

A TARTALOMBÓL:

- Beszélgetés Simonné Sarkadi Liviával, az MKE elnökével
- Nagy hatékonyságú enantioszelektív katalizátor-rendszerek
- „Alkotmányos” mezőgazdasági biotechnológia
- EuCHEMS Newsletter, 2016. május



MAGYAR KÉMIKUSOK LAPJA

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE HAVONTA MEGJELENŐ FOLYÓIRATA • LXXI. ÉVFOLYAM • 2016. MÁJUS • ÁRA: 850 FT



A lap megjelenését
a Nemzeti Kulturális Alap
támogatja

Nemzeti Kulturális Alap

A kiadvány
a Magyar Tudományos
Akadémia támogatásával
készült



– Nem tudnék kiválasztani egy rendkívüli eseményt vagy eredményt. Inkább összességében értékelve könyvelem el sikernek, hogy Debrecenből 18 évesen felkerülve a fővárosba végül szakterületem meghatározó személyiségévé váltam mind a hazai, mind a nemzetközi szakmai életben. Természetesen nagyon sokat köszönhetek családom és pályatársaim támogatásának.

– ... és kudarcának?

– Önkritikus lévén a kudarcot illetően lenne említendőm, de engedj meg, hogy ezt ne részletezzem. A magam számára ter-

mészetesen levontam a szükséges következtetéseket. Igaznak tűnik a mondás, hogy ami nem öl meg, az megerősít. Néha kellenek „immunrendszert erősítő hatások”, amit az egészséges szervezet meg is hálál.

– Az immunrendszered már elég erős. Így olvasóink nevében is kívánok szakmai és közéleti eredményekben bővelkedő további sikeres pályát!

Kiss Tamás

Zemplén Géza-díj

A Zemplén Géza-díjjal a kimagasló hazai szintetikus szerves kémiai kutatásokat ismerik el. Két fokozata van: a fődíj és a díj, melynél 40 év a korhatár. 2015-ben a fődíjat Deli József, a megosztott díjat Mernyák Erzsébet és Herczeg Mihály nyerte el. A következő oldalakon a két fiatal Zemplén-díjas írását olvashatják.

Mernyák Erzsébet

■ SZTE Szerves Kémia Tanszék

Szelektív antitumor hatású ösztroonszármazékok szintézise

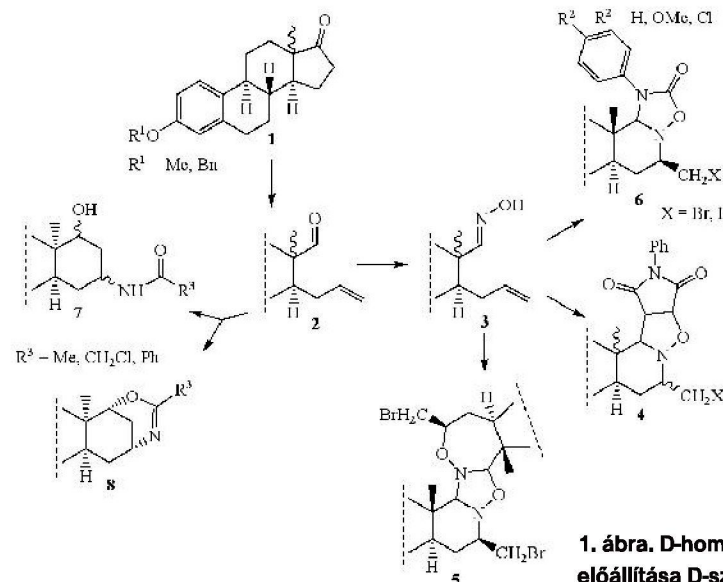
Az irodalomban számos tumorelles hatású ösztroonkészítmény ismeretes. Az ilyen ösztroonalapú hatóanyagok terápiás alkalmazásának gátat szab az a megfigyelés, hogy hormonális aktivitásuk nem minden esetben szorítható vissza. A közelmúltban több olyan vázmodosítási lehetőség került előtérbe, amely hormonálisan inaktív ösztroonszármazékokat eredményez. Az ösztroánváz 13-as szénatomjának epimerizálásával, [1] a D gyűrű felnyitásával [2] vagy annak hattanagúvá alakításával [3] olyan modellvegyületeket nyerhetünk, amelyek további kémiai módosítása ösztroogénaktivástól mentes, szelektív hatású tumorelles készítményhez vezethet. Korábban kidolgoztunk egy hatékony módszert a D-homoösztroon és C-13 epimerének előállítására. [3] Az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével együttműködve *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a 13-epimer D-homoösztroonok és 3-metilétereik nem rendelkeznek ösztroogénaktivással, ugyanakkor a D-homoösztroon jelentősen gátolja a HeLa méhnyak-karcinómasejtek osztódását.

