

Válasz Pintér István bírálói véleményére
„Biológiailag aktív oligoszacharidok és analogonjaik szintézise”
című MTA doktori értekezésemről

Köszönöm Professzor úrnak, hogy időt, munkát fordított dolgozatom elolvasására, elbírálására. Megköszönöm az irodalmi áttekintésre vonatkozó értékes javaslatait, és külön köszönöm dicsérő szavait, melyekkel a disszertációt és kutatói munkásságomat illette.

Professzor úr megjegyzéseit a hiányosságokra vonatkozóan jogosnak tartom és elfogadom. Néhány megjegyzésére az alábbiakban válaszolok.

Valóban indokolt lett volna megadni néhányat az anomer effektust tárgyaló számos publikációból. Ezt most pótolom:

1. Lemieux, R.U. *Pure Appl. Chem.* 1971, **25**, 527.
2. Eliel, E.L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1972, **11**, 739.
3. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: New York, 1983.
4. Kirby, A.J.; ‘*The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*’; Springer: Berlin, 1983.
5. Tvaroska, I.; Bleha, T. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Tipson, R.S.; Horton, D., Eds.; Academic Press: San Diego, 1989; p 45,
6. Juaristi, E. Cuevas, G. Recent Studies of the Anomeric Effect, *Tetrahedron* 1992, **48**, 89.

Az angol nyelvű irodalomban manapság a mannobióz/mannobiozid és galaktobióz/galaktobiozid helyett inkább a dimannóz/dimannozid és digalaktóz/digalaktózid elnevezés használatos, ezért írtam én is digalaktózt a dolgozatban. A nem-dezoxigenált kifejezés valóban rosszul hangzik, helyette szerencsésebb lett volna az oxigéntartalmú, vagy nem-redukált jelző használata.

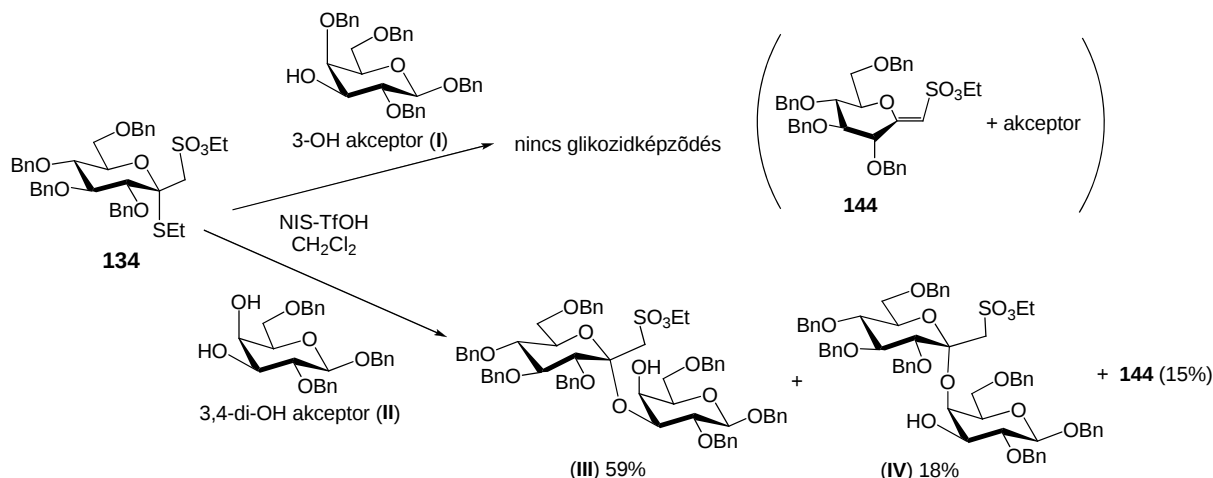
Teljesen jogosnak tartom azt a felvetést, hogy a saját közleményeket CD mellékletként a dolgozathoz kellett volna csatolnom, hogy a bíráló utánanézhessen az őt érdeklő részleteknek. Nagyon sajnálom, hogy nem jutott eszembe, hogy akár különlenyomatok, akár CD melléklet formájában a dolgozathoz csatoljam a közleményeket.

