumok, illetve C-S kötésű diszacharid mimetikumok előállítására (10. ábra). E célból – Borbás Anikó professzor asszony (DE Gyógyszerési Kémiai Tanszék) kutatócsoportjával együttműködésben – a fotoiniciált tiol-én addíciós reakciót alkalmaztuk, és többnyire igen jó hozammal kaptuk a 65 célvegyületeket [99-101]. Az addíció teljesen regio- és sztereoselektívnek és a vizsgált esetek túlnyomó többségében sztereoselektívnek is bizonyult (65-Glc, 65-Gal), a D-xilo konfigurációban tapasztaltuk a sztereoselektivitás csekély romlását, így a 65-Xyl- α megjelenését a termékek között.

A tiol-én addíciókat kiterjesztettük a 66 1-C-szubsztituált-glikál származékokra is (11. ábra) [102]. A tiolok itt is kizárólagos regio- és sztereoselektivitással addicionáltak a kettős kötésre a 67 D-talo konfigurációjú vegyületeket adva. Ezek hozamai a $\text{CONH}_2\text{-CO}_2\text{Me-CN}$ sorban csökkentek. Mivel a tiilgyökök elektrofil jellegűek, ez a megfigyelés jól korrelál a szubsztituensek elektronvonzó képességét jellemző Hammett σ_p értékkel, illetve a kettős kötések HOMO



Hüse Csaba, Szabó Erzsébet Katalin, Szennyes Eszter, Kaszás Tímea, József János PhD-hallgatók, Kóder Lászlóné, Nagy Károlyné és Kulcsár Andrea vegyésztechnikusok játszottak kiemelkedő szerepet. Köszönet illeti a szerkezetvizsgálatban, az in vitro és in vivo biológiai tesztek kivitelezésében, a fehérjekristallallográiai vizsgálatokban, illetve a számítási kémiai, molekuláris dokkolási háttér biztosításában együttműködő partnereket, kiknek neve az irodalomjegyzékben olvasható. A munka anyagi feltételeit az OTKA/NKFIH (CK-77712, K-109450, PD-105808, PD-121406), a Debreceni Egyetem Kutatóegyetemi Tanácsa (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007), az Európai Unió és az Európai Regionális Fejlesztési Alap (TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0014,GINOP-2.3.2.-15-2016-00008,GINOP-2.3.3-15-2016-00004) és az Alexander von Humboldt Alapítvány támogatásai biztosították. A nemzetközi kooperációk az MTA, TÉT és az Universitas Alapítvány projektjei keretében valósultak meg.

