

Válasz Kuszmann János bírálói véleményére
„Biológiailag aktív oligoszacharidok és analogonjaik szintézise”
című MTA doktori értekezésemről

Nagyon köszönöm Professzor úrnak, hogy elvállalta dolgozatom bírálatát, és - bár a téves címzés miatt a dolgozatot csak jókora késéssel kapta meg - a véleményezést példamutató gyorsasággal elvégezte. Megtisztelőnek tartom dicsérő szavait, és a munkámról és a dolgozatról alkotott pozitív véleményét.

Professzor úr megjegyzi, hogy általában a doktori értekezésekhez mellékelni szokták a saját eredményeket tartalmazó közlemények különlenyomatait, amelyekben a bíráló utánanézhethet az őt érdeklő részleteknek. Ezt az igényt teljesen jogosnak tartom, és nagyon sajnálom, hogy kedves bírálómnak erre nem volt módja. Nem volt követelmény, nekem pedig sajnos nem jutott eszembe, hogy mellékeljem a dolgozathoz a közleményeimet.

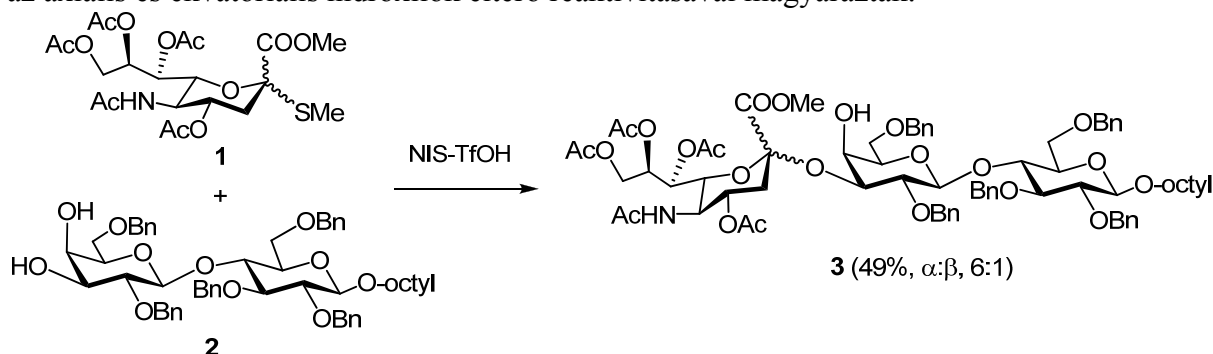
A bírálatban megfogalmazott kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

1. kérdés: Szándékoznak-e újabb szintézis utakat kidolgozni az (1-3)-arabinozil elágazású arabinogalaktánok előállítására?

Biológiai szempontból sokkal fontosabb és érdekesebb feladatnak tartom bakteriális vagy virális oligoszacharidok és mimetikumaik, vagy humán oligoszacharidok és mimetikumaik szintézisét, mint a növényi eredetű oligoszacharidok előállítását. Ezért az (1-3)-arabinozil elágazású arabinogalaktánok előállításával a közeljövőben biztosan nem foglalkozunk.

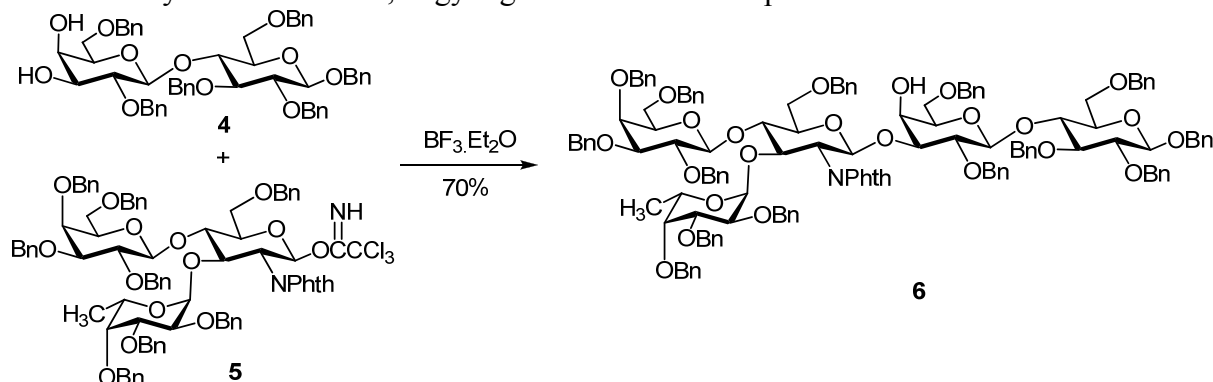
2. kérdés: Mivel magyarázható a galaktóz 3,4-diolok glikozilezésekor tapasztalt nagyfokú regio szelektivitás?

