

Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerész Kémiai Tanszék

Multivalens, önszerveződő mannobiozidok szintézise

TDK dolgozat



Témavezetők:

Dr. Borbás Anikó

tanszékvezető egyetemi docens

Dr. Csávás Magdolna

tanársegéd

Készítette:

Demeter Tamás István

5. éves gyógyszerészhallgató

Debrecen, 2014.

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1.1. Bevezetés.....	5
1.1.1 A témaválasztás indoklása.....	5
1.1.2 Célkitűzés	5
1.2. Irodalmi előzmények.....	6
1.2.1. Áltános bevezetés: A szénhidrátok	6
1.2.2. A HIV szerkezeti felépítése ⁹	7
1.2.3. A HIV patomechanizmusa	8
1.2.4. A kötődés mechanizmusa, a gp120 glikoprotein szerkezete.....	9
1.2.5. A HIV ellenes gyógyszerek.....	10
1.2.6. Új, szénhidrát-alapú HIV-ellenes terápiás lehetőségek kutatása	12
1.2.7. Multivalens kölcsönhatások	12
1.2.8. Click reakciók	14
1.2.8.1. Sharpless-Meldal-Huisgen-féle cikloaddíció	14
1.2.8.2. Gyökös tiol-alkén addíciós reakció (Tio-click reakció).....	16
2. Saját vizsgálatok.....	19
2.1. Célkitűzés	19
2.2. A hídmolekulához kötött mannobióz előállítása	20
2.3. A lipofil egységek funkcionálizálása	22
2.4. A lipofil egységek konjugálása a bioaktív részhez	23
2.5. Aggregációs vizsgálatok	27
3. Kísérleti rész.....	28
Összefoglalás.....	37
Irodalomjegyzék.....	38

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- **HIV:** human immunodeficiency virus
- **AIDS:** acquired immunodeficiency syndrome
- **gp:** glikoprotein
- **RNS:** ribonukleinsav
- **DNS:** dezoxi-ribonukleinsav
- **AZT:** 3'-azido-3'-dezoxitimidin
- **DPAP:** 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon
- **Ac₂O:** ecetsav-anhidrid
- **DKM:** diklórmétán
- **DMF:** N, N-dimetilformamid
- **BF₃·Et₂O:** bórtrifluorid-dietil-éterát
- **TEG:** tetraetilén-glikol
- **δ:** kémiai eltolódás
- **[α]_D:** optikai forgatóképesség érték
- **Ac:** acetyl
- **absz:** abszolút
- **M:** molekulatömeg
- **m:** multiplett
- **MALDI-TOF MS:** Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization-Time Of Flight tömegspektrometria
- **Me:** metil
- **Ts:** tozil (*p*-toluol-szulfonol)
- **ekv.:** ekvivalens
- **Et:** etil
- **DMSO:** Dimetil-szulfoxid

- **c:** koncentráció
- **d:** dublett
- **VRK:** vékonyréteg-kromatográfia
- **MS:** tömegspektrometria
- **UV-sugárzás:** ultraibolya sugárzás
- **NMR:** mágneses magrezonancia spektroszkópia
- **EA:** etil-acetát
- **ppm:** milliommód rész (parts per million)
- **R_f:** retenciófaktor
- **s:** szingulett
- **t:** triplett

1.1. Bevezetés

1.1.1 A témaválasztás indoklása

A nyolcvanas évek elején került az érdeklődés középpontjába egy minden korábbinál veszedelmesebb fertőzőbetegség, az AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)¹. 1983-ban izolálták a betegség kórokozóját, az azóta HIV-nek (human immunodeficiency virus) nevezett retrovírust. A vírus elleni harcban a modern gyógyszerkutatás minden fegyverét bevetették. A vírus burkát alkotó fehérjék (kapszidok) és a vírus által kódolt enzimek szerkezetét tökéletesen ismerik, azonban az óriási erőfeszítések ellenére is csak napjainkra sikerült előrehaladást elérni a kemoterápia terén. Ezért fontosnak tartjuk a további kutatásokat és esetleges gyógyszerként felhasználható molekulák szintézisét.

1.1.2 Célkitűzés

Célunk olyan szénhidrátalapú vegyületek előállítása, melyek alkalmasak lehetnek a HIV fertőzés megakadályozására, a vírus megfelelő humán-sejtekhez történő kötődésének gátlása révén. A humán dentritikus sejtek számos mannóz-kötő lektint expresszálnak. Ilyen például a C-típusú lektin receptor, amely specifikusan felismeri a nagy mannóz tartalmú oligoszacharidokat a baktériumok és vírusok felületén lévő glikokonjugátumokon. Ezek a lektinek funkcionálisan egy belépési pontot jelentenek a nagy mannóz tartalmú sejt felszíni struktúrákat tartalmazó kórokozók (pl. a HIV) számára, és így kulcsszerepet játszanak a HIV fertőzés kialakulásában. Kutatások azt igazolják, hogy egyes mono- és bimannozid származékok hatásosan tudnak kapcsolódni ezen lektinekhez, ezáltal gátolva azok funkcióját illetve a vírusok sejtbe történő belépését.²⁻⁴

Célkitűzésünk a HIV-hez hasonló, gömbszerű, a felületén alfa (1-2)-kötésű tio-mannobióz egységeket tartalmazó molekulák – szénhidrát-gömbök – előállítása. A tioglikozidos kötések révén glikokonjugátumaink stabilisak lehetnek észterázokkal szemben, ami biztosítja megfelelő életidejüket *in vivo* körülmények között. A multivalensen megjelenő mannobióz struktúrák lehetővé teszik az előbb említett lektinekhez történő erős kapcsolódást, ezáltal gátolva a vírusherőzítés kialakulását. Munkám során céltom aggregációra képes monovalens epitópok előállítása volt, amelyek önszerveződéssel hozzák létre a multivalens szénhidrát-gömböket⁵. Az önszerveződésre képes amfilil molekulákat három szerkezeti elem:

egy lipofil egység, egy tetraetilénglikol kötőelem és az aktív mannobióz-rész összekapcsolásával terveztem. A szintézis kulcslépése a két mannóz egység közötti tioglikozid-kötés kialakítása volt tio-click reakcióval (fotokatalitikus gyökös tiol- addíció C-C kettős kötésre), valamint a bioaktív és lipofil molekularészek összekapcsolása azid-alkin click-reakcióval.

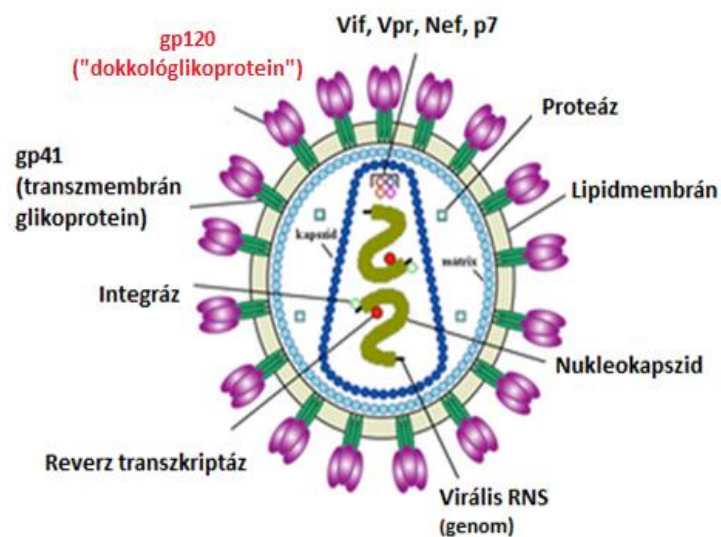
1.2. Irodalmi előzmények

1.2.1. Áltános bevezetés: A szénhidrátok

A biomassa szerves anyagainak jelentős részét a szénhidrátok teszik ki, ami főként cellulóz (~45%), és hemicellulóz (~25%). Ezek, mint vázalkotó vegyületek fontos szerepet játszanak a földi élet kialakításában. A vázalkotó szerepük mellett a szénhidrátok a legkönnyebben hasznosuló energiaforrásai és nélkülözhetetlen tápanyagforrásai az élő szervezeteknek. Az utóbbi évtizedek jelentős felfedezéseinek köszönhetően kiderült, hogy biológiai szerepük nem korlátozódik erre a két feladatra⁶⁻⁸. Ellentétben más biopolimerekkel (fehérjék, nukleinsavak) a szénhidrátok nem csak lineáris molekulákat képeznek, mivel polifunkciós voltak miatt több lehetőség fennáll a lánc továbbépítésére. Az elágazásoknak köszönhetően sokkal változatosabb szerkezetek alakulhatnak ki, így a biológiai funkciójuk is sokkal specifikusabbá válik. Ezért is lehet olyan jelentős szerepük a szervezet különböző szabályozásaiban és az intracelluláris információáramlásban. Más típusú molekulákhoz – például fehérjékhez, illetve lipidekhez – kötődve glikokonjugátumokat alkotnak. Glikolipidként legjelentősebb feladatuk a biológiai felismerési folyamatokban rejlik. Ekkor a plazmamembrán felületén megkötődve receptorként működnek, és irányítják a hormonok és toxinok megkötődését a sejt felületén. Így történik az ivarsejtek egymásra találása és a testidegen anyagok felismerése is. Az utóbbi révén szerepük van az immunválasz kiváltásában is. A glikoproteinekben a cukrok egyik feladata a fehérjék rögzítése bizonyos konformációkban. Emellett megvédi a fehérjét a proteázok támadásával szemben, részt vesznek a sejtnövekedésben és a sejt differenciálódásban. Fontos szerepük van az anyagcsere-

folyamatokban, például a kalcium-anyagcserében, ezen keresztül pedig a csontképzési folyamatokban. Részt vesznek a gyulladások, és bakteriális illetve vírusos fertőzések, valamint a rákos sejtek áttételének kialakulásában. Mint látjuk, a szénhidrátoknak van az egyik legfontosabb biológiai szerepe a szerves vegyületek között. A szintetikus szénhidrátkémikusok feladata a már ismert biológiai hatással rendelkező, szénhidrátok, valamint származékaik (mimetikumok) előállítás. Ezen vegyületek sikeres szintézise nyomán fény derülhet arra, hogy mely szerkezeti részek illetve funkciós csoportok váltják ki a biológiai hatást. Ezen információ ismeretében olyan vegyületek állíthatók elő, melyek a biológiai hatást okozó csoportokat tartalmazzák, de szerkezetükben eltérnek az eredeti vegyülettől, így felhasználhatóak új diagnosztikumok, gyógyszerek és oltóanyagok kifejlesztésére.

1.2.2. A HIV szerkezeti felépítése⁹⁻¹¹



1. ábra: A HIV szerkezete⁹

A szerzett immunhiányos tünetegyüttest először az 1980-as évek elején fedezték fel. A tünetegyüttes kórokozóját 1984-ben izolálták. Ezt követően a retrovírusok családjába tartozó kórokozót megállapodás szerint *human-immunodeficientia virusnak* nevezték el (HIV) (1. ábra). A vírusfertőzés akkor jön létre, amikor fertőzött emberi sejtek, testnedvek sérült bőrön vagy nyálkahártyán keresztül, ill. közvetlenül, a keringésbe, a nyirokszervekbe kerülnek.⁸

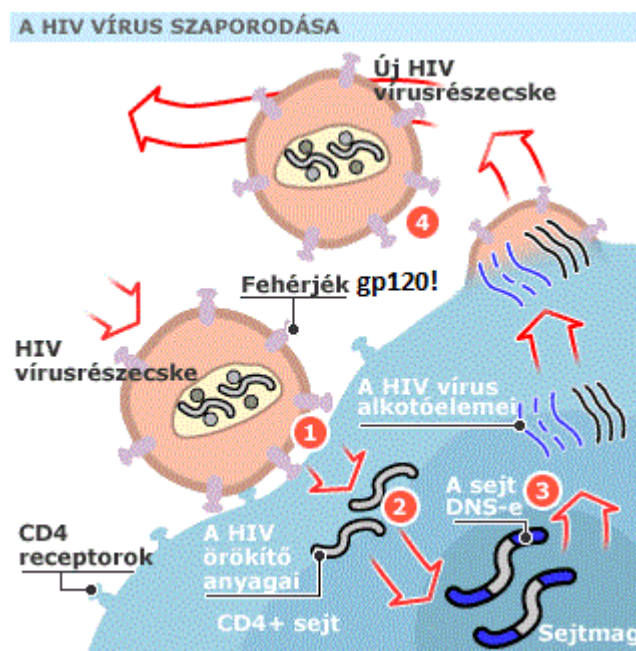
A vírus 100 nm átmérőjű részecske, magja a pozitív egyszálú RNS két kópiáját tartalmazza, amelyeket hidrogénkötés tart össze. Ezen kívül ugyancsak a magban található a

reverz transzkriptáz enzim, az integráz enzim, valamint a p6, p9, és p24 fehérjék. Külső burkát egy kettős lipidréteg alkotja, amelyen egy gp41 és gp120 jelzésű glikoprotein hatol keresztül: ez utóbbi segítségével kötődik a vírus a receptorokhoz.

A HIV-nek két fő típusát (HIV-1 és HIV-2) különböztetjük meg. Bár a két vírus-típus DNS-szekvenciája csak 40-50% homológiát mutat, működésük és az általuk okozott betegségek patomechanizmusa nagyon hasonló.

A HIV külső burkán található gp120 sejtfelszíni glikoproteinek a humán dendritikus sejteken kifejeződő lektin receptorokhoz kapcsolódnak, melyek kulcsszerepet játszanak a betegség kialakításában⁹.

