

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Glikopeptid antibiotikumok szintetikus módosításai**

**Szűcs Zsolt**

**Témavezető: Prof. Dr. Borbás Anikó**



**DEBRECENI EGYETEM  
GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2020**



## Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés .....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	9
2.1. A glikopeptid antibiotikumok .....	9
2.1.1. A glikopeptid antibiotikumok csoportosítása .....	10
2.1.1.1. I. csoport .....	10
2.1.1.1.1. Vankomicin .....	10
2.1.1.1.2. Eremomicin és klóreremomicin .....	11
2.1.1.2. II. csoport .....	12
2.1.1.3. III. csoport.....	13
2.1.1.4. IV. csoport .....	14
2.1.1.4.1. Teikoplanin .....	14
2.1.1.4.2. Parvodicinek és A-40 926 .....	15
2.1.1.5. V. csoport.....	17
2.2. A baktériumok sejtfalszerkezete.....	18
2.2.1. A peptidoglikán funkciója és szerkezete .....	19
2.3. A glikopeptid antibiotikumok hatásmechanizmusa.....	20
2.3.1. A sejtfal prekursorokhoz való kötődés .....	20
2.3.2. Nem-kovalens dimerek képződése .....	22
2.3.3. A lipoglikopeptidek hidrofób oldalláncának jelentősége .....	23
2.4. Az antibiotikumok elleni rezisztencia .....	24
2.4.1. A glikopeptid antibiotikumok elleni rezisztencia alapjai.....	25
2.4.1.1. Glikopeptid rezisztens enterococcusok.....	25
2.4.1.2. Glikopeptid rezisztens staphylococcusok .....	27
2.5. Farmakológiai alapelvek az antibiotikum terápiában.....	28
2.6. A glikopeptid antibiotikumok szintetikus módosításai és szerkezet-hatás összefüggések.....	30
2.6.1. A szénhidrátkomponensek módosítása .....	30
2.6.1.1. A szénhidrátok számának megváltoztatása .....	30
2.6.1.2. A szénhidrátok funkciós csoportjainak módosításai .....	33
2.6.1.2.1. N-acilezés .....	33
2.6.1.2.2. N-alkilezés.....	34
2.6.2. Az peptidváz módosítása .....	36
2.6.2.1. A C-terminális átalakításai.....	36
2.6.2.1.1. Karbonsavészterek .....	36
2.6.2.1.2. Karbonsavamidok.....	37
2.6.2.2. Az N-terminális módosításai.....	40
2.6.2.2.1. N-acilezés .....	40
2.6.2.2.2. N-alkilezés.....	41
2.6.2.2.3. Deaminálás, tiokarbamid származékok és izotiourónium-sók .....	42
2.6.2.2.4. Edman-lebontás és az első aminosav cseréje .....	43
2.6.2.2.5. Négyszögsav amid észterek és diamidok .....	44
2.6.2.2.6. Triazolszármazékok .....	45
2.6.2.2.7. Izoidol- és benzoizoidol származékok .....	47
2.6.2.3. Az első és harmadik aminosavak cseréje.....	47
2.6.2.4. A hetedik aminosav Mannich-féle aminoalkilezése és a telavancin .....	49
2.6.3. Dimer és hibrid glikopeptid antibiotikumok.....	50
2.6.3.1. Kovalens dimerek .....	50

2.6.3.2. Hibrid glikopeptid antibiotikumok.....	52
2.7. Célkitűzések.....	55
3. Saját eredmények .....	56
3.1. Új módszer a teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) előállítására.....	56
3.2. A TC további <i>N</i> -terminális 1,2,3-triazol származékainak előállítása .....	56
3.3. A teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) influenzavírus ellenes származékainak szintézise .....	59
3.3.1. <i>N</i> -terminális 1,2,3-triazol származékok .....	59
3.3.2. <i>N</i> -terminális szulfonamid származékok .....	61
3.4. 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok szintézise .....	63
3.5. A teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) és a teikoplanin <i>N</i> -terminális guanidin származékainak előállítása..	68
3.6. A vankomicin aglikon hexapeptid influenzavírus ellenes származékainak előállítása.....	73
3.7. A vankomicin aglikon aminoetilezett, amfifil származékának szintézise .....	77
3.8. Teikoplanin és teikoplanin pszeudoaglikon (TB) kovalens dimerek szintézise .....	78
3.9. Kísérleti rész .....	85
3.9.1. Anyagok és eszközök, általános információk .....	85
3.9.2. A vegyületek előállítása .....	86
3.9.2.1. Új módszer a teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) előállítására .....	86
3.9.2.2. A TC további <i>N</i> -terminális 1,2,3-triazol származékainak előállítása.....	87
3.9.2.3. A teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) influenzavírus ellenes származékai .....	89
3.9.2.4. 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok szintézise .....	94
3.9.2.5. A teikoplanin A <sub>3</sub> -2 (TC) és a teikoplanin <i>N</i> -terminális guanidin származékai .....	98
3.9.2.6. A vankomicin aglikon hexapeptid influenzavírus ellenes származékai .....	102
3.9.2.7. A vankomicin aglikon aminoetilezett, amfifil származékának szintézise .....	105
3.9.2.8. Teikoplanin és teikoplanin pszeudoaglikon (TB) kovalens dimerek .....	106
4. Megbeszélés .....	115
5. Összefoglalás.....	116
6. Summary .....	117
7. Irodalomjegyzék.....	118
7.1. Az értekezéshez felhasznált irodalom .....	118
7.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	128
7.3. További közlemények.....	129
8. Tárgyszavak .....	130
9. Köszönetnyilvánítás .....	131
10. Függelék.....	132
10.1. Közleményben nem szereplő glikopeptid származékok NMR adatai .....	132

## Rövidítések jegyzéke

ABSSSI	acute bacterial skin and skin structure infection, akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzés
ACV	aciklovir
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion; felszívódás, eloszlás, metabolizálás és kiválasztás
ATCC	American Type Culture Collection
AUC	area under the curve, görbe alatti terület
Boc	<i>tert</i> -butoxikarbonil
Cbz	benziloxikarbonil
CC <sub>50</sub>	citotoxikus koncentráció
C <sub>max</sub>	maximális plazmakoncentráció
CoNS	koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>
COSY	korrelációs spektroszkópia
CuAAC	copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition, réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció
DALAA	<i>N</i> <sup>α</sup> , <i>N</i> <sup>ε</sup> -diacetil-L-lizil-D-alanil-D-alanin
DCC	<i>N,N</i> -diciklohexilkarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-dimetilamino-piridin
DNS	dezoxiribonukleinsav
DOSY	diffusion-ordered NMR spectroscopy, diffúzió-kontrollált NMR spektroszkópia
DPPA	difenil-foszforilazid
EC <sub>50</sub>	effective concentration, hatásos koncentráció
ED <sub>50</sub>	effective dose, hatásos dózis
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
ESI	electrospray ionization, elektroporlasztásos ionizáció
FDA	Food and Drug Administration, Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal
Fmoc	9-fluorenilmetoxikarbonil
GISA	glycopeptide intermediate sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , glikopeptid antibiotikumokra közepesen érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i>
HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium hexafluorofoszfát
HEG	hexaetilénglikol
HEL	human erythroleukemia cell line, humán eritroleukémia sejtvonal
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HIV	human immunodeficiency virus, humán immunelégteség vírus
HPLC	high performance liquid chromatography, nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
HPTLC	high performance thin-layer chromatography, nagy teljesítményű vékonyréteg kromatográfia
HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectroscopy, heteronukleáris egyszeres-kvantum korrelációs spektroszkópia
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy, heteronukleáris több-kötéses korrelációs spektroszkópia
HSV	herpes simplex vírus
LPS	lipopoliszacharid
MALDI	matrix-assisted laser desorption ionization, mátrix segített lézer deszorpciós ionizáció
MBC	minimum bactericidal concentration, minimális baktericid koncentráció
MCC	minimális citotoxikus koncentráció
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney cells, Madin-Darby kutyavese sejtek
MIC	minimum inhibitory concentration, minimális gátló koncentráció
MR	meticillin rezisztens

MRSA	meticillin rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	mass spectrometry/mass spectrum, tömegspektrometria, tömegspektrum
MSSA	meticillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , meticillin érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i>
MTS	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboximetoxifenil)-2-(4-szulfofenil)-2H-tetrazólium
NAG	<i>N</i> -acetyl- $\beta$ -D-glükózamin
NAM	<i>N</i> -acetyl-muraminsav
NHS	<i>N</i> -hidroxiszukcinimid
NMR	nuclear magnetic resonance, mágneses magrezonancia
NOE	nuclear Overhauser effect, mag Overhauser hatás
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy, mag Overhauser spektroszkópia
PAE	postantibiotic effect, posztantibiotikus hatás
PBP	penicillin-binding protein, penicillinkötő fehérje
PD	farmakodinámia
PK	farmakikonetika
PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi- <i>tris</i> -pirrolidino-foszfónium hexafluorfoszfát
PyBroP	bromotripirrolidino- foszfónium hexafluorfoszfát
RP	reversed-phase, fordított fázisú
RPTLC	reversed-phase thin-layer chromatography, fordított fázisú vékonyréteg kromatográfia
T>MIC	a %-ban kifejezett időtartam, amíg a szer plazmakoncentrációja a MIC érték felett van
TACS	target-accelerated combinatorial synthesis, célpont-gyorsított kombinatorikus szintézis
TEA	triethyl-amin
TEG	tetraetilénglikol
TFA	trifluoroacetic acid, trifluorecetsav
TMS	tetrametilszilán
TOF	time of flight, repülési idő
Trt	trityl = trifenilmetil
VAHP	vankomicin aglikon hexapeptid
VISA	vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> , vankomicinre közepesen érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	vankomicin rezisztens <i>Enterococcus</i>
VSE	vankomicin érzékeny <i>Enterococcus</i>
VRSA	vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , vankomicin rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
VSSA	vancomycin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , vankomicinre érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i>

## 1. Bevezetés

A glikopeptid antibiotikumok félszintetikus származékainak szintézise leginkább az 1980-as évek vége felé kezdett teret nyerni. Ebben az időben egyre gyakrabban jelentek meg az antibiotikum terápiában akkor használt egyetlen glikopeptidre, a vankomicinre rezisztens baktériumtörzsek. Továbbá nyilvánvalóvá vált az antibiotikum család más, természetes eredetű képviselőinek feltehetően szerkezeti sajátosságukból eredő eltérő bioaktivitása is, így a kutatók a vankomicinnél hatékonyabb félszintetikus glikopeptidek előállítását célozták meg. Ennek racionális megvalósításához viszont még korántsem volt ismert elegendő szerkezet-hatás összefüggés, ezért igyekeztek viszonylag egyszerű kémiai módszerekkel nyerhető, jól definiált szerkezetű származékokat szintetizálni.<sup>1</sup> Ekkor és a 90-es évek első felében született a két legismertebb, humán gyógyászatban alkalmazott glikopeptid antibiotikum, a vankomicin és teikoplanin félszintetikus módosulatainak igen jelentős hányada. Más glikopeptid anyavegyületek (pl. klóreremomicin) fontosabb származékainak előállítása is ekkorra tehető, melyek közül többet ma már szintén használnak a klinikai gyakorlatban (pl. oritavancin).<sup>2</sup>

Az antibiotikum rezisztencia jelenleg is súlyos problémát jelent, sőt korunk egyik legfenyegetőbb egészségügyi kihívásai közé tartozik. Nem véletlen, hogy a 21. századot sokan említik posztantibiotikus korszakként, mivel egyre több olyan patogén baktériumtörzset izolálnak, melyek minden jelenleg ismert és alkalmazott antibiotikumunkra rezisztensek. Különös veszélyt jelentenek a Gram-negatív kórokozók (pl. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), de a Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések is jelentős károkat okoznak az egészségügyben és egészségünkben.<sup>3</sup>

A többek szerint már-már „apokaliptikus” helyzet ellenére az új antibiotikumok felfedezése, illetve fejlesztése nagymértékben háttérbe szorult. Gyakorlatilag évtizedek óta nem került kifejlesztésre olyan szer, mely egy újonnan felfedezett antibiotikum-családba tartozna, és az aktuálisan rendelkezésre álló készletünkönél számottevően hatékonyabb kezelést biztosítana igazán súlyos esetekben.<sup>4</sup> Az antibakteriális hatóanyagok fejlesztésében ezért továbbra is kulcsfontosságúnak számítanak az ismert antibiotikumok szintetikus kémiai módosításai, illetve legújabbban a molekuláris biológiai megközelítések,<sup>5,6</sup> amelyek azonban nem képezik e dolgozat tárgyát.

A gyógyszeripar számára nem vonzó befektetés az új típusú antibiotikumok fejlesztése, hiszen az arra fordított források megtérülésének rendkívül kicsi az esélye. Ennek ellenére mindig találunk a klinikai vizsgálatok valamely fázisában lévő antibiotikumokat, de ezek szintén a jelenlegi készletünk módosulatai. Az antibiotikumkémiai kutatásokban ezért meghatározó az akadémiai/egyetemi kutatócsoportok működése, mivel itt lehetőség nyílik számos új ötlet megvalósítására, hiszen az elsődleges cél nem az anyagi haszon, hanem az eredmények publikálása.

A Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Tanszékén több évtizedes múlttal rendelkezik a glikopeptid antibiotikumok kémiája. Ez nem meglepő, hiszen a Tanszék gyökerei a Bognár Rezső által 1961-ben alapított MTA Antibiotikumkémiai Kutatócsoporthoz nyúlnak vissza. Az 1980-as évek során a kutatócsoport nemzetközi együttműködései révén igen jelentős szerkezetkutatási eredmények születtek ezen a területen olyan kiváló kutatóknak köszönhetően, mint pl. Sztaricskai Ferenc, Pelyvás István és Batta Gyula, akik több glikopeptid (pl. risztocetin, avoparcin, eremomicin, aktinoidin) szerkezet-felderítésében is aktívan közreműködtek.

2014-ben kezdtem el gyógyszerészhallgatóként a Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken glikopeptid antibiotikumokkal foglalkozni, illetve megismerkedni tanszékünk akkori és korábbi munkásságával a témában. Ekkorra már rengeteg új típusú félszintetikus glikopeptid antibiotikum szintézise fűződött kutatóink nevéhez, ebben többek között kiemelkedő szerepe volt Herczegh Pálnak. Kevésbé ismert, hogy több glikopeptid antibiotikum vagy azok származékai rendelkeznek valamilyen antivirális hatással is. A tanszéken folyó kutatások így a hagyományos antibakteriális irányvonal mellett egyedülálló módon az influenzavírusok ellen hatékony származékok szintézisét is célozzák.



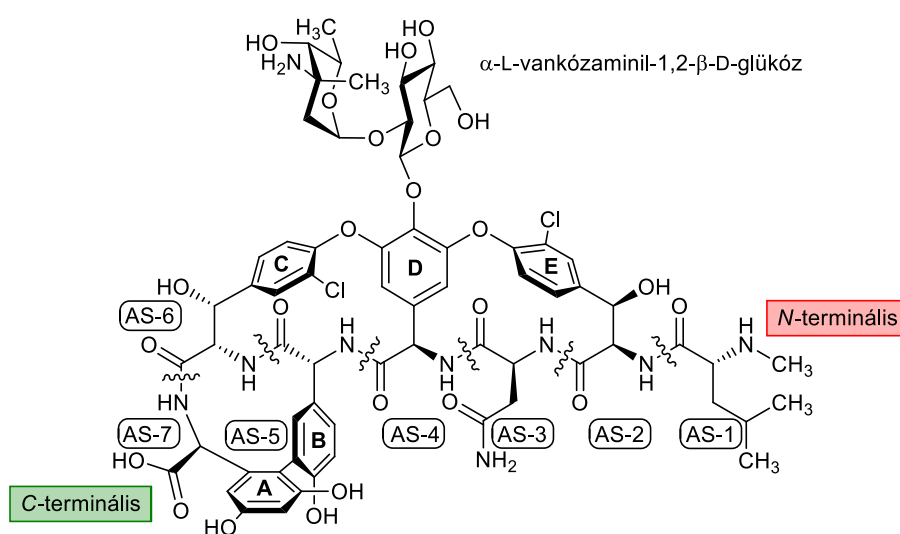
## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A glikopeptid antibiotikumok

A glikopeptid elnevezés bár világosan jelzi, hogy ezek a vegyületek szénhidrát-peptid konjugátumok, az antibiotikum kémiában glikopeptidekként emlegetett molekulák valójában a természetben megtalálható glikopeptidok egy igen szűk, jól körülhatárolt csoportját alkotják. E vegyületcsoport általános szerkezeti jellemzőit a vankomicin (**1**) példáján figyelhetjük meg (1. ábra).<sup>1</sup>

A peptidvázat (aglikont) hét aminosav (AS) építi fel (heptapeptid), melyek közül négy D-konfigurációjú (AS-1, AS-2, AS-4, AS-5). Az aminosavakat a molekula *N*-terminálisa felől számozzuk 1–7-ig a *C*-terminálissal bezárólag.

Minden glikopeptid antibiotikumban megtalálhatók különleges szerkezetű aromás aminosavak, melyek számos fenolos hidroxilcsoportot, esetenként klóratomokat, ritkábban szulfonsav csoportokat, illetve metil csoportot is tartalmaznak. Az aromás gyűrűket betűkkel is szokás jelölni (A–G), ezt gyakrabban kezdik a *C*-terminális felől. Az aromás aminosavak oldalláncaikkal az antibiotikum családra jellemző makrociklusokká kapcsolódnak össze ariléter, illetve szén-szén kötéssel, így létrehozva az axiális kiralitású A-B biaril, valamint a C-O-D és D-O-E diariléter gyűrűket. Az vegyületcsalád jellegzetes szerkezeti motívuma a C-O-D-O-E planáris kiralitású, trifenil-éter szerkezetű gyűrűrendszer. A gyűrűrendszereket alkotó nagyobb szerkezeti elemeket aktinoidinsav, vankomicinsav, illetve risztomicinsav néven is említik (utóbbi csak a III. és IV. csoportra jellemző, ld. 4. ábra). A makrociklusok száma változó az antibiotikum-családon belül. Az ezek okozta jellegzetes térszerkezet és annak merevsége lényeges a vegyületek hatásmechanizmusa szempontjából éppúgy, mint az egyes aminosavak konfigurációja, mely az *N*-terminálistól kiindulva minden esetben D, D, L, D, D, L, L.



1. ábra. A vankomicin (**1**) szerkezete

Érdekes, hogy az 5-6. aminosavak közötti peptidkötés a természetes eredetű glikopeptid antibiotikumokban *cisz* konfigurációjú. Az *N*-terminális aminocsoport a vankomicin (**1**) esetéhez hasonlóan gyakran alkilezett, (ld. avoparcin, **5**, 3. ábra), illetve a *C*-terminális karboxilcsoport lehet észteresítve (risztocetin, **6**, 4. ábra).

A szénhidrát egységek mindig valamely aminosav aromás vagy benzil helyzetű hidroxilcsoportjához kapcsolódnak  $\alpha$ -, vagy  $\beta$ -*O*-glikozidos kötéssel. A szénhidrátok lehetnek mono-, di- vagy oligoszacharidok, és egy vagy több helyen is jelen lehetnek a peptid vázonon. A monoszacharid építőelemek között gyakran találunk L-konfigurációjú dezoxi-aminocukrokat, melyek sokszor kizárólag az adott antibiotikumban fordulnak elő a természetben, pl. a vankomicinben (**1**) található vankozamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi-3-metil-L-*lixo*-hexopiranoz, 1. ábra) vagy a **6** risztocetin 6. aminosavát glikozilező risztózamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi-L-*ribo*-hexóz). A szénhidrátok jelenléte nem feltétele az antibakteriális hatásnak és az antibiotikum-csoport természetben előforduló tagjai közül nem is mindegyikre jellemző.

### 2.1.1. A glikopeptid antibiotikumok csoportosítása

A glikopeptid antibiotikumok csoportokba sorolása (I–V. csoport) egyrészt szerkezetük szerint történik, elsősorban az aglikonjuk felépítése alapján.<sup>1</sup> A másik, triviálisabb csoportosítás a modern, félszintetikus származékok piacra kerülésével alakult ki. Ebben az esetben a természetes eredetű vegyületeket az első, a félszintetikusakat pedig a második generációba sorolják. Alaposabb és jobban követhető a szerkezet szerinti csoportosítás, ezért a következőkben az antibiotikum-családot eszerint ismertetem.

#### 2.1.1.1. I. csoport

Az I. csoportba (vankomicin-típus) tartozó antibiotikumok 1. és 3. aminosava egyedülálló módon alifás, ezek szinte mindig *N*-metil-D-leucin (AS-1), illetve L-aszparagin (AS-3). Fontos képviselői a névadó vankomicin (**1**, 1. ábra), valamint az eremomicin (**2**) és klóreremomicin (**3**) (2. ábra).

##### 2.1.1.1.1. Vankomicin

A vankomicin (**1**) a glikopeptid antibiotikumok legismertebb tagja,<sup>7</sup> melyet az Eli Lilly cég kutatói 1953-ban izoláltak az *Amycolatopsis orientalis* baktériumtörzs anyagcseretermékeként.<sup>8</sup> A nagy igény miatt igen gyors tempóban lefolytatott klinikai vizsgálatok után már 1958-ban FDA engedélyt kapott, és forgalomba került Vancocin<sup>®</sup> néven. A vegyület igen bonyolult felépítésének meghatározása több mint két évtizedbe telt, végül Harris és Harris 1982-ben közölte a molekula pontos szerkezetét.<sup>9</sup>

A vankomicin (**1**) szerkezetének csoporton belüli megkülönböztető jegye a 4. aminosavat (4-hidroxi-D-fenilglicin) glikozilező diszacharid, mely  $\beta$ -D-glükóz és  $\alpha$ -L-

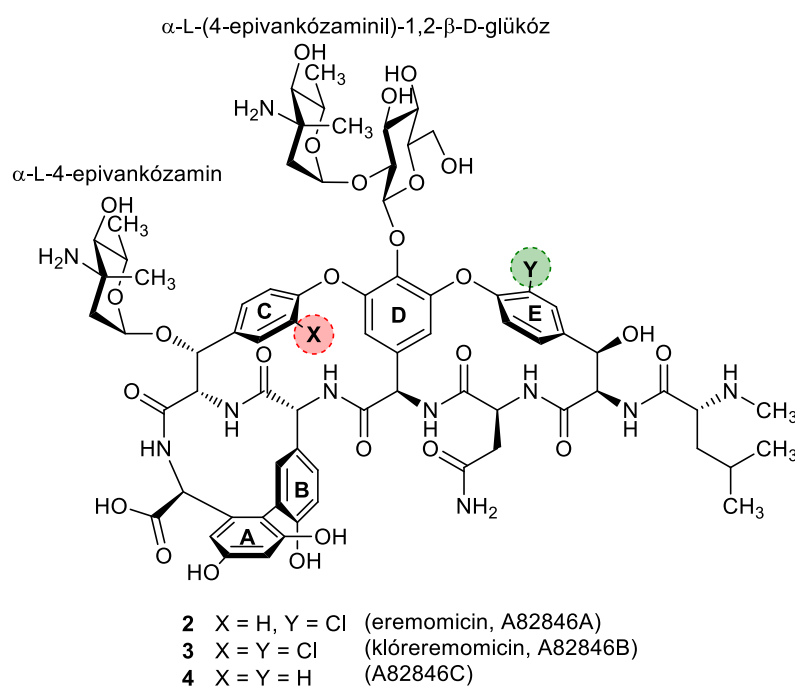
vankózamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi-3-metil-L-*lixo*-hexopiránóz)  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2) összekapcsolódásával jön létre (1. ábra). Ezentúl jellemző mindkét aromás klóratom megléte (AS-2, AS-6), valamint, hogy a 6. aminosav benzil helyzetű hidroxilcsoportja szabad.

Az újabb, sokkal biztonságosabb félszintetikus  $\beta$ -laktámok, a meticillin és a cefalotin megjelenésével a vankomicint (1) egy időre csak másodvonalbeli antibiotikumként alkalmazták.<sup>7</sup> Az USA-ban a 80-as évek elején a meticillin rezisztens staphylococcusok (MRSA) elterjedésével a vankomicin (1) alkalmazása újra előtérbe került, és az elkövetkezendő két évtizedben több mint százszorosára nőtt a felhasználása. Ennek a 80-as évek második felében már meg is mutatkozott a súlyos következménye, ugyanis megjelentek a vankomicin rezisztens enterococcusok (VRE).

Az említetteken kívül számos indikációja van e viszonylag szélspektrumú antibiotikumnak, pl. MRSA törzsek okozta komplikált bőr- és lágyrész fertőzések (ABSSSI), csontvelőgyulladás, MRSA okozta infektív endocarditis, stb.<sup>10</sup> Legsúlyosabb mellékhatásaként, különösen az aminoglikozidokkal való kombinált terápia esetén, az oto- és nefrotoxicitást tartják számon.

#### 2.1.1.1.2. Eremomicin és klóreremomicin

Az eremomicin (2, 2. ábra) izolálását egy *Amycolatopsis orientalis* törzs fermentlevéből az orosz Gause Intézet kutatói közzétették 1987-ben.<sup>11</sup> Ugyanekkor tette közzé az Eli Lilly egy azonos fajhoz tartozó törzsből az A82846 névvel megjelölt antibiotikum keverék (2-4, A, B, C komponensek, 2. ábra) kinyerését és karakterizálását.<sup>12</sup>



2. ábra. Az eremomicin (2), a klóreremomicin (3) és az A82846C (4) szerkezete

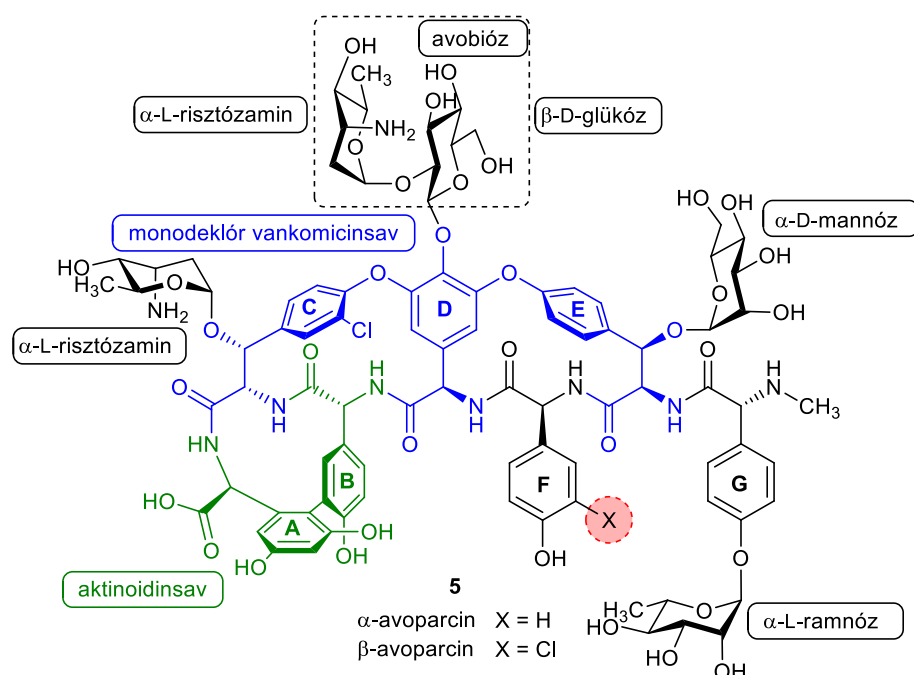
Az eremomicin (2) szerkezetének meghatározásakor beigazolódott az Eli Lilly A82846A molekulájával való azonossága.<sup>13</sup> A vegyület aglikonja csaknem megegyezik a vankomicinével (1, 1. ábra), azzal a különbséggel, hogy a C-gyűrűn nincs klóratom. Egy másik eltérés, hogy a 2 eremomicinben található aminocukor a vankózamin C4-epimere, a 4-epivankózamin (2,3,6-tridezoxi-3-amino-3-metil-L-arabino-hexopiranoz), melyet eremózaminnak is neveznek. A legfontosabb azonban, hogy ez a szénhidrát nem csak a 4. aminosav diszacharid egységének részeként található meg, hanem a 6. aminosavon is mint monoszacharid. Ennek elsődleges szerepe van az 1 vankomicinhez viszonyított jobb antibakteriális hatásában (ld. 2.3.2. fejezet). Érdekes, hogy ezen felül a preklinikai vizsgálatok alapján jóval kevésbé toxikus, mint a vankomicin (1).<sup>14</sup> Az eremomicinnek (2) főleg orosz kutatók jóvoltából a mai napig is rengeteg félszintetikus származéka készül, azonban klinikai szempontból a legfontosabb a klóreremomicint (3, A82846B, 2. ábra) megemlíteni, mely a jelenleg ismert legaktívabb forgalomban lévő lipoglikopeptidnek, az oritavancinnak (18, 19. ábra, 2.6.1.2.2. fejezet) az anyavegyülete. A klóreremomicin (3) mindössze a 6. aminosavon lévő további klóratomban különbözik az eremomicintől (2), ami az antibakteriális aktivitás további erőteljes növekedését eredményezi (ld. 2.3.2. fejezet).

### 2.1.1.2. II. csoport

A II. csoportba (aktinoidin-típus) tartozó vegyületek szerkezete hasonló az I. csoportéhoz, azonban ebben az esetben az 1. és 3. aminosavak aromásak. A csoport kiemelkedő jelentőségű képviselője az avoparcin (5, 3. ábra).

Az antibiotikumot American Cyanamid céghez tartozó Lederle Laboratories kutatói 1966-ban izolálták egy *Streptomyces candidus* törzsből.<sup>15</sup> Az USA-ban sohasem engedélyezték, Európában viszont 1975-től az állattenyésztésben sok éven át növekedést serkentő takarmánykiegészítőként került felhasználásra. Ezt később összefüggésbe hozták a vankomicin rezisztens enterococcusok (VRE) európai megjelenésével és az emberi közösségben való elterjedésével,<sup>16</sup> ezért használatát 1997-ben valamennyi EU tagállamban betiltották.<sup>17</sup> A vegyületet (5) a kezdetektől mellőző USA-ban még hamarabb megjelentek a VRE törzsek, ami valószínűleg a vankomicin (1) ottani tömeges alkalmazásának volt köszönhető.

A kétkomponensű ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) avoparcin (5 $\alpha$ , 5 $\beta$ ) peptidvázát aktinoidinsav és monodeklór vankomicinsav építi fel, F és G gyűrűje a csoportra jellemző módon nem kapcsolódik össze.<sup>18</sup> Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -avoparcin közötti különbség a 3. aminosav aromás klóratomjának megléte vagy hiánya. A szénhidrát egységek az első aminosav (N-metil-4-hidroxi-D-fenilglicin) fenolos hidroxilcsoportjához kapcsolódó  $\alpha$ -L-ramnóz, a 2. és 6. aminosav benzil helyzetű hidroxilcsoportjait glikozilező  $\alpha$ -D-mannóz és  $\alpha$ -L-risztózamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranoz), valamint a D-gyűrű fenolos hidroxilcsoportját glikozilező heterodiszacharid avobióz (2-O-(3-amino-2,3,6-tridezoxi- $\alpha$ -L-ribo-hexopiranozil)- $\beta$ -D-glükopiranoz).

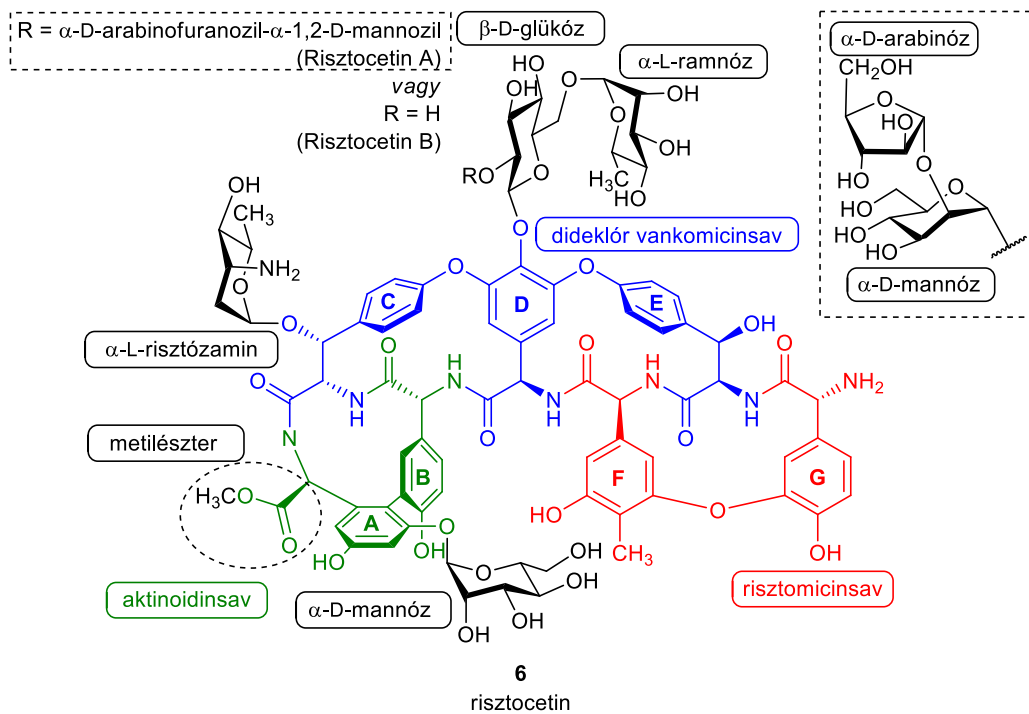


3. ábra. Az avoparcin (5) szerkezete

### 2.1.1.3. III. csoport

A III. csoport (risztocetin-típus) esetében az 1. és 3. aminosavak szintén aromásak, azonban ezek egy ariléter hídral össze is kapcsolódnak és részt vesznek egy negyedik makrociklus (F-O-G gyűrű) kialakításában, ez adja a risztomicinsavat (4. ábra). A csoport jellegzetes képviselője a risztocetin (6, 4. ábra), melyet a vankomicinnel (1) egy időben, az 50-es évek közepén fedeztek fel: először az Abbott Laboratories kutatói izolálták az *Amycolatopsis lurida* fermentációs termékeként,<sup>19</sup> majd ettől függetlenül a Gause Intézet kutatói a *Proactinomyces fructiferi* anyagcseretermékeként, akik risztomicinnek<sup>20</sup> nevezték (risztomicin A ~90%, risztomicin B ~10%). Felfedezése után hamar terápiás alkalmazásba került, azonban ez nem tartott sokáig, ugyanis a kezelt betegekben igen gyakran okozott trombocitopéniát.<sup>21</sup> Ennek hátterében a risztocetin-indukálta vérlemezke-aggregáció állt,<sup>22</sup> melyért az A komponensen található tetraszacharid (risztotetróz) α-L-ramnóz egysége felelős.<sup>23</sup>

A risztocetin (6) szerkezetében a vankomicinsav dideklór változata található meg. A szénhidrát egységek összesen három helyen vannak jelen az aglikonon. A 4. aminosavon található az említett tetraszacharid, melyet β-D-glükóz, α-L-ramnóz, α-D-mannóz és α-D-arabinóz épít fel (utóbbi kettő a B komponensben hiányzik), a 6. aminosavat egy L-ristozamin (3-amino-2,3,6-tridezoxi-α-L-ribo-hexopiranoz), míg a 7. aminosav egyik hidroxilcsoportját egy α-D-mannóz glikozilezi.



4. ábra. A risztocetin (6) szerkezete

#### 2.1.1.4. IV. csoport

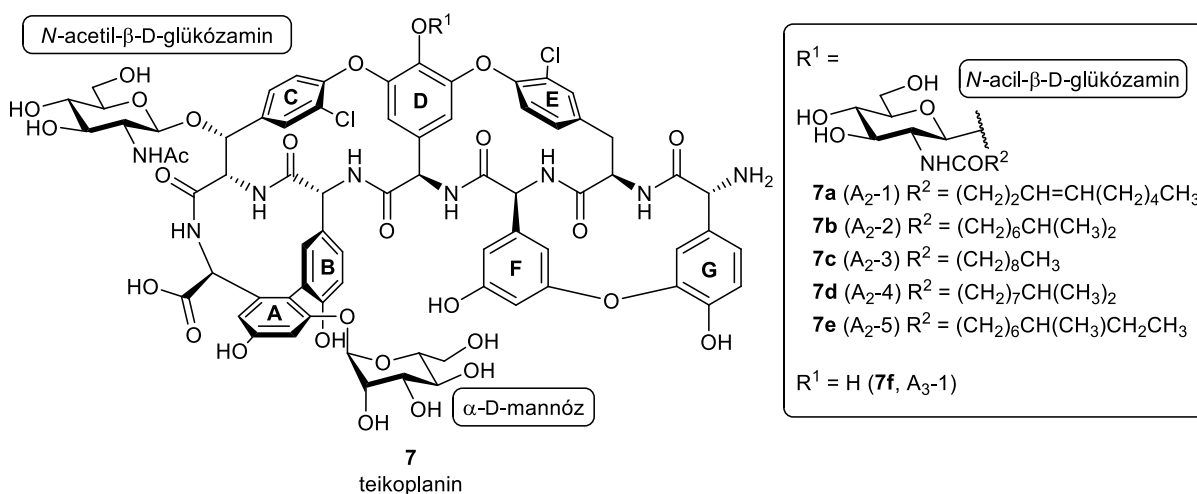
A IV. csoport (teikoplanin-típus) az aminosavak szerkezete és elrendeződése alapján a III. csoporthoz hasonló, akár egy azon belüli alcsoportnak is tekinthető. Megkülönböztető jegye a 4. aminosavon található, különböző zsírsav-oldalláncokkal acilezett aminocukor, ezért lipoglikopeptid-csoportként is hivatkoznak rá. A csoport legfontosabb tagjai a teikoplanin (7, 5. ábra) és a parvodicin (8), illetve az A-40 926 (9) (6. ábra).

##### 2.1.1.4.1. Teikoplanin

A teikoplanin (7) felfedezését az olasz Lepetit Kutatóközpont csoportja közölte 1977-ben.<sup>24</sup> Ezt a glikopeptidet egy szintén *Actinomycetales* rendbe tartozó baktérium, az *Actinoplanes teichomyceticus* termeli. Az antibiotikumot eleinte két fő komponens keverékeként nyerték ki, melyeket teikomicin A<sub>1</sub>-nek, illetve A<sub>2</sub>-nek nevezték.<sup>25</sup> Az antibakteriális tesztek során az A<sub>2</sub> komponens jóval aktívabbnak bizonyult, ezért a vizsgálatokat és karakterizálást kizárólag ezzel folytatták.<sup>26</sup> A továbbiakban kiderült, hogy az A<sub>2</sub> komponens valójában öt igen hasonló vegyület keveréke, melyek között a különbség a 4. aminosavon található *N*-acil-β-D-glükózamin acilcsoportjai között van.<sup>27</sup> Ezen kívül detektáltak még egy kisebb mennyiségű (ált. 10% körül), A<sub>3</sub>-1-nek elnevezett polárosabb komponenst, melyen az *N*-acil-β-D-glükózamin egység nincs jelen (ún. pseudoaglikon, 7f, 5. ábra). Ezen felül négy, csupán nyomokban jelenlévő komponenst (RS-1–4) is kimutattak, melyekben az alkanoil oldalláncok 12 (RS-1,2), illetve 8 szénatomosak (RS-3,4).<sup>28</sup> Az A<sub>2</sub> komponenseket egyenként vizsgálva *in vitro* és *in vivo* is hasonló antibakteriális aktivitást mértek mind egymáshoz, mind a keverékhez viszonyítva.<sup>27</sup>

A teikoplaninon (7) a már említett AS-4-hez kapcsolódó *N*-acil-glükózaminon kívül két további monoszacharid található, az egyik a 6. aminosavon lévő *N*-acetyl-β-D-glükózamin, a másik pedig a 7. aminosavat glikozilező α-D-mannóz. A teikoplanin (7) felfedezésekor azért is számított újszerűnek, mert az addig ismert glikopeptid antibiotikumokkal ellentétben mindegyik szénhidrát egysége semleges karakterű.

A lipofil acilcsoportok egyszerű szerkezetű, 10-11 szénatomos, egyenes, vagy elágazó láncú alkanoil vagy alkenoil csoportok. A két fő komponens az izodekanoil és *n*-dekanoil csoportot tartalmazó A<sub>2</sub>-2 (7b), illetve A<sub>2</sub>-3 (7c), melyek együtt általában 60-70%-át teszik ki a keveréknek. A pontos összetétel nagyban függ a termelés körülményeitől, feldolgozástól, stb.



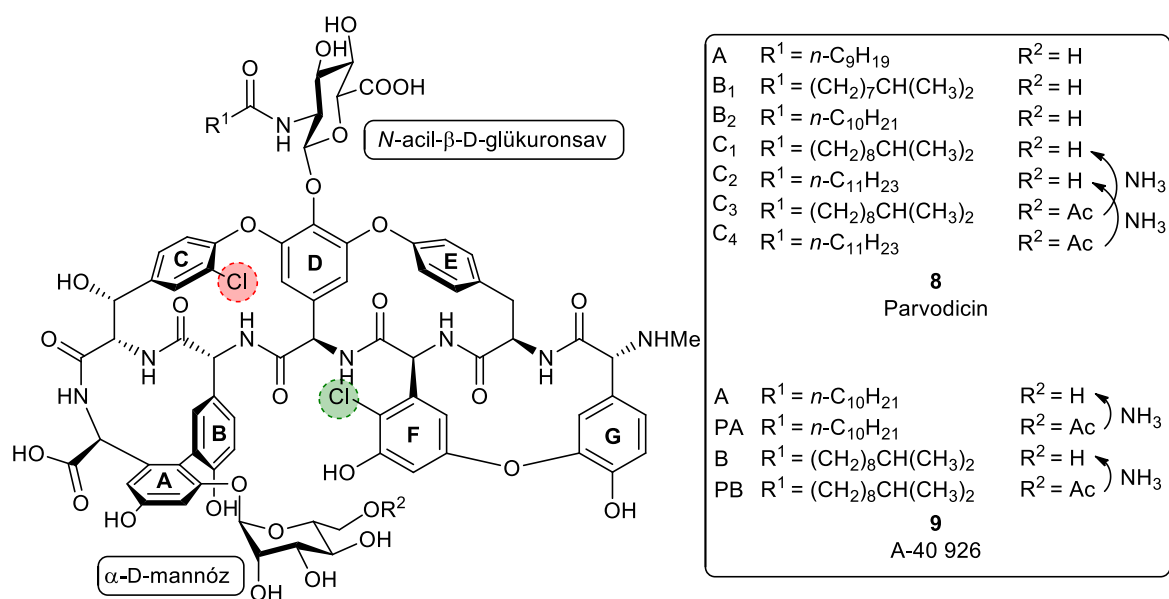
5. ábra. A teikoplanin (7) szerkezete

A teikoplanin először Olaszországban került forgalomba Targocid<sup>®</sup> néven 1987-ben. Európában, Ázsiában és Dél-Amerikában elterjedten használják, FDA engedéllyel azonban nem rendelkezik. A hosszú biológiai felezési idejű készítmény a vankomicinhez (1) hasonlóan Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzésekben alkalmazott, szűk spektrumú antibiotikum.<sup>10</sup> Hatékonysága a legtöbb baktérium esetében a vankomicinéhez hasonló, azonban a koaguláz-negatív *Staphylococcus haemolyticus* törzsek ellen kevésbé hatásos az 1 vankomicinnél, a VanB-típusú vankomicin rezisztens enterococcusokra (*E. faecalis*, *E. faecium*, ld. 2.4.2. fejezet) viszont kiváló hatása van. A teikoplanin indikációi a komplikált bőr- és lágyrész fertőzések (ABSSSI), csont- és ízületi fertőzések, komplikált húgyúti fertőzések, infektív endocarditis, katéterhez köthető fertőzések, lázas neutropénia és *Clostridium difficile* fertőzések. Használják műtéti profilaxisként és hashártya-gyulladásban is. Alkalmazása a vankomicinhez képest ritkábban okoz oto- és nefrotoxicitást.<sup>10</sup>

#### 2.1.1.4.2. Parvodicinek és A-40 926

A parvodicinek (8, 6. ábra) felfedezéséről az amerikai Smith, Kline & French

gyógyszercég 1987-ben számolt be.<sup>29</sup> Egy sugárgomba, az *Actinomadura parvosata* fermentációja során nyert antibiotikum-keverék több mint 10 komponense közül 7-nek (A, B<sub>1,2</sub>, C<sub>1-4</sub>) a szerkezetét határozták meg, ezek közül a főkomponensek a C<sub>1</sub> és C<sub>3</sub>. Ugyanebben az évben közölte a Lepetit csoport az A-40 926 kódú, négykomponensű antibiotikum-komplexnek szintén egy *Actinomadura* nemzetségbe tartozó baktériumtörzsből való izolálását és a négy komponens (A, PA, B, PB) szerkezetét.<sup>30</sup>



6. ábra. A parvodicin (8) és az A-40,926 (9) komponenseinek szerkezete

A 6. ábrát megvizsgálva láthatjuk, hogy az egyik antibiotikum keverék némely komponense kölcsönösen megtalálható a másikban is (8B<sub>2</sub> = 9A, 8C<sub>1</sub> = 9B, 8C<sub>3</sub> = 9PB), és a két antibiotikum szerkezete lényegét tekintve azonos. A 7 teikoplaninhoz hasonlóan a komponensek elsősorban a 4. aminosavon található *N*-acil-aminocukor zsírsav oldalláncainak szerkezetében különböznek. Egyedülálló azonban, hogy az α-D-mannóz C6-OH-csoportja egyes komponensekben acetilézett. Az acetát észter az izolálás során alkalmazott ammóniás kezelés hatására elhidrolizál, így ezek a komponensek a megfelelő, szabad OH-csoportot tartalmazó vegyületekké alakulnak.

A két antibiotikum-keverék (8, 9) szerkezetében a 7 teikoplaninhoz képest jó néhány szembetűnő eltérést találhatunk, melyek közül a legjelentősebb, hogy a zsírsav oldalláncot viselő aminocukor *N*-acil-β-D-glükuronsav. További különbség a 6. aminosavon az *N*-acetyl-D-glükózamin hiánya, valamint, hogy nem az E, hanem az F gyűrűn található a második klóratomot, emellett az *N*-terminális metilézett.

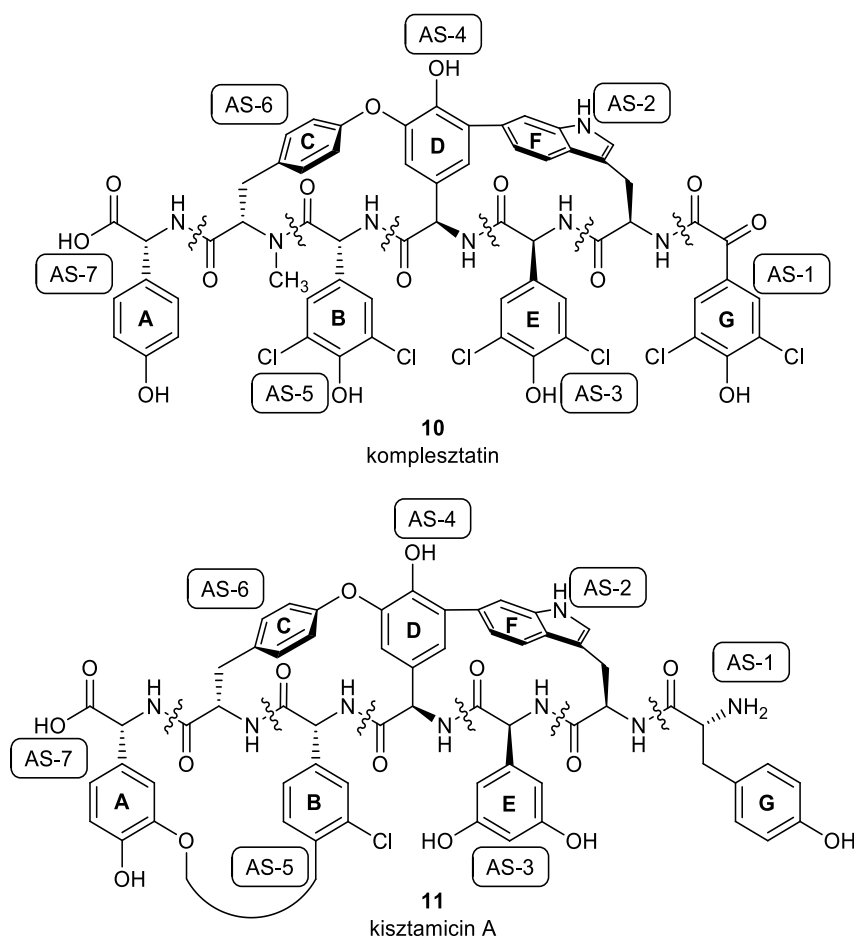
Érdekes, hogy a parvodicin (8)/A-40 926 (9) komponenseknek a többi glikopeptiddel ellentétben jó hatását írták le *Neisseria gonorrhoeae* törzsekre, valamint egerekben a 7 teikoplaninnál kedvezőbb farmakokinetikát (magasabb szérumszint, hosszabb felezési



idő) állapítottak meg. A második generációs lipoglikopeptid dalbavancin (**39**, 23. ábra, 2.6.2.1.2. fejezet) anyavegyülete az A-40 926 B komponense (**9B**), ami azonos a parvodicin C<sub>1</sub> komponensével (**8C<sub>1</sub>**).<sup>30</sup>

### 2.1.1.5. V. csoport

Az eddigiektől számottevően különböző V. csoport (komplexztatinok, 7. ábra) jellemzője egyrészt a szénhidrátok teljes hiánya, másrészt az A-B gyűrűk alkotta biaril motívum eltűnése és helyette a D-F gyűrűk alkotta biaril szerkezet megjelenése, melynek kialakításában a heptapeptid molekulák 2. aminosavaként triptofán vesz részt.