Az α -(2,3)-szialil galaktozidokat és az α -(2,3')-szialil laktozidokat általában galaktozid-2,3-diol, vagy laktozid-2',3'-diol származékok szialilezésével állítják elő. Bár ekkor az akceptoron két szabad hidroxil is található, általában jó hozammal (50-70%) megy végbe az ekvatoriális hidroxil regio szelektív glikozilezése.¹⁻⁴ Az axiális hidroxilon glikozilezett mellékterméket csak néhány esetben írták le³, a többi esetben vagy nem izolálták a mellékterméket, vagy nem számoltak be róla. Turnbull és munkatársai például oktil-laktozid diolt (**2**) használtak akceptorként, amit az **1** tioglikozid donorral szialileztek. A reakcióelegyből 49% hozammal izolálták a galaktóz 3-as helyzetében szialilezett triszacharidot (**3**), regioizomer termék képződését nem említik. A reakció regio szelektivitását az axiális és ekvatoriális hidroxilok eltérő reaktivitásával magyarázták.²

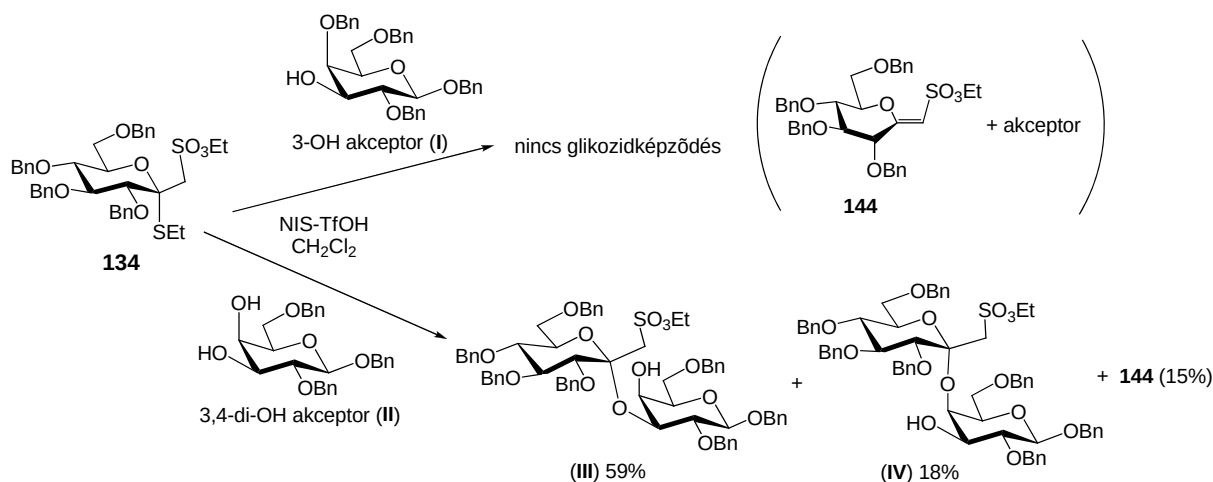


(Meg kell jegyezni, hogy a 2,4,6-trisubsztituált-3-OH galaktozid akceptorok szialilezésére is van példa, de ez sokkal ritkábban fordul elő.⁵⁻⁶)

A galaktóz 2,3-dioloikat nemcsak szialilezésnél használják akceptorként, hanem bármiféle glikozilezésnél. A **6** pentaszacharidot például 70%-os hozammal nyerték a 3',4'-di-OH-laktozid akceptor (**4**) és egy Lewis X donor (**5**) regioszelektív glikozilezési reakciójában. A közleményben nem említik, hogy regioizomer termék képződött volna a reakcióban.⁷