1.2.3. A HIV patomechanizmusa¹²



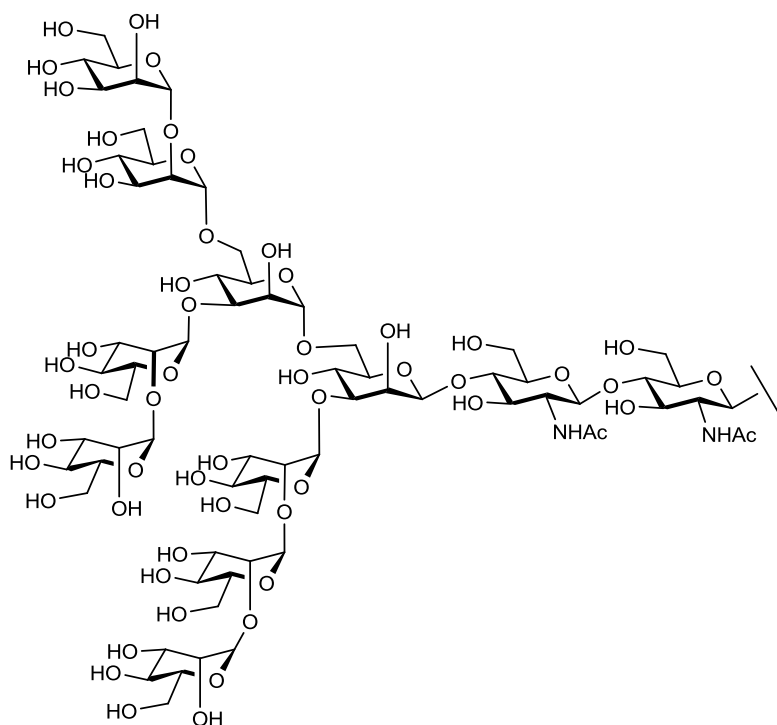
2. ábra: A HIV patomechanizmusa¹²

A vírust egy kettős lipidréteg borítja, amelynek felületén különböző szénhidrát-fehérje konjugátumok találhatóak (gp41, gp120). A fertőzés során a kórokozó a gp120 felszíni antigénje a dendritikus sejtek mannóz-kötő C-lektinjeihez tapad, ezután transzinfekcióval a CD4 jelzésű felszíni markerekkel rendelkező limfocitákhoz, makrofágokhoz és gliasejtekhez kötődik, majd elvesztve külső burkát behatol a gazdasejt citoplazmájába¹⁰. Itt vagy citopathicus hatást fejt ki, vagy a vírusmagban lévő reverz transzkriptáz a vírus-RNS-t templátként felhasználva DNS-t szintetizál, amely a sejtmagba vándorol és az integráz enzim közreműködésével a kromoszómális DNS-be integrálódik, mint provírus. Amennyiben a

lappangó provírus valamilyen oknál fogva aktiválódik, HIV-vírusokat szintetizál, amelyek bimbózással hagyják el a sejtet, hogy újabb sejteket fertőzzenek meg.

A fertőzés során a vírusok jelentős hányada a makrofágokba kerül, amelyeket nem pusztít el, de belsejükben elszaporodik, így a makrofág vírus-rezervoárnak tekinthető. Innen kerül CD4+T-sejtekbe, amelyek egy részét elpusztítja. Ennek következtében nem tudnak elszaporodni azok a citotoxikus T-sejtek sem, amelyek az emberi szervezetben élő fakultatív kórokozók patogén hatását fékeznék. Ezzel magyarázzák az HIV által okozott betegségek kialakulását.

1.2.4. A kötődés mechanizmusa, a gp120 glikoprotein szerkezete¹¹



3. ábra: A gp120 glikoprotein oligoszacharid egysége

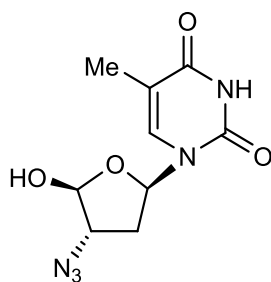
A gp120 egy glikoprotein, ennek megfelelően egy fehérje és egy nem fehérje természetű részből áll. A nem fehérje rész oligoszacharid, melyet *N*-acetyl-glükózamin és mannóz egységek építenek fel. Ahogy a 3. ábra is mutatja ezek az építőelemek egy jellegzetes, három szerkezeti elemből felépülő, elágazó stuktúrát alkotnak. Központi egysége egy (1-6)-kötésű *O*-glikozidos kötással kapcsolódó diszacharid mely nem játszik fontos szerepet a kapcsolódásban, inkább egy hordozó molekulának tekinthetjük. Ezen egységhez α -(1-2)-kötésű aktív *O*-mannobiozid és mannotrioizid egységek kapcsolódnak, melyek a

sejtfelszíni receptorokhoz való kapcsolódásban kiemelt szerepet játszanak. A fehérjéhez való kötés pedig (1-4)-kötésű *N*-acetil-glükózamin származékokon keresztül történik, amit lényegében egy hídmolekulának tekinthetünk. A vírusfertőzés kialakulásakor az oligoszacharid láncvégi (terminális) szénhidrát egységei specifikusan kötődnek a humán sejtek mannóz-kötő lektinjeihez. A HIV felületén a gp120-egységek nagy száma és a gp120-oligoszacharid többszörösen elágazó szerkezete lehetővé teszi, hogy a receptorokhoz való kötődés multivalens módon valósuljon meg a fertőzése során. A multivalens hatás egy nagyon erős kölcsönhatást eredményez.

1.2.5. A HIV ellenes gyógyszerek^{10, 14}

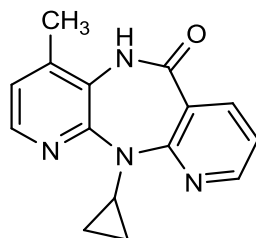
Ahogy az előzőekből is láthattuk a HIV replikációs ciklusa nagyon bonyolult, és csak részben megismert folyamat. Ma már különböző gyógyszereket alkalmazunk a betegség kezelésére. Azok a vegyületek, amelyek a kezdeti szakaszban hatnak, képesek megakadályozni újabb sejtek fertőződését, de nem gátolják a már megfertőzött sejtek vírustermelését, ugyanakkor a késői szakaszban ható gyógyszerek gátolják a krónikusan fertőzött sejtek HIV termelését. Különleges helyet foglalnak el a terápiában azok a vegyületek, melyek a HIV reverz transzkriptáz, enzimét bénítják, hiszen ilyen enzim az emberi sejtekben nincs, és az enzim kulcsszerepet játszik az egyes sejtek megfertőzésében. A HIV replikáció gátlására jelenleg használt gyógyszerek három csoportba sorolhatók, melyek két HIV eredetű enzim (nevezetesen a reverz transzkriptáz és proteáz) funkcióját képesek gátolni¹².

Az első csoportba tartoznak az úgynevezett nukleozid-analóg típusú reverz transzkriptáz-gátló vegyületek. Ezen vegyületek a HIV-fertőzött sejtekben trifoszforylálódnak és a vírus aktív reverz transzkriptáz enziméhez kapcsolódva annak működését gátolják, valamint az enzim által szintetizált hetero (RNS-DNS) láncból készülő DNS láncot terminálják, ezáltal gátolják a DNS lánc további polimerizációját. Ezen vegyületek csak mérsékelten tudják csökkenteni a vírus replikációját. Orálisan közepesen jól felszívódnak, azonban toxikus vegyületek, szűk terápiás indexszel. Az első nukleozid-analóg, mely mind *in vitro*, mind *in vivo* hatékonynak bizonyult a HIV-replikáció gátlásában, az úgynevezett Zidovudin más néven AZT (3'-azido-3'-dezoxitimidin) vagy Retrovir, (4. ábra), mely az előbb említett módon fejt ki hatását.



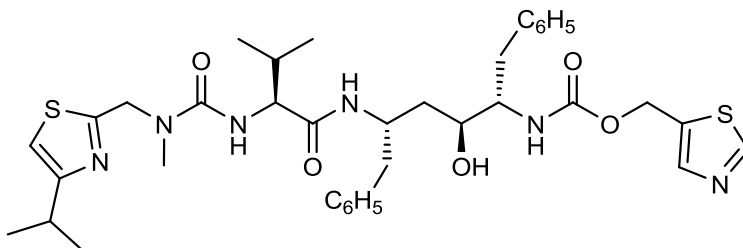
4. ábra: Zidovudin

A második csoportba a nem nukleozid-analóg típusú reverz transzkriptáz gátló vegyületek tartoznak, melyek allosztérikus gátlószerként hatnak. Nagy affinitással kötődnek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimhez, annak katalitikus régiójában konformáció-változást hoznak létre, és megakadályozzák működését. A nukleozid-analóg vegyületekkel additíven illetve szinergista módon hatnak. Egyik legismertebb képviselőjük a Nevirapin (5. ábra).



5. ábra: Nevirapin

A harmadik csoportba tartoznak a proteáz inhibitorok. A HIV proteáz az az enzim, mely a keletkező HIV virion nukleokapszid fehérje hasításáért felelős és a reverz transzkriptázt termelő poliproteinjét virális enzimekre és struktúrfehérjékre hasítja, mely után a virion fertőzőképpé válik. A peptid, illetve peptid-szerű vegyületek a proteáz enzim működését gátolják, így a keletkezett HIV virionok nem tudnak újabb sejteket megfertőzni. A legelső gyógyászatban alkalmazott proteáz-gátló a Ritonavir (6. ábra) volt. Ma már több proteáz gátló gyógyszert is alkalmaznak, de a többi HIV ellenes szerhez hasonlóan ezt sem monoterápiában, hanem más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.



6. ábra: Ritonavir

1.2.6. Új, szénhidrát-alapú HIV-ellenes terápiás lehetőségek kutatása^{1, 11}

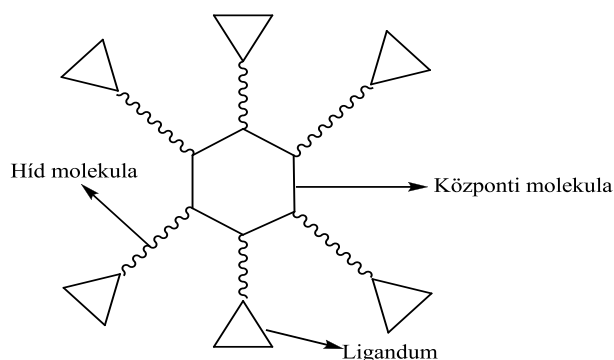
Ahogy a fertőző betegségek többségénél, a HIV/AIDS betegség megelőzésében is a leghatékonyabb módszer az elsődleges megelőzés, védőoltások alkalmazása. A vakcinák fejlesztése, melyek rekombináns úton előállított HIV burokfehérjéből és a HIV gp120 fehérjéből izolált polipeptidekből állnak, már a betegség felfedezését követően megindult. Az oltások állatokon hatékonyak voltak, azonban humán szervezetben nem váltak be. Ennek oka a vírus-antigének nagyfokú variabilitásában rejlik.¹ Napjainkban is próbálnak vakcinálásra alkalmas vegyületeket előállítani melyek, alkalmasak lennének a vírus elleni megfelelő védelemre.

Danishesky nevéhez fűződnek a vírussal kapcsolatos fontos kutatások. Danishesky és munkatársai speciális ciklikus peptideket állítottak elő, majd ezekhez hozzákapcsolták a gp120 glikoproteint alkotó szénhidrát egységeket, így módon a HIV gp120-hoz hasonló, antigén-tulajdonságú szintetikus glikopeptideket nyertek. A kísérletek során ezek a mesterséges antigének erős kötődésre voltak képesek HIV-1 vírus ellen termelődött antitestekkel¹¹.

1.2.7. Multivalens kölcsönhatások¹⁵⁻¹⁷

A multivalencia a multivalens (többértékű) receptorok és a multivalens ligandumok közötti kölcsönhatásokat írja le. Kulcsfontosságú szerepet játszik a biokémiai folyamatokban, különösen a fehérje-szénhidrát kölcsönhatásokban. A multivalens kölcsönhatások szabályozzák a sejt folyamatok nagy részét, beleértve a sejt felszín felismerését.

A multivalens ligandum molekulánként egynél több kapcsolódó hellyel rendelkező ligandum. Egy központi molekulából („állványból”) és az azt körülvevő, hozzá kapcsolódó ligandumokból áll (7. ábra). Ezek a ligandumok többnyire bioaktív természetes molekulák vagy azok szerkezeti analógjai, amelyek lehetnek peptidek, fehérjék, szénhidrátok, illetve kisebb molekulák - esetünkben aktív mannobióz származékok. A multivalens ligandum ezen részeivel képes kötődni receptorokhoz.



7. ábra: Kovalensen kötött multivalens ligandum sematikus ábrája

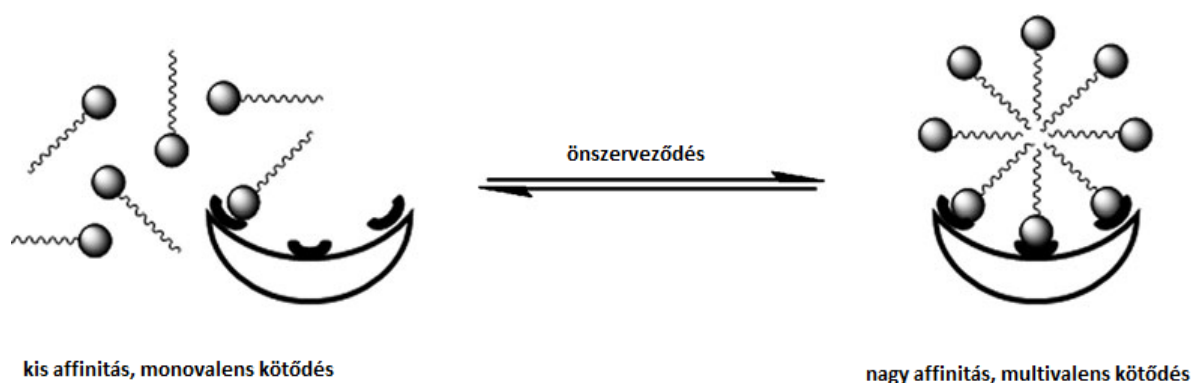
A központi molekula határozza meg a multivalens ligandum szerkezeti tulajdonságait. Felépítése (alak, vegyérték, rugalmasság) hatással van a ligandum biológiai aktivitására, valamint a hatásmechanizmusára.

