

A PLEUROMUTILIN SZINTETIKUS MÓDOSÍTÁSAI TIOL-ÉN ADDÍCIÓVAL

Páll Dávid, Le Thai Son, Tuyen Tran, Dr. Bege Miklós, Dr. Bereczki Ilona, Dr. Ostorházi Eszter, Dr. Milánkovits Márton, Prof. Herczegh Pál, Prof. Borbás Anikó, Dr. Csávás Magdolna*

Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészkémiai Tanszék, 4032. Debrecen, Egyetem tér 1.

*csavas.magdolna@science.unideb.hu

I. BEVEZETÉS

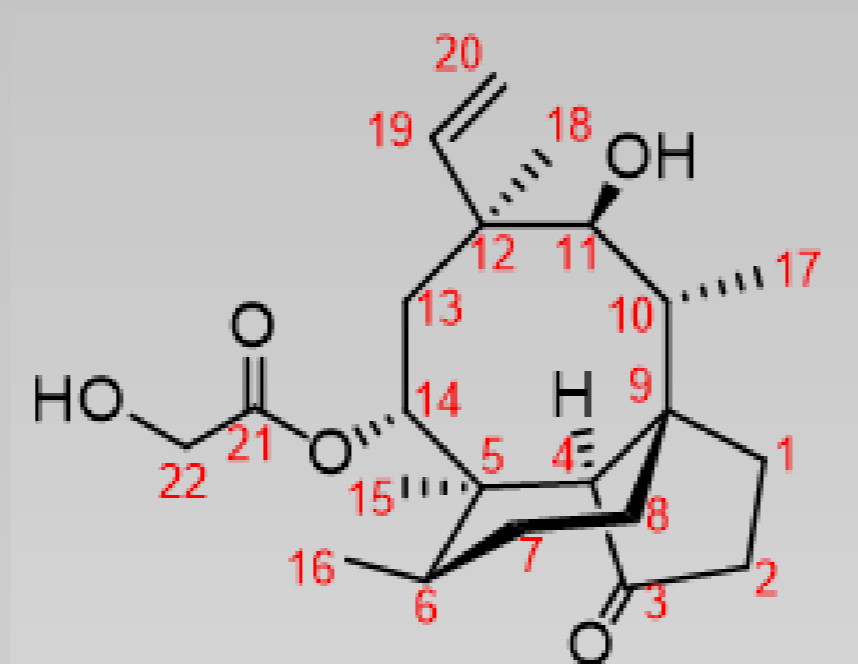
A kutatásunk egy nagyon aktuális és fenyegető problémát vesz górcső alá, mégpedig a kórházakban egyre nagyobb számban megjelenő különféle nozokomiális bakteriális fertőzéseket, illetve multirezisztens patogéneket, valamint ezek kezelését. A rezisztencia egyre nagyobb globális veszélyt jelent ránk, éppen ezért elengedhetetlen új antimikrobiális vegyületek megalkotása.

Azt fontos megemlíteni, hogy az új hatóanyagok kutatása nem egyenlő az új típusú vegyület felfedezésével. Napjainkban igen gyakran kerülnek előtérbe olyan régebben felfedezett hatóanyagok, melyeknél elegendő lehet egy kémiai átalakítás, hogy újfent hatásossá váljon.

A kutatás során a pleuromutilinnal kezdtünk el foglalkozni, amiről tudtuk, hogy rendelkezik nem egy olyan szerkezeti variánssal, melyet mind a mai napig, sikeresen alkalmaznak különféle területeken, különféle patogén törzsek ellen.

