

1. mérőföldkő

1. Telítetlen szénhidrátokat (2-acetoxi-D- és L-glikálok, 2-dezoxi-2-acetamido-glükált, cukor-exometiléneket) valamint 1-tiocukrokat és megfelelően védett cukor tiolokat (pl. 3-tiogalaktóz, 6-tiogalaktóz, 4-tioglükóz származékokat) állítottunk elő nagy mennyiségben (10-30 g) a tioladdíciós reakciók reakciókörülményeinek optimalizálása és a célkitűzésben szereplő tiomimetikumok szintézise céljából. Különböző glikálokból és 2-acetoxi-glikálokból Ferrier-reakcióval 2,3- és 3,4-telítetlen O-, S- C- és N-glikozidokat állítottunk elő 500 mg- 2 g mennyiségben, majd ezeken vizsgáltuk az allil-helyzethez kapcsolódó heteroatomok szerepét a tioladdíciós reakcióra. A cukorrészen kettőskötést tartalmazó nukleozidokat szintetizáltunk 500 mg- 5 g mennyiségben.

Az 1. pontban leírt kiindulási anyagok, és kereskedelmi forgalomból beszerzett további tiolok felhasználásával optimalizáltuk a fotoiniciált tioladdíció reakciókörülményeit és vizsgáltuk a reakció teljesítőképességét. A vizsgálat legjelentősebb eredményei:

I. Felfedeztük, hogy endociklusos kettőskötésű szénhidrátokon a konverzió jelentősen függ a cukorkonfigurációtól.

II. Felfedeztük, hogy az addíció szokatlan hőmérsékletfüggést mutat: a szobahőmérsékleten kis/közepes átalakulás melegítés hatására csökken, hűtés hatására növekszik és alacsony hőmérsékleten (-80 oC-on) általában jó/kiváló konverzió érhető el minden cukorkonfigurációnál.

III. Az alacsony hőmérsékletű reakciót kiterjesztettük változatos D- és L-glikálokra (pl. L-fukál, 2-acetamido-D-glükál) és sikerült kiváló hozammal és teljes sztereoselektivitással előállítani néhány bioreleváns oligoszacharid tioglikozid mimetikumát.

IV. Elsőként alkalmaztuk a tioladdíciót nukleozid mimetikumok előállítására. Megállapítottuk, hogy a szokásos iniciálást alkalmazva mind a konverzió, mind a sztereoselektivitás rosszabb mint az egyszerű cukroknál. Alacsony hőmérsékleten az addíciós reakciók hozamát és szelektivitását is sikerült jelentősen megnövelni, így számos új nukleozid mimetikumot állítottunk elő.

V. A 2,3- és 3,4-telítetlen O-, S- C- és N-glikozidokon végzett tioladdíciós reakciók során megállapítottuk, hogy az allil-helyzetű szénhez kapcsolódó atom minősége jelentősen befolyásolja az addíció hatékonyságát: az O- és N-szubsztitúció kedvező, az S- és C-szubsztitúció kedvezőtlen hatással van az alkén reaktivására.

Az eredményeket alátámasztó dokumentumok:

1. 19th European Carbohydrate Symposium (EUROCARB), Barcelona, 2017, 2 poszter
2. MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikumkémiai Munkabizottság, Mátraháza, 2017, 2 előadás
3. PhD dolgozat Eszenyi Dániel

2. Kutatásunk másik célja királis oxatia-koronaéterek előállítása telítetlen szénhidrátok és tiolcsoporttal funkcionizált oligoetilenglikol származékok között lejátszódó tio-click reakcióval.

Tetraetilenglikol egyik terminálisán egy védett tiol-végcsoportot alakítottunk ki, majd reagáltattuk tri-O-acetil-D-glükállal Ferrier-körülmények között. A nyert 2,3-telítetlen O-

glikozidból intramolekuláris fotoiniciált tioladdícióval koronaéter kialakítását kíséreltük meg különböző körülmények között. A reakciókból sajnos nem sikerült terméket izolálni, ezért új reakcióutat kellett kidolgoznunk.