A multivalens ligandumok különösen jól alkalmazhatóak biológiai felszíneken (vírusok, sejtek, baktériumok felszíne) különböző kölcsönhatások elősegítésére, például gátolhatják e felszínek adhézióját más felszínekhez, valamint részt vehetnek fehérje-szénhidrát azonosításában és az immunválasz folyamatában.

A multivalens ligandum a térszerkezete következtében eleve kizárja, hogy egy már a ligandumhoz kötött receptor egy vírusrészecskével vagy egy másik sejttel kötődést alakítson ki, azaz a vírus-sejt kölcsönhatásra nézve blokkoló hatású. Ilyen szempontból a multivalens ligandumok aktivitása nagy jelentőséggel bír a sejt- illetve vírurfelszíneken zajló kötődésgátló kölcsönhatásokban. A különféle kötődési módok egyedülállóvá teszik a multivalens ligandumokat, így válik lehetővé e reagensek számos módon történő alkalmazása makromolekuláris kölcsönhatások inhibitoraként.

A multivalens ligandumok potenciálisan alkalmazhatók bizonyos betegségek kezelésében, mivel részt vesznek olyan kötési mechanizmusokban, amelyek kis molekulák számára nem elérhetőek. Kiegészítő terápiás felhasználásai is lehetnek, mivel a multivalens ligandumok képesek jelátviteli utakat aktiválni.

A multivalencia kialakításában, az utóbbi időben egyre nagyobb szerepet kapnak az önszerveződésre képes vegyületek. Az ilyen származékoknál nem egy központi molekulához kötik a ligandumokat, hanem úgynevezett önszerveződésre képes, amfifil molekulákat képeznek belőlük, melyek aggregációjuk révén lehetővé teszik nagy affinitású multivalens kölcsönhatások kialakítását (8. ábra).



8. ábra: Önszerveződés és multivalens kötődés kialakulása

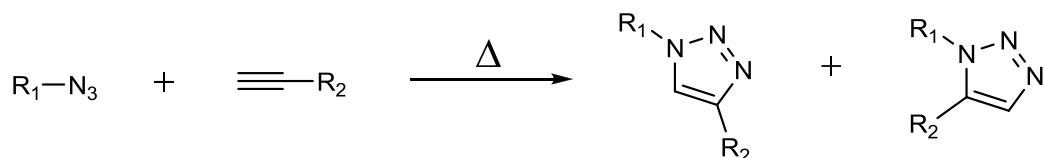
1.2.8. Click reakciók¹⁸⁻²⁰

A click kémia („katt” kémia) fogalmát K. B. Sharpless¹⁸ vezette be 2001-ben. Olyan reakciókat jelent, amelyek magas hozamúak, széles az alkalmazási körük és melléktermék képződése nélkül mennek végbe. Továbbá jellemző ezekre a reakciókra, hogy regio- és sztereoszelektívek, könnyen kivitelezhetőek, valamint számos oldószer alkalmazható reakcióközegként.

Több olyan reakciót azonosítottak már, amelyek eleget tesznek ezeknek a kritériumoknak. Ilyenek az epoxidok és aziridinek nukleofil gyűrűfelnyitási reakciói, továbbá a nem aldol típusú karbonil reakciók, a hidrazinok és heterociklusos vegyületek képződése, a szén-szén többszörös kötésekre történő addíciók, az epoxidok oxidatív keletkezése, valamint a cikloaddíciós reakciók.

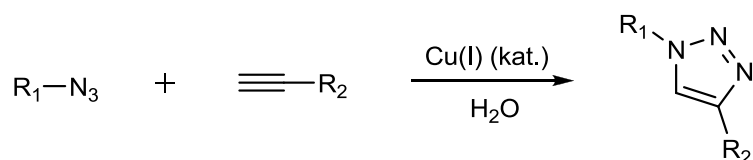
1.2.8.1. Sharpless-Meldal-Huisgen-féle cikloaddíció

Az egyik legismertebb és leggyakrabban alkalmazott click reakció egy azid és egy alkin között végbemenő 1,3-dipoláris cikloaddíció (9. ábra), melynek eredményeként 1,2,3-triazol vegyület képződik¹⁸⁻²⁰. A reakció eredeti, katalizátor nélküli változatát Huisgen írta le. Katalizátor nélkül a reakció magas hőmérsékletet igényel és általában 1,4- illetve 1,5-diszubsztituált regioizomerek keletkeznek, vagyis ilyen tekintetben ez a reakció nem felel meg a click reakció követelményeinek.



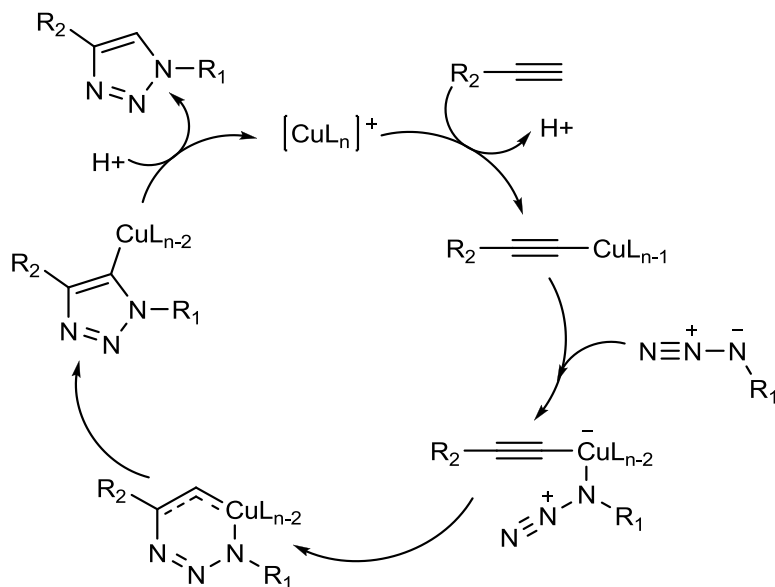
9. ábra: Huisgen-féle cikloaddíció

Sharpless¹⁸ és Meldal¹⁹ egyidőben, egymástól függetlenül írta le a Huisgen-reakció réz-katalizált változatát. Cu(I) katalizátor alkalmazásával a reakció szobahőmérsékleten is lejátszódik, akár vizes közegben is. Ilyen körülmények között a cikloaddíció regioszelektivitást mutat, és kizárólag 1,4-diszubsztituált termék képződését eredményezi (10. ábra). A reakcióban használt katalizátor lehet a Cu(I) valamely sója, vagy a Cu(II) valamely sója nátrium-aszkorbát redukálószerrel alkalmazva.



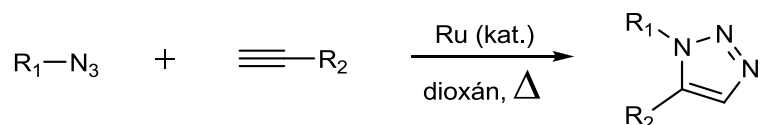
10. ábra: Meldal és Sharpless által módosított Huisgen-féle cikloaddíció

A rézvegyületek által katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíció több lépésben játszódik le²⁰:



11. ábra: A réz(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíció mechanizmusa

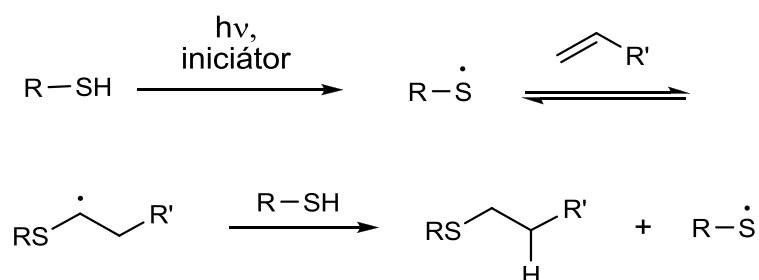
A Huisgen-féle cikloaddíció ruténium katalizátorral is lejátszódik, ebben a reakcióban kizárólag csak az 1,5-diszubsztituált termék szintetizálódik.



12. ábra: A Huisgen-féle cikloaddíció ruténium katalizálta változata

1.2.8.2. Gyökös tiol-alkén addíciós reakció (Tio-click reakció)^{21,22}

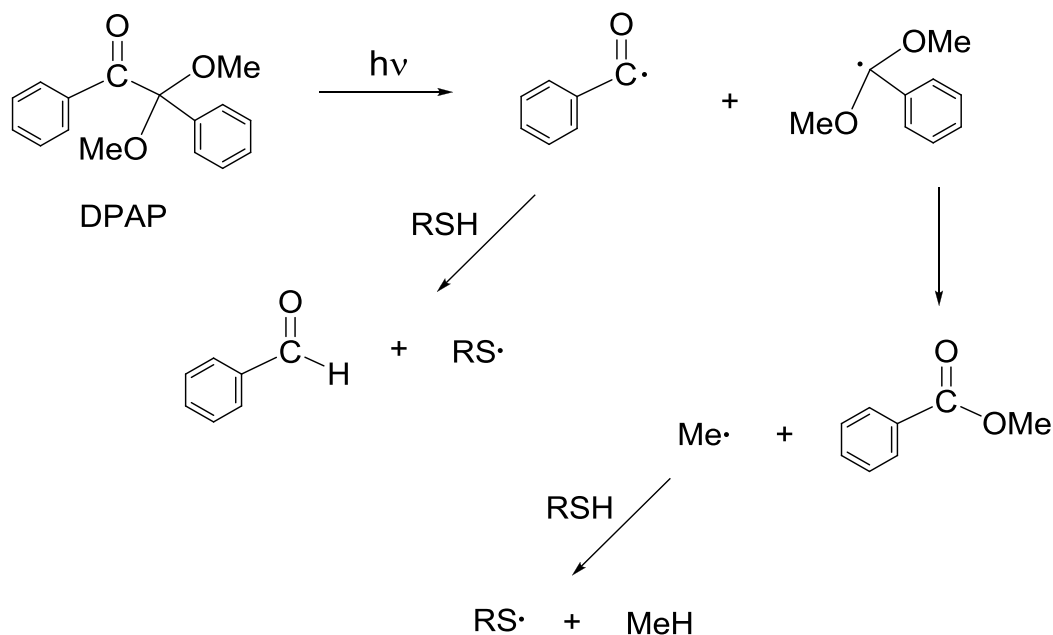
A click-reakció egy speciális esete a fotokatalitikus tiol-én addíciós reakció, ami egy gyökös láncreakció. Besugárzás hatására a tiol S-H kötésének homolitikus bomlása során keletkező tiil gyök addicionálódik a szén-szén kettős kötés láncvégi szénatomjára, majd a keletkezett szén gyök úgy stabilizálódik, hogy egy másik tiolból hidrogént von el. A folyamat első, tiil-addíciós lépése reverzibilis, a második, hidrogén absztrakciós lépés pedig irreverzibilis. A reakció során a tiol anti-Markovnyikov szabály szerint kapcsolódik a terminális kettős kötést tartalmazó alkén-partnerhez. (13. ábra). Az addíció szinte teljesen kvantitatív, regioszelektív, enyhe reakciókörülményeket igényel, víz jelenléte sem zavarja, számos funkciós csoporttal kompatibilis, valamint a képződő tioéter kötés stabil. A reakció paraméterei révén click”-reakciónak tekinthető.



13. ábra: Fotokatalizált tiol-én addíció

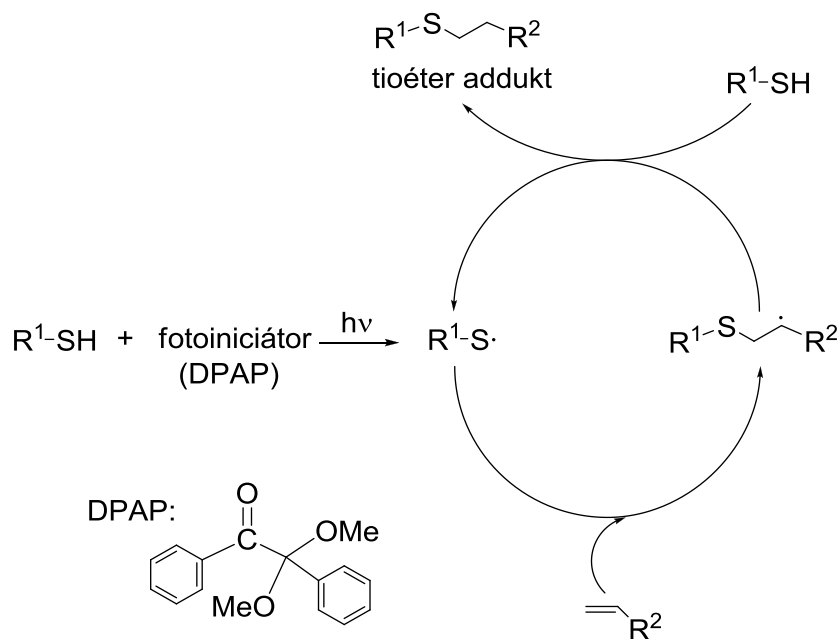
Az UV-besugárzás önmagában általában nem elég a tiil gyök generálásához, ezért a reakcióban iniciátort is alkalmaznak. A leghatékonyabbak az úgynevezett hasadó iniciátorok, amelyek a látható vagy ahhoz közeli hullámhosszúságú fény hatására homolitikusan

hasadnak, majd az iniciátorból képződő gyökök hidrogén-absztrakcióval képeznek gyököt a tiolból. Szerves odószerekben végzett tio-click reakcióknál leggyakrabban a 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenon (DPAP: 2,2-**di**methoxy-2-**p**henyl**a**cetoph**e**none) iniciátort alkalmazzák²¹ (14. ábra). A felvázolt mechanizmusból látható, hogy a DPAP és általában a hasadó iniciátorok a reakció során nem regenerálódnak, ezért, ha többszöri aktiválást kíván a reakció, akkor további fotoiniciátor hozzáadása is szükséges.