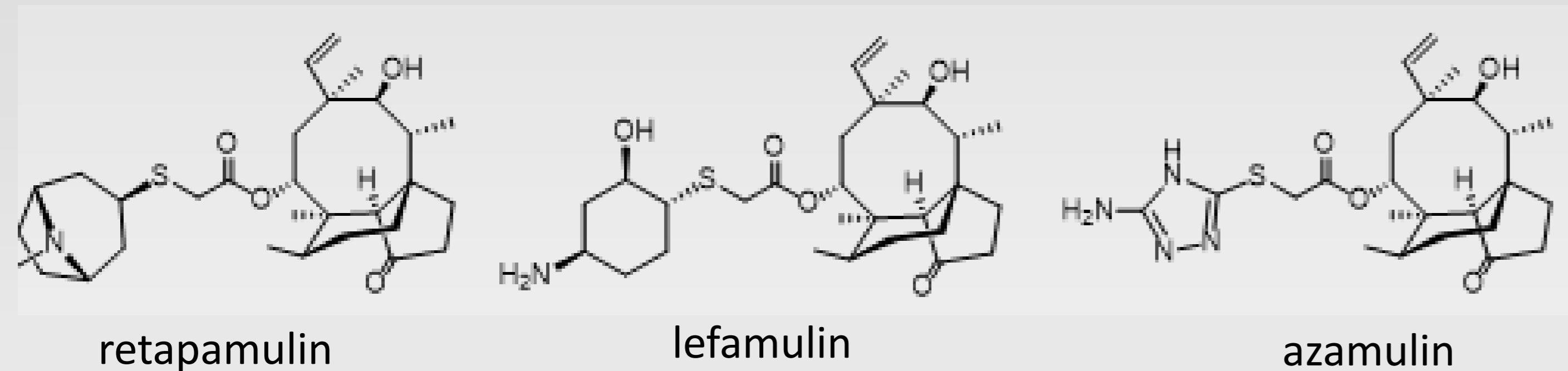
II. A PLEUROMUTILIN

A pleuromutilin egy diterpenoid típusú fehérjeszintézist gátló antibiotikum. Azon belül a peptidil-transzferáz enzimet gátolja főleg a Gram-pozitív baktériumokban. A pleuromutilint az 1950-es években fedezték fel a *Clitophilus* gombafajokban.



III. A PLEUROMUTILIN SZEMISZINTETIKUS SZÁRMAZÉKAI

Az irodalomban fellelhető szemiszintetikus származékok főleg a C14-es pozícióban, illetve az ehhez kapcsolódó glikolsav-észtereken vannak módosítva. Ide tartozik pl. a retapamulin, az azamulin és a lefamulin. Ezeknél a glikol-észterhez egy bázikus szubsztituens van kötve, melynek eredményeként nőtt az antibakteriális hatás. Ezen vegyületek kiváló antibakteriális hatással rendelkeznek. Az első kettőt állat, míg az utolsót humán gyógyászatban alkalmazzák.



IV. CÉLKITŰZÉS

Célunk a pleuromutilin szemiszintetikus módosítása a terminális C19-C20-as pozíciójában lévő szén-szén kettős kötésre történő szénhidrát 1-tiol csoportok fotoiniciált addíciós reakciójával.

Ezeknek köszönhetően hatás növekedést, illetve spektrum szélesítést kívántunk elérni úgy, hogy a vegyület stabil, illetve könnyen reprodukálható legyen.