Egyik új elképzelésünk a koronaéterek szintézisére bifunkciós cukor-alkének és oligoetilén- α , ω -ditiolok alkalmazása fotoiniciált addíciós reakcióban. Ehhez α , α -trehalózból 5,5'-bisz-exometilén származékot állítottunk elő, majd UV-besugárzás alatt reagáltattuk trietilén-glikol ditiollal különböző körülmények között, változtatva a hőmérsékletet, oldószert, tiol-alkén arányt, etc. A kívánt oxatia-koronaétert sikerült 20-40% -os hozammal izolálni. A hozam növelésére további kísérleteket végzünk, és új reakcióutak tervezése is folyamatban van.

Az indiai partner látogatása során előadást tartott a csoportjában folyó kutatási témákról és részletesen ismertette az ionos folyadékok kutatása terén elért eredményeiket. Részletesen megterveztük az ionos folyadékokkal kapcsolatos közös kutatómunkát.

2. mérföldkő

Folytattuk a 2-acetoxiglikálok tioladdíciója során felfedezett szokatlan hőmérsékletfüggés vizsgálatát. Számos szubsztituálatlan és 2-szubsztituált D- és L-sorbéli hexo- és pentopiranozil glikált állítottunk elő és tanulmányoztuk tioladdíciós reakcióikat. Megállapítottuk, hogy a reaktivitás jelentősen függ a cukorkonfigurációtól, a sztereoszelektivitás mértékét pedig a glikál szubsztituáltsága határozza meg. Általános szabályként megállapítottuk, hogy az alacsony hőmérséklet kedvezően hat mind a konverzióra mind a sztereoszelektivitásra. A szokatlan hőmérsékletfüggést a kinetikusan kontrollált, reverzibilis reakció energiaprofilja alapján magyaráztuk.

A 2-acetoxi-D-glükálból tioladdícióval előállított alfa-tioglükózidból kiindulva L-idozil-glikozil donort állítottunk elő hidboroláson és oxidáción alapuló C5-epimerizációval, és az így nyert L-idozil tioglikozidot felhasználtuk a véralvadásgátló hatású idraparinux pentaszacharid szintézisében.

A tioladdíciós reakciók vizsgálatát kiterjesztettük exociklusos kettőskötést tartalmazó piranoz- és furanozgyűrűs származékokra. Ehhez nagyszámú új, telítetlen cukorszármazékot valamint szacharid-tiolt állítottunk elő. A tioladdíció a C2-helyzetű exometilének kivételével teljes sztereoszelektivitással és kiváló hozammal ment végbe. A C2-exometilének esetében a sztereoszelektivitást az anomerkonfiguráció és a hőmérséklet határozta meg. Ezzel a reakciótípussal számos új, szén-kén kötőelemet tartalmazó, potenciálisan enzimgátló hatású pszeudodiszacharidot állítottunk elő.

A tioladdíciós reakciót kiterjesztettük diszacharid-glikálokra és diszacharid tiolokra is. Maltózból és cellobiózból előállítottuk a megfelelő tiol és 2-acetoxiglikál származékokat és vizsgáltuk addíciós reakcióik oldószert- és hőmérsékletfüggését, és számos tiotriszacharidot és tiotetraszacharidot állítottunk elő közepes vagy jó hozammal.

A nukleozidokon végzett tioladdíciók alkalmazásával D-arabino- és D-xilo-konfigurációjú nukleozidszármazékokat szintetizáltunk antivirális és tumorelles hatásvizsgálat céljából, valamint potenciálisan glikoziltranszferázgátló hatású, diszulfon-kötőelemet tartalmazó glikozil-uridin konjugátomokat állítottunk elő.

Királis oxatiakoronaéterek előállítására számos kísérletet végeztünk, cukor-alapú bisz-alkéneket és bisz-halogenideket állítottunk elő és reagáltattuk oligoetilénglikol-, α , β -ditiolokkal gyökös addíciós illetve nukleofil szubsztitúciós körülmények között; vizsgáltuk az oldószer, koncentráció és hőmérséklet hatását a hozamra. Alapvető, új ismereteket tártunk fel az endoglikálok tioladdíciós reakciói terén, és bebizonyítottuk, hogy az alacsony hőmérsékleten végrehajtott tioladdícióval kiváló hozammal és teljes sztereoselektivitással állíthatók elő 1,2-cisz-alfa-tioglikozidok. Az 1,2-cisz-alfa-glikozidos kötés megtalálható számos bioreleváns szénhidrátban (tumor antigénekben, anyatej- és vércsoport oligoszacharidokban, a véralvadásgátló hatású heparin poliszacharidban, stb.), sztereoselektív szintézisére azonban nincs általánosan alkalmazható, hatékony eljárás, ezért kiemelkedő jelentőségű a módszerünk. Az eredményekből írt közleményünket a **Chemistry- A European Journal** „Hot paper” minősítéssel közölte, és fontossága miatt felkérést kaptunk a témakörben review megírására.