14. ábra: A gyökös tiol-én reakció fotoiniciálásának mechanizmusa

Az iniciálás hatására gyökös láncreakció indul be, melynek során a kiindulási tiol regioszelektív reakcióban addíciónálódik a kettős kötése, egy stabil tioéter terméket eredményezve (15. ábra).



15. ábra: A gyökös tiol-én láncreakció mechanizmusa

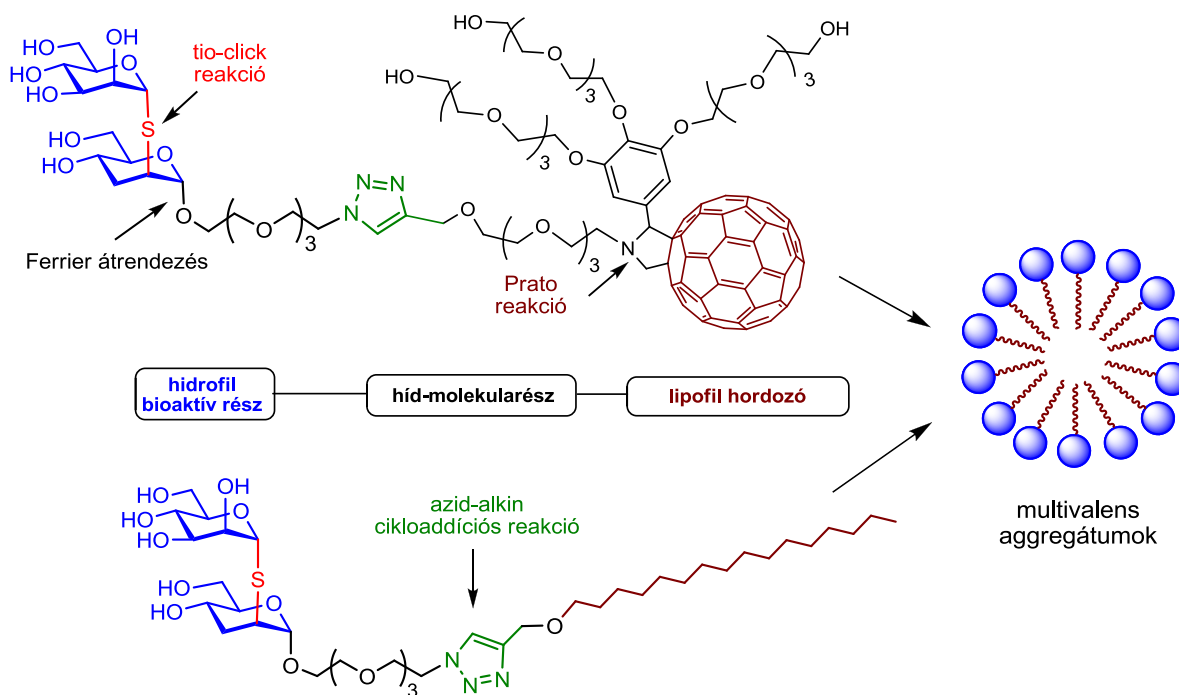
Bár a tio-click reakcióban leggyakrabban terminális kettős kötésű vegyületet alkalmaznak olefin partnerként, a legújabb eredmények szerint a reakció jól alkalmazható glikálok és egyéb endociklusos kettős kötést tartalmazó szénhidrátokon is.²² A telítetlen szénhidrátokból tio-click reakcióval egyszerűen és jó hozammal nyerhetők tiodiszacharidok és tio-glikokonjugátumok, amelyek fokozott kémiai stabilitásuk és a glikozidázokkal szembeni rezisztenciájuk miatt terápiás szempontból különösen értékes glikozidmimetikumok.²¹

2. Saját vizsgálatok

2.1. Célkitűzés

Kutatómunkám célja HIV-ellenes, multivalens szénhidrátligandumok előállítása volt, amelyek vezérmolekulaként szolgálhatnak szintetikus HIV-vakcina, vagy HIV-fertőzést megakadályozó gyógyszer kifejlesztésére. E célból olyan amfifil glikokonjugátumok előállítását terveztük, melyekben az aktív szénhidrát rész egy hídmolekulán keresztül kovalensen kapcsolódik hexadekanol illetve fullerén-pirrolidin származékokhoz (16. ábra). Ez egy olyan önszerveződésre képes szerkezetet eredményez, mely multivalens hatás kialakítását teszi lehetővé.

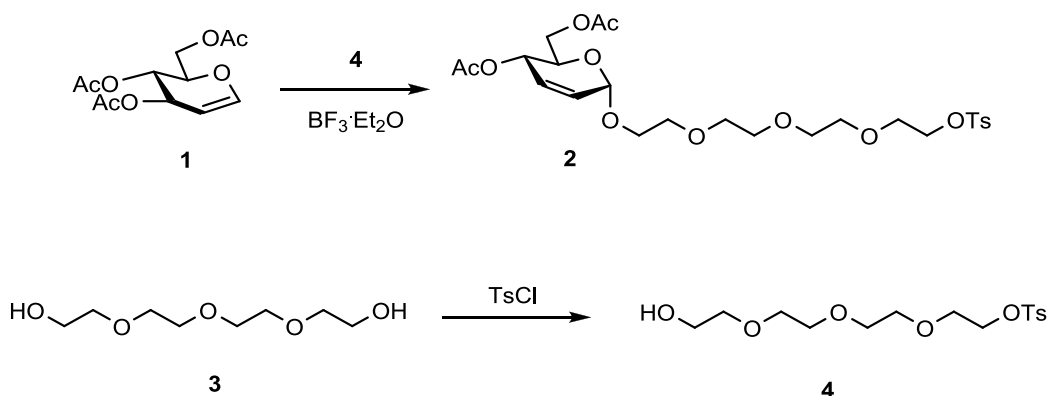
A hidrofil mannobióz egység és a lipofil molekuláris összekapcsolását azid-alkin click reakcióval terveztük. Az azid-csoportot a szénhidráthoz kötött hídmolekulán, a propargil-csoportot pedig a hexadekanolon, illetve a funkcionáliszt fullerén származékokon kívántuk kialakítani. Bioaktív részként az enzimatis hídrolízisnek ellenálló, 1-2-tio-kötésű mannobióz szintézisét terveztük tio-click reakció felhasználásával.



16. ábra: A célkitűzés összefoglalása

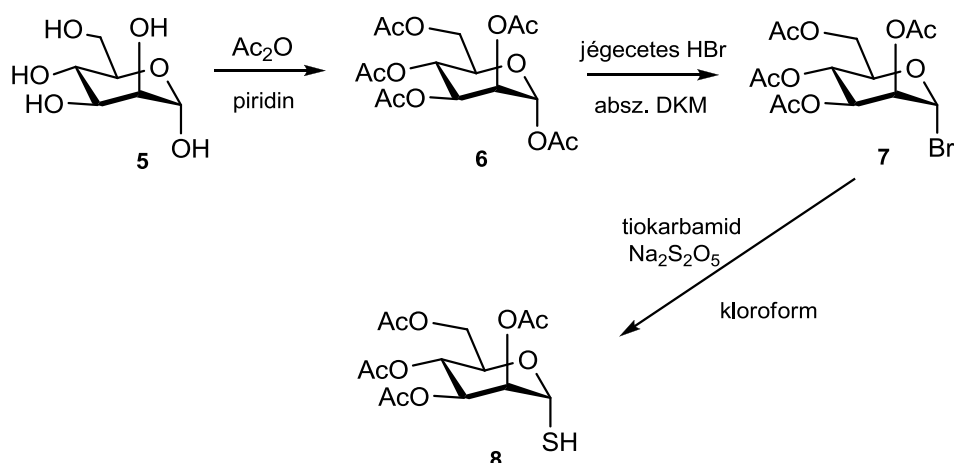
2.2. A hídmolekulához kötött mannobióz előállítása

Első lépésként a kereskedelmi forgalomban is beszerezhető 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükálon **(1)** Ferrier-átrendezést vittünk végbe. A reakció során 2,3-telítetlen glikozid (Ferrier-glikál) képződik **(2)**. A Ferrier-átrendezés egy Lewis sav katalizálta átrendezési reakció, mely alkohol jelenlétében megy végbe.²³ A folyamat során a glikál hármasszénatomján lévő acetoxi-csoport lehasad, miközben a kettős kötés helye megváltozik és az alkohol az egyes szénatomhoz kapcsolódva, szelektíven alfa-glikozidot képez (17. ábra). Az általunk alkalmazott alkohol egy *p*-toluol-szulfonil-csoporttal ellátott tetraetilén-glikol származék **(4)**, melynek előállítása tetráetilén-glikolból **(3)** történt tozil-klorid hozzáadásával.



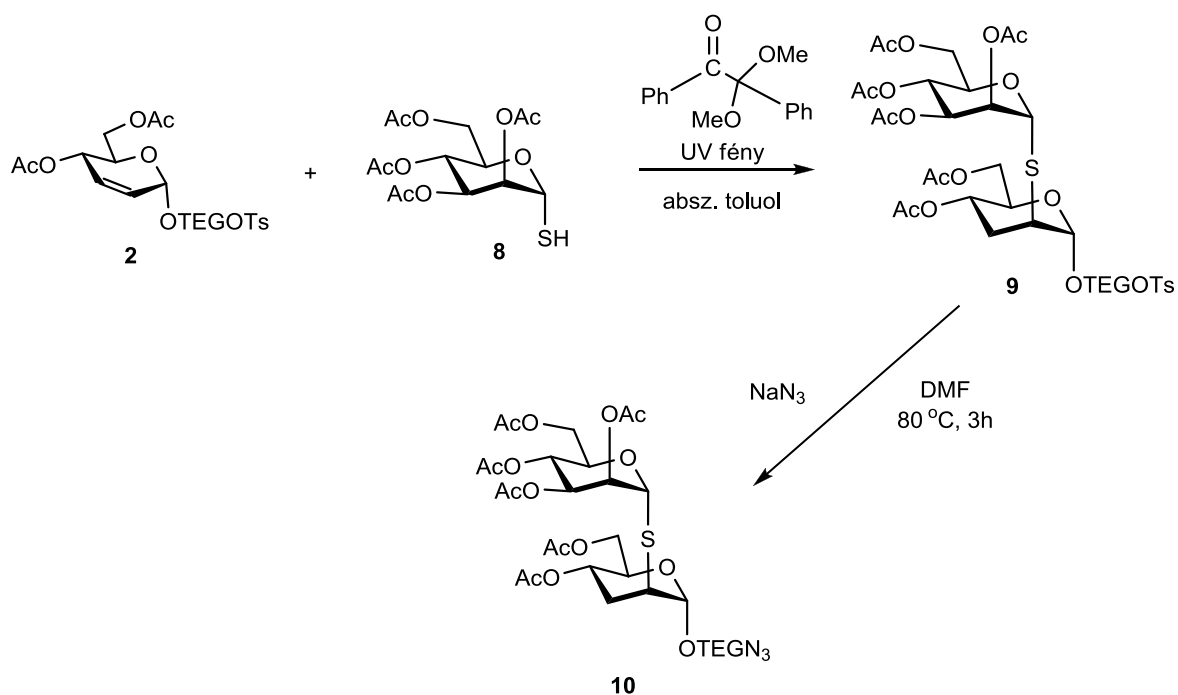
17. ábra: A hídmolekulával ellátott Ferrier-glikál

Ezzel párhuzamosan D-mannózból **(5)** több lépésben egy szelektív védőcsoporttal ellátott 1-tiomannóz-peracetát²⁴ származékot állítottunk elő **(8)**. Első lépésben a **(5)** anyagot piridines közegben, Ac_2O hozzáadásával, jeges fürdőn acetileztem. Az így kapott származékot **(6)** tisztítást és feldolgozást követően szintén jegesfürdőn száraz DKM-os közegben 33%-os jégecetes hidrogén-bromiddal kezeltem, és a megfelelő bróm-cukor **(7)** származékot kaptam. Ezt követően a bróm-cukorból egy kétlépéses reakcióban izotirónium-són keresztül 1-tio származékot állítottam elő **(8)** (18. ábra). Első lépésben száraz acetonos közegben tiokarbamiddal 2 órán keresztül refluxáltattam a brómcukrot, majd ezt követően bepároltam a reakcióelegyet. A képződött izotirónium-sót feloldottam kloroform-víz elegyben és $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -ot adtam hozzá, majd fél óráss refluxáltatás után megkaptam az 1-tiomannóz tetra-*O*-acetyl származékát anomerkeverék formájában, melyből a β -anomert átkristályosítással, a kívánt α -anomert **(8)** oszlopkromatográfiás tisztítással nyertem.



