



Somsák László

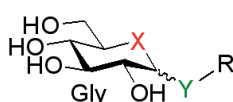
DE TTK Szerves Kémiai Tanszék

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. orvosi biológiai 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 molekulák 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 vezérszerkezeteiként 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 kotransporterek (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

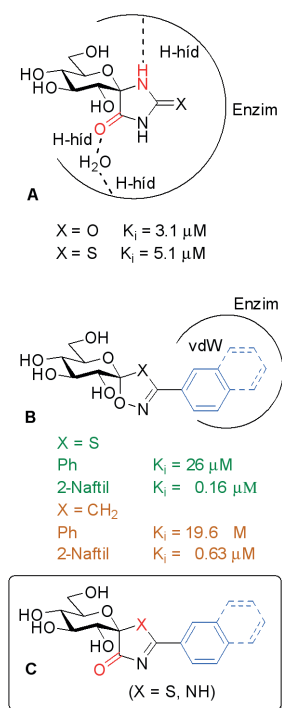
A Debreceni Egyetem Kémiai Intézetének Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportjában glikoenzimek gátlószereinek tervezésével és előállításával, valamint – együttműködések keretében – ezek enzimkinetikai és az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiai vizsgálatával, szerkezet-hatás összefüggések számításos kémiai módszerekkel történő felállításával, illetve a fiziológiai hatások tanulmányozásával foglalkozunk. A megcélzott enzimek glikozid-hidrolázok [18, 19] (között 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

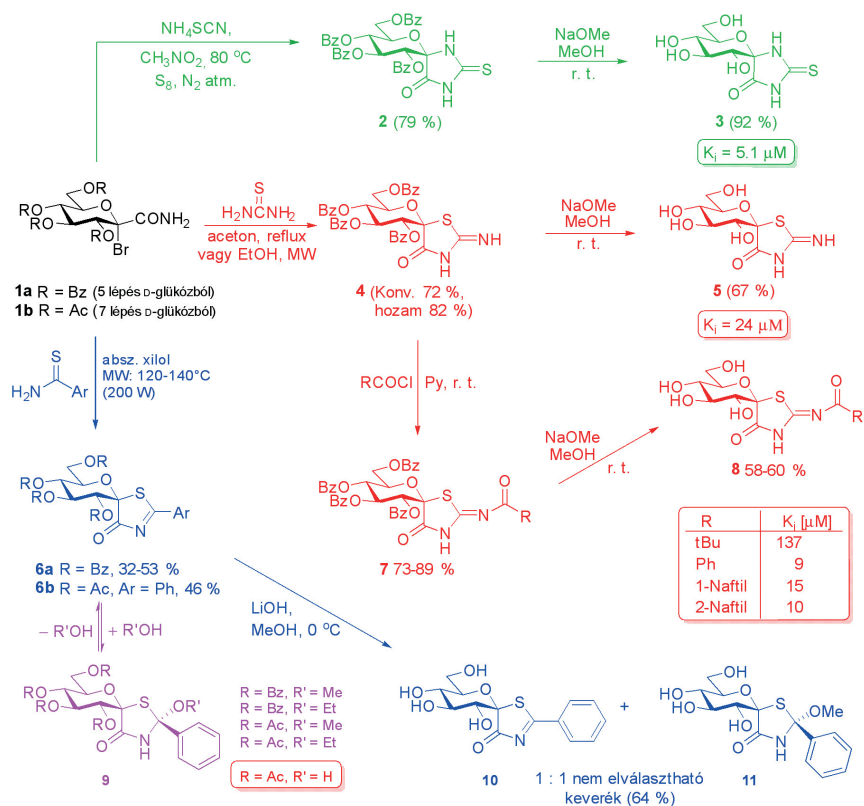
A glikogén foszforiláz (GP) az agyban, izmokban és a májban kissé eltérő izoformákban található meg [21]. A máj-enzim a tároló poliszacharid, a glikogén lebontásának sebesség-meghatározója, ezért közvetlen hatása van a vércukorszintre. Így a máj GP-gátlása a vércukorszint csökkenésével jár, és az enzim 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.

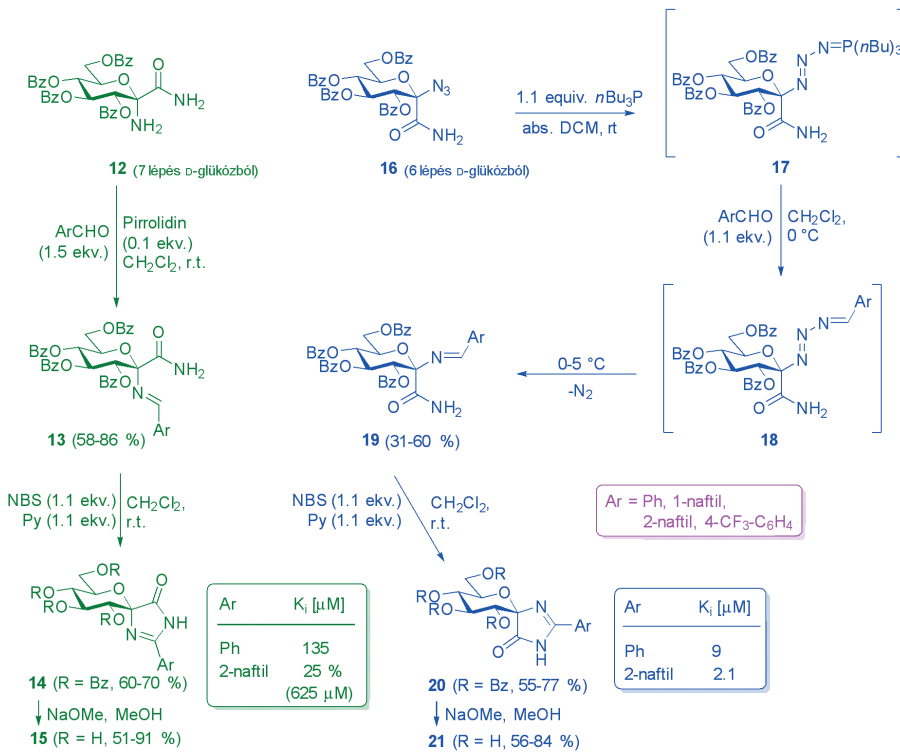
A GP legjobb glükózanalóg gátlószerei – melyeknél az enzim-inhibitor komplex diszociációs állandója, az inhibitorállandó (K_i) a szubmikromólos tartományba esik – há-

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

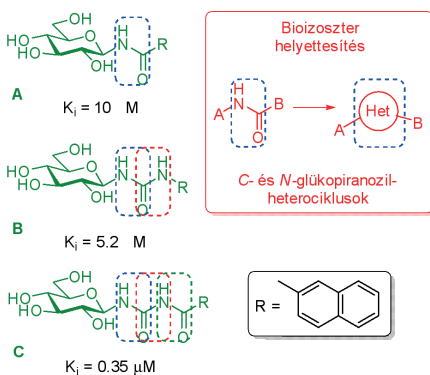




4. ábra. Szintézisutak kulcslépései glükopiranozilidén-spiro-imidazol-ionok előállítására és a leghatásosabb RMGPb inhibitorok gátlási állandói

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-tiazolinok és -imidazolinok előállítását.

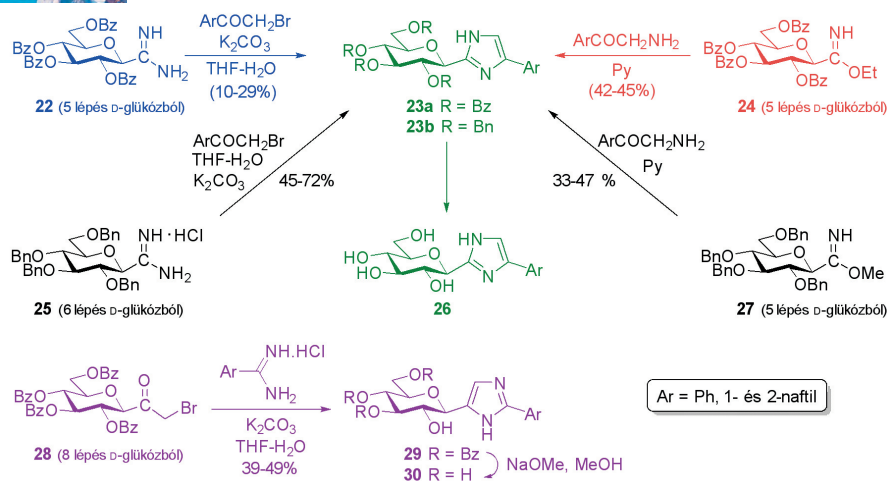
Az 1a-ból tiokarbamidval a 4 spiro-származékot kaptunk (3. ábra), melynek iminocsoportja szelektíven acilezhető volt a 7 vegyületeket eredményezve. A védőcsoportok szokásos eltávolítása az 5 és 8 tesztvegyületekhez vezetett, de ezek nem bizonyultak hatásosabbnak a 3 thiohidantoinnál [52]. Ennek oka a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

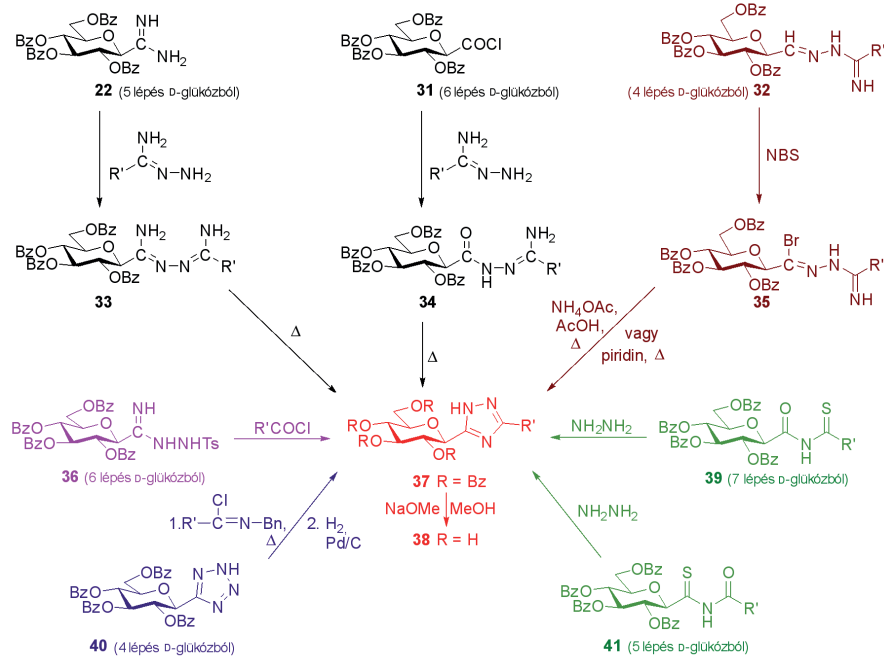
2. táblázat. C- és N-Glükopiranozil-heterociklusok gátló hatása nyúlvészom GPb-vel szemben (K_i [μM])

	n. g.* n. g.*					
	n. g.* n. g.*			400		
	400			n. g.*		
	n. g.*			0.28 0.031		
	0.28 0.031			37 5.4		
	310 158			326 23		
	7 0.41			n. g.* n. g.		151 (162) 16 (36)
	310 158			n. g.* n. g.		10 %* 10 %*
	7 0.41			10 %* 38		10 %* 10 %*
	64 2.4			n. g.*		327
	n. g.*			n. g.*		
	64 2.4			n. g.*		
	n. g.*			n. g.*		
	n. g.*			n. g.*		

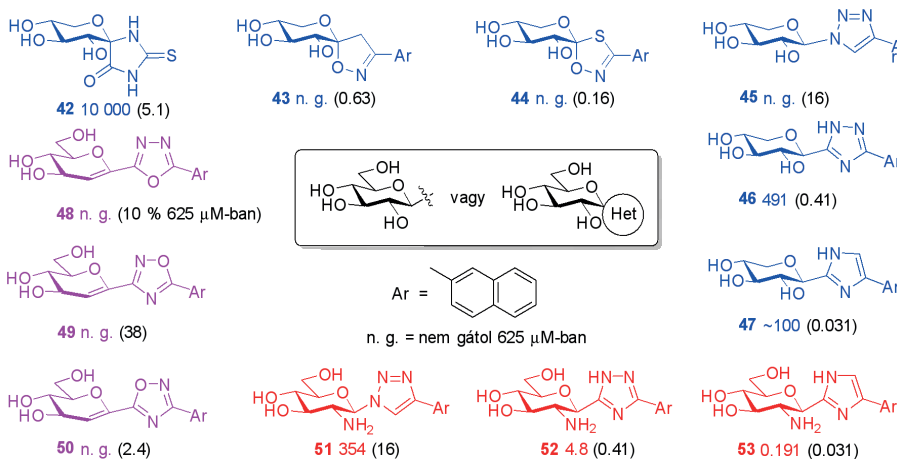
kaptuk meg [56] (6. ábra). A 23a hozamain javítottunk a 24 imidát és α-amino-ketonok reakciójával [58]. A 27 benzilezett imidát hasonló hozammal adta 23b-t, míg a legjobb kitermeléseket a 25 amidin reakciójában értük el [58]. A védőcsoportok eltávolítása 23a-ból Zemplén-körülmények között, illetve 23b-ből 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 glükózanalog 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 [μM], 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→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.

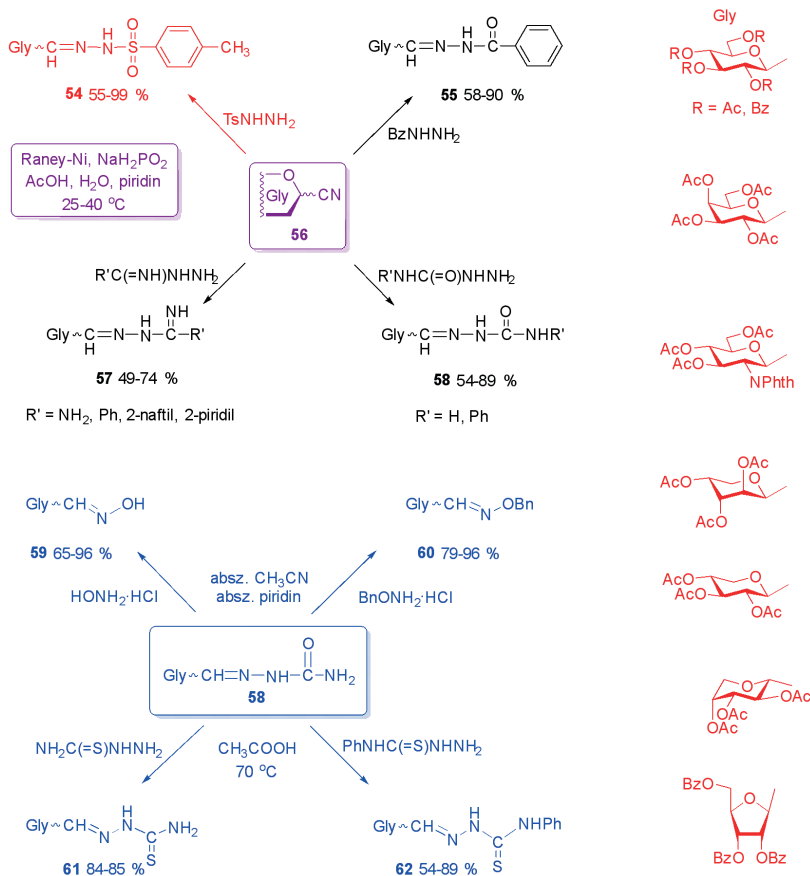
Biológiai vizsgálatok a GP-inhibitorokkal

A glükózanalóg GP-inhibitorok több biológiai vizsgálatára is sor került. A 3 spiro-tiohidantoin intravénás adagolása Zucker diabetészes patkányokba a vércukorszint mérésénél túl csökkentette a májban a GP-aktív szintet és a glikogén szintézis aktiválása indukciós periódus nélkül következett be [85]. Patkányokban streptozotocinnal kiváltott diabeteszes 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 diabetikus 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-

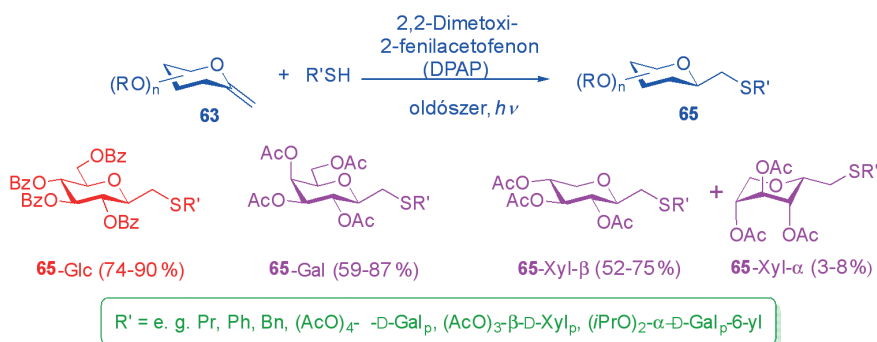


9. ábra. Anhidro-aldimin-származékok előállítása

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

		NaH (1.2-1.7 ekv.) absz. 1,4-dioxán reflux							
		54				58			
		Gly=CH ₂				Gly=CH ₂			
Gly=CH ₂									
Izolált hozam (%)		63	64	63	64	63	64	63	64
		52	17	11	18	39	7	72	16
		82	-	59	7	22	-	72	72
		-	-	-	-	-	-	-	-
		74	25	74	50	25	30	74	50
		86	-	86	-	86	-	86	-

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

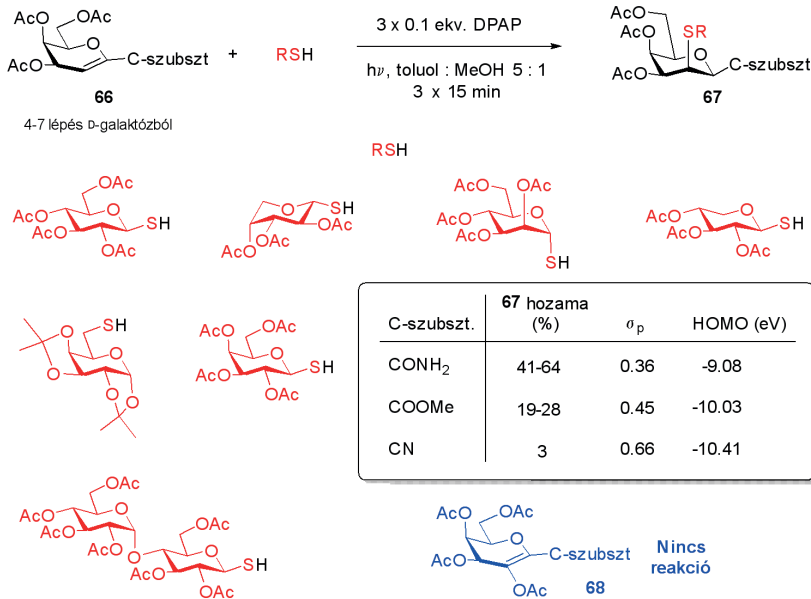


aminnal és származékaival ez a közvetlen átalakítás nem volt sikeres, azonban az 58 (R = H) szemikarbazonból transziminálással az 59 és 60 típusú oximok is képződtek [94]. Hasonlóan történt a katalizátorméreg hatású kéntartalmú reagensekkel a 61 és 62 tioszemikarbazonok előállítására is. A továbbiakban az 54 tozilhidrazonok szintetikus alkalmazásaihoz 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].

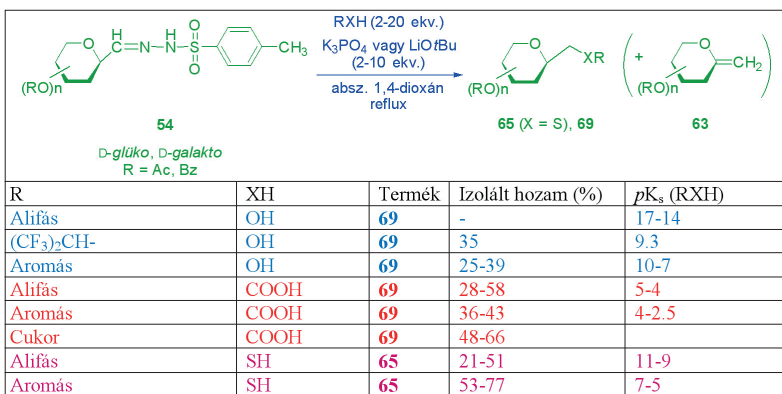
A tozilhidrazonok a jól ismert Bamford-Stevens-reakcióban bázis jelenlétében alkénekhez vezetnek. Az átalakulás során a deprotonált hidrazon szulfinátion és nitrogén kihasadásával karbént szolgáltat, amely változatosan reagálhat tovább. Ha nincs jelen egyéb reagens, akkor a szomszédos C-H kötésbe történő 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 Gyógyszerészi 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

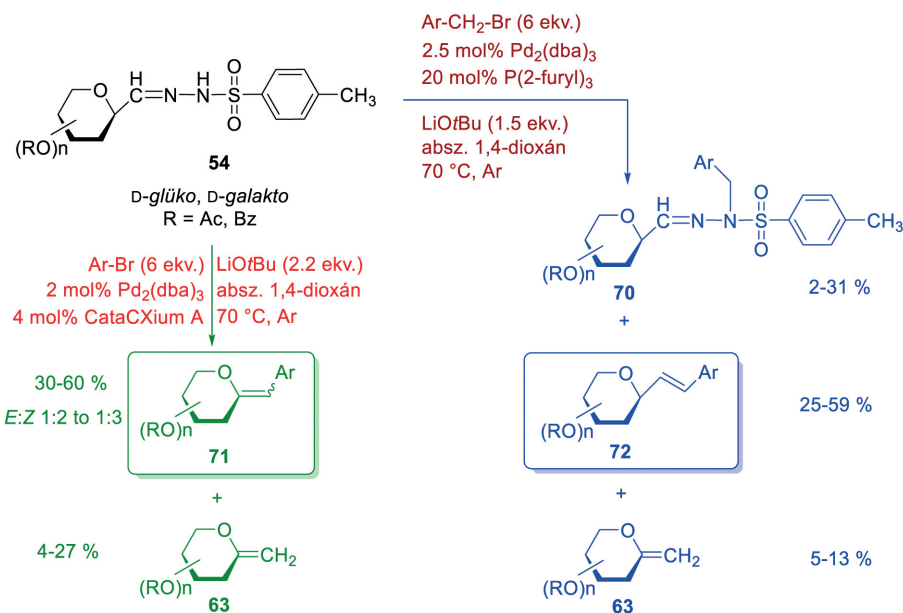


11. ábra. 1-C-Szubsztituált galaktálok fotoiniciált tiol-én addíciós reakciói



4. táblázat. Anhidro-aldóz-tozilhidrazonok kapcsolásai hidroxivegyületekkel, karbonsavakkal és tiolokkal

12. ábra. Szubsztituált *exo*-glikálok és α -(C-glikopiranozil)-sztirolok előállítása anhidro-aldóz-tozilhidrazonok Pd-katalizált keresztkapcsolásaival és a reakciók melléktermékei



energiaszintjére kapott számított értékekkel. Megkíséreltük a tiol-én addíciók kiterjesztését a **68** 2-acetoxi-galaktálokra is, azonban ezek a vegyületek nem reagáltak az alkalmazott körülmények között.

Az **54** tozilhidrazonokból generálható karbén RXH típusú reagensek jelenlétében kapcsolási reakciókban is részt vehetnek (**4. táblázat**). Ezekben a reakciókban a karbén *exo*-glikálhoz (**63**) vezető intramolekuláris beékelődése verseng az XH-kötésbe történő intermolekuláris beékelődéssel, ezért a **63** képződése nem kerülhető el. Alifás alkoholokkal nem kaptunk kapcsolt terméket (**69**), kivéve a hexafluoro-izopropanolt. Fenolokkal mérsékelt hozamban keletkeztek a **69** glikozilmetil-éterek. Karbonsavak alkalmazásakor nőttek a hozamok, a legjobb eredményeket cukor-karbonsavakkal értük el a **69** glikozilmetil-észterek előállításában [103]. Alifás tiolokkal mérsékelt, tiolenokkal jó hozamokkal kaptuk a **69** glikozilmetil-szulfidokat [104]. Az elért kitermelések és az RXH reakciópartnernek savassága között összefüggés fedezhető fel: ha a pK_s -érték 11-nél nagyobb, nincs reakció, mérsékelt hozamokhoz kb. a 11–9 tartomány szükséges, míg ennél erősebben savas vegyületeknél a kapcsolat kifejezetten hatékonyan tekinthető.

A tozilhidrazonokból képezhető karbén Pd-komplexek jelenlétében a fémhez is képesek koordinálni. Az így keletkező karbénkomplexek átrendeződése és az azt követő redukív elimináció a fémhez kapcsolódó egyéb vegyületektől függően vezet termékekhez. Így az **54** tozilhidrazonokból aril-bromidok és Pd₂(dba)₃ jelenlétében a **71** aril-szubsztituált *exo*-glikálok [105], míg benzil-bromidok esetén a **72** α -(C-glikopiranozil)-sztirolok előállítására nyílik lehetőség [106] (**12. ábra**). Mivel ezekben a reakciókban mind a deprotonált hidrazon, mind a karbén intermedier számára több reakciólehetőség is nyitva van, megfigyelhető a **70** (a deprotonált hidrazon nukleofil szubsztitúciója a benzil-bromidon) és a **63** (intramolekuláris karbénbeékelődés) melléktermékek. Ezek fényében a **71** és **72** célvegyületek hozamai kielégítőnek tekinthetők, és ezek a módszerek az irodalomban ismert előállítások versenyképes alternatívái.

Köszönetnyilvánítás. A szerző köszönetet mond a DE Kémiai Intézet Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportja minden korábbi és jelenlegi tagjának időt nem kímélő és fáradtságot nem ismerő, szakzerű és odaadó munkájukért, megfigyeléseikért és ötleteikért, amelyek a csoport eredményeiben öltöttek testet. Az itt összefoglalt eredmények elérésében Dr. Tóth Marietta, Dr. Bokor Éva, Dr. Czifrák Katalin, Dr. Juhász László, Dr. Kun Sándor, Dr. Lázár László, illetve Kónya Bálint, Páhi András, Szócs Béla,



Hüse Csaba, Szabó Erzsébet Katalin, Szennyes Eszter, Kaszás Tímea, József János PhD-hallgatók, Kóder Lászlóné, Nagy Károlyné és Kulcsár Andrea vegyésztechnikuskok 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. Zavadoski, 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. Tsitsanos, 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. Charavgi, G. N. Oikonomakos, S. E. Zographos, D. D. Leo-

nidas, 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. Balzarín, 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 előállítása céljából.

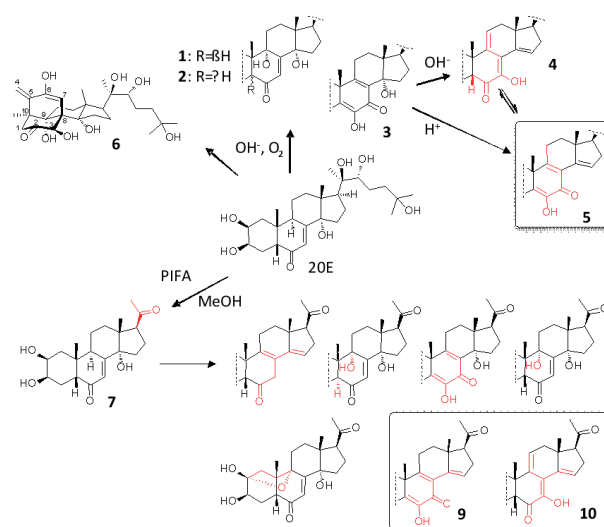
A növényi ekdiszteroid-származékok rovarvedlési hormon szerepével kapcsolat-

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.