A szelektin antagonisták szintézise során mi először megvizsgáltuk az 1-dezoxi-1-szulfonátometil-hept-2-ulozid donor (**134**) és monoszacharid akceptorok glikozilezési reakcióit. Azt tapasztaltuk, hogy a csak egy szabad hidroxilcsoportot tartalmazó benzil 2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozid (**I**) nem reagál a **134** donorral, a reakcióban kizárólag eliminációs termék képződött a donorból, glikozid-képződés nem történt. Az (**I**) akceptor sikertelen glikozilezését a nagy térigényű donor és az akceptor 4-O-benzil csoportja közötti szterikus gátlással magyaráztuk. A 3,4-diol származék (**II**) viszont kiváló akceptornak bizonyult, készségesen reagált a **134** donorral; a reakcióban a (**III**) főtermék mellett a (**IV**) regioizomer diszacharid is keletkezett.⁸



A dolgozatban bemutatott **134+142** glikozilezési reakcióban a **143** pszeudotetraszacharid mellett valószínűleg képződött izomer glikozid termék is, de a komplex reakcióelegyből a **143** és **144** vegyületen kívül más terméket nem tudtunk tisztán izolálni.

Összefoglalva azt mondhatom, hogy az irodalomban a galaktóz 3,4-diol akceptorok regioszelektív glikozilezése nagyon jól dokumentált, és a szelektivitást az axiális és

ekvatoriális hidroxilok eltérő reaktivitásával magyarázzák. Mi ugyanilyen regioszelektivitást tapasztaltunk, és az irodalmi magyarázatot elfogadtuk.

Irodalom:

1. Xia et al. *Chem.–Eur. J.* **7** (2001) 356–367.
2. Turnbull et al. *Tetrahedron* **58** (2002) 3207–3216.
3. Hasegawa et al. *J. Carbohydr. Chem.* **10** (1991) 493–497.
4. Hasegawa et al. *J. Carbohydr. Chem.* **11** (1992) 699–714.
5. Kojimoto et al. *J. Carbohydr. Chem.* **26** (2007) 469–495.
6. Ito et al. *Tetrahedron* **46** (1990) 89–102.
7. Lubineau et al. *J. Carbohydr. Chem.* **19** (2000) 151–169.
8. Borbás, A., Szabovik, G., Antal, Zs., Fehér, K., Csávás, M., Szilágyi, L., Herczegh, P., Lipták, A: Sulfonic acid analogues of the sialyl Lewis X tetrasaccharide, *Tetrahedron: Asymmetry* **11** (2000) 549–566.

3. kérdés: Mi lehet a tényleges oka annak, hogy a di- és triszulfonsav tartalmú pentaszacharidban az L-iduronsav egység konformációja eltérő?

Mivel a két pentaszacharid között az egyetlen különbség, hogy a D-egység 6-os pozíciójában az egyik molekula szulfátésztert, a másik szulfonátometil-csoportot tartalmaz, ezért a konformációs eltéréseket csak ezzel tudjuk magyarázni. Valószínűnek tartom, hogy a D-egység 6-szulfonátometil-csoportja képes valamilyen új intramolekuláris kölcsönhatásra, ami az egész molekula, így a távolabbi iduronsav-egység konformációjára is kihat. (Elméletileg intramolekuláris kölcsönhatás is okozhatja az eltérő konformációt, de eddig erre utaló adatunk nincs.) Prof. E. Kövér Katalin csoportjában részletes NMR- és számítási vizsgálatok folynak a szabad és antitrombinhoz kötött pentaszacharidok konformációinak meghatározására. Az idraparinuxra és a pentaszacharid-diszulfonsavra vonatkozó adatok már rendelkezésünkre állnak, és folyamatban van a pentaszacharid-triszulfonsav konformációs elemzése is. A védelem idejére remélhetőleg ezek a vizsgálatok befejeződnek, és akkor talán pontosabb magyarázattal is tudok szolgálni.

Bírálom megjegyezni, hogy az eltérő biológiai hatás pontos értelmezéséhez szükség lenne a diszubsztitált analógok esetén a másik két lehetséges regioizomer, azaz az 1,6-helyzetű (D,H), valamint a 3,6-helyzetű (D,F) glükopiranoz egységen ugyanezt a szubsztitúció cserét végrehajtani. Ezzel teljes mértékben egyetértek, és a munkához hozzá is láttunk. A regioizomer diszulfonsavak védett formában már rendelkezésünkre állnak, sőt a három lehetséges pentaszacharid-monoszulfonsav szintézisét is elkezdtük.

Debrecen, 2013. május 27.

dr. Borbás Anikó
egyetemi docens
Debreceni Egyetem OEC
Gyógyszerészi Kémia Tanszék