18. ábra: Az 1-tiomannóz reakciópartner szintézise

A továbbiakban a **(2)** és **(8)** anyagból fotokatalizált gyökös mechanizmusú addíciós reakcióval tio-interglikozidos kötésű mannobiozid származékot állítottam elő **(10)** (19. ábra). A diszacharid-képzés úgynevezett tiol-én addíciós reakció segítségével történt²². Az alkén **(2)** és a tiol reakciópartnert **(8)** száraz toluolban oldottam, ezt követően hozzáadtam a fotoiniciátort (DPAP), és UV-fény alatt 15 percen keresztül reagáltattam őket, így megkaptam a megfelelő diszacharid egységet **(9)**. A következő lépésben a tozil-származékon nukleofil szubsztitúciós reakciót hajtottam végre: a **(9)** vegyület tetraetilén-glikol aglikonjának láncvégi toziloxi-csoportját (OTs) azid csoportra cseréltem **(10)**, ezáltal előkészítve a vegyületet a későbbi azid-alkin cikloaddíciós reakcióhoz. A nukleofil cserét DMF-ban NaN_3 reagenssel hajtottam végre 80 °C-on. Kiemelendő, hogy az alkalmazott reakciók, a Ferrier átrendezés és a tio-клик reakció, a hagyományos glikozilezési reakciókkal szemben hatékonyabb, gyorsabb reakcióutat illetve hidrolitikusan stabil interglikozidos kötés létrehozását teszi lehetővé.



19. ábra: A tio-kötésű mannosiozid szintézise tioladdícióval

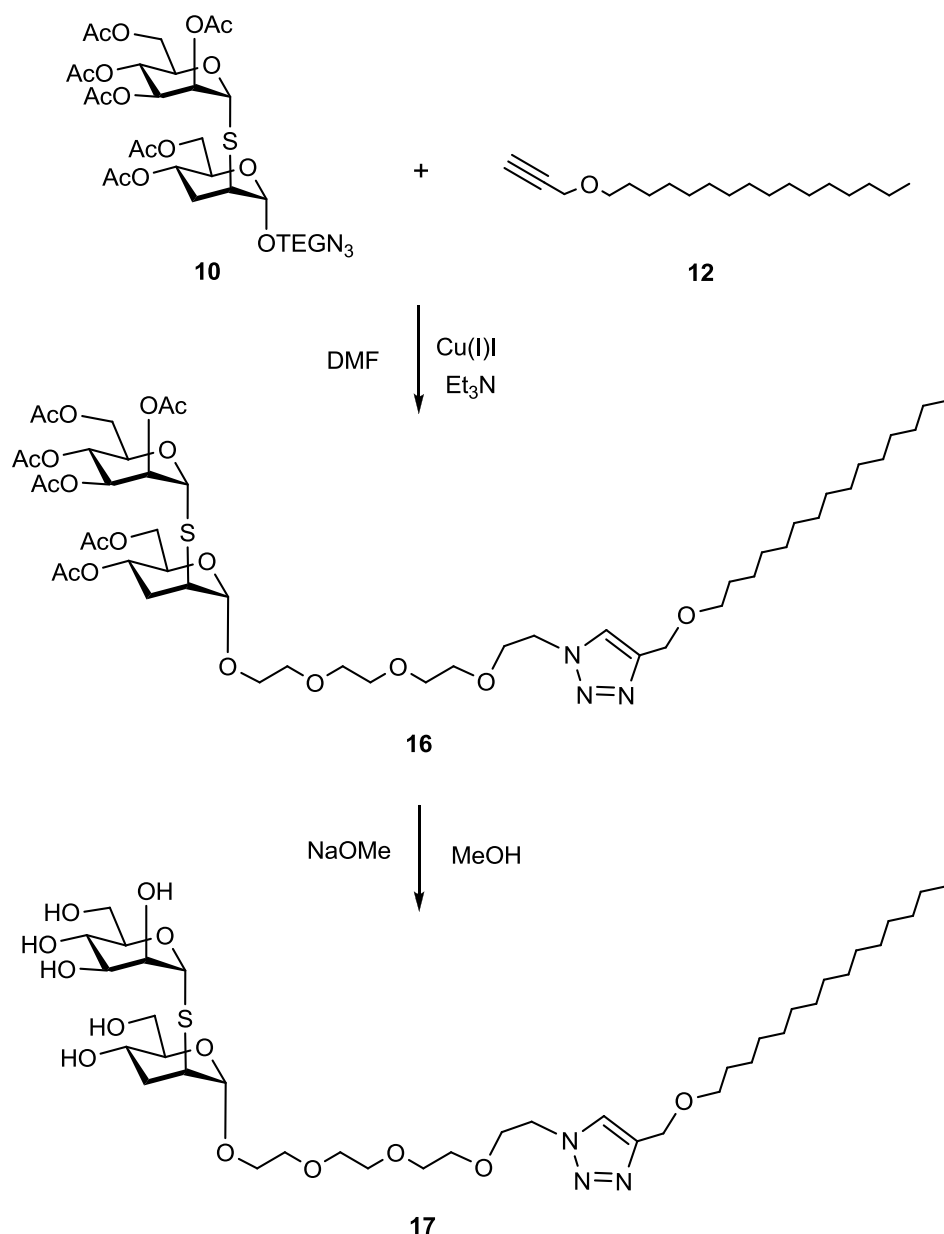
2.3. A lipofil egységek funkcionálizálása

A folyamat során az azid-alkin cikloaddíciós reakcióhoz az alkin partnerek előállítása következett (20. ábra). Első lépésként a **(11)** vegyület propargilezését hajtottuk végre NaH és propargil-bromid jelenlétében. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertettük, és a **(12)**-es vegyületet kaptuk. A másik lipofil vegyület, melyet felhasználtunk az azid-alkin cikloaddíciós reakcióhoz a **(15)** fullerén-pirrolidin származék volt, amelyet már korábban előállítottak tanszékünkön, ezért rendelkezésünkre állt.²⁵ A fullerén funkcionálizálása Prato reakció²⁶ segítségével történt a **(13)** aldehid és a **(14)** N-szubsztituált glicin segítségével (20. ábra).



Kísérletünk utolsó lépéseként a korábban már említett azid-alkin dipoláris-cikloaddíciós click-reakció következett. A már korábban előállított **(10)** vegyületet Cu(I)-jodid és trietilamin segítségével click reakcióval a **(12)** és **(15)** vegyülethez kapcsoltuk¹⁸. Ezt

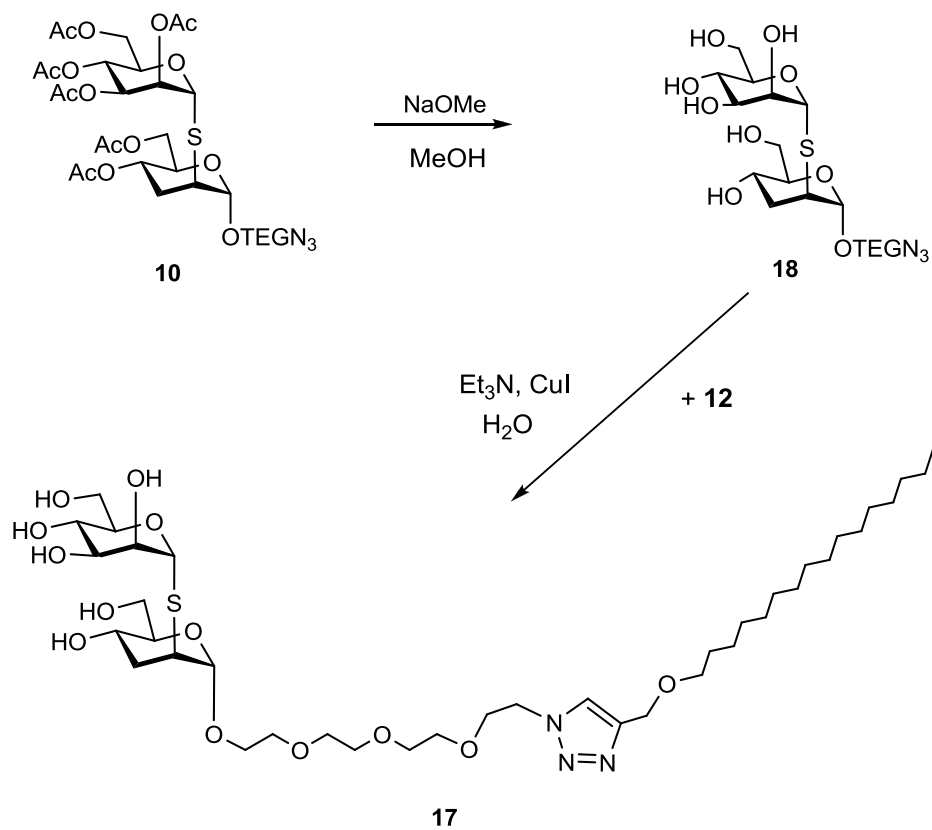
kétféle úton is megvalósítottuk. Elsőként a **(10)** vegyülethez kapcsoltuk a **(12)** vegyületet DMF-os közegben, Cu(I)I és trietilamin jelenlétében. Majd a kapott **(16)**-os vegyületen katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal Zemplén-féle dezacetilezést hajtottunk végre és a kívánt végterméket kaptuk **(17)** (21. ábra).



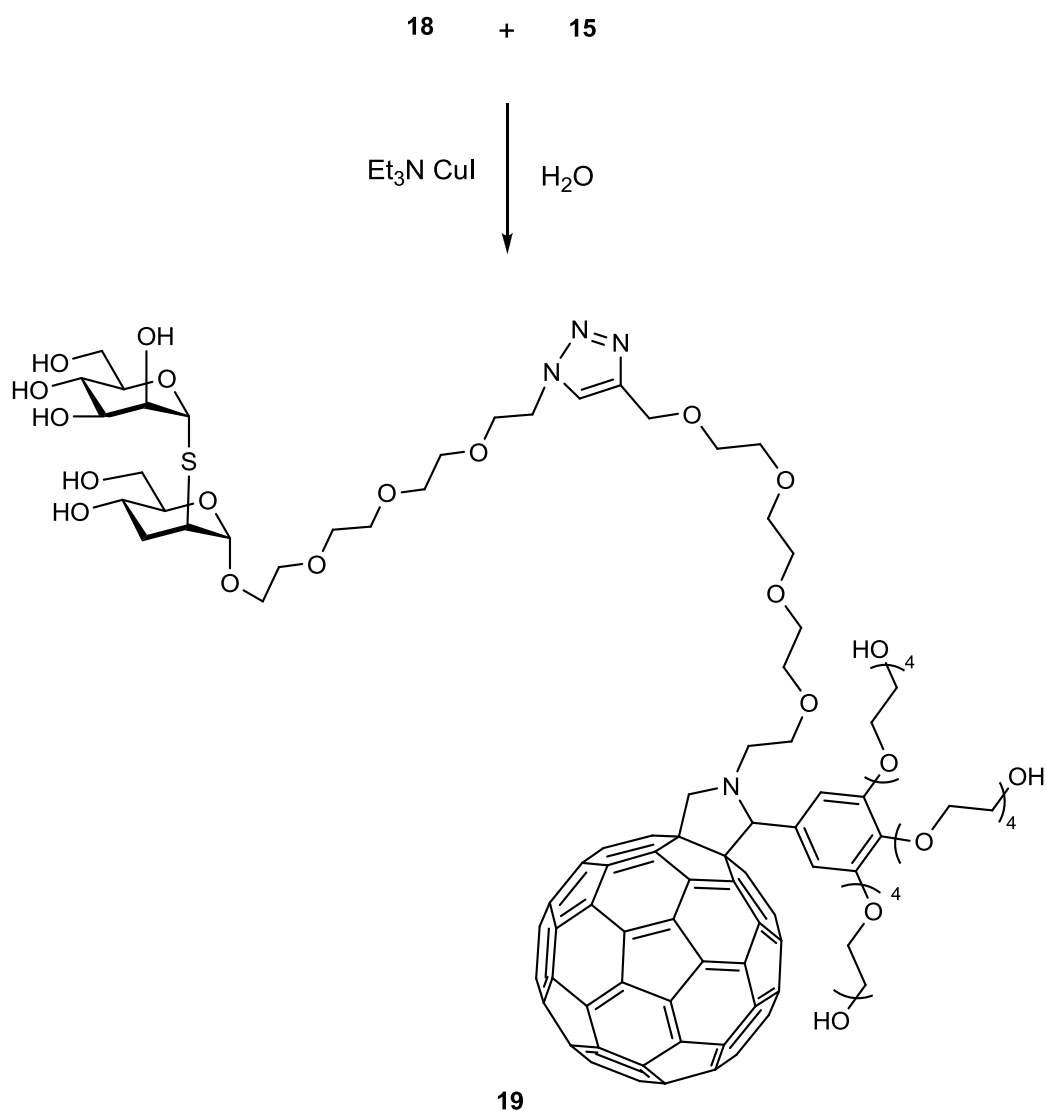
21. ábra: Click-reakció szerves oldószerben

A továbbiakban fordított sorrendben is végrehajtottuk a fenti, cikloaddíciós lépésből és védőcsoport-eltávolításból álló szintézist. Először a **(10)**-es vegyületről katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal eltávolítottuk az acetyl védőcsoportokat, és így a **(18)**-es

vegyületet kaptuk. Ezt követően történt meg az azid-alkin cikloaddíciós reakció vizes közegben, és ezen az úton is jó hozammal képződött kívánt **(17)** amfifil konjugátum (22. ábra).