IRODALOM

- [1] A. Varki, *Glycobiol.* (1993) 3, 97–130.
- [2] A. Varki, *Glycobiol.* (2017) 27, 3–49.
- [3] L. Somsák, *Magy. Kém. Foly.* (2015) 121, 3.
- [4] L. Somsák, *Magy. Kém. Lapja* (2009) LXIV, 16.
- [5] L. Somsák, M. Tóth, *Magy. Kém. Lapja* (2009) LXIV, 233–239.
- [6] L. Somsák, *Magyar Tudomány* (2009) 789–795.
- [7] L. Somsák, I. Pintér, *Magy. Kém. Foly.* (2015) 121, 27–33.
- [8] L. Somsák, *Debreceni Szemle* (2016) 136–144.
- [9] H. J. Gabius (Ed.) *The Sugar Code – Fundamentals of Glycoscience*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- [10] H. J. Gabius, *Biosystems* (2018) 164, 102–111.
- [11] L. Bohé, D. Crich, *Carbohydr. Res.* (2015) 403, 48–59.
- [12] L. Cipolla, A. C. Araujo, D. Bini, L. Gabrielli, L. Russo, N. Shaikh, *Expert Opin. Drug Discov.* (2010) 5, 721–737.
- [13] B. Ernst, J. L. Magnani, *Nat. Rev. Drug Discov.* (2009) 8, 661–677.
- [14] L. Somsák, É. Bokor, K. Czifrák, L. Juhász, M. Tóth in *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*, (Ed. M. B. Zimring), In-Tech Open Access Publisher, Rijeka, 2011, 103–126.
- [15] É. Bokor, S. Kun, D. Goyard, M. Tóth, J.-P. Praly, S. Vidal, L. Somsák, *Chem. Rev.* (2017) 117, 1687–1764.
- [16] A. R. Aguilón, A. Mascarello, N. D. Segretti, H. F. Z. de Azevedo, C. R. W. Guimaraes, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Org. Process Res. Dev.* (2018) 22, 467–488.
- [17] J. R. L. Ehrenkranz, N. G. Lewis, C. R. Kahn, J. Roth, *Diabetes-Metab. Res. Rev.* (2005) 21, 31–38.
- [18] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* (2002) 102, 515–553.
- [19] N. Asano, *Cell. Mol. Life Sci.* (2009) 66, 1479–1492.
- [20] T. M. Gloster, D. J. Vocadlo, *Curr. Signal Transduct. Ther.* (2010) 5, 74–91.
- [21] E. D. Chrysiná, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10, 1093–1101.
- [22] R. Kurukulasuriya, J. T. Link, D. J. Madar, Z. Pei, S. J. Richards, J. J. Rohde, A. J. Souers, B. G. Szczepankiewicz, *Curr. Med. Chem.* (2003) 10, 123–153.
- [23] S. A. Ross, E. A. Gulve, M. H. Wang, *Chem. Rev.* (2004) 104, 1255–1282.
- [24] L. Agius, *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab.* (2007) 21, 587–605.
- [25] N. G. Oikonomakos, *Curr. Protein Pept. Sci.* (2002) 3, 561–586.
- [26] L. Somsák, K. Czifrák, M. Tóth, É. Bokor, E. D. Chrysiná, K. M. Alexacou, J. M. Hayes, C. Tiraidis, E. Lazoura, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, *Curr. Med. Chem.* (2008) 15, 2933–2983.
- [27] L. Somsák, É. Bokor, K. Czifrák, B. Kónya, S. Kun, M. Tóth, *Magy. Kém. Foly.* (2010) 116, 19–30.
- [28] L. Somsák, *Compt. Rend. Chimie* (2011) 14, 211–223.
- [29] J. M. Hayes, A. L. Kantsadi, D. D. Leonidas, *Phytochem. Rev.* (2014) 13, 471–498.
- [30] G. Varga, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, L. Somsák, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013) 23, 1789–1792.
- [31] L. Juhász, G. Varga, A. Sztankovics, F. Béke, T. Docsa, P. Gergely, J. Kónya, I. Tvaroška, L. Somsák, *ChemPlusChem* (2014) 79, 1558–1568.
- [32] B. R. Henke, *RSC Drug Discovery Ser.* (2012) 27, 324–365.
- [33] N. Gaboriaud-Kolar, A.-L. Skaltsounis, *Expert Opin. Ther. Patents* (2013) 23, 1017–1032.
- [34] M. Donnier-Maréchal, S. Vidal, *Expert Opin. Ther. Patents* (2016) 26, 199–212.
- [35] W. Tracey, J. Treadway, W. Magee, R. McPherson, C. Levy, D. Wilder, Y. Li, C. Yue, W. Zavadski, E. Gibbs, A. Smith, D. Flynn, D. Knight, *Diabetes* (2003) 52, A135–A135.
- [36] W. R. Tracey, J. L. Treadway, W. P. Magee, J. C. Sutt, R. K. McPherson, C. B. Levy, D. E. Wilder, L. J. Yu, Y. Chen, R. M. Shanker, A. K. Mutchler, A. H. Smith, D. M. Flynn, D. R. Knight, *Am. J. Physiol.-Heart Circul. Physiol.* (2004) 286, H1177–H1184.