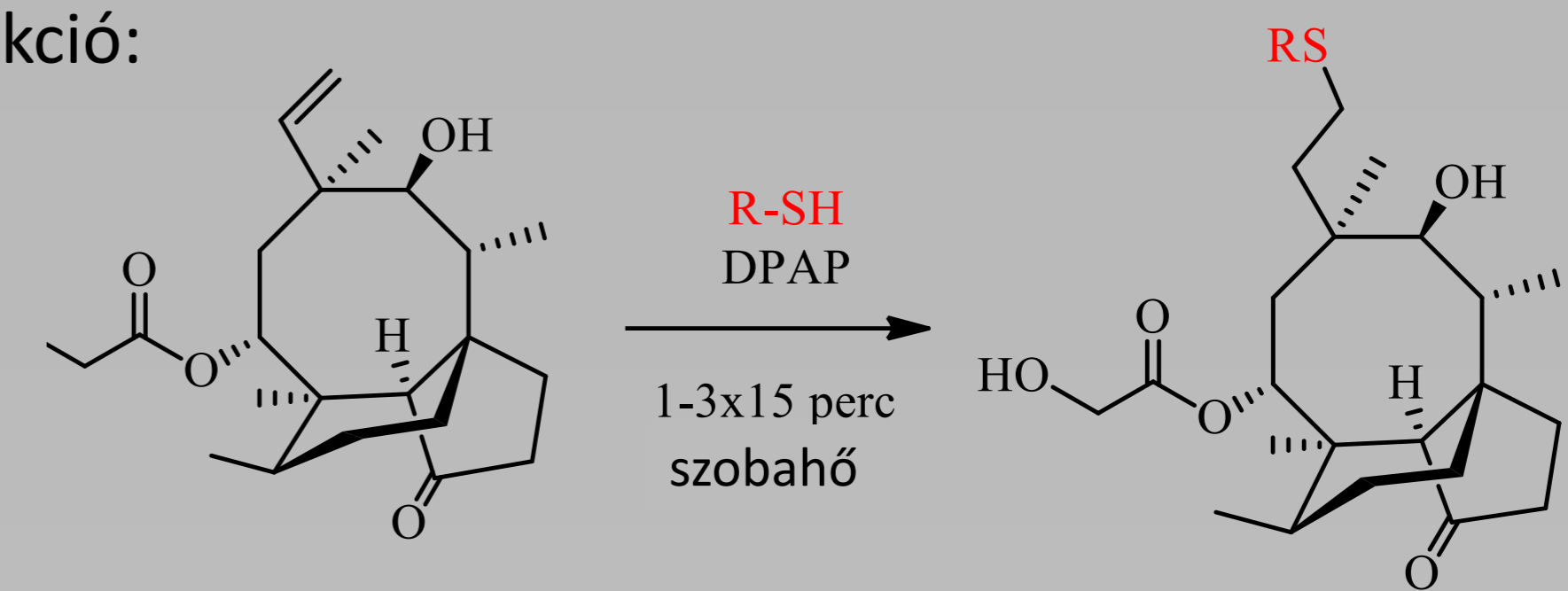
VI. MIKROBIOLÓGIAI EREDMÉNYEK

A vizsgálatokat multirezisztens patogéneken végezték. Az antibakteriális hatásokat MIC-ben adták meg. Sajnálatosan a legtöbb vegyület MIC értéke 256 <, így megszűnt az antibakteriális hatása, viszont az 6-os vegyület a *Bacillus subtilis* ellen hatásosabbnak bizonyult, mint az anyavegyület.