22. ábra: Click-reakció vizes közegben

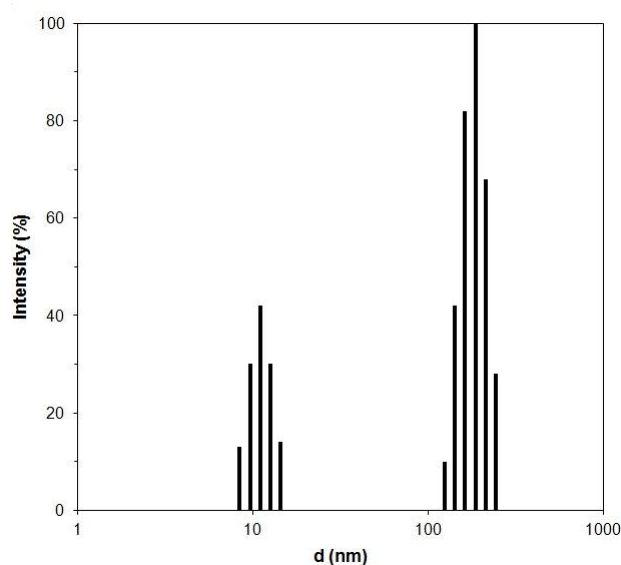


23. ábra: Fullerén származékon végrehajtott click-reakció vizes közegben

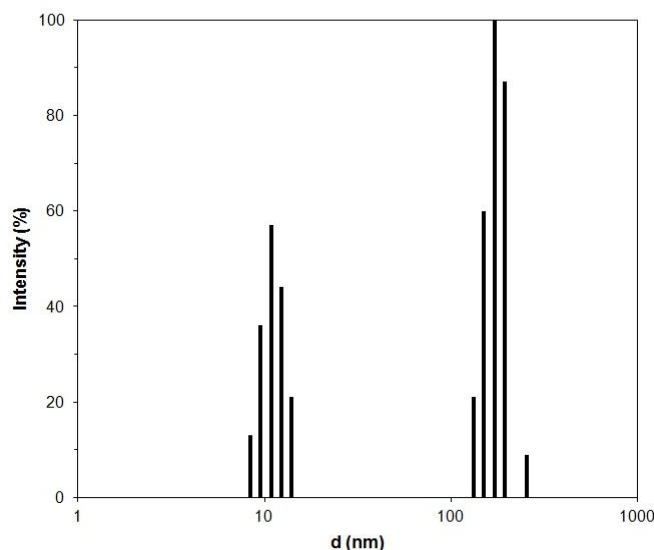
Mivel a szabad mannobioziddal (**18**) vizes közegben sikeres volt a click-reakció, ezért a fullerénhez történő konjugálást is ezzel a származékkal hajtottuk végre, hogy elkerüljük a fullerénszármazék nukleofil reagenssel való érintkezését. (Ismeretes, hogy a fullerén képes reakcióba lépni nukleofilekkel.) A fullerén származékkal történő konjugáció sikeres volt, így megkaptuk a (**19**) amfifil végterméket is (23. ábra).

2.5. Aggregációs vizsgálatok

Az előállított termékek aggregációs vizsgálatát DMSO és víz megfelelő arányú elegyében vizsgáltuk dinamikus fényszórás fotometriás vizsgálat segítségével. A vizsgálat során meghatároztuk az aggregátumok effektív átmérőjét, melyek bimodális eloszlást mutattak (23. és 24. ábra). A méreteloszlás alapján megállapítottuk, hogy mind a hexadekanol, mind pedig a fullerén konjugátum esetében nagyrészt olyan méretű aggregátumok képződnek, melyek mérettartománya megegyezik a HIV méretével (~100 nm). Ennek alapján az aggregátumok megfelelőek lehetnek a fehérje szénhidrát kölcsönhatások kialakításához.



23. ábra: Méreteloszlás a hexadekanol konjugátum (17) esetében
DLS ($d_{\text{eff}} = 107.9 \text{ nm}$; $c = 1 \text{ mg/ml}$ DMSO/deszt. víz = 1:9 v/v)



24. ábra: Méreteloszlás a fullerén konjugátum (19) esetében
DLS ($d_{\text{eff}} = 66 \text{ nm}$; $c = 0.2 \text{ mg/ml}$ DMSO/deszt. víz= 1:9 v/v)

3. Kísérleti rész

A reakciók lefutását és a létrejött termékek tisztaságát vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. A vizsgálatok során használt oldószerkeletet az R_f érték után tüntettük fel. Az anyagokat 254 nm-es (ë1) és 366 nm-es (ë2) hullámhosszú UV-lámpa fénnel, 5%-os etanolos kénsavoldatba merítéssel és 140 °C-ra való hevítéssel detektáltuk. A nyers termék tisztításához és az elválasztáshoz oszlopkromatográfiás módszert alkalmaztunk. Az oszlopot szilika géllel (Merck 0.063-0.200 mm) töltöttük. Az oldatokat MgSO_4 -on szárítottuk, majd rotációs vákuum bepárló segítségével bepároltuk, 40 °C-os vízfürdőn. Az optikai forgatóképességet szobahőmérsékleten Perkin-Elmer 241 fényelektromos polariméterrel mértük. Az NMR spektrumok Bruker DRX-360 (1H 360.13 MHz, 13C 90.56 MHz) és Bruker DRX-400 (1H 400.13 MHz, 13C 100.03 MHz) spektrométeren készültek CDCl_3 vagy CD_3OD oldószerben Me_4Si belső standard alkalmazásával (Me_4Si : 0.00 ppm 1H; CDCl_3 : 77.00 ppm 13C). A használt oldószereket az egyes vegyületek leírásánál adtuk meg. A MALDI-TOF MS mérések

BIFLEX III (Bruker) tömegspektrométeren pozitív reflektoron módban történtek. A mátrix 2,4,6-trihidrox-acetofenon (THAP) telített MeCN-es oldata volt. Az ESI-TOF MS spektrumok felvétele MicrOTOF-Q (Bruker) készüléken zajlott, pozitív reflektoron módban. A dinamikus fényszórás fotometriai vizsgálatokhoz BI-9000 korrelátorral ellátott Brookhaven fényszórás fotometriás eszközt alkalmaztunk. Az általunk használt fényforrás egy 533 nm-es hullámhosszon működő szilárdtest lézer volt. Ezen módszert alkalmazva meghatároztuk az aggregátumok effektív átmérőjét.

2-(2-(2-(2-(toziloxi)etoxi)etoxi)etil-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-eritro-hex-2-enopiranozid (2)

Száraz körülmények között 12,82 g (0.0368 mol, 2 ekv.) (4)²⁷ tetraetilén-glikol származékot oldunk 30 ml absz. DKM-ban, majd hozzámérünk 5 g (0,0184 mol) 3,4,6-tri-O-acetil-D-glükált. A 0 °C-ra hűtött reakcióelegyhez 3.05 ml (1,35 ekv.) BF₃·Et₂O-t mérünk, ezt követően 20 percig 0 °C-on, majd 40 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. Amikor a VRK a kiindulási anyag teljes átalakulását mutatja 10 ml NaHCO₃-al, majd vízzel semlegesítem a reakciót. DKM-nal hígítom, rázótolcsérben mosom először 5%-os NaHCO₃ oldattal, majd vízzel. A szerves fázist MgSO₄-on szárítom, szűröm és bepárolom. A nyers termék 16.746 g lett, amit oszlopkromatográfiával tisztítunk DKM: Aceton 9:1 eluenssel (R_f : 0.53). 8.01 g szirupot kaptunk. **Hozam: 75%** [α]²⁴_D +46.89 (c 8.77, CHCl₃); **R_f 0.53** (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.79 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 5.87 (s, 2H), 5.32 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 5.08 (s, 1H), 4.37–3.79 (m, 18H), 3.80–3.44 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (d, 6H, J= 4.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.5, 170.1 (2C, 2 x C=O), 144.6, 132.9 (2C, 2 x C_q aromás), 129.6, 127.8 (4C, aromás), 128.9, 127.6 (2C, C-2, C-3), 94.4 (C-1), 70.5, 70.4, 70.3, 70.2, 69.1, 68.5, 67.6 (8C, 8 x OCH₂), 66.7, 65.1 (2C, C-4, C-5), 62.8 (C-6), 21.4, 20.8, 20.6 (3C, 3 x CH₃). MALDI-TOF (pozitív ion): m/z számított: C₂₅H₃₆NaO₁₂S [M+Na]⁺ 583.18. Mért: 583.21. Elemanalízis: Számított: C₂₅H₃₆O₁₂S (560.61): C, 53.56; H, 6.47; S, 5.72. Mért: C, 53.63; H, 6.51; S, 5.79.

1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-mannopiranoz (6)

37,23 g (207 mmol) D-mannózt oldunk 220 ml száraz piridinben. Jeges hűtés mellett csepegtető tolcsérrel 186 ml Ac₂O-t csepegtetünk hozzá. 1 éjszaka múlva a kapott terméket bepároljuk, majd DKM-nal hígítva extraháljuk vízzel, utána 1 M H₂SO₄-oldattal, ismét vízzel,

ezt követően 5%-os NaHCO₃-al, végezetül ismét vízzel. MgSO₄-on szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. 82,5 g nyersteméket kaptunk.

2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-mannopiranozil-bromid (7)

35 g (89,74 mmol) 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-mannopiranozidot feloldunk 130 ml absz. DKM-ban. Jégfürdőn hozzáadunk 65 ml jégecetes HBr-ot. Amikor a VRK (R_f : 0.77, hexán: etil-acetát 1:1) teljes átalakulást mutat (2 óra), a terméket extraháljuk kétszer jeges vízzel, háromszor NaHCO₃-os oldattal, végezetül desztillált vízzel. MgSO₄ szárítószerrel szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 38 g nyersteméket kaptunk

2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- α -D-mannopiranoz (8)

38g 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-mannopiranozil-bromidot nyersteméket 40 ml száraz acetonban oldunk, majd 7 g (92,11 mmol) tiokarbamidot adunk hozzá. Az elegyet 1 órán keresztül refluxáltatjuk, majd bepároljuk. A bepárolt anyagot oldjuk 225 ml DKM-ban, majd 22 g (115,72 mmol) Na₂S₂O₅ 105 ml vízzel készült oldatát adunk hozzá. Intenzív kevertetéssel 2 órán át refluxáltatjuk 50 °C-on. A vizes fázist DKM-nal átmoszuk, az egyesített szerves fázist háromszor vízzel extraháljuk, szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. 32 g nyersteméket kaptunk, amit eldörzsölünk 32 ml absz. etanollal, majd 2-3 napig hűtőben állni hagyjuk. A kikristályosodott β -anomert üvegszűrőn leszűrjük, hideg etanollal mossuk. 2,915 g (9 %) β -anomert kaptunk. Az anyalúgot bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítunk (DKM: Aceton 95:5) eluenssel (**R_f : 0.51**). 14 g tiszta α -anomert kaptunk. **Hozam: 43%**

C₁₄H₂₀O₉S (364.37). Elemanalízis: Számított: C, 46.15, H, 5.53, O, 39.52. Mért: C, 45.64, H, 5.44, O, 40.12.

Diszacharid-képzés tioladdíciós reakcióval (9)

2 g (3,46 mmol) glikált és 1,57 g (4,30 mmol, 1,25 ekv.) mannóz-tiol peracetátot 15 ml száraz toluolban feloldjuk. Az oldott (8)-as vegyülethez hozzáadunk 0,0866 g (0,3 mmol, 0,1 ekv) DPAP-t. A kapott oldatokból elegyet képzünk, melyet Ar gázzal oxigén mentesítünk, majd 15 percre UV fény alá helyezzük. A keletkezett nyersteméket bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk DKM: Aceton 92:8 (R_f : 0,30) 2,3 g tiszta terméket kaptunk. **Hozam: 71%** [α]_D²⁴ +36.43 (c 2.91, CHCl₃); **R_f 0.30** (92:8 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 5.38 (s, 1H), 5.36–5.17 (m, 4H), 5.10–4.95 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.47–3.50 (m, 23H), 3.25 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33–1.88 (m, 18H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.8, 170.5, 169.8, 169.7

(6C, 6 x C=O), 144.8, 132.9 (2C, 2 x C_q aromás), 129.8, 127.9 (4C, aromás), 98.7 (C-1), 82.6 (C-1'), 76.8, 70.8, 70.7, 70.6, 70.5, 70.1, 69.3, 69.2, 68.8, 68.6, 66.9, 66.1, 64.7 (Váz C és OCH₂), 62.9, 62.2 (2C, C-6, C-6'), 44.7 (C-2), 29.2 (C-3), 21.6, 21.0, 20.8, 20.7, 20.6 (7C, 7 x CH₃). Elemanalízis: Számított: C₃₉H₅₆O₂₁S₂ (924.98): C, 50.64; H, 6.10; S, 6.93. Mért: C, 50.69; H, 6.16; S, 7.01.

