

Doktori (PhD) értekezés tézisei

# ÚJ TÍPUSÚ C-GLIKOZIL HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA

**Szennyes Eszter**

Témavezető: Dr. SOMSAK László



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2019



# 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*, DM) korunk népbetegsége, melyet kórosan megemelkedett vércukorszint jellemez. A kettes típusú diabéteszes (T2DM) betegek kezelésének célja a normoglikémia megközelítése, mely többek között orális antidiabetikumok (inzulin-érzékenyítők, inzulin-kiválasztást serkentők,  $\alpha$ -glikozidázgátlók, nátriumfüggő glükóz-kotranszporter 2 inhibitorok) alkalmazásával érhető el. Új terápiás módszerek keresése céljából hosszú ideje folynak kiterjedt vizsgálatok a máj megnövekedett glükóztermelésének visszaszorítása területén, mely a kutatások szerint jelentős szerepet játszik a hiperglikémia kialakulásában. Ehhez kapcsolódóan ígéretes molekuláris célpont lehet a glikogén lebontását katalizáló enzimnek, a glikogén foszforiláznak (GP) a gátlása.

A GP gátlószerek többsége glükóz származék, melyek főként az enzim katalitikus centrumához kötődnek. Az alacsony mikromólos tartományban gátló *N*-acil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)amin származékok ( $\text{Glc}_p\text{-NH-CO-R}$ ) amid egységének nem klasszikus bioizosztér helyettesítésével számos *C*- és *N*-glükopiranozil-azolt állítottak elő kutatócsoportunkban és vizsgálták gátló hatásukat nyúl vázizom GPb (RMGPb) enzimre. Ezek közül az eddig ismert leghatékonyabb inhibitorok a **44a,c\*** 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolak (1. ábra).

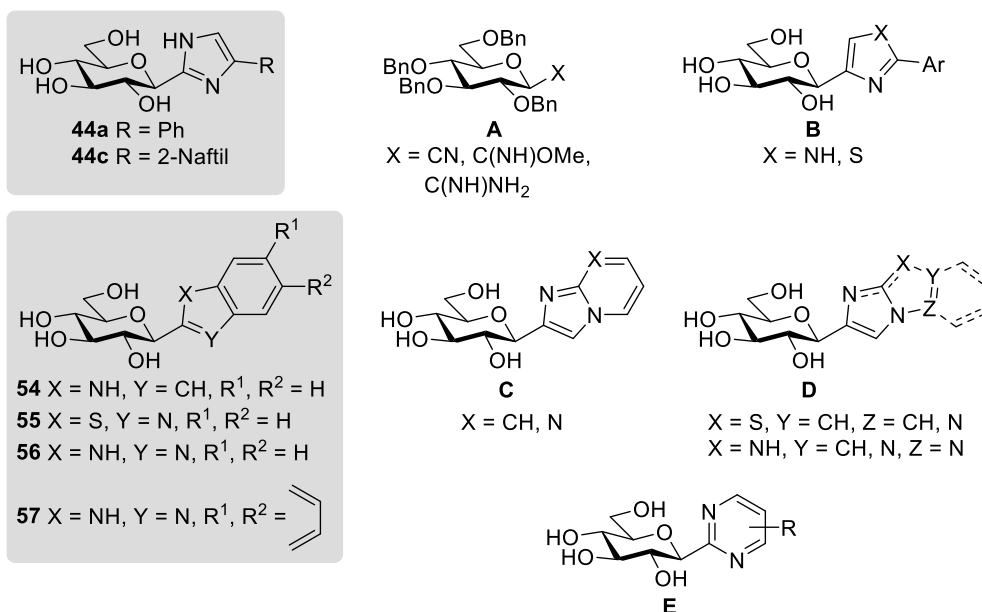
Kutatómunkám egyrészt az említett vegyületek korábbi szintézismódszereinél hatékonyabb eljárás kidolgozását célozta meg bázikus körülmények között stabil védőcsoportokkal ellátott 2,6-anhidro-aldonsav származékokat felhasználva. Ennek megvalósítása érdekében 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid, ill. per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidát és -formamidin (1. ábra, **A** vegyületek) szintézisét tűztük ki célul.

A szerkezet-hatás vizsgálatok kiterjesztéséhez további 4(5)-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolak és *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)azolak (**B** molekulák) szintézisét terveztük megvalósítani.

A GP gátló kondenzált heterociklusos glükóz származékok (**54-57**, 1. ábra) körét bővítendő anellált szerkezetű *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolakat (**C**, **D** szerkezetek) terveztünk szintetizálni és RMGPb enzimmel szembeni gátló hatásukat vizsgálni.

---

\*A tézisekben a dolgozatban megadott vegyületszámokat használtam.



**1. ábra:** Célvegyületek

Célul tűztük ki továbbá az irodalomban ismeretlen 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek (**E** szerkezet) szintézisét per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidint felhasználva (**A**, X = C(NH)NH<sub>2</sub>). Emellett az előállított pirimidin származékok egyes glikoenzimekre kifejtett hatását is szeretnénk volna tanulmányozni.

## 2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Kutatómunkánk során a modern szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követtük. A szintetizált vegyületeket oszlopkromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítottuk, tisztaságukat vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztük. Az új vegyületeket fizikai állandóik (olvadáspont, optikai forgatóképesség) mérésével jellemeztük, szerkezetüket <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR, infravörös spektroszkópia, ill. tömegspektrometriás módszerekkel igazoltuk.

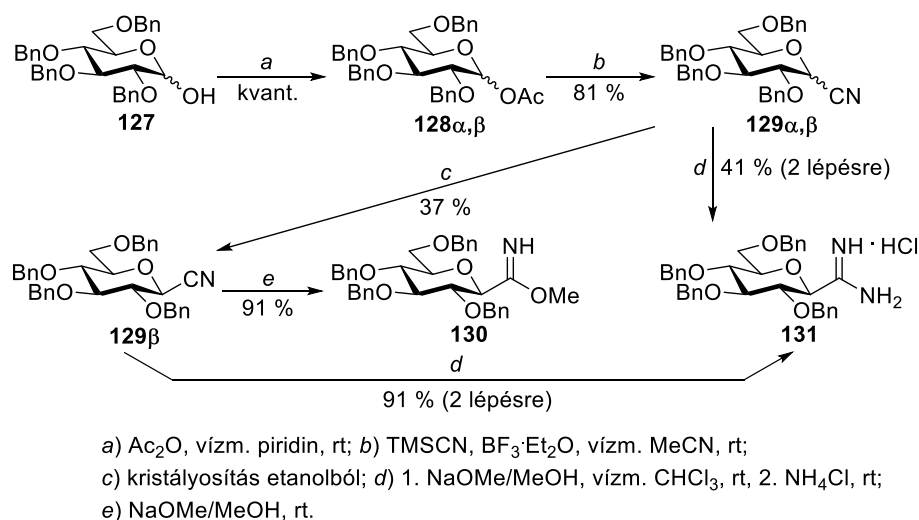
### 3. Új tudományos eredmények

#### 3.1. Új szénhidrát prekurzorok szintézise C-glikozil-heterociklusok előállításához

Módszereket dolgoztunk ki 2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil-cianid (**129β**), metil 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-D-glicero-D-gulo-heptonimidát (**130**) és 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-D-glicero-D-gulo-heptonimidamid (**131**), valamint 3,7-anhidro-4,5,6,8-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-D-glicero-D-gulo-2-oktulóz (**138**) grammos léptékű szintézisére.

##### 3.1.1. Per-O-benzilezett 2,6-anhidro-aldonsav származékok előállítása

A perbenzilezett glükopiranozil cianidok anomer keverékét (**129α,β**) az irodalmi eljárás módosításával 1-O-acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glükopiranoziból (**128α,β**) nyertük TMSCN-dal Lewis sav jelenlétében, amiből a **129β** cianidot kristályosítással izoláltuk. A **130** imidátot a **129β**-ből nátrium-metanoláttal állítottuk elő. A **131** amidint a **129α,β**-ből és **129β**-ből is megkaptuk két lépésben a köztitermék **130** izolálása nélkül.

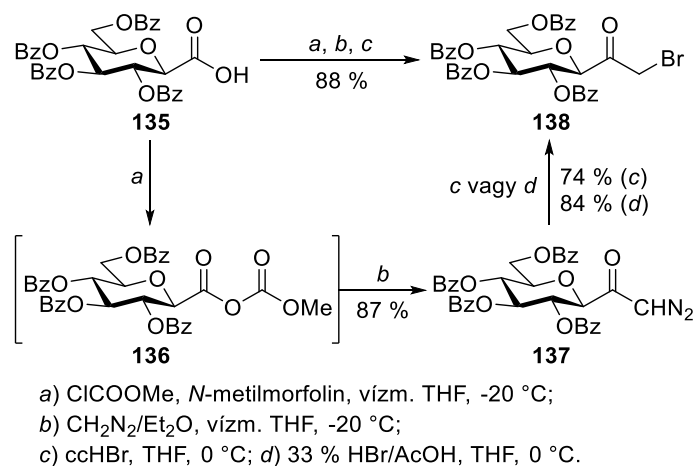


2. ábra: Per-O-benzilezett 2,6-anhidro-aldonsav származékok előállítása

##### 3.1.2. 3,7-Anhidro-4,5,6,8-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-D-glicero-D-gulo-2-oktulóz előállítása

Irodalmi módszer adaptálásával (2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-diazometilketont (**137**, 3. ábra) állítottunk elő a **136** vegyes anhidriden keresztül, melyből koncentrált vizes vagy jégecetes hidrogén-bromid oldattal a **138** brómmetil-(β-D-glükopiranozil)-ketont

nyertük. A **138**  $\alpha$ -brómketon előállítására emellett egy *one-pot* módszert is kidolgoztunk C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)hangyasavból (**135**) kiindulva.



**3. ábra:** 3,7-Anhidro-4,5,6,8-tetra-*O*-benzoil-1-brom-1-dezoxi-D-*glicero*-D-*gulo*-2-oktulóz előállítása

### 3.2. C-glikozil-azolok újabb képviselőinek előállítása

A korábbi módszereknél hatékonyabb eljárást dolgoztunk ki 4(5)-*aril*-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok (**44**) szintézisére. Módszereket fejlesztettünk ki 2-*aril*-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok (**140**), 2-*aril*-4-( $\beta$ -D-glükopiranozil)tiazolok (**142**) és hatféle, új, anellált gyűrűt tartalmazó C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)azol típusú heterociklus (**145**, **146**, **149**, **150**, **152**, **157**) előállítására.

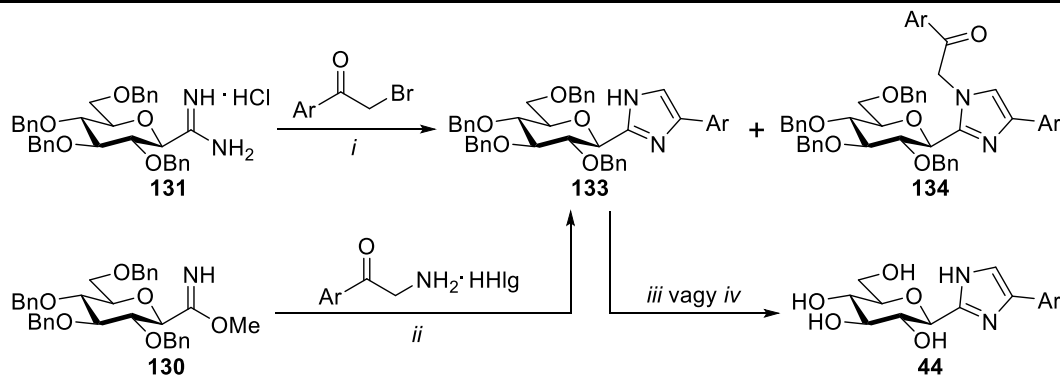
#### 3.2.1. 4(5)-*Aril*-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok szintézise

A **131** amidint  $\alpha$ -brómketonokkal reagáltatva bázikus körülmények között a **133a-d** imidazolokat közepes/jó hozammal állítottuk elő (1. táblázat). A **133a,c** imidazolok szintézise a **130** imidátból és  $\alpha$ -aminoketonokból az előbbi módszerhez képest gyengébb teljesítőképességűnek bizonyult. A **133a-d** vegyületek benzil védőcsoportjait katalitikus hidrogénezéssel (**133a,d** vegyületek) vagy BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/EtSH alkalmazásával (**133b-d** vegyületek) távolítottuk el.

#### 3.2.2. 2-*Aril*-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok szintézise

A **138**  $\alpha$ -brómketonból és sóikból felszabadított aromás karboxamidinekből bázis jelenlétében 2-*aril*-4(5)-(3',4',6'-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolokat állítottunk elő (**139a,c**), mely vegyületek védőcsoportjait Zemplén körülmények között eltávolítva a **140a,c** származékokhoz jutottunk (4. ábra).

## 1. táblázat: 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolak szintézise

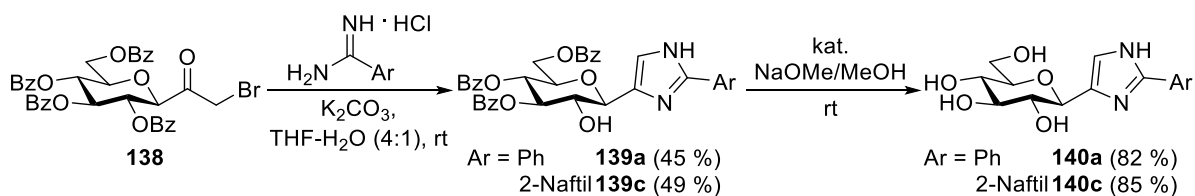


*i)* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF-H<sub>2</sub>O (4:1), rt; *ii)* vízm. piridin, rt;

*iii)* Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub>, ccHCl, EtOAc-EtOH (1:1), rt; *iv)* BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, EtSH, DKM, rt.

Ar	Reakciókörülmények és hozamok (%)			
		133	134	44
<b>a</b> Ph	<i>i</i>	72	7	<i>iii</i>
	<i>ii</i>	33	–	
<b>b</b> 1-Naftil	<i>i</i>	45	– <sup>a</sup>	<i>iv</i>
	<i>i</i>	69	8	<i>iii</i>
<b>c</b> 2-Naftil	<i>i</i>	47	–	<i>iv</i>
	<i>ii</i>	47	–	<i>iv</i>
<b>d</b> 4-NO <sub>2</sub> -Ph	<i>i</i>	36	– <sup>a</sup>	<i>iv</i>
<b>e</b> 4-NH <sub>2</sub> -Ph	–	–	–	<i>iii</i> (133d-ből)

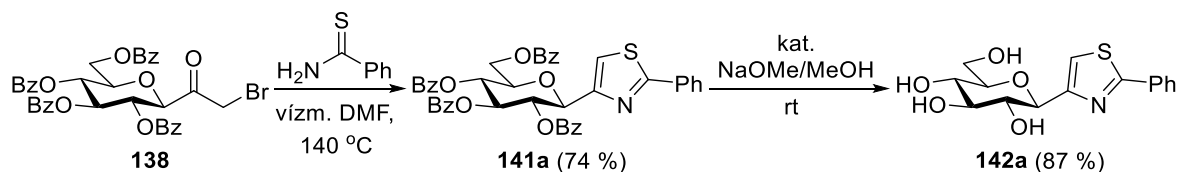
<sup>a</sup>nyomokban; <sup>b</sup>termékkeveréket kaptunk, a céltermék **44c** mellett tetralin származékok is keletkeztek.



4. ábra: 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolak előállítása

### 3.2.3. 2-Fenil-4-(β-D-glükopiranozil)thiazol szintézise

2-Fenil-4-(β-D-glükopiranozil)thiazolt állítottunk elő (**142a**, 5. ábra) a **138** bróm-metil-keton és tiobenzamid Hantzsch típusú gyűrűzárásával és a képződött **141a** Zemplén debenzoilezésével.



5. ábra: 2-Fenil-4-(β-D-glükopiranozil)thiazol előállítása

### 3.2.4. Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolak szintézise

A **138** α-brómketon 2-amino-N-heterociklusokkal történő ciklizációjával anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolakat szintetizáltunk (2. táblázat). Az így kapott imidazo[1,2-*a*]piridin (**143**), imidazo[1,2-*a*]pirimidin (**144**), imidazo[2,1-*b*]tiazol (**147**), imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol (**148**) és benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol (**151**) katalitikus mennyiségű nátriummetanolát vízmentes metanolos oldatával kiváltott dezacilezésével a **145**, **146**, **149**, **150**, **152** védetlen származékokhoz jutottunk.

A **138** brómmetil-ketonból és a gyűrűben NH csoportot tartalmazó amino-azolokból (5-amino-1*H*-tetrazol, 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol, 2-aminobenzimidazol) nem tudtunk kondenzált heterociklusokat előállítani. A 2-aminobenzimidazol NH csoportjának etil, ill. benzil csoportokkal történő védeése után a **138** brómketonból a **156a,b** benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazolakat nyertünk közepes hozammal. A **156a,b** származékok védőcsoportjainak eltávolítását Zemplén módszerrel valósítottuk meg a **157a,b** vegyületekhez jutva. A **158**-at a **157b** vegyület katalitikus hidrogénezésével állítottuk elő.

**2. táblázat:** Kondenzált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)heterociklusok szintézise

Reakciókörülmények	Termék (hozam)
<i>i</i> ) vízm. 1,4-dioxán, reflux	<b>143</b> (48 %), <b>144</b> (48 %), <b>147</b> (66 %), <b>148</b> (40 %), <b>151</b> (58 %), <b>156a</b> (42 %), <b>156b</b> (37 %).
<i>ii</i> ) kat. NaOMe/MeOH, rt	<b>145</b> (79 %), <b>146</b> (76 %), <b>149</b> (93 %), <b>150</b> (49 %), <b>152</b> (85 %), <b>157a</b> (83 %), <b>157b</b> (72 %).
<i>iii</i> ) H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> /C, vízm. EtOH, reflux	<b>158</b> (73 %)



### **3.3. 2-Glikopiranozilpirimidinek előállítása**

*Általános eljárásokat dolgoztunk ki az irodalomban ismeretlen 2-glikopiranozilpirimidinek szintézisére. Per-O-benzilezett és nem védett C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidinek (131, 159) és 1,3-dielektrofilek (1,3-diketonok, 3-ketoészterek, dimetil-malonát, szubsztituált metilénmalonsav-származékok, trimetilszilil-inonok, vinamidínium sók) Pinner típusú gyűrűzárásával változatosan szubsztituált pirimidineket állítottunk elő (160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 171, 174, 177). Általánosan alkalmazható, háromlépéses one-pot eljárást dolgoztunk ki 2-glikopiranozilpirimidinek (164, 187-190) szintézisére per-O-acilezett glikopiranozil-cianidokból (132, 183-186).*

#### **3.3.1. 2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)pirimidinek előállítása C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-formamidinből**

##### **3.3.1.1. 2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)-4,6-diszubsztituált-pirimidinek szintézise**

2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)-4,6-diszubsztituált-pirimidineket (160a-d, 162a-d) szintetizáltunk a 131 és 159 amidinek, valamint 1,3-diketonokból klórozással nyert  $\beta$ -klór- $\alpha,\beta$ -telítetlen-  
ketonok gyűrűzárásával (3. táblázat, 1. sor). A 160a-d vegyületek katalitikus hidrogénezéssel történő debenzilezését csak a reakcióelegy forralása mellett tudtuk megvalósítani, amit a katalizátor pirimidinyűrű kiváltotta mérgezésének tudunk be (8. sor).

##### **3.3.1.2. 2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-onok előállítása**

2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-onokat (163a-d, 164a-d) állítottunk elő a 131, ill. 159 amidinek és 3-ketoészterek bázis jelenlétében végbemenő gyűrűzárásával (3. táblázat, 2. sor). Dimetil-malonáttal és a 131, 159 amidinokkal végezve a gyűrűzárást rendre a 165 és 166 6-hidroxipirimidineket nyertünk (3. sor). A 163a,d, ill. 165 vegyületek benzil védőcsoportjainak eltávolítását ugyancsak katalitikus hidrogénezéssel, forráshőmérsékleten végeztük (8. sor).

##### **3.3.1.3. 2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise metilénmalonsav-származékokból**

Változatosan szubsztituált 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidineket (168a-f, 169a-f) készítettünk a 131, ill. 159 amidinekből és etoximetilénmalonsav-származékokból, valamint 2-benzilidénmalononitrilből és etil-2-ciano-3-fenilakrilátból nátrium-metanolát jelenlétében (3. táblázat, 4. sor). A 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidin-5-karbonitrilek (168a,c,e,f) debenzilezését nem tudtuk megvalósítani a reakcióelegy forralása mellett sem, amit a nitril funkció palládiummal történő komplexképzésének tudunk be. A 168b,d 2-( $\beta$ -D-

glükopiranozil)pirimidin-5-karbonsav etil-észterek katalitikus hidrogénezése egy csepp tömény sósav jelenlétében már szobahőmérsékleten is a **169b,d** származékokat szolgáltatta (9. sor). 2-Benzilidén-malonésztereket a **131** amidinnel reagáltatva két lépésben nyertünk 2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-karboxilátokat (**171a,b**, 3. táblázat, 5. sor). A **171a,b** vegyületek debenzilezésével (8. sor) a **172a,b** származékokhoz jutottunk.

### 3.3.1.4. 2-(β-D-Glükopiranozil)-4-szubsztituált-pirimidinek szintézise

Per-*O*-benzilezett 2-(β-D-glükopiranozil)-4-szubsztituált-pirimidineket (**174a-d**) állítottunk elő a **131** amidin és trimetilszilil-inonok bázis jelenlétében végbemenő gyűrűzárásával (3. táblázat, 6. sor). A **175a-c** védetlen származékokat a **174a-c** 4-arilmetil-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek Lewis-sav kiváltotta debenzilezésével állítottuk elő (10. sor).

### 3.3.1.5. 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise vinamidínium sókból

A **131** amidin és vinamidínium sók gyűrűzárásával nátrium-metanolát jelenlétében 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidineket (**177a-d**) állítottunk elő közepes/jó hozammal (3. táblázat, 7. sor).

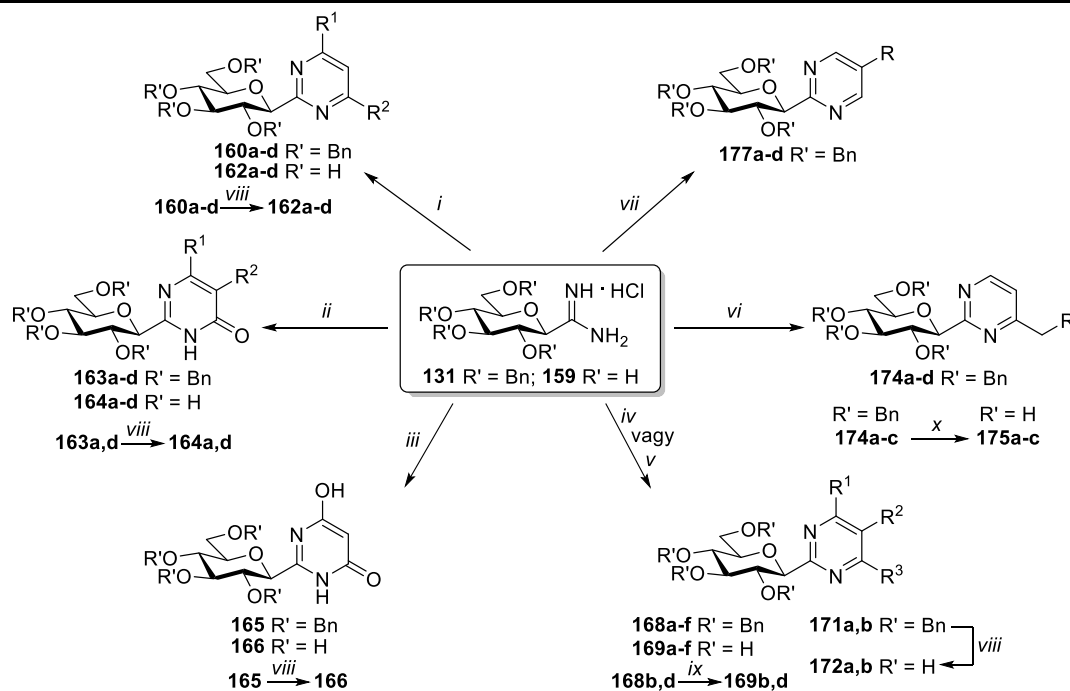
### 3.3.2. One-pot reakció 2-glikopiranozilpirimidinek szintézisére

A reakció első lépésében a cianidokból (**132**, **183-186**) metil *C*-glikopiranozil-formimidátot képeztünk, melyet ezután *C*-glikopiranozil-formamidinné alakítottunk, majd 3-ketoészterekkel reagáltattunk bázis jelenlétében. A **164a,d** és **187-190** pirimidinek közepes/kiváló hozammal képződtek.

**4. táblázat:** 6-Metil-2-glikopiranozilpirimidin-4(3*H*)-onok előállítása

		Gly			
	Kiindulási anyag		Termék	Hozam (%)	
<b>132</b>		<b>164a</b>		43	
		<b>164d</b>			
<b>183</b>		<b>187</b>		70	
<b>184</b>		<b>188</b>		27	
<b>185</b>		<b>189</b>		43	
<b>186</b>		<b>190</b>		94	

### 3. táblázat: 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek előállítása Pinner típusú ciklokondenzációval



Sor	Reagens, reakciókörülmények	Termék (hozam)		
		131-ből	159-ből	
1	$\begin{array}{c} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\ \downarrow [\text{Cl}] \\ \left[ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2 + \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2 \right] \end{array}$	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 4 Å mol. szita, vízm. DMF, 0 °C, majd rt	160a-d (65-79 %)	162a-d (62-75 %)
		R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub> ; R <sup>2</sup> = Ph, CH <sub>3</sub>		
2	$\begin{array}{c} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt} \\ \text{R}^2 \end{array}$	NaOMe/MeOH, vízm. MeOH, rt	163a-d (43-87 %)	164a-d (59-88 %)
		R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl, Ph; R <sup>2</sup> = H, Cl		
3	$\begin{array}{c} \text{MeO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe} \\ \text{R}^2 \end{array}$	NaOMe/MeOH, vízm. MeOH, rt	165 (82 %)	166 (71 %)
4	$\begin{array}{c} \text{R}''-\text{C}(\text{EWG})=\text{C}(\text{EWG})-\text{R}^2 \\ \text{R}'' = \text{EtO}, \text{Ph}; \\ \text{EWG} = \text{COOEt}, \text{CN} \end{array}$	NaOMe/MeOH, vízm. MeOH, 0 °C	168a-f (30-78 %)	169a-f (20-85 %)
		R <sup>1</sup> = H, Ph; R <sup>2</sup> = COOEt, CN; R <sup>3</sup> = NH <sub>2</sub> , OH		
5	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{C}(\text{COOR}')=\text{C}(\text{COOR}')-\text{R}^2 \\ \text{R}' = \text{Me}, \text{Et} \end{array}$	1. NaOR'/R'OH, vízm. R'OH, rt; 2. DDQ, R'OH, rt	171a,b (48-53 %, 2 lépésre)	–
		R <sup>1</sup> = Ph; R <sup>2</sup> = COOMe, COOEt; R <sup>3</sup> = OH		
6	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS} \end{array}$	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, kat. H <sub>2</sub> O, reflux	174a-d (45-67 %)	–
		R = Ph, <i>p</i> -OMe-Ph, 2-Naftil, Cl		
7	$\begin{array}{c} \text{N}^+(\text{R}')-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}'')-\text{N}^-(\text{A}^-) \\ \text{R}' = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CH}=\text{NMe}_2^+; \\ n = 1, 2; \text{A}^- = \text{PF}_6^-, \text{ClO}_4^- \end{array}$	NaOMe/MeOH, vízm. MeOH, rt	177a-d (60-97 %)	–
		R = H, Cl, Br, CHO		
8	viii H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> /C, EtOAc-EtOH, reflux		160a-d → 162a-d (19-92 %)	
			163a,d → 164a,d (62-77 %)	
			165 → 166 (47 %)	
			171a,b → 172a,b (58-70 %)	
9	ix H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> /C, EtOAc-EtOH, ccHCl, rt		168b,d → 169b,d (51-67 %)	
10	x BCl <sub>3</sub> , vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C		175a-c (49-75 %)	

### **3.4. Glikoenzimek gátlásának vizsgálata**

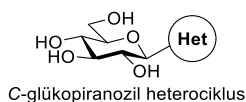
*Az előállított vegyületek enzimgátló hatásait együttműködések keretében vizsgáltuk. A C-glükopiranozilazolok között alacsony mikromólos glikogén foszforiláz gátlókat, míg a 2-glikozilpirimidinek között szubmillimólos glikozidáz gátlókat találtunk.*

#### **3.4.1. Nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz (RMGPb) gátlása**

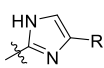
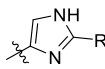
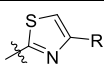
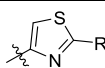
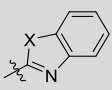
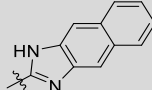
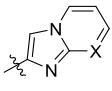
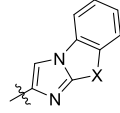
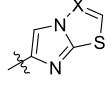
Az újonnan előállított azolok (**44b,d,e, 140a-c, 142a,c, 145, 146, 149, 150, 152, 157a, 158**) nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz enzimmal (RMGPb) szembeni gátló hatását a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében vizsgálták (5. táblázat).

Az enzimkinetikai eredmények alapján a **44b,d** 4(5)-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-imidazolok, a **140a,c** 2-aril-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok és a **142c** 4-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-2-(2-naftil)thiazol alacsony mikromólos gátlást mutatnak, a **44e** 4(5)-(4-aminofenil)-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazol szubmikromólos gátlószer. Némileg meglepő, hogy míg **43a** és **142a** feniltiazolok hasonló erősségű gátlószereknek bizonyulnak, addig **142c** 4-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-2-(2-naftil)thiazol a korábban előállított konstitúciós izomer **43c** 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-4-(2-naftil)thiazolhoz képest egy nagyságrenddel alacsonyabb gátlási állandóval rendelkezik.

Az anellált szerkezetű C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok (**145, 146, 149, 150, 152, 157a, 158**, 5. táblázat) gátlóhatása jelentősen elmarad a korábban előállított kondenzált heterociklusos glükóz származékokéhoz (**55-57**) képest. Ez magyarázható azzal, hogy az új heterociklusok nem rendelkeznek hidrogénkötés donor tulajdonságokkal. A gátlási értékek összevetéséből továbbá feltételezhetjük, hogy az imidazolgyűrű nitrogénatomjainak elhelyezkedése a szintetizált vegyületekben nem teszi lehetővé erős kölcsönhatás kialakítását az enzim aktív centrumával. A vizsgált 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek (**162a-d, 164a-d, 166, 169a-f**) nem gátolják a glikogén foszforiláz enzimet 625  $\mu$ M koncentrációban.



**5. táblázat:** C-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)heterociklusok\* RMGPb-gátló hatása ( $K_i$ , [ $\mu$ M])

C-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)heterociklusok			C-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)heterociklusok		
Het	R	$K_i$	Het	R	$K_i$
<b>44</b> 	<b>a</b> Fenil	0.28	<b>140</b> 	<b>a</b> Fenil	37
	<b>b</b> 1-Naftil	1.5		<b>b</b> 1-Naftil	93
	<b>c</b> 2-Naftil	0.031		<b>c</b> 2-Naftil	5.4
	<b>d</b> 4-NO <sub>2</sub> -Ph	1.14			
	<b>e</b> 4-NH <sub>2</sub> -Ph	0.41			
<b>43</b> 	<b>a</b> Fenil	310	<b>142</b> 	<b>a</b> Fenil	326
	<b>c</b> 2-Naftil	158		<b>c</b> 2-Naftil	23
Het	X	$K_i$	Het	X	$K_i$
	<b>55</b> S	76 229		<b>57</b> –	2.1
	<b>56</b> NH	8.6 11			
	<b>145</b> CH	28 % <sup>a</sup>		<b>152</b> S	n. g. <sup>b</sup>
	<b>146</b> N	25 % <sup>a</sup>		<b>157a</b> NEt	n. g. <sup>b</sup>
				<b>158</b> NH	n. g. <sup>b</sup>
	<b>149</b> CH	15 % <sup>a</sup>			
	<b>150</b> N	10 % <sup>a</sup>			

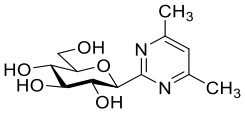
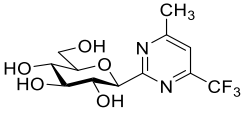
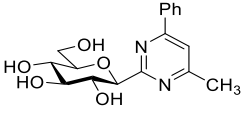
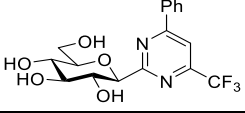
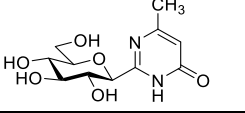
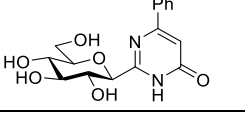
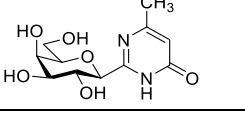
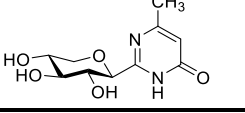
\*A szürkére festett cellák kutatócsoportunkban előállított vegyületeket jelölnék. <sup>a</sup>625  $\mu$ M inhibitor koncentrációban; <sup>b</sup>n. g. – nem gátol 625  $\mu$ M-ban.

### 3.4.2. Glikozidáz enzimek gátlása

A **162a-d**, **164a,d**, **187** és **188** pirimidin származékok glikozidázgátló hatását a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén vizsgálták.

A vegyületek gyenge inhibíciót mutattak az  $\alpha$ -glükozidáz és  $\beta$ -galaktozidáz enzimekkel szemben (6. táblázat). A legjobb  $\alpha$ -glükozidáz inhibitor (**164d**) és a leghatékonyabb  $\beta$ -galaktozidáz gátlószer (**162d**) szubmillimólos tartományban gátolnak.

**6. táblázat:** 2-( $\beta$ -D-Glikopiranozil)pirimidinek glikozidázgátló hatása

	Vegyület	Inhibíció (koncentráció, [mM])	
		$\alpha$ -Glükozidáz <sup>a</sup>	$\beta$ -Galaktozidáz <sup>b</sup>
<b>162a</b>		33 % (3.1)	45 % (3.1)
<b>162b</b>		30 % (1.6)	20 % (1.6)
<b>162c</b>		90 % (5.7)	56 % (5.7)
<b>162d</b>		54 % (6.8)	IC <sub>50</sub> = 0.34 mM
<b>164a</b>		27 % (2.1)	n. g. <sup>c</sup> (2.1)
<b>164d</b>		IC <sub>50</sub> = 0.70 mM	56 % (3.2)
<b>187</b>		10 % (1.3)	n. g. <sup>c</sup> (1.3)
<b>188</b>		14 % (0.8)	n. g. <sup>c</sup> (0.8)

<sup>a</sup>élesztősejtekből izolált; <sup>b</sup>szarvasmarha májsejtekből izolált; <sup>c</sup>n. g. – nem gátol.

## 4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Munkám során új típusú C-glikozilheterociklusokat állítottam elő. Megvizsgáltuk a szintetizált C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)azolok és 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek nyúl vázizomból izolált glikogén foszforilázzal (RMGPb), valamint glikozidáz enzimekkel szembeni gátlóhatását. A leghatékonyabb inhibitorok további biológiai vizsgálatokat követően alkalmasak lehetnek a kettes típusú diabétesz (T2DM), valamint más, a glikogén lebontásával összefüggésben lévő betegségek (iszkémia, daganatnövekedés) terápiás kezelésére. A glikozidáz inhibitorok lizoszomális vagy neurológiai rendellenességek kezelésében nyerhetnek felhasználást.

A nátriumfüggő glükóz kotranszporter 2 (SGLT-2) inhibitorok a T2DM terápiás kezelésében alkalmazott C-glikozil-arén származékok. A 4-arilmetil-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek a hatékony SGLT-2 gátlószerekre jellemző di(het)arilmetán aglikont tartalmaznak, ezért a szintézisükre kidolgozott módszer új típusú inhibitorok kifejlesztésében nyerhet felhasználást.



Nyilvántartási szám: DEENK/44/2019.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szennyés Eszter  
Neptun kód: MISNW8  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10055024

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű, külföldi könyvrészek (1)

1. **Szennyés, E.**, Bokor, É., Kiss-Szikszai, A., Somsák, L., Pascal, Y.: Preparation of 2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-O-benzyl-D-glycero-D-gulo-heptonimidamide.  
In: Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods / Christian Vogel, Paul Murphy, CRC Press-Taylor & Francis Group, Boca Raton, 323-332, 2017, (Volume 4 ) ISBN: 9781498726917

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

2. **Szennyés, E.**, Bokor, É., Docsa, T., Sipos, Á., Somsák, L.: Synthesis of C- $\beta$ -D-glucopyranosyl derivatives of some fused azoles for the inhibition of glycogen phosphorylase.  
*Carbohydr. Res.* 472, 33-41, 2019. ISSN: 0008-6215.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2018.11.003>  
IF: 2.074 (2017)
3. **Szennyés, E.**, Bokor, É., Langer, P., Gyémánt, G., Docsa, T., Sipos, Á., Somsák, L.: The first general synthesis of 2-C-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)pyrimidines and their evaluation as inhibitors of some glycoenzymes.  
*New J. Chem.* 42 (21), 17439-17446, 2018. ISSN: 1144-0546.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C8NJ04035D>  
IF: 3.201 (2017)
4. **Szennyés, E.**, Bokor, É., Batta, G., Docsa, T., Gergely, P., Somsák, L.: Improved preparation of 4(5)-aryl-2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-imidazoles, the most efficient glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase.  
*RSC Adv.* 6 (97), 94787-94794, 2016. EISSN: 2046-2069.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C6RA21839C>  
IF: 3.108







### További közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

5. Kun, S., Begum, J., Kyriakis, E., Stamati, E. C. V., Barkas, T. A., **Szennyes, E.**, Bokor, É., Szabó, E. K., Stravodimos, G. A., Sipos, Á., Docsa, T., Gergely, P., Moffatt, C., Patraskaki, M. S., Kokolaki, M. C., Gkerdi, A., Skamnaki, V. T., Leonidas, D. D., Somsák, L., Hayes, J. M.: A multidisciplinary study of 3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazole derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors: computation, synthesis, crystallography and kinetics reveal new potent inhibitors.  
*Eur. J. Med. Chem.* 147, 266-278, 2018. ISSN: 0223-5234.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.095>  
IF: 4.816 (2017)
6. Bokor, É., **Szennyes, E.**, Csupász, T., Tóth, N., Docsa, T., Gergely, P., Somsák, L.: C-(2-Deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranosyl)-oxadiazoles: synthesis of possible isomers and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors.  
*Carbohydr. Res.* 412, 71-79, 2015. ISSN: 0008-6215.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2015.04.016>  
IF: 1.817

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,016**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,383**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.02.28.



## Konferencia részvétel

### *Előadások*

1. É. Bokor, Cs. Koppány, T. Csupász, **E. Szennyés**, L. Somsák  
*Modifications of the sugar moiety of C-glucoopyranosyl-heterocycles: first synthetic steps towards new inhibitors of glycogen phosphorylase*  
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadói ülése  
Mátraháza, 2014. május 21-23.
2. **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Somsák  
*Synthesis of 2-β-D-glucoopyranosyl pyrimidines*  
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadói ülése  
Mátraháza, 2015. május 27-29.
3. S. Kun, J. Begum, **E. Szennyés**, K. E. Szabó, É. Bokor, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, J. M. Hayes, L. Somsák  
*A new series of C-glucoopyranosyl-1,2,4-triazoles as glycogen phosphorylase inhibitors*  
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadói ülése  
Mátraháza, 2015. május 27-29.
4. L. Somsák, S. Kun, J. Begum, **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, J. M. Hayes  
*Virtual screening synthesis and enzymatic evaluation of 3-(β-D-glucoopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles for the inhibition of glycogen phosphorylase*  
18<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Moscow, Russia, August 2-6, 2015.
5. Kun S., Begum J., **Szennyés E.**, Bokor É., Juhász L., Docsa T., Gergely P., Hayes J. M., Somsák L.  
*3-(β-D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok virtuális szűrése, szintézise és glikogén foszforiláz gátló hatásának vizsgálata*  
MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, 2015. aug. 31.-szept. 2., Sz-O-11, p. 64.
6. **Szennyés E.**, Bokor É., Somsák L.  
*2-β-D-Glükopiranozil-pirimidinek szintézise*  
Innováció a Természettudományban - Doktorandusz konferencia  
Szeged, 2015. szeptember 26.
7. **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Somsák  
*New transformations of O-perbenzylated glucoopyranosyl formamidine*  
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadói ülése  
Mátraháza, 2016. május 25-27.

8. **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Somsák  
*Synthesis of new C-glucopyranosyl azoles for the inhibition of glycogen phosphorylase*  
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése  
Mátraháza, 2017. május 31.-június 2.
9. É. Bokor, **E. Szennyés**, L. Somsák  
*First syntheses of 2-C-glucopyranosyl pyrimidines*  
29<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Lisboa, Portugal, August 14-19, 2018.

### **Poszterek**

1. É. Bokor, **E. Szennyés**, T. Csupász, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák  
*Synthesis of 1-C-hetaryl-glucals for the inhibition of glycogen phosphorylase*  
20<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Budapest, Hungary, June 29 – July 4, 2014. P-108.
2. E. Szennyés, É. Bokor, L. Somsák  
*Synthesis of C-(β-D-glucopyranosyl)formamidine and its transformation into 2-(β-D-glucopyranosyl)-pyrimidines*  
18<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Moscow, Russia, August 2-6, 2015. P-13.
3. **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Somsák  
*C-(β-D-Glükopiranozil)formamidin szintézise és átalakítása 2-(β-D-glükopiranozil)-pirimidinekké*  
MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, 2015. aug. 31. – szept. 2., Sz-P-24, p. 192.
4. S. Kun, J. Begum, **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Juhász, T. Docsa, P. Gergely, J. M. Hayes, L. Somsák  
*A new series of C-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,4-triazoles for the inhibition of glycogen phosphorylase: virtual screening, synthesis and in vitro evaluation*  
Debrecen Colloquium on Carbohydrates 2015; András Lipták Memorial Conference, Debrecen, Hungary, November 6-8, 2015. P-19. Book of abstracts p. 64.
5. **E. Szennyés**, É. Bokor, L. Somsák  
*Preparation of 2-(β-D-glucopyranosyl)-pyrimidines*  
Debrecen Colloquium on Carbohydrates 2015; András Lipták Memorial Conference, Debrecen, Hungary, November 6-8, 2015. P-29. Book of abstracts p. 74.
6. S. Kun, **E. Szennyés**, É. Bokor, Á. Sipos, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák  
*Újabb C- és N-glükopiranozil azolok szintézise és glikogén foszforiláz gátló hatásuk*  
MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2017. jún. 19-21. P-28, p. 68.

7. S. Kun, **E. Szennyés**, É. Bokor, Á. Sipos, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák  
*New representatives of C- and N-glucosyl azoles: syntheses and glycogen phosphorylase inhibition*  
19<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Barcelona, Spain, July 2-6, 2017. P 360.  
Abstract book p. 627.
  
8. **E. Szennyés**, É. Bokor, T. Docsa, Á. Sipos, L. Somsák  
*C-Glucosyl derivatives of some imidazo-fused heterocycles: syntheses and glycogen phosphorylase inhibition*  
29<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Lisboa, Portugal, August 14-19, 2018. P-MD-12, Abstract book p. 577.