Ezek alapján a D-homoösztroon modellvegyületet ígéretesnek találtuk hormonálisan inaktív, de potenciálisan tumorelles

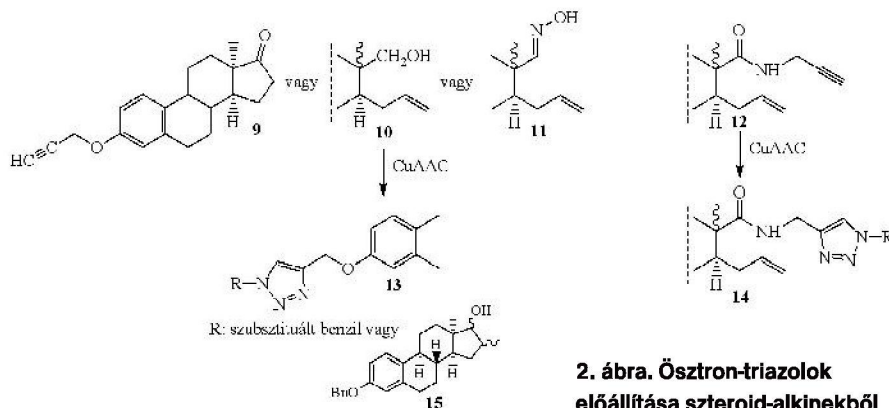
szerek kifejlesztéséhez. Olyan heterociklusok beépítését terveztük, amelyek elősegíthetik a kívánt biológiai aktivitás kialakulását. Célunk volt továbbá a homologonok prekursorainak további származékképzése és gyógyszerhatástani tesztelése. Az irodalomban mindaddig az antitumor hatású D-szekoösztroon-származékok ismeretlenek voltak.

Az ösztroont és 3-étereit epimerizálva

előállítottuk a D-szekoösztroon kialakításához szükséges alapanyagokat, majd azok Grob-fragmentációjával felnyitottuk a D gyűrűt. [1] A D-szekoszteoidok (2, 3) kedvező térállású és minőségű funkciócsoportokat tartalmaztak gyűrűzárási reakciókhoz (1. ábra). A δ -alkenil-D-szeko-oximot (3) elektrofil forrásként N-brómszukcinimidet (NBS) vagy N-jódszukcinimidet (NIS) alkalmazva alakítottuk át. [4]



1. ábra. D-homoösztroonok előállítása D-szekovegyületekből



2. ábra. Ösztron-triazolok előállítása szteroid-alkinekből

A δ -helyzetű kettős kötésre elsőként az elektrofil halogén támadt, így kialakítva a gyűrűs halóniumiont, amelyből az oxim-funkció nitrogénatomjának nukleofil támadása révén gyűrűs nitron 1,3-dipólusok képződtek. A nitronokat C=C dipolarofilekkel reagáltattuk. Minden 1,3-dipoláris cikloaddíció sztereoselektíven vezetett a kívánt cikloadduktumokhoz (4). A bromozási folyamat során, a 13 β -sorban egy olyan heterodimert (5) is sikerült előállítanunk, amely hétagú oxazepin-gyűrűt tartalmaz. [5] Az oxazepin feltehetően az oxim nukleofil oxigénjének a gyűrűs halóniumion köztitermekre való támadása útján képződik. A dimerképződéssel, az irodalomban elsőként, közvetett úton sikerült igazolnunk az oxim *E/Z* izomériája következtében kialakuló, kinetikailag kontrollált termék (oxazepin mint C=N dipolarofil) jelenlétét a reakcióelegyben. A gyűrűs nitron-dipólusokat szubsztituált fenilizocianát C=N dipolarofilekkel is reagáltattuk hagyományos melegítéssel, illetve mikrohullámú reaktorban, szilárd fázison is. [6] Jó hozammal, magas regio- és sztereoselektivitással nyertük az oxadiazolidinon (6) származékokat. A gyűrűzárási folya-

matok vizsgálatát a δ -alkenil-D-szekoaldehid (2) Lewis-sav ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) hatására, nitril jelenlétében lejátszódó one pot Prins-Ritter-reakcióival folytattuk. [7] A Prins-reakció eredményeként kialakult C-16 karbokationra a nitril nukleofil nitrogénje intézett támadást, így főtermékként *N*-acilamino szubsztituált származékok (7), míg melléktermékként áthidalt dihidrooxazinok (8) képződtek, 4:1 arányban. Az utóbbi vegyületek feltehetően az α,α -diszubsztituált *cisz*-vegyületből, egy 17a-karbokationon keresztül, az acilcsoport oxigénjének karbokationra való nukleofil támadásával alakultak ki.