Tozil-azid csoport cseréje diszacharidon (10)

2,0 g (2,2 mmol) (9)-es anyagot feloldunk 10 ml DMF-ben, az oldathoz 290 mg nátrium-azidot (4,46 mmol, 2ekv.) adunk. Az így kapott oldatot 80 °C-on 3 órán át intenzíven kevertetjük. Amikor a VRK teljes átalakulást mutat Hexán:Étil-acetát 1:1 (R_f: 0,4) az oldatot bepároljuk. A bepárlást követően DKM-ban oldjuk és extraháljuk 2-szer sós vízzel 1-szer deszt. vízzel. A szerves fázist MgSO₄ szárítószerrel szárítjuk, majd bepároljuk. A keletkezett nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk DKM: Aceton 95:5 (R_f: 0.35) 1,73 g tiszta terméket kaptunk. **Hozam: 75%, R_f: 0.35** (1:1 *n*-hexan-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 5.51–5.26 (m, 4H), 5.13 (dt, 1H, J₁= 15.8 Hz, J₂= 7.8 Hz), 4.95 (s, 1H), 4.52–4.43 (m, 1H), 4.42–4.15 (m, 5H), 4.08 (ddd, 1H, J₁= 9.7 Hz, J₂= 4.8 Hz, J₃= 2.6 Hz), 3.91 (dd, 1H, J₁= 9.5 Hz, J₂= 4.0 Hz), 3.84–3.66 (m, 12H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.37–2.28 (m, 2H), 2.29–1.97 (m, 18 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.7, 170.4, 169.7, 169.6, 169.5 (6C, C=O), 98.7 (C-1), 82.3 (C-1'), 70.8, 70.6, 70.5, 70.0, 69.9, 69.2, 68.7, 66.8, 66.1, 64.7, 62.8, 62.2, 50.5 (Váz C és OCH₂), 44.6 (C-2), 29.1 (C-3), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (6C, 6 x AcCH₃). Elemanalízis: Számított: C₃₂H₄₉N₃O₁₈S (795.81): C, 48.30; H, 6.21; S, 4.03. Mért: C, 48.36; H, 6.25; S, 4.10.

Hexadekanol propargil oldallánccal történő funkcionálizálása (12)

1,26 g (0,031 mol, 1,5 ekv.) NaH (60%)-et 3-szor mossuk hexánnal, majd 100 ml dioxánban oldjuk. Ezt követően a hexadekanolt dioxán-DMF keverékében feloldjuk és csepegetető tölcserrel kevertetés közben lassan (30 perc) hozzáadjuk az előzetesen feloldott NaH-hoz. Az így kapott elegyhez hozzáadjuk a propargil-bromidot (80%) (3,04 ml 1,3 ekv.) és egy éjszakán keresztül kevertetjük. A reakció nem ment teljesen végbe ezért még ezért további propargil-bromidot adtunk az elegyhez (1,17 ml, 0,5 ekv.) és még egy éjszakán keresztül kevertettük. VRK-val vizsgáltuk a reakciót 50% konverziót mutatott. Az elegyet bepároltam majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam hexánnal (**R_f: 0,2**) és 2.96 g terméket kaptam. **Hozam: 51%**

A mannobiozid konjugálása hexadekanolhoz (16)

163 mg (0,2 mmol) **(10)**-es anyagot feloldottunk 2 ml absz. DMF-ban, a rendszert argon atmoszféra alatt tartottuk, majd 3 ml absz. DMF-ban oldott 56 mg (0,2mmol, 1 ekv.) **(12)**-es anyagot adtunk hozzá. Ezután hozzáadtunk még 0,028 ml (0,2 mmol, 1 ekv.) trietil-amint és 38 mg Cu(I)I-ot is. VRK alapján már 10 perc után már megjelent a termék. A VRK vizsgálatot DKM: Aceton 92:8 és Hexán: Etil-acetát 4:8 rendszerekben végeztem. Egy éjszakát kevertettem VRK-n vizsgálva 50% konverziót tapasztaltam, ezért az elegyhez 48 mg **(10)**-es anyagot és 20mg CuI-t adtam és tovább kevertettem, majd bepároltam. Bepárlás előtt kb. 60%-os volt a konverzió 40 °C-on való bepárlást követően azonban kb.90%-os konverziót tapasztaltam. Ezért a reakció során érdemes melegíteni a rendszert. A nyerstermék oszlopkromatográfiásan tisztítottuk Hexán: Etil-acetát 1:3 (R_f : 0,23), 173 mg terméket kaptunk. **Hozam: 80% $[\alpha]^{24}_D + 88.30$ (c 0.49, CHCl₃); R_f 0.23 (1:2 *n*-hexan-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.71 (s, 1H), 5.38–5.21 (m, 4H), 5.03 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.86 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 4.40–4.36 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H, J_1 = 12.3 Hz, J_2 = 5.2 Hz), 4.22–4.09 (m, 4H), 3.99–3.96 (m, 1H), 3.88 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.83–3.79 (m, 1H), 3.67–3.62 (m, 12H), 3.51 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.24 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.24–1.97 (m, 20H), 1.58 (dd, 2H, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 1.26 (s, 20H), 0.88 (t, 3H, J = 6.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.7, 170.4, 169.7, 169.6, 169.5 (6C, 6 x C=O), 145.2 (1C, HC=C), 123.4 (1C, HC=C), 98.7 (C-1), 82.3 (C-1'), 70.8, 70.7, 70.5, 70.4, 70.1, 69.4, 69.2, 68.8, 66.8, 66.1, 64.7, 64.2, 62.8, 62.2, 50.1 (Váz C és OCH₂), 44.6 (C-2), 31.8 (C-3), 29.6, 29.4, 29.2, 26.0, 22.6 (14C, 14 x CH₂), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (6C, 6 x AcCH₃), 14.0 (1C, CH₃). MALDI-TOF (pozitív ion): m/z Számított: C₅₁H₈₅N₃NaO₁₉S [M+Na]⁺ 1098.54. Mért: 1098.65. Elemanalízis Számított: C₅₁H₈₅N₃O₁₉S (1076.29): C, 56.91; H, 7.96; S, 2.98. Mért: C, 57.04; H, 8.01; S, 3.04.**

16-os anyag dezacetilezése

A kapott termékből 80 mg (0.07 mmol) anyagot, 3 ml metanolban oldjunk és katalitikus mennyiségű NaOMe-t (0.6 mg, 0.01 mmol) adunk hozzá és egy éjszakán át kevertetjük. VRK alapján a reakció végbement, a vizsgálatot DKM: Metanol 8:2 elegyben végeztük (R_f : 0,5). Az oldatot ioncserélő gyantával semlegesítjük, az oldatot szűrjük majd bepároljuk, a kapott nyersterméket DKM: Metanol 9:1 elegyben oszlopkromatográfiásan tisztítottuk és 59,6 mg terméket kaptunk. **Hozam: 96,6% $[\alpha]^{24}_D + 79.57$ (c 0.93, MeOH); R_f 0.50 (8:2 CH₂Cl₂-**

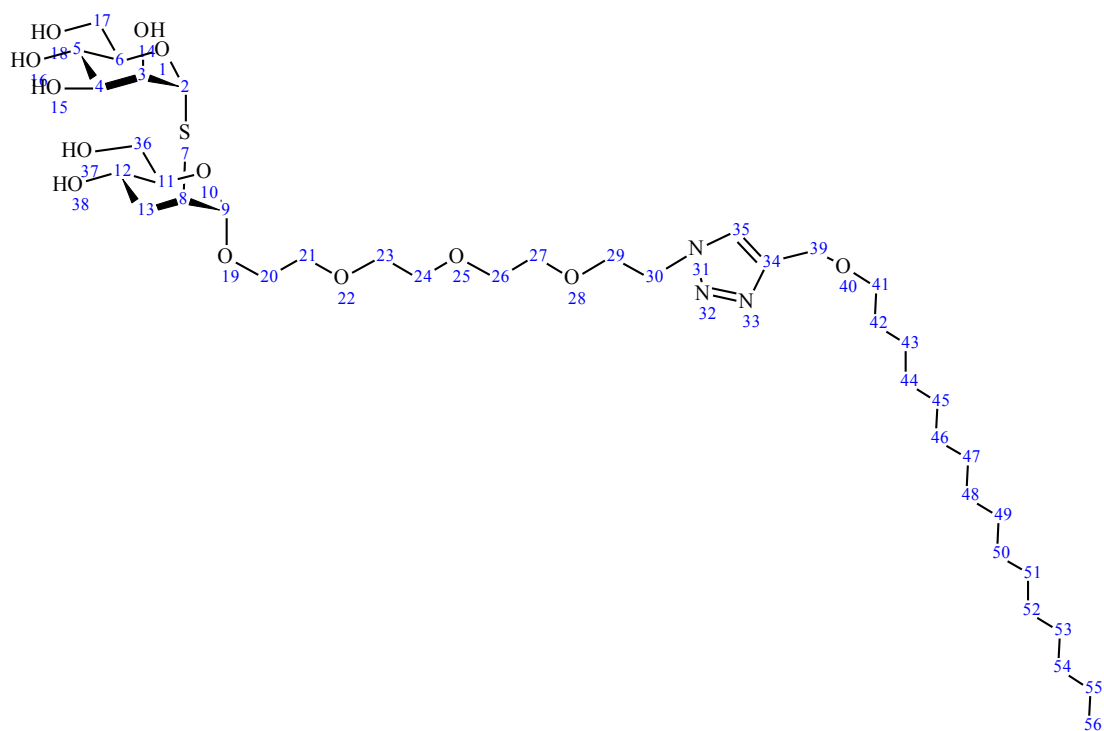
MeOH). MALDI-TOF (pozitív ion): m/z Számított: $C_{39}H_{73}N_3NaO_{13}S$ $[M+Na]^+$ 846.48. Mért: 846.40.

10-es anyag dezacetilezése

0.2 g (0.245 mmol) 10-es anyagot 15 ml metanolban oldjuk és katalitikus mennyiségű NaOMe-t (2.2 mg, 0.04 mmol) adunk hozzá és egy éjszakán át kevertetjük. VRK alapján a reakció végbement a vizsgálatot DKM: Metanol 8:2 elegyben végeztük (R_f : 0.48). Az oldatot ioncserélő gyantával semlegesítjük (Amberlite IR-120 H^+ ion), az oldatot szűrjük majd bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A kapott termék tömege 101 mg. **Hozam: 75%,** $[\alpha]_D^{24} +118.41$ (c 8.97, MeOH); R_f **0.48** (8:2 CH_2Cl_2 -MeOH); 1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz): δ (ppm) 5.31 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.96–3.60 (m, 29H), 3.39–3.25 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.19–1.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 100 MHz) δ (ppm) 100.4 (C-1), 87.4 (C-1'), 75.5, 75.2, 73.6, 73.2, 71.7, 71.6, 71.5, 71.1, 69.0, 67.7, 63.9, 63.2, 62.9 (Váz C és OCH_2), 63.1, 62.8 (2C, C-6, C-6'), 51.8 (1C, CH_2N_3), 47.0 (C-2), 34.2 (C-3). MALDI-TOF (pozitív ion): m/z számított: $C_{20}H_{37}N_3NaO_{12}S$ $[M+Na]^+$ 566.20. Mért: 566.24. Elemanalízis Számított: $C_{20}H_{37}N_3O_{12}S$: (543.59): C, 44.19; H, 6.86; S, 5.90. Mért: C, 44.24; H, 6.89; S, 5.97.

17-es anyag előállítása

101.2 mg (0,186 mmol) **(18)**-as anyaghoz 3 ml desztillát vizet adunk, a rendszert argon atmoszféra alatt tartotjuk, majd hozzámérünk 69.5 mg (0,247 mmol, 1.3 ekv.) **(15)**²⁵-ös anyagot. Ezután hozzáadtunk még 0,028 ml (0,121 mmol, 1 ekv.) trietil-amint és 23.6 mg Cu(I)I-ot is. A rendszert 3 órán át kevertetjük 80 °C-on, sárgás oldatot kaptam, majd VRK-n vizsgáltam. A VRK vizsgálatot DKM: Metanol 9:1 rendszerben végeztem (R_f : 0.63). Az oldatot bepároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. A tisztítást Sephadex MeOH oszlopon végeztem. A kapott termék tömege 122 mg. **Hozam: 80%**

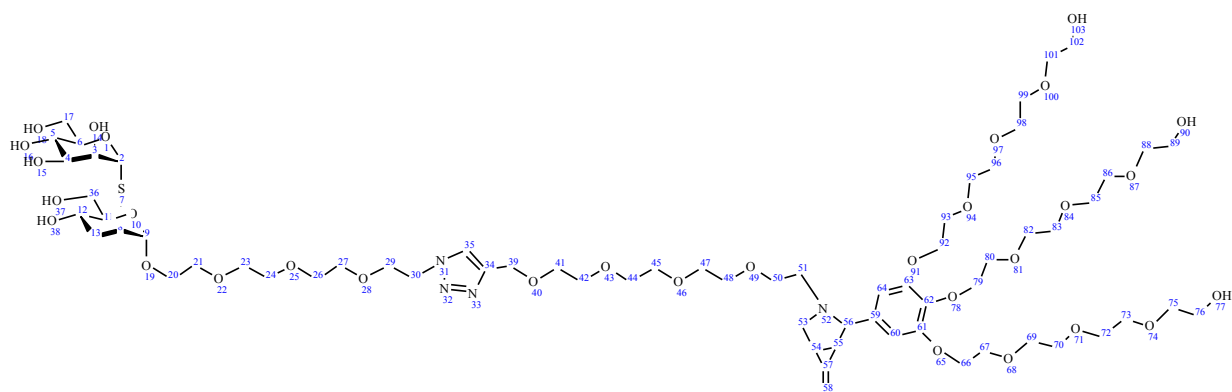


Szénatomok száma.	CHn	¹³ C Kémiai eltolódás	¹ H Kémiai eltolódás
2	CH	87.54	5.31
3	CH	73.72	3.93
4	CH	73.33	3.62
5	CH	69.07	3.63
6	CH	75.29	3.91
8	CH	47.11	3.23
9	CH	100.45	4.90
11	CH	75.65	3.58
12	CH	64.01	3.67
13	CH ₂	34.30	2.18/2.06
17	CH ₂	62.96	3.83/3.71
20	CH ₂	67.77	3.82/3.63
21	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
23	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
24	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
26	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
27	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
29	CH ₂	70.49	3.90
30	CH ₂	51.56	4.59
34	C	146.18	-
35	CH	126.01	8.02
36	CH ₂	63.28	3.80/3.62
39	CH ₂	64.78	4.58
41	CH ₂	71.5-.8	3.5-3.7
42	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
43	CH ₂	27.35	1.34
44	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
45	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
46	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3

47	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
8	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
49	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
50	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
51	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
52	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
53	CH ₂	30.5-.9	1.2-1.3
54	CH ₂	33.19	1.28
55	CH ₂	23.85	1.30
56	CH ₃	14.61	0.90

19-es vegyület előállítása

40 mg (0.07 mmol) **(18)**-as anyaghoz 3 ml desztillát víz adunk, a rendszert argon atmoszféra alatt tartjuk, majd hozzámérünk (97 mg, 0.07 mmol) **(15)**-es anyagot. Ezután hozzáadunk még 0,028 ml (0,121 mmol, 1 ekv.) trietil-amint és 23.6 mg Cu(I)I-ot is. A rendszert 3 órán át kevertejük 80 °C-on. Sárgás oldatot kaptam, majd VRK-n vizsgáltam. A VRK vizsgálatot DKM: Metanol 8:2 rendszerben végeztem (R_f : 0.42). Az oldatot bepároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. A kapott termék tömege 75 mg. **Hozam: 47% R_f 0.42** (8:2 CH₂Cl₂-MeOH). MALDI-TOF (pozitív ion): m/z számított: C₁₂₃H₁₁₂N₄NaO₃₁S [M+Na]⁺ 2195.69. Mért: 2195.29.