Professzor úr kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. kérdés: A 134+142 reakcióban, és általában galaktóz-diol akceptorok glikozilezési reakcióiban képződik-e regioizomer termék?

A szelektin antagonisták szintézise során a kérdésben említett **143** pszeudotetraszacharid szintézisét megelőzően vizsgáltuk az 1-dezoxi-1-szulfonátometil-hept-2-ulozid donor (**134**) és monoszacharid akceptorok glikozilezési reakcióit.^{1,2} 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 akzeptornak bizonyult, készségesen reagált a **134** donorral. A glikozilezés jó regioszelektivitással ment végbe, de a 3-

as helyzetben glikozilezett (III) főtermék mellett a (IV) regioizomer diszacharid is keletkezett.¹ (Ezek az előzetes vizsgálatok, és az (I-IV) jelölésű vegyületek a dolgozatban nem szerepelnek).



Ezen modellreakciók alapján írtam a dolgozatban, hogy a **142** akceptornál a szabad 4'-OH csoport is szükséges a sikeres glikozilezéshez.

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

Eddigi eredményeink alapján valószínűnek tartom, hogy a 3,4-diol-tartalmú akceptorok glikozilezése nem teljesen regioszelektív, és valamilyen mennyiségben mindig képződik a regioizomer glikozid is. A képződő mellékterméket azonban, vagy a kis mennyiség, vagy a reakcióelegy bonyolultsága miatt, nem minden esetben tudtuk izolálni.

Irodalom:

1. Borbás, A., Szabovik, G., Antal, Zs., Herczegh, P., Agócs, A., Lipták, A.: Sulfonomethyl analogues of aldose-2-ulonic acids. Synthesis of a new sialyl Lewis X analogue, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3639–3642.
2. 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.

2. kérdés: Ismert-e a **128** és **129** vegyületek biológiai aktivitása?

Mind a **128**, mind a **129** származékra vannak szelektin-gátlási adatok. A szialil Lewis X tetraszacharidokat tartalmazó ciklikus glikopeptid (**128**) kompetitív sejt-adhéziós esszében 0,35–0,6 mM koncentrációtartományánál 50%-ban gátolta a HL60 sejtvonalú tumor sejtek kötődését E-szelektinhez (IC₅₀ = 0,35–0,6 mM).¹ A sLex-ciklodextrin származék inhibíciós tulajdonságát felületi plazmon rezonancia vizsgálattal határozták meg. A heptavalens **129** vegyület 1,5 mmolos koncentrációnál fejtett ki 50%-os gátlást az immobilizált BSA-sLe^x és E-szelektin közötti kölcsönhatásra (IC₅₀ = 1,5 mM).²

Mivel az irodalomból ismert legjobb szelektin antagonisták $IC_{50}=0,1-0,01$ mM értékkel rendelkeznek, a **128** trivalens glikopeptid jó, a **129** heptavalens ciklodextrin-sLe^x származék közepes szelektin inhibitornak számít.

Itt érdemes megjegyezni, hogy a különböző vizsgálatokból nyert IC_{50} értékek alapján nagyon nehéz összehasonlítani a vegyületek szelektin-antagonista tulajdonságait. Ennek a két vegyületnek a példáján is jól látható, hogy a vizsgálati módszerek és az alkalmazott természetes ligandumok is eltérőek a különböző vizsgálatokban, ezért valójában csak az azonos vizsgálatban nyert IC_{50} értékek érdemesek összehasonlításra.

Irodalom:

1. Brocke, C., Kunz, H.: Sythesis of tumor-associated glycopeptide antigens, *Bioorg. Med. Chem.* **10** (2002) 3085–3112.
2. Furuike, T., Sadamoto, R., Niikura, K., Monde, K., Sakairi N., Nishimura, S.-I.: Chemical and enzymatic synthesis of glycocluster having seven sialyl lewis X arrays using β -cyclodextrin as a key scaffold material, *Tetrahedron* **61** (2005) 1737–1742.

Debrecen, 2013. május 28.

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