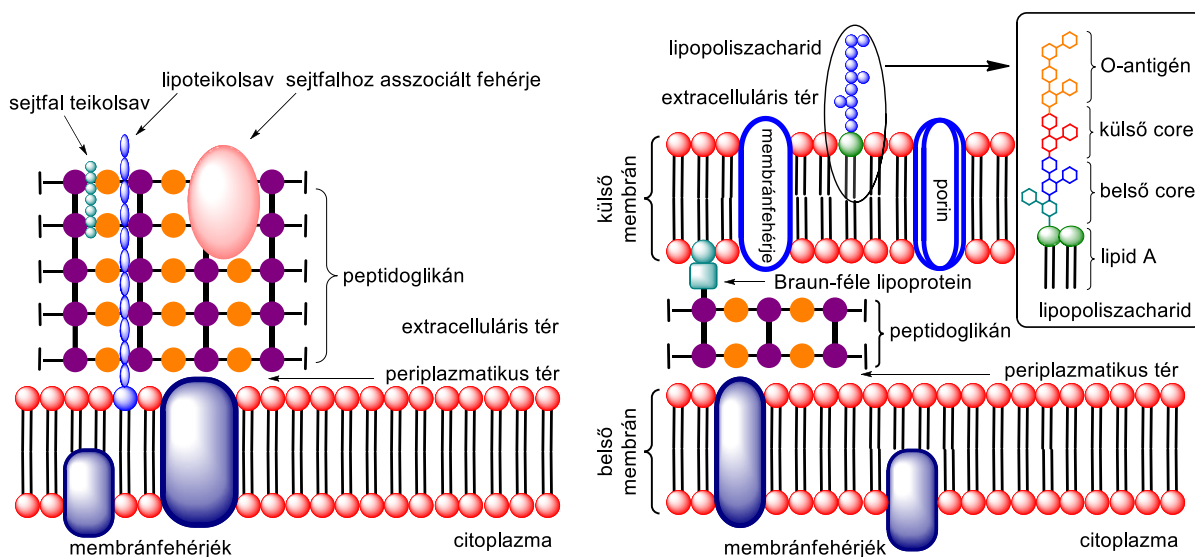
7. ábra. A komplexztatin (kloropeptin II, **10**) és a kisztamicin A (**11**) szerkezete

A komplexztatinokban (pl. **10**, 7. ábra) csupán két makrociklus található (a C-O-D-F gyűrűrendszernek köszönhetően), míg a szintén ebbe a csoportba tartozó kisztamicinokban (pl. **11**) három. Itt szokatlan módon az A és B gyűrűk ariléter kötéssel kapcsolódnak össze. Viszonylag egyedül szerkezetük ellenére igen fontos csoport, hiszen kiváló antivirális vegyületek, a kisztamicinok influenzavírus-ellenes,<sup>31</sup> a komplexztatinok HIV-ellenes hatásúak,<sup>32</sup> azonban antibakteriális hatásuk vagy nincs (komplexztatin, **10**) vagy igen gyenge (kisztamicin, **11**).

## 2.2. A baktériumok sejtfallszerkezete

A glikopeptid antibiotikumok hatásmechanizmusuk szerint a sejtfallszintézis-gátló antibiotikumok csoportjába tartoznak. Hatásspektrumuk kizárólag a Gram-pozitív baktériumokra terjed ki, melyek között előfordulnak, illetve kialakulhatnak az antibiotikum csoport egy vagy több tagjával szemben is ellenálló mikroorganizmusok. Ennek értelmezéséhez lényeges ismerni a bakteriális sejtfall sematikus felépítését.<sup>33, 34</sup>

A baktériumokat általánosan a Gram-pozitív és Gram-negatív csoportokba sorolják a sejtfalluk felépítése szerint. A Gram-pozitív baktériumok kevésbé komplex, de fajok között változatosabb sejtfalla (8. ábra, balra) a citoplazma membránon kívül helyezkedik el, legnagyobb hányadát a peptidoglikán teszi ki, mely ezekben a baktériumokban vastag, akár 30-40 rétegű is lehet.



8. ábra. A Gram-pozitív (balra) és a Gram-negatív (jobbra) baktériumok sejtfallának felépítése

A Gram-pozitív sejtfallat felépítő további alkotók a teikolsavak (sejtfall-, ill. lipoteikolsavak), melyek a peptidoglikán rétegekbe ágyazott glikopolimerek. Bár a peptidoglikán igen vastag, de viszonylag porózus, így sokféle vegyület képes gond nélkül áthatolni a Gram-pozitív sejtfallon.

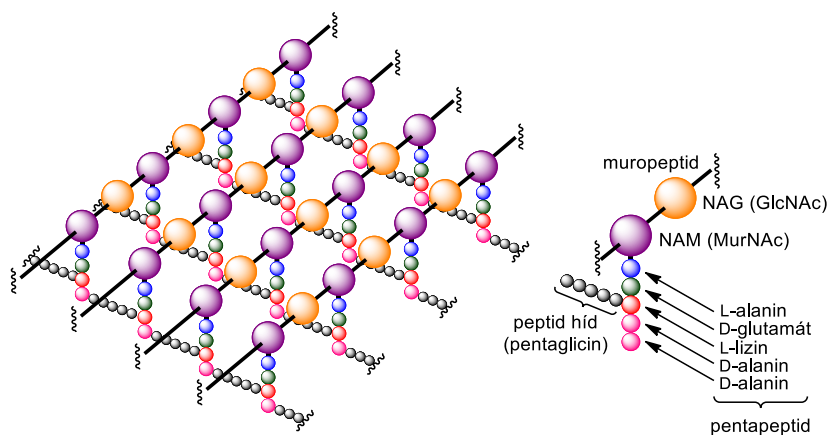
A Gram-negatív baktériumok (8. ábra, jobbra) egyedülálló módon egy belső (citoplazmamembrán) és egy külső sejtmembránnal is rendelkeznek, közöttük található a periplazmatikus tér, melyben az enzimek, oligoszacharidok stb. mellett a mindössze néhány réteg vastagságú peptidoglikán helyezkedik el. A külső membránba horgonyozva található az extracelluláris tér felé néző, három részegységből álló lipopoliszacharidot (LPS), aminek legbelső egysége a lipid A. Ez általában egy foszforilált glükózamin diszacharid, melyhez zsírsav oldalláncok kapcsolódnak. A lipid A-hoz kötődik a belső és külső részből álló ún. „core” (mag) oligoszacharid, ehhez pedig az ún. O-antigén (O-poliszacharid). A sejtfall további

szerkezeti integritását a Braun-féle lipoprotein biztosítja.

A kettős sejtmembrán védelmi funkciót is ellát, kb. 600 Da felett jelentős permeabilitási gátat képez. A külső hidrofíl rész a hidrofób vegyületeket, a belső hidrofób rész pedig a hidrofíl molekulákat tartja kívül a sejten. Példaként a Gram-negatív baktériumok glikopeptid antibiotikumokkal szembeni intrinszc rezisztenciája is a külső membrán jelenlétének köszönhető. Ebből következően a különböző molekulák (pl. tápanyagok) mozgásában lényeges szerepe van a két membrán transzportfehérjének, ilyen jellegzetes transzporterek a homotrimer porinok.

### 2.2.1. A peptidoglikán funkciója és szerkezete

A peptidoglikán (murein) a bakteriális sejtfal kulcsfontosságú szerkezeti eleme, mely muropeptid (vagy diszacharid peptid) egységekből (monomerekből) épül fel (9. ábra). A muropeptid egy *N*-acetyl- $\beta$ -D-glükózaminból (NAG, GlcNAc) és *N*-acetyl-muraminsavból (NAM, MurNAc) álló olyan diszacharid, melyben a NAM D-tejsav-éter oldalláncához egy pentapeptid egység is kapcsolódik. Az ezt felépítő aminosavak sorban a következők: L-alanin,  $\gamma$ -D-glutaminsav, harmadik bázikus aminosavként L-lizin (legtöbb Gram-pozitív) vagy *mezo*-diaminopimelinsav (legtöbb Gram-negatív), végül két D-alanin. A muropeptid diszacharid egységei a transzglykoziláz enzimek segítségével lizozimre érzékeny  $\beta$ -1,4-glikozidos kötésekkel hosszú peptidoglikán láncokká kapcsolódnak össze a sejt külső felszínén.<sup>33, 34</sup>



9. ábra. A Gram-pozitív baktériumok peptidoglikánjának sematikus felépítése

A peptidoglikán láncok pentapeptid oldalláncai az extracelluláris/periplazmatikus térben rövid peptidhidak (gyakran pentaglicin) segítségével (Gram-pozitív baktériumok) vagy közvetlenül, két aminosav közötti peptidkötéssel (Gram-negatívok) kapcsolódnak össze a transzpeptidáz enzimeknek köszönhetően. A keresztkötés általában az egyik lánc harmadik, bázikus aminosava és a másik lánc negyedik pozíciójában lévő D-alaninja között jön létre. Ennek kialakulásakor a terminális D-alanin lehasad, így az érett peptidoglikánban már nem penta-, hanem tetrapeptidek találhatók. A keresztkötött peptidoglikán rendkívül erős, térhálós

szerkezetének köszönhető, hogy a sejtfall képes megóvni a baktériumot a sejt belsejében uralkodó akár 20 atmoszférás ozmotikus nyomástól, mely a sejtburrok meggyengült, hibás szerkezete esetén a sejt lízisét okozza.<sup>33, 34</sup>

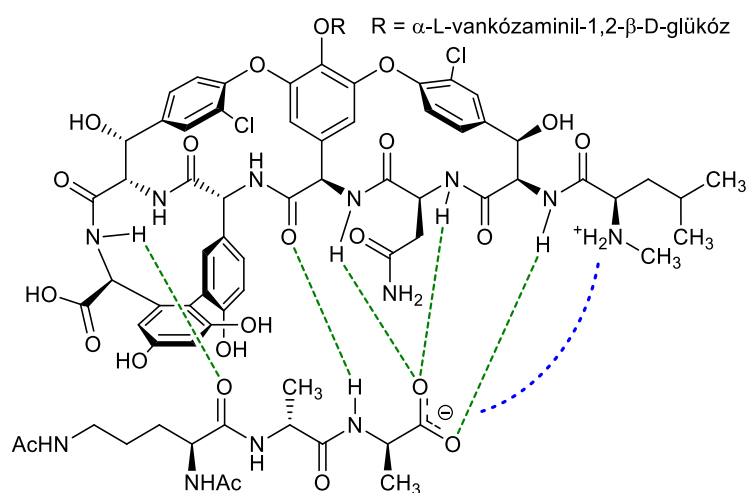
### 2.3. A glikopeptid antibiotikumok hatásmechanizmusa

Már az első generációs glikopeptid antibiotikumok (vankomicin (1) és teikoplanin (7)) között is fontos különbségeket fedeztek fel a hatásmechanizmus vizsgálatok során. A második generációs félszintetikus származékok megjelenésével pedig elengedhetlenné válik, hogy a valójában összetett hatásmechanizmust alaposabban áttekintsük.

#### 2.3.1. A sejtfall prekursorokhoz való kötődés

A vankomicinnel (1) végzett első hatásmechanizmus vizsgálatot Jordan közölte,<sup>35</sup> majd 1961-ben Reynolds <sup>14</sup>C-jelölt adenin és <sup>14</sup>C-jelölt aminosavak felhasználásával állapította meg,<sup>36</sup> hogy a vankomicin (1) valójában a baktériumok sejtfallszintézisét gátolja. A vankomicin (1) és a peptidoglikánt felépítő részegységek közötti kölcsönhatást először Chatterjee és Perkins írta le,<sup>37</sup> pár évvel később derült fény arra, hogy a vankomicin (1) kötődése specifikusan a peptidoglikán prekursorok D-Ala-D-Ala terminálisához mint ligandumhoz történik.<sup>38</sup>

NMR kísérletekkel a könnyebb vizsgálhatósága miatt először a risztocetint (6) felhasználva bizonyították a kötődés pontos módját.<sup>39</sup> A feltételezett három helyett öt hidrogénkötést találtak (<sup>1</sup>H NMR, NOE), majd ennek az öt hidrogénkötésnek a meglétét később a vankomicin (1) esetében is sikerült bebizonyítani (10. ábra).<sup>40</sup>

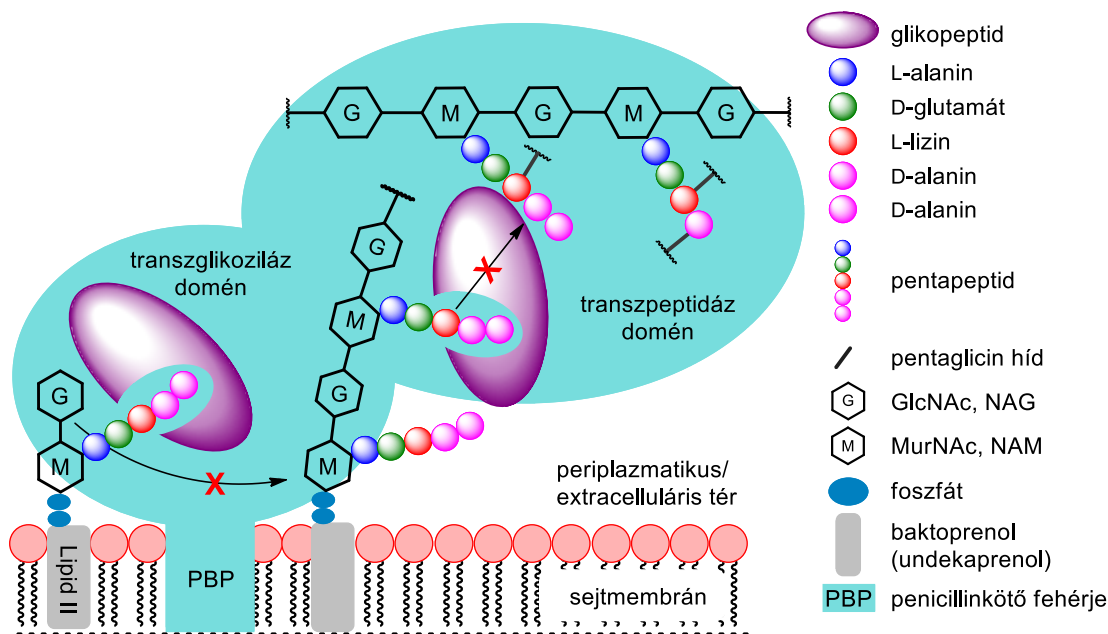


10. ábra. A vankomicin (1) és a DALAA között kialakuló H-kötések (zöld) és az elektrosztatikus kölcsönhatás (kék)

A kötődésben elsődleges szerepük van a 2., 3. és 4. aminosav amid protonjai és a sejtfall prekursor (az ábrán a rutinszerűen modellvegyületként használt *N*<sup>α</sup>,*N*<sup>ε</sup>-diacetyl-L-lizil-D-alanil-

D-alanin, röviden DALAA látható) terminális D-Ala karboxilát csoportja között létrejövő hidrogénkötéseknek. A 7. aminosav amid protonja és az L-lizin és D-alanin közötti amidkötés karbonil oxigénje részvételével kialakult H-kötés csak másodlagos szereppel bír.<sup>41</sup> Ugyan közvetlenül nem vesz részt a hidrogénhidak kialakításában, de fontos funkciója lehet – elsősorban a kapcsolódás kezdeti szakaszában – az *N*-terminális aminocsoportnak, mely pozitív töltésének köszönhetően elektrosztatikus kölcsönhatásba lép a terminális D-Ala karboxilát csoportjával. Ennek jelentőségét először a risztocetin (6) esetében figyelték meg, ugyanis az *N*-acetyl származék kötődése jóval gyengébb volt, mint az anyavegyületé.<sup>42</sup> A hidrogénkötéseken túl a vankomicin (1) aromás és alifás aminosav oldalláncai is hozzájárulnak a ligandum-antibiotikum komplex stabilitásához különböző hidrofób kölcsönhatásokkal.<sup>43</sup>

A fentiek adják a molekuláris alapját annak, hogy a glikopeptid antibiotikumok a sejtfalszintézis késői szakaszában képesek reverzibilisen kötődni az extracellulárisan elhelyezkedő, még nem keresztkötött peptidoglikán szálak pentapeptid oldalláncainak D-Ala-D-Ala végéhez (11. ábra).



11. ábra. A glikopeptid antibiotikumok alapvető hatásmechanizmusa

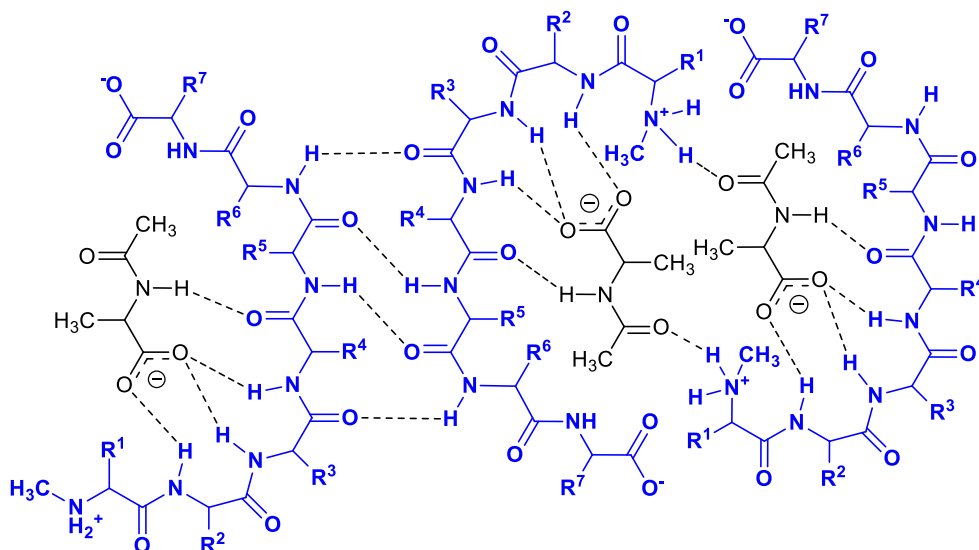
Ekkor ugyanis a penicillinkötő fehérjék (PBP) transzpeptidáz doménje nem képes keresztkötések kialakítására a naszcens peptidoglikán pentapeptid oldalláncának 3. aminosava (pl. L-lizin) és a már sejtfa részét képező peptidoglikán peptid oldalláncainak 4. aminosava (D-alanin) között, mivel a szubsztrátot körbeölelő antibiotikumtól ahhoz nem fér hozzá. A glikopeptid antibiotikumok az extracelluláris Lipid II peptidoglikán monomerhez kötődve viszonylag nagy méretüknél fogva a PBP-k transzglykoziláz doménjét is akadályozhatják a peptidoglikán lánc meghosszabbításában, annak ellenére, hogy közvetlenül nem a prekursorok szénhidrát részéhez kapcsolódnak. Fontos azt látni, hogy sok más antibiotikummal ellentétben

a glikopeptidok alapesetben nem közvetlenül egy bakteriális enzimhez kapcsolódva fejtik ki hatásukat, hanem az enzimeknek a szubsztrátjukhoz való hozzáférését akadályozzák meg.<sup>44</sup>

### 2.3.2. Nem-kovalens dimerek képződése

A hatásmechanizmus alapjainak felfedezése után egy jó ideig a glikopeptid antibiotikumok sejtfal analógokhoz való affinitását tekintették az *in vitro* antibakteriális hatás legfőbb meghatározójának. Később azonban egyre gyakrabban tapasztalták, hogy nincs közvetlen összefüggés az affinitás és a hatékonyság között. Erre jó példa az eremomicin (2), mely ugyan a vankomicinnél (1) 23-szor kisebb affinitással kötődik a DALAA-hoz, annál mégis kifejezetten hatékonyabb *in vitro*.<sup>45</sup>

Legelőször a risztocetinnél (6) merült fel, hogy a glikopeptid antibiotikumok dimerképzésre való hajlama befolyásolhatja az aktivitást. Megfigyelték, hogy a sejtfalhoz való kötődés során a DALAA-ristocetin komplexek dimerizálódnak.<sup>46</sup> A nem-kovalens dimerekről feltételezték, hogy hidrogénkötésekkel stabilizált szerkezetek, és ez a kölcsönhatás a két antibiotikum molekula ligandumot nem kötő, azaz hátsó oldalai között valósul meg. Először az ureido-balhimicin röntgenkristallográfiás vizsgálata<sup>47</sup> során igazolták a dimerek szerkezetét: bennük a monomerek antiparallel elrendezésben, valóban egymásnak háttal álltak, a dimereket négy hidrogénkötés stabilizálta. Ezzel egy időben a vankomicin (1) röntgenkristallográfiás vizsgálatok során hasonló eredményre jutottak,<sup>48</sup> azzal a kiegészítéssel, hogy a dimerek egymásnak arccal való kölcsönhatását is megfigyelték, azaz a ligandumot kötő oldalak között is találtak hidrogénkötéseket (12. ábra).<sup>49</sup> Az antiparallel elrendezés ellenére a szénhidrátok nem-szimmetrikus elhelyezkedése miatt a dimerek sem szimmetrikusak.



12. ábra. A vankomicin kristályokban megfigyelhető dimerek elrendeződése *N*-acetyl-D-alanin jelenlétében (a konfiguráció nem jelölt)

A Williams csoport NMR és UV spektroszkópiás mérésekkel meghatározta több glikopeptid antibiotikum, illetve ezek degradációs termékeinek dimerizációs konstansát.<sup>50</sup> A kapott értékek és az *in vitro* antibakteriális hatékonyság jó korrelációja valószínűvé tette, hogy a glikopeptid antibiotikumok dimerképzésre való hajlama ugyanúgy lényeges lehet a hatás szempontjából, mint a ligandumhoz való affinitásuk mértéke (azaz akár az affinitás, akár a dimerizációs hajlam kifejezettebb, hatékony vegyületet kapunk). Megállapították továbbá, hogy a DALAA (vagy a valódi ligandum) jelenléte kedvez a dimerek kialakulásának (szabad vankomicin  $K_{\text{dim}} \sim 7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ , ligandum-kötött vankomicin  $K_{\text{dim}} \sim 10^4 \text{ M}^{-1}$ ), a dimerek pedig a monomereknél nagyobb affinitással kötődnek a célponthoz, tehát a ligandum megkötése és a dimerizáció egymást segítik.<sup>51</sup> Ezt a jelenséget ún. kooperatív ligandum kötésnek nevezzük. Hogy a monomerekhez képest miért kedvezőbb a dimer forma kötődése a célponthoz, az legjobban azzal magyarázható, hogy a dimerképződés a résztvevő monomerek további konformáció-változásával jár, melynek hatására még szorosabb kölcsönhatás tud kialakulni az antibiotikum és a prekursorok között (kivéve a **6** risztocetin esetében, ahol a dimer forma és a ligandum közötti kölcsönhatás meggyengül).<sup>50</sup>

A dimerizációra való hajlamot számos tényező befolyásolja, ezek közül kiemelt jelentőségű a szénhidrátok jelenléte a vankomicin típusú glikopeptid antibiotikumokon. Míg a 4. aminosavon található diszacharid kevésbé, addig a 6. aminosavon elhelyezkedő aminocukor kifejezett mértékben képes megnövelni a dimerizációs hajlamot, mivel aminocsoportjával a szemben elhelyezkedő monomer 2. aminosavának karbonilcsoportjához képes kötődni. Ez lehet a magyarázata annak, hogy a **2** eremomicin az **1** vankomicinnél hatékonyabb antibiotikum a sejtfal analóghoz való kisebb affinitása ellenére.<sup>52</sup>

Az aromás halogénatomokat tekintve a 2. aminosavon található klóratom elvesztése nagymértékben csökkenti a dimerizációs készségeket, ami meglehetősen rontja az antibakteriális hatékonyságot. Ezzel ellentétben a 6. aminosav aromás gyűrűjén a klóratom jelenléte csökkenti a dimerizáció mértékét, azonban ezt a hatást ellensúlyozza a ligandumhoz való affinitás megnövekedése.<sup>53</sup>

Bár az oldatban való dimerizációs képesség összefüggése az *in vitro* antibakteriális hatással alaposan vizsgált és közismert az irodalomban, Kim szilárdfázisú *in vivo* NMR kísérleteivel megkérdőjelezte a dimerek képződésének jelentőségét.<sup>54</sup>

### 2.3.3. A lipoglikopeptidek hidrofób oldalláncának jelentősége

A IV. szerkezeti csoport tagjait a 4. aminosavon található aminocukor lipofil oldallánca(i) teszi(k) egyedivé. Mind a természetes, mind a félszintetikus lipoglikopeptidekre jellemző, hogy ezeknek az oldalláncoknak köszönhetően összetett hatásmechanizmussal bírnak.

A többi csoport természetes eredetű képviselőivel ellentétben a teikoplanin (**7**) nem képez nem-kovalens dimereket. Ezt eleinte azzal magyarázták, hogy az *N*-acil-glükózamin épp

a dimerek kialakulása és stabilitása szempontjából fontos pozícióban található, így a monomerek összekapcsolódása akadályozott.<sup>53</sup> Később ez megcáfolódott, mivel az *N*-acil-glükózamint nem tartalmazó TB pszeudoaglikon (**7f**, 16. ábra) esetén sem volt megfigyelhető dimerképződés.<sup>51</sup>

A hatásosság szempontjából fontosnak vélt dimerizáció hiánya ellenére a teikoplanin (**7**) a VanB-típusú vankomicin rezisztens enterococcusok (bővebben 2.4.2. fejezet) ellen kitűnő aktivitással rendelkezik. Ez vélhetően részben az acil oldalláncoknak köszönhető, melyek két fő funkcióját emelhetjük ki.

A teikoplanin (**7**) vizes oldatának <sup>1</sup>H NMR spektrumát vizsgálva, az oldathoz a bakteriális sejtmembránt utánzó, foszfatidilkolinból előállított vezikulumokat adva a **7** jeleinek kiszélesedését, majd az alapzajba való teljes beleolvadását figyelték meg. Ezzel igyekeztek igazolni azt a kezdetektől fennálló feltételezést, hogy az oldallánc segítségével a teikoplanin (**7**) a sejtmembránba horgonyzódik.<sup>55</sup>

A másik érdekes megfigyelés, hogy a hidrofób oldalláncokat viselő glikopeptid antibiotikumok nagyobb affinitást mutatnak membránba horgonyzott modell ligandumokhoz, mint oldatban lévőkhöz.<sup>56</sup> Pl. a teikoplanin A<sub>2</sub> (**7a-e**) és a hidrofób láncot nem tartalmazó TB pszeudoaglikon (**7f**) oldatban kb. ugyanakkora affinitással rendelkezik az acil-D-Ala-D-Ala ligandumokhoz, de a membránmodellhez kötött ligandumokhoz a teikoplanin A<sub>2</sub>-nek (**7a-e**) nagyobb az affinitása.<sup>57</sup> Mivel a peptidoglikán szintézis során a prekursorok szintén (a bakteriális) sejtmembránba horgonyzódtak, az iménti megfigyelés alapján nem meglepő, hogy a **7a-e** teikoplanin A<sub>2</sub> hatékonyabb, mint a **7f** pszeudoaglikon.

A Kim csoport szilárdfázisú NMR kísérletekkel az oritavancinhoz (**18**, 19. ábra) hasonló lipoglikopeptidek és egész baktériumsejtek kölcsönhatását vizsgálva nem talált a sejtmembránba horgonyzott molekulákat, így a membránba horgonyzás *in vivo* jelentőségét is vitatta.<sup>58</sup> Ennek ellenére széles körben elfogadott, hogy a második generációs lipoglikopeptidek megnövekedett hatása legalább részben a membránba horgonyzódásnak köszönhető.

#### 2.4. Az antibiotikumok elleni rezisztencia

Az antibiotikum rezisztencia régóta ismert jelenség.<sup>59</sup> Definíció szerint a természetes eredetű antibiotikumok olyan, mikroorganizmusok által termelt másodlagos anyagcseretermékek, melyek más mikroorganizmusokra hatva azokat elpusztítják vagy szaporodásukat gátolják. A termelő faj voltaképpen a környezetében élő vetélytársaira igyekszik károsító hatást kifejteni, ezzel biztosítva a saját túlélését. Nyilvánvaló, hogy további előnyt jelent számára olyan örökölt strukturális vagy funkcionális tulajdonságok megléte, melyeknek köszönhetően más fajok termelte antibiotikumok nincsenek rá hatással. Ez utóbbit nevezik intrinsic rezisztenciának, mely a humán gyógyászatban alkalmazott vegyületek ellen is fennállhat, azonban kevésbé releváns, hiszen egy ilyen faj már az adott antibiotikum alkalmazása előtt is rezisztens volt arra.



A valódi problémát a szerzett (indukált) rezisztencia jelenti, mely során egy bizonyos antibiotikumra eredetileg érzékeny mikroorganizmus arra rezisztenssé válik. Ez elsősorban a vegyület túlzott használata esetén következik be, ami ún. szelektív nyomást gyakorol a mikroorganizmokra. Ezt követően a kiszelektálódott mutánsok felszaporodnak. Ezen kívül genetikai elemek (DNS) átvételével akár egyes fajok között is átadódhatnak rezisztenciát kódoló gének.

E gének kifejeződésének eredménye leggyakrabban az antibiotikum célpontjának módosulása, eltűnése vagy túltermelése; az antibiotikum módosítása, ezzel hatástalanítása; az antibiotikum csökkent felvétele vagy az antibiotikum eltávolítása ún. efflux pumpák által.

A 21. századra jellemző kritikus helyzet kialakulásának hátterében egyrészt az antibiotikumok évtizedeken át tartó kontrollálatlan környezetbe kerülése áll. Erre példaként említhető a nagymértékű felhasználásuk az állattenyésztésben, valamint a fejlődő országok gyógyszeriparában a nagymennyiségű antibiotikum-hulladék környezetbe juttatása. A klinikai gyakorlatban elkövetett mulasztások tekinthetők egy másik fő oknak. Ezek közé tartozik pl. egyes országokban a vény nélküli hozzáférhetőség, a helytelen (dózis, hatásspektrum), illetve indikáción túli alkalmazás, így pl. a vírusos eredetű megbetegedések esetén felírt antibiotikumok, ami sajnos a fejlett országokban is jellemző.

#### **2.4.1. A glikopeptid antibiotikumok elleni rezisztencia alapjai**

A klinikai szempontból legjelentősebb, szerzett glikopeptid rezisztenciával rendelkező törzsek az enterococcus és staphylococcus nemzetségbe tartozó fajok közül valók,<sup>60</sup> habár jó néhány egyéb, az antibiotikum-csoportra intrinszc módon rezisztens Gram-pozitív baktérium is ismert.<sup>61</sup>

##### **2.4.1.1. Glikopeptid rezisztens enterococcusok**

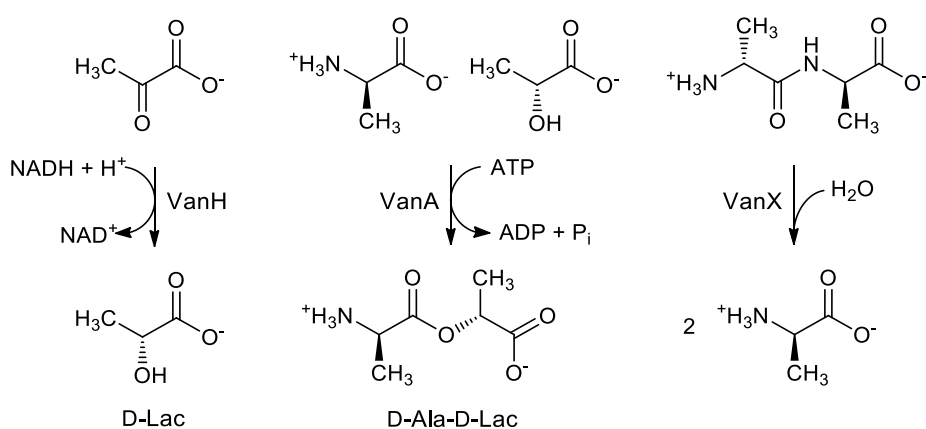
Az USA-ban a vankomicin (1) használatának 1980-as évekbeli ugrásszerű megnövekedése, Európában pedig az avoparcin (5) elterjedt használata feltehetőleg nagyban elősegítette a vankomicin rezisztens enterococcusok (VRE) megjelenését, melyek izolálásáról először 1986-87-ben számoltak be a két kontinensen.<sup>62,63, 64</sup>

Az enterococcusok fakultatív anaerob, Gram-pozitív baktériumok, melyek a normál bélflóra tagjai, azonban onnan kikerülve, különösen immunhiányos, illetve korábban antibiotikummal kezelt betegekben komoly fertőzést okozhatnak (húgyúti, hasüregi fertőzések, endocarditis, stb.). Több antibiotikum-csoporttal (pl. aminoglikozidok, szulfonamidok) szemben intrinszc rezisztenciával rendelkeznek. A VRE törzsek jellemzően az *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, és *E. gallinarum* fajok közé tartoznak, azonban az *E. faecium* és *E. faecalis* törzsek okoznak leggyakrabban fertőzést.

A VRE törzseket szokás a rájuk jellemző rezisztencia mértéke alapján besorolni. A legmagasabb fokú, indukálható rezisztenciáért a *vanA* génklaszter felelős. A génklaszter hét

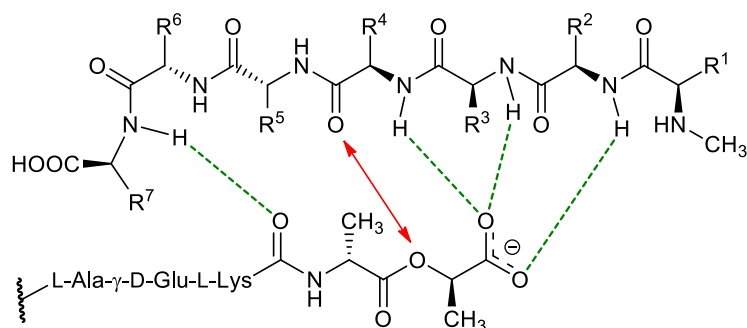
fehérjét (VanR, VanS, VanH, VanA, VanX, VanY, VanZ) kódol, melyek együttműködésének köszönhetően magas szintű vankomicin és teikoplanin rezisztencia alakul ki az érintett (VanA fenotípusú) törzsből.

Az enterococcusokban kialakult glikopeptid rezisztencia esetén a peptidoglikán prekursorok szerkezetének megváltozása miatt lecsökken az antibiotikum affinitása a célpontjához.<sup>65</sup> Magát a módosult sejtfa prekuzort a VanH, VanA és VanX enzimek állítják elő (13. ábra). A VanH egy dehidrogenáz enzim, mely a pirószőlősavat D-laktáttá alakítja, a VanA egy D-Ala-D-Lac ligáz VanA fenotípusú VRE esetén (a fenotípus és a benne található ligáz neve mindig megegyezik), a VanX pedig egy dipeptidáz, mely a terminális D-Ala-D-Ala peptidkötést hasítja, így biztosítva, hogy a legtöbb prekuzor D-Ala-D-Lac végződéssel rendelkezzen.<sup>62</sup>



13. ábra. A VanH, VanA és VanX enzimek katalizálta átalakítások

A D-Lac-ra való csere kb. ezred részére csökkenti a glikopeptid antibiotikumok sejtfa prekursorokhoz való affinitását, ugyanis a 4. aminosav karbonilcsoportja és a D-Ala-D-Ala peptidkötése közötti H-híd megszűnik, helyette elektrosztatikus tasztítás lép fel a karbonilcsoport és az észtercsoport oxigénatomja között (14. ábra).<sup>65</sup>



14. ábra. A glikopeptid antibiotikumok D-Ala-D-Lac végződésű sejtfa prekuzorokkal való kölcsönhatása és az affinitáscsökkenés oka

A VanY és VanZ két járulékos fehérje, melyek nem szükségesek a glikopeptid rezisztenciához, de megjelenésük esetén ahhoz hozzájárulnak.<sup>66</sup> A VRE törzsek leggyakrabban kórházi körülmények között okoznak fertőzést (nozokomiális kórokozók). Ezek a törzsek a rezisztenciagének felül egyéb jellegzetes génekkel is rendelkeznek, melyek megléte segíti a kórházakban való terjedésüket és fertőzőképességüket is megnöveli.

Eddig összesen 9 VRE fenotípust (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanF, VanG, VanL, VanM, VanN) azonosítottak, jelentősebb mértékű rezisztenciával a VanA, B, D és M törzsek rendelkeznek.<sup>67</sup> Sok esetben a terminális D-alanin nem D-laktátra, hanem D-szerinre cserélődik, ami kevésbé, kb. hatod részére csökkenti a glikopeptid antibiotikumok affinitását. Ilyen pl. az intrinsic, nem átvihető rezisztenciával rendelkező VanC fenotípus (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*).

Vankomicin és teikoplanin rezisztens enterococcusok okozta fertőzések kezelésére használható alternatív antibiotikumok pl. a sztreptograminok, a linezolid, a daptomicin, a **18** oritavancin vagy húgyúti fertőzésekben a nitrofurantoin.

#### 2.4.1.2. Glikopeptid rezisztens staphylococcusok

A gyógyászati szempontból jelentős glikopeptid rezisztens staphylococcus fajok a *S. aureus*,<sup>60</sup> valamint a koaguláz-negatív (CoNS) *S. haemolyticus* és *S. epidermidis*.<sup>68</sup> A rezisztencia kialakulása, mechanizmusa és mértéke alapján jelentős különbségeket találhatunk az egyes fajok között, illetve fajon belül is.

A meticillin rezisztens *S. aureus* (MRSA) törzsek megjelenése óta az általuk okozott fertőzésekre a vankomicin (**1**) az elsődlegesen alkalmazott antibiotikum. Az évtizedek alatt kialakuló adaptációs folyamat következményeként Hiramatsu 1997-ben vankomicinre közepesen érzékeny staphylococcusok, ún. VISA, ill. heterogén VISA (hVISA) törzsek megjelenéséről számolt be.<sup>69</sup> A VISA törzsekre a vankomicin (**1**) MIC értéke (ld. 2.5. fejezet) 4-8 µg/ml közé esik. A *S. aureus* izolátumokat 2 µg/ml alatt érzékenynek (VSSA), míg 16 µg/ml felett rezisztensnek (VRSA) tekintik. A VISA helyett találkozhatunk a GISA rövidítéssel (Glycopeptide Intermediate *S. aureus*), mivel gyakori a teikoplaninra (**7**) való csökkent érzékenység is.<sup>70</sup> A hVISA törzsek érzékenysége rutin módszerekkel mérve 2 µg/ml alatti, azonban a tenyészetben találhatók olyan szubpopulációk, melyek érzékenysége a 4-8 µg/ml tartományba esik. Ez a terápia kudarcát okozhatja, mivel utóbbiak kiszelektálódnak az antibiotikum-kúra során.<sup>70</sup>

A VISA törzsek rezisztencia mechanizmusa nem pontosan ismert, de legfőbb fenotípusos jegyük a kevesebb keresztkötést tartalmazó, megvastagodott sejtfal. A keresztkötések alacsonyabb száma miatt több D-Ala-D-Ala terminális marad szabadon, így feltehetően a vankomicin (**1**) a sejtfal külső rétegein ezekhez kötődve már nem képes eljutni a membrán közelébe, az aktív sejtfalszintézis helyszínére. Ezenfelül a bekötődött glikopeptid a

további vankomicin molekulák sejtfaon való átjutását is akadályozhatja.<sup>71</sup>

Az enterococcusok rezisztenciagénjei a *vanA* transzpozonon való elhelyezkedésük révén kifejezetten mobilisak, ezért horizontális géntranszferrel átterülhetnek más fajokba is, így a *S. aureus*ba, mely ezáltal szintén kimagaslóan glikopeptid rezisztenssé válik (VRSA).<sup>72,73</sup> A kutatók több, *vanA* gént hordozó VRSA törzset is izoláltak, azonban úgy tűnik, hogy a rezisztencia gént nem örökítik tovább. Emellett a gén kifejeződése rontja a baktériumok túlélési képességét, így a VRSA terjedése viszonylag korlátozott.<sup>74</sup> Fontos megjegyezni, hogy ezek a törzsek egyéb antibiotikumokra érzékenyek maradnak (pl. linezolid, kinuprisztin/dalfoprisztin, rifampicin, klóramfenikol).

A koaguláz-negatív staphylococcusokat (CoNS) az egyik leggyakoribb nozokomiális kórokozóként tartják számon.<sup>68</sup> Bár megtalálhatók az emberi bőr és nyálkahártyák normál mikrobiótájában, a különböző implantátumokhoz köthető fertőzések rendszeres okozói.<sup>75</sup> A CoNS fajok izolátumai gyakran rezisztensek meticillinre és a legtöbb béta-laktámra (MR-CoNS), illetve más gyakran alkalmazott antibiotikum-csoportokra is. Az ilyen esetekben a vankomicint (1) alkalmazzák elsődlegesen.

Először 1986-ban számoltak be glikopeptid rezisztens *S. haemolyticus* okozta fertőzésről.<sup>76</sup> A glikopeptid rezisztens *S. epidermidis* törzsek valamivel ritkábbak, illetve bár vankomicin rezisztens esetek előfordulnak,<sup>77</sup> a CoNS-okra inkább jellemző a teikoplanin rezisztencia. Tovább növeli a terápia nehézségét, hogy CoNS fajok biofilm képzésére is képesek, melynek mátrixán az antibiotikumok nagy része nem képes keresztülhatolni. A CoNS biofilmek a beültetett idegentestek felszínén alakulnak ki (leggyakrabban *S. epidermidis*), majd az individuális sejtek ebből kiszabadulva a véráram útján egy távolabbi ponton (pl. műbillentyű, protézisek) megtapadva újabb lokális fertőzést okoznak.

A glikopeptid rezisztens CoNS törzsekre alapvetően a VISA törzseknél megfigyelhető morfológiai változások jellemzők,<sup>78</sup> de izoláltak már *van* géneket tartalmazó magas szintű glikopeptid rezisztenciát mutató törzseket is.<sup>79</sup> A vankomicin rezisztens izolátumok nem kifejezetten gyakoriak, de ilyen esetben vankomicin (1) helyett ajánlott a daptomicin, linezolid vagy kinuprisztin/dalfoprisztin. Gyakran a fertőzés kiinduló helyéül szolgáló eszköz eltávolítását is elvégzik, ha lehetséges.

## 2.5. Farmakológiai alapelvek az antibiotikum terápiában

A glikopeptid antibiotikumok fejlesztésének fókuszában gyakran a kedvezőbb farmakokinetikájú vegyületek előállítására áll(t), ezért a szintetikus előzmények bemutatása előtt fontosnak tartom az antibiotikum terápiában használt néhány farmakológiai fogalom rövid ismertetését.<sup>80, 81</sup>

Jól ismert, hogy az antibiotikumokat két fő csoportba soroljuk attól függően, hogy csak a baktériumok szaporodását gátolják (bakteriosztatikus) vagy azokat el is pusztítják (baktericid).

Egy másik csoportosítás alapja a hatásspektrum, mely alapján széles és szűk spektrumú vegyületeket különböztetünk meg. A szűk hatásspektrumú szerek, mint pl. a glikopeptid antibiotikumok alkalmazása (célzott terápia) napjainkban jobban preferált, habár ehhez mikrobiológiai laboratóriumi tenyésztés szükséges.

A minimális gátló koncentráció (MIC) egy antibiotikumnak az a legkisebb koncentrációja, mely egy adott baktérium szaporodását gátolja. A baktericid hatást jellemző analóg értéket minimális baktericid koncentrációnak (MBC) nevezzük. Ezek megállapítása *in vitro* módszerekkel történik, melyek azonban semmit sem árulnak el arról, hogy a vegyület *in vivo* térben és időben hogyan fog eloszlani, kiürülni, stb. ezért önmagukban kevésbé informatív adatok az adott szer terápiás hasznossága szempontjából. Az antibiotikumok megfelelő disztribúciója vagy éppen kiürülése kiemelt fontosságú, hiszen a fertőzések gyakran a szervezet adott területére lokalizálódnak, így hiába alkalmazzuk a vegyületet, ha az a fertőzés helyén nem ér el a MIC értéknél magasabb koncentrációt.

A sikeres antibakteriális kezeléshez gyakran használják a farmakokinetikai-farmakodinámiai (PK-PD) paramétereket, melyek nagy segítséget nyújtanak többek közt a megfelelő dozírozás és a kezelés időtartamának megállapításához. A legfontosabb három farmakokinetikai paraméter a maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ), a %-ban kifejezett időtartam, amíg a szer plazmakoncentrációja a MIC érték felett van ( $T > MIC$ ) és a 24 óra alatt felvett plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (24h-AUC). Emellett figyelembe szokás venni a fehérjekötődést és posztantibiotikus hatást (PAE) is. A PAE a baktériumok antibiotikummal való rövidebb idejű érintkezése és akár a plazmakoncentráció MIC alá csökkenése után is fennálló antibakteriális hatás.

Farmakodinámiai szempontból három csoportba sorolhatók az antibiotikumok. Az első csoportba a koncentrációfüggő módon baktericid vegyületek tartoznak, hosszú posztantibiotikus hatással, melyek terápiás sikerét a  $C_{max}/MIC$  (és 24h-AUC/MIC) arány jósolja legjobban. Belátható, hogy ezeket a szereket célszerű egy nagy dózisban beadni. Ilyenek pl. az aminoglikozidok, a fluorokinolonok, vagy a második generációs glikopeptid oritavancin (**18**) is. A következő csoportra az időfüggő ölés jellemző, minimális PAE mellett, melynél a  $T > MIC$  a legfontosabb indikátor. Ezeket az antibiotikumokat tehát érdemesebb naponta többször vagy folyamatos infúzióban adagolni, ezzel biztosítva, hogy a plazmakoncentráció a MIC érték felett maradjon. Ide tartoznak pl. a  $\beta$ -laktámok, a klindamicin és a linezolid. A harmadik csoportra – pl. azitromicin, tetraciklinek, vankomicin (**1**) – szintén időfüggő ölés jellemző, közepes vagy hosszú PAE mellett. Ebben az esetben a 24h-AUC/MIC arány jellemzi legjobban a hatékonyságot, tehát a cél hosszú időn keresztül minél nagyobb plazmakoncentráció fenntartása.

Valamennyi gyógyszertípus esetén már a preklinikai vizsgálatokban elbukik a vezérmolekulák igen nagy hányada a nem megfelelő ADME paraméterek miatt. Ez pl. gyenge

*in vivo* hatékonyságban, rossz tolerálhatóságban, stb. nyilvánul meg. Közismert, hogy az ADME sajátságokat alapvetően meghatározzák egy vegyület fizikokémiai paraméterei. Az optimális ADME tulajdonságok tervezéséhez léteznek modellek, azonban ezek az antibiotikum készletünkben gyakran megtalálható, igen poláros, nagyobb molekulák esetén nemigen alkalmazhatók.<sup>82</sup> A gyógyszermolekulák nagy hányada tartalmaz valamilyen ionizálható csoportot, így a szervezetben való viselkedésük erősen pH-függő. Ez különösen igaz a peptid típusú hatóanyagokra, így a glikopeptid antibiotikumokra is. Mivel a glikopeptid antibiotikumok izoelektromos pontja a semlegeshez közeli pH tartományban van, általában rossz vízoldhatóságúak, ezért legtöbbször sók (pl. hidroklorid, difoszfát) formájában kerülnek felhasználásra. A következő fejezetben láthatjuk, hogy a glikopeptid antibiotikumok esetében kiemelt fontosságú paraméterek az izoelektromos pont (pI) és a lipofilitás (logP/logD), valamint az ezekkel összefüggő vízoldhatóság. Mivel a vegyületsorozat igen egyedi, az új félszintetikus analógok *in vivo* viselkedését legjobb eséllyel az irodalomban leírt és ténylegesen tesztelt származékok fizikokémiai tulajdonságai alapján jósolhatjuk meg. Nem meglepő módon az *in vivo* hatékonyság általában teljesen független az *in vitro* mért aktivitástól.

## **2.6. A glikopeptid antibiotikumok szintetikus módosításai és szerkezet-hatás összefüggések**

Mivel doktori munkám során teikoplanin- és vankomicin származékokat állítottam elő, a következőkben e két alapvegyület félszintetikus irodalmának relevánsabb részeit ismertetem. A téma jól áttekinthető az alapján, hogy a molekulák mely fő szerkezeti elemeit vagy funkciós csoportjait célozza az adott szintetikus módosítás, így beszélhetünk a szénhidrátok, az egyes funkciós csoportok, illetve a peptid gerinc átalakításairól. Az e módszerek alkalmazásával nyerhető dimer- és hibrid származékok szintézisét külön fejezetben foglalom össze.

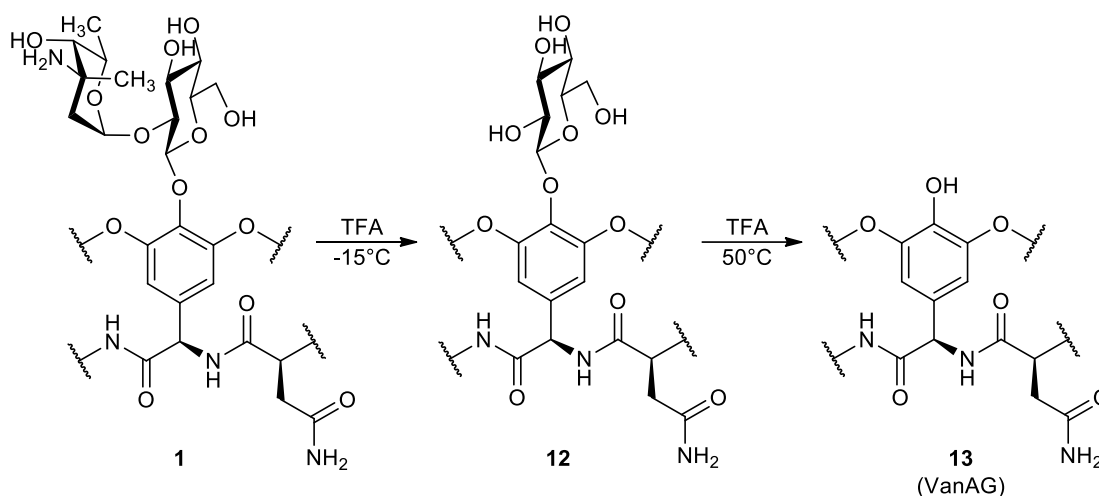
### **2.6.1. A szénhidrátkomponensek módosítása**

#### **2.6.1.1. A szénhidrátok számának megváltoztatása**

A glikopeptid antibiotikumok szénhidrát egységei savas kezeléssel lehasíthatók. A reakciókörülmények (sav minősége, koncentrációja, hőmérséklet, időtartam) helyes megválasztásával gyakran lehetőségünk nyílik az egyes mono- vagy oligoszacharidok szelektív hidrolízisére, így nem csak az összes szénhidrát eltávolításával nyerhető aglikon, hanem az egy vagy több szénhidrát komponenst még tartalmazó pszeudoaglikonok is előállíthatók. Bizonyos esetekben az oligoszacharidok monoszacharid-egységenkénti fokozatos hidrolízise is lehetséges. Természetesen ez, illetve a fenolos hidroxilcsoportokhoz kapcsolódó szénhidrátok eltávolítása enyhébb reakciókörülményeket igényel, mint a 2. vagy 6. aminosav benzil helyzetű OH-csoportját glikozilező szacharidoké. Ez utóbbiak hidrolitikus stabilitása esetenként (pl. a 7 teikoplanin esetén) közel azonos a peptidgerinc valamely amidkötésével, ekkor a

deglikozilezést nehezebb megoldani a peptidváz sérülése nélkül. Értelemszerűen a szénhidrátok típusa is meghatározza, hogy mennyire érelyes körülményekre van szükség az eltávolításukhoz.

A vankomicin (**1**) vankózaminja szelektíven eltávolítható trifluoecetsavval  $-15^{\circ}\text{C}$ -on, így nyerhető a devankózaminil vankomicin (**12**, 15. ábra), míg magasabb hőmérsékleten (pl.  $50^{\circ}\text{C}$ ) a vankomicin aglikon (**13**) izolálható jó hozammal mind **1**-ből, mind **12**-ből.<sup>83</sup> A **12** devankózaminil származék *in vitro* hatása fele-ötöde a vankomicinének (**1**), míg a **13** aglikoné (VanAG) a vankomicinével (**1**) azonos, viszont *in vivo* **13**-ból ötször akkora dózis szükséges a gyógyuláshoz, mint **1**-ből,<sup>84</sup> ami világosan jelzi a szénhidrát egységek jótékony hatását a farmakokinetika szempontjából.