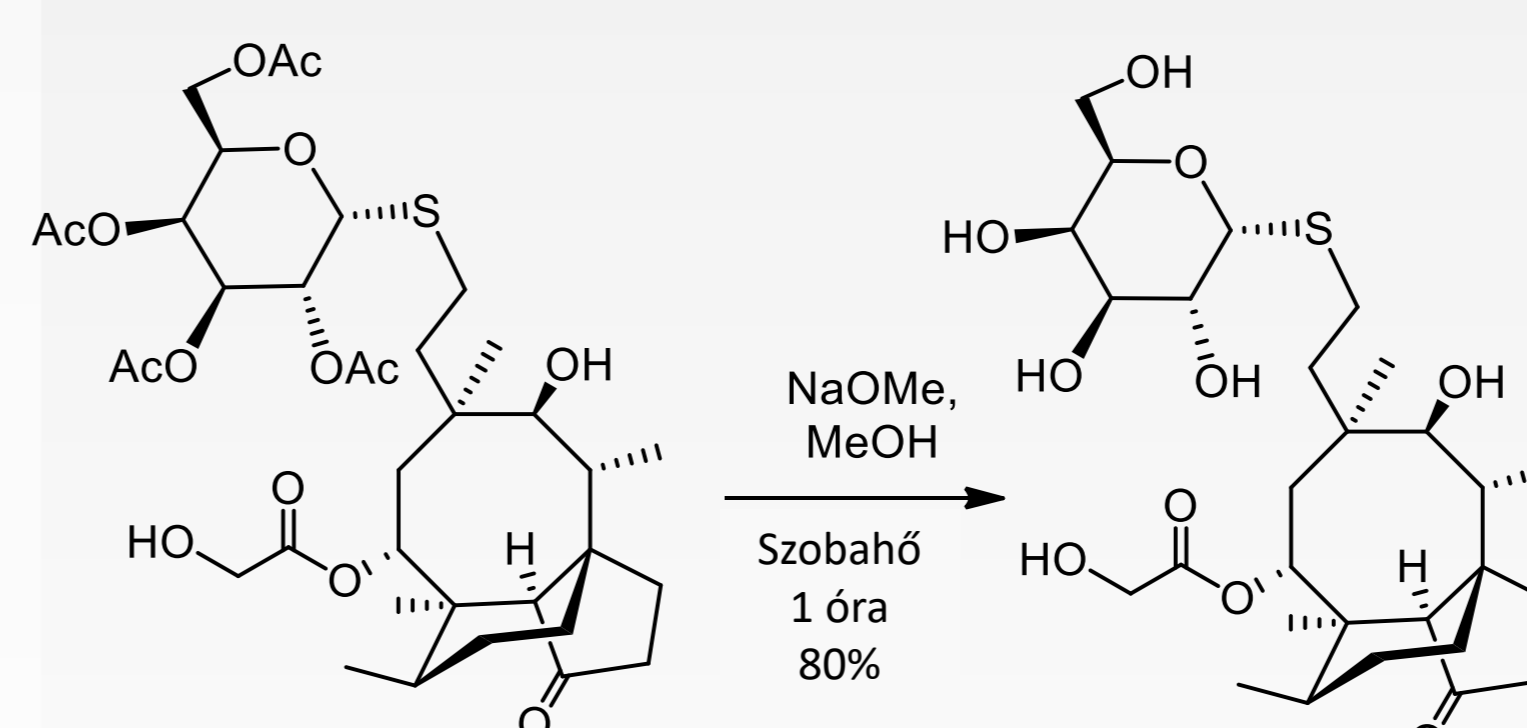
	Pleuromutilin		5	6
Baktérium törzsek	MIC: mg/L			
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	16	64	64	8
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	4	128	128	512
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	2	64	64	512
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984 biofilm	1	64	64	256
<i>Staphylococcus epidermidis mecA</i>	4	512	512	512
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	64	256	256	512
<i>Enterococcus faecalis</i> 15376 VanA	8	128	128	512
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 VanB	128	128	128	512

V. A PLEUROMUTILIN SZÉN-SZÉN KETTŐS KÖTÉSÉNEK SZINTETIKUS MÓDOSÍTÁSAI TIOL-ÉN ADDÍCIÓVAL

Általános reakció:

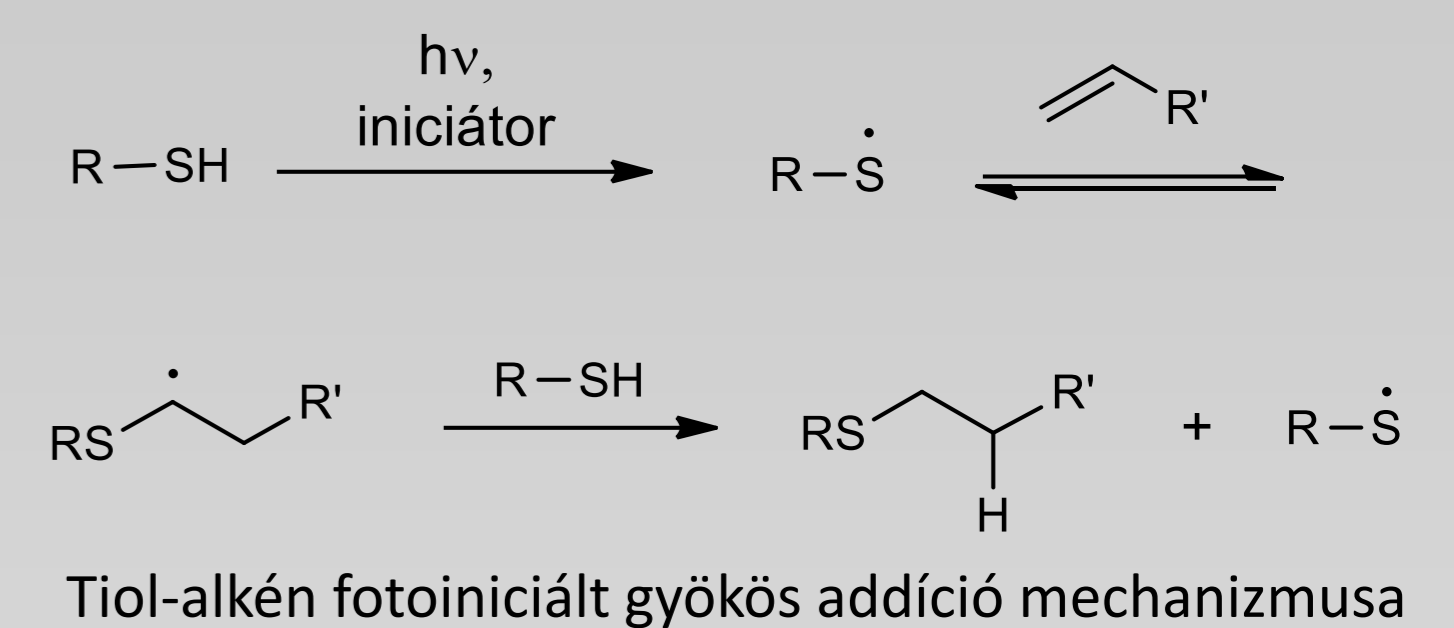


Tiol-cukrok	Oldószer	Kitermelés	Végtermékek
1-thio-fukóz peracetát (2 eq.)	CH ₃ CN	81%	1
1-thio-fukóz (2 eq.)	EtOH	66%	2
1-thio-mannóz peracetát (2 eq.)	CH ₃ CN	59%	3
NAc-glükózamin 1-tiol peracetát (2 eq.)	CH ₃ CN	69%	4
NAc-glükózamin 1-tiol (1,2 eq.)	CH ₃ CN/ MeOH 4/1	94%	5
1-thio-glükóz (1,2 eq.)	MeOH	75%	6
1-thio-galaktóz peracetát (1,2 eq.)	EtOAc	61%	7



Védőcsoport-eltávolítás (Zemplén-féle dezacetilezés)

A reaktánsokat 5 ml oldószerben feloldottam és 3*15 percre 365 nm-es UV fény alá helyeztem. A gyökös láncreakciót fény hatására könnyen hasadó DPAP (2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon) fotoiniciátor hozzáadása indította. A tiol csoportból homolitikus kötéshasadás révén tiilgyök képződik amely egyensúlyi folyamatban reagál a pleuromutilin C19-C20-as helyen lévő szén-szén kettős kötéssel, anti-Markovnyikov szabály szerint.



Az addíciót elvégeztem acetilezett 1-tio-L-fukózzal, 1-tio-D-mannózzal, N-Ac-D-glükózamin 1-tiollal és 1-tio-D-galaktózzal valamint szabad 1-tio-L-fukózzal, N-Ac-D-glükózamin 1-tiollal és 1-tio-D-glükózzal. A kívánt 1-7 végtermékeket jó hozammal izoláltam, oszlopkromatográfiával tisztítottam és végül NMR szerkezetvizsgálatnak, illetve karakterizálásnak vettem alá.

A szénhidrát-tiolokat szabad formában vagy acetil védőcsoportokkal ellátott származékként használtuk, azonban a pleuromutilin alapváza is tartalmaz egy észter funkciót. Felmerült annak a veszélye, hogy a védőcsoportok eltávolítása során az alapváz glikolsav-észtere is sérül. A Zemplén-féle körülmények között elvégzett hidrolízis azonban sikeresnek bizonyult, szelektíven megvalósítható volt csak az acetil-védőcsoportok eltávolítása.

VII. FELHASZNÁLT IRODALOM

- [1] Goethe, O.; Heuer, A.; Ma, X.; Wang, Z.; Herzon, S. B., *Antibacterial properties and clinical potential of pleuromutilins*. *Natural Product Reports* 2019, 36 (1), 220-247.
[2] Keserű György Miklós: *A gyógyszerkutatás kémiája*
[3] Pál Tibor: *Az orvosi mikrobiológia tankönyve*

VIII. KÖSZÖNET NYILVÁNÍTÁS

A szintetikus munka a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K119509) és az EU támogatásával, valamint az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és GINOP-2.3.4-15-2020-00008 projektek keretében.