

## Leinamicin antibiotikum-analógok szintézise

A leinamicin egy makrolaktám típusú, citotoxikus, daganatellenes antibiotikum, mely hatását a DNS bázisspecifikus hasítása révén fejt ki. Az antibiotikum-molekula hatásáért elsősorban az 1,2-ditiolanon-S-oxid heterociklus a felelős, de a makrolaktám gyűrű egyik kettős kötése is részt vehet a reakcióban. Munkánk során új, egyszerű módszert dolgoztunk ki a ditiolanon-S-oxid szintézisére, mely egy aldehid Wittig-reakciója folytán egy  $\alpha,\beta$ -telítetlen aktív észter kialakításával kezdődik. Ennek tiolízise, majd az azt követő oxidációk során alakítjuk ki a leinamicin „robbanófejét”. Néhány egyszerű modell-aldehiden bemutatván a módszer hatékonyságát, az uridin és timin 5'-helyzetű szénatomján aldehidet képezve, a ditiolanon-gyűrűt e nukleozidokon is kialakítottuk. Úgy gondoltuk, hogy az antibiotikum támadási pontja a DNS lévén, az aktív molekularészletet nukleozidba építvén, bázispároképzés révén így megkönnyíthetjük az antibiotikum hatóhelyre jutását.

Egy másik próbálkozásunk egy, a már említett, a DNS-hasításban részt vevő szén-szén kettős kötés helyett hármas kötést tartalmazó leinamicin-analóg szintézisét jelentette. Humán daganatsejteken tesztelvén származékainkat megállapítottuk, hogy nukleozid célzóberendezésünk bevált, vagyis legaktívabb vegyületeinknek ezek bizonyultak. Érdekes jelenség volt ugyanakkor az, hogy lipofil szilil védőcsoportot hordozó molekuláink hatásosabbak voltak a poláros, szabad –OH-csoportot tartalmazóknál. Hármas kötést viselő analógunk is igen aktívnak bizonyult. Sikerült tehát néhány olyan leinamicin analógot előállítanunk, melyek a terápiában használatos daunomicinhez hasonló citotoxicitást mutattak.

## Kísérletek antibiotikum dimerek, polimerkonjugátumok szintézisére

$\alpha,\omega$ -dihidroxi-poliizobutilénből telekelikus dimerek szintézisére alkalmas  $\alpha,\omega$ -diaminoizobutiléneket állítottunk elő.

Szintén  $\alpha,\omega$ -dihidroxiizobutilénből telekelikus  $\alpha,\omega$ -di-O-D-glükopiranozil származékot szintetizáltunk. Dinamikus fényszórásfotometriás méréseink azt bizonyították, hogy e származék mind tetrahidrofuránban, mind vízben 100 – 200 nm átmérőjű micellákká, illetve vezikulumokká aggregálódik, melyek alkalmasak lehetnek gyógyszer-molekulák molekuláris kapszulázására. Telekelikus antibiotikum-dimerek előállítására is alkalmas poliizobutilén  $\alpha,\omega$ -dikarbonsavat,  $\alpha,\omega$ -di-( $\beta$ -hidroxikarbonsavat) és  $\alpha,\omega$ -di- $\beta$ -oxokarbonsavat szintetizáltunk.

Négyszögsav-diamidok két lépésben alakíthatók ki négyszögsav-diészterből, ezért a reakciósor alkalmas különböző aminovegyületek kovalens kötéssel történő összekapcsolására. Antibiotikumszármazékok majdani szintézisét célozva tanulmányoztuk a négyszögsavas módszer lehetőségeit egyszerű aminoszacharidokon. Antraciklin dezoxiaminoglikozid típusú daganatellenes antibiotikumok (daunomicin, adriamicin, karminomicin) kovalens dimerjeit, illetve aminosavszármazékait szintetizáltuk, s vizsgáltuk daganatellenes hatásukat. Antibakteriális glikopeptid-antibiotikumok (vankomicin, risztocetin, eremomicin) molekuláikhoz négyszögsav-diamid kötéssel egyszerű aminovegyületeket kapcsoltunk. Különböző, antibiotikum-rezisztens mikroorganizmusokkal szemben egyes származékaink hatásosabbak voltak, mint az alapvegyületek. Hasonlóképpen megvalósítottuk a glikopeptid – antibiotikum aglikonjai szkvaramid-származékainak szintézisét is. A risztocetin antibiotikum – bár jó antibakteriális hatású, de trombocita-aggregáló tulajdonsága miatt a gyógyászatban nem használható. Aglikonját tioureido-kötéssel glükopiranozil, maltozil, ill. metoxipolietilén-glikol oldallánccal láttuk el. A szénhidrátszármazékok hasonló antibakteriális aktivitást mutattak, mint a risztocetin, de trombocitaaggregáló hatás nélkül.

Polietilén-glikol-diizotiocianát segítségével telekelikus polietilén-glikol-származékokat állítottunk elő kinolon-karbonsav típusú antibiotikumokból, s tanulmányoztuk antibakteriális aktivitásukat.

Metilgallát gyűrűs acetáljának diacetoxi-jód-benzollal megvalósított oxidatív dezaromatizálásával s az azt követő Diels-Alder reakcióval, s további transzformációkkal a perikozin nevű, citotoxikus antibiotikum áthidalt gyűrűs analógjához jutottunk. Vizsgáltuk a származékok citotoxicitását, antivirális hatását. Két származékunk a neuraminidáz enzim aktivátorának bizonyult.

D-glükálból kiindulva, a Ferrier reakció polimerizációs változatát kidolgozva  $\alpha$ -amiláz-enzimgátló telítetlen poliszacharidokat állítottunk elő.

A dezoxi-adenozin monofoszfát dibutilészterét előállítva kiderült, hogy a vegyület daganatsejtek apoptózisát indukálja.

Polietilén-glikolból telekelikus guanozin-dimert szintetizáltunk, mely alkálifémionok jelenlétében szupramolekuláris polimerekké aggregálódik. E vegyületek alkalmasak lehetnek molekuláris kapszulázásra.