- [37] L. Xu, H. Sun, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10, 1188–1193.
- [38] T. Guan, Y. S. Qian, X. Z. Tang, M. H. Huang, L. F. Huang, Y. M. Li, H. B. Sun, *J. Neurosci. Res.* (2011) 89, 1829–1839.
- [39] J. B. Schnier, K. Nishi, A. Monks, F. A. Gorin, E. M. Bradbury, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 309, 126–134.
- [40] J.-F. Geschwind, C. S. Georgiades, Y. H. Ko, P. L. Pedersen, *Expert Rev. Anticanc. Ther.* (2004) 4, 449–457.
- [41] L. G. Boros, V. L. W. Go, W.-N. P. Lee, *Pancreas* (2003) 27, 368–420.
- [42] E. Favaro, K. Bensaad, M. G. Chong, D. A. Tennant, D. J. P. Ferguson, C. Snell, G. Steers, H. Turley, J.-L. Li, U. L. Günther, F. M. Buffa, A. McIntyre, A. L. Harris, *Cell Metab.* (2012) 16, 751–764.
- [43] C. E. Zois, E. Favaro, A. L. Harris, *Biochem. Pharmacol.* (2014) 92, 3–11.
- [44] C. E. Zois, A. L. Harris, *J. Mol. Med.* (2016) 94, 137–154.
- [45] T. M. Krülle, C. Fuente, K. A. Watson, M. Gregoriou, L. N. Johnson, K. E. Tsitsanou, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Synlett* (1997) 211–213.
- [46] E. Ósz, L. Somsák, L. Szilágyi, L. Kovács, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999) 9, 1385–1390.
- [47] L. Somsák, L. Kovács, M. Tóth, E. Ósz, L. Szilágyi, Z. Györgydeák, Z. Dinya, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, *J. Med. Chem.* (2001) 44, 2843–2848.
- [48] N. G. Oikonomakos, V. T. Skamnaki, E. Ósz, L. Szilágyi, L. Somsák, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, *Bioorg. Med. Chem.* (2002) 10, 261–268.
- [49] L. Somsák, V. Nagy, S. Vidal, K. Czifrák, E. Berzsényi, J.-P. Praly, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008) 18, 5680–5683.
- [50] V. Nagy, S. Vidal, M. Bentlifa, E. Berzsényi, C. Teihet, K. Czifrák, G. Batta, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 5696–5707.
- [51] M. Bentlifa, J. M. Hayes, S. Vidal, D. Gueyraud, P. G. Goekjian, J.-P. Praly, G. Kizilis, C. Tiraidis, K.-M. Alexacou, E. D. Chrysiná, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, G. Archontis, N. G. Oikonomakos, *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 7368–7380.
- [52] K. Czifrák, A. Páhi, S. Deák, A. Kiss-Szikszai, K. E. Kövér, T. Docsa, P. Gergely, K.-M. Alexacou, M. Papanikolaou, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, E. D. Chrysiná, L. Somsák, *Bioorg. Med. Chem.* (2014) 22, 4028–4041.
- [53] E. K. Szabó, S. Kun, A. Mándi, T. Kurtán, L. Somsák, *Molecules* (2017) 22, 1760/1761–1760/1715.
- [54] E. K. Szabó, *Doktori (PhD) értekezés*, Debreceni Egyetem, Debrecen, 2018.
- [55] A. L. Kantsadi, É. Bokor, S. Kun, G. A. Stravodimos, D. S. M. Chatzileontiadiou, D. D. Leonidas, É. Juhász-Tóth, A. Szakács, G. Batta, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Eur. J. Med. Chem.* (2016) 123, 737–745.
- [56] É. Bokor, S. Kun, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *ACS Med. Chem. Lett.* (2015) 6, 1215–1219.
- [57] É. Bokor, E. Szilágyi, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2013) 381, 179–186.
- [58] E. Szennyes, É. Bokor, G. Batta, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *RSC Adv.* (2016) 6, 94787–94794.
- [59] S. Kun, É. Bokor, Á. Sipos, T. Docsa, L. Somsák, *Molecules* (2018) 23, 666.
- [60] E. D. Chrysiná, É. Bokor, K.-M. Alexacou, M.-D. Charvagi, G. N. Oikonomakos, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, N. G. Oikonomakos, L. Somsák, *Tetrahedron: Asymm.* (2009) 20, 733–740.
- [61] É. Bokor, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Bioorg. Med. Chem.* (2010) 18, 1171–1180.
- [62] É. Bokor, C. Koppány, Z. Gonda, Z. Novák, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2012) 351, 42–48.
- [63] É. Bokor, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *ACS Med. Chem. Lett.* (2013) 4, 612–615.