Szénatomok száma.	CHn	¹³ C Kémiai eltolódás	¹ H Kémiai eltolódás
2	CH	86.20	5.19
3	CH	71.47	3.70
4	CH	71.47	3.37
5	CH	67.21	3.39
6	CH	74.27	3.64
8	CH	45.18	3.09
9	CH	98.28	4.75
11	CH	74.51	3.35
12	CH	61.83	3.42
13	CH ₂	33.23	1.98/1.91
17	CH ₂	60.06	3.45
20	CH ₂	65.53	3.66/3.49
21	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8

23	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
24	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
26	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
27	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
29	CH ₂	68.51	3.79
30	CH ₂	49.22	4.49
34	C	141-146	
35	CH	124.17	8.02
36	CH ₂	60.92	3.62/3.45
39	CH ₂	63.44	4.49
41	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
42	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
44	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
45	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
47	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
48	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
50	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
51	CH ₂	45.46	3.07
53	CH ₂	45.46	3.07
54	CH	115-125	
55	CH	115-125	
56	CH	59.60	4.04
C57	C	141-146	
59	C	141-146	
60	CH	115-125	
61	C	170.3	
62	C	170.3	
63	C	170.3	
64	CH	115-125	
66	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
67	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
69	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
70	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
72	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
73	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
75	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
76	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
79	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
80	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
82	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
83	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
85	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
86	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
88	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
89	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
92	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
93	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
95	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
96	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
98	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
99	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
101	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8
102	CH ₂	68.8-69.8	3.4-3.8

Összefoglalás

Az AIDS betegség elleni küzdelem során az elmúlt évtizedek átfogó kutatásainak köszönhetően mára felderítették a HIV vírus működési mechanizmusát. A vírus burkát alkotó fehérjék (kapszidok) és a vírus által kódolt enzimek szerkezetét tökéletesen ismerik, azonban az óriási erőfeszítések ellenére is csak részleges sikereket értek el a vírus elleni harcban. A vírus felületén található gp-120 glikoprotein multivalens oligomannozid struktúrája felelős a vírus és gazdasejt közötti kötődés kialakulásáért, és ez a glikopeptid egyúttal antigén sajátosságú is. Transzinfekciót megakadályozó terápia vezérvegyületének és HIV-ellenes vakcinafejlesztés kiindulási szerkezetének tekinthetők olyan oligomannozid struktúrák, melyek a kívánt α -(1-2) interglikozidos kötésű mannozid egységeket tartalmazzák. Célunk HIV-ellenes, multivalens szénhidrátligandumok előállítása volt, amelyek vezérmolekulaként szolgálhatnak szintetikus HIV-vakcina, vagy HIV-fertőzést megakadályozó gyógyszer kifejlesztésére. E célból olyan amfifil glikokonjugátumok előállítását terveztük, melyekben az aktív szénhidrát rész egy hídmolekulán keresztül kovalensen kapcsolódik hexadekanol illetve fullerén-pirrolidin származékokhoz. Ez olyan önszerveződésre képes szerkezetet eredményez, mely multivalens hatás kialakítását teszi lehetővé. A hidrophil és lipofil molekulareszek összekapcsolását azid-alkin click reakcióval terveztük. Az azid-csoportot a szénhidráthoz kötött hídmolekulán, az alkin partnerként szolgáló propargil-csoportot pedig a hexadekanolon, illetve a funkcionáliszt fullerén származékokon kívántuk kialakítani. Bioaktív részként az enzimatisz hídrolízisnek ellenálló, tio-kötésű mannobiozid szintézisét terveztük tio-click reakció felhasználásával. A szintézis során tri-*O*-acetil-D-glükálon Ferrier átrendezést vittünk végbe tozil csoporttal ellátott tetraetilén-glikol (TEG) származékkal, melynek során 2,3-telítetlen glikozid (Ferrier-glikál) képződött. Ezzel párhuzamosan D-mannózból több lépésben 1-tiomannóz peracetát származékot állítottunk elő. A továbbiakban a Ferrier-glikálból és a védett 1-tiomannózból α -1,2-tio-interglikozidos kötésű mannobiozid egységet állítottam elő. A diszacharid-képzés fotokatalizált gyökös mechanizmusú addíciós reakcióval, úgynevezett tiol-én addícióval történt. Az önszerveződésre képes amfifil molekulák előállításához azid-funkcióval láttuk el a bioaktív, poláris cukoregységeket és propargil-csoporttal funkcionáliszt hexadekanolt és fullerén származékot állítottunk elő. Kísérletünk utolsó lépéseként a bioaktív szénhidrát rész és a lipofil egységek összekapcsolása következett azid-alkin click reakcióval. Elsőként a hexadecil-cukor konjugátumot állítottuk elő: a diszacharid egységhez DMF-os közegben kapcsoltuk Cu(I)I és trietil-amin segítségével a hexadekanol származékot. A kapott

terméken Zemplén-féle dezacetilezést hajtottunk végre, és a kívánt végterméket kaptuk. Ezen vegyület előállítása a click reakció és a dezacetilezési lépés felcserélésével is megtörtént: először a védőcsoportokkal ellátott diszacharid származékról eltávolítottuk az acetyl-csoportokat, és ezt követően a vegyületet hexadekanolhoz konjugáltuk azid-alkin cikloaddíciós reakcióval. Kiemelném, hogy a reakciót vizes közegben hajtottuk végre, és annak ellenére, hogy a lipofil hexadecil-propargil éter rosszul oldódott, a reakció mégis kiváló kitermeléssel ment végbe. A fullerén-cukor konjugátum előállítását ugyanilyen módon, a szabad mannobioziddal vizes közegben hajtottuk végre. Ez azért is indokolt volt, mert a fullerén nukleofil regensekkel szemben érzékeny, könnyen szenved addíciós reakciót, ami megnehezítheti egy dezacetilezési reakció kivitelezését. A click reakció eredményeként 47% hozammal nyertük a mannobiozid-fullerén származékot. Az előállított glikokonjugátumok aggregációját dinamikus fényszórás fotometriával határoztuk meg. A vizsgálat szerint származékaink HIV-méretű, kb. 100 nm átmérőjű aggregátumokat képeznek vizes közegben. Folyamatban van a vegyületek mannóz-kötő bakteriális lektinekhez történő kötődésének vizsgálata, és tervezzük HIV-ellenes aktivitásuk meghatározását. A témával kapcsolatos eredmények pedig közlemény formájában is megjelentek²⁸.

Irodalomjegyzék

1. Kertai Pál: Megelőző Orvostan (A népegészségügy elméleti alapjai), Budapest, **1999**, 671-680.
2. Berzi, A.; Reina, J. J.; Ottria, R.; Sutkeviciute, I.; Antonazzo, P.; Sanchez-Navarro, M.; Chabrol, E.; Biasin, M.; Trabattoni, D.; Cetin, I.; Rojo, J.; Fieschi, F.; Bernardi, A.; Clerici, M. *AIDS* **2012**, 26, 127–137;
3. Ribeiro-Viana, R.; García-Vallejo, J. J.; Collado, D.; Pérez-Inestrosa, E.; Bloem, K.; van Kooyk, Y.; Rojo, J. *Biomacromolecules* **2012**, 13, 3209–3219.
4. Becer, C. R.; Gibson, M. I.; Geng, J.; Ilyas, R.; Wallis, R.; Mitchell, D. A.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15130–15132.
5. Barnard, A., Smith, D. K.: Self-assembled multivalency: dynamic ligand arrays for high-affinity binding. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6572-6581.
6. A. Varki: *Glycobiology* **1993**, 3, 97-130.
7. H. Lis, N. Sharon: *Eur. J. Biochem.*, **1993**, 218, 1-27.
8. M. Fukuda: *Glycoconjugate J.*, **1993**, 10, 127-130.

9. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/84/HIVdiaghun.png/300px-HIVdiaghun.png> (internet)
10. Vizi E. Szilveszter: Humán farmakológia, A racionális gyógyszerterápia alapjai, Budapest, **2002**, 1127-1135.
11. Krauss, I.J.; Danishefsky, S.J. : Fully synthetic carbohydrate HIV antigens designed on the logic of the 2G12 antibody. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11042-11044.
12. Gergely János, Erdei Anna: Immunbiológia, Budapest, **2006**, 351-355.
13. <http://molbiol.blog.hu/2010/09/05/hiv> (internet)
14. Dr. Gunda Tamás, Dr. Sztaricskai Ferenc, Gyógyszerészeti kémia alapjai III. Debrecen, **2011**. január, 173-181
15. Barnard, A., Smith, D. K.: Self-assembled multivalency: dynamic ligand arrays for high-affinity binding. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6572-6581.
16. Uchide, N.; Ohyama, K.; Toyoda, H.; *Open Antimicrob. Agents J.*; **2010**, 2, 34-44
17. Kiessling, L. L.; Gestwicki, J. E.; Strong, L. E.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**, 45, 2348-2364.
18. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a few Good Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
19. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-triazoles by Regiospecific Copper(i)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 3, 3057-3064.
20. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. CuI-Catalyzed Alkyne-Azide „Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
21. C. E. Hoyle, T. Y. Lee, T. Roper, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, 42, 5301–5338
22. L. Lázár, M. Csávás, M. Herczeg, P. Herczegh, A. Borbás: Synthesis of S-linked glycoconjugates and S-disaccharides by thiol-ene coupling reaction of enones *Org. Lett.*, **2012**, 14, 17, 4650-4653
23. R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570–575. (b) R. J. Ferrier, *Top. Curr. Chem.* **2001**, 215, 153–175. Matta et al. *Carbohydr. Res.* 43 **1975** 101
24. Matta, K. L.; Girotra, R. N.; Barlow, J. J. *Carbohydr. Res.* **1975**, 43, 101–109.
25. Tollas, S.; Bereczki, I.; Sipos, A.; Róth, E.; Batta, G.; Daróczi, L.; Kéki, S.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Herczegh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 943–948.
26. M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 519–526.

27. Shirude, P. S.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5207–5215.
28. Csávás M.; Demeter T.; Herczeg M.; Timári I.; Kövér E. K.; Herczegh P.; Borbás A.; Rapid synthesis of self-assembling 1,2-thiomannobioside glycoconjugates as potential multivalent ligands of mannose-binding, *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 6983-6986

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőimnek és **Dr. Borbás Anikó** tanszékvezető egyetemi tanárnak és **Dr. Csávás Magdolna** egyetemi tanársegédnek a munkám során nyújtott segítségükért, hogy lehetővé tették a szakdolgozatom elkészítését a tanszéken, valamint a sok segítségért a kísérletek kivitelezésében, illetve, hogy kérdéseimmel bármikor bátran fordulhattam hozzájuk. Tovább köszönetet mondok a segítőkész támogatásukért és a türelmükért a velem folytatott munka során.

Szeretném megköszönni **Dr. Herczegh Pál** egyetemi tanárnak hogy lehetővé tette munkámat a Gyógyszerészi Kémia Tanszéken illetve, hogy mindig hasznos szakmai tanácsokkal látott el.

Köszönettel tartozom **Eszenyi Dánielnek** és **Mező Erikának** Ph.D hallgatóknak és **Varga Mariannak** és **Jánossy Lórántnak** segítőkészségükért és hasznos tanácsaikért, amelyekkel segítették munkámat. Továbbá köszönöm **Dr. Herczeg Mihálynak** az NMR mérésekben nyújtott szakmai segítségét.

Szeretném megköszönni **Dr. Bakai-Bereczki Ilonának** a MALDI-ToF mérésekben nyújtott segítségét és köszönet illeti **Róth Józsefnét** a fullerén szintézisben nyújtott munkájáért.

Köszönetet mondok **Prof. Kéki Sándornak** a dinamikus fényszórás fotometriai mérésekért, illetve **Prof. E. Kövér Katalinnak** és **Timári Istvánnak** az NMR adatok kiértékelésében nyújtott segítségükért.

Végül szeretném megköszönni a Gyógyszerész Kémiai Tanszék összes dolgozójának a tanácsaikat és segítségnyújtásukat a munkám során.

A prezentáció elkészítését a
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 számú projekt támogatta.
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap
társfinanszírozásával valósult meg.



SZÉCHENYI TERV