A D-homoösztronok előállításán túlmenően a D-szekoaldehideket (2) is további egyszerű módosításoknak (redukció, oxidáció, éter- és észterképzés) vetettük alá a célból, hogy a későbbi gyógyszerhatástani vizsgálatokhoz minél több származékot nyerjünk. [8,9] Triazol-heterociklus beépítését is megvalósítottuk a szekovegyületek nyitott D, [10] illetve aromás A gyűrűjére is, miután ezen heterociklusról bebizonyosodott, hogy gyakran fokozza a vegyületek biológiai aktivitását. A Cu(I)-katalizált cikloaddíciókat szekoszteroid-alkinek (13-

epimerek, 9–12) és kis molekulatömegű azidok (*p*-szubsztituált benzilazidok), illetve 13 α -ösztránvázás azidok (15)¹¹ reakcióival végeztük (2. ábra).

Az újonnan előállított szeko- és homoösztron-származékok sejtosztódásra gyakorolt gátló hatását humán reprodukív rendszeri tumorsejtvonalakon *in vitro* vizsgáltuk. [7–11] A 13-epimerek körében a hatagú D gyűrűt tartalmazó, áthidalt típusú dihidrooxazinok (8), a 13 β -származékok közül pedig egyes kondenzált vázas oxadiazolidinonok (6) és számos szekoösztron származék (13, 14) bizonyult aktívának. A triazol-linker 3-as helyzetbe történő beépítésével nyertük a legpotensebb vegyületeket, amelyek egyes tumorsejtek osztódását szubmikromólos IC_{50} -értékkel gátolták.

IRODALOM

[1] B. Schönecker, C. Lange, M. Kösteritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls, J. Org. Chem. (2000) 65, 5487.
 [2] J. Wölfling, E. Mernyák, P. Forgó, Gy. Schneider, Steroids (2003) 68, 451.
 [3] J. Wölfling, E. Mernyák, É. Frank, G. Falkay, Á. Márki, R. Minorics, G. Schneider, Steroids (2003) 68, 277.
 [4] E. Mernyák, J. Huber, G. Benedek, R. Pfoh, S. Rühl, Gy. Schneider, J. Wölfling, Arkivoc (2010) 11, 101.
 [5] E. Mernyák, Zs. Bikádi, E. Hazai, L. Márk, Gy. Schneider, J. Wölfling, Lett. Org. Chem. (2008) 5, 17.
 [6] E. Mernyák, J. Huber, J. Szabó, Gy. Schneider, A. Hetényi, L. Márk, G. Maász, Á. Berényi, I. Kovács, R. Minorics, I. Zupkó, J. Wölfling, Steroids (2013) 78, 2021.
 [7] J. Huber, J. Wölfling, Gy. Schneider, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó, E. Mernyák, Steroids (2015) 102, 76.
 [8] E. Mernyák, J. Szabó, J. Huber, Gy. Schneider, R. Minorics, N. Bózsity, I. Zupkó, M. Varga, Z. Bikádi, E. Hazai, J. Wölfling, Steroids (2014) 87, 128.
 [9] E. Mernyák, G. Fiser, J. Szabó, B. Bodnár, Gy. Schneider, I. Kovács, I. Ocsovszki, I. Zupkó, J. Wölfling, Steroids (2014) 89, 47.
 [10] J. Szabó, I. Bacsa, J. Wölfling, Gy. Schneider, I. Zupkó, M. Varga, B. E. Herman, L. Kalmár, M. Szécsi, E. Mernyák, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. (2015) 11, 1.
 [11] E. Mernyák, I. Kovács, R. Minorics, P. Sere, D. Czégány, I. Sinka, J. Wölfling, G. Schneider, Zs. Újfaludi, I. Boros, I. Ocsovszki, M. Varga, I. Zupkó, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2015) 150, 123–134.

Herczeg Mihály

Molnár Nikolett–Balogh Tímea–Mező Erika–Borbás Anikó

DE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Tanszék

Multivalens ramnobiliozid-származékok szintézise és lektinnel való kölcsönhatásuk vizsgálata

Manapság bakteriális fertőzés esetén számos antibiotikum közül választhatunk, azonban a felbukkanó újabb és

újabb rezisztens patogén baktériumtörzsek egyre növekvő egészségügyi problémát jelentenek világszerte. A WHO figyel-

meztetése szerint a világ a poszt-antibiotikus kor felé tart, amelyben a betegségeket okozó baktériumokra többé nem