

C-6-Szulfonátometil-tartalmú malto-oligoszacharidok blokk-, lépésenkénti- és polimerizációs szintézise és biológiai profilozása

Block synthesis and step-growth polymerization of C-6-sulfonatomethyl-containing malto-oligosaccharides and their biological profiling

HERCZEG Mihály¹, DEMETER Fruzsina¹, NAGY Tibor², RUSZNYÁK Ágnes^{3,4}, Jan HODEK⁵, Jan WEBER⁵, SIPOS Éva³, LEKLI István⁶, FENYVESI Ferenc³, KÉKI Sándor², BORBÁS Anikó^{1,7}

¹Gyógyszerészi Kémia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem; ²Alkalmazott Kémia Tanszék, TTK, Kémia Intézet, Debreceni Egyetem; ³Gyógyszertechológia Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem; ⁴Egészségipari Intézet, Debreceni Egyetem; ⁵Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences; ⁶Gyógyszerhatástani Tanszék, GYTK, Debreceni Egyetem; ⁷HUN-REN-DE Molekuláris Felismerés és Kölcsönhatási Kutatócsoport H-4032 Debrecen, Egyetem tér 1, Magyarország herczeg.mihaly@pharm.unideb.hu

ABSTRACT

Highly sulfated malto-oligomers, similar to heparin and heparan-sulfate, have good antiviral, antimetastatic, anti-inflammatory and cell growth inhibitory activities. Due to their potent biological activity and simple structure, sulfated malto-oligomer derivatives have a great therapeutic potential, therefore the development of efficient synthesis methods for their production is of utmost importance. In this work, preparation of α -(1 \rightarrow 4)-linked oligoglucosides containing a sulfonatomethyl moiety at position C-6 of each glucose unit was studied by different approaches. Malto-oligomeric sulfonic acid derivatives up to dodecasaccharides were prepared by polymerization using different protecting groups, and the composition of the product mixtures was analyzed by MALDI-MS methods. Synthesis of lower oligomers was also accomplished by stepwise and block synthetic methods, and then the oligosaccharide products were persulfated. The antiviral, anti-inflammatory, and cell growth inhibitory activity of the fully sulfated malto-oligosaccharide sulfonic acids were determined by *in vitro* tests.

Keywords: malto-oligomers; sulfonic acid; polymerization; glycosylation; anti-inflammatory

ÖSSZEFOGLALÓ

A szulfatált malto-oligomerek, hasonlóan a heparinhoz és a heparán-szulfáthoz, jó vírusellenes, metasztázisgátló, gyulladáscsökkentő és sejtnövekedésgátló hatással rendelkeznek. Ezen származékok jelentős biológiai aktivitásuk és egyszerű szerkezetük miatt nagy terápiás potenciállal rendelkezhetnek, ezért kiemelten fontos a szintézisükhöz hatékony útvonalak/módszerek kidolgozása. Kutatásunk során a glükóz egységek C-6 pozíciójában szulfonátometil-csoportot tartalmazó α -(1 \rightarrow 4)-kötésű oligoglükozidok előállítását vizsgáltuk különböző módszerekkel. A malto-oligomer szulfonsav származékokat dodekaszacharidig polimerizációval állítottuk elő különböző védőcsoportok felhasználásával, és a termékkeverékek összetételét MALDI-MS módszerekkel elemeztük. A rövid szénláncú oligomerek szintézisét lépésenkénti és blokk szintetikus módszerekkel is elvégeztük, majd az oligoszacharid származékokat perszulfatáltuk. Az előállított malto-oligomer szulfonsavak antivirális, gyulladáscsökkentő és sejtnövekedésgátló hatásának igazolására *in vitro* vizsgálatokat végeztünk.

Kulcsszavak: malto-oligomerek; szulfonsav; polimerizáció; glikozilezés; gyulladás-csökkentő