- [64] É. Bokor, A. Fekete, G. Varga, B. Szócs, K. Czifrák, I. Komáromi, L. Somsák, *Tetrahedron* (2013) 69, 10391–10404.
- [65] S. Kun, É. Bokor, G. Varga, B. Szócs, A. Páhi, K. Czifrák, M. Tóth, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Eur. J. Med. Chem.* (2014) 76, 567–579.
- [66] J. Begum, G. Varga, T. Docsa, P. Gergely, J. M. Hayes, L. Juhász, L. Somsák, *Med. Chem. Comm.* (2015) 6, 80–89.
- [67] B. Szócs, É. Bokor, K. E. Szabó, A. Kiss-Szikszai, M. Tóth, L. Somsák, *RSC Adv.* (2015) 5, 43620–43629.
- [68] É. Bokor, Z. Széles, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2016) 429, 128–134.
- [69] E. K. Szabó, A. Páhi, L. Somsák, *Tetrahedron* (2017) 73, 3810–3822.
- [70] A. L. Kantsadi, G. A. Stravodimos, E. Kyriakis, D. S. Chatzileontiadiou, T. G. Solovou, S. Kun, É. Bokor, L. Somsák, D. D. Leonidas, *J. Struct. Biol.* (2017) 199, 57–67.
- [71] S. Kun, J. Begum, E. Kyriakis, E. C. V. Stamatii, T. A. Barkas, E. Szennyes, É. Bokor, E. K. Szabó, G. A. Stravodimos, Á. Sipos, T. Docsa, P. Gergely, C. Moffatt, M. S. Patraskaki, M. S. Kokolaki, A. Gkerdi, V. T. Skamnaki, D. D. Leonidas, L. Somsák, J. M. Hayes, *Eur. J. Med. Chem.* (2018) 147, 266–278.
- [72] E. Kyriakis, T. G. A. Solovou, S. Kun, K. Czifrák, B. Szócs, L. Juhász, É. Bokor, G. A. Stravodimos, A. L. Kantsadi, D. S. M. Chatzileontiadiou, V. T. Skamnaki, L. Somsák, D. D. Leonidas, *Bioorg. Chem.* (2018) 77, 485–493.
- [73] M. Polyák, G. Varga, B. Szilágyi, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, J. Begum, J. M. Hayes, L. Somsák, *Bioorg. Med. Chem.* (2013) 21, 5738–5747.
- [74] Z. Hadady, M. Tóth, L. Somsák, *Arkivoc* (2004) (vii), 140–149.
- [75] B. Szócs, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2013) 381, 187–195.
- [76] M. Tóth, B. Szócs, T. Kaszás, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2013) 381, 196–204.
- [77] M. Tóth, S. Kun, É. Bokor, M. Bentlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 4773–4785.
- [78] T. Granier, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* (1995) 78, 1738–1746.
- [79] E. Szennyes, *Doktori (PhD) értekezés*, Debreceni Egyetem, Debrecen, 2019.
- [80] N. Al-Masoudi, N. A. Hassan, Y. A. Al-Soud, P. Schmidt, A. Gaafar, M. Weng, S. Marino, A. Schoch, A. Amer, J. C. Jochims, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* (1998) 947–953.
- [81] N. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, I. A. I. Ali, *Nucl. Nucl. Nucl. Acids* (2007) 26, 37–43.
- [82] L. Somsák, É. Bokor, B. Czibere, K. Czifrák, C. Koppány, L. Kulcsár, S. Kun, E. Szilágyi, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, *Carbohydr. Res.* (2014) 399, 38–48.
- [83] É. Bokor, E. Szennyes, T. Csupász, N. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2015) 412, 71–79.
- [84] É. Bokor, E. Kyriakis, T. G. A. Solovou, C. Koppány, A. L. Kantsadi, K. E. Szabó, A. Szakács, G. A. Stravodimos, T. Docsa, V. T. Skamnaki, S. E. Zographos, P. Gergely, D. D. Leonidas, L. Somsák, *J. Med. Chem.* (2017) 60, 9251–9262.
- [85] T. Docsa, K. Czifrák, C. Hüse, L. Somsák, P. Gergely, *Mol. Med. Rep.* (2011) 4, 477–481.
- [86] T. Docsa, B. Marics, J. Németh, C. Hüse, L. Somsák, P. Gergely, B. Peitl, *Curr. Top. Med. Chem.* (2015) 15, 2390–2394.
- [87] D. Goyard, B. Kónya, A. S. Chajistamatiou, E. D. Chrysiná, J. Leroy, S. Balzarini, M. Tournier, D. Toussch, P. Petit, C. Duret, P. Maurel, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, J.-P. Praly, J. Azay-Milhau, S. Vidal, *Eur. J. Med. Chem.* (2016) 108, 444–454.
- [88] L. Nagy, T. Docsa, A. Brunyánszki, M. Szántó, C. Hegedűs, J. Márton, B. Kónya, L. Virág, L. Somsák, P. Gergely, P. Bai, *PLoS ONE* (2013) 8, e69420.