Minden eddigi módszernél rövidebb és hatékonyabb eljárást dolgoztunk ki L-idozil-glikozil donor előállítására. A szintézishez kulcsfontosságú volt a kiindulási tioglikozid alfa-anomerkonfigurációja, amelyet fotoiniciált tioladdícióval alakítottunk ki; megállapítottuk, hogy a C5 epimerizációs lépés sztereoselektivitását az anomerkonfiguráció határozza meg: beta-anomerből döntően D-glüko-termék képződik, alfa-anomerből viszont közel teljes szelektivitással a kívánt L-ido termék keletkezik. Az L-idozból előállítható L-iduronsav alapvető építőeleme a heparin és heparánszulfát poliszacharidoknak, amelyek kiemelt gyógyászati jelentőséggel bírnak. Az új L-idozil-glikozil donor alkalmazásával az irodalmi módszereknél rövidebb és hatékonyabb úton állítottunk elő egy véralvadásgátló hatású heparin pentaszacharidot.

Exociklusos kettőskötésű piranóz- és furanózgyűrűs szénhidrátokon végzett tioladdícióval új, általánosan alkalmazható módszert dolgoztunk ki stabil, az enzimatis hidrolízisnek ellenálló, szén-kén kötőelemet tartalmazó diszacharidmimetikumok hatékony szintézisére.

A diszacharid-glikálokkal és -tiolokkal végzett kísérletek során bebizonyítottuk, hogy az alacsony hőmérsékletű fotoiniciált tioladdíció alkalmas magasabb tagszámú oligoszacharidmimetikumok gyors szintézisére.

A tioladdíciós reakcióval módosított nukleotidszármazékok előzetes vizsgálatok szerint ígéretes citotoxikus hatást mutattak tumoros sejtvonalakon.

Királis oxatiakoronaétereket állítottunk elő közepes hozammal exociklusos kettőskötésű szénhidrátokból inter- és intramolekuláris gyökös tioladdícióval.

Az eredményekből három diplomamunka készült el és három tudományos közlemény jelent meg magas impaktfaktorú folyóiratokban.

Az eredményeket alátámasztó dokumentumok:

1. Diplomamunka-Keresztesi Petra, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/250902>
2. Diplomamunka-Józsa Veronika, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/251123>
3. Diplomamunka-Debreczeni Nóra, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/250866>
4. Folyóiratcikk: Organic and Biomolecular Chemistry 2018: A low-temperature, photoinduced thiol-ene click reaction: a mild and efficient method for the synthesis of sugar-modified nucleosides, DOI: 10.1039/C7OB02184D

5. Folyóiratcikk: *European Journal of Organic Chemistry* 2018: Rapid Synthesis of L-Idosyl Glycosyl Donors from α -Thioglucosides for the Preparation of Heparin Disaccharides, DOI: 10.1002/ejoc.201800425
6. Folyóiratcikk: *Chemistry A European Journal* 2018: Promotion of a Reaction by Cooling: Stereoselective 1,2-cis- α -Thioglycoconjugation by Thiol-Ene Coupling at -80°C , DOI : 10.1002/chem.201800668

3. mérföldkő

A természetes glikopeptid típusú antibiotikumból, a teikoplaninból 42 tagú felszintetikus vegyületkönyvtárat állítottunk elő influenzaellenes hatásvizsgálathoz. A lipofil oldalláncokat tartalmazó vegyületkönyvtárnak kb. a fele kiváló és széles spektrumú hatást mutatott különböző influenzavírus törzsek ellen, és számos vegyületnél a szelektivitási profil is megfelelőnek bizonyult. A nagy mintaszám eredményeként fontos hatás-szerkezet összefüggéseket is megállapítottunk.