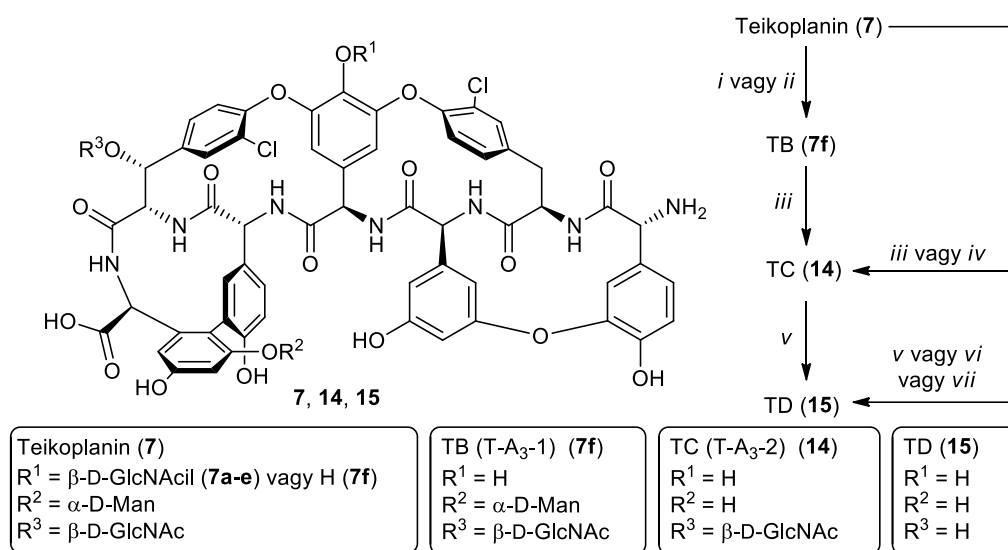


15. ábra. A vankomicin (**1**) deglikozilezése

A teikoplanin (**7**) esetében lehetőség van a három szénhidrát egység szekvenciális eltávolítására, hiszen azok három különböző aminosavon helyezkednek el, így hidrolitikus stabilitásuk is jelentősen különbözik.<sup>85</sup> Többféle ásványi savval, szerves savval, illetve hidrogén-halogenid gázok (HCl, HF) felhasználásával is előállítható a két pseudoaglikon (**7f**, **14**) vagy a **15** aglikon (16. ábra). A **7f** pseudoaglikon, mely az irodalomban TB vagy teikoplanin A<sub>3</sub>-1 (T-A<sub>3</sub>-1) néven ismert, az *N*-acil- $\beta$ -D-glükózamin szelektív hidrolízisével nyerhető jó hozammal. A reakció már viszonylag enyhe körülmények között, pl.  $80^{\circ}\text{C}$ -on, 0,5 M sósav jelenlétében<sup>85</sup> (i) vagy szobahőmérsékleten, 90%-os vizes TFA hatására<sup>86</sup> (ii) végbemegy. Valamivel erélyesebb savas kezelést (1M HCl,  $80^{\circ}\text{C}$ <sup>85</sup> (iii) vagy HCl gáz átbuborékoltatása,  $25^{\circ}\text{C}$ <sup>87</sup> (iv)) igényel az  $\alpha$ -D-mannóz eltávolítása, mellyel a **14** pseudoaglikonhoz (TC vagy T-A<sub>3</sub>-2) juthatunk.

A **15** aglikon (TD) előállítására több módszert is publikált a Lepetit kutatócsoport.<sup>88</sup> A legegyszerűbb kivitelezhetőség mellett legjobb hozamú eljárás során a teikoplanint (**7**)  $80^{\circ}\text{C}$ -ra előmelegített jégcetben szuszpendálták és 10 térfogatszázaléknyi tömény sósavat adtak az elegyhez (vi). A **15**-öt  $80^{\circ}\text{C}$ -on, 90%-os vizes TFA-as hidrolízissel is előállították **7**-ből (viii),

bár gyengébb hozammal (~20%). A **15** előállítását legjobb kitermeléssel **14**-ből (vagy **7**-ből) HCl gáz átbuborékolásával, 80°C-on írták le (v).



i) 0,5 M HCl, 80°C, 45 perc; ii) 90% TFA, 25°C, 2 óra; iii) 1 M HCl, 80°C, 30 perc; iv) száraz HCl/THF, 25°C, 12 óra; v) 0,5 M száraz HCl/trifluoretanol, 5 óra; vi) AcOH:ccHCl = 9:1, 80°C, 1 óra; vii) 90% TFA, 80°C, 2 óra.

**16. ábra. Néhány példa a teikoplanin (7) savas deglikozilezésére**

A Boger csoport közölte a vankomicin (**1**) és más glikopeptid antibiotikumok anizol jelenlétében vízmentes hidrogén-fluoriddal végzett deglikozilezését, melyet követően minimális feldolgozással és jó kitermeléssel jutottak a **13** aglikonhoz.<sup>89</sup> Kutatóink az ELTE Szerves Kémiai Tanszékének Peptidkémiai Kutatócsoportjával együttműködve azt tapasztalták, hogy a Boger csoport által alkalmazott körülmények között a teikoplaninból (**7**) – hasonlóan a Lepetit csoport által közölt, száraz HCl gázzal való kezeléshez (iv, 16. ábra) – a **15** aglikon (TD) helyett kizárólag a **14** pszeudoaglikon (TC) keletkezett jó hozammal.<sup>90</sup>

Az olasz kutatók által közölt *in vitro* vizsgálatokban mindkét pszeudoaglikon (**7f**, **14**) jelentősen gyengébb hatású volt a teikoplaninnál (**7**).<sup>85</sup> A **15** aglikon hasonló vagy jobb *in vitro* hatást mutatott, mint a **7** teikoplanin (MIC: 0,0125-0,4 µg/ml (**15**) vs. 0,05-0,8 µg/ml (**7**)), viszont az *N*-acil-glükózamin elvesztése a kedvező farmakokinetika (pl. vízoldhatóság) megszűnésével járt. Ezt jól tükrözi a **7f**, **14**, **15** származékok egér fertőzésmodellben mutatott gyengébb *in vivo* hatékonysága: a TB (**7f**) és TC (**14**) esetében 2,4-2,6 mg/ttkg, a TD (**15**) esetén 0,95 mg/ttkg, míg a teikoplaninnál (**7**) 0,11 mg/ttkg ED<sub>50</sub> értéket mértek. Érdekes, hogy a **15** aglikon és származékai Gram-negatív baktériumok (*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*) ellen is mutattak több-kevesebb aktivitást (MIC (**15**): 25-100 µg/ml), feltehetően kisebb molekulaméretüknek és merev szerkezetüknek köszönhetően.

Bár a mannóz jelenléte a teikoplanin és származékai esetében növeli a molekulák affinitását a D-Ala-D-Ala célponthoz, és jobb oldhatóságot biztosít fiziológiás pH-n,<sup>41</sup> a szelektív eltávolításával (enzimatis úton) nyert demannozil T-A<sub>2</sub>-2 *in vitro* hatása alig



romlott, sőt egyes staphylococcusok ellen javult.<sup>91</sup>

Az *N*-acetil-glükózamin báziskatalizált<sup>92</sup> vagy redukzív<sup>93</sup> körülmények között történő szelektív eltávolításával nyert teikoplanin pszeudoaglikon származékoknak a VRE törzsek elleni *in vitro* aktivitása 4-8-szorosára növekedett. (Ez saját eredményeink fényében némileg ellentmondásos, t.i. a 3.4. fejezetben bemutatott **71h**, **105a,b** TC származékok hasonló vagy jobb *in vitro* VRE ellenes hatással rendelkeztek, mint az analóg teikoplanin, TB vagy TD származékok.)

Összegzésként megállapítható, hogy bár a deglikozilezéssel nyert glikopeptid antibiotikum származékok rendelkezhetnek az anyavegyületekénél jobb *in vitro* aktivitással és/vagy szélesebb hatásspektrummal, az előbbieket farmakokinetikájának kedvezőtlen változása gyakran az *in vivo* alkalmazhatóság rovására megy.

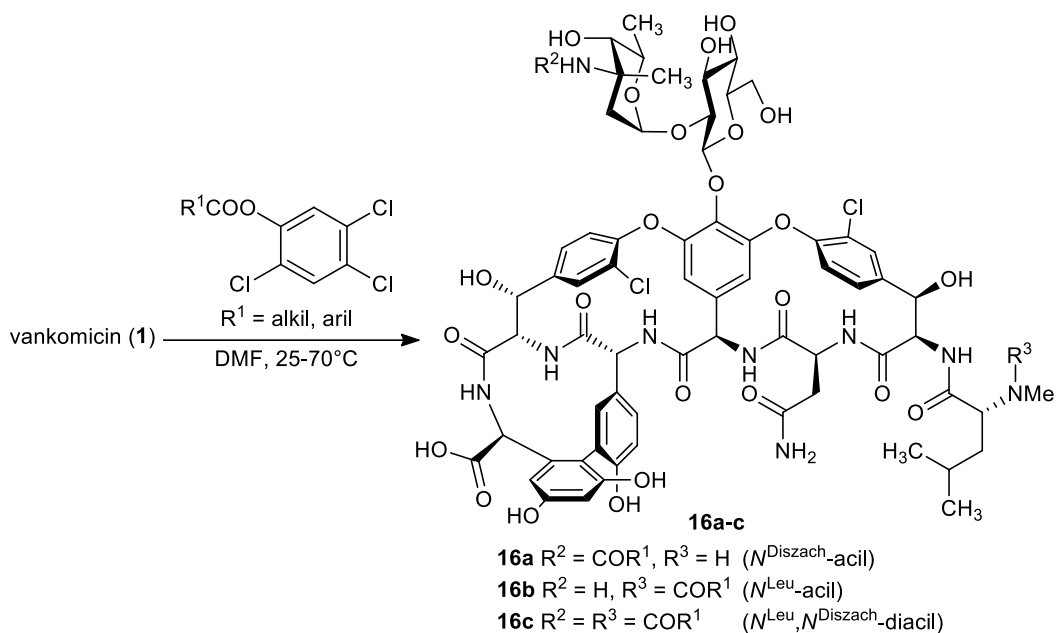
### 2.6.1.2. A szénhidrátok funkciós csoportjainak módosításai

Kiemelkedő jelentőségűek a vankomicin típusú glikopeptid antibiotikumokon található aminocukrok aminocsoportjának reakcióival nyert származékok, mind a hatékonyság növelése mind a szerkezet-hatás összefüggések megismerése szempontjából.

#### 2.6.1.2.1. *N*-acilezés

Az Eli Lilly kutatói a vankomicin (**1**) *N*-acilezését<sup>94</sup> (17. ábra) abból a célból végezték el, hogy a teikoplaninhoz (**7**) hasonló, az aminocukron lipofil szubsztituenseket viselő vegyületeket állítsanak elő, bízva az antibakteriális hatékonyság javulásában. Az átalakításokban acilezőszerként alifás és aromás karbonsavak 2,4,5-triklórfenil aktív észtereit alkalmazva háromféle termék keletkezett: a vankózamin aminocsoportján (**16a**) vagy az *N*-metil-D-leucinen (**16b**) monoacilezett vankomicin származékok, illetve a mindkét aminocsoporton acilezett diacil vankomicinek (**16c**).

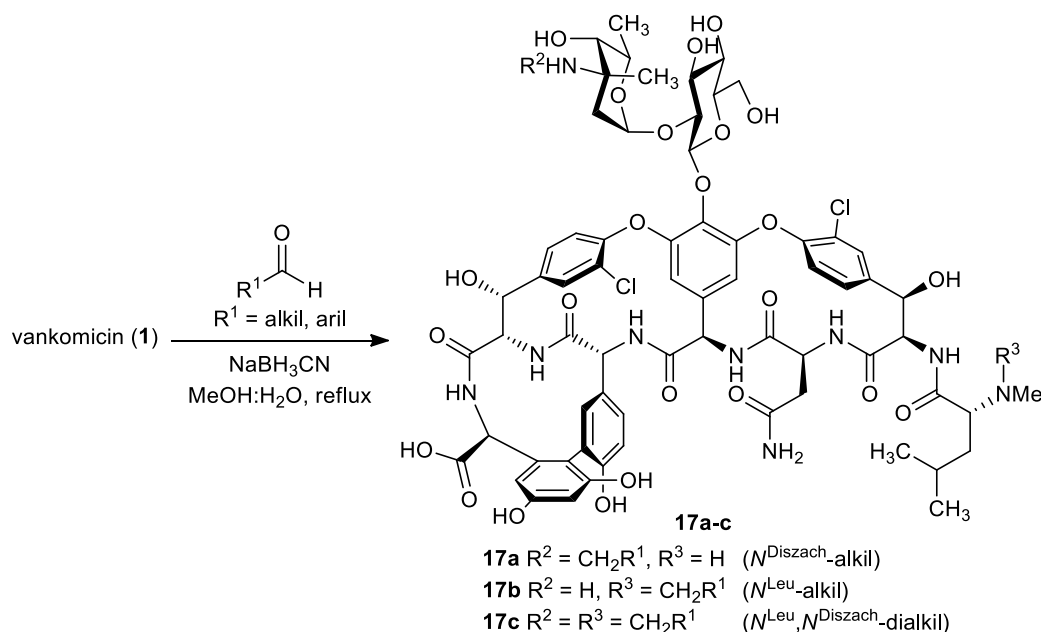
A legjobb hatásúak a vankózamin acileződésével képződött monoacil származékok voltak (**16a**, MIC = 0,5-8 µg/ml), ezt követték a leucinen monoacilezettek (**16b**, MIC = 0,5-32 µg/ml), végül a diacil származékok (**16c**, MIC = 2-64 µg/ml). Az aromás acil származékok alapvetően hatékonyabbak voltak, mint az alifás csoportokat tartalmazók, azonban sem *in vitro* sem *in vivo* nem bizonyultak jelentősen aktívabbnak a vankomicinnél (**1**). Hasonló eredményt kaptak az eremomicin (**2**) és klóreremomicin (**3**) *N*-acil származékai esetén is, habár ekkor még több fajta terméket izoláltak a 6. aminosavon található további aminocukor acilezhetősége miatt.<sup>84</sup>



17. ábra. A vankomicin (1) *N*-acilezése

### 2.6.1.2.2. *N*-alkilezés

Mivel a vankomicin (1) *N*-acilezésével nem jutottak számottevően aktívabb vegyületekhez, a tanulmány folytatásaként elvégezték a vankomicin (1) redukzív *N*-alkilezését különböző aldehidekkel  $\text{NaCNBH}_3$  jelenlétében, mely eljárás során az acilezés esetéhez hasonlóan háromféle terméket kaptak (17a-c, 18. ábra).<sup>95</sup>



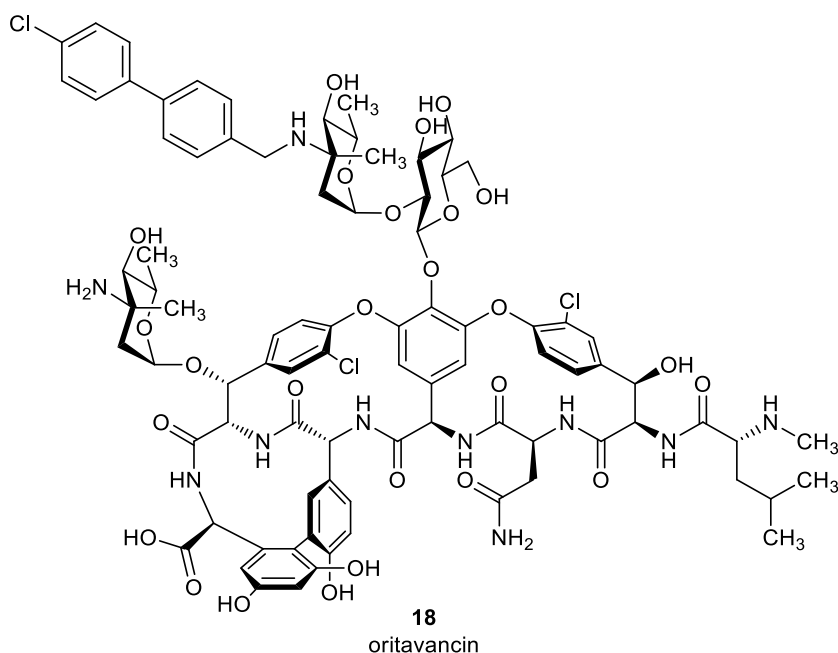
18. ábra. A vankomicin (1) *N*-alkilezése

A 17a-c *N*-alkil származékok jóval hatékonyabbak voltak, mint a velük analóg 16a-c acilezett vegyületek, és a fentiekhez hasonló módon az aromás csoportok jelenléte kedvezőbb

volt a hatás szempontjából.<sup>84</sup> A **17a** vankozaminon szubsztituált alkil származékok *in vitro* aktívabbnak, *in vivo* pedig hasonló hatékonyságúnak mutatkoztak, mint a vankomicin (**1**), emellett hosszabb féléletidővel rendelkeztek.

Az eremomicin (**2**) és klóreremomicin (**3**) *N*-alkil származékai hasonló módon kitűnő hatást mutattak *in vitro* és *in vivo*, VRE törzsek ellen is. A leghatékonyabb vegyületeket a 4. aminosavon található 4-epivankozamin aminocsoportjának alkilezésével sikerült előállítani.<sup>96</sup> Ezek közül a klóreremomicin *p*-klórphenil-benzil szubsztituenszt tartalmazó származéka, az oritavancin (**18**, 19. ábra) a ma ismert leghatékonyabb és forgalomban lévő felszintetikus glikopeptid antibiotikum.<sup>97</sup>

A **18** VRE törzsek ellen akár 100-szor hatékonyabb volt (MIC = 0,5-2 µg/ml), mint maga a **3** klóreremomicin (MIC = 16-64 µg/ml), ezen felül megőrizte kitűnő aktivitását MRSA, illetve a teikoplanin rezisztens CoNS törzsek ellen is (MIC = 0,13-0,5 µg/ml).<sup>96</sup> FDA engedéllyel 2014 óta rendelkezik, indikációja az akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések (ABSSSI). Kiváló hatásspektrumának és farmakokinetikájának köszönhetően terápiás felhasználása során akár egy dózis (1200 mg intravénásan) beadásával gyógyulás érhető el.<sup>98</sup> Oritavancin rezisztenciát indukálni VRE törzsekben csak laboratóriumi körülmények között sikerült.<sup>99</sup>



**19. ábra. Az oritavancin (18) szerkezete**

Az *N*-alkil oldallánc jelenlétéből fakadóan az oritavancin (**18**) összetett hatásmechanizmussal rendelkezik.<sup>97</sup> A vankomicinhez (**1**) hasonlóan képes az *in vitro* dimerizációra, azonban klóreremomicin származék lévén nagyságrendekkel erősebben, amit a *p*-klórphenil-benzil szubsztituens jelenléte tovább növel. A dimerizációval együtt járó kooperatív ligandumkötést (ld. 2.3.2. fejezet) és a teikoplaninhoz (**7**) hasonló módon a bakteriális

sejtmembránba horgonyzódást (ld. 2.3.3. fejezet) is lényegesnek tekintik a hatás szempontjából. A tanulmányok szerint az oritavancinnak (**18**) közvetlen transzglykoziláz gátló hatása is lehet,<sup>100,101</sup> emellett a Kim csoport feltételezte, hogy a **18** és hasonló glikopeptid antibiotikumok egy másodlagos kötőhellyel is rendelkeznek, mellyel a félig keresztkötött peptidoglikánhoz kötődhetnek, így gátolva a transzpeptidációt.<sup>102,103</sup>

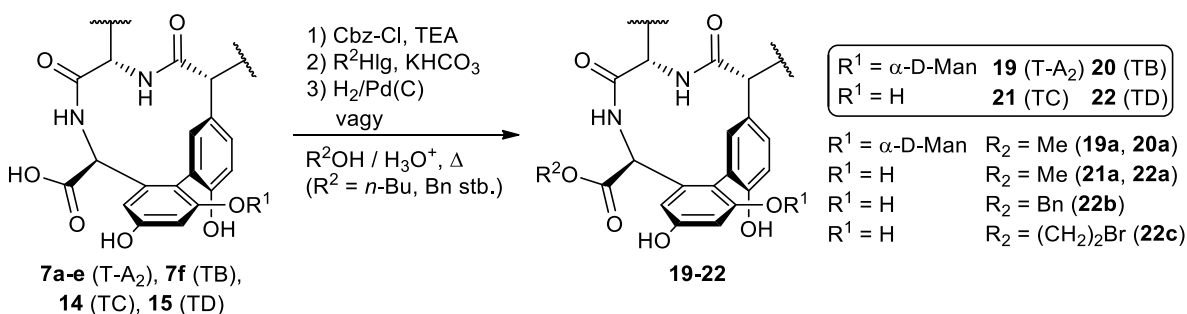
Az indiai Haldar kutatócsoport permanens pozitív töltést hordozó vankomicin származékokat állított elő a vankózamin aminocsoportjának *N*-alkilpiridínium-4-karbaldehidekkel NaCNBH<sub>3</sub> jelenlétében történő *N*-alkilezésével.<sup>104</sup> A kapott származékok kiemelkedő hatékonysággal rendelkeztek mind MRSA (MIC akár 0,1 µg/ml), mind VRE törzsekkel szemben (MIC akár 0,75 µg/ml), emellett *in vivo* is kitűnő hatékonysággal és tolerálhatósággal bírtak.

## 2.6.2. Az peptidváz módosítása

### 2.6.2.1. A C-terminális átalakításai

#### 2.6.2.1.1. Karbonsavészterek

A vankomicin (**1**) C-terminális észtereinek szisztematikus tanulmányozását nem végezték el, ellenben a teikoplanin A<sub>2</sub>-nek (**7a-e**) és hidrolízistermékeinek (**7f**, **14**, **15**) viszont jónéhány észter származéka elkészült az olasz kutatóknak köszönhetően (20. ábra). Az *N*-terminális Cbz védőcsoporttal ellátva, majd az észterképzés után (R<sup>2</sup>Hlg, KHCO<sub>3</sub>) ezt katalitikus hidrogénezéssel eltávolítva a **19-22** származékokhoz jutottak.<sup>41</sup> A T-A<sub>3</sub>-2 (**14**, TC) és az aglikon (**15**, TD) esetében sósavas-alkoholos kezeléssel (pl. *n*-butanol, benzil-alkohol) is sikerrel izolálták a megfelelő **21** és **22** származékokat.<sup>105</sup>



20. ábra. A teikoplanin észterszármazékainak szintézise

A **19a** és **20a** metilészterek *in vitro* hatása körülbelül az anyavegyületekével (**7a-e**, **7f**) azonos volt. Szembetűnőbb hatásnövekedés volt tapasztalható a TC metilésztere (**21a**) esetén (MIC **14**: 0,125-1 µg/ml → **21a**: 0,032-0,25 µg/ml), míg az aglikon (TD) metil- (**22a**), benzil- (**22b**), illetve brómetilésztere (**22c**) a Gram-negatív baktériumok ellen aktívabbá vált (MIC = 8-128 µg/ml).<sup>41,105</sup>

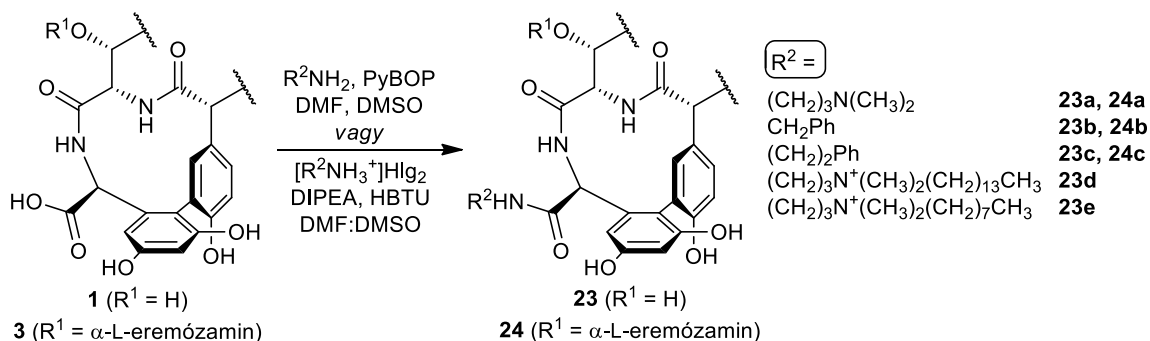
Mivel a karboxilcsoport nem vesz részt a célpontozó kötődésben, így azt kevésbé

befolyásolja, ha az előbbin valamilyen kémiai átalakítást végzünk. Az észter származékok gyenge *in vivo* hatása feltehetően a fiziológiás pH-n való alacsony vízoldhatóságuk következménye, mely a farmakokinetikát erősen meghatározó izoelektromos pont és lipofilitás kedvezőtlen változásának tulajdonítható.

### 2.6.2.1.2. Karbonsavamidok

A félszintetikus glikopeptid antibiotikumok történetében az egyik legjelentősebb áttörést az aminocukrok *N*-alkilezése hozta (ld. oritavancin (**18**), 2.6.1.2.2 fejezet). A másik kulcsfontosságú felfedezést a *C*-terminális amid származékok előállítását jelentette. Ezt mi sem bizonyítja jobban, minthogy a jelenleg engedélyezett három második generációs glikopeptidből két vegyület, a dalbavancin (**39**, 23. ábra) és a telavancin (**81**, 34. ábra) *C*-terminálisa is bázikus szubsztituenst tartalmazó amidcsoporttá van alakítva.

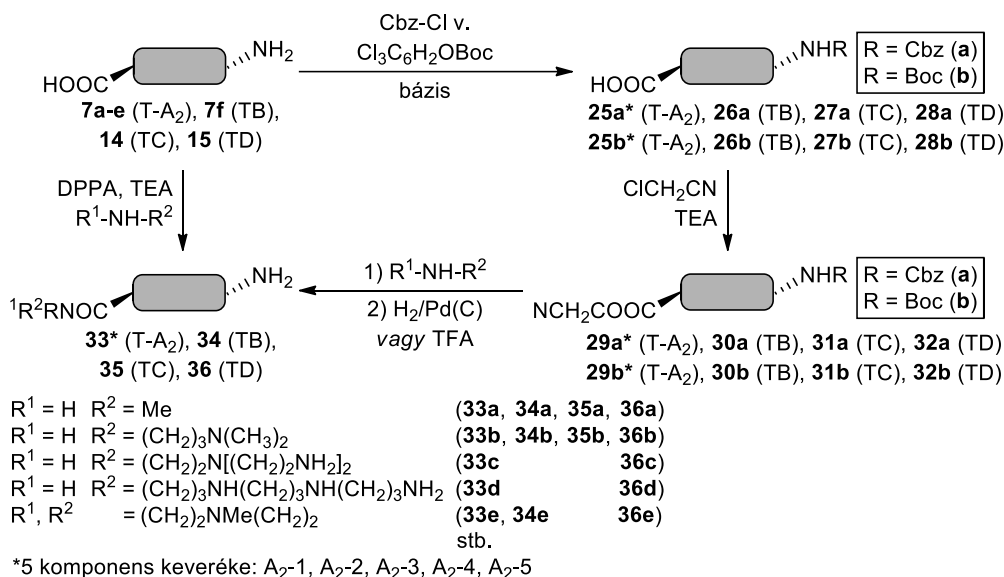
A vankomicin (**1**) és a klóreremomicin (**3**) karboxilcsoportjának primer aminokkal való kondenzációs reakciójában *C*-terminális amid származékokat (**23**, **24**, 21. ábra) állítottak elő az Eli Lilly kutatói.<sup>106</sup> A szintézis során a karboxilcsoportot PyBOP reagenssel aktiválták. Míg a vankomicin amidok (pl. **23a-c**) csak CoNS törzsek ellen váltak aktívabbá, addig a klóreremomicin hasonló származékai (pl. **24a-c**) a VRE törzsek ellen is jobb *in vitro* hatékonysággal rendelkeztek.



21. ábra. A vankomicin és a klóreremomicin amid származékainak (**23**, **24**) szintézise

A Haldar csoport az *N*-Boc védett 3-dimetilamino-1-propilamin tercier aminocsoportját különböző hosszúságú, lineáris alkilcsoportokkal alkilezte, majd a védőcsoportot eltávolítva a kapott kationos aminovegyületet amidkapcsolással a vankomicin (**1**) *C*-terminálisához kötötte.<sup>107</sup> Staphylococcusok ellen valamennyi kationos vegyület kitűnő hatású volt (MIC = 0,3-2,4  $\mu\text{g/ml}$ ), míg VRE törzsekre a leghatékonyabbnak a **23d** tetradecil származék bizonyult (MIC = 0,7  $\mu\text{g/ml}$ ). A lipofil, permanens pozitív töltésű molekularész a vankomicinhez (**1**) kötve az amid származékok kifejezett membránkárosító és depolarizáló, ezzel gyors baktericid hatásúvá váltak. *In vivo* a **23e** oktil származék MRSA egér fertőzésmodellben vizsgálva a vankomicinnél (**1**) jobb hatékonyságot mutatott.

A teikoplaninnak (**7**) és hidrolízistermékeinek (**7f**, **14**, **15**) számtalan amid származéka köszönhető a Lepetit Központ kutatóinak (22. ábra).<sup>86, 92, 108-110</sup> A **7a-e**, **7f**, **14**, **15** aminocsoportjának *N*-Cbz (**25a-28a**) vagy *N*-Boc (**25b-28b**) védeése után klóracetonitril felhasználásával cianometil-észter származékokat (**29-32**) képeztek, majd ezeket primer, illetve szekunder aminokkal (pl. *N*-Me-piperazin) reagáltatva többek között a **33-36** amidokhoz jutottak a védőcsoportok eltávolítása után. Utóbbi amid származékok szintén előállíthatók a **7**, **14** és **15** vegyületekből és aminokból kapcsoló reagensként DPPA-t alkalmazva TEA jelenlétében.



22. ábra. A teikoplanin néhány amid származékának szintézise

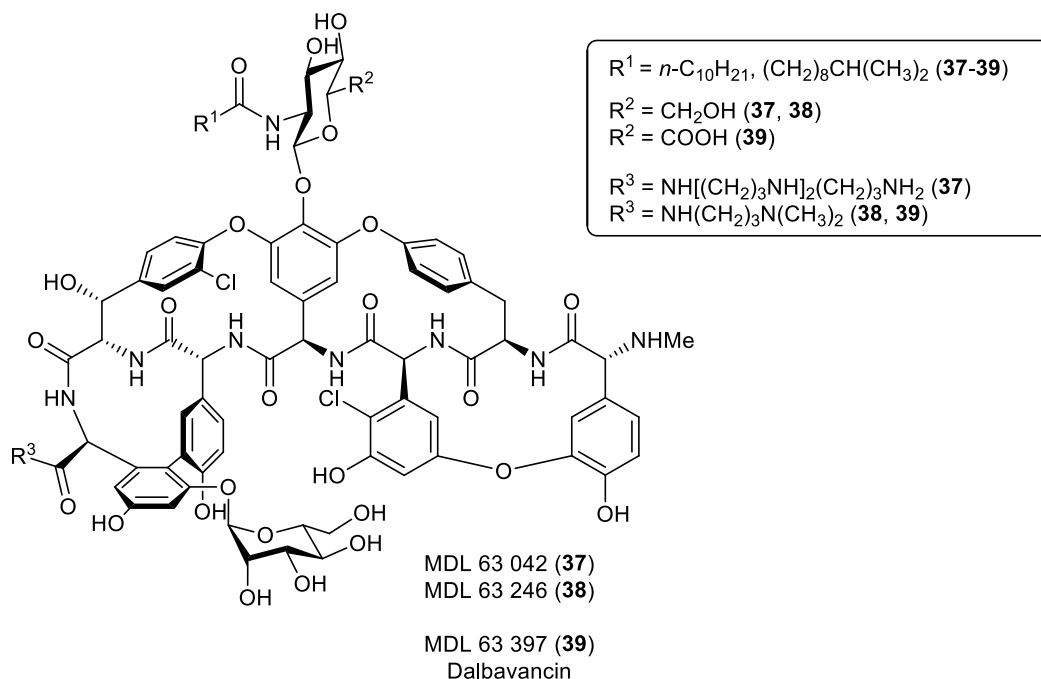
A teikoplanin A<sub>2</sub> (**7a-e**) és a teikoplanin aglikon (**15**, TD) bázikus aminocsoporto(ka)t tartalmazó amid származékai (pl. **33b-e**, **36b-e**; pI kb. 7,9-8,8) igen jó *in vitro* antibakteriális aktivitással rendelkeztek. E vegyületek jelentősen aktívabbnak bizonyultak CoNS törzsek ellen, mint a **7a-e** és **15** antibiotikumok, és *in vivo* is megőrizték hatékonyságukat (ED<sub>50</sub> = 0,03-1,25 mg/ttkg). Igaz, általában az aglikon amidjaiból jóval nagyobb dózisa volt szükség (ED<sub>50</sub> = 0,18-2,2 mg/ttkg), mint a teikoplanin amidokból (0,03-0,23 mg/ttkg), hasonlóan az egyéb átalakításokkal nyert származékok esetén tapasztaltakhoz (ld. 2.6.1.1., 2.6.2.2.2. fejezetek). A kisebb molekulaméretű aglikon amidok (pl. **36**) Gram-negatív baktériumok elleni *in vitro* hatása tovább nőtt a módosítatlan **15** vegyülethez képest (*E. coli*: 2-16 µg/ml ↔ 64 µg/ml, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*: 16-64 µg/ml ↔ ≥128 µg/ml). A pszeudoaglikonok amidjai (pl. **34**, **35**) *in vitro* és *in vivo* hatékonyságukat tekintve is alulmaradtak **33** és **36** amidokkal szemben, habár *in vivo* néhány vegyület már viszonylag alacsony dózisban hatásos volt (0,18-1,6 mg/ttkg). A legkiemelkedőbb származék a T-A<sub>2</sub>-2 dimetilaminopropil amidja (Mideplanin, MDL 62 873, **33b** A<sub>2</sub>-2 komponens, 22. ábra) volt, mely megőrizte *in vitro* és *in vivo* hatékonyságát valamennyi vizsgált törzsre, de a CoNS és *Enterococcus* törzsek ellen is hatásosabbnak

bizonyult, mint a **7b** (T-A<sub>2</sub>-2).<sup>111</sup>

Érdekes, hogy az olasz kutatók mérései szerint a teikoplanin, illetve a TB amid származékainak (pl. **33**, **34**) vízdoldhatósága kb. 10-szerese az analóg TC és aglikon amidokénak (pl. **35**, **36**),<sup>86</sup> a **36** aglikon amidok mégis hatásosabbak voltak *in vivo*, mint a **34** TB vagy **35** TC pszeudoaglikon analógok. Mindazonáltal, az *N*-acil-glükózamin jelenléte a teikoplanin A<sub>2</sub>-n nem csak az amidok, hanem minden félszintetikus származék esetén a legkiválóbb *in vivo* hatékonyságot eredményezte (ld. pl. 2.6.1.1., 2.6.2.2.1., 2.6.2.2.2. fejezetek).

A Lepetit csoport teikoplanin amidokkal és más teikoplanin származékokkal végzett vizsgálatai alapján megállapíthatjuk, hogy az ideális (főként *in vivo*) antibakteriális hatás eléréséhez olyan teikoplanin származékok szintézise a legcélszerűbb, melyek fiziológiás pH-n nettó pozitív töltéssel rendelkeznek és több szénhidrát egységet is tartalmaznak, biztosítva a megfelelő vízdoldhatóságot. További előny, ha a szénhidrát egységek mellett lipofil szubsztituenst is tartalmaz a vegyület (pl. az *N*-acil-β-D-glükózamint), azonban ha a molekula egészét tekintve túl lipofil, az *in vivo* hátrányos lehet a vízdoldhatóság lecsökkenése miatt.

Az *N*-acetyl-β-D-glükózamin egység jelenlétének az antibakteriális aktivitásra kifejtett hatását vizsgáló olasz kutatócsoport a teikoplaninhoz hasonló szerkezetű A-40 926 vegyület amid származékait állította elő (23. ábra).<sup>112</sup> A **37**, **38** amidok ugyan VanA enterococcusok ellen is rendelkeztek némi *in vitro* aktivitással (MIC = 0,5-64 μg/ml), sajnos *in vivo* gyenge hatékonyságot mutattak *Enterococcus* fertőzésmodellben.<sup>113</sup> Staphylococcusokkal szemben azonban *in vitro* és *in vivo* is hatékonyabbak voltak valamennyi második generációs glikopeptidnél.



23. ábra. Néhány A-40 926 amid származék (**37**, **38**) és a dalbavancin (**39**) szerkezete

A **38** amid preklinikai vizsgálatokban való rossz tolerálhatóságát bázikus karakterének tulajdonították, így végül a VanA enterococcusok ellen hatástalan, de a többi Gram-pozitív törzs ellen ugyanolyan aktív MDL 63 397 (**39**) származékon végeztek klinikai vizsgálatokat szignifikánsan jobb tolerálhatósága miatt.<sup>114</sup> A **39** abban különbözik a **38**-tól, hogy az *N*-acil-glükuronsav egységének karboxilcsoportja nincs hidroximetil csoporttá redukálva, ezáltal az izoelektromos pontja a semleges körüli tartományba esik.<sup>115</sup> A **39** mind MRSA mind CoNS törzsek ellen aktívabb volt (MIC = 0,03-0,25 µg/ml), mint a vankomicin (**1**), a teikoplanin (**7**) vagy akár az oritavancin (**18**), enterococcusokra pedig a VanA törzsek kivételével a teikoplaninhoz (**7**) hasonlóan hatásos.

A **39** dalbavancin a **18** oritavancinhoz hasonló módon, vélhetően lipofil oldalláncainak köszönhetően egyrészt dimerizálódik, másrészt a membránba horgonyzódik.<sup>116</sup> Ennek köszönhető a magasabb aktivitása, valamint a teikoplaninnál (**7**) is hosszabb felezési ideje, mely lehetővé teszi a heti egyszeri alkalommal történő intravénás adagolást infúzió formájában. Indikációja az oritavancinhoz (**18**) hasonlóan az akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések (ABSSSI).

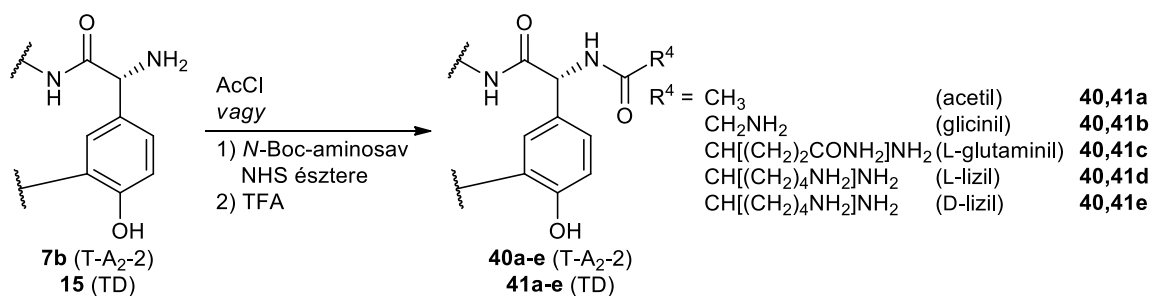
### 2.6.2.2. Az *N*-terminális módosításai

#### 2.6.2.2.1. *N*-acilezés

A vankomicin (**1**) *N*-terminálisának acilezését a szénhidrátkomponens átalakításainak vizsgálatokor már ismertettem (17. ábra, 2.6.1.2. fejezet).

Bár az *N*-terminális aminocsoport ionos karakterének elvesztése után a teikoplanin származékok kisebb affinitással kötődnek a D-Ala-D-Ala célponthoz, ez gyakran nem okoz aktivitásbeli csökkenést.<sup>117</sup> Egyéb átalakítások (pl. amidképzés, 2.6.2.1.2. fejezet) során már megfigyelték, hogy a teikoplanin (**7**) lipofilitásának növelése gyakran az aktivitás növekedésével jár, különösen, ha egyidejűleg az izoelektromos pont eltolódásával a molekula nettó pozitív töltésűvé válik. A jelenség további vizsgálatához Malabarba és mtsai a teikoplanin A<sub>2</sub>-2 (**7b**), illetve a teikoplanin aglikon (**15**) *N*-terminálisát acilezték (24. ábra).<sup>117</sup> A **7b**-t és **15**-öt acetil-kloriddal reagáltatva a **40a**, **41a** *N*-acetyl származékokhoz jutottak, míg a **40b-e**, **41b-e** oktapeptid származékokat két lépésben, *tert*-butoxikarbonil (Boc) csoporttal védett aminosavak (glicin, L- vagy D-lizin, L-glutamin) *N*-hidroxiszukcinimid (NHS) aktív észtereit felhasználva, majd a védőcsoportokat TFA-val eltávolítva állították elő. Vizsgálták azt is, hogy befolyásolja-e a termékek aktivitását az újonnan beépített nyolcadik aminosav konfigurációja. A tanulmány kiterjedt az izoelektromos pont egyidejű pozitív irányba való eltolására is, melyet a *C*-terminális terciér amino funkciót tartalmazó amidcsoporttá való átalakításával biztosítottak (az ábrán nem jelöltem).





24. ábra. Teikoplanin oktapeptidek szintézise

Az acetil származékok (**40a**, **41a**) hatása az anyavegyületekéhez (**7b**, **15**) hasonlóan adódott, de a vizsgált *E. faecalis* törzs ellen gyengébb volt.

A glicinil (**40b**, **41b**) és lizil származékok (**40d,e** és **41d,e**) a teikoplanin rezisztens CoNS törzsek ellen aktívabbak voltak a **7b** és **15** anyavegyületnél, a **40c**, **41c** glutaminil oktapeptidek valamennyi vizsgált staphylococcus törzs ellen gyengébb hatást mutattak, mint a **7b** és a **15**. Az L-lizint (**40d**, **41d**) és D-lizint tartalmazó (**40d**, **41d**) oktapeptidek egymással megegyező aktivitásúak voltak. A bázikus, C-terminális amidok (**33b** A<sub>2</sub>-2 komponens, ill. **36b**, 22. ábra) 24. ábrán fel nem tüntetett oktapeptid származékainak antibakteriális hatása nem változott számottevően.

A **25a-28a**, illetve **25b-28b** karbamát származékok (ld. 2.6.2.1.2. fejezet, 22. ábra) hasonló aktivitással és kötődési konstanssal rendelkeztek, mint a megfelelő *N*-acetil származékok (pl. **40a**, **41a**).<sup>41</sup>

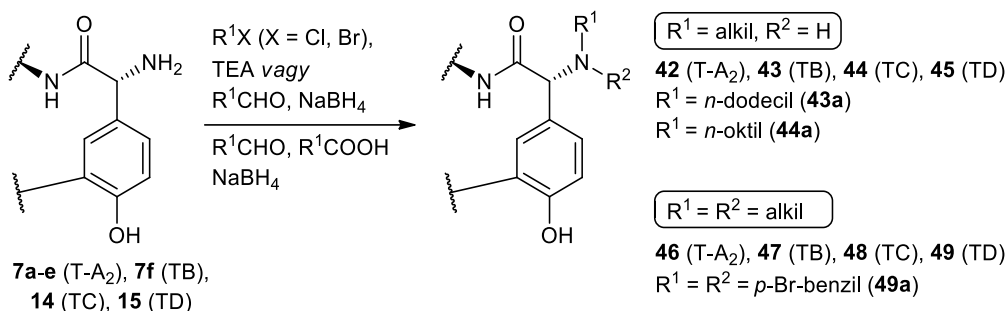
#### 2.6.2.2.2. *N*-alkilezés

Az *N*-terminális alkilezése során az aminocsoport bázikus karaktere megmarad, így a D-Ala-D-Ala-hoz való kötődési képesség nem romlik.

A vankomicin (**1**) *N*-terminálisának alkilezését a szénhidrátkomponens átalakításainak vizsgálatakor már szintén bemutattam (17. ábra, 2.6.1.2. fejezet).

A teikoplanin *N*-alkil (**42-45**) és *N,N*-dialkil származékait (**46-49**) a Lepetit csoport állította elő (25. ábra).<sup>118</sup> A **42-45** monoalkil származékokat a megfelelő anyavegyületből (**7a-e**, **7f**, **14**, **15**) alkil halogenidekkel TEA jelenlétében vagy redukzív körülmények között aldehideket felhasználva állították elő. Ha a redukzív alkilezést a megfelelő karbonsav jelenlétében hajtották végre, a **46-49** dialkil származékokhoz jutottak.

A kapott termékek hasonló kötődési állandóval, ill. *in vitro* és *in vivo* aktivitással rendelkeztek, mint a **7a-e**, **7f**, **14** és **15** kiindulási vegyületek.



25. ábra. A teikoplanin és hidrolízistermékeinek *N*-alkilezése

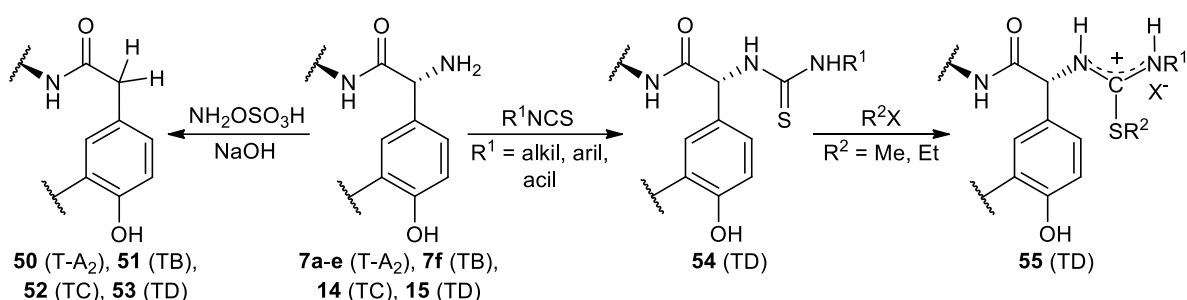
Jelentősebb *in vitro* hatásvnövekedés csak a **43a** TB pseudoaglikon *n*-laurilezett (MIC: 0,5-8 µg/ml → 0,063-2 µg/ml), illetve a **44a** TC *n*-oktil származék esetén (MIC: 0,125-1 µg/ml → 0,063-0,125 µg/ml) volt megfigyelhető, mely feltehetően a lipofilitás növekedésével magyarázható. Bár a kiindulási **7f** és **14** pseudoaglikonoknál ezek a lipofil analógok *in vivo* is hatékonyabbak voltak (ED<sub>50</sub> **7f**: 2,64 mg/ttkg → **43a**: 0,95 mg/ttkg), az összes szénhidrátot viselő **42** és **46** teikoplanin származékok még így is szignifikánsan jobb farmakokinetikát mutattak (ED<sub>50</sub> = 0,17-0,41 mg/ttkg).

Szintén az olasz kutatók a mono- és di-*N*-alkil származékok karboxilcsoportjához amidkötéssel bázikus aminocsoportot tartalmazó szubsztituenseket kapcsoltak, melynek eredményeképp a vegyületek antibakteriális hatása javult a szabad *C*-terminálisú alkil származékokhoz viszonyítva.<sup>108</sup>

### 2.6.2.2.3. Deaminálás, tiokarbamid származékok és izotiourónium-sók

A Lepetit csoportnak a teikoplanin A<sub>2</sub>-t (**7a-e**) és hidrolízistermékeit (**7f**, **14**, **15**) enyhén bázikus körülmények (pH ~8) között hidroxilamin-*O*-szulfonsavval kezelve sikerült az *N*-terminális aminocsoportot eltávolítania (26. ábra).<sup>119</sup> Az **50-53** deamino származékok kötődési állandója egy nagyságrenddel csökkent az anyavegyületekéhez képest, antibakteriális hatásuk pedig 3-16-szor gyengébb volt. Ez alapján arra következtettek, hogy a bázikus *N*-terminális aminocsoport megléte fontos a célpontoz kötődés és ezáltal (feltehetően) az antibakteriális aktivitás szempontjából is. Ebből kiindulva érdekes, hogy a teikoplanin A<sub>2</sub>-2 és teikoplanin aglikon *N*-acetyl származékainak (**40a**, **41a**, 24. ábra) antibakteriális hatása az aminocsoport bázicitásának elvesztése ellenére nem romlott számottevően az anyavegyületekéhez (**7b**, **15**) képest.

Az olasz kutatók a teikoplanin aglikont (**15**) izotiocianátokkal reagáltatva tiokarbamid származékokat (**54**) állítottak elő, melyek *S*-alkilezésével izotiourónium sókhoz (**55**) jutottak (26. ábra).<sup>120</sup> Várható módon az **54** tiokarbamid származékok kötődése kb. tized részére csökkent az *N*-terminális aminocsoport bázikusságának elvesztése miatt, míg az **55** izotiourónium sók kötődése nem változott. Az antibakteriális hatása viszont mindkét vegyületcsoportnak a **15** anyavegyülethez hasonlóan mutatkozott.

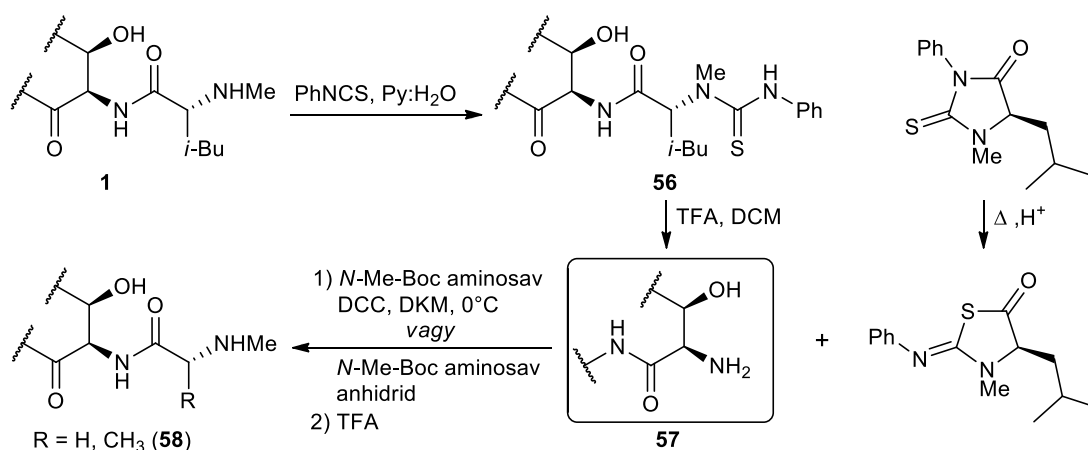


**26. ábra. A teikoplanin származékok deaminálása, a teikoplanin aglikon tiourea (54) és izotiourónium származékainak (55) szintézise**

Az *N*-terminális aminocsoport sejtfal prekursorokhoz való kötődésre gyakorolt pozitív hatását már a risztocetin *N*-acetyl származékainak vizsgálata során is megállapították (2.3.1. fejezet).<sup>42</sup> A risztocetin aglikon esetében viszont orosz kutatók azt demonstrálták, hogy a bázikus *N*-terminálisnak nincs különösebb jelentősége az antibakteriális hatás szempontjából.<sup>121</sup> Ezek alapján az *N*-terminális bázicitásának elvesztése ugyan vezethet a kötődés gyengüléséhez, ez nem minden esetben vezet az antibakteriális hatás csökkenéséhez.

#### 2.6.2.2.4. Edman-lebontás és az első aminosav cseréje

E hagyományos peptidkémiai módszerrel a glikopeptid antibiotikumok is lebonthatók az *N*-terminális felől. A vankomicin (1) fenil-izotiocianáttal való reakcióját követően kapott 56 feniltiokarbamid származékot savval (pl. TFA-val diklórometánban) kezelve az 57 vankomicin hexapeptid nyerhető (27. ábra).<sup>83</sup> A roncsolódás olyan mértékű, hogy az 57 teljesen hatástalanná válik baktériumokkal szemben, azonban kitűnő alapvegyületként szolgál további *N*-terminális átalakításokhoz.



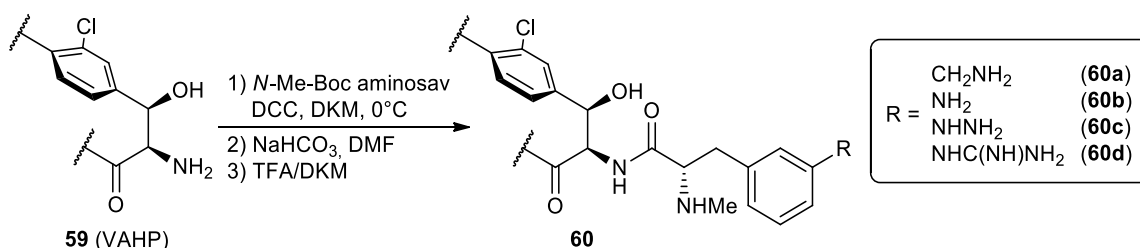
**27. ábra. A vankomicin (1) Edman-lebontása és a vankomicin hexapeptid (57) reacilezése**

Az 57 primer aminocsoportjának reacilezésével olyan új, *N*-terminálison módosított vegyületekhez juthatunk, melyek egyébként nem vagy csak igen alacsony kitermeléssel

lennének előállíthatók a vankomicin (**1**) szekunder *N*-metil aminocsoportjának átalakításával.<sup>84</sup>

A Williams csoport a vankomicin *N*-terminális része és a DALAA közötti apoláros és ionos kölcsönhatások tanulmányozásához az **57** *N*-terminálisának szelektív újraacilezését végezte el *N*-Boc-védett aminosavak DCC-vel aktivált származékait vagy anhidrideket felhasználva, így nyerve az **58** vankomicin analógokat (27. ábra).<sup>122</sup> (Érdekes, hogy a vankozamin aminocsoportjának jelenléte nem zavarta különösebb mértékben a reakciót.)

A Boger csoport olyan vankomicin aglikon származékok előállítását tervezte megvalósítani, melyekben az *N*-terminális aminosav H-kötés donorként funkcionálva a sejtfal prekursor pentapeptid *C*-terminálisa előtti D-Ala (vagy D-Lac) karbonilcsoportjával egy további hidrogénkötést tudna kialakítani. Ettől az új vegyületek antibakteriális hatásának növekedését várták.<sup>123</sup> A szintézishez először az **59** vankomicin aglikon hexapeptidet állították elő vankomicinből (**1**) a fentebb leírt Edman-lebontás és az azt követő savas deglikozilezés segítségével. Az **59** hexapeptidet *N*-Boc védett primer amino-, hidrazino- és guanidino-csoportokkal rendelkező aromás, illetve (az ábrán nem jelölt) alifás aminosavak aktivált származékaival reagáltatták, így nyerve a **60** vankomicin aglikon analógokat (28. ábra).

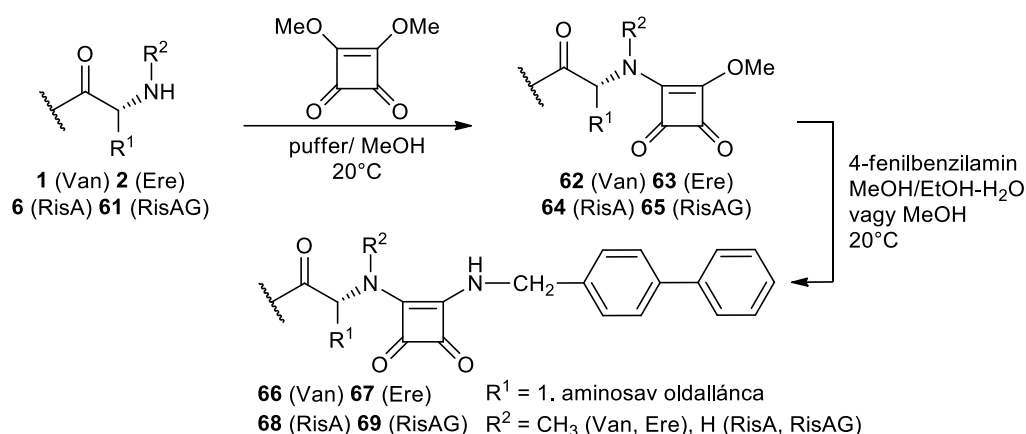


**28. ábra.** Vankomicin aglikon analógok szintézise az *N*-terminális aminosav cseréjével

Sajnálatos módon az új vegyületek (**60**) az **1** vankomicinhez vagy **13** aglikonjához képest nem mutattak jelentősen jobb aktivitást, illetve erősebb kötődést a DALAA-hoz vagy a D-laktátot tartalmazó sejtfal-peptid analóghoz.

#### 2.6.2.2.5. Négyszögsav amid észterek és diamidok

A glikopeptid antibiotikumok *N*-terminálisának számos új típusú átalakítására tanszékünkön (korábban MTA Antibiotikumkémiai Kutatócsoport) került sor. Az első sikeresen előállított, jelentősebb vegyületcsoport a vankomicin (**1**, Van), eremomicin (**2**, Ere), risztocetin A (**5**, RisA) és risztocetin aglikon (**61**, RisAG) négyszögsav amid észterei (**62-65**), valamint négyszögsav diamid származékai (pl. 4-fenilbenzil származékok, **66-69**) voltak (29. ábra).<sup>124</sup>



**29. ábra. A glikopeptid antibiotikumok négyszögsav származékai**

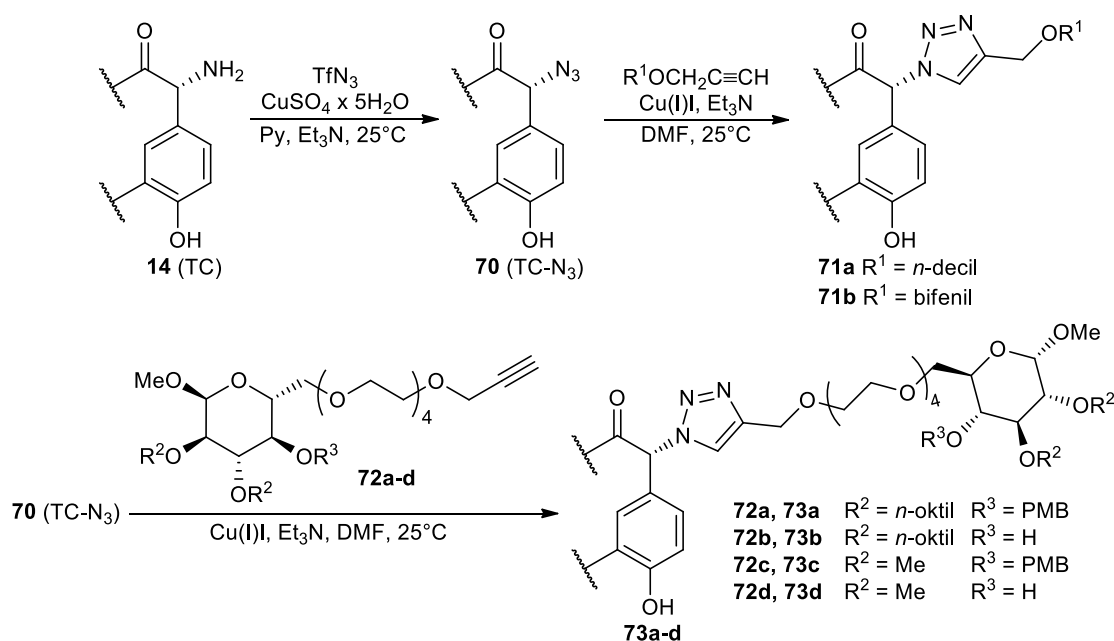
Bár kifejezetten jó antibakteriális hatást nem sikerült elérni (MIC = 2,0-128 µg/ml, VanB *E. faecalis* ellen), a risztocetin aglikon 4-fenilbenzil-szubsztituált négyszögsav-diamid származéka (**69**) antivirális vizsgálatok során kitűnő hatást mutatott influenzavírusok ellen a modell MDCK sejtekben (EC<sub>50</sub> ~ 0,1-1,9 µM). A **69** vegyület kizárólag a sejtekkel való preinkubáció esetén bizonyult hatásosnak. Később tanszékünkön elkészültek a **69** vankomicin- és teikoplanin aglikon, illetve dideklór teikoplanin aglikon analógjai, azonban a minimális szerkezetbeli különbségek ellenére ezek teljesen hatástalanok, gyengébb aktivitásúak vagy sokkal toxikusabbak voltak, mint a **69**.<sup>125</sup> A belgiumi Rega Institute for Medical Research kutatói részletesen vizsgálták a vegyület hatásmódját. A részlegesen felderített mechanizmus alapján valószínűsíthető a vírus endocitózist valamilyen formában zavaró hatás, de a **69** vegyület pontos szerepét a folyamatban nem sikerült tisztázni.<sup>125</sup>

A glikopeptid antibiotikumok vírusellenes hatását a moszkvai Gause Intézet kutatói is átfogóan tanulmányozták a Lepetit csoporttal és a Rega Intézettel együttműködve. A fentebb bemutatott átalakításokkal számos nagyságrendben korábban és újonnan előállított vankomicin, eremomicin, risztocetin, teikoplanin vagy A-40 926 származékokat megvizsgálva azok igen gyakran mutattak magas aktivitást pl. HIV és egyéb retrovírusok,<sup>126</sup> hepatitis C,<sup>127</sup> koronavírusok<sup>128</sup> ellen. Fontos megjegyezni, hogy ezek a félszintetikus glikopeptid antibiotikum származékok gyakran az anyavegyületeknél is hatékonyabbak baktériumokkal szemben, így ezek antivirális terápiában való alkalmazása a jelenlegi antibiotikum rezisztens korszakban nem célszerű.<sup>129</sup> Ezt szem előtt tartva a glikopeptid antibiotikumok antibakteriálisan gyengébb vagy hatástalan lebontási termékeinek néhány származékát is vizsgálták, melyek antivirális hatása azonban korántsem érte el a módosítatlan származékokét.<sup>126, 129</sup>

#### 2.6.2.2.6. Triazolszármazékok

Kutatóink elsőként demonstrálták, hogy a glikopeptid antibiotikumok is átalakíthatók a réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (click reakció) segítségével. Ehhez a **14** (TC)

*N*-terminális aminosoportját réz(II)-katalizált diazotranszferrel azidocsoporttá alakították, majd az így kapott **70** azidot (TC-N<sub>3</sub>) terminális alkinekkkel réz(I)-jodid katalizátor jelenlétében reagáltatva a **71** triazolokhoz jutottak (30. ábra). Hasonló módszerrel a **21a** (TC metilészter), a **22a** (TD metilészter) és a **61** (RisAG) triazolszármazékait is előállították tanszékünkön.<sup>90</sup> A kapott triazolok közül a **71a** *n*-decil, illetve **71b** bifenil csoporttal szubsztituált vegyületek bizonyultak a leghatásosabb antibakteriális vegyületeknek, influenzavírusok ellen azonban hatástalanok voltak, illetve az MDCK sejteken végzett citotoxicitás vizsgálatban igen toxikusnak adódtak. A megnövekedett antibakteriális hatást kutatóink a vegyületek multivalens aggregátumokká való szerveződésével magyarázták. Ez egy új hipotézis volt a lipofil csoportok hatásnövelő szerepét illetően a mások által is feltételezett membránba horgonyzódás mellett.



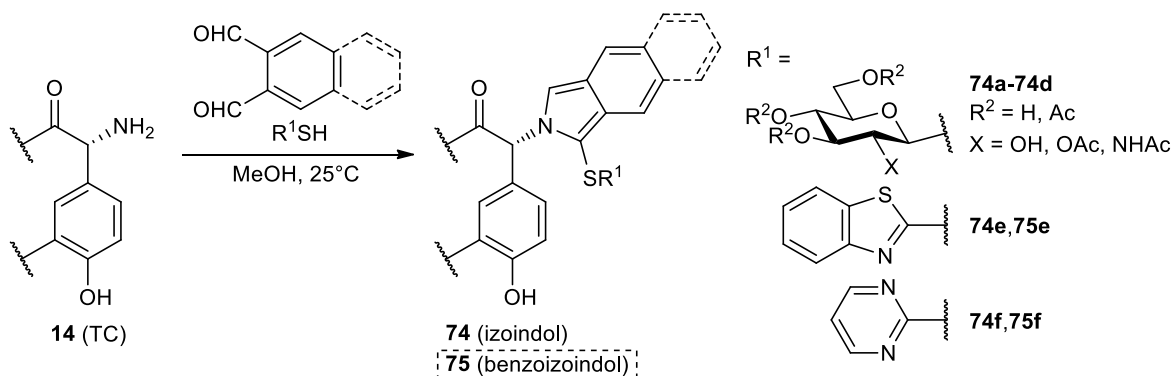
30. ábra. A TC triazolszármazékainak (**71**, **73**) szintézise

Később hasonló eljárással, de lipohidofil oldalláncok beépítésével a **14** teikoplanin pseudoaglikonból is sikerült influenzavírusok ellen magas aktivitással rendelkező vegyületeket előállítani (**73a,b**, 30. ábra).<sup>130</sup> A **73a,b** oldallánca egy speciális, metil 2,3-di-*O*-*n*-oktil- $\alpha$ -D-glükózid volt, mely 6-os hidroxilcsoportján keresztül egy hidofil linker közbeiktatásával kapcsolódott az 1. aminosavon található triazolgyűrűhöz. Mind a 2-*O*-PMB (**73a**), mind a 2-OH származék (**73b**) már alacsony koncentrációban gátolta az MDCK sejtek influenza A és B vírusokkal való fertőződését (EC<sub>50</sub> = 0,80-2,3  $\mu$ M), azonban a fentebbi **69** risztocetin származéknál (29. ábra) jóval toxikusabbak voltak. A **73a,b** vegyületek hatékonyan gátolták a vírus indukálta hemagglutinációt, ami arra utal, hogy valamilyen módon a vírus gazdasejthez való kötődését akadályozhatják.<sup>130</sup> Ehhez minden bizonnyal szükséges a lipofil oldallánc, melynek segítségével a vegyület a gazdasejt membránjába horgonyzódhat, ott gátolva a vírus

megtapadását a sejt felszínén. Ezt támasztja alá, hogy a metil 2,3-di-*O*-metil- $\alpha$ -D-glükózid származékot tartalmazó analógok (**73c,d**) antivirálisan inaktívak voltak.

### 2.6.2.2.7. Izoindol- és benzoizoindol származékok

Háromkomponensű reakcióban a **14** (TC) aminosóportját *o*-ftálaldehiddel vagy naftalin-2,3-dikarbaldehiddel és különböző tiolokkal reagáltatva tanszékünkön néhány izoindol (**74**) és benzoizoindol származék (**75**) szintézisét valósították meg (31. ábra).<sup>131</sup>



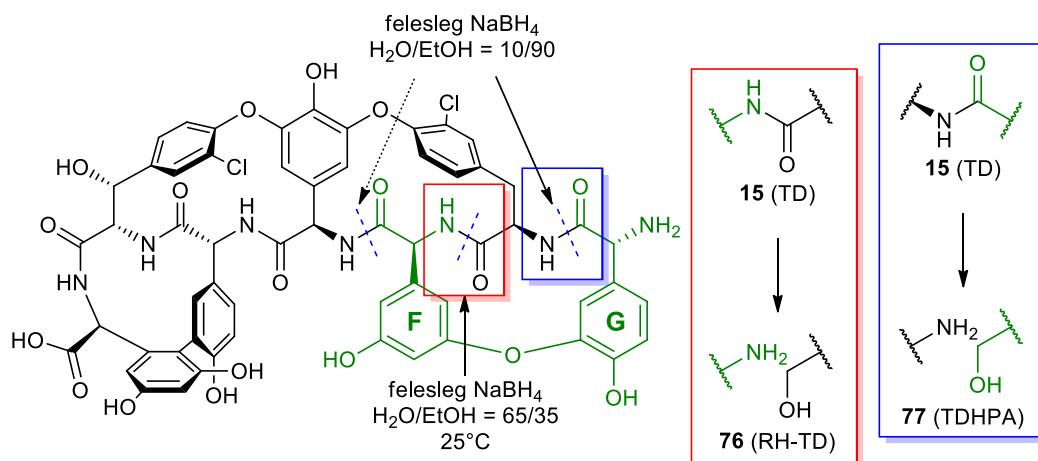
31. ábra. A TC (**14**) izoindol- és benzoizoindol származékainak (**74**, **75**) szintézise

Majdnem minden előállított vegyület rendkívül alacsony koncentrációban gátolta a vizsgált Gram-pozitív baktériumok szaporodását (MIC akár 0,0075  $\mu\text{g/ml}$ ), néhány közülük a staphylococcus törzsek ellen jelentős baktericid hatással is bírt (MBC = 0,5-2,0  $\mu\text{g/ml}$ ). Igen kifejezett influenza A vírus ellenes hatást mutattak a naftalin-2,3-dikarbaldehid és 2-merkaptobenzotiazol vagy 2-merkaptopirimidin felhasználásával készült származékok (**75e** és **75f**), azonban valamennyi vegyületre jellemző volt a közepes vagy magas citotoxicitás MDCK sejtekben.

### 2.6.2.3. Az első és harmadik aminosavak cseréje

Figyelembe véve a glikopeptid antibiotikumok alapvető hatásmechanizmusát (ld. 2.3.1. fejezet), belátható, hogy ha a heptapeptid gerinc egészének konformációja kedvezőtlen módon változik meg, az a hatás csökkenését vonja maga után. Ez különösen igaz a molekula jobb kéz felőli oldalát érő változások esetén (pl. a bázikus kezelés hatására keletkező C<sup>3</sup> epimerok hatásvesztése<sup>132</sup>). Ha azonban a heptapeptid rész megfelelő átalakításával annak konformációja oly módon változik, hogy a peptidváz és a VRE törzsek D-Ala-D-Lac végződésű prekursorai között kedvezőbb kölcsönhatás, ezáltal erősebb kötődés alakul ki, az VRE ellen hatékony származékokat eredményezhet. Ennek megvalósítását a Lepetit csoport a teikoplanin 1. és 3. aminosavának egyidejű lecserélésével képzelte el, tekintve, hogy az *N*-terminális aminosav önmagában nem távolítható el Edman-degradációval az F és G gyűrűt összekötő diariléter kötés megléte miatt. Az F-*O*-G gyűrű eltávolításához viszont előzetesen a 2. és 3. aminosavak közötti peptidkötés szelektív hidrolízise szükséges. Ez utóbbi átalakítást sikeresen elvégezték a

teikoplanin aglikonon (**15**) víz-etanol 65:35 arányú elegyében nagy feleslegű nátrium-bórhidrid alkalmazásával (32. ábra).<sup>133</sup> A reakció során a 2. aminosav karboxilcsoportja egyidejűleg hidroximetil csoporttá alakult. A kapott „reduktív hidrolizált” TD (**76**, RH-TD) származék sejtfall prekursorhoz való affinitásának drámai lecsökkenése érdekes módon nem vezetett az antibakteriális hatás teljes elvesztéséhez.



32. ábra. A teikoplanin aglikon peptidvázának reduktív hidrolízise

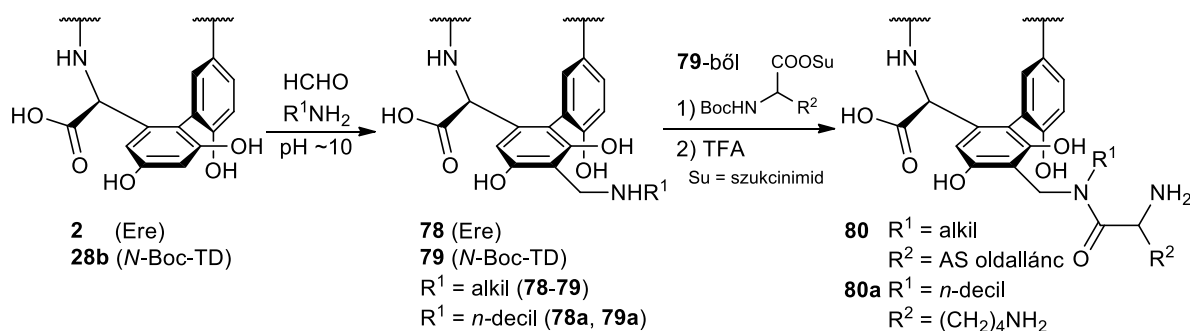
Amennyiben a reduktív hidrolízist víz-etanol 1:9 elegyben végezték, a **15** teikoplanin aglikon 1,2-peptidkötésének hasadásával keletkező hexapeptid alkohol (**77**, TDHPA) képződött nagyobb arányban a **76** mellett. A **77** TDHPA peptidvázának konformációja csaknem az eredeti **15** aglikonéval megegyezőnek adódott, különös tekintettel a 2,3-amidkötés térállására, így antibakteriális hatása nem tűnt el teljesen. Az ugyanezen 1,2-amidkötés hasadásával (Edman-lebontás) keletkező vankomicin aglikon hexapeptidben (**59**, 28. ábra) viszont a 2,3-amidkötés elfordul, így annak amid-protonja már a molekula „hátsó oldalán” helyezkedik el, ebből kifolyólag az **59** elveszíti a ligandumhoz való kötődés képességét, ezzel antibakteriális hatását.<sup>134</sup>

A 2,3-amidkötés szelektív hidrolízise után igen körülményes és hosszadalmas szintézissel (összesen 16-17 lépés) a Lepetit csoport sikeresen előállított három teikoplanin aglikon metilészter származékot, melyek 1. aminosavát D-lizinre vagy *N*-metil-D-leucinra, míg 3. aminosavát L-fenilalaninra vagy L-lizinre cserélték.<sup>135</sup> A kapott vegyületek *in vitro* hatása glikopeptid érzékeny törzsek közül egyedül a CoNS törzsek ellen bizonyult szignifikánsan jobbnak, mint az eredeti **22a** teikoplanin aglikon metilészteré, azonban az egyik származék egy rezisztens, VanA típusú *E. faecalis* törzsrre már 16 µg/ml-es koncentrációban hatásos volt (vö. **22a**: MIC > 128 µg/ml), ami bizonyította, hogy az aminosav cserével lehetséges VRE törzsek ellen az anyavegyületnél aktívabb származékokat előállítani. Sajnos a Lepetit csoport egyrészt nem közölt *in vivo* adatokat ezekről az új vegyületekről, illetve végül soha nem jelent meg olyan publikáció, amely ennek a vegyületcsoportnak a szerkezet-hatás összefüggéseit vizsgálja.



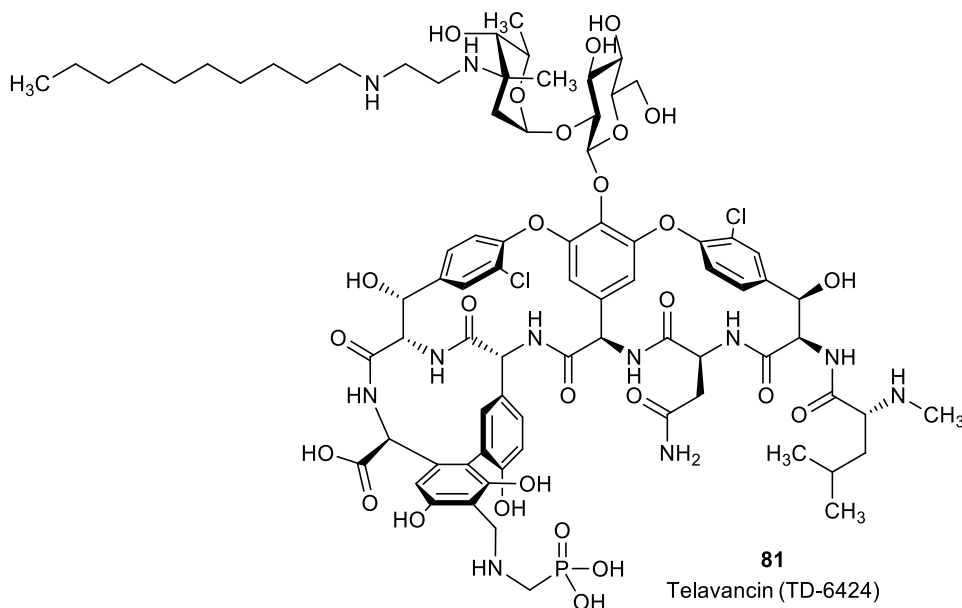
#### 2.6.2.4. A hetedik aminosav Mannich-féle aminoalkilezése és a telavancin

Az Orosz Orvostudományi Akadémia kutatói 1997-ben a glikopeptid antibiotikumoknak egy új típusú átalakítását közölték, mellyel először az eremomicin,<sup>136</sup> majd az olasz Lepetit Kutatóközponttal együttműködésben a teikoplanin aglikon származékait állították elő (**78**, **79**, 33. ábra).<sup>137</sup> A **2** és **28b** antibiotikumokat formaldehiddel és különböző aminosavakkal reagáltatva Mannich-reakció során a 7. aminosav rezorcinszerű aromás gyűrűjének aminometilezése történt meg („R pozíció”). A **2**-ből előállított leghatékonyabb vegyület a **78a** *n*-decilaminometil származék volt, a legjobb hatású teikoplanin aglikon származék pedig L-lizinnel acilezett *n*-decilaminometil csoportot tartalmazott (**80a**). A **80a** azon kívül, hogy a VanA enterococcusok ellen hatásosabbá vált (MIC = 8-16 µg/ml), az eredetileg érzékeny *Staphylococcus* törzsekre is megfelelően hatékony maradt (MIC = 0,13 µg/ml).



33. ábra. A glikopeptid antibiotikumok Mannich-aminoalkilezése

A Theravance cég által kifejlesztett második generációs lipoglikopeptid, a telavancin (**81**, 34. ábra) szintézisében kulcsfontosságú volt ennek az átalakításnak az alkalmazása.<sup>138</sup>



34. ábra. A Telavancin (**81**) szerkezete

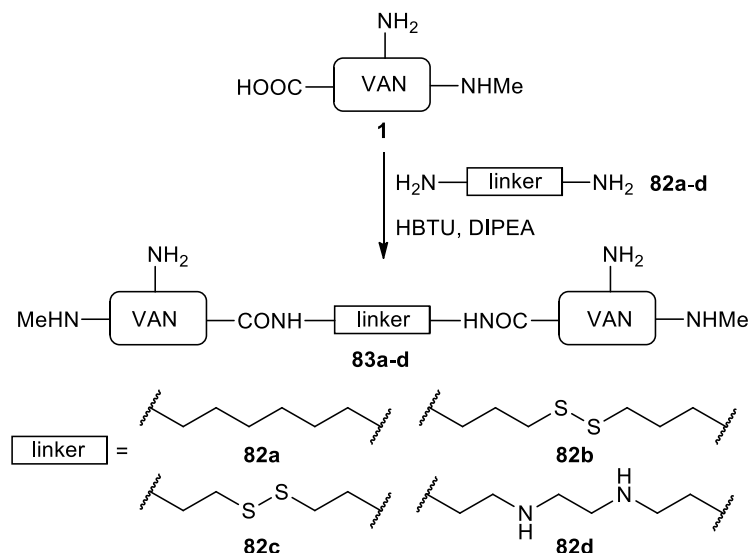
A telavancin (**81**) alapvegyülete a vankomicin *n*-decilaminoetil származéka volt, melyet a vankózamin aminocsoportjának *N*-Fmoc-*N*-*n*-decilamino-acetaldehiddel való redukzív alkilezésével, majd a Fmoc védőcsoport eltávolításával nyertek. Ez utóbbi a vankomicinnél (**1**) és a teikoplaninnál (**7**) is hatékonyabb volt a vizsgált enterococcusok ellen, köztük a rezisztens törzsekre (VanA és VanB), de a különböző staphylococcusok ellen is aktív maradt. Az ideálisabb farmakokinetika elérése – különösen a vesékben és májban való felhalmozódás csökkentése – érdekében a *C*-terminálisra amidkapcsolással és a rezorcinszerű pozícióba Mannich-reakcióval semleges, negatív, vagy pozitív töltéssel rendelkező hidrofíl szubsztituenseket kapcsoltak. A legkedvezőbb farmakokinetikával a R pozícióban foszfometilaminometil-csoportot viselő TD-6424 kódú vegyület rendelkezett, kevésbé kiemelkedő, de a vankomicinnél (**1**) vagy teikoplaninnál (**7**) így is sokkal jobb aktivitása mellett. FDA engedéllyel 2009 óta rendelkezik, indikációja a bőr- és bőrfüggelékek fertőzése, valamint 2013 óta nozokomiális és lélegeztetés asszociált pneumoniában is alkalmazható, de csak alternatív terápiais lehetőségek hiányában.

A **81** az oritavancinhoz (**18**) hasonlóan összetett hatásmechanizmusú antibiotikum. A decilaminoetil szubsztituensnek köszönhetően képes a membránt depolarizálni és permeabilizálni, mely a baktericid hatásért lehet felelős.<sup>139</sup> Ezen kívül magas intracelluláris felhalmozódás és fehérjekötődés, valamint kedvező szöveti eloszlás jellemzi, azonban a hidrofíl szubsztituens miatt kiürülése gyorsabb, így napi egyszeri adagolása szükséges.<sup>140</sup>

### 2.6.3. Dimer és hibrid glikopeptid antibiotikumok

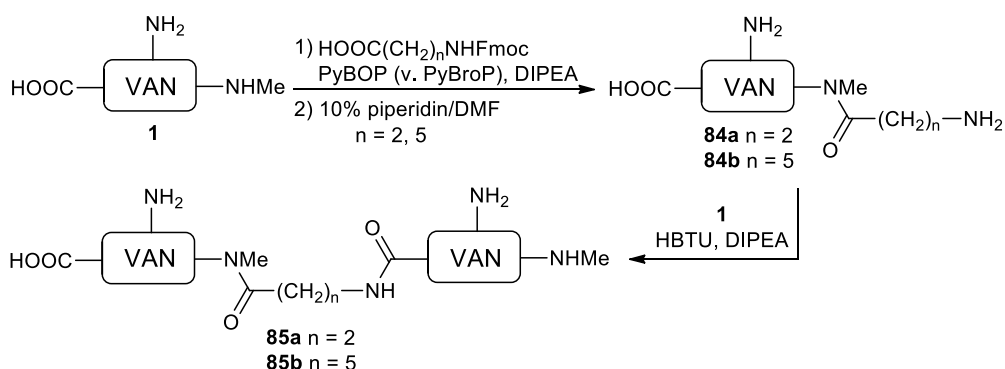
#### 2.6.3.1. Kovalens dimerek

Ahogy korábban láthattuk, a vankomicin (**1**) és hasonló glikopeptid antibiotikumok, pl. a(z) (klór)eremomicin (**2**, **3**) hatásában kulcsfontosságú a nem-kovalens dimerek kialakulása (2.3.2. fejezet), azonban **2**-vel és **3**-mal ellentétben a vankomicin (**1**) csak gyenge dimerizációs készséget mutat. Elsőként Sundram és Griffin vizsgálta, hogy milyen hatás- és affinitásbeli változást okozhat két vankomicin molekula kovalens összekapcsolása (35. ábra).<sup>141</sup> A négy vankomicin dimert (**83a-d**) a két monomer *C*-terminálisának különböző diamin (tetramin) linkerekkel (**82a-d**) való peptid kapcsolásával állították elő (ún. C-C vagy fej-fej dimerek). Vankomicin érzékeny, de különösen VRE törzsek ellen a dimerek közül három (**83a-c**) jóval hatásosabbnak adódott *in vitro* (MIC = 11-32 µg/ml), mint az **1** anyavegyület (MIC = 690 µg/ml), míg *S. aureus* törzsek ellen aktivitásuk valamivel gyengébb volt (**83a-c**: MIC = 0,48-3,2 µg/ml vs. **1**: MIC = 0,3 µg/ml). A **83d** dimer az érzékeny és rezisztens enterococcusok ellen is alacsonyabb aktivitást mutatott, mint a vankomicin (**1**). Ez magyarázható azzal, hogy a VRE ellen aktív **83a-c** dimerek modell ligandumokhoz való affinitását megvizsgálva azok a DALAA-hoz kisebb, míg a D-Lac végződésű, rezisztens kórokozók sejtfal prekursorát modellező peptidhez nagyobb affinitást mutattak az **1** vankomicinnél, míg a **83d** affinitása a D-Lac terminálisú peptidhez csak kisebb mértékben növekedett **1**-hez képest.



35. ábra. Fej-fej (C-C) vankomicin dimerek szintézise

A Williams csoport ennek analógiájára a vankomicin (**1**) *N*-terminális aminosocportjához először *N*-Fmoc védett  $\omega$ -aminosavakat kapcsolt, majd a védőcsoport eltávolításával kapott **84** aminoacil származékokat egy további vankomicin monomerrel (**1**) reagáltatta HBTU és DIPEA jelenlétében, a **85** fej-farok (C-N) vankomicin dimereket előállítva (36. ábra).<sup>142</sup>



36. ábra. Fej-farok (C-N) vankomicin dimerek előállítása

Ez a típusú elrendeződés feltehetően olyan dimer komplexek kialakulásához vezethet, melyek a sejtfa prekursorokhoz való kötődés szempontjából kedvezőbb elrendeződésűek, mint azok az asszociátumok, melyek a C-C orientációjú dimerekből képződhetnének. Ez a C-N dimerek C-C dimerekhez viszonyított jobb antibakteriális hatását eredményezhetné, aktivitási adatokat azonban nem közöltek a szerzők.

Egy harmadik lehetséges orientáció esetén a monomerek a vankózamin aminosocportján keresztül kapcsolódnak össze (ún. hát-hát, másnéven V-V dimerek). Ilyen vegyületek előállításáról először az Eli Lilly<sup>143</sup> és Abbot<sup>144</sup> kutatói számoltak be. Számos V-V dimer kitűnő hatást mutatott VSE és VRE törzsek ellen is, míg staphylococcusok ellen általában gyengébb

hatásúak voltak a vankomicinnél **(1)**.

Nicolaou és mtsai nem sokkal ezután közölték több tíz új vankomicin dimer szintézisét, melynek során a linker típusának, hosszának és a dimerek orientációjának antibakteriális aktivitásra kifejtett hatását vizsgálták.<sup>145</sup> Ún. célpont-gyorsított kombinatorikus szintézis (Target-accelerated combinatorial synthesis – TACS) segítségével VanA típusú VRE törzsek ellen hatékony dimereket (MIC akár 0,06 µg/ml) állítottak elő. A szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata alapján megállapítható, hogy a hát-hát (V-V) és fej-farok (C-N) orientációjú kovalens dimerek szintézise a fej-fej (C-C) vagy farok-farok (N-N) típusúaknál célravezetőbb. Ennek oka az lehet, hogy csak ekkor van lehetőség a nem-kovalens dimerekre jellemző hidrogénkötés hálózat kialakulására a monomerek között (ld. 2.3.2. fejezet), mely a sejttal prekursorhoz való affinitás megnövekedéséhez szükséges.

A Theravance kutatói 40 új vankomicin dimer szintézisét publikálták.<sup>146</sup> A tanulmányban szintén vizsgálták az orientációnak és a linker hosszának az antibakteriális aktivitásra gyakorolt hatását. A monomereket négy helyen kapcsolták össze a korábban már bemutatott módszerekkel: redukív alkilezéssel (*N*-terminális és vankózamin), amidképzéssel (*C*-terminális), illetve a 7. aminosav rezorcinszerű részén keresztül Mannich aminoalkilezéssel, valamennyi lehetséges variációban (10 db orientáció). A nem-kovalens dimerek szerkezete alapján megállapították minden orientáció esetén azt a minimális linker hosszt (11, 19, 27 vagy 43 szénatom hosszúság), mely nem zavarja az összekapcsolt monomerek ligandum kötését. A szerkezet-hatás összefüggések felderítése érdekében azonban mind a négyféle hosszúságú linkert felhasználták a 10 lehetséges dimer variáns előállítására. Az VRE törzsek elleni aktivitás szempontjából optimális linker hossz nagyban függött az orientációtól. A legjobb VRE ellenes hatásúak a legrövidebb linkerrel összekapcsolt dimerek voltak, a leghosszabb linkert tartalmazók pedig minden esetben a leggyengébb hatásúnak bizonyultak.

Sztaricskai és mtsai *N-N* típusú glikopeptid dimer előállítása céljából az eremomicint **(2)** difenilmetán 4,4'-diizocianát linkerrel reagáltatták, melynek eredményeképp egy különleges szerkezetű, ciklikus kovalens dimerhez jutottak.<sup>147</sup> Az egyik linker a két monomer *N*-terminálisát, míg a másik a két diszacharid egység aminocsoportját kapcsolta össze. A dimer gyakorlatilag nem rendelkezett antibakteriális hatással.

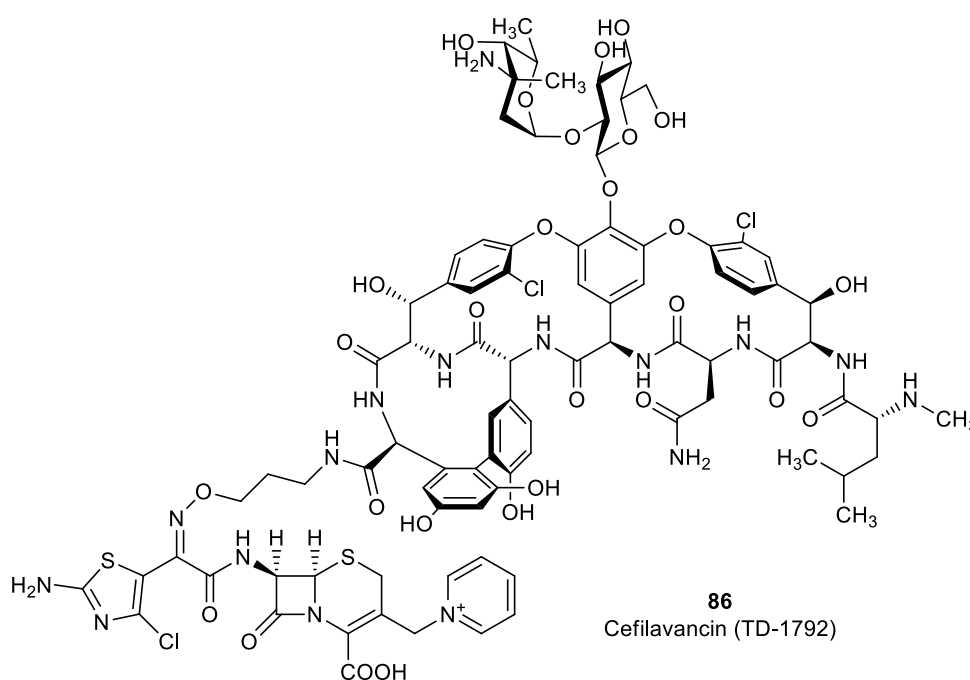
### **2.6.3.2. Hibrid glikopeptid antibiotikumok**

Sun és mtsai *O*-alkilezéssel olyan vankomicin származékot állítottak elő, melyen a diszacharid részt egy bizonyítottan transzglykoziláz inhibitor moenomycin analóghoz hasonló vegyülettel helyettesítették.<sup>148</sup> Az új glikopeptid származék a VanB típusú *E. faecalis* törzs ellen jóval hatékonyabb volt (MIC = 1,0 µg/ml), mint az oritavancinnal **(18)** analóg szerkezetű vankomicin klórfenilbenzil származék (MIC = 16 µg/ml). A hibrid antibiotikum a

klórfenilbenzil-vankomicinre érzékeny baktériumok ellen valamivel alacsonyabb, de így is kiváló aktivitást mutatott (MIC = 0,1-0,2 µg/ml).

Long és mtsai (Theravance) egy 3. generációs cefalosporin analóg vankomicinhez való hozzákapcsolását közölték.<sup>149</sup> A cefem váz a C-3-helyzetében egy egyedi, 4-(etilaminometil)-piridínium oldalláncot tartalmazott, melynek szekunder aminocsoportját és a vankomicin vankózaminjának aminocsoportját kötötték össze különböző dikarbonsav linkerekkel. Sikerült előállítaniuk olyan hibrideket, melyek VanA típusú *E. faecalis* és VISA törzsek ellen is jó aktivitást mutattak, de a vankomicin érzékeny törzsek esetén is felülmúlták a vankomicint (**1**), illetve a fentebb említett cefalosporin származékot, a vizsgált VanA *E. faecium* törzs azonban továbbra is rezisztens volt a heterodimerekre.

A következőkben megvizsgálták, miként befolyásolja az aktivitást az, hogy mely pontokon keresztül kapcsolódik egymáshoz a két antibiotikum.<sup>150</sup> A legjobb aktivitású vegyületeket, melyek alacsony gátló koncentrációkat (MIC ≤ 0,05-1,56 µg/ml) és gyors baktericid hatást mutattak a vizsgált Gram-pozitív baktériumok ellen (kiv. VanA *E. faecium*) a cefalosporin oximéter részének a vankózaminnal vagy a C-terminállal való összekapcsolásával kapták. Egy ilyen utóbbi vegyület Cefilavancin (**86**, TD-1792, 37. ábra) néven jelenleg klinikai fázis III vizsgálatokban vesz részt.



37. ábra. A Cefilavancin (86) szerkezete

A vankomicint (**1**) a nizin antimikrobiális peptid *N*-terminális, 12 aminosavból álló fragmentumával konjugálva Arnusch és mtsai VRE törzsek ellen hatékony peptidszármazékok előállítását közölték.<sup>151</sup> A nizin *N*-terminális részével az **1** vankomicinhez hasonlóan a sejtfalszintézis lipid II köztitermékéhez kapcsolódik, azonban annak pirofoszfát részéhez. Az

előállított három hibrid közül egy jelentős aktivitást mutatott a vizsgált VRE törzs ellen (MIC = 8,0 µg/ml), sőt a Gram-negatív *Klebsiella pneumoniae* és különösen a *Moraxella catarrhalis* ellen is mérhető hatása volt (MIC = 16 µg/ml mindkét törzsre). Ez utóbbi vegyület kb. 40-szer volt aktívabb, mint az azt alkotó két peptid külön-külön.

## 2.7. Célkitűzések

Doktori munkám célja egyrészt a teikoplanin kémiai módosítása volt új, az eddig ismert származékoknál jobb antibakteriális aktivitású vegyületek nyerése érdekében. A szintézisek tervezésekor különös hangsúlyt fektettem a glikopeptid rezisztens Gram-pozitív kórokozók (VRE) elleni hatás elérésére. Ehhez elsősorban az aglikon rész funkciós csoportjait, így az *N*-terminális aminocsoportot vagy a *C*-terminális karboxilcsoportot szerettem volna átalakítani. A feladat elvégzéséhez a szakirodalomban megtalálható módosítások mellett a teikoplaninon eddig még meg nem valósított kémiai reakciókat kívántam alkalmazni.

Ehhez kapcsolódóan célom volt egy új, egyszerű, költséghatékony és jó hozamú eljárás kidolgozása a TC (teikoplanin A<sub>3</sub>-2, **14**) pszeudoaglikon előállítására, mely tanszékünkön a glikopeptid származékok szintézisében a leggyakrabban használt alapvegyület.

Egy korábbi tanszéki kutatást<sup>90</sup> folytatva a **71** *N*-terminális TC triazolszármazékok további analógjait kívántam előállítani, majd – amennyiben lehetséges – a kapott származékok *C*-terminálisának átalakításával szerettem volna a vegyületek antibakteriális hatékonyságát tovább növelni.

A glikopeptid antibiotikumok bázikus, pozitív töltésű *N*-terminálisának fontos szerepet tulajdonítanak a ligandumkötés szempontjából.<sup>42</sup> Ennek alapján olyan teikoplanin származékokat kívántunk előállítani, melyeknél az *N*-terminális bázikusságát az aminocsoport helyett guanidino csoport biztosítja.

Irodalmi előzmények alapján<sup>152</sup> célul tűztem ki olyan, a polimixinek szerkezetét idéző, aminoetilezett glikopeptid származék előállítását, mely Gram-negatív baktériumok ellen lehet hatásos. Az átalakítást az **59** vankomicin aglikon hexapeptidből (VAHP) kiindulva szerettem volna megvalósítani.

Az irodalomban nagy számban fellelhető kovalens vankomicin dimerekhez (2.6.3.1. fejezet) hasonló kovalens teikoplanin dimerek szintézisét és antibakteriális vizsgálatát is célul tűztük ki.

Az antibakteriális felhasználásra szánt teikoplanin származékok tervezésekor fontosnak tartottam, hogy az előállított vegyületek kulcsfontosságú fiziko-kémiai paraméterei legalább esetenként hasonlóak legyenek az irodalomból ismert, bizonyítottan jó *in vivo* hatékonyságú származékok (pl. Mideplanin,<sup>111</sup> **33b**-A<sub>2</sub>-2) megfelelő jellemzőihez. Ehhez a ChemAxon MarvinSketch<sup>®</sup> szoftvere nyújtott segítséget, melynek pluginjei kitűnően alkalmasak peptidek logD értékeinek és pH-függő nettó töltésének, így izoelektromos pontjának (pI) összehasonlítására és jóslására.

A TC (**14**) *N*-terminális aminocsoportjának szisztematikus átalakításait elvégezve célom volt influenzavírusok ellen hatásos glikopeptid származékok előállítása, illetve szerkezet-hatás összefüggések felderítése. Ehhez kapcsolódóan szerettem volna baktériumok ellen lehetőleg hatástalan, szelektív vírusellenes származékokat is előállítani, melyhez kiindulási vegyületként a vankomicin aglikon hexapeptidet (**59**, VAHP) kívántam felhasználni.

### 3. Saját eredmények

#### 3.1. Új módszer a teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) előállítására

Fentebb láthattuk, hogy a tanszékünkön készült legjobb antibakteriális hatású vegyületek leggyakrabban a teikoplanin pszeudoaglikon (TC, **14**) származékai voltak (**71**, **73**, 30. ábra; **74-75**, 31. ábra), így kritikusnak tekinthető ennek az alapvegyületnek a jó hozammal való előállítása. Bár a vízmentes hidrogén-fluoriddal végzett deglikozilezéshez<sup>89</sup> szükséges speciális, zárt rendszerű teflon berendezés megtalálható az ELTE Szerves Kémiai Tanszékének Peptidkémiai Kutatócsoportjánál, a HF körülményes beszerezhetősége miatt másik módszert kellett találni a **14** előállítására. A Lepetit csoport legkézenfekvőbb irodalmi eljárását követve (1 M HCl, 80°C, 16. ábra, *iii* körülmények), bár hosszabb reakcióidő volt szükséges, de az irodalmihoz hasonló, ~40% hozammal sikerült izolálnom a **14**-et. Néhány kísérletet követően (sav koncentrációja, hőmérséklet, reakcióidő változtatása) a teikoplanin (**7**) szobahőmérsékleten történő, tömény sósavas kezelésével próbálkoztam, először 12 órás reakcióidővel. Ekkor VRK alapján már kb. 20-30% melléktermék is keletkezett, mely a tömegspektrumából és a kromatográfiás viselkedéséből ítélve a 6,7-amidkötés hidrolízisével kialakuló vegyület volt.<sup>153</sup> Az optimális időtartam, mely esetén a **7** maximális konverziója mellett minimális volt a 6,7-amidkötés hidrolízise, végül 4-4,5 órának adódott. Ezután a reakcióelegy egyszerű semlegesítését követően a termék (**14**) kiszűrhető volt. Oszlopkromatográfiás tisztítás után a **14** izolált hozama a HF-os deglikozilezéssel összevethető, kb. 75%, azonban az új módszer annál jóval költséghatékonyabb és könnyebben kivitelezhető. Az eljárás valójában nem teljesen példátlan a glikopeptid antibiotikumok irodalmában, hiszen az orosz Gause kutatóintézet egyik közleménye szerint az eremomicin aglikon előállításához az eremomicint (**2**) szobahőmérsékleten tömény sósavval kezelték 4 órán át, majd az aglikont szulfonsavas kationcserélő gyanta segítségével izolálták.<sup>154</sup>

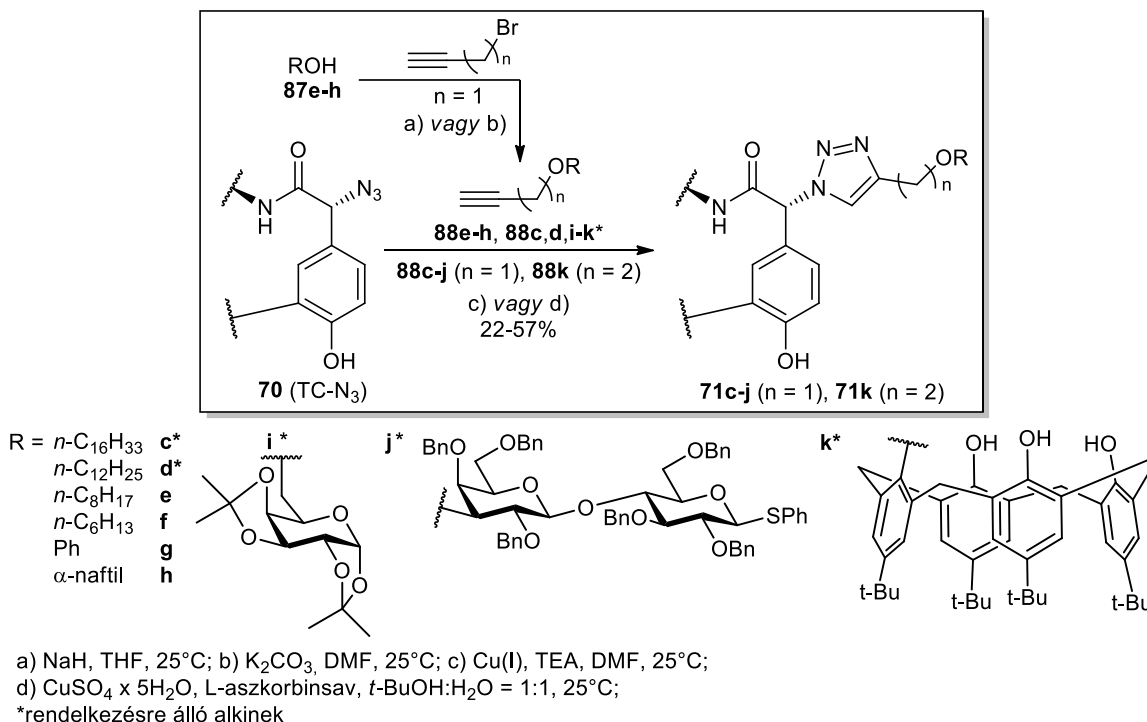
#### 3.2. A TC további N-terminális 1,2,3-triazol származékainak előállítása

Az irodalmi áttekintésből látható, hogy a glikopeptid antibiotikumok homológ sorba tartozó lipofil csoportokkal való derivatizálása során mindig található egy olyan optimális lánchossz, mely a legjobb antibakteriális hatást eredményezi. Ez gyakran 8-10 metilén csoportnak felel meg (pl. vankomicin acilezése, 2.6.1.2.1. fejezet; Mannich-aminoalkilezés, 2.6.2.4. fejezet). A kapcsolat típusától függően a hidrofób szubsztituensnek viszont lehet olyan szerkezeti eleme, melyről nehéz megállapítani, hogy mennyiben járul hozzá a lipofil rész ideális hosszához/méretéhez.

A 30. ábrán (2.6.2.2.6. fejezet) bemutatott **71a** (*n*-decil) és **71b** (bifenil) TC triazolszármazékok bár kiváló *in vitro* antibakteriális aktivitást mutattak, szeretttük volna megvizsgálni, hogy van-e lehetőség a hatás további növelésére a lipofil rész hosszának változtatásával. További kérdés volt, hogy az új módosulatok valamelyike mutat-e antivirális



aktivitást. A **71a** *n*-decil származék analógjaiként click reakcióval nyertem a **71c** *n*-hexadecil-, **71d** *n*-dodecil- és **71e** *n*-oktil variánst, valamint a **71f** *n*-hexil analóg is előállításra került kutatócsoportunkban (38. ábra).<sup>155</sup> A **71b** bifenil-csoportot tartalmazó vegyület változataként a **71g** fenil- és a **71h**  $\alpha$ -naftil-származékot állítottam elő. A két lipohidofil szubsztituenst tartalmazó vegyület (**71i,j**) szintéziséhez 1,2:3,4-di-*O*-izopropilidén-6-*O*-propargil- $\alpha$ -D-galaktopiranozt (**88i**), és egy nagy térkitöltésű, per-*O*-benzilezett feniltio 3'-*O*-propargil- $\beta$ -D-laktozidot (**88j**) használtam fel. Végezetül a **88k** kalix[4]arén származékot is sikeresen hozzákapcsoltuk az **70** azido TC-hez.



38. ábra. A TC további, 1,2,3-triazol származékainak (**71c-k**) szintézise  
(a **71a,b** vegyületeket ld. a 30. ábrán)

Mivel korábban részletesebb vizsgálatok a **71a** *n*-decil származékkal készültek, az új analógok komparatív antibakteriális vizsgálatához a **71a** újbóli előállítását is elvégeztük. Az antibakteriális tesztek során standard Gram-pozitív panelen 8 baktériumtörzs ellen vizsgáltattuk a vegyületeket (1. táblázat). Az alifás oldalláncokat tartalmazó **71a,c-f** analógok közül a leghatásosabb staphylococcusok és enterococcusok ellen a **71e** *n*-oktil-származék volt, felülmúlva a **71a** *n*-decil-származék hatását a VanA *E. faecalis* esetében is. A **71f** *n*-hexil analóg is kiváló gátló koncentrációkat mutatott, azonban kevésbé volt baktericid. A **71d** *n*-dodecil-származék aktivitása már alacsonyabb volt, a **71c** *n*-hexadecil származék pedig egészen hatástalannak bizonyult az enterococcusok ellen. A **71g** fenil- és **71h**  $\alpha$ -naftil-analógok hatása különösen biztatónak adódott, a **71h** erősebben baktericid volt a **71g**-nél. A galaktózsármazékot tartalmazó **71i** vegyület staphylococcusok ellen mutatott kiváló hatást, míg a nagy térkitöltésű

szubsztituenseket viselő analógok (**71j,k**) inaktívak voltak, feltehetőleg amiatt, hogy a ligandum kötősebhez való hozzáférése sztérikusan gátolttá vált.

**1. táblázat. A 71a,c-k TC triazolszármazékok MIC (felső) MBC (alsó) értékei µg/ml-ben kifejezve**

	TEI	TC	71c (C <sub>16</sub> )	71d (C <sub>12</sub> )	71a (C <sub>10</sub> )	71e (C <sub>8</sub> )	71f (C <sub>6</sub> )	71g (Ph)	71h (Naft)	71i (Gal)	71j (Lac)	71k (Cx)
<i>Bacillus subtilis</i>	0,5	2,0	16	2,0	2,0	0,5	0,5	0,5	1,0	2,0	128	128
ATCC 6633	16	16	128	8,0	16	4,0	16	4,0	8,0	16	256	256
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	2,0	4,0	4,0	2,0	0,5	0,16	0,5	0,5	0,5	32	32
MSSA ATCC 29213	2,0	32	32	32	8,0	4,0	4,0	4,0	2,0	2,0	128	256
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	1,0	4,0	2,0	2,0	0,5	0,16	0,5	0,5	0,5	32	16
MRSA ATCC 33591	2,0	16	32	32	8,0	4,0	4,0	4,0	2,0	1,25	256	128
<i>Staphylococcus</i>	2,0	2,0	8,0	0,5	2,0	0,5	0,16	0,5	0,5	0,16	32	32
<i>epidermidis</i> ATCC 35984	32	32	32	8,0	16	8,0	2,0	4,0	1,25	0,63	256	256
<i>Staphylococcus</i>	16	4,0	4,0	0,5	4,0	0,5	0,16	0,5	0,5	0,32	32	16
<i>epidermidis mecA</i>	32	32	32	2,0	16	4,0	2,0	4,0	1,25	0,63	256	64
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,0	1,0	64	2,0	4,0	1,0	1,0	0,5	1,0	4,0	128	32
ATCC 29212 (VSE)	64	32	256	32	16	8,0	64	4,0	8,0	32	256	256
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,0	2,0	64	4,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	4,0	128	64
ATCC 51299 vanB	256	32	256	16	8,0	8,0	64	8,0	4,0	32	256	256
<i>Enterococcus faecalis</i>	256	256	256	4,0	4,0	1,0	1,0	1,0	2,0	4,0	256	256
15376* vanA	256	256	256	32	16	8,0	128	8,0	4,0	32	256	256

TEI = teikoplanin (**7**), TC = teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (**14**), \*klinikai törzs

A Cseh Tudományos Akadémia kutatói is vizsgálták a **71a** *n*-decil és **71g** fenil analógokat száznál több *Staphylococcus* és *Enterococcus* törzsön vankomicinnel (**1**), teikoplaninnal (**7**), dalbavancinnal (**39**) és oritavancinnal (**18**) mint standardekkel összehasonlítva.<sup>156</sup> A két triazol származék közül a **71g** bizonyult aktívabbnak, felülmúlva a 2. generációs dalbavancint (**39**) is. A legaktívabbnak azonban továbbra is a **18** oritavancin bizonyult, mely a **71g**-nél 2-4-szer kisebb gátló koncentrációkat mutatott.

Az utóbbi évek során előállított és a standard panelen található baktériumtörzsek (1. táblázat) ellen legjobban szereplő vegyületeket később lehetőségünk nyílt *in vitro* vizsgálatnak alávetni 44 db VRE klinikai izolátumon (Dr. Ostorházi Eszter, Semmelweis Egyetem). A rezisztens gyűjteményen tesztelve a leghatásosabbnak – a standard panelen kapott eredményekhez hasonlóan – az  $\alpha$ -naftiloximetil csoporttal szubsztituált **71h** triazol származék bizonyult<sup>157</sup> (ezt követte a cseh kutatócsoport által is vizsgált **71g** fenil analóg). A **71h** a 8 db *vanB* gént hordozó törzs mindegyike ellen kitűnő aktivitással bírt (MIC  $\leq$  1,25 µg/ml). Meglehetősen érdekes azonban a *vanA* gént hordozó 33 törzs ellen tapasztalt aktivitás, ugyanis ezek közül 10 esetében az előzőkhöz hasonlóan jó MIC értékeket kaptunk ( $\leq$  1,25 µg/ml), a többi törzs viszont teljesen rezisztensnek mutatkozott a **71h**-ra. A *vanA* és *vanB* gént is hordozók (3 törzs) közül egy mérsékelt, egy pedig teljes rezisztenciát mutatott.

### 3.3. A teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) influenzavírus ellenes származékainak szintézise

#### 3.3.1. N-terminális 1,2,3-triazol származékok

Az előző fejezetben ismertetett **71a,c-k** triazol származékok (38. ábra) influenzavírusok elleni aktivitását és citotoxicitását vizsgálva (2. táblázat) nyilvánvalóvá vált, hogy azokat a szubsztituensek hidrofil/lipofil karaktere erősen befolyásolja.<sup>155</sup>

2. táblázat. A TC triazol származékainak (71, 93) influenza A és B törzsek elleni *in vitro* aktivitása és citotoxicitása MDCK sejtekben, µM-ban kifejezve

Vegyület	Citotoxicitás (MDCK sejtek)		EC <sub>50</sub>							
	CC <sub>50</sub>	MCC	A/H1N1 (A/PR/8)		A/H1N1 (A/Virginia/ATCC 3/2009)		A/H3N2 (A/HK/7/87)		B (A/PR/8)	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
<b>71c (C<sub>16</sub>)</b>	7,6	≥4,0	1,6	1,8	1,8	1,8	≤8,9	≤1,6	1,8	1,3
<b>71d (C<sub>12</sub>)</b>	2,3	9,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>71a (C<sub>10</sub>)</b>	3,7	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>71e (C<sub>8</sub>)</b>	13	≥4,0	>100	2,2	1,8	1,9	2,1	1,5	1,8	1,9
<b>71f (C<sub>6</sub>)</b>	53	≥20	>100	>100	>100	>100	15	13	17	11
<b>71g (Ph)</b>	41	≥20	>100	>100	>100	>100	11	11	>100	>100
<b>71h (Naft)</b>	47	20	11	11	11	4,4	15	8	15	6,6
<b>71i (Gal)</b>	>100	≥100	52	47	45	43	39	24	39	29
<b>71j (Lac)</b>	>100	≥20	>100	>100	8,9	7,3	8,9	20	6,6	4,0
<b>71k (Cx)</b>	≥58	≥20	>100	43	8,9	6,7	>100	5,2	>100	5,7
<b>93a (C<sub>10</sub>)</b>	≥82	≥20	1,6	1,5	1,8	1,8	1,6	1,3	>100	<0,80
<b>93e (C<sub>8</sub>)</b>	19	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>93f (C<sub>6</sub>)</b>	51	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>93l (C<sub>4</sub>)</b>	>100	100	>100	51	>100	47	>100	31	>100	28
Zanamivir	>100	>100	0,041	0,19	1,9	30	20	3,2	0,0079	0,0062
Ribavirin	>100	>100	8,4	9,1	10	8,5	13	5,9	2,3	2,2
Amantadin	>500	>500	>500	>500	>500	>500	11	1,9	>500	>500
Rimantadin	>500	>500	>500	>500	>500	>500	0,20	0,17	>500	>500

CC<sub>50</sub>: 50% citotoxikus koncentráció, melynek meghatározása a sejtek életképességének mérésével történik a kolorimetriás formazán alapú MTS assay alkalmazásával.

MCC: Minimális citotoxikus koncentráció: a vegyületnek az a minimális koncentrációja, amely a normális sejtmorfológia mikroszkóppal észlelhető változását okozza.

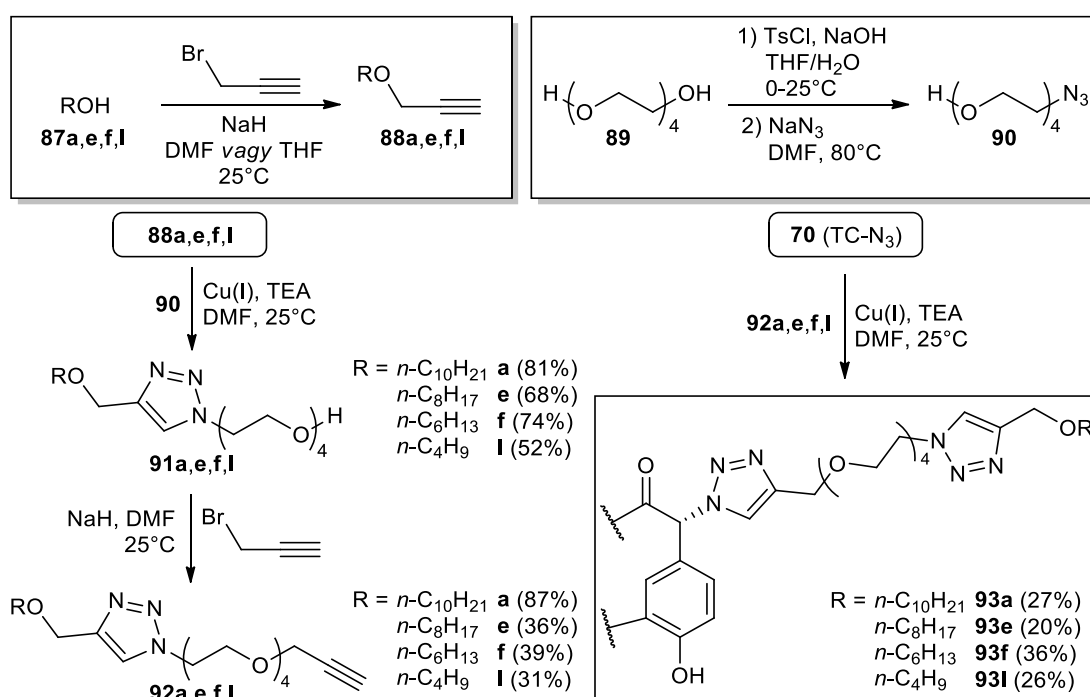
EC<sub>50</sub>: 50% hatásos koncentráció, vagy az a koncentráció, mely a vírus-indukálta citopátiás hatást (CPE) 50%-ban gátolja, meghatározása szemmel, vagy a sejtek életképességének mérésével történik a formazán alapú MTS assay alkalmazásával.

A **71c** *n*-hexadecil származék igen magas aktivitása mellett a hatásosnál 2-3-szor nagyobb koncentrációban már toxikus volt az MDCK sejtekre. Érdekes módon a **71d** *n*-dodecil és **71a** *n*-decil származékok inaktívak voltak és szintén kifejezetten toxikusak, míg a **71e** *n*-oktil valamivel kevésbé toxikusnak, de ismét magas aktivitásúnak mutatkozott. A **71g** fenil-, **71h** naftil- és **71k** kalixarén analógok közepes aktivitást és toxicitást mutattak függetlenül az aromás

szubsztituensek térkitöltéstől, míg a szénhidrát származékokkal szubsztituált **71i** és **71j** alig/egyáltalán nem volt toxikus. A védett galaktózt tartalmazó **71i** csaknem inaktív volt, azonban a perbenzilezett laktózszármazékkal összekapcsolt **71j** két influenza A, illetve a vizsgált influenza B törzs esetében is hatékonyan gátolta a fertőzést *in vitro*. Az adatokból jól látható, hogy a citotoxikus hatás a lipofil oldalláncok hosszával arányosan nő, ami a citoplazma membrán egyre kifejezettebb károsításának eredménye lehet.

Korábban, diplomamunkám során az antivirálisan inaktív és toxikus **71a** *n*-decil triazol származéknak (30. ábra) egy olyan módosulatát is előállítottam, melyben a lipofil rész és a peptidváz között egy tetraetilén glikol (TEG) linker található (**93a**, 39. ábra). A **93a** rendkívül jó aktivitást mutatott influenzavírusok ellen, ráadásul sokkal kevésbé volt toxikus az MDCK sejtekre, mint a TEG linkert nem tartalmazó **71a** analóg. Ez vélhetően annak a következménye, hogy a TEG tompítja az aglikon és az oldallánc közötti éles polaritásbeli változást, így a molekula detergens hatása mérséklődik.

A toxicitás (detergens hatás) további csökkentésének céljából rövidebb alkil oldalláncot (*n*-oktil, *n*-hexil, *n*-butil) tartalmazó **93a** analógokat állítottam elő (39. ábra).<sup>158</sup> A **87a,e,f,l** alifás alkoholokat propargil bromiddal *O*-alkilezve előállítottam a **93** triazolok szintéziséhez szükséges **88a** *n*-decil, **88e** *n*-oktil-, **88f** *n*-hexil- és **88l** *n*-butil propargil étereket. A tetraetilénglikol (TEG, **89**) mono-tozilezését követően nukleofil szubsztitúcióval nyertem a TEG mono-azido származékát (**90**)<sup>159</sup>, melyet CuAAC reakcióval a **88** propargil éterekkel összekapcsoltam. A kapott **91** alkoholokat ismét propargil-bromiddal reagáltattam, és az így kapott **92** alkineket a **70**-hez (TC-N<sub>3</sub>) kapcsolva a **93** triazolokhoz jutottam.



39. ábra. Tetraetilénglikol linkert tartalmazó TC triazolszármazékok (**93**) szintézise

Az újonnan előállított, rövidebb oldalláncokat tartalmazó **93e,f,l** antibiotikumok toxicitása valóban csökkent, azonban sajnos egyúttal az influenzavírus ellenes aktivitásuk is megszűnt (2. táblázat). *Staphylococcus* törzsek elleni hatásuk nagyrészt megegyezett a **93a** *n*-decil származékéval, azonban enterococcusok ellen a **93l** *n*-butil analóg már teljesen hatástalannak bizonyult (3. táblázat).

**3. táblázat. TEG linkert tartalmazó TC triazolszármazékok (93) MIC értékei (µg/ml)**

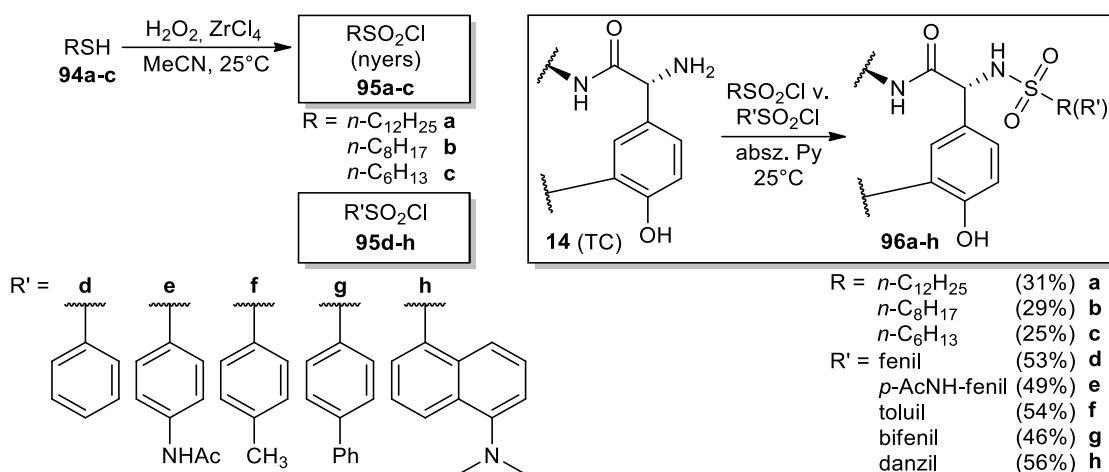
	TEI	TC	93a (C <sub>10</sub> )	93e (C <sub>8</sub> )	93f (C <sub>6</sub> )	93l (C <sub>4</sub> )
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5	2,0	0,5	2,0	4,0	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5	2,0	1,0	0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	2,0	2,0	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> mecA	16	4,0	0,5	0,5	2,0	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 (VSE)	2,0	1,0	4,0	8,0	2,0	32
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 vanB	4,0	2,0	4,0	32	4,0	32
<i>Enterococcus faecalis</i> 15376* vanA	256	256	4,0	8,0	8,0	256

TEI = teikoplanin (**7**), TC = teikoplanin A<sub>3-2</sub> (**14**), \*klinikai törzs

### 3.3.2. N-terminális szulfonamid származékok

A szulfonamid funkció egyszerűen kiépíthető, kiemelkedő stabilitású farmakofor csoport. Ennek ellenére az irodalomban nem volt példa a glikopeptid antibiotikumok *N*-terminálisának szulfonamid csoporttá alakítására, így kézenfekvő volt ilyen típusú származékokat előállítani, majd megvizsgálni antibakteriális és antivirális hatásukat.

A TC szulfonamidok (**96a-h**, 40. ábra) előállításához különböző, lipofil csoportot tartalmazó szulfonil-kloridokat (**95a-h**) használtam. A **95a** *n*-dodekán-, **95b** *n*-oktán- és **95c** *n*-hexánszulfonil-kloridokat irodalmi eljárás szerint, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és ZrCl<sub>4</sub> felhasználásával a megfelelő tiolokból (**94a-c**) állítottam elő.<sup>160</sup> A **95a-c** alkánszulfonil-kloridokat a nehézkes izolálásuk miatt nyerstermék formájában alkalmaztam, ezért a **96a-c** antibiotikumok csak alacsonyabb kitermeléssel voltak kinyerhetők. Az aromás szulfonil-kloridok többsége kereskedelmi forgalomban kapható, így a benzol- (**95d**), *p*-acetamido-benzol- (**95e**), *p*-toluol- (**95f**), bifenil- (**95g**) és danzilszulfonil-klorid (**95h**) a rendelkezésemre állt. A **14** TC pseudoaglikont száraz piridinben oldva, majd a megfelelő **95** szulfonil-kloridot hozzáadva a **96** szulfonamidok képződése néhány óra alatt lejátszódott. Ezt követően a termékeket közepes (**96d-h**), illetve alacsony (**96a-c**) hozamokkal izoláltam.<sup>158</sup>



40. ábra. TC szulfonamid (96) származékok szintézise

4. táblázat. A TC szulfonamid (96) származékok *in vitro* MIC (felső) és MBC (alsó) értékei (µg/ml)

	TEI	TC	VAN	96a (C <sub>12</sub> )	96b (C <sub>8</sub> )	96c (C <sub>6</sub> )	96d (Ph)	96e (AcNH- Ph)	96f (toluil)	96g (bifenil)	96h (danzil)
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5 16	2,0 16	0,5 na.	0,5 2,0	2,0 na.	1,0 4,0	2,0 8,0	2,0 8,0	4,0 na.	0,5 2,0	1,0 2,0
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5 2,0	2,0 32	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 4,0	1,0 4,0	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 2,0
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5 2,0	1,0 16	0,5 na.	0,5 2,0	2,0 na.	0,5 2,0	0,5 4,0	1,0 4,0	2,0 na.	0,5 2,0	0,5 2,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	2,0 32	2,0 32	2,0 na.	0,5 2,0	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 4,0	1,0 4,0	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 2,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> mecA	16 32	4,0 32	4,0 na.	0,5 2,0	2,0 na.	0,5 1,0	2,0 8,0	2,0 8,0	0,5 na.	0,5 2,0	0,5 2,0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2,0 64	1,0 32	1,0 na.	2,0 64	1,0 na.	4,0 256	8,0 256	8,0 256	1,0 na.	1,0 128	1,0 256
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 VanB	4,0 256	2,0 32	128 na.	2,0 128	2,0 na.	8,0 256	32 256	32 256	1,0 na.	1,0 128	1,0 128
<i>Enterococcus faecalis</i> 15376* VanA	256 256	256 256	256 na.	2,0 256	4,0 na.	8,0 256	16 256	16 256	4,0 na.	2,0 256	2,0 256

TEI = teikoplanin (7), TC = teikoplanin A<sub>3-2</sub> (14), VAN = vankomicin (1), \*klinikai törzs, na. = nincs adat

A lipofil **96** TC szulfonamid származékok *in vitro* antibakteriális hatása a legtöbb esetben felülmúlta a teikoplaninét (7) vagy a TC pszeudoaglikonét (14), azonban egyik sem bizonyult annyira hatásosnak, mint pl. a **71h** α-naftil csoportot tartalmazó triazol származék (2. táblázat). Bár a *Staphylococcus* törzsek ellen hasonlóan aktívak voltak (MIC = 0,5-2,0 µg/ml), emellett baktericid hatást is mutattak, az *E. faecalis* törzsekre a nyolcból csak öt szulfonamid származék (**96a,b,f-h**) volt többé-kevésbé hatékony, és cid hatással e baktériumok ellen már nem rendelkeztek.

Több szulfonamidnak is (**96a-c,g,h**) kifejezetten jó influenzavírus ellenes hatása volt, habár némelyikük meglehetősen citotoxikusnak bizonyult. Az 5. táblázatban jól megfigyelhető, hogy az alkánszulfonil oldalláncok hosszának növekedésével a vegyületek aktivitása egyre

magasabb, azonban citotoxicitásuk is egyre kifejezettebb. A legígéretesebb vegyület a **96c** hexánszulfonil származék volt, mivel a mérsékelt citotoxicitás mellett még viszonylag alacsony koncentrációban is gátolta a vírusfertőzést.

**5. táblázat. A TC szulfonamid (96) származékok influenza A és B törzsek elleni *in vitro* aktivitása és citotoxicitása MDCK sejtekben,  $\mu\text{M}$ -ban kifejezve**

Vegyület	Citotoxicitás (MDCK sejtek)		EC <sub>50</sub>							
	CC <sub>50</sub>	MCC	A/H1N1 (A/PR/8)		A/H1N1 (A/Virginia/ATCC3/2009)		A/H3N2 (A/HK/7/87)		B (B/Ned/537/05)	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
<b>96a (C<sub>12</sub>)</b>	4,5	4,0	0,4	0,8	>100	1,6	<0,8	<0,8	<0,8	<0,8
<b>96b (C<sub>8</sub>)</b>	14	20	1,9	2,5	>100	>100	2,0	2,4	4,0	>100
<b>96c (C<sub>6</sub>)</b>	54	100	8,6	9,6	8,9	9,1	8,3	8,9	8,9	10,3
<b>96d (Ph)</b>	>100	100	16	27	46	52	25	23	51	21
<b>96e (AcNH-Ph)</b>	60	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	47
<b>96f (toluil)</b>	>100	100	9	11	30	32	41	19	11	12
<b>96g (bifenil)</b>	15	11	1,8	1,7	2,0	2,0	1,5	1,6	1,8	2,4
<b>96h (danzil)</b>	52	20	4,9	7,0	6,3	5,9	8,3	2,3	6,7	5,3
Zanamivir	>100	>100	0,041	0,19	1,9	30	20	3,2	0,0079	0,0062
Ribavirin	>100	>100	8,4	9,1	10	8,5	13	5,9	2,3	2,2
Amantadin	>500	>500	>500	>500	>500	>500	11	1,9	>500	>500
Rimantadin	>500	>500	>500	>500	>500	>500	0,20	0,17	>500	>500

**CC<sub>50</sub>**: 50% citotoxikus koncentráció, melynek meghatározása a sejtek életképességének mérésével történik a kolorimetriás formazán alapú **MTS** assay alkalmazásával.

**MCC**: Minimális citotoxikus koncentráció: a vegyületnek az a minimális koncentrációja, amely a normális sejt-morfológia mikroszkóppal észlelhető változást okozza.

**EC<sub>50</sub>**: 50% hatásos koncentráció, vagy az a koncentráció, mely a vírus-indukálta citopátiás hatást (**CPE**) 50%-ban gátolja, meghatározása szemmel, vagy a sejtek életképességének mérésével történik a formazán alapú **MTS** assay alkalmazásával.

A TC szulfonamid származékok némelyike (**96a,b,f-h**) Humán koronavírus 229E ellen is kitűnő aktivitással bírt.<sup>158</sup>

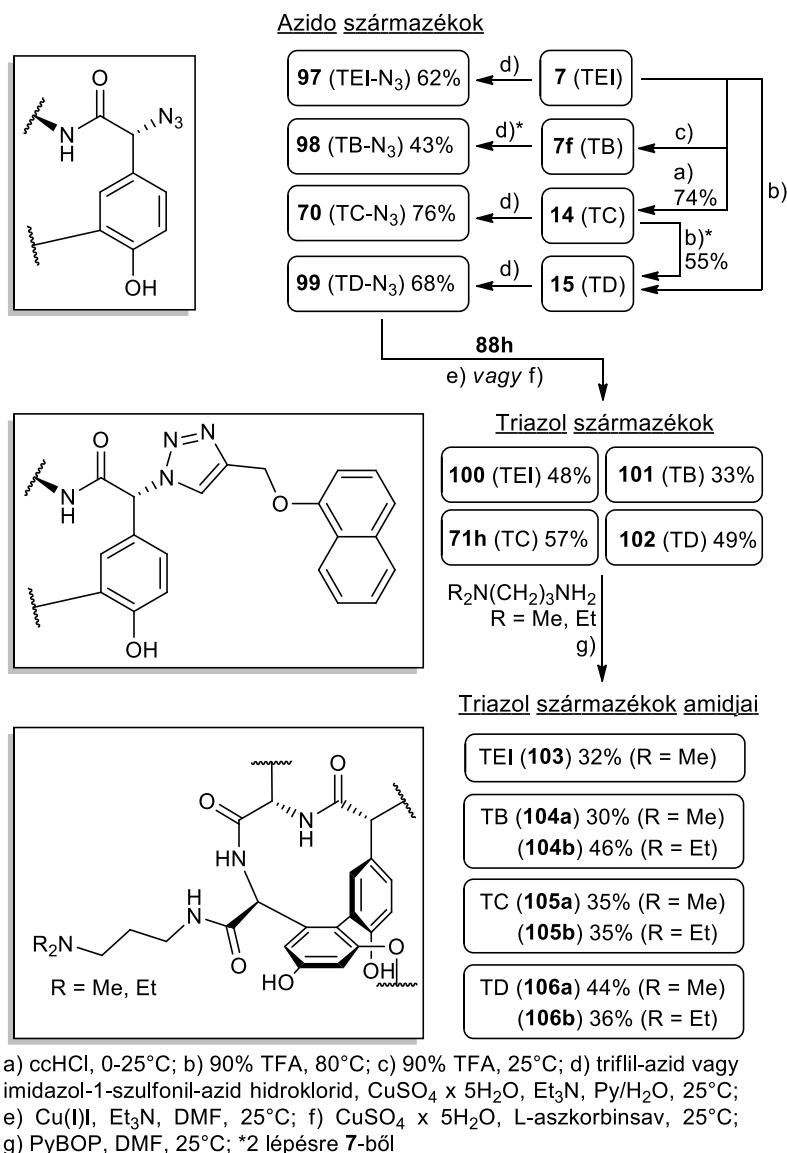
Influenzavírusok elleni vizsgálatokat végeztek a fenti vegyületeken (**71, 93, 96**) túl a tanszékünkön előállított TC bisz-alkiltio-maleinimid származékokon is. Utóbbiak előállításában magam is részt vettem, azonban a részleges hozzájárulásom miatt ezek szintézisének és biológiai hatásának leírása nem képezi a dolgozat tárgyát.

### 3.4. 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok szintézise

A **71h** 4-( $\alpha$ -naftiloximetil)-1,2,3-triazol TC származék glikopeptid rezisztens *Enterococcus* törzsek ellen mutatott aktivitása alapján (3.2. fejezet) célul tűztem ki a vegyület szerkezetének optimalizálását a VRE ellenes hatás fokozása és esetleg a jobb farmakokinetika

elérése érdekében.

Ehhez a **71h** vegyület teikoplanin (TEI), egyes típusú pseudoaglikon (TB) és aglikon (TD) analógjának szintézisét szerettem volna megvalósítani. Az irodalomban közöltek alapján ugyanis a farmakokinetikát nagyban meghatározza a peptidvázhoz kapcsolódó szénhidrátok száma, mivel az erősen befolyásolja a vegyületek vízoldhatóságát (ld. 2.6.1.1. fejezet). Az aktivitás és az *in vivo* hatékonyság javítására egy másik lehetőség a karboxilcsoport bázikus funkciót tartalmazó amidcsoporttá alakítása (ld. 2.6.2.1.2. fejezet), ezzel az izoelektromos pont lúgos tartományba való eltolása.



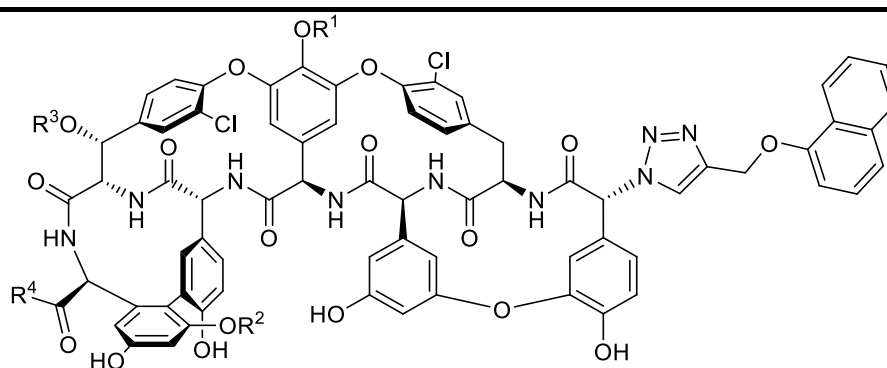
**41. ábra.** 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok előállítása

A szintézisek kiindulási anyagainak (**14** pseudoaglikon (TC) és **15** aglikon (TD)) a teikoplanin keverék (**7**) megfelelő savas körülmények közötti kezelésével nyertem (a,b körülmények, 41. ábra). A **15** TD előállítására jobb módszernek bizonyult, ha a **7** (TEI) helyett az abból nyert nyers pseudoaglikont (TC, **14**) kezeltem 90%-os TFA-val. Ekkor körülbelül a



Lepetit csoport által közölt legjobb hozammal (50-60%) volt izolálható a **15** aglikon. A teikoplanint (**7**), illetve a **14**, **15** hidrolízistermékeket bázikus körülmények között, réz(II)-szulfát jelenlétében, imidazol-1-szulfonil azid felhasználásával alakítottam a megfelelő azido származékokká (**97**, **70**, **99**). A **98** TB azido származékot a **7**-ből állítottam elő két lépésben. Az azidokat  $\alpha$ -naftil propargil éterrel CuAAC click körülmények között reagáltatva jutottam a **100** (TEI), **101** (TB), **71h** (TC) és **102** (TD) triazol analógokhoz. A kapott származékok karboxilcsoportját *N,N*-dimetil-1,3-propándiaminnal, illetve *N,N*-dietil-1,3-propándiaminnal PyBOP jelenlétében reagáltatva a **103-106** amid származékokat állítottam elő.<sup>161</sup> Az összesen 11 db szintetizált vegyület szerkezetét a 6. táblázatban foglaltam össze.

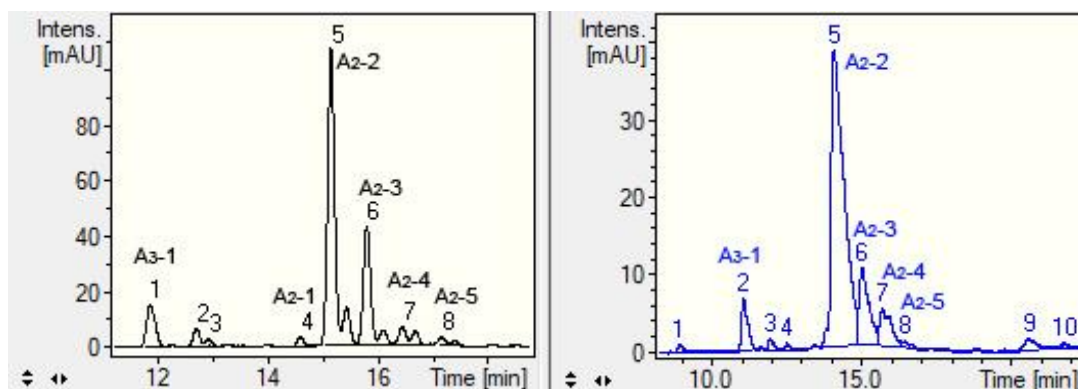
**6. táblázat. A 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok szerkezete**



Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
TEI	<b>100</b>			OH
	<b>103</b>	H és		
R' = izodekanoil, <i>n</i> -dekanoil (fő komponensek)				
TB	<b>101</b>			OH
	<b>104a</b>			A1
	<b>104b</b>	H	$\alpha$ -D-Man	
TC	<b>71h</b>			OH
	<b>105a</b>	H	H	A1
	<b>105b</b>			A2
TD	<b>102</b>			OH
	<b>106a</b>	H	H	A1
	<b>106b</b>			A2

A **7**-ből előállított **100** triazolszármazék és az abból képzett **103** amid összetételét HPLC-ESI-MS segítségével határoztuk meg (42. ábra). A két antibiotikumkeverék fő komponensei a várakozásnak megfelelően nagyrészt (~80%) az A<sub>2</sub>-2 és A<sub>2</sub>-3 voltak, ~15%-ot a polárosabb A<sub>3</sub>-1 és A<sub>2</sub>-1, valamint az apolárosabb A<sub>2</sub>-4 és A<sub>2</sub>-5 komponensek tették ki. A maradék ~5% azonosítatlan melléktermék volt. (A **100** esetében az A<sub>2</sub> komponensek csúcsait egy-egy kisebb

csúcs követte, melyek  $m/z$  értéke azonosnak adódott a hamarabb eluált fő csúcsnál mérttel; ez utalhat egy gátolt rotációjú konformációs izomer jelenlétére.)



42. ábra. A 100 (fekete) és 103 (kék) triazolok összetétele (HPLC kromatogram)

A **100-106** vegyületek *in vitro* antibakteriális hatásának elővizsgálata a már korábban is látott Gram-pozitív panelen történt (7. táblázat). Néhány esettől eltekintve valamennyi származék alacsony koncentrációban ( $MIC \leq \sim 2 \mu\text{g/ml}$ ) gátolta a vizsgált baktériumok szaporodását. A TC amid származékai (**105a,b**) sokkal hatékonyabbnak bizonyultak az eredeti **71h** vegyületnél. A **105a** dimetil analóg különösen a *Staphylococcus*, a **105b** dietil pedig az *Enterococcus* törzsekkel szemben volt kifejezetten magas aktivitású. A **101** szabad C-terminálisú TB származék a **71h** TC analóghoz képest kevésbé volt aktív, az amidképzés (**104a,b**) pedig jelentősebben csak az enterococcusok elleni aktivitáson javított. A szabad C-terminálisú TD (**102**) staphylococcusok ellen az eredeti **71h** vegyületnél valamivel gyengébb, enterococcusok ellen hasonló aktivitású volt. Az amidképzés (**106a,b**) ebben az esetben csak a *Staphylococcus* ellenes aktivitáson javított valamelyest. A legmérsékeltőbb hatásúnak a teikoplaninból (**7**) készült **100** származék tűnt, mely esetében az amidképzés (**103**) szintén nem eredményezett jobb aktivitást.

7. táblázat. A **71h** vegyület és analógjainak *in vitro* MIC értékei ( $\mu\text{g/ml}$ )

	TEI	VAN	100	103	101	104a	104b	71h	105a	105b	102	106a	106b
			Teikoplanin		TB			TC			TD		
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0,5	0,5	2,5	5	2,5	2,5	1,25	0,6	0,6	0,15	1,25	2,5	2,5
<i>S. aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5	0,5	2,5	1,25	2,5	0,6	0,6	0,6	0,3	0,15	1,25	1,25	2,5
<i>S. aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5	0,5	0,6	2,5	2,5	2,5	1,25	0,3	0,3	0,3	1,25	1,25	2,5
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	4	2	2,5	2,5	1,25	2,5	1,25	0,3	0,07	0,15	0,6	1,25	0,3
<i>S. epidermidis</i> mecA	16	4	2,5	5	1,25	2,5	1,25	0,15	0,035	0,07	0,6	1,25	0,3
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1	1	0,3	1,25	1,25	0,3	0,3	0,6	0,15	0,3	0,6	2,5	1,25
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 VanB	0,5	128	2,5	2,5	2,5	0,6	0,6	1,25	0,6	0,15	0,6	2,5	2,5
<i>E. faecalis</i> 15376* VanA	256	256	2,5	2,5	2,5	0,6	1,25	1,25	0,6	0,15	2,5	2,5	2,5

TEI = teikoplanin (**7**), VAN = vankomicin (**1**), \* = klinikai törzs

Az új analógok (**100-106**) hatását a DE-ÁOK Orvosi Mikrobiológiai Intézete által izolált

20 törzsből álló nozokomiális *Enterococcus* kollekción vizsgáltattuk meg a teikoplanin (7), vankomicin (1) és oritavancin (18) mint standardok mellett (8. táblázat). A tesztekhez a két teikoplanin származékot (100, 103), a TB és TC pszeudoaglikonok közül egy-egy amidot (104a és 105b), illetve az aglikon (TD) származékok közül a 102 szabad C-terminálisú vegyületet és a 106b amidot választottuk ki. Majdnem minden vegyület esetében a standard panelen (7. táblázat) tapasztaltakhoz hasonló eredményt kaptunk: a legjobb, gyakorlatilag az oritavancinnal (18) megegyező *in vitro* aktivitással a 105b TC amid rendelkezett. A 104a TB pszeudoaglikon amid vizsgálata során már jelentősen több esetben láthattunk 2,5 µg/ml vagy afeletti MIC értékeket. Az aglikon (TD) származékok (102, 106b) gyakran már csak 2,5-5 µg/ml koncentrációban voltak hatásosak, hasonlóan a 100 teikoplanin származékhoz. A standard panelen kapott eredményekhez képest váratlan módon a VRE törzsek ellen a 103 vegyület egészen jó aktivitásúnak adódott.

**8. táblázat. A 71h vegyület analógjainak *in vitro* MIC értékei (µg/ml) VanA típusú *Enterococcus* törzsek ellen**

#	Törzs	Forrása	TEI	VAN	ORI	100	103	104a	105b	102	106b
						Teikoplanin	TB	TC	TD		
1	<i>E. faecium</i> 8663	bronchus	256	256	2	2,5	0,6	2,5	0,6	2,5	2,5
2	<i>E. faecium</i> 22285	vizelet	256	256	2	1,25	1,25	1,25	0,3	2,5	2,5
3	<i>E. faecium</i> 656	seb	256	256	2	1,25	1,25	1,25	0,6	1,25	1,25
4	<i>E. faecium</i> 3452	drain	256	256	1	2,5	1,25	2,5	1,25	2,5	2,5
5	<i>E. faecium</i> 4753	decubitus	256	256	1	2,5	2,5	2,5	0,6	2,5	2,5
6	<i>E. faecium</i> 11408	drain	256	256	<0,25	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
7	<i>E. faecalis</i> 17980	vizelet	256	256	2	0,15	0,15	0,3	0,15	0,15	0,6
8	<i>E. faecium</i> 24581	seb	256	256	0,5	2,5	0,6	1,25	0,6	2,5	2,5
9	<i>E. faecium</i> 25192	hemokultúra	256	256	0,5	2,5	2,5	2,5	0,6	2,5	2,5
10	<i>E. faecium</i> 29007	vizelet	256	256	0,25	2,5	0,6	5	0,3	5	2,5
11	<i>E. faecium</i> 30458	kanül	256	256	0,25	5	0,3	0,3	0,3	0,3	5
12	<i>E. faecium</i> 31482	vizelet	256	256	0,25	5	0,3	0,3	0,3	0,6	2,5
13	<i>E. faecium</i> 32445	kanül	256	256	0,5	0,3	0,3	0,6	0,6	5	0,6
14	<i>E. faecium</i> 35936	vizelet	256	256	0,25	0,3	0,3	0,6	0,6	2,5	0,6
15	<i>E. faecium</i> 38276	vizelet	256	256	0,25	2,5	2,5	2,5	1,5	5	5
16	<i>E. faecium</i> 38415	seb	256	256	2	2,5	5	2,5	1,25	5	5
17	<i>E. faecium</i> 38522	decubitus	256	256	1	5	5	5	2,5	5	5
18	<i>E. faecium</i> 39063	seb	256	256	0,5	2,5	2,5	2,5	1,25	2,5	2,5
19	<i>E. faecium</i> 39759	drain	256	256	0,25	5	5	5	1,25	5	5
20	<i>E. faecium</i> 42491	vizelet	256	256	0,25	1,25	0,6	0,3	0,3	0,3	0,3
MIC értékek száma a teikoplanin klinikai breakpoint értéke (2 µg/ml) felett						13	7	10	1	14	14
MIC értékek száma a vankomicin klinikai breakpoint értéke (4 µg/ml) felett						4	3	3	0	6	5

TEI = teikoplanin (7), VAN = vankomicin (1), ORI = oritavancin (18)

Az irodalmi előzmények alapján (ld. pl. 2.6.1.1. és 2.6.2.1.2. fejezet) a TC származékaitól lenne várható a leggyengébb, míg a TD aglikon és a teikoplanin analógoktól a legmagasabb

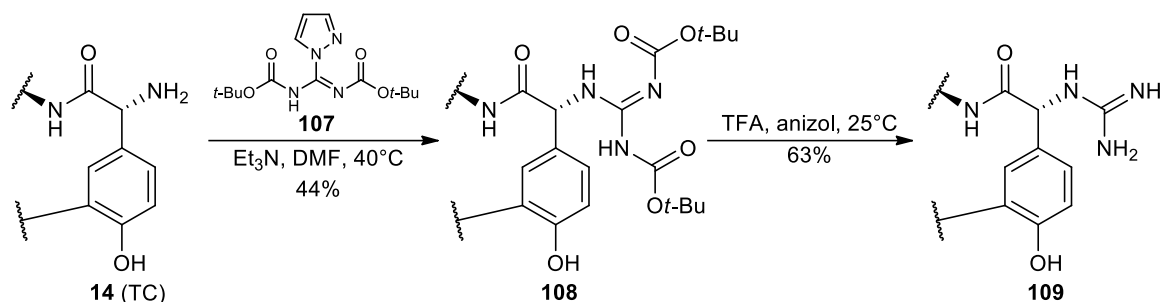
aktivitás, legalábbis a *Staphylococcus* törzsek ellen. A Lepetit csoport az *N*-acetil-glükózamin szelektív hidrolízise kapcsán pedig külön kiemelte e szénhidrát meglétének negatív befolyását a VRE törzsek elleni aktivitásra.<sup>93</sup> Ezzel szemben az általam előállított sorozatban a szénhidrát egységként kizárólag *N*-acetil-glükózamint tartalmazó TC származékok (**71h**, **105a,b**) bírtak a legjobb *in vitro* hatással, *Staphylococcus* és *Enterococcus* törzsek ellen is (beleértve a glikopeptid rezisztenseket). Egy adott TC származék magasabb antibakteriális aktivitását a megfelelő aglikon (TD) analóghoz képest már korábban is megfigyelték tanszékünkön.<sup>90</sup>

A teikoplanin és hasonló glikopeptid származékok esetében a szénhidrátok száma és az izoelektromos pont nagyban meghatározza a farmakokinetikát, ezáltal az *in vivo* hatékonyságot (ld. 2.6.1. és 2.6.2. fejezet). Így, bár a legjobb *in vitro* aktivitással a **105b** TC származék rendelkezik, a jövőben érdemes lenne elvégezni rajta olyan módosításokat, melyek a vízdoldhatóság javítása céljából a molekula polaritásának ( $\log D_{7,4}$ ) növekedését és/vagy az izoelektromos pont (pI) bázikus tartományba való eltolását eredményeznék (számított  $\log D_{7,4} = +1,6$  (**105b**) vs.  $-2,6$  (**33b-A<sub>2</sub>-2**, Mideplanin, klinikai jelölt teikoplanin amid származék, 1992); számított pI =  $7,51$  (**105b**) vs.  $8,18$  (**33b-A<sub>2</sub>-2**)). A **104a** TB és **103** teikoplanin analógok vízdoldhatósága, ezáltal *in vivo* hatékonysága feltehetően jobb a **105b**-nél a nagyobb polaritásuk (számított  $\log D_{7,4} = -0,75$  (**104a**) és  $0$  (**103**)), illetve a kicsit magasabb számított pI értékük miatt ( $7,6$  (**104a**) és  $8,1$  (**103**)), így ezek további szerkezetmódosításait is célszerű lenne megvalósítani.

### 3.5. A teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) és a teikoplanin *N*-terminális guanidin származékainak előállítása

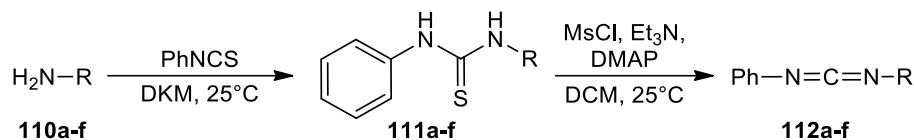
Mivel a teikoplanin (**7**) sejtfa prekursorokhoz való kötődésében az *N*-terminális aminocsoport ionizált formájának is jelentőséget tulajdonítanak (ld. 2.3.1. fejezet), szerettünk volna olyan átalakítást elvégezni, mellyel megőrizhető az *N*-terminális bázicitása (ellentétben pl. a fentebb tárgyalt *N*-acilezéssel (2.6.2.2.1. fejezet), tiokarbamid képzéssel (2.6.2.2.3. fejezet), triazolok szintézisével (2.6.2.2.6. és 3.2. fejezetek) vagy a szulfonamidok előállításával (3.3.2. fejezet)). Erre jó lehetőségként kínálkozott az *N*-terminális szabad vagy lipofil elemekkel szubsztituált guanidino-csoporttá alakítása.

A **14** TC-t *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboxamidinnel (**107**) trietil-amin jelenlétében reagáltatva az *N*-terminális aminocsoportot védett guanidino-csoporttá alakítottuk (43. ábra). A kapott **108** vegyületet TFA-val kezelve nyertük a szabad guanidino-csoportot viselő **109** származékot (Dr. Bakai-Bereczki Ilona egyetemi adjunktus munkája).



43. ábra. A TC *N*-terminális aminocsoportjának guanidino-csoporttá alakítása.

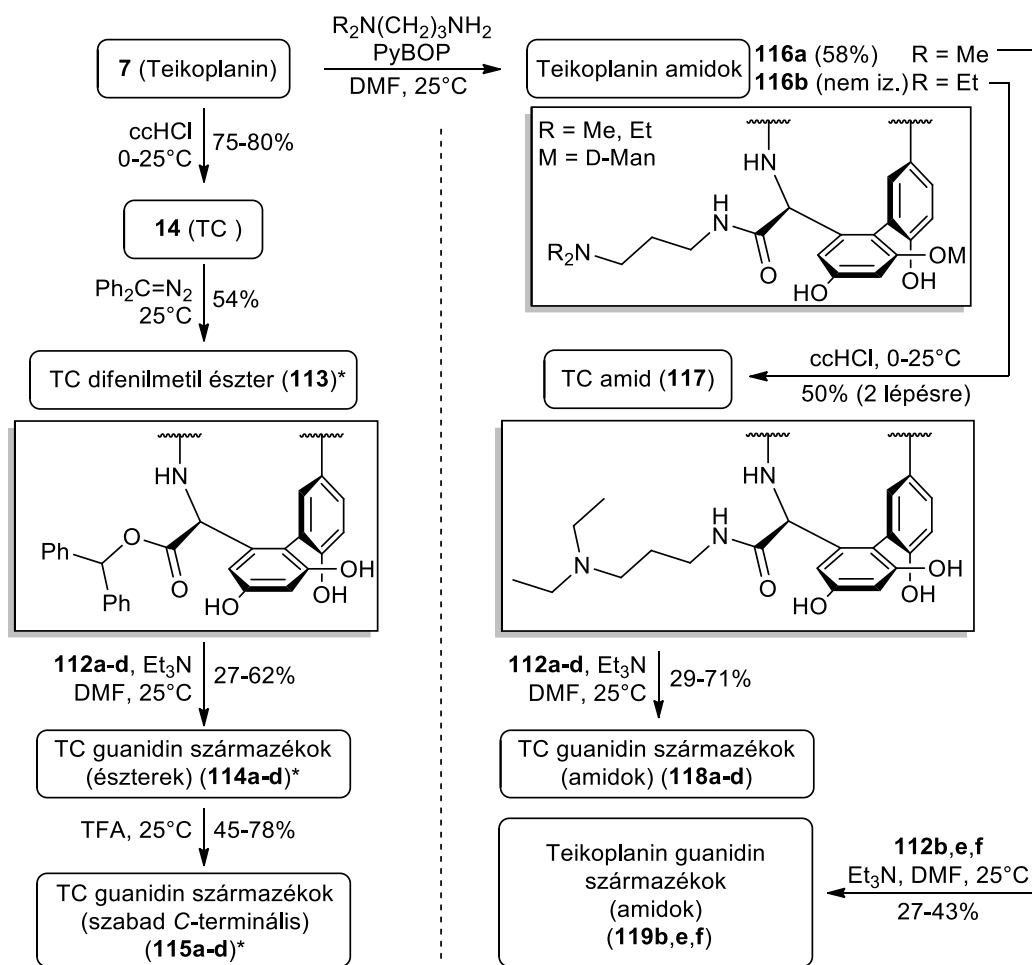
A szubsztituált guanidin származékok szintéziséhez reagensként megfelelő reaktivitású karbodiimidekre volt szükségünk. Ezek előállításához irodalmi módszert alkalmazva különböző aminokat (**110a-f**) reagáltattunk fenil-izotiocianáttal (44. ábra). A jó/kiváló hozammal izolált **111a-f** tiokarbamidokat metánszulfosav-kloriddal trietil-amin és katalitikus mennyiségű DMAP jelenlétében a megfelelő **112a-f** karbodiimidekké alakítottuk.



kiindulási amin	tiokarbamid (hozam)	karbodiimid (hozam)
<b>110a</b> R = <i>n</i> -hexil	<b>111a</b> (65%)	<b>112a</b> (86%)
<b>110b</b> R = <i>n</i> -oktil	<b>111b</b> (85%)	<b>112b</b> (78%)
<b>110c</b> R = <i>n</i> -decil	<b>111c</b> (90%)	<b>112c</b> (40%)
<b>110d</b> R = <i>n</i> -dodecil	<b>111d</b> (84%)	<b>112d</b> (50%)
<b>110e</b> R = 4-fenilbenzil	<b>111e</b> (92%)	<b>112e</b> (45%)
<b>110f</b> R = <i>N</i> -benzil-piperidil	<b>111f</b> (97%)	<b>112f</b> (80%)

44. ábra. Karbodiimidek (**112a-f**) szintézise

Az *N*-terminális átalakítása előtt szükség volt a *C*-terminális védésére (45. ábra), hiszen a karbodiimidek a karboxilcsoporttal könnyen reaktív származékot képeznek (amit pl. az amidkapcsolásoknál/peptid szintézisben előszeretettel használnak (DCC, EDCI stb.)). Frissen készült difenildiazometánt alkalmazva a TC (**14**) karboxilcsoportját difenilmetil-észter formájában védtük (**113**), ezt követte a **112a-d** diszubsztituált karbodiimidekkel való reakció. A kapott **114a-d** guanidin származékok oszlopkromatográfias tisztítását követően a védőcsoportokat TFA-val távolítottuk el, előállítva a **115a-d** szabad *C*-terminálisú analógokat (a vegyületek szerkezetét ld. a 9. táblázatban).

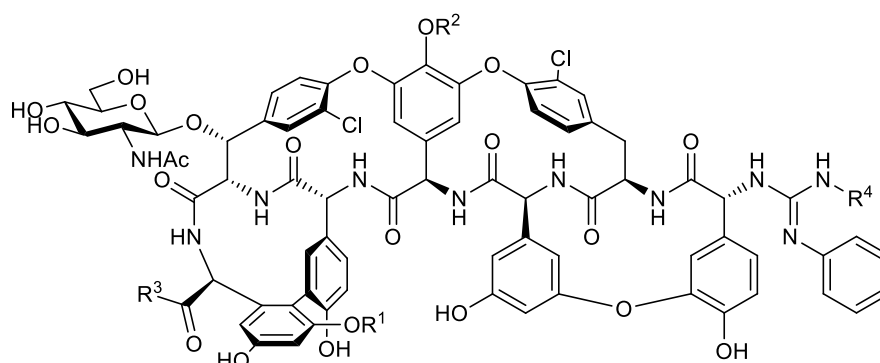


\*Róth Józsefné  
vegyészmunkása

#### 45. ábra. Szubsztituált guanidin származékok előállítása

Emellett a 7 teikoplaninból peptidkapcsolással a **116a,b** amidokat állítottam elő (45. ábra), bízva az antibakteriális hatékonyság növekedésében a szabad C-terminálisú vegyületekhez képest (vö. 3.4. fejezet). A nyers **116b**-ből tömény sósavas kezeléssel a **117** TC amidot nyertem. A **116a** és **117** származékokat a megfelelő **112** karbodiimidekkel reagáltatva a **118a-d** és **119b,e,f** szubsztituált guanidin amidokat kaptam (a szerkezeteket ld. a 9. táblázatban). A **119b,e,f** vegyületek összetételét HPLC-MS segítségével állapítottuk meg.

9. táblázat. A teikoplanin lipofil csoportot viselő guanidin származékainak szerkezete



Vegyület		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
TC guanidinek (észterek)	<b>114a</b>	H	H	OCHPh <sub>2</sub>	<i>n</i> -hexil
	<b>114b</b>				<i>n</i> -oktil
	<b>114c</b>				<i>n</i> -decil
	<b>114d</b>				<i>n</i> -dodecil
TC guanidinek (szabad C-terminális)	<b>115a</b>	H	H	H	<i>n</i> -hexil
	<b>115b</b>				<i>n</i> -oktil
	<b>115c</b>				<i>n</i> -decil
	<b>115d</b>				<i>n</i> -dodecil
TC guanidinek (amidok)	<b>118a</b>	H	H		<i>n</i> -hexil
	<b>118b</b>				<i>n</i> -oktil
	<b>118c</b>				<i>n</i> -decil
	<b>118d</b>				<i>n</i> -dodecil
Teikoplanin guanidinek (amidok)	<b>119b</b>	$\alpha$ -D-mannóz	<i>N</i> -acil- $\beta$ -D-glükózamin		<i>n</i> -oktil
	<b>119e</b>				4-fenilbenzil
	<b>119f</b>				<i>N</i> -benzil-piperidil

A TC származékok (**114**, **115**, **118**) *in vitro* aktivitásait (10. táblázat) elemezve könnyen megállapítható, hogy a **114a-d** benzhidril-észterek hatása csaknem elhanyagolható (kiv. a **114a** *n*-hexil származék). Ezzel szemben a megfelelő szabad C-terminális változatok (**115a-d**) közül a rövid vagy közepesen hosszú alifás oldalláncokat viselő **115a**, **115b**, **115c** (*n*-hexil, *n*-oktil, *n*-decil, rendre), de a szubsztituátlan guanidino-csoportot tartalmazó **109** (43. ábra) is kitűnő hatású volt a vizsgált *Staphylococcus* és *Enterococcus* törzsek ellen.

Az *Enterococcus* ellenes aktivitást az amidképzés látszólag meglehetősen negatívan befolyásolta, hiszen nem csak a rezisztens, de a teikoplanin és vankomicin érzékeny ATCC 29212 *E. faecalis* törzs is ellenállóan mutatkozott a **118a-d** TC amidokra. Ugyanezen amidok valamennyi *Staphylococcus* törzs szaporodását viszonylag alacsony koncentrációban gátolták, ellentétben az **114a-d** TC észterekkel, melyek a staphylococcusok ellen is gyenge aktivitást mutattak. Tovább nehezíti a szerkezet-hatás összefüggések értelmezését a **119b,e,f** többkomponensű vegyületek esete, ahol a **119b** *n*-oktil származék valamennyi baktérium szaporodását hatékonyan gátolta, míg az igen hasonló lipofilitású **119e** 4-fenilbenzil analóg,

illetve a jelentősen eltérő szerkezetű, *N*-benzil-piperidil oldalláncot viselő **119f** származék csak a staphylococcusok ellen bizonyult hatékonynak. Elképzelhető, hogy ezt az aktivitásbeli különbséget az okozza, hogy a guanidino-csoport különböző típusú (alifás vs. aromás) oldalláncai miatt a **119b,e,f** analógok másként lépnek kölcsönhatásba a sejtfal prekursorokkal.

**10. táblázat. A guanidin származékok *in vitro* MIC értékei (µg/ml)**

		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> MSSA ATCC 29213	<i>S. aureus</i> MRSA ATCC 33591	<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	<i>S. epidermidis</i> mecA	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 VanB	<i>E. faecalis</i> 15376 VanA
Teikoplanin		0,5	0,5	0,5	4,0	16	1,0	0,5	256
Vankomicin		0,5	0,5	0,5	2,0	4,0	1,0	128	256
<b>108</b>		32	16	16	16	16	32	32	64
<b>109</b>		0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,4	0,8
<b>114</b>	<b>a</b>	4,0	1,0	2,0	2,0	0,8	2,0	4,0	2,0
	<b>b</b>	128	64	32	4,0	4,0	16	16	16
	<b>c</b>	128	256	128	64	32	64	128	64
	<b>d</b>	128	128	128	32	16	128	256	64
<b>115</b>	<b>a</b>	6,4	0,8	0,4	0,2	0,2	0,2	0,5	0,4
	<b>b</b>	1,6	0,2	0,4	0,05	0,05	0,2	0,2	0,8
	<b>c</b>	4,0	2,0	4,0	2,0	8,0	4,0	1,0	4,0
	<b>d</b>	4,0	8,0	4,0	0,8	0,8	2,0	32	8,0
<b>118</b>	<b>a</b>	2,0	4,0	1,0	1,0	0,5	32	64	16
	<b>b</b>	4,0	4,0	2,0	1,0	2,0	64	32	32
	<b>c</b>	1,0	2,0	2,0	4,0	0,5	2,0	64	32
	<b>d</b>	8,0	8,0	8,0	2,0	1,0	32	32	32
<b>119</b>	<b>b</b>	0,8	0,8	0,8	0,4	0,4	0,8	1,6	0,8
	<b>e</b>	1,0	2,0	2,0	1,0	2,0	16	32	16
	<b>f</b>	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	32	32	16

A **109**, **115a,b** és **119b** guanidin származékokat a klinikai VRE törzsek ellen vizsgálva majdnem minden esetben a **18** oritavancinnal megegyező vagy annál magasabb *in vitro* antibakteriális hatást figyelhettünk meg (11. táblázat). A **109** vegyület – legtöbb esetben – kitűnő aktivitása alapján úgy tűnik, hogy a lipofil szubsztituensek jelenléte nem feltétlenül szükséges a kifejezett VRE ellenes hatáshoz.



**11. táblázat. Néhány guanidin származék VRE törzsek elleni *in vitro* aktivitása (MIC, µg/ml)**

#	VRE törzs	TEI	VAN	ORI	109	115a	115b	119b
1	<i>E. faecium</i> 8663	256	256	2,0	0,2	0,1	0,1	0,1
2	<i>E. faecium</i> 22285	256	256	2,0	0,4	0,2	0,2	0,2
3	<i>E. faecium</i> 656	256	256	2,0	0,2	0,2	0,2	0,2
4	<i>E. faecium</i> 3452	256	256	1,0	0,4	0,4	0,8	0,8
5	<i>E. faecium</i> 4753	256	256	1,0	0,2	0,2	0,2	0,2
6	<i>E. faecium</i> 11408	256	256	<0,25	12,5	1,6	3,18	6,25
7	<i>E. faecalis</i> 17980	256	256	2,0	6,25	6,25	3,18	0,8
8	<i>E. faecium</i> 24581	256	256	0,5	0,2	0,2	0,4	0,2
9	<i>E. faecium</i> 25192	256	256	0,5	0,2	0,4	0,4	0,4
10	<i>E. faecium</i> 29007	256	256	0,25	0,2	0,2	0,2	0,2
11	<i>E. faecium</i> 29810	256	256	0,5	0,4	0,4	0,4	0,2
12	<i>E. faecium</i> 29838	256	256	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2
13	<i>E. faecium</i> 30458	256	256	0,25	0,4	0,2	0,4	0,2
14	<i>E. faecium</i> 31482	256	256	0,25	0,2	0,2	0,2	0,2
15	<i>E. faecium</i> 32445	256	256	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2
16	<i>E. faecium</i> 35936	256	256	0,25	0,1	0,1	0,1	0,1
17	<i>E. faecium</i> 38276	256	256	0,25	0,2	0,2	0,2	0,2
18	<i>E. faecium</i> 38415	256	256	2,0	6,25	1,6	0,4	0,4
19	<i>E. faecium</i> 38522	256	256	1,0	1,6	0,4	0,2	0,8
20	<i>E. faecium</i> 39063	256	256	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2
21	<i>E. faecium</i> 39759	256	256	0,25	0,8	0,2	0,2	0,2
22	<i>E. faecium</i> 42491	256	256	0,25	0,2	0,2	0,2	0,2

TEI = teikoplanin (**7**), VAN = vankomicin (**1**), ORI = oritavancin (**18**)

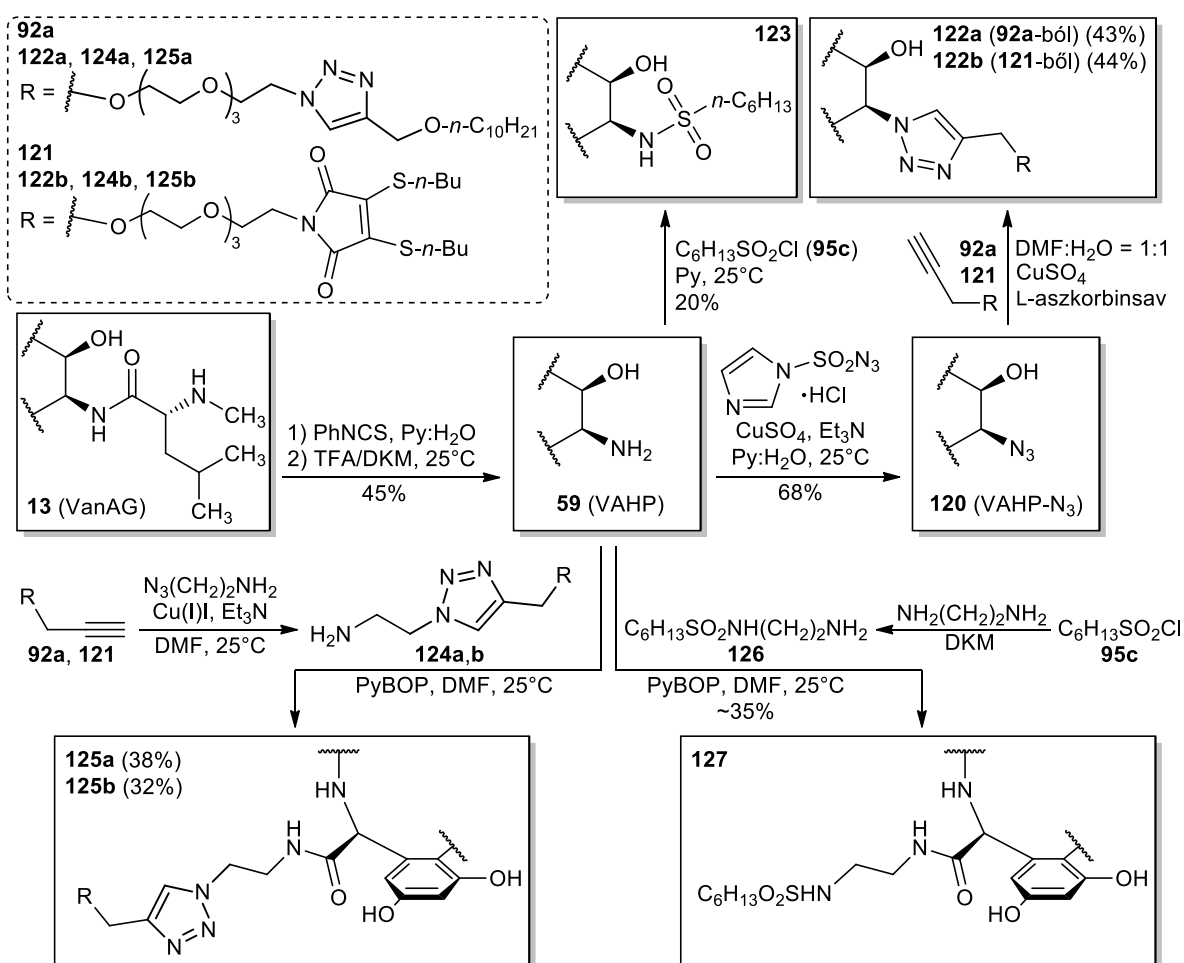
Összességében elmondható, hogy a guanidino-csoport beépítésével a **14** teikoplanin pszeudoaglikonból (TC) és a több szénhidrát egységet tartalmazó **7** teikoplaninból is sikerült *Staphylococcus* és VRE törzsek ellen egyaránt jó hatékonyságú vegyületeket előállítani. Ezek közül figyelemre méltó a **119b** teikoplanin guanidin amid származék, mely – a feltehetően kedvező farmakokinetikája miatt – *in vivo* is hatékony lehet.

### 3.6. A vankomicin aglikon hexapeptid influenzavírus ellenes származékainak előállítása

Bár a 3.3. fejezetben láthattuk, hogy a TC-nek több származéka is (pl. **71e**, **93a**, **96a-c**) jelentős influenzavírus ellenes hatással bír, e vegyületek antibakteriális aktivitása továbbra is számottevő, sőt gyakran a **7** vagy **14** anyavegyületeknél jóval kifejezettebb, még rezisztens baktériumtörzsek ellen is. Orosz kutatók elgondolásához hasonlóan<sup>129</sup> olyan vírusellenes származékok szintézisét szerettem volna megvalósítani, melyek kiindulási anyaga valamely glikopeptid antibiotikum gyenge antibakteriális hatású lebontási terméke. A vankomicin aglikon hexapeptid (**59**, VAHP) ideális alapvegyületnek tűnt, hiszen antibakteriális hatása gyakorlatilag nincs, illetve szintézise viszonylag egyszerűen és jó hozammal megoldható az **1** vankomicinből

kiindulva két lépésben (46. ábra).

A **14** (TC) három leghatásosabb és egyben legjobb szelektivitási indexszel rendelkező származékán (**93a**, **96c** és egy bisz-alkiltio-maleinimid származék<sup>158</sup>) található oldalláncoknak, (melyek rendre a 4-(13-(4-((deciloxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il, a *n*-hexánszulfonil és a 4-(13-(2,3-bisz(butiltio)maleinimidil)-2,5,8,11-tetraoxatridecil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) az **59** VAHP-en és annak **120** azido származékán való kiépítésével összesen hat új vegyületet állítottam elő (46. ábra). Ezek közül három az *N*-terminálison (**122a,b**, **123**), három pedig a *C*-terminálison módosított (**125a,b**, **127**). Utóbbi analógok szintézisének célja az volt, hogy megállapítsuk, van-e jelentősége az antivirális hatás szempontjából a lipofil oldalláncok aglikonon való elhelyezkedésének.



46. ábra. Vankomicin aglikon hexapeptid származékok szintézise

A célvegyületek szintéziséhez először az irodalomból ismert módszerrel az **1** vankomicinből Edman-degradációval és deglikozilezéssel az **59** VAHP-et nyertem, melyet diazotranszferrel a **120** azido származékká alakítottam. A **122a,b** *N*-terminális triazolszármazékok előállításához a **92a** és **121** alkineket Cu(I)-katalizált azid-alkin click reakcióval a **120**-hoz kapcsoltam. A **123** *n*-hexánszulfonamid származékot az **59** VAHP *N*-

szulfonilezésével állítottam elő a **95c** *n*-hexánszulfonil-klorid felhasználásával. A **92a** és **121** alkinekből és 2-azidoetilaminből click reakcióval a **124a,b** aminokat nyertem, melyeket PyBOP reagens alkalmazásával az **59** VAHP karboxilcsoportjához kötve a **125a,b** *C*-terminális triazol analógokhoz jutottam. A **95c** *n*-hexánszulfonil-kloridot etiléndiaminnal reagáltatva kaptam az amidkapcsolásra alkalmas **126** mono-*N*-szulfonilezett diamint, melyet felhasználva a **127** szulfonamid analógot állítottam elő **59**-ből peptid kapcsolással.

A várakozásoknak megfelelően valamennyi hexapeptid származék antibakteriális hatása elhanyagolható szintre csökkent, minden bizonnyal a kötőzseb roncsolódása miatt (12. táblázat).

**12. táblázat. A vankomicin aglikon hexapeptid származékok *in vitro* MIC értékei (µg/ml)**

	TEI	VAN	122a	122b	123	125a	125b	127
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5	0,5	32	32	32	32	256	256
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5	0,5	128	256	256	256	256	256
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5	0,5	128	256	256	256	256	256
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	4,0	2,0	32	32	32	256	128	128
<i>Staphylococcus epidermidis</i> mecA	16	4,0	32	32	64	256	256	128
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1,0	1,0	32	32	32	128	128	64
<i>Enterococcus faecalis</i> 15376* VanA	256	256	128	256	256	256	256	256
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 VanB	0,5	128	128	256	128	256	256	128

TEI = teikoplanin (**7**), VAN = vankomicin (**1**), \* = klinikai törzs

Az előállított vegyületek közül számottevő influenzavírus ellenes hatással csak a **122a,b** *N*-terminális triazolszármazékok bírtak ( $EC_{50} \sim 2 \mu\text{M}$ , 13. táblázat). Az MDCK sejtekre való citotoxikus koncentráció értékük  $20 \mu\text{M}$  körülnek adódott, így szelektivitási indexük kb. 10. A **123** *N*-terminális *n*-hexánszulfonil származék a *C*-terminálison módosított **125a**-hoz hasonlóan teljesen inaktívnak bizonyult. A maleinimid (**125b**) és alkánszulfonamid (**127**) funkciót a *C*-terminálison viselő vegyületek csak mérsékelt aktivitást mutattak az egyik vagy mindkét influenza A törzs ellen.

Az eredmények azt mutatják, hogy az influenzavírus ellenes hatás szempontjából fontos szerepe van a lipofil szubsztituens aglikonhoz való kapcsolódási helyének, hiszen a *C*-terminálison módosított **125a,b** vegyületek sokkal alacsonyabb aktivitásúak voltak az *N*-terminális analógjaikhoz (**122a,b**) képest.

A **122a** és **122b** kitűnő influenzavírus ellenes hatását látva jó néhány egyéb vírussal szemben (pl. HSV-1 (Herpes simplex vírus 1), HSV-2, vaccinia vírus, humán koronavírus 229E, respiratorikus szinciciális vírus, sárgaláz vírus, Zika vírus) is megvizsgáltattuk a két vegyületet, és több esetben is alacsony mikromolos  $EC_{50}$  értékeket kaptunk (14. táblázat).

**13. táblázat. A VAHP származékok *in vitro* influenzavírus ellenes aktivitása**

Vegyület	Citotoxicitás(μM) (MDCK sejtek)		EC <sub>50</sub> (μM)					
	CC <sub>50</sub>	MCC	A/H1N1 (A/Ned/378/05)		A/H3N2 (A/Victoria/361/11)		B (B/Ned/537/05)	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
122a	46	≥20	2,0	2,1	1,6	1,3	2,0	1,4
122b	17	20	2,0	2,2	2,0	1,7	4,0	2,1
123	100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
125a	≥20	60	>100	>100	>100	>100	≥20	60
125b	100	>100	12	12	>100	>100	100	>100
127	100	>100	12	34	15	14	100	>100
Zanamivir	>100	>100	1,9	0,4	20	9,0	2,1	4,5
Ribavirin	>100	>100	8,9	7,0	8,9	6,4	10,1	7,2
Amantadin	>100	>100	45,2	19,0	>100	>100	>100	>100
Rimantadin	>200	≥200	68,4	11,2	>200	>200	>200	>200

CC<sub>50</sub>, MCC, EC<sub>50</sub>, CPE, MTS: ld. 2. táblázat, 3.3.1. fejezet

**14. táblázat. A 122a és 122b *in vitro* aktivitása egyéb vírusok ellen**

Vegyület	Citotoxicitás (μM) (HEL sejtek)		EC <sub>50</sub> (μM) - HEL sejtek									
	CC <sub>50</sub>	MCC	HSV-1 (KOS)		HSV-2 (G)		HSV-1 TK <sup>-</sup> KOS ACV <sup>r</sup>		Vaccinia vírus		Humán koronavírus 229E	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
122a	>100	≥100	20	20	8,9	7,8	8,9	7,4	10	7,2	10	11
122b	>100	>100	45	43	8,0	6,5	20	11	34	32	45	32
Brivudin	>250	>250	0,03	0,1	112	>250	>250	>250	7,5	29	-	-
Cidofovir	>250	>250	2,4	1,7	1,0	5,8	4,7	4,5	10,3	10	-	-
Aciklovir	>250	>250	2,4	1,2	0,1	0,3	2,5	13	77,1	>250	-	-
Ganciklovir	>100	>100	0,1	0,04	0,03	0,1	1,8	0,8	>250	>250	-	-
UDA* (μg/ml)	>100	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8	2,0

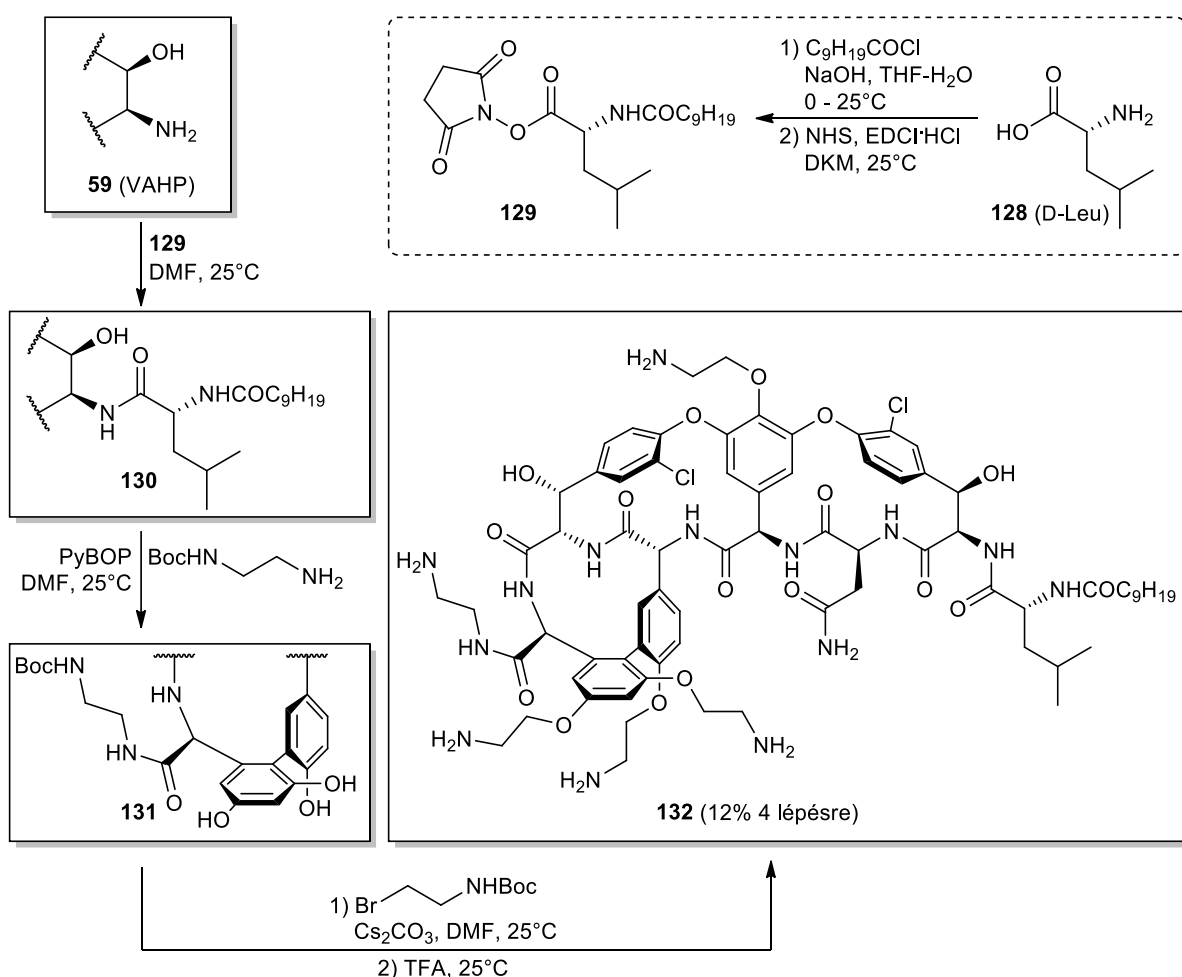
\*Urtica dioica agglutinin

Vegyület	Citotoxicitás (μM) (HeLa sejtek)		EC <sub>50</sub> (μM) - HeLa sejtek		Citotoxicitás (μM) (Vero sejtek)		EC <sub>50</sub> (μM) - Vero sejtek			
	CC <sub>50</sub>	MCC	Respiratorikus szinciciális vírus		CC <sub>50</sub>	MCC	Sárgaláz vírus		Zika-vírus	
			MTS	CPE			MTS	CPE	MTS	CPE
122a	>100	>100	7,7	5,6	>100	-	>100	-	>100	-
122b	>100	-	60	-	>100	>100	55	58	14	50
DS-10000	>100	-	0,1	-	>100	>100	7,2	20	95,5	100
Ribavirin	>250	-	5,0	-	-	-	-	-	-	-
Mikofenolsav	-	-	-	-	>100	>100	>100	1,4	0,8	1,5

CC<sub>50</sub>, MCC, EC<sub>50</sub>, CPE, MTS: ld. 2. táblázat, 3.3.1. fejezet

### 3.7. A vankomicin aglikon aminoetilezett, amfifil származékának szintézise

A Gram-negatív baktériumok intrinsic glikopeptid rezisztenciájának megtörése céljából olyan bázikus, amfifil vankomicin aglikon származék szintézisét terveztem, mely az *N*-terminálison egy lipofil acil oldalláncot, az aglikon egyéb módosítható pozícióiban pedig aminoalkil-csoportokat tartalmaz (karboxilcsoport, fenolos hidroxilcsoportok). Az ötletet egyrészt a polimixinek szerkezete és alapvető hatásmechanizmusa adta,<sup>162</sup> másfelől több közleményben is olvashatunk olyan vegyületekről, melyek aminoalkilezés hatására hatékonyává váltak Gram-negatív baktériumok ellen, vagy egyéb antibiotikumokkal szinergista hatást mutattak.<sup>152</sup> Hasonló példát a glikopeptid antibiotikumok irodalmában is találhatunk. Ahogy a 2.6.2.1.2. fejezetben említettem, a teikoplanin aglikon bázikus poliamin származékai (pl. **36d**) számos esetben a **15** teikoplanin aglikonnál is hatékonyabbnak bizonyultak Gram-negatív baktériumokkal szemben.



47. ábra. A **132** amfifil vankomicin aglikon származék szintézise

Mivel a **13** vankomicin aglikon *N*-terminális szekunder aminosocportjának acilezése meglehetősen nehézkes, a **132** célvegyület szintézisének első lépéseként az **59** VAHP

újraacilezését (ld. 2.6.2.2.4. fejezet) terveztem megvalósítani (47. ábra). Az ehhez szükséges **129** *n*-dekanoil-D-leucin *N*-hidroxiszukcinimid (NHS) aktív észterét a **128** D-leucinből nyertem két lépésben. Az **59** VAHP-et a nyers **129**-cel acilezve a **130** *N*-dekanoil-norvankomicin aglikont nyertem, melynek *C*-terminálisához mono-*N*-Boc-etiléndiamint<sup>163</sup> kapcsolva a **131** amidot állítottam elő. Ezután a **131** fenolos OH-csoportjait Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében *N*-Boc-brómetilaminnal<sup>164</sup> *O*-alkileztem,<sup>165</sup> végül a védőcsoportokat TFA-val eltávolítva a **132** amfilil vankomicin aglikon származékhoz jutottam.

A molekula szerkezetét többféle 2D NMR technikával is vizsgáltuk, pl. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC, melynek köszönhetően el tudtam végezni a teljes <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C asszignációt.

Az antibakteriális vizsgálatok alapján a **132** sajnos továbbra sem bírt Gram-negatív ellenes hatással, sőt a vankomicin érzékeny (MIC ≤ 0,5-2 µg/ml) baktériumtörzsek ellen csökkent aktivitást mutatott (15. táblázat). Érdekes azonban, hogy a vankomicinre (**1**) kevésbé érzékeny törzsek ellen viszont hatásosabbnak bizonyult. Külön említésre méltó, hogy a vankomicin és teikoplanin rezisztens VanA törzsre a **132** hatékonyabb volt (MIC = 8 µg/ml) mindkét standardnál (**1** és **7**, MIC = 256 µg/ml), mint a csak vankomicin rezisztens VanB fenotípusúra (MIC = 32 µg/ml). Ez arra utalhat, hogy bár a D-Ala-D-Ala terminálisokhoz kisebb affinitással kötődik a vegyület, valamely más mechanizmus révén viszont képes hatni a teikoplanin és vankomicin rezisztens törzsekre, azonban erre nincs bizonyítékunk.

**15. táblázat. A 132 amfilil vankomicin aglikon származék *in vitro* MIC értékei (µg/ml)**

		Teikoplanin ( <b>1</b> )	Vankomicin ( <b>7</b> )	<b>132</b>
Gram- pozitív	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,5	0,5	4,0
	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 29213	0,5	0,5	8,0
	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC 33591	0,5	0,5	8,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	4,0	2,0	4,0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> mecA	16	4,0	2,0
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1,0	1,0	16
	<i>Enterococcus faecalis</i> 15376 VanA	256	256	8,0
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 VanB	0,5	128	32
Gram- negatív	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 klón K 160/09	256	256	256
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	256	256	128
	<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC BAA1605	128	128	128
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25218	256	256	128

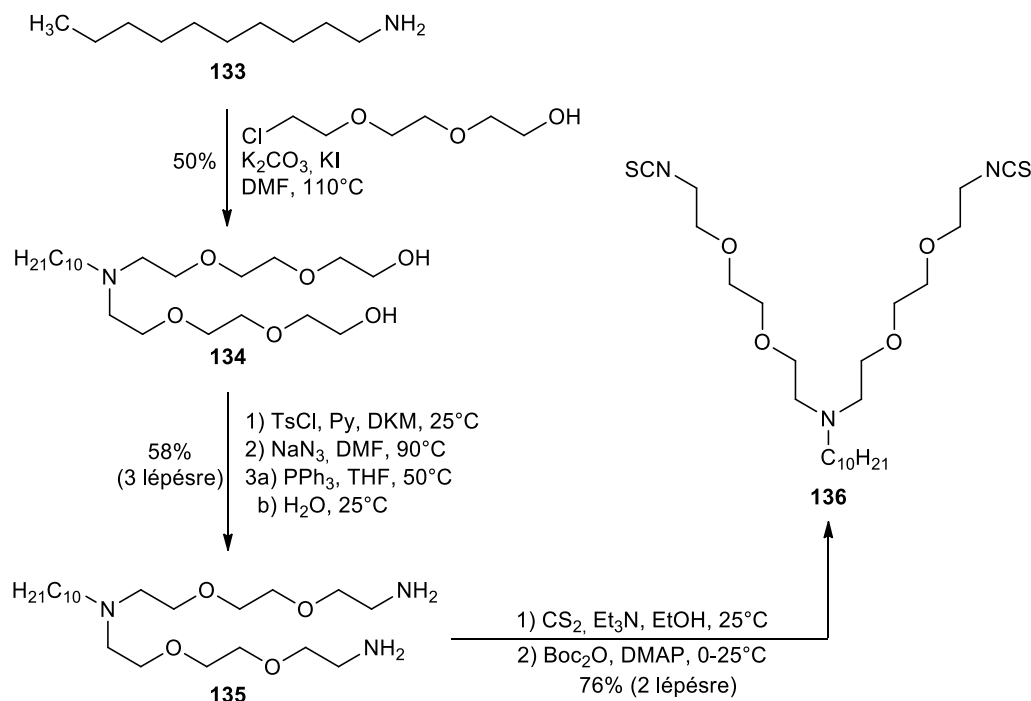
### 3.8. Teikoplanin és teikoplanin pseudoaglikon (TB) kovalens dimerek szintézise

Az irodalmi áttekintésben láthattuk, hogy már számos megoldás született kovalens vankomicin dimerek előállítására (pl. **83**, **85**, 2.6.3.1. fejezet), melyet jól indokol a vegyület hatásmechanizmusában fontosnak tartott dimerizáció jelensége (2.3.2. fejezet). A feltételezés, mely szerint a monomerek közötti kovalens kapcsolat megnövekedett antibakteriális hatáshoz vezethet, több esetben igazolódott (2.6.3.1. fejezet).

A teikoplanin (**7**) nem képes nem-kovalens dimerekké szerveződni olyan módon, ahogyan a vankomicin (**1**) vagy a (klór)eremomicin (**2**, **3**) (ld. 2.3.3. fejezet). Ezt figyelembe véve egy kovalens teikoplanin dimer származék nagy valószínűséggel egyedül multivalens volta miatt rendelkezhetne a monomerekénél jobb antibakteriális hatással (feltéve, hogy a kötőzsebet nem éri számottevőbb átalakítás). Ebből kiindulva célul tűztem ki ilyen típusú dimerek előállítását és antibakteriális aktivitásuk vizsgálatát.

A monomerek összekapcsoláshoz olyan reakciót kerestünk, mely gyorsan, kvantitatívan és egyértelműen az amino funkcióval reagálva megy végbe, így végül bisz-izotiocianát típusú linkerek alkalmazása mellett döntöttünk. A **7** teikoplaninból és a **14** pseudoaglikonból (TB) kiindulva összesen tíz kovalens dimert állítottunk elő, melyek a linker szerkezetében, illetve a két monomer egység orientációjában különböznek (50-52. ábra).

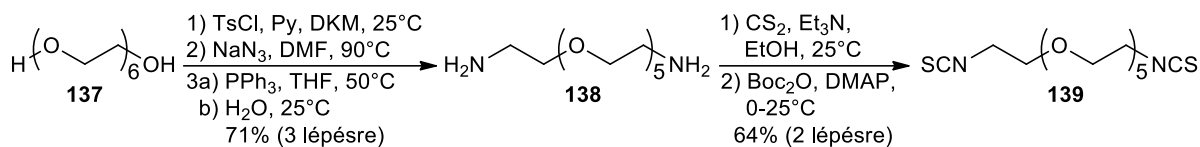
Az első típusú, hidrofób oldalláncot és tercier amino funkciót tartalmazó linker szintézise a **133** *n*-decilamin 2-[2-(2-klóretoxi)etoxi]etanollal való di-*N*-alkilezésével indult (48. ábra). A kapott **134** aminoalkohol két láncvégi OH-csoportját három lépésben alakítottuk aminocsoporttá (*O*-tozilezés, nukleofil szubsztitúció nátrium-aziddal, Staudinger-redukció). Az így előállított **135** tercier aminból végül irodalmi módszerrel,<sup>166</sup> szén-diszulfid és di-*terc*-butil-dikarbonát felhasználásával nyertük jó hozammal a horgonyzó egységet tartalmazó **136** amfil bisz-izotiocianát linkert.



48. ábra. Az első típusú linker szintézise

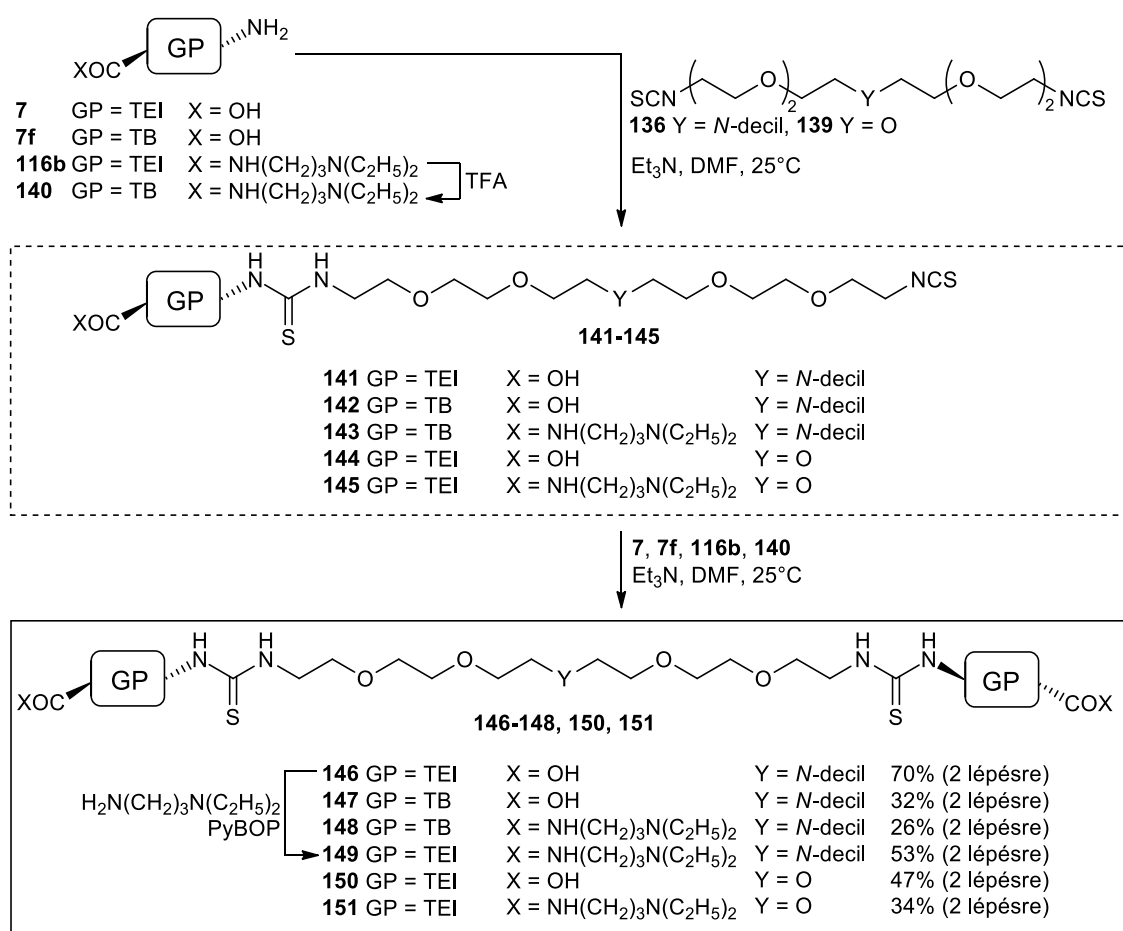
A másik, hidrofób oldalláncot nem tartalmazó linkert (**139**) az első változattal analóg módon nyertük a **137** hexaetilénglikol OH-csoportjainak, majd az abból kapott **138**

aminocsoportjainak átalakításával (49. ábra).



49. ábra. A második típusú linker szintézise

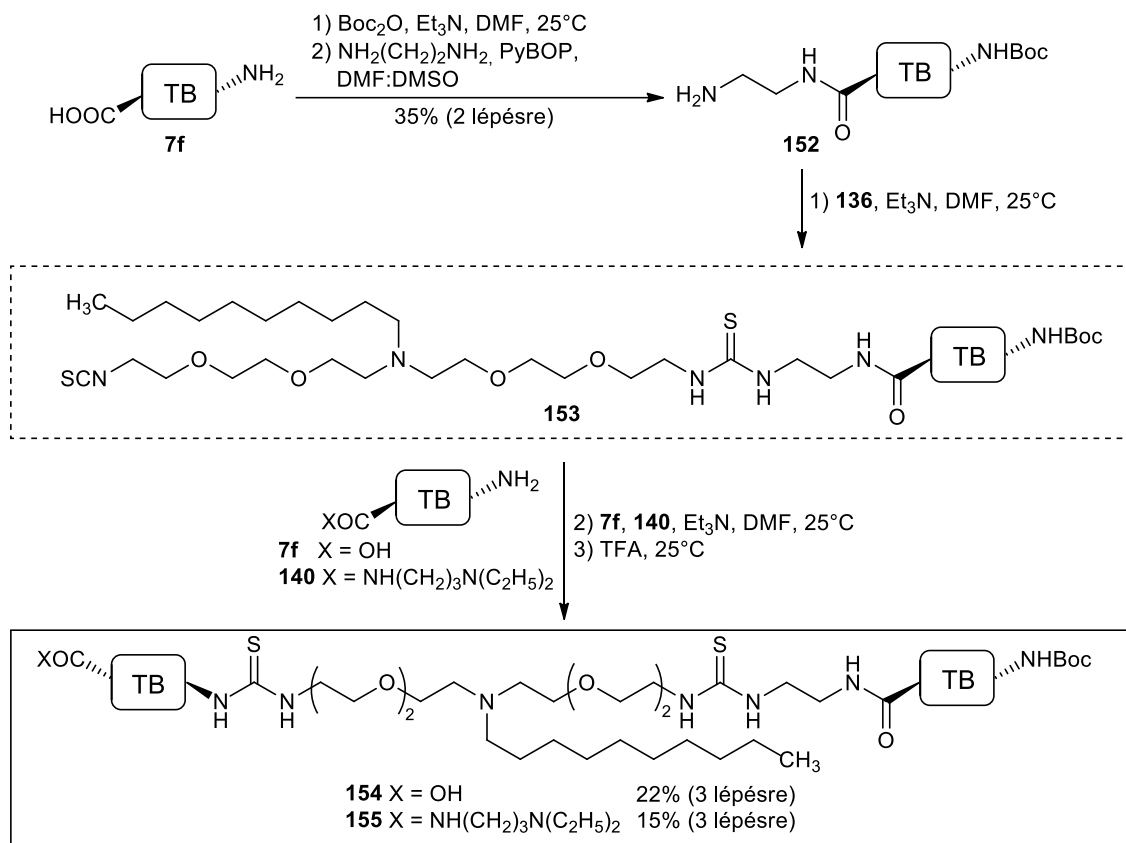
Az **136** linkert felhasználva először N-N orientációjú dimereket (**146-151**) állítottunk elő (50. ábra). A **7** teikoplanint, a **7f** TB-t, illetve ennek **140** dietilaminopropil-amidját (**116b**-ből TFA-val előállítva) nagy feleslegben vett **136** linkerrel reagáltattuk, majd a feldolgozás után kapott **141-143** nyers izotiocianát származékokhoz ismét a megfelelő monomert (**7**, **7f** vagy **140**) adtuk, így nyertük a **146-148** dimereket. Hasonló eljárással további két N-N dimert (**150**, **151**) képeztünk a **139** linker felhasználásával a **7** teikoplaninból és a **116** amidból a **144** és **145** intermediereken keresztül. A **146** teikoplanin dimerből amidkapcsolással állítottuk elő annak **149** C-terminális dietilaminopropil-amid változatát.



50. ábra. Teikoplanin N-N dimerek szintézise

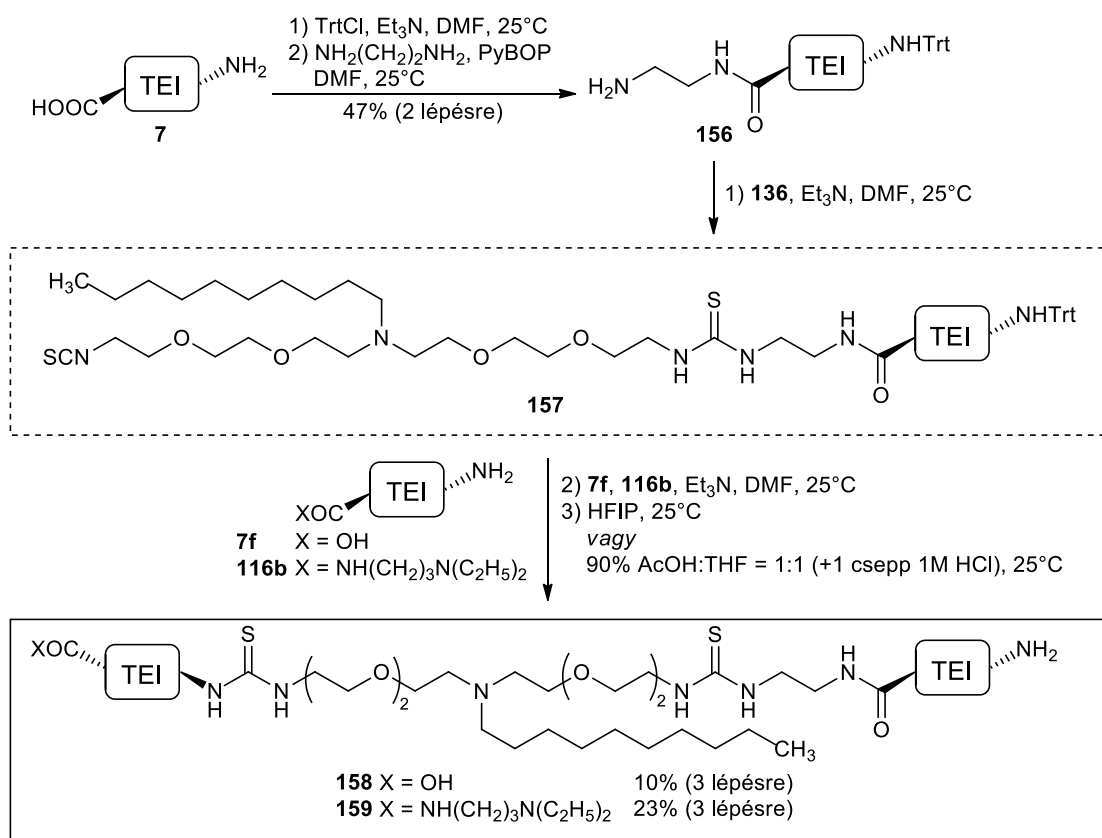


Két N-C orientációjú teikoplanin pseudoaglikon (TB) dimert (**154**, **155**) is előállítottunk (51. ábra). Ehhez a **7f** (TB) *N*-terminálisát először Boc védőcsoporttal védtük, majd a *C*-terminálisát aminoetil-amiddá alakítottuk (**152**). E vegyület és a **136** linker reakciójával kapott **153** nyers köztiterméket a **7f**-fel reagáltatva, majd a Boc védőcsoportot eltávolítva a **154** szabad *C*-terminálisú N-C dimerhez jutottunk. A **153** köztiterméket és a **140** TB dietilaminopropil-amidot összekapcsolva pedig a **155** *C*-terminális amidszármazékot kaptuk.



51. ábra. Teikoplanin pseudoaglikon (TB) N-C dimereinek szintézise

A **158**, **159** teikoplanin N-C dimerek analóg szintézise során az *N*-terminális védésére Boc helyett trifenilmetil védőcsoportot alkalmaztunk, mivel a Boc eltávolításához szükséges viszonylag erősen savas körülmények az *N*-acilglükózamin lehasadását okozzák. A **7** *N*-tritolizálásával, majd amidképzéssel a **156** védett teikoplanin származékhoz jutottunk (52. ábra). Utóbbit a **136** lipofil csoportot tartalmazó linkerrel összekapcsolva a **157** intermediert kaptuk, melyet **7**-tel vagy annak *C*-terminális amidjával (**116b**) reagáltattuk. Az így kapott védett dimerekről az *N*-tritol csoport eltávolítását először hangyasavval végeztük, azonban a termékek HPLC-MS analízise során részleges *N*-formileződésre utaló csúcsokat találtunk. Ebből kifolyólag a detritilezésre hexafluorizopropanolt vagy más enyhén savas körülményeket (90% AcOH:THF = 1:1 + 1M HCl) alkalmaztunk, így nyertük a **158**, **159** teikoplanin N-C dimereket.



52. ábra. Teikoplanin N-C dimerek szintézise

RP-HPLC-MS és RPTLC alapján a rendelkezésünkre álló teikoplanin (**7**) összetétele jóval eltért a gyógyszerkönyvben meghatározottól: **7a** (A<sub>2</sub>-1 komponens) – 5%, **7b** (A<sub>2</sub>-2 komponens) – 18%, **7c** (A<sub>2</sub>-3 komponens) – 26%, **7d,e** (A<sub>2</sub>-4 és 5 komponensek) – 13-13%, **7f** (TB) – viszonylag nagy mennyiségű, ~25%.

A többkomponensű teikoplanin dimerek (**146**, **149-151**, **158**, **159**) minőségi és mennyiségi összetételét HPLC-ESI-MS-sel határoztuk meg. A négy szimmetrikus dimer (**146**, **149-151**) esetében – a HPLC csúcsok arányából következtetve – a fő komponensek hasonló arányban találhatók meg (16. táblázat).

**16. táblázat. A többkomponensű N-N dimerek összetétele és analitikai adatai**

HPLC csúcs	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z számolt*	
146	#1 (2,8%)	14,35	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>168</sub> H <sub>181</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>19</sub> O <sub>60</sub> S <sub>2</sub>	1211,644	1211,671
	#2 (5,9%)	15,1	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -1	C <sub>183</sub> H <sub>206</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>65</sub> S <sub>2</sub>	1311,376	1311,396
	#3 (14,7%)	16,22	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>184</sub> H <sub>210</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>65</sub> S <sub>2</sub>	1316,725	1316,740
	#4 (13,7%)	17,2	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>185</sub> H <sub>212</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>65</sub> S <sub>2</sub>	1321,395	1321,412
	#5 (21,6%)	17,94	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>200</sub> H <sub>239</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>21</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1421,785	1421,808
	#6 (21,1%)	18,88	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>201</sub> H <sub>241</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>21</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1426,458	1426,480
	#7 (14,9%)	19,8	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5    A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>202</sub> H <sub>243</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>21</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1431,131	1431,152
(szennyezők ~5%)			-	-	-	
HPLC csúcs	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z számolt*	
149	#1 (1,8%)	11,94	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>182</sub> H <sub>213</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>58</sub> S <sub>2</sub>	1286,409	1286,429
	#2 (1,7%)	12,9	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -1	C <sub>197</sub> H <sub>238</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>63</sub> S <sub>2</sub>	1386,128	1386,154
	#3 (14,2%)	13,65	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>198</sub> H <sub>242</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>63</sub> S <sub>2</sub>	1391,478	1391,498
	#4 (12,6%)	14,62	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>199</sub> H <sub>244</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>63</sub> S <sub>2</sub>	1396,149	1396,169
	#5 (23,5%)	15,31	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>214</sub> H <sub>271</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>25</sub> O <sub>68</sub> S <sub>2</sub>	1496,543	1496,566
	#6 (26,1%)	16,13	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>215</sub> H <sub>273</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>25</sub> O <sub>68</sub> S <sub>2</sub>	1501,217	1501,238
	#7 (13,4%)	17,27	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5    A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>216</sub> H <sub>275</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>25</sub> O <sub>68</sub> S <sub>2</sub>	1505,881	1505,910
(szennyezők ~6%)			-	-	-	
HPLC csúcs	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z számolt*	
150	#1 (1,6%)	8,02	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>158</sub> H <sub>160</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>18</sub> O <sub>61</sub> S <sub>2</sub>	1165,246	1165,280
	#2 (1,9%)	9,69	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -1	C <sub>173</sub> H <sub>185</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>19</sub> O <sub>66</sub> S <sub>2</sub>	1265,010	1265,005
	#3 (14,9%)	10,59	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>174</sub> H <sub>189</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>19</sub> O <sub>66</sub> S <sub>2</sub>	1270,328	1270,349
	#4 (13,7%)	11,77	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>175</sub> H <sub>191</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>19</sub> O <sub>66</sub> S <sub>2</sub>	1275,001	1275,021
	#5 (25,6%)	12,79	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>190</sub> H <sub>218</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>71</sub> S <sub>2</sub>	1375,396	1375,417
	#6 (26,4%)	13,82	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>191</sub> H <sub>220</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>71</sub> S <sub>2</sub>	1380,067	1380,089
	#7 (13,7%)	14,69	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5    A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>192</sub> H <sub>222</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>71</sub> S <sub>2</sub>	1384,738	1384,761
(szennyezők ~3%)			-	-	-	
HPLC csúcs	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z számolt*	
151	#1 (0,7%)	15,7	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -1	C <sub>187</sub> H <sub>217</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>64</sub> S <sub>2</sub>	1339,768	1339,763
	#2 (11,4%)	16,66	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>188</sub> H <sub>221</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>64</sub> S <sub>2</sub>	1345,097	1345,107
	#3 (12,2%)	17,61	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>189</sub> H <sub>223</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>64</sub> S <sub>2</sub>	1349,769	1349,779
	#4 (22,5%)	18,36	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3	C <sub>204</sub> H <sub>250</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1450,166	1450,175
	#5 (29,4%)	19,03	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>205</sub> H <sub>252</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1454,835	1454,847
	#6 (19,8%)	19,73	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4    A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5    A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5	C <sub>206</sub> H <sub>254</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1459,507	1459,519
(szennyezők ~5%)			-	-	-	

\*báziscsúcs

A két N-C dimer (**158**, **159**) esetében a komponensek száma jóval több az aszimmetria miatt (17. táblázat). A detektált molekulatömeg alapján a felépítő két monomer típusa (pl. A<sub>3</sub>-1 + A<sub>2</sub>-2 vagy A<sub>2</sub>-3) viszont jól meghatározható.

**17. táblázat. A többkomponensű N-C dimerek összetétele és analitikai adatai**

HPLC csúcsok	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z <sup>b</sup> számolt
158	#1 (12,8%)	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>3</sub> -1 A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>176</sub> H <sub>195</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>21</sub> O <sub>65</sub> S <sub>2</sub>	1284,376	1284,368
	#2 (8,0%)	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>177</sub> H <sub>197</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>21</sub> O <sub>65</sub> S <sub>2</sub>	1289,048	1289,040
	#3 (4,2%)	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>3</sub> -1			
	#4 (3,8%)	A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup>	C <sub>191</sub> H <sub>222</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>22</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1384,765	1384,765
	#5 (28,0%)	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -2	C <sub>192</sub> H <sub>224</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>22</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1389,453	1389,437
	#6 (26,3%)	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -2	C <sub>193</sub> H <sub>226</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>22</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1394,115	1394,109
	#7 (8,7%)	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -4	C <sub>194</sub> H <sub>228</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>22</sub> O <sub>70</sub> S <sub>2</sub>	1398,790	1398,780
(azonosítatlan szennyezők ~8%)			-	-	-
HPLC csúcsok	t <sub>R</sub> (perc)	Alkotó monomerek	Összegképlet	m/z (M + 3H) <sup>3+</sup>	m/z <sup>b</sup> számolt
159	#1 (10,9%)	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>3</sub> -1 A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>183</sub> H <sub>211</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>64</sub> S <sub>2</sub>	1321,744	1321,747
	#2 (10,1%)*	A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>3</sub> -1	C <sub>184</sub> H <sub>213</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>23</sub> O <sub>64</sub> S <sub>2</sub>	1326,419	1326,419
		A <sub>3</sub> -1 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>3</sub> -1			
		A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup> + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -1 <sup>a</sup>	C <sub>198</sub> H <sub>238</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1422,144	1422,144
	#3 (27,6%)	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -3 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -2	C <sub>199</sub> H <sub>240</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1426,797	1426,815
	#4 (32,3%)	A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -2 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -2 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -3 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -2	C <sub>200</sub> H <sub>242</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1431,465	1431,487
#5 (13,8%)	A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -4 A <sub>2</sub> -4 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -5 A <sub>2</sub> -5 + A <sub>2</sub> -4	C <sub>201</sub> H <sub>244</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>24</sub> O <sub>69</sub> S <sub>2</sub>	1436,133	1436,159	
(azonosítatlan szennyezők ~5%)			-	-	-

\*nem vált szét <sup>a</sup>telített nonanoil oldalláncú monomer <sup>b</sup>báziscsúcs

Az *in vitro* vizsgálatok során a dimerek antibakteriális hatékonysága sajnos hasonlóan vagy gyengébbnek bizonyult, mint a megfelelő monomereké (18. táblázat). Egyedül a *S. epidermidis* mecA és VanA *E. faecalis* törzsek esetében volt észlelhető, hogy az eredeti teikoplaninnál (7) annak egyes dimer változatai (pl. 146, 149, 151) jobb hatást mutattak. A két legaktívabb dimer a TB-amid (148) és teikoplanin amid (150) dimere volt, melyek baktériumfajtól és rezisztencia típustól csaknem függetlenül 4-8 µg/ml koncentrációban gátolták a törzsek szaporodását.

Általánosságban az N-N dimerek hatásosabbak voltak az N-C orientációjúaknál. A dimerek C-terminálisának dietilaminopropil-amiddá alakítása kedvezően befolyásolta aktivitásukat, azonban az így kapott gátló koncentráció értékek sem mondhatók kiemelkedőnek (4-8 µg/ml). Ez a fajta hatásjavulás az N-C változatoknál is megfigyelhető volt, azonban kevésbé kifejezetten (pl. 154 vs. 155). A csupán a linker típusában különböző N-N dimereket (146 vs. 150 és 149 vs. 151) összehasonlítva megállapítható, hogy a tercier amino funkciót és *n*-decil oldalláncot tartalmazó linker (3°N-decil) jobb hatást biztosít, mint a horgonyzó egység nélküli hexaetilnglikol típusú (HEG) összekötő elem.

Az irodalmi bevezetőben láthattuk (2.6.3.1. fejezet), hogy a linker hossza, szerkezete, az összekapcsolás helye, stb. gyakran alapvetően meghatározta a vankomicin dimerek aktivitását, feltehetően a nem-kovalens dimerek stabilitásának befolyásolásával. Feltételezhetjük, hogy az optimális linker és kapcsolódási pontok megválasztásával egy dimer (vagy multimer) vegyület és annak célpontja közötti multivalens kölcsönhatás erősítése is kiváltható, így az általunk előállított teikoplanin dimerek antibakteriális aktivitásának növelése is lehetséges. Azt is mérlegelni kell azonban, hogy a linker jelenléte vajon nem járhat-e valamilyen más (értsd: multivalens kölcsönhatástól eltérő) hatásmechanizmus megjelenésével. Egyébiránt a dimereink gyengébb hatása nem feltétlenül meglepő, hiszen a szerkezeti módosítás a kötőzseb közelében történt. Ez alapján viszont – a kapott eredményektől eltérően – az N-C dimerektől vártuk volna a jobb hatást, hiszen ott csak az egyik monomer *N*-terminálisa módosított.

**18. táblázat. A teikoplanin dimerek *in vitro* MIC értékei (µg/ml)**

Vegyület típusa	TB	TEI	TB		TEI				TB		TEI	
Linker típusa	-		3°N-decil				HEG				3°N-decil	
Orientáció	-		N-N								C-N	
Vegyület száma	<b>7f</b>	<b>7</b>	<b>147</b>	<b>148</b>	<b>146</b>	<b>149</b>	<b>150</b>	<b>151</b>	<b>154</b>	<b>155</b>	<b>158</b>	<b>159</b>
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	2,0	0,5	64	4,0	8,0	0,5	2,0	2,0	4,0	8,0	16	4,0
<i>S. aureus</i> MSSA ATCC 29213	4,0	0,5	64	8,0	16	8,0	64	32	16	64	128	32
<i>S. aureus</i> MRSA ATCC 33591	2,0	0,5	256	4,0	16	8,0	256	64	8,0	16	128	64
<i>S. epidermidis</i> ATCC 35984	2,0	4,0	16	4,0	16	4,0	32	32	16	8,0	64	16
<i>S. epidermidis</i> mecA	4,0	16	64	4,0	64	8,0	8,0	32	64	16	64	32
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8,0	1,0	4,0	8,0	16	8,0	16	8,0	16	16	32	16
<i>E. faecalis</i> 15376 VanA	4,0	256	16	4,0	16	4,0	128	8,0	8,0	8,0	32	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 VanB	8,0	0,5	32	8,0	16	4,0	16	16	32	16	32	16

### 3.9. Kísérleti rész

#### 3.9.1. Anyagok és eszközök, általános információk

A vegyszerek és oldószerek beszerzése a Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Sigma-Aldrich Co. Ltd. (Merck), Alfa Aesar, illetve Acros Organics (Thermo Fisher Scientific Inc.), Molar Chemicals Kft. és VWR International Kft. (korábban Spektrum-3D Kft.) cégektől történt. A vankomicin-hidroklorid a Biogal Gyógyszergyár Rt. (TEVA Gyógyszergyár Zrt.) adománya volt, a teikoplanint kínai biotechnológiai cégektől szereztük be: Xi'an Sgonek Biological Technology Co., Ltd. (Weiyang Qu, Hszian, Senhszi, Kína) Shaanxi Sciphar Biotechnology Co., Ltd (Hszian, Senhszi, Kína).

Amennyiben a reakciókörülmények között a hőmérséklet nincs külön feltüntetve, úgy az adott reakció kivitelezése szobahőmérsékeleten értendő. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtem a következő típusú vékonyrétegeket alkalmazva: Merck® TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck® HPTLC RP-18 WF<sub>254S</sub>, Merck® Cellulose F. A detektáláshoz Pauly

reagenst (a glikopeptid származékok esetében) vagy kénsavas ammónium-molibdenát oldatot használtam. A normál fázisú flash oszlopkromatográfiát Merck® Silica gel 60 (0.040-0.063  $\mu\text{m}$ ), a fordított fázisú oszlopkromatográfiát Merck® Silica gel 60 silanized (0.063-0.200  $\mu\text{m}$ ), a gélkromatográfiát Sephadex LH-20 állófázison végeztem. A kromatográfiához alkalmazott oldószerkegyek összetétele térfogatarányban (V/V%) értendő.

A  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  és 2D NMR spektrumokat Bruker DRX-360, Bruker DRX-400 vagy Bruker Avance II 500 spektrométerrel vettük fel. A kémiai eltolódások megállapításához referenciának a tetrametilszilán (TMS) vagy az oldószerke reziduális jeleit tekintettük. A vegyületek MALDI-TOF tömegspektruma Bruker BIFLEX III tömegspektrométerrel pozitív reflektrom módban került felvételre. Matriként 2,5-dihidroxibenzoesavat, kationforrásként nátrium-trifluoracetát DMF-es oldatát alkalmaztunk. Analitikai, fordított fázisú nagyhatékonyságú folyadékromatográfiához (RP-HPLC) Waters 2695 Separations Module (Waters Corp., Milford, USA) berendezést használtunk. Az elválasztás VDSpher PUR 100 C18-M-SE, 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm-es kolonnán (Batch# VD173001) történt 10  $\mu\text{l}$  injektálási térfogattal, 1,0 ml/perc áramlási sebesség mellett, detektorként Waters 2996 diódasoros detektort 254 nm-re állítva és Bruker MicroTOF-Q típusú Qq-TOF tömegspektrométert használtunk. Az elúcióhoz a következő rendszert alkalmaztuk: **A oldószer:**  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} = 90:10 + 0.0025\% \text{ V/V TFA}$ , **B oldószer:** MeCN. Gradiens: 20% B 0-20 percig, 20%  $\rightarrow$  80% B 20-40 percig, 80% B 40-50 percig, 80%  $\rightarrow$  20% B 50-51 percig. A MicroTOF-Q tömegspektrométer electrospray ionforrással (ESI) volt szerelve, a mérések pozitív ion módban történtek 3,5 kV kapilláris feszültség mellett. A porlasztógáz nyomása 1,8 bar, a szárítógáz 200°C hőmérsékletű nitrogén volt 9,0 liter/perc áramlási sebességgel. A kromatogramokat és spektrumokat a DataAnalysis 3.4 szoftverrel (Bruker) értékeltük ki.

Az antibakteriális vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében Dr. Ostorházi Eszter egyetemi docens és munkatársai, az antivirális vizsgálatokat a Leuveni Katolikus Egyetemen működő Rega Institute for Medicinal Chemistry munkatársai végezték.

### 3.9.2. A vegyületek előállítása

#### 3.9.2.1. Új módszer a teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) előállítására

##### Teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC, 14)

5,0 g (~2,66 mmol) teikoplanint oldottam 25 ml tömény sósavban jeges-vizes hűtés mellett, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni az elegyet. 4,5 óra kevertetés után jeges-vizes hűtés és erős kevertetés mellett 2M NaOH oldattal az elegy pH-ját 5,5 körülire állítottam. A keletkező finom eloszlású csapadékot 4-es pórusméretű üvegszűrővel kiszűrtem, majd mostam deszt. vízzel. A kapott nyersterméket oldottam  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$  elegyben, majd szilikagélre pároltam

és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázis: Silica gel 60. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 95:5 → 83:17 (3 lépésben) (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 2,77 g (~74%) fehér por. Az analitikai adatok megegyeztek az irodalomban közöltekkel.<sup>85</sup>

### 3.9.2.2. A TC további *N*-terminális 1,2,3-triazol származékainak előállítása

#### Azido TC (70)

1,4 g (1,0 mmol) TC-t (**14**) szuszpendáltam 20 ml piridinben. Kevertetés közben hozzáadtam 2,0 ekvivalens (2,0 mmol, 279 µl) Et<sub>3</sub>N-t, majd 30 mg CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O (0,12 mmol, 12 mol%) vizes oldatát (3,0 ml). Végül 1,5 ekv. imidazol-1-szulfonil-azid hidrokloridot (1,5 mmol, 314 mg) adtam az elegyhez és egy éjszakán át kevertettem, mely után VRK-n (normál fázis, MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15 + 1% V/V AcOH) teljes konverziót láttam. Az elegyhez 300 ml acetont adtam, és a kivált szürkés csapadékot zsugorított üvegszűrővel kiszűrtem (4-es pórusméretű), majd mostam 150 ml éterrel. A nyersterméket (~1,7 g) oldottam 150 ml deszt. vízben, (ha szükséges, cc. ammónia oldattal a pH-t mérsékelten lúgosra (pH 9-10) állítjuk, míg tiszta oldatot nem kapunk) majd 1N HCl-oldattal a pH-t kb. 1-re visszaállítottam. A keletkező zavaros elegyet 4 x 50 ml *n*-butanollal extraháltam, majd az egyesített butanolos fázist még egyszer mostam 150 ml vízzel. A butanolos fázist bepároltam és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázis: Silica gel 60. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 95:5 + 0,2 % V/V HCOOH. Hozam: 1085 mg (76%) fehér por. ESI-HRMS *m/z*: 1449,2770 (számolt: 1449,2789 [C<sub>66</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>23</sub> + Na<sup>+</sup>]).

#### 1-(prop-2-in-1-iloxi)naftalin (88h)

4,0 mmol (576 mg) α-naftolt (**87h**) oldottam 10 ml száraz DMF-ben. Hozzáadtam 1,5 ekv. (6,0 mmol, 830 mg) porított K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot. 5,0 ml DMF-ben oldottam 1,3 ekv. propargil-bromidot (5,2 mmol, 580 µl 80% V/V-os toluolos oldat) és cseppenként hozzáadtam az elegyhez. Egy éjszaka kevertetés után VRK-val ellenőriztem a reakciót (normál fázis, hexán:acetone = 9:1) mely alapján teljes volt a konverzió. Az oldószer lepárlása után az elegyet 150 ml DKM-ba felvettem és extraháltam 3 x 50 ml deszt. vízzel. A DKM-os fázist szárítottam Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on, a szárítószert kiszűrtem és szilikagélre (Silica gel 60) pároltam a nyersterméket, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán. Hozam: 579 mg (79%) áttetsző szirup. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 – 8.23 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H, ar), 7.50 – 7.42 (m, 3H, ar), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, ar), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ar), 4.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.44, 134.65, 127.57, 126.62, 125.68, 125.52, 122.13, 121.30, 105.60, 78.74, 75.69, 56.22.

#### 71c

100 mg (0,07 mmol) azido TC-t (**70**) oldottam 2,0 ml absz. DMF-ben argon alatt, majd 1,5 ekv.

(0,107 mmol, 30 mg) hexadecil propargil étert (**88c**) és 1,0 ekv. (9,7  $\mu$ l) trietil-amint adtam az elegyhez, végül ~20 mol% (~3 mg) Cu(I)-jodidot. Az elegyet Ar alatt kevertettem egy éjszakán át, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: toluol:MeOH = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1. A további tisztítás gélkromatográfiával (Sephadex<sup>®</sup> LH-20) történt. Eluens: MeOH. Hozam: 40 mg (33%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1729,70 (M+Na) (számolt: 1729,5555 [C<sub>85</sub>H<sub>92</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>24</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **71d**

A szintézist az **71c** vegyületnél leírtak alapján végeztem, az alkin reaktáns: 1,5 ekv. (0,107 mmol, 24 mg) dodecil propargil éter (**88d**). Eluens: toluol:MeOH = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1. Hozam: 37 mg (32%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1673,61 (M+Na) (számolt: 1650,50 [C<sub>81</sub>H<sub>84</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>24</sub>]).

### **71e**

Ld. **71c** szintézise. Alkin reaktáns: 1,5 ekv. (0,107 mmol, 18 mg) oktil propargil éter (**88e**). Eluens: toluol:MeOH = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1, a terméket tovább tisztítottam gélkromatográfiával. Eluens: MeOH. Hozam: 24 mg (22%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1617,39 (M+Na<sup>+</sup>) (számolt: 1594,4411 [C<sub>77</sub>H<sub>76</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>24</sub>]).

### **71g**

Ld. **71c** szintézise. Alkin reaktáns: 2,0 ekv. (0,14 mmol, 18  $\mu$ l) fenil propargil éter (**88g**). Eluens: toluol:MeOH = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1. A terméket tovább tisztítottam gélkromatográfiával. Eluens: MeOH. Hozam: 54 mg (49%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1581,34 (M+Na<sup>+</sup>) (számolt: 1581,3364 [C<sub>75</sub>H<sub>64</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>24</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **71h**

400 mg **70**-et (0,28 mmol) oldottam 5,0 ml *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O = 1:1 elegyben, majd hozzáadtam 1,5 ekv. (0,42 mmol, 76 mg)  $\alpha$ -naftil propargil étert (**88h**), ~15 mol% (0,042 mmol, 11 mg) CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O-ot és 0,6 ekv. L-aszkorbinsavat. Az elegyet egy éjszaka kevertettem, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  93:7  $\rightarrow$  90:10 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 255 mg (57%) törtfehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1631,45 (M+Na) (számolt: 1631,3521 [C<sub>79</sub>H<sub>66</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>24</sub> + Na<sup>+</sup>]).



### **71i**

100 mg (0,07 mmol) azido TC-t (**70**) oldottam 1,0 ml *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O = 1:1 elegyben, hozzáadtam 1,5 ekv. (0,107 mmol, 31 mg) 1,2:3,4-di-*O*-izopropilidén-6-*O*-propargil- $\alpha$ -D-galaktopiranozt (**88i**), ~15 mol% CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O-ot (2,5 mg, 250  $\mu$ l 10mg/ml vizes oldat) és 1,0 ekv. (12 mg) L-aszkorbinsavat. Az elegyet egy éjszakán át kevertettem, majd szilikagélre pároltam (Silica gel 60) és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  93:7  $\rightarrow$  90:10 (+ 0,1% V/V AcOH). A terméket gélkromatográfiával is tisztítottam. Eluens: MeOH. Hozam: 62 mg (51%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS *m/z* 1747,42 (M+Na) (számolt: 1747,4205 [C<sub>81</sub>H<sub>78</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>29</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **71j**

80 mg (0,056 mmol) azido TC-t (**70**) oldottam Ar alatt 1,0 ml absz. DMF-ban, hozzáadtam 1,5 ekv. (0,084 mmol, 80 mg) **88j**-t, ~35 mol% (~4 mg) Cu(I)-jodidot és 1,0 ekv. (8  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t. Egy éjszaka kevertettem, majd szilikagélre pároltam (Silica gel 60) és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: toluol:MeOH = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 49 mg (36%) halványsárga por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>155</sup> MALDI-TOF-MS *m/z* 2461,70 (M+Na) (számolt: 2461,7009 [C<sub>129</sub>H<sub>120</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>33</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **3.9.2.3. A teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) influenzavírus ellenes származékai**

#### **91a**

260 mg (1,19 mmol) 1-azido-11-hidroxi-3,6,9-trioxaundekánt (**90**) oldottam 3,0 ml absz. DMF-ban Ar alatt, majd hozzáadtam 1,1 ekv. (1,3 mmol, 235 mg) decil propargil étert (**88a**), 1,0 ekv. Et<sub>3</sub>N-t (166  $\mu$ l) és 20 mol% réz(I)-jodidot (45 mg). Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertettem, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:aceton = 7:3. Hozam: 463 mg (86%) sárgás szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.79 (s, 1H, C=CH), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.68 – 3.64 (m, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 8H), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (dq, *J* = 10.1, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 1.26 (br s, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  72.6, 70.9, 70.5, 70.4, 70.3, 69.6, 64.3 (8C, 8 x OCH<sub>2</sub>), 61.7 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 50.3 (1C, NCH<sub>2</sub>), 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.2, 26.2, 22.7 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.2 (1C, CH<sub>3</sub>). MALDI-TOF-MS *m/z* 438,35 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 438,2938 [C<sub>21</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **91e**

Ld. **91a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: 1-azido-11-hidroxi-3,6,9-trioxaundekán (**90**): 400 mg, 1,83 mmol. Oktil propargil éter (**88e**): 1,5 ekv. (2,75 mmol, 462 mg). Trietil-amin: 1,0 ekv. (255 µl), réz(I)-jodid: 20 mol% (70 mg). Eluens: hexán:aceton = 7:3. Hozam: 480 mg (68%) sárgás szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (s, 1H, C=CH), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 10H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H, OH), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.3 (1C, C=CH), 123.7 (1C, C=CH), 72.6, 70.8, 70.6, 70.5, 70.3, 69.6, 64.3 (8C, 8 x OCH<sub>2</sub>), 61.7 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 50.2 (1C, NCH<sub>2</sub>), 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 26.1, 22.7 (6C, 6 x CH<sub>2</sub>), 14.1 (1C, CH<sub>3</sub>). ESI-MS *m/z* 410,258 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 410,2625 [C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **91f**

Ld. **91a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: 444 mg (2,03 mmol) 1-azido-11-hidroxi-3,6,9-trioxaundekánt (**90**) és 1,0 ekv. (284 mg) hexil-propargil étert (**88f**) reagáltattam, 1,0 ekv. Et<sub>3</sub>N (283 µl) és 20 mol% (77 mg) réz(I)-jodid jelenlétében. Hozam: 542 mg (74%) sárgás szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (s, 1H, C=CH), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 10H), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H, OH), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 6H) 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.2 (1C, C=CH), 123.8 (1C, C=CH), 72.6, 70.8, 70.5, 70.4, 70.2, 69.3, 64.2 (8C, 8 x OCH<sub>2</sub>), 61.5 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 50.2 (1C, NCH<sub>2</sub>), 31.6, 29.6, 25.7, 22.6 (4C, 4x CH<sub>2</sub>), 14.0 (1C, CH<sub>3</sub>). ESI-MS *m/z* 382,226 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 382,2312 [C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **91i**

Ld. **91a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: 1-azido-11-hidroxi-3,6,9-trioxaundekán (**90**): 413 mg, 1,89 mmol. Butil propargil éter (**88i**): 1,5 ekv. (2,36 mmol, 265 mg). Trietil-amin: 1,0 ekv. (263 µl), réz(I)-jodid: 20 mol% (72 mg). Eluens: hexán:aceton = 6:4. Hozam: 405 mg (52%) sárgás szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (s, 1H, C=CH), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H) 3.67 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 2H), 3.61 (q, *J* = 4.5 Hz, 8H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H, OH), 1.58 (dt, *J* = 14.5, 6.7 Hz, 2H), 1.37 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145.3 (1C, C=CH), 123.7 (1C, C=CH), 72.6, 70.6, 70.5, 70.4, 70.3, 69.5, 64.3 (8C, 8 x OCH<sub>2</sub>), 61.6 (1C, CH<sub>2</sub>OH), 50.2 (1C, NCH<sub>2</sub>), 31.7 (1C, CH<sub>2</sub>), 19.3 (1C, CH<sub>2</sub>), 13.9 (1C, CH<sub>3</sub>). ESI-MS *m/z* 354,201 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 354,1999 [C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **92a**

300 mg (0,72 mmol) **91a**-t oldottam 3,0 ml absz. DMF-ban. 2,0 ekv. (1,44 mmol, 59 mg)

NaH-et (60% m/m ásványolajos szuszpenzió) szuszpendáltam 1,0 ml absz. DMF-ban, majd jeges-vizes hűtés és kevertetés mellett cseppenként hozzáadtam a **91a** oldatát. 30 perc után 1,5 ekv. (1,08 mmol, 119  $\mu$ l) propargil-bromidot (80% m/m toluolos oldat) adtam az elegyhez, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Egy éjszaka kevertetés után a reakciót néhány ml metanollal leállítottam, bepároltam, felvettem 100 ml DKM-ba és mostam 2x deszt. vízzel. A szerves fázist szárítottam ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:aceton = 7:3. Hozam: 284 mg (87%) halványsárga szirup.  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.54 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.20 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 12H, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.59 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.26 (s, 14H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.4 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 123.5 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 70.9, 70.6, 70.5, 69.6, 69.2, 64.4 (9C, 9 x  $\text{OCH}_2$ ), 58.5 (1C,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 50.3 (1C,  $\text{NCH}_2$ ), 32.0, 29.7, 29.4, 26.2, 22.8 (8C, 8 x  $\text{CH}_2$ ), 14.2 (1C,  $\text{CH}_3$ ). MALDI-TOF-MS  $m/z$  476,30 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 476,3095 [ $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$ ]).

### **92e**

Ld. **92a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: **91e**: 150 mg (0,39 mmol). NaH: 32 mg (0,78 mmol, 60% m/m ásványolajos szuszpenzió). Propargil-bromid: 0,58 mmol, 65  $\mu$ l (80% m/m toluolos oldat). Eluens: hexán:aceton = 75:25). Hozam: 60 mg (36%) sárgás szirup.  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.54 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 12H, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.59 (dt,  $J = 14.4, 6.8$  Hz, 2H), 1.38 – 1.21 (m, 10H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  123.6 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 74.6 (CH), 70.8, 70.6, 70.5, 70.4, 69.5, 69.2, 64.3 (9C, 9 x  $\text{OCH}_2$ ), 58.4 (1C,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 50.3 (1C,  $\text{NCH}_2$ ), 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 26.2, 22.7 (6C, 6 x  $\text{CH}_2$ ), 14.1 (1C,  $\text{CH}_3$ ). MALDI-TOF-MS  $m/z$  448,30 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 448,2782 [ $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$ ]).

### **92f**

Ld. **92a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: **91f**: 140 mg (0,39 mmol), NaH: 32 mg (0,78 mmol), propargil-bromid: 65  $\mu$ l (0,59 mmol). Hozam: 60 mg (39%) halványsárga szirup.  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.54 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 12H, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.59 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.3 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 123.5 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 74.6 (1C, CH), 70.8, 70.6, 70.5, 70.4, 69.5, 64.3 (9C, 9 x  $\text{OCH}_2$ ), 58.4 (1C,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 50.3 (1C,  $\text{NCH}_2$ ), 31.7, 29.7, 25.8, 22.6 (4C, 4 x  $\text{CH}_2$ ), 14.1 (1C,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS  $m/z$  420,249 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 420,2469 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$ ]).

### **92i**

Ld. **92a** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: **91i**: 140 mg (0,42 mmol), NaH: 34 mg (0,84 mmol), propargil-bromid: 70  $\mu$ l (0,63 mmol). Hozam: 48 mg (31%) halványsárga szirup.  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.53 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.18 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.86 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 12H, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.57 (dt,  $J = 14.6, 6.7$  Hz, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.4 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 123.7 (1C,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 74.6 (1C, CH), 70.7, 70.6, 70.5, 69.6, 64.3 (9C, 9 x  $\text{OCH}_2$ ), 58.5 (1C,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 50.3 (1C,  $\text{NCH}_2$ ), 31.8, 19.4 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 14.0 (1C,  $\text{CH}_3$ ). ESI-MS  $m/z$  392,216 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 392,2156 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}^+$ ]).

### **93a**

100 mg (0,07 mmol) azido TC-t (**70**) és ~1,3 ekv. (41 mg, 0,09 mmol) **92a**-t oldottam 1,0 ml absz. DMF-ban Ar alatt, majd hozzáadtam 1,0 ekv. (9  $\mu$ l)  $\text{Et}_3\text{N}$ -t és 35 mol% (5 mg) réz(I)-jodidot. Egy éjszaka kevertetés után az elegyet bepároltam, a szilárd nyersterméket szuszpendáltam kb. 50 ml vízben és cc.  $\text{NH}_3$  oldat hozzáadásával oldatba vittem (pH=10 körül oldódott be), majd 1N HCl oldattal visszaállítottam a pH-t 1 körüli értékre. Az elegyet extraháltam 3 x 20 ml *n*-butanollal, ezután az egyesített butanolos fázist mostam 15 ml deszt. vízzel, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:víz = 97:3  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  92:8  $\rightarrow$  90:10. A kapott terméket gélkromatográfiával is tisztítottam (Sephadex LH-20, eluens: MeOH). Hozam: 35 mg (27%). Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában. MALDI-TOF-MS  $m/z$  1902,60 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 1902,5992 [ $\text{C}_{88}\text{H}_{95}\text{Cl}_2\text{N}_{13}\text{O}_{28} + \text{Na}^+$ ]).

### **93e**

Ld. **93a** szintézise. Reaktáns mennyiségek: **70**: 86 mg (0,06 mmol), **92e**: 43 mg. Hozam: 22 mg (20%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1874,6 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 1874,5679 [ $\text{C}_{88}\text{H}_{95}\text{Cl}_2\text{N}_{13}\text{O}_{28} + \text{Na}^+$ ]).

### **93f**

Ld. **93a** szintézise. Reaktáns mennyiségek: **70**: 86 mg (0,06 mmol), **92f**: 40 mg. Hozam: 39 mg (36%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1846,6 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) (számolt: 1846,5366 [ $\text{C}_{86}\text{H}_{91}\text{Cl}_2\text{N}_{13}\text{O}_{28} + \text{Na}^+$ ]).

### **93l**

86 mg (0,06 mmol) azido TC-t (**70**) és 1,7 ekv. (37 mg, 0,10 mmol) **92l**-t oldottam 1,0 ml absz. DMF-ban Ar alatt, majd hozzáadtam 1,0 ekv. (8 µl) Et<sub>3</sub>N-t és 35 mol% (4 mg) réz(I)-jodidot. Egy éjszaka kevertetés után az elegyet bepároltam. A feldolgozást és tisztítást a **93a**-nál leírtakkal azonos módon végeztem. Hozam: 28 mg (26%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF-MS  $m/z$  1818,4 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1818,5053 [C<sub>84</sub>H<sub>87</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>13</sub>O<sub>28</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **96a**

100 mg (0,071 mmol) TC-t (**14**) oldottam 4 ml absz. piridinben és hozzáadtam kb. 1,4 ekv. (27 mg, 0,1 mmol) nyers dodekán-szulfonil-kloridot (**95a**), majd szobahőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet 2 órán át. Ekkor VRK-n alacsony konverziót láttam, ezért újabb 27 mg **95a**-t mértem a reakcióelegyhez. Még 2 óra kevertetés után az elegyhez néhány ml metanolt adtam, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3 → 95:5 → 92:8 → 90:10. Hozam: 36 mg (31%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1655,9 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1655,4381 [C<sub>78</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96b**

Ld. **96a** előállítás. Felhasznált oktán-szulfonil-klorid (**95b**): 2 x 20 µl. Hozam: 32 mg (29%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1599,4 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1599,3755 [C<sub>74</sub>H<sub>74</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96c**

Ld. **96a** előállítás. Felhasznált hexán-szulfonil-klorid (**95c**): 2 x 16 µl. Hozam: 28 mg (25%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1571,7 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1571,3442 [C<sub>72</sub>H<sub>70</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96d**

140 mg (0,1 mmol) TC-t (**14**) oldottam 4 ml absz. piridinben és hozzáadtam 1,4 ekv. (18 µl, 0,14 mmol) benzolszulfonil-kloridot (**95d**), majd szobahőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet 4 órán át, néhány ml metanolt adtam hozzá, szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:víz = 97:3 → 95:5 → 92:8 → 90:10. Hozam: 82 mg (53%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1563,6 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1563,2816 [C<sub>72</sub>H<sub>62</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96e**

Ld. **96d** szintézise. Reaktáns mennyiségek: TC (0,1 mmol), 1,4 ekv. (33 mg, 0,14 mmol) *p*-acetamido-benzolszulfonil-klorid (**95e**). Hozam: 78 mg, 49%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1620,7 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1620,3031 [C<sub>74</sub>H<sub>65</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>26</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96f**

Ld. **96d** szintézise. Reaktáns mennyiségek: 100 mg (71 μmol) TC (**14**), 1,3 ekv. (33 mg, 93 μmol) *p*-toluolszulfonil-klorid (**95f**). Hozam: 59 mg, 54%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1577,4 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1577,2973 [C<sub>73</sub>H<sub>64</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96g**

Ld. **96d** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: 140 mg (0,1 mmol) TC (**14**), 1,4 ekv. (35 mg, 0,14 mmol) bifenilszulfonil-klorid (**95g**). Hozam: 73 mg (46%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1639,7 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1639,3129 [C<sub>78</sub>H<sub>66</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### **96h**

Ld. **96d** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: 140 mg (0,1 mmol) TC (**14**), 1,4 ekv. (38 mg, 0,14 mmol) danzil-klorid (**95h**). Hozam: 92 mg (56%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>158</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1656,8 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1656,3395 [C<sub>78</sub>H<sub>69</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>25</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

#### **3.9.2.4. 4-( $\alpha$ -Naftiloximetil)-1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó teikoplanin származékok szintézise**

### **100**

Irodalmi eljárással<sup>167</sup> friss TfN<sub>3</sub>-ot készítettem a következő mennyiségekkel: 2 ml absz. piridin (oldószer), 2,35 ekv. (0,8 mmol, 134 μl) Tf<sub>2</sub>O és 1,0 mmol (65 mg) NaN<sub>3</sub>. 640 mg (kb. 0,34 mmol) teikoplanint (**7**) szuszpendáltam 15 ml piridinben. 2,0 ekv. (95 μl) Et<sub>3</sub>N-t adtam a reakcióelegyhez, majd a triflil-azidot, végül 10 mg CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O-ot 1,0 ml vízben oldva. A zöld színű, homogén elegyet egy éjszakán át kevertettem szobahőmérsékleten, majd etil-acetáttal kicsaptam a terméket, szűrtem, mostam éterrel, acetonitrillel, majd ismét éterrel. A nyersterméket oldottam metanolban, szilikagélre pároltam (Silica Gel 60) és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN : H<sub>2</sub>O = 100:0 → 90:10 → 85:15 → 80:20 → 75:25 így nyerve ~400 mg azido teikoplanint (**97**) (kb. 0,21 mmol). A törtfehér port 3,0 ml *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O = 1:1 elegyben oldottam és 1,25 ekv. **88h**-t (48 mg), kb. 15 mol% (~7 mg) CuSO<sub>4</sub>

x 5H<sub>2</sub>O-ot 100 µl vízben, majd 1,0 ekv. (37 mg) L-aszkorbinsavat (100 µl vízben) adtam az elegyhez. 16 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után az elegyet szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens MeCN:H<sub>2</sub>O = 100:0 → 95:5 → 92:8 → 90:10 → 88:12 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 210 mg (30% 2 lépésre). Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>161</sup> ESI-MS: *m/z* 2088,616 (M + H<sup>+</sup>; A<sub>2</sub>-2 komponens) (számolt: 2088,629 C<sub>101</sub>H<sub>105</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>11</sub> + H<sup>+</sup>).

### **101**

1,5 g (~0,8 mmol) teikoplanint (**7**) oldottam 15 ml 90%-os vizes TFA-ban és az elegyet 2 óráig kevertettem szobahőmérsékleten. 150 ml éter hozzáadása után a kivált anyagot kiszűrtem és mostam további 100-150 ml éterrel majd szárítottam és oszlopkromatográfiával (flash, Silica Gel 60) tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 90:10, 85:15, 80:20, 75:25 (+ 0,1 V/V% AcOH). A kapott nyers **7f**-et oldottam 40 ml piridinben, hozzáadtam 2,0 ekv. Et<sub>3</sub>N-t (1,24 mmol, 174 µl), majd 2,35 ekv. (1,88 mmol) frissen készített triflil-azidot<sup>167</sup> száraz piridinben (4,0 ml). Utána 15 mg of réz(II)-szulfát pentahidrát vizes oldatát (2 ml) adtam az elegyhez és 16 órán át kevertettem szobahőmérsékleten. 300 ml etil-acetát hozzáadása után a kivált anyagot kiszűrtem és mostam további 200 ml éterrel majd szárítottam és oszlopkromatográfiával (flash, Silica Gel 60) tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 88:12 (+ 0,1 V/V% AcOH). Hozam: 540 mg fehér por (**98**). Ebből a vegyületből 150 mg-ot (0,094 mmol) oldottam 2,0 ml *tert*-butanol:víz = 1:1 elegyben, majd hozzáadtam 1,25 ekv. (0,118 mmol, 21 µl) **88h**-t, kb. 3 mg (~15 mol%) CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O 200 µl vízzel készült oldatát és 1,0 ekv. (0,096 mmol, 17 mg) of L-aszkorbinsavat. Az elegyet 1 éjszakán át kevertettem, majd szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és flash kromatográfiával tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 87:13. Hozam: 55 mg (14% 3 lépésre) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1793,60 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1793,4049 [C<sub>85</sub>H<sub>76</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>29</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **102**

4,0 g (2,13 mmol) teikoplanint (**7**) 90%-os vizes TFA-ban oldottam és 6 órán át 80°C-on kevertettem, majd az irodalomban leírtak szerint<sup>88</sup> feldolgoztam. A terméket (**15**) a korábban leírtak szerint TfN<sub>3</sub>-dal reagáltatva, majd oszlopkromatográfiával tisztítva 450 mg (0,367 mmol) azido teikoplanin aglikont (**99**) nyertem. \* Ezt 6,0 ml *tert*-butanol:víz = 1:1 elegyben oldottam, és 1,25 ekv. (0,46 mmol, 83 µl) **88h**-t adtam hozzá, majd kb. 15 mol% (14 mg) CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O-ot 200 µl vízben és 1,0 ekv. (0,096 mmol, 65 mg) L-aszkorbinsavat 500 µl vízben. A megzavarosodott reakcióelegy néhány csepp acetonitril hozzáadására kitisztult. Egy éjszaka

\* A két lépéses hidrolízissal [1] cc. HCl, 25°C, 4,5h; 2) 90% aq. TFA, 80°C, 150 perc] sokkal jobb hozam érhető el.

szobahőmérsékleten való kevertetés után az elegyet kis térfogatra pároltam, etil-acetáttal a terméket kicsaptam, kiszűrtem és mostam éterrel. A szilárd anyagot oldottam minimális mennyiségű acetonitril:víz = 7:3 elegyben és Sephadex LH-20 géllal töltött oszlopon tisztítottam ugyanebben az oldószer elegyben. A frakciókat VRK-n ellenőriztem (cellulóz, eluens =  $n\text{PrOH}:\text{cc.NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O} = 7:3:2$ ). A tiszta frakciókat egyesítettem és szilikagélre pároltam (Silica Gel 60), majd flash kromatográfiával tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 100:0  $\rightarrow$  97:3  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  93:7. Hozam: 255 mg (49% **99**-ből) törtfehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1428,09 ( $M + \text{Na}^+$ ) (számolt: 1428,2727 [ $\text{C}_{71}\text{H}_{53}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_{19} + \text{Na}^+$ ]).

### **103**

80 mg (0,038 mmol) **100**-at oldottam 1,0 ml DMF:DMSO =1:1 elegyben és 2,0 ekv. (0,076 mmol, 10,6  $\mu\text{l}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$ -t adtam hozzá, majd 2,5 ekv. (0,095 mmol, 12,0  $\mu\text{l}$ )  $N,N$ -dimetil-1,3-propándiamint, végül 1,0 ekv. PyBOP<sup>®</sup>-ot (0,038 mmol, 20 mg) és az elegyet 3 óráig kevertettem szobahőmérsékleten. Éter hozzáadására a keletkező csapadékot kiszűrtem és mostam további éterrel. A nyersterméket MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1 elegyben oldottam, kevés  $n$ -butanolt adtam hozzá és szilikagélre pároltam (Silica Gel 60), majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O 95:5  $\rightarrow$  90:10  $\rightarrow$  85:15  $\rightarrow$  80:20 (+ 0,1% V/V AcOH). A kapott port oldottam MeCN:H<sub>2</sub>O elegyben és a pH-t ~8-ra állítottam híg ammónia oldattal. Az elegyet bepárooltam és Sephadex LH-20 géllal töltött oszlopon tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 7:3. Hozam: (26 mg, 32 %) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>161</sup> ESI-MS:  $m/z$  2172,738 ( $M + \text{H}^+$ ; A<sub>2</sub>-2 komponens) (számolt: 2172,735 [ $\text{C}_{106}\text{H}_{117}\text{Cl}_2\text{N}_{13}\text{O}_{33} + \text{H}^+$ ]).

### **104a**

130 mg (0,073 mmol) **101**-et oldottam 1,0 ml absz. DMF-ban és hozzáadtam 2,0 ekv. (0,15 mmol, 19  $\mu\text{l}$ ) 3-(dimetilamino)-1-propilamint, 2,0 ekv. (0,15 mmol, 21  $\mu\text{l}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$ -t, majd 1,2 ekv. (0,09 mmol, 47 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. 3 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után még 19  $\mu\text{l}$  3-(dimetilamino)-1-propilamint és 39 mg PyBOP<sup>®</sup>-ot (1,0 ekv.) . 3 óra további kevertetés után 75 ml etil-acetát hozzáadásával kicsaptam a terméket, kiszűrtem és mostam éterrel. A nyersterméket acetonitril:víz = 7:3 elegyben oldottam és szilikagélre pároltam (Silica gel 60), majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 95:5  $\rightarrow$  90:10  $\rightarrow$  85:15  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  78:22 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 41 mg (30%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1877,82 ( $M + \text{Na}^+$ ) (számolt: 1877,5100 [ $\text{C}_{90}\text{H}_{88}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_{28} + \text{Na}^+$ ]).



### **104b**

88 mg (0,05 mmol) **101**-et oldottam 1,0 ml absz. DMF-ban és hozzáadtam 2,0 ekv. (0,1 mmol, 14  $\mu$ l) trietil-amint, majd 10 ekv. (0,5 mmol, 78  $\mu$ l) 3-(diethylamino)-1-propilamint és 1,2 ekv. (0,06 mmol, 31 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. Egy óra kevertetés után még 0,4 ekv. (10 mg), további egy óra múlva 0,2 ekv. (5 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot adtam az elegyhez. Egy óra után a kiindulási anyag teljesen elfogyott. A feldolgozás és a tisztítás megegyezett a **104a** vegyületnél leírtakkal. Hozam: 43 mg (46%) fehér por. Az NMR adatok megtalálhatóak a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1883,45 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 1883,5594 [C<sub>92</sub>H<sub>93</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>28</sub><sup>+</sup>]).

### **105a**

120 mg (0,075 mmol) **71h**-t oldottam 1,0 ml száraz DMF-ban. Hozzáadtam 19  $\mu$ l (0,15 mmol, 2,0 ekv.) 3-(dimethylamino)-1-propilamint és 21  $\mu$ l (0,15 mmol, 2,0 ekv.) trietil-amint, majd 47 mg (0,09 mmol, 1,2 ekv.) PyBOP<sup>®</sup>-ot és 3 óráig kevertettem az elegyet szobahőmérsékleten. További 19  $\mu$ l 3-(dimethylamino)-1-propilamint és 39 mg PyBOP<sup>®</sup>-ot (1,0 ekv.) adtam a reakcióhoz. 6 óra alatt még kétszer megismételtem e két reagens hozzáadását az iménti mennyiségekkel. Az elegyhez 75 ml etil-acetátot adtam és a keletkező csapadékot kiszűrtem és mostam 75 ml éterrel. A nyersterméket oldottam acetonitril:víz = 7:3 elegyben, és szilikagélre (Silica gel 60) pároltam, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: acetonitril:víz = 100:0  $\rightarrow$  90:10  $\rightarrow$  85:15 (+ 0,1% V/V AcOH). A kapott fehér port oldottam MeCN:H<sub>2</sub>O elegyben és a pH-t kb. 8-ra állítottam híg ammónia oldattal. Az elegyet bepároltam, acetonitril:víz = 7:3 elegyben oldottam, és Sephadex LH-20 oszlopon tisztítottam ugyanabban az oldószer elegyben. Hozam: 45 mg (35%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában találhatóak.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1715,65 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1715,4572 [C<sub>84</sub>H<sub>78</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>23</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **105b**

Ld. **105a** előállítás. Kapcsolt aminovegyület: 3-(diethylamino)-1-propilamin (24  $\mu$ l, 0,15 mmol, 2,0 ekv.). Az aminovegyület és PyBOP hozzáadását csak egyszer ismételt meg, három óra után. Három órával a második adag reaktáns/reagens hozzáadása után a fentivel (**105a**) megegyező feldolgozási és tisztítási folyamatot követtem. Hozam: 45 mg (35%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS:  $m/z$  1743,75 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1743,4885 [C<sub>86</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>23</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **106a**

125 mg (0,09 mmol) **102**-t oldottam 1,5 ml absz. DMF-ban, 2,0 ekv. Et<sub>3</sub>N-t (0,178 mmol, 24,8

μl) és 3,0 ekv. (0,27 mmol, 34 μl) *N,N*-dimetil-1,3-propándiamin-t adtam az elegyhez, végül 1,2 ekv. (55 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. 2 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után etil-acetáttal kicsaptam a terméket, kiszűrtem és mostam éterrel. A nyersterméket oldottam MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1 elegyben és szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 95:5 → 92:8 → 90:10 → 87:13 (+ 0.1% V/V AcOH). Hozam: 58 mg (44%) fehér por. NMR adatok a kapcsolódó közlemény kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1512,18 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1512,3778 [C<sub>76</sub>H<sub>65</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>11</sub>O<sub>18</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **106b**

Ld. **105b** szintézise. Reaktáns/reagens mennyiségek: **102**: 100 mg, 0,071 mmol); DMF: 1,3 ml; Et<sub>3</sub>N: 20 μl; *N,N*-diethyl-1,3-propándiamin: 34 μl; PyBOP: 44 mg. Hozam: 39 mg (36%) fehér por NMR adatok a kapcsolódó publikáció kiegészítő információjában.<sup>161</sup> MALDI-TOF MS: *m/z* 1540,18 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1540,4091 C<sub>78</sub>H<sub>69</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>11</sub>O<sub>18</sub> + Na<sup>+</sup>)).

### **3.9.2.5. A teikoplanin A<sub>3</sub>-2 (TC) és a teikoplanin *N*-terminális guanidin származékai**

*N*-fenil-*N'*-decil karbodiimid (**112c**) Fell módszerét<sup>168</sup> követve.

1573 μl (8 mmol) 1-aminodekánt (**110c**) oldottam 20 ml száraz DKM-ban és hozzáadtam 1,0 ekv. (955 μl) fenil-izotiocianátot, két órán át kevertettem szobahőmérsékleten, majd szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:acetón = 8:2. Hozam: 2,1 g (90%) fehér por (**111c**). Ebből 1,00 g-ot (3,42 mmol) oldottam 20 ml száraz DKM-ban, majd jeges-vizes hűtés mellett hozzáadtam 20 mg 4-dimetilaminopiridint, 3,0 ekv. (1,43 ml) trietil-amint és 2,0 ekv. (530 μl) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd fél óra múlva szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: Hexán → hexán:EtOAc 98:2 → 97:3 → 96:4. Hozam: 350 mg (36%, 2 lépésre) sárga szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.67 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (tt, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.92 (N=C=N), 136.13 (Ar-C<sub>q</sub>), 129.43, 124.63, 123.58 (5C, 5 x ArCH), 46.98 (N-CH<sub>2</sub>), 32.01, 31.52, 29.43, 29.24, 26.92, 22.81 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.24 (CH<sub>3</sub>). ESI-HRMS: *m/z* 291.2437 [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>; számolt: 291.2431 (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>OH+H<sup>+</sup>).

*N*-fenil-*N'*-4-fenilbenzil karbodiimid (**112e**)

275 mg (1,5 mmol) 4-fenilbenzilamint (**110e**) oldottam 4 ml száraz DKM-ban és hozzáadtam 1,0 ekv. (180 μl) fenil-izotiocianátot, egy órán át kevertettem szobahőmérsékleten, majd szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:Aceton 8:2 → 7:3. Hozam: 440 mg (92%) fehér por (**111e**). Ebből az anyagból 420 mg-

ot (1,32 mmol) oldottam 10 ml száraz DKM-ban, majd jeges-vizes hűtés mellett hozzáadtam 3 mg 4-dimetilaminopiridint, 3,0 ekv. (552 µl) trietil-amint és 2,0 ekv. (204 µl) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd fél óra múlva szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:EtOAc 98:2 → 97:3 → 96:4. Hozam: 170 mg (42%, 2 lépésre) sárgásfehér por. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.59 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.88, 140.74, 140.07, 137.41, 136.98 (5C, 5 x C<sub>q</sub>), 129.45, 128.91, 127.95, 127.63, 127.52, 127.20, 125.01, 123.80 (14C, 14 x Ar-CH), 50.34 (N-CH<sub>2</sub>). ESI-HRMS: *m/z* 317.1662 [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>; számolt: 317.1648 (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>OH+H<sup>+</sup>).

#### *N*-fenil-*N'*-(1-benzil-4-piperidil) karbodiimid (**112f**)

619 µl (3 mmol) 4-amino-1-benzilpiperidint (**110f**) oldottam 5 ml száraz DKM-ban és hozzáadtam 1,0 ekv. (358 µl) fenil-izotiocianátot, másfél órán át kevertetem szobahőmérsékleten, majd szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: hexán:Aceton 7:3 → 6:4 (+ 0,1% V/V Et<sub>3</sub>N). Hozam: 950 mg (97%) fehér por (**111f**). Ebből az anyagból 650 mg-ot (2 mmol) oldottam 10 ml száraz DKM-ban, majd jeges-vizes hűtés mellett hozzáadtam 10 mg 4-dimetilaminopiridint, 3,0 ekv. (836 µl) trietil-amint és 2,0 ekv. (309 µl) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd fél óra múlva szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: Hexán → hexán:EtOAc 9:1 → 8:2 (+ 0,1% V/V Et<sub>3</sub>N). Hozam: 470 mg (78%, 2 lépésre) halványsárga por. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 6H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 4.33 (m, *J* = 14.7, 6.1, 4.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.41 (qd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.31, 136.18 (2C, 2 x Ar-C<sub>q</sub>), 130.22 (2C, 2 x Ar-CH), 129.10 (2C, 2 x Ar-CH), 128.24 (2C, 2 x Ar-CH), 127.19, 127.07 (2C, 2 x Ar-CH), 125.06 (2C, 2 x Ar-CH), 63.01 (C<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>), 52.09 (N-CH), 52.05 (2C, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 31.77 (2C, 2 x N-CH-CH<sub>2</sub>).

#### **117**<sup>86</sup>

1,2 g (~0,64 mmol) teikoplanint (**7**) szuszpendáltam 8 ml DMF-ben, hozzáadtam 2,5 ekvivalens (1,6 mmol, 252 µl) *N,N*-dietil-1,3-propándiamint. Kb. 10 perc kevertetés után 1,0 ekv. PyBOP<sup>®</sup>-ot (333 mg), majd fél óránként 0,5 ekv. (0,32 mmol, 50 µl) további amint (összesen 1,5-2,0 ekv.), ekkorra teljesen homogénné vált az elegy. 2 óra után még hozzáadtam 0,5 ekv. PyBOP<sup>®</sup>-ot (0,32 mmol, 166 mg). 3 óra kevertetés után 200 ml étert adtam az elegyhez és a kivált terméket kiszűrtem, majd mostam további éterrel és megszáritottam a szűrőn. Az így kapott **116b** nyersterméket jeges-vizes hűtés mellett oldottam 5,0 ml cc. HCl oldatban, majd szobahőmérsékleten kevertetem 4,5 órát, ezután ismét jeges-vizes hűtés mellett 2M NaOH

oldattal a pH-t 8-9 közé állítottam és a kivált csapadékot kiszűrtem, majd mostam kevés híg NaOH oldattal (pH=8-9). A nyerste­r­méket oldottam MeCN:H<sub>2</sub>O 1:1 elegyben, szilikagélre pároltam (Silica Gel 60) és oszlop­kromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15 → 80:20 → 75:25 → 70:30 → 65:35 (+ 0,2% V/V AcOH). **117** hozama: 464 mg (50% két lépésre, fehér por).

### **118a**

92 mg (60,8 μmol) TC dietilaminopropil-amidot (**117**) oldottam 1,0 ml DMF-ben, és hozzáadtam 2,0 ekv. trietil-amint (121,5 μmol, 17 μl). Ezután 1,2 ekv. (73 μmol, 15 mg) *N*-fenil-*N'*-hexilkarbodiimidet (**112a**) 1,0 ml DMF-ben kb. 8-10 részletben hozzácepegettem az elegyhez 2 óra alatt. Kb. 2 óra további kevertetés után 75 ml étert adtam az elegyhez, majd a kivált terméket kiszűrtem és mostam további éterrel. A nyerste­r­méket szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlop­kromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10 → 85:15 → 80:20 → 75:25 (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 30 mg (29%, fehér por). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS: *m/z* 1715,5894 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 1715,5899 C<sub>86</sub>H<sub>92</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>22</sub> + H<sup>+</sup>).

### **118b**

92 mg (60,8 μmol) TC dietilaminopropil-amidot (**117**) oldottam 1,0 ml DMF-ben. A reakció kivitelezését és az izolálást a **118a**-nál leírtak alapján végeztem. Reaktáns/reagens mennyiségek: trietil-amin (121,5 μmol, 17 μl), *N*-fenil-*N'*-oktilkarbodiimid (**112b**) (73 μmol, 17 mg). Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10 → 85:15 → 80:20 → 75:25 (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 48 mg (46%). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS: *m/z* 1743,6226 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 1743,6212 C<sub>88</sub>H<sub>96</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>22</sub> + H<sup>+</sup>).

### **118c**

95 mg (62,7 μmol) TC dietilaminopropil-amidot (**117**) oldottam 1,0 ml DMF-ben. A reakció kivitelezését és az izolálást a **118a**-nál leírtak alapján végeztem. Szükséges reagensek, mennyiségük: trietil-amin (125 μmol, 17,4 μl), *N*-fenil-*N'*-decilkarbodiimid (**112c**) (75,4 μmol, 20 mg). Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10 → 85:15 → 80:20 → 75:25 (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 79 mg (71%). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS: *m/z* 1771,6527 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 1771,6525 C<sub>90</sub>H<sub>100</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>22</sub> + H<sup>+</sup>).

### **118d**

140 mg (92,5 μmol) TC dietilaminopropil-amidot (**117**) oldottam 1,5 ml DMF-ben, és hozzáadtam 2,0 ekv. trietil-amint (26 μl), majd 1,2 ekv. (0,11 mmol, 32 mg) *N*-fenil-*N'*-dodecilkarbodiimidet (**112d**) 1,0 ml DMF-ben kb. 8-10 részletben hozzácepegettem az elegyhez 2 óra alatt. Feldozást ld. **118a**-nál. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10 → 85:15 → 80:20

→ 75:25 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 78 mg (47%). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS:  $m/z$  1799,6839 ( $M + H^+$ ) (számolt: 1799,6838  $C_{92}H_{104}Cl_2N_{12}O_{22} + H^+$ ).

### **119b**

Teikoplanin dimetilaminopropil-amid (**116a**) szintézise: 600 mg (~0,32 mmol) teikoplanint (**7**) szuszpendáltam 5 ml DMF-ben és hozzáadtam 2,5 ekv. (0,8 mmol, 100  $\mu$ l) *N,N*-dimetil-1,3-propándiamint, 10 perc után 1,0 ekv. PyBOP<sup>®</sup>-ot (166 mg). Félóránként adtam hozzá még 20  $\mu$ l amint, négy alkalommal, majd miután homogénné vált a reakcióelegy, még 0,5 ekv. (0,16 mmol, 83 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. Egy óra további kevertetés után 100 ml éter:etil-acetát = 1:1 eleggyel a terméket kicsaptam, kiszűrtem, majd mostam további éterrel. A nyersterméket szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam, és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20 → 75:25 → 70:30 (+ 0,1% V/V AcOH). **116a** hozama: 362 mg (58%). A **119b** guanidin származékot a **118a**-nál leírtak alapján állítottam elő és izoláltam. Felhasznált reaktánsok/reagensek: 115 mg (58  $\mu$ mol) **116a**, trietil-amin (2,0 ekv., 116  $\mu$ mol, 16  $\mu$ l), ), 16 mg (1,2 ekv., 70  $\mu$ mol) *N*-fenil-*N'*-oktilkarbodiimid (**112b**). Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20 → 75:25 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 55 mg (43 %, fehér por). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS:  $m/z$  2194,8557 ( $M + H^+$ ) (számolt báziscsúcs: 2194,8495 (A<sub>2</sub>-2, A<sub>2</sub>-3 komponens) [ $C_{108}H_{131}Cl_2N_{13}O_{32} + H^+$ ]).

### **119e**

A terméket a **118a**-nál leírtak alapján állítottam elő és izoláltam. Felhasznált reaktánsok/reagensek: 115 mg (58  $\mu$ mol) **116a** (előállítását ld. **119b**-nél), trietil-amin (2,0 ekv., 116  $\mu$ mol, 16  $\mu$ l) *N*-fenil-*N'*-4-fenilbenzil karbodiimid (**112e**) (1,2 ekv., 70  $\mu$ mol, 20 mg). Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20 → 75:25 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 68 mg (52 %, fehér por). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS:  $m/z$  1124,9060 ( $[M + 2H]^{2+}$ ); számolt báziscsúcs: 1124,9050 (A<sub>2</sub>-2, A<sub>2</sub>-3 komponens) ( $C_{113}H_{125}Cl_2N_{13}O_{32} + 2H^+$ )<sup>2+</sup>

### **119f**

115 mg (58  $\mu$ mol) **116a**-t (előállítását ld. **119b**-nél) oldottam 0,8 ml DMF-ben, és hozzáadtam 2,0 ekv. trietil-amint (116  $\mu$ mol, 16  $\mu$ l), majd 1,5 ekv. (0,087 mmol, 25 mg) *N*-fenil-*N'*-(1-benzil-4-piperidil) karbodiimidet (**112f**) 1,0 ml DMF-ben kb. 5 részletben hozzácepegettem az elegyhez 2 óra alatt. A konverzió alacsony volt, ezért további 1,0 ekv. (17 mg) karbodiimidet adtam az elegyhez, 3 óra alatt kb. 8 alkalommal, mire a kindulási anyag jórészt elfogyott. A konverziót Cellulose F vékonyrétegen ellenőriztem (eluens: *n*-PrOH: cc. NH<sub>4</sub>OH = 7:3). Etil-acetát:éter = 1:1 eleggyel terméket kicsaptam és kiszűrtem, majd mostam éterrel. A nyersterméket oldottam ~1,0 ml MeOH:H<sub>2</sub>O:aceton = 1:1:1 elegyben és azonos összetételű

eluenssel nedvesített Sephadex LH-20 töltetű oszlopon tisztítottam, majd normál fázisú szilikán. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20 → 75:25 → 70:30 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 35 mg (27%). NMR adatok: ld. Függelék. ESI-HRMS:  $m/z$  1128,4303 ([M + 2H]<sup>2+</sup>) (számolt báziscsúcs: 1128,5078 (A<sub>2</sub>-2, A<sub>2</sub>-3 komponens) [(C<sub>112</sub>H<sub>130</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>14</sub>O<sub>32</sub> + 2H<sup>+</sup>)<sup>2+</sup>]

### 3.9.2.6. A vankomicin aglikon hexapeptid influenzavírus ellenes származékai

#### Azido-vankomicin aglikon hexapeptid (120)

1,00 g (~0,875 mmol) nyers vankomicin aglikont (**13**) oldottam 30 ml piridin:víz = 1:1 elegyben, majd hozzáadtam 400 µl (~3 mmol) fenil-izotiocianátot és 3 órán át kevertettem szobahőmérsékleten. 200 ml acetonnal kicsaptam a köztterméket és kiszűrtem, majd mostam kb. 150 ml éterrel és a szűrőn megszáritottam. A kapott fehér por nyersteleméke tömege 1,06 g volt. Ezt az anyagot oldottam 12 ml DKM:TFA = 1:1 elegyben jeges-vizes hűtés mellett, és 1 órán át kevertettem. Kb. 150 ml vizet adtam az elegyhez, majd tömény ammónia oldattal semlegesítettem és 3 x 50 ml *n*-butanollal extraháltam. A butanos fázist szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam (Silica Gel 60). Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 9:1 → 8:2 → 7:3 → 6:4. **59** hozama: 402 mg (~45%) törtfehér por. Ezt a vegyületet (0,4 mmol) oldottam 10 ml piridinben és hozzáadtam 2,0 ekv. trietil-amint (111 µl), 10 mg CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O 1,0 ml-nyi vizes oldatát, végül 1,5 ekv. imidazolszulfonil-azidot (0,6 mmol, 125 mg). Egy éjszaka kevertettem szobahőmérsékleten, majd kb. 50 ml vizet adtam hozzá és megsavanyítottam 1M HCl oldattal (pH=1-2), azután extraháltam 3 x 30 ml *n*-butanollal. Az egyesített szerves fázist mostam további 20 ml vízzel majd szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN → MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3 → 94:6 → 92:8. Hozam: 282 mg (~68%). NMR adatok a függelékben. MALDI-MS:  $m/z$  1064,129 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1064,163 C<sub>46</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>16</sub> + Na<sup>+</sup>).

#### 122a

110 mg **120**-at (0,105 mmol) oldottam 2 ml DMF:H<sub>2</sub>O 5:3 elegyben és hozzáadtam 1,3 ekv. (0,137 mmol, 62 mg) **92a**-t, majd 40 mol% (10 mg) CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O-ot 100 µl vízben és 1,0 ekv. (19 mg) L-aszkorbinsavat 300 µl vízben. Az elegyet egy éjszakán át kevertettem szobahőmérsékleten, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN → MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3 → 95:5 → 92:8. A kapott vegyületet ezután fordított fázisú oszlopkromatográfiával is tisztítottam. Eluens: H<sub>2</sub>O:MeOH = 8:2 → 7:3 → 6:4 → 1:1. Hozam: 68 mg (43%) fehér por. NMR adatok a függelékben. MALDI-MS:  $m/z$  1517,48 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1517,48 C<sub>70</sub>H<sub>80</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>21</sub> + Na<sup>+</sup>)

### **122b**

110 mg **120**-at (0,105 mmol) oldottam 2 ml DMF:H<sub>2</sub>O 5:3 elegyben és hozzáadtam 1,3 ekv. (0,137 mmol, 64 mg) **121**-et, majd 40 mol% (10 mg) CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O-ot 100 µl vízben és 1,0 ekv. (19 mg) L-aszkorbinsavat 300 µl vízben. Az elegyet egy éjszakán át kevertetem szobahőmérsékleten, majd szilikagélre (Silica gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: MeCN → MeCN:H<sub>2</sub>O = 97:3 → 95:5 → 92:8. A kapott vegyületet ezután fordított fázisú oszlopkromatográfiával is tisztítottam. Eluens: H<sub>2</sub>O:MeOH = 8:2 → 7:3 → 6:4 → 1:1. Hozam: 71 mg (44%) sárga por. NMR adatok a függelékben MALDI-MS: *m/z* 1551,367 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1551,369 C<sub>69</sub>H<sub>74</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>22</sub>S<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>)

### **123**

90 mg (0,089 mmol) vankomicin aglikon hexapeptidet (**59**) oldottam 2,0 ml piridin:DMF = 6:1 elegyben és hozzáadtam ~1,5 ekv. nyers *n*-hexánszulfonil kloridot (**95a**), majd 2 óra kevertetés után még ~1,0 ekvivalenst. 2 óra további kevertetés után 75 ml etil-acetátot adtam az elegyhez és a kivált csapadékot kiszűrtem, majd mostam éterrel. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (Silica gel 60). Eluens: toluol:MeOH = 7:3 → 6:4 (+ 0,1% V/V AcOH), majd Sephadex<sup>®</sup> LH-20 gélen (eluens: MeOH:H<sub>2</sub>O = 6:4). Hozam: 20 mg (20%) fehér por. NMR adatok a függelékben. MALDI-MS: *m/z* 1186,276 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1186,228 C<sub>52</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>18</sub>S + Na<sup>+</sup>).

### **124a**

226 mg (0,5 mmol) **92a**-t és 1,0 ekv. (43 mg) 2-azidoetilamint oldottam 2,0 ml DMF-ben Ar alatt. Hozzáadtam 1,0 ekv. (70 µl) trietil-amint és 20 mol% (0,1 mmol, 19 mg) Cu(I)-jodidot. 30 perc kevertetés után az elegyet szilikagélre (Silica Gel 60) pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: DKM:MeOH = 95:5 (+ 0,1% V/V cc. NH<sub>4</sub>OH). Hozam: 171 mg (64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (s, 2H, 2 x triazol CH), 4.69 (s, 2H, C<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.61 (s, 2H, C<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.53 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.41 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.87 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 6H), 3.63 (s, 4H), 3.61 (s, 6H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.59 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.71 (2C, 2 x triazol CH), 70.95 (OCH<sub>2</sub>), 70.62 (6C, 6 x OCH<sub>2</sub>), 70.56 (OCH<sub>2</sub>), 69.86 (OCH<sub>2</sub>), 69.58 (OCH<sub>2</sub>), 64.81, 64.35 (2C), 50.30 (N-CH<sub>2</sub>), 31.97, 29.76, 29.67, 29.65, 29.57, 29.39, 26.21, 22.75 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.20 (CH<sub>3</sub>). MALDI-MS: *m/z* 562,3676 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 562,3687 [C<sub>26</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **124b**

208 mg **121**-t (0,43 mmol) oldottam 2,0 ml DMF-ben, hozzáadtam 1,2 ekv. (0,52 mmol, 44 mg) 2-azido-1-etilamint, 1,1 ekv. (0,47 mmol, 66 µl) TEA-t és 20 mol% Cu(I)-jodidot (16 mg). 2 óra

kevertetés után az elegyet szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázis: Silica Gel 60, eluens: DKM → DKM:MeOH = 98:2 → 95:5 → 93:7 (+ 0,1% V/V cc. NH<sub>4</sub>OH). Hozam: 135 mg (55%) sárga szirup. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H, triazol CH), 4.69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, triazol C<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.73 – 3.57 (m, 16H, 8 x CH<sub>2</sub>), 3.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.21 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1.63 (p, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.45 (h, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.42 (2C, 2 x C=O), 144.81 (triazol C<sub>q</sub>), 135.61(2C, 2 x C<sub>q</sub>-S), 123.27 (triazol CH), 70.30, 69.80, 69.54, 67.75, 64.47 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 53.01, 41.79, 37.64, 32.32 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>), 31.36 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>), 21.48 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>), 13.43 (2C, 2 x CH<sub>3</sub>). MALDI-MS: *m/z* 596,238 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 596,255 [C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **125a**

90 mg (88,5 μmol) VAHP-et (**59**) oldottam 1,0 ml DMF-ben. Hozzáadtam 2,0 ekv. (177 μmol, 95 mg) **124a**-t, 2,0 ekv. (177 μmol, 25 μl) TEA-t és 1,2 ekv. (106 mmol, 55 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. 2 óra kevertetés után VRK-n (Cellulose F, *n*-PrOH:cc.NH<sub>4</sub>OH = 7:3) teljes konverziót láttam. Kb. 50 ml etil-acetáttal kicsaptam a terméket és kiszűrtem, majd tovább mostam etil-acetáttal. Először Sephadex LH-20 géllal töltött oszlopon tisztítottam (Eluens: EtOH:H<sub>2</sub>O:MeCN = 1:1:1), majd normál fázisú szilikán (Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 98:2 → 95:5 → 90:10 → 85:15). Hozam: 52 mg (38%, fehér por). NMR adatok a függelékben. MALDI-MS: *m/z* 1559,71 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1559,5412 C<sub>72</sub>H<sub>86</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>14</sub>O<sub>20</sub> + Na<sup>+</sup>).

### **125b**

90 mg (88,5 μmol) VAHP-et (**59**) oldottam 1,0 ml DMF-ben. Hozzáadtam 2,0 ekv. (177 μmol, 102 mg) **124b**-t, 2,0 ekv. (177 μmol, 25 μl) TEA-t és 1,2 ekv. (106 mmol, 55 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. A feldolgozást és az izolálást a **125a**-nál leírtakkal azonos módon végeztem. Hozam: 44 mg (32%, sárga por). NMR adatok a függelékben. MALDI-MS: *m/z* 1593,435 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1593,427 [C<sub>71</sub>H<sub>80</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>21</sub>S<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **127**

837 μl (12,5 mmol) etiléndiamint oldottam 5,0 ml száraz DKM-ban, majd 5 mol% (115 mg, 0,625 mmol) *n*-hexánszulfonil kloridot (**95a**) 0,5 ml száraz DKM-ban oldva kb. fél óra alatt hozzácepegtettem az elegyhez. 4 óra kevertetés után a reakcióelegyet szilikagélre pároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam: állófázis: Silica Gel 60, eluens: hexán:aceton = 6:4. Hozam: 95 mg (73%) halványsárga szirup (**126**). Ebből a vegyületből 70 μl-t (~0,3 mmol, ~3 ekv.) és 130 mg nyers **59** VAHP-et (~0,1 mmol) oldottam 1,0 ml DMF:DMSO = 1:1 elegyben. Hozzáadtam ~2 ekv. (0,21 mmol, 30 μl) TEA-t, majd ~1.2 ekv. (0,13 mmol, 66 mg) PyBOP<sup>®</sup>-ot. 3 óra kevertetés után kb. 50 ml etil-acetátot adtam az elegyhez és a kivált terméket kiszűrtem,



majd mostam éterrel. A nyersterméket először normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol:MeOH = 7:3 → 6:4 → 1:1), majd Sephadex LH-20 gélen (eluens: aceton:H<sub>2</sub>O = 1:1). Hozam: 36 mg (~35%, fehér por). NMR adatok a függelékben. MALDI-MS:  $m/z$  1228,27 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1228,286 [C<sub>54</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>17</sub>S + Na<sup>+</sup>]).

### 3.9.2.7. A vankomcin aglikon aminoetilézett, amfifil származékának szintézise

#### N-dekanoil D-leucin

2,0 g (11,6 mmol) *n*-dekánsavat oldottam 3,0 ml tionil-kloridban és 80°C-on kevertetem 2 órán át. Lehűlés után a felesleg tionil-kloridot lepároltam (toluol ismételt hozzáadásával). 654 mg (16,35 mmol) NaOH-ot oldottam 12 ml vízben, hozzáadtam 10 ml THF-t, 787 mg (6 mmol) D-leucint, majd ~1,6 ml-t (~1,4 g, ~7,3 mmol) a nyers *n*-dekanoil-kloridból 8,0 ml THF-ban hígítva cseppenként. 5 óra kevertetés után a reakcióelegyet meghígítottam 100 ml vízzel, savanyítottam 750 µl cc HCl-val, majd 3 x 60 ml etil-acetáttal extraháltam. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. A kapott szilárd anyagot kb. 50 ml hexánnal egy órán át erőteljesen kevertetem, majd üvegszűrőn kiszűrtem és tovább mostam hexánnal, végül exsikkátorban szárítottam (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + paraffin). Hozam: 1,40 g (81%), fehér por. R<sub>f</sub>: 0,62 (MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.22 (s, 1H, OH), 6.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.63 (td, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H, NHCH), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.77 – 1.66 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.66 – 1.53 (m, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>), 0.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.55 (COOH), 174.44 (CONH), 50.95 (NHCH), 41.39 (COCH<sub>2</sub>), 36.57, 31.96, 29.56, 29.42, 29.36, 29.30, 25.78 (6C, 6 x CH<sub>2</sub>), 24.99 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.94 (CH<sub>3</sub>), 22.76 (CH<sub>2</sub>), 21.99 (CH<sub>3</sub>), 14.20 (CH<sub>3</sub>). MALDI-MS  $m/z$ : 308,642 (M+Na)<sup>+</sup> (számolt: 308,2196 [C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>])

#### N-dekanoil norvankomicin aglikon (130)

285 mg (1,0 mmol) *N*-dekanoil D-leucint oldottam 3,0 ml DKM-ban, majd hozzáadtam 1,1 ekv. (1,1 mmol, 211 mg) EDCI HCl-ot 2,0 ml DKM-ban oldva. 15 perc kevertetés után 1,1 ekv. (1,1 mmol, 127 mg) *N*-hidroxiszukcinimidet adtam az elegyhez, egy éjszakán át kevertetem, majd bepároltam és feloldottam 1,0 ml DMF-ben (**129**). 500 mg (~0,5 mmol) nyers VAHP-et (**59**) oldottam 5,0 ml DMF-ben és hozzáadtam a **129** nyers aktív észtert, majd kb. 2 órán át kevertetem. Etil-acetát:éter = 1:1 eleggyel kicsaptam a terméket és kiszűrtem, majd tovább mostam éterrel. A nyerstermékből (753 mg) 150 mg-ot szilikagélre pároltam és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: toluol:MeOH = 70:30 → 60:40 → 55:45. Hozam: 89 mg (~70%). MALDI-MS:  $m/z$  1305,361 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1305,392 [C<sub>62</sub>H<sub>68</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>18</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### Tetra-*O*-aminoetil *N*-dekanoil norvankomicin aglikon aminoetil-amid (132)

600 mg (~0,3 mmol) nyers **130**-at oldottam 5,0 ml DMF:DMSO = 1:1 elegyben, majd hozzáadtam ~1,0 ekv. (0,3 mmol, 42 µl) Et<sub>3</sub>N-t, ~2,0 ekv. (0,60 mmol, 96 mg) mono-*N*-Boc-etiléndiamint 300 µl DMF-ben oldva, végül ~1,0 ekv. (156 mg) PyBOP-ot. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettem 3 órán át, majd etil-acetát:éter = 1:1 elegy hozzáadása után a kivált terméket kiszűrtem és mostam éterrel. A nyersterméket szilikagélre pároltam és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: toluol:MeOH = 90:10 → 85:15. **131** hozama: 198 mg (~46%). ESI-MS:  $m/z$  1425,50 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 1425,5208 C<sub>69</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>19</sub> + H<sup>+</sup>). A kapott vegyületet (0,139 mmol) oldottam 2,0 ml DMF-ben. Hozzáadtam 15 ekv. (2,09 mmol, 680 mg) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot, majd 30 perc kevertetés után 20 ekv. (2,78 mmol, 623 mg) *N*-Boc-brómetilamint 1 ml DMF-ben oldva. 16 óra kevertetés után 10 ml metanolt adtam az elegyhez, majd szilikagélre pároltam és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluens: (Tol:MeOH = 99:1 → 95:5 → 90:10 → 85:15 → 80:20). További tisztításhoz a terméket DKM:MeOH 1:1 elegyben oldottam, és preparatív vékonyrétegre vittem fel (Kieselgel 60, 1 mm rétegvastagság), majd EtOAc:Tol:MeOH = 6:3:1 eleggyel eluáltam. Hozam: 88 mg (32 %) fehér por. MALDI-MS:  $m/z$  2019,78 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 2019,88 C<sub>97</sub>H<sub>134</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>14</sub>O<sub>27</sub> + Na<sup>+</sup>). [M+Na]<sup>+</sup>. Ezt a terméket oldottam 1,0 ml TFA-ban és 1,5 órát kevertettem, ezután 50 ml étert adtam az elegyhez, a keletkező csapadékot kiszűrtem és további 50 ml éterrel mostam majd megszáritottam. A nyersterméket oldottam H<sub>2</sub>O:MeCN = 9:1 + 0,2 % V/V TFA elegyben, kevés szilanizált szilikagélt adtam hozzá és egy ugyanezt az oldószerelegyet tartalmazó fordított fázisú oszlopra vittem fel. Elúció: H<sub>2</sub>O:MeCN = 85:15 → 80:20 → 70:30 → 60:40 (+ 0,2 % V/V TFA). Bepárlás után a terméket vízben oldottam és liofilizáltam. Hozam: 64 mg (78 %) fehér szivacsos anyag. R<sub>f</sub>: 0,28 (Merck<sup>®</sup> HPTLC RP-18 WF<sub>254S</sub>, H<sub>2</sub>O:MeCN = 6:4 + 0,5 % V/V TFA). NMR adatok a függelékben. MALDI-MS:  $m/z$  1519,60 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1519,62 [C<sub>72</sub>H<sub>94</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>14</sub>O<sub>17</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **3.9.2.8. Teikoplanin és teikoplanin pszeudoaglikon (TB) kovalens dimerek**

#### 9-decil-3,6,12,15-tetraoxa-9-azaheptadekán-1,17-diol (134)

8,0 mmol (1600 µl) 1-aminodekánt (**133**) oldottunk 25 ml DMF-ben. Hozzáadtunk 3,6 ekv. porított K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (29 mmol, 4,0 g) és 1,9 ekv. porított KI-ot (15 mmol, 2,5 g), végül 2,0 ekv. 2-[2-(2-klóretoxi)etoxi]etanolt (16 mmol, 2325 µl) A reakcióelegyet 110°C-on kevertettük egy éjszakán át, majd lehűlés után a kivált sókat kiszűrtük 3-as pórusméretű üvegszűrővel, a szűrőn maradt anyagot DKM-nal mostuk. A szűrletet bepároltuk, majd a kapott csapadékot szirupot felvettük 250 ml DKM-ba és extraháltuk 2 x 75 ml 0,1N NaOH-oldattal, majd 75 ml cc. NaCl oldattal. A DKM-os fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, majd megsűrtük, szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (normál fázisú). Eluens: hexán:aceton = 6:4 → 2:8 (+ 0,2%

V/V Et<sub>3</sub>N). Hozam: 1,7 g (50%) áttetsző szirup. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 – 3.69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.68 – 3.54 (m, 16H, 8 x CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 2H, 2 x OH), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 2.55 – 2.47 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.44 (p, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (s, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 72.76 (2C, 2 x O-CH<sub>2</sub>), 70.50 (4C, 4 x O-CH<sub>2</sub>), 69.83, 61.75 (4C, 4 x O-CH<sub>2</sub>), 55.68 (N-CH<sub>2</sub>), 54.00 (2C, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 31.99, 29.75, 29.69, 29.42, 27.58, 26.88, 22.77 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.21 (CH<sub>3</sub>). MALDI-MS: *m/z* 444,41 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 444,33 [C<sub>22</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>6</sub> + Na<sup>+</sup>]).

#### *N,N*-bisz(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)dekán-1-amin (135)

1,3 g (3,08 mmol) **134**-et oldottunk 5,0 ml száraz DKM-ban, jeges-hűtés mellett hozzáadtunk 2,25 ekv. *p*-toluolszulfonsav-kloridot (6,9 mmol, 1,32 g), majd lassan 4,0 ml száraz piridint. 2 óra keveretetés (0-5°C) után a konverzió alacsony volt. További ~1,1 ekv. tozil-kloridot (3,3 mmol, 629 mg) adtunk az elegyhez, majd egy óra után feldolgoztuk: 10 ml vizet adtunk az elegyhez és hagytuk keveredni kb. fél órát. DKM-nal kb. 200 ml-re hígítottuk és mostuk 2x cc. NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, majd vízzel. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, majd megszürtük, szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (normál fázis). Eluens: hexán:aceton = 7:3 + 0,1% V/V Et<sub>3</sub>N. A kapott szirupot (1,49 g, 2,0 mmol) oldottuk 5,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 4,0 ekv. (8,0 mmol, 520 mg) nátrium-azidot és 90°C-on kevertettük 4 órán át. Bepároltuk, felvettük 200 ml DKM-ba és mostuk 2 x 50 ml NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, 50 ml vízzel majd 50 ml cc. NaCl-oldattal. A DKM-os fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, szűrtük, majd szilikagélre (normál fázis) pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: hexán:aceton = 80:20 → 75:25 (+ 0,1% V/V Et<sub>3</sub>N). Az így nyert sárgás szirupot (940 mg, 2,0 mmol) oldottuk 10 ml THF-ben, hozzáadtunk 5,0 ekv. (10 mmol, 2,62 g) trifenilfoszfint, és 50°C-on kevertettük, a gázfejlődés megszűnte után kb. 2 órával hozzáadtunk 2,0 ml vizet és szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. A reakcióelegyet szilikagélre pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: DKM:MeOH = 7:3 → DKM:MeOH:cc.NH<sub>4</sub>OH = 7:3:0,5. Hozam: 750 mg (58% 3 lépésre) színtelen félszilárd anyag. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.61 (s, 8H, 4 x O-CH<sub>2</sub>), 3.59 – 3.47 (m, 8H, 4 x O-CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 2.55 – 2.44 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 4H, 2 x NH<sub>2</sub>), 1.43 (p, *J* = 7.3, 6.6, 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (s, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 73.54, 70.43, 70.37, 69.89 (8C, 8 x O-CH<sub>2</sub>), 55.61 (N-CH<sub>2</sub>), 54.05 (2C, 2 x N-CH<sub>2</sub>), 41.84 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 31.93, 29.69, 29.64, 29.36, 27.50, 27.12, 22.71 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>). MALDI-MS: *m/z* 442,45 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 442,36 [C<sub>22</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>]).

#### *N,N*-bisz(2-(2-(2-izotiocianátoetoxi)etoxi)etil)dekán-1-amin (136)

700 mg (1,67 mmol) **135**-öt oldottunk 2,0 ml absz. EtOH-ban CaCl<sub>2</sub>-os csővel lezárt lombikban, hozzáadtunk 10 ekv. szén-diszulfidot (16,7 mmol, 2,0 ml) és 2,0 ekv. (3,34 mmol, 466 µl) Et<sub>3</sub>N-t.

Szobahőmérsékleten kevertettük 30 percet, majd 0-5°C-on hozzáadtunk 2,0 ekv. (3,34 mmol, 726 mg) di-*terc*-butil-dikarbonátot 1,0 ml absz. EtOH-ban oldva és 20 mg DMAP-t 500 µl absz. EtOH-ban. Ezután hagytuk szobahőmérsékletre melegedni a reakcióelegyet és 1 órát kevertettük, majd szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: DKM:aceton = 7:3 + 0,1% V/V Et<sub>3</sub>N. Hozam: 640 mg (76%) sárgás szirup. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 – 3.60 (m, 16H, 8 x OCH<sub>2</sub>), 3.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 2.56 – 2.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 1.43 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 70.89, 70.56, 70.03, 69.40 (8C, 8 x OCH<sub>2</sub>), 55.66 (NCH<sub>2</sub>), 54.10 (2 x NCH<sub>2</sub>), 45.33 (2C, 2 x CH<sub>2</sub>-NCS), 31.96, 29.68, 29.39, 27.54, 27.23, 22.74 (8C, 8 x CH<sub>2</sub>), 14.19 (CH<sub>3</sub>). MALDI-MS: *m/z* 504,2937 (M + H<sup>+</sup>) (számolt: 504,2924 [C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>]).

#### 3,6,9,12,15-pentaoxaheptadekán-1,17-diamin (138)<sup>169</sup>

998 µl (4,0 mmol, 1128 mg) hexaetilenglikolt (137) 6,0 ml száraz DKM-ban oldottunk, és hozzáadunk 2,5 ekv. TsCl (10 mmol, 1,91 g) jeges-vizes hűtés mellett, majd lassan 5,0 ml száraz piridint és 4 órán át kevertettük. 10 ml vizet adtunk az elegyhez és hagytuk keveredni kb. fél órát. DKM-nal kb. 150 ml-re hígítottuk és mostuk 2 x cc. NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, majd vízzel. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, majd megszürtük és bepároltuk. A 2,3 g nyersteget (~4 mmol) oldottuk 7,0 ml DMF-ben, és hozzáadtunk 10 mmol (650 mg) nátrium-azidot, majd 90°C-on kevertettük néhány órán át. Az elegyet bepároltuk, felvettük 150 ml DKM-ba, mostuk 2 x 50 ml NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, 50 ml vízzel majd 50 ml sósvízzel. A DKM-os fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk, szürtük, majd szilikagélre (normál fázis) pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: hexán:aceton = 8:2 → 75:25. Hozam: 942 mg. Ebből az anyagból 914 mg-ot (2,75 mmol) oldottuk 10 ml THF-ben, hozzáadtunk 5,0 ekv. (14 mmol, 3,6 g) trifenilfoszfint, és 50°C-on kevertettük 3 órát, majd hozzáadtunk 2,0 ml vizet és szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át. A reakcióelegyet szilikagélre pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: DKM:MeOH:cc.NH<sub>4</sub>OH = 70:30:5 → 50:50:5. Hozam: 794 mg (71% 3 lépésre) sárgás félszilárd anyag. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 – 3.62 (m, 16H, 8 x OCH<sub>2</sub>), 3.61 – 3.53 (m, 8H), 2.89 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 71.76 (2C, 2 x OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 70.37 (6C, 6 x OCH<sub>2</sub>), 70.07 (2C, 2 x OCH<sub>2</sub>), 40.83 (2C, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>).

#### 1,17-diizotiocianáto-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadekán (139)

760 mg (2,7 mmol) 138-at oldottunk 2,0 ml absz. EtOH-ban CaCl<sub>2</sub>-os csővel szerelt lombikban, majd hozzáadtunk 10 ekv. CS<sub>2</sub>-ot (27 mmol, 1640 µl) és 2,0 ekv. (5,4 mmol, 755 µl) Et<sub>3</sub>N-t. Fél órát kevertettük szobahőmérsékleten, azután jeges-vizes hűtés mellett 2,0 ekv. (5,4 mmol, 1180 mg) di-*terc*-butil-dikarbonátot adtunk az elegyhez 1,0 ml absz. EtOH-ban oldva, illetve 30 mg DMAP-t 0,5 ml-ben (absz. EtOH). 5 perc kevertetés után hagytuk szobahőmérsékletre

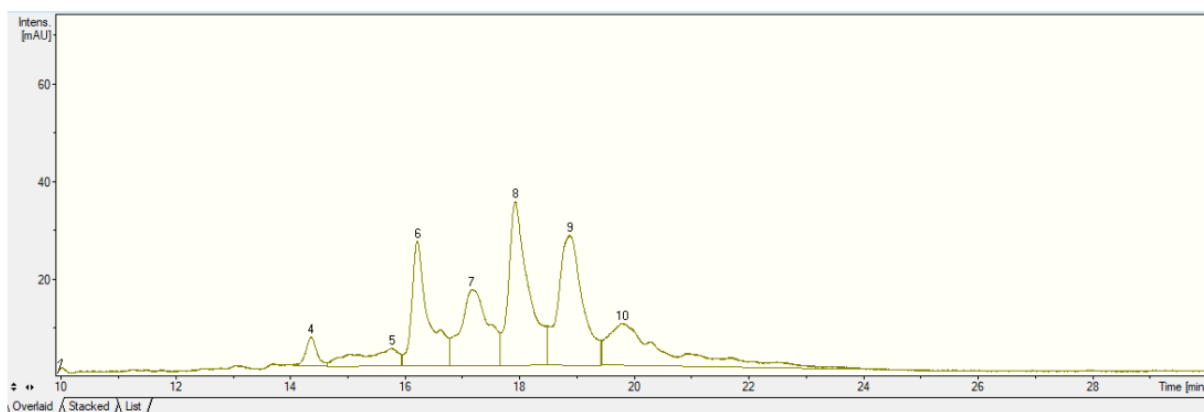
melegedni, további egy órát kevertettük, majd szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (normál fázis). Eluens: DKM:aceton = 95:5 → 93:7 → 90:10. Hozam: 634 mg (64%) sárga szirup. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 – 3.64 (m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 70.85, 70.75, 70.70, 70.64, 69.35, 45.32. ESI-MS: *m/z* 387,1054 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 387,1019 [C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>]).

#### Teikoplanin A<sub>3</sub>-1 dietilaminopropil-amid (140)

500 mg (~0,27 mmol) teikoplaninból (**7**) kiindulva előállítottuk a teikoplanin dietilaminopropil-amidját (**116b**) (ld. a **118a** szintéziséénél). A kapott nyerterméket oldottuk 5,0 ml 90%-os vizes TFA-ban, majd az oldatot 2 óra kevertetés után hideg éterbe csepegtettük. A kivált csapadékot kiszűrtük és tovább mostuk éterrel. A nyerterméket szilikagélre pároltuk és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 9:1 → 8:2 → 7:3 (+ 0,1% V/V AcOH). Hozam: 295 mg (66% 2 lépésre) fehér por. Az analitikai adatok megegyeztek az irodalomban leírtakkal.<sup>86</sup>

#### 146

188 mg (0,1 mmol) teikoplanint (**7**) oldottunk 2,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 1,4 ekv. (0,14 mmol, 20 μl) Et<sub>3</sub>N-t, majd ~5 ekv. (~0,5 mmol, 250 mg) **136**-ot és 3 órán át kevertettük az elegyet, majd éterrel kicsaptuk a terméket, kiszűrtük és mostuk éterrel, majd megszárítottuk. A **141** köztterméket (228 mg (86 μmol 90%-os tisztaság esetén)) oldottuk 2,5 ml DMF-ben, és 15 μl (0,105 mmol) Et<sub>3</sub>N-t, majd 162 mg (86 μmol) teikoplanint (**7**) adtunk hozzá. 20 óra kevertetés után ismét étert adtunk az elegyhez, a kivált terméket pedig kiszűrtük és mostuk további éterrel, majd normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15 → 80:20 → 75:25 → 70:30. Hozam: 298 mg (70% 2 lépésre). LC-MS adatok: ld. 3.8. fejezet.



#### 147

120 mg (0,077 mmol) TB-t (**7f**) oldottunk 1,5 ml DMF-ben, hozzáadtunk 2,0 ekv. (0,154 mmol, 21,5 μl) Et<sub>3</sub>N-t és ~5 ekv. (~0,38 mmol, 193 mg) **136**-ot, majd 3 órán át kevertettük, majd éterrel kicsaptuk a terméket, kiszűrtük és mostuk éterrel. A köztterméket (**142**) oldottuk 2,0 ml DMF-

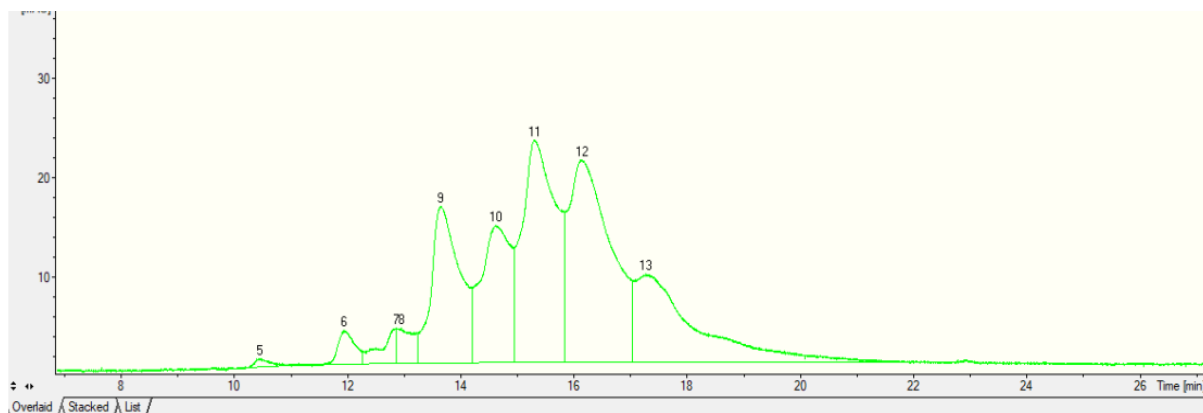
ben és hozzáadtunk 11,2  $\mu$ l (0,08 mmol) Et<sub>3</sub>N-t, majd 80 mg (0,051 mmol) TB-t (**7f**), és kb. 20 órán át kevertettük. A feldolgozás és tisztítás megegyezett az előző vegyületnél (**146**) leírtakkal. Hozam: 88 mg (32% 2 lépésre) fehér por.  $t_R = 9,89$  perc. ESI-MS:  $m/z$  1225,693 ( $[M + 3H]^{3+}$ ); számolt: 1225,691 (C<sub>170</sub>H<sub>187</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>21</sub>O<sub>59</sub>S<sub>2</sub> + 3H)<sup>3+</sup>.  $t_R = 16,78$  perc. ESI-MS:  $m/z$  1211,659 ( $[M + 3H]^{3+}$ ); számolt: 1211,671 (C<sub>168</sub>H<sub>181</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>19</sub>O<sub>60</sub>S<sub>2</sub> + 3H)<sup>3+</sup>.

### **148**

126 mg (0,075 mmol) **140**-et oldottunk 1,5 ml DMF-ben és hozzáadtunk 1,2 ekv. Et<sub>3</sub>N-t (0,09 mmol, 12,5  $\mu$ l) és ~6,0 ekv. (~0,45 mmol, 227 mg) **136**-ot. Az elegyet 3 órán át kevertettük, majd az előzőekkel (**146** szintézise) azonos módon feldolgoztuk. A kapott **143** nyersterméket kiszárítottuk rotadeszten, majd oldottuk 2,0 ml DMF-ben, hozzáadtunk 1,2 ekv. Et<sub>3</sub>N-t (0,09 mmol, 12,5  $\mu$ l) és 0,9 ekv. (67,5  $\mu$ mol, 113 mg) **140**-et. 20 óra kevertetés után ismét feldolgoztuk. A nyersterméket szilikagélre pároltuk és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 8:2  $\rightarrow$  7:3 (+0,1% V/V AcOH)  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4  $\rightarrow$  1:1 (+1% V/V AcOH). Az így nyert anyagot MeCN:H<sub>2</sub>O = 1:1 elegyben oldottuk és Sephadex LH-20 géllal töltött oszlopon tisztítottuk azonos összetételű eluenssel. Hozam: 74 mg (26% 2 lépésre) törtfehér por.  $t_R = 10,45$  perc. ESI-MS:  $m/z$  1286,414 ( $[M + 3H]^{3+}$ ); számolt: 1286,429 (C<sub>182</sub>H<sub>213</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>23</sub>O<sub>58</sub>S<sub>2</sub> + 3H)<sup>3+</sup>.

### **149**

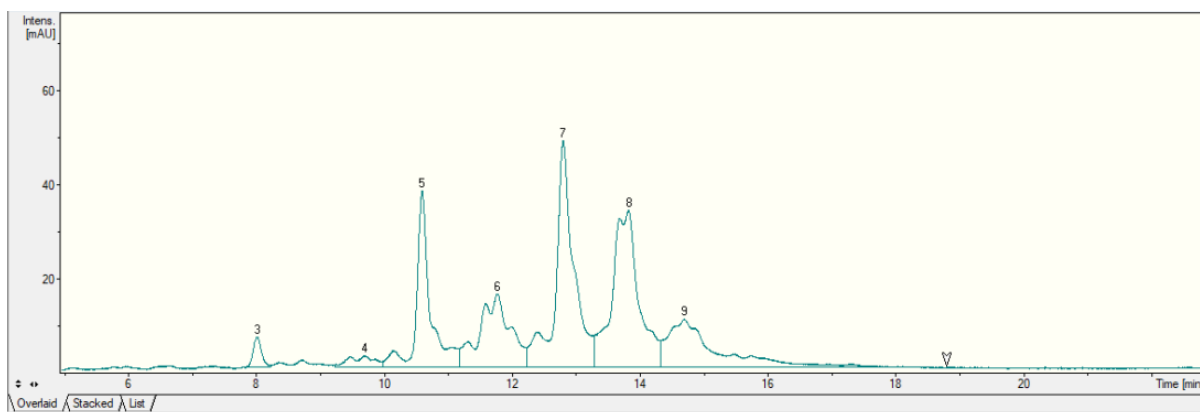
160 mg (37,5  $\mu$ mol) **146**-ot oldottunk 1,5 ml DMF-ben, és hozzáadtunk 5,0 ekv. (188  $\mu$ mol, 30  $\mu$ l) *N,N*-diethyl-1,3-propándiamint, majd 2,0 ekv. (75  $\mu$ mol, 39 mg) PyBOP-ot, és 3 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Éter hozzáadására a kivált terméket kiszűrtük és tovább mostuk éterrel, majd a nyersterméket szilikagélre pároltuk és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  75:25  $\rightarrow$  70:30  $\rightarrow$  60:40 (+1% V/V AcOH). Hozam: 90 mg (53% 2 lépésre). LC-MS adatok: ld. 3.8. alfejezet.



### **150**