- [89] L. Nagy, J. Márton, A. Vida, G. Kis, É. Bokor, S. Kun, M. Gönczi, T. Docsa, A. Tóth, M. Antal, P. Gergely, B. Csóka, P. Pacher, L. Somsák, P. Bai, *Brit. J. Pharmacol.* (2018) 175, 301–319.
- [90] M. Tóth, L. Somsák, *Tetrahedron Lett.* (2001) 42, 2723–2725.
- [91] M. Tóth, L. Somsák, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* (2001) 942–943.
- [92] M. Tóth, K. E. Kövér, A. Bényei, L. Somsák, *Org. Biomol. Chem.* (2003) 1, 4039–4046.
- [93] M. Tóth, L. Somsák, D. Goyard in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vol. 1 (Ed. P. Kováč), CRC Press, Boca Raton, 2012, 355–365.
- [94] M. Tóth, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2003) 338, 1319–1325.
- [95] I. A. S. Smellie, A. Fromm, R. M. Paton, *Tetrahedron Lett.* (2009) 50, 4104–4106.
- [96] I. A. S. Smellie, A. Fromm, F. Fabbiani, I. D. H. Oswald, F. J. White, R. M. Paton, *Tetrahedron* (2010) 66, 7155–7160.
- [97] I. A. S. Smellie, A. Fromm, S. A. Moggach, R. M. Paton, *Carbohydr. Res.* (2011) 346, 43–49.
- [98] M. Tóth, S. Kun, L. Somsák, D. Goyard in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vol. 1 (Ed. P. Kováč), CRC Press, Boca Raton, 2012, 367–375.
- [99] L. Lázár, M. Csávás, Á. Hadházi, M. Herczeg, M. Tóth, L. Somsák, T. Barna, P. Herczegh, A. Borbás, *Org. Biomol. Chem.* (2013) 11, 5339–5350.
- [100] L. Lázár, M. Csávás, M. Tóth, L. Somsák, A. Borbás, *Chem. Pap.* (2015) 69, 889–895.
- [101] J. József, L. Juhász, T. Z. Illyés, M. Csávás, A. Borbás, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2015) 413, 63–69.
- [102] L. Lázár, L. Juhász, G. Batta, A. Borbás, L. Somsák, *New J. Chem.* (2017) 41, 1284–1292.
- [103] T. Kaszás, M. Tóth, S. Kun, L. Somsák, *RSC Adv.* (2017) 7, 10454–10462.
- [104] T. Kaszás, M. Tóth, L. Somsák, *New J. Chem.* (2017) 41, 13871–13880.
- [105] T. Kaszás, A. Ivanov, M. Tóth, P. Ehlers, P. Langer, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2018) 466, 30–38.
- [106] T. Kaszás, M. Tóth, P. Langer, L. Somsák, *Adv. Synth. Catal.* (2019) 361, 105–117.

Bruckner-termi előadások

Hunyadi Attila

■ SZTE Gyógyszerésztudományi Kar | hunyadi.a@pharmacognosy.hu

A növényi rovarhormonoktól az antitumor nanorészecskékig*

Az ekdiszteroidok az élővilágban különösen összetett és sokoldalú szerepet betöltő természetes szteroidok: ízeltlábúakban vedlési hormonként, növényekben a nem adaptálódott rovarkártevők elleni kémiai védelmi mechanizmusként, emlősökben pedig jótékony, nem hormonális anabolikus és adaptogén (stressztűrést fokozó) hatású anyagokként funkcionálnak [1]. Az ízeltlábúak tényleges vedlési hormonja a 20-hidroxi-ekdizon (20E), ennek növényekben a rovaroknál akár több nagyságrendben megtalálható származékai rendkívül változatos szerkezetű anyagok. Ennek köszönhetően ma már több mint 500 természetes ekdiszteroid ismert. A növények ekdiszteroid-összetételében ugyanakkor jellemzően 1–2 fő ekdiszteroid, leggyakrabban a 20E dominál, s annál akár több nagyságrenddel kisebb mennyiségben vannak jelen a változatos szerkezetű minor komponensek. Az ekdiszteroidokkal kapcsolatos kutatásaink során célunk ezen anyagok természetben betöltött szerepének jobb megismerése, valamint kémiai változatosságuk további bővítése a szerkezet-hatás összefüggések feltérképezése és új biaktív anyagok előállítására céljából.

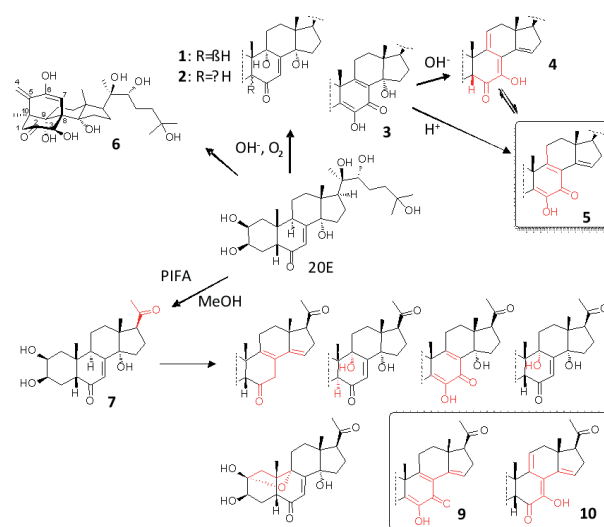
A növényi ekdiszteroid-származékok rovarvedlési hormon szerepével kapcsolat-

ban a közelmúltban tettünk egy rendkívül érdekes felfedezést. A Szent István Egyetem Parazitológiai és állattani tanszékének kutatóival együttműködve az ekdiszteroidok táplálékláncon átívelő, összetett ökológiai szerepét mutattuk ki: kizárólag rovarokat, ill. hernyókat fogyasztó énekesmadarak vérében olyan nagy mennyiségben halmozódnak fel növényi eredetű minor ekdiszteroidok, hogy azok a madarakon élősködő kullancsok kóros vedlését, és így a parazitás fertőzöttség csökkenését okozzák [2].

Az emlősökön, így emberben is kiváltott, nem hormonális anabolikus hatásuk

miatt a Távol-Keleten hatalmas mennyiségben állítanak elő ekdiszteroid-tartalmú növényi kivonatokat étrendkiegészítőként való alkalmazás céljából [3]. Ezt kihasználva kutatócsoportunk több tíz kg-os tételben szerzett be ilyen, már előtisztított kivonatokat nyersanyagként. Várakozásainknak megfelelően ezek a különleges, új minor ekdiszteroidok rendkívül gazdag forrásainak bizonyultak, s számos ritka anyag több 10 g tételben való izolálásának köszönhetően ezek további kémiai átalakításai is megvalósíthatóak.

Változatos felszintetikus módszerekkel az utóbbi néhány évben több mint száz ek-



1. ábra. A 20-hidroxi-ekdizon (20E) néhány oxidált származéka. A 4–5 vegyületek pH-semleges oldatban is stabil dezmotrop párt alkotnak, amelyek farmakológiai hatása is különböző [4]

* A 2018. évi Zemplén Géza-díjas Hunyadi Attila előadásának szerkesztett változata.