II. Alapvető, új ismereteket tártunk fel az endociklusos kettőskötést tartalmazó szénhidrátok gyökös mechanizmusú tioladdíciós reakciói terén:

Rendkívül nagyszámú kísérlet alapján kimutattuk a 2-szubsztituált hexopiranozil glikálok, a 2-szubsztituált pentopiranozil glikálok és a szubsztituálatlan hexopiranozil glikálok gyökös tioladdíciós reakcióira jellemző sztereokémiai szabályszerűségeket, és mechanisztikus magyarázatot adtunk a különböző glikáltípusoknál jelentkező különböző sztereoselektivitásokra. Mindhárom glikáltípusnál optimalizáltuk a reakciókörülményeket, és bebizonyítottuk, hogy a 2-szubsztituált hexopiranozil glikáloknál a konverzióra, a másik két glikáltípusnál pedig a konverzióra és a sztereoselektivitásra is kedvező hatással van az alacsony reakcióhőmérséklet.

Elsőként vizsgáltuk 2,3-telítetlen cukorszármazékok C-, S- és N-glikozidjainak gyökös tioladdíciós reakcióit. Megállapítottuk, hogy az enozidok konfigurációja, valamint az anomer heteroatom minősége jelentős befolyást gyakorol a reakciók hatékonyságára, és regio- és sztereokémiai kimenetelére. Kimutattuk, hogy a 2,3-telítetlen S-glikozidok tioladdícióját allilátrendeződés kíséri, és javaslatot tettünk az anomális reakció mechanizmusára.

A tioladdíciós vizsgálatok keretében nagyszámú tio-oligoszacharid-mimetikumot állítottunk elő; ezek biológiai vizsgálatai többféle területen folyamatban vannak. Az eddigi vizsgálatok néhány tioglikozid-konjugátumnál ígéretes hatást mutattak influenza- és koronavírusok ellen.

III. Általános eljárást dolgoztunk ki L-cukrok szintézisére α -D-tioglikozidokból kiindulva.

IV. Egy tetraavalens L-fukóz-származékot kiváló kötődési tulajdonságú, univerzális lektin-ligandumként azonosítottunk

V. Szisztematikus lipofil módosításokkal D-xilo- és D-arabino-konfigurációjú nukleozidanalóg vegyületsorozatokat állítottunk elő, melyek között citosztatikus és maláriaellenes hatású szerkezeteket is azonosítottunk.

VI. Hatékony útvonalat dolgoztunk ki cukoralapú oxatiakoronaéterek szintézisére.

Az eredményeket alátámasztó dokumentumok:

1. Folyóiratcikk: European Journal of Medicinal Chemistry 2018: Short Synthesis of Idraparinux by Applying a 2-O-Methyl-4,6-O-arylmethylene Thioidoside as a 1,2-trans- α -Selective Glycosyl Donor, DOI: 10.1002/ejoc.201801349
2. Folyóiratcikk: European Journal of Organic Chemistry 2018: Structure-activity relationship studies of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives as new anti-influenza virus agents, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.058>
3. Folyóiratcikk: Molecules 2019: Synthesis and Cytostatic Effect of 3'-deoxy-3'-C-Sulfanylmethyl Nucleoside Derivatives with d-xylo Configuration, doi:10.3390/molecules24112173
4. Folyóiratcikk: Molecules 2019: Investigation of the Binding Anity of a Broad Array of l-Fucosides with Six Fucose-Specific Lectins of Bacterial and Fungal Origin, doi:10.3390/molecules24122262
5. MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikumkémiai Munkabizottság, Mátraháza, 2019-2 előadás
6. MKE Vegyészkonferencia, Eger 2019, 2 poszter
7. MKE Fiatal Kémikusok Fóruma, Debrecen, 2019, 2 előadás
8. 1st International Conference On Integrative Chemistry, Biology and Translational Medicine (ICBTM), Delhi, 2019: 3 előadás, 1 poszter
9. Szakdolgozat-Kenesei Doroti, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/266814>
10. Diplomamunka-Magyar Péter, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/232282>
11. Diplomamunka-Orosz Fruzsina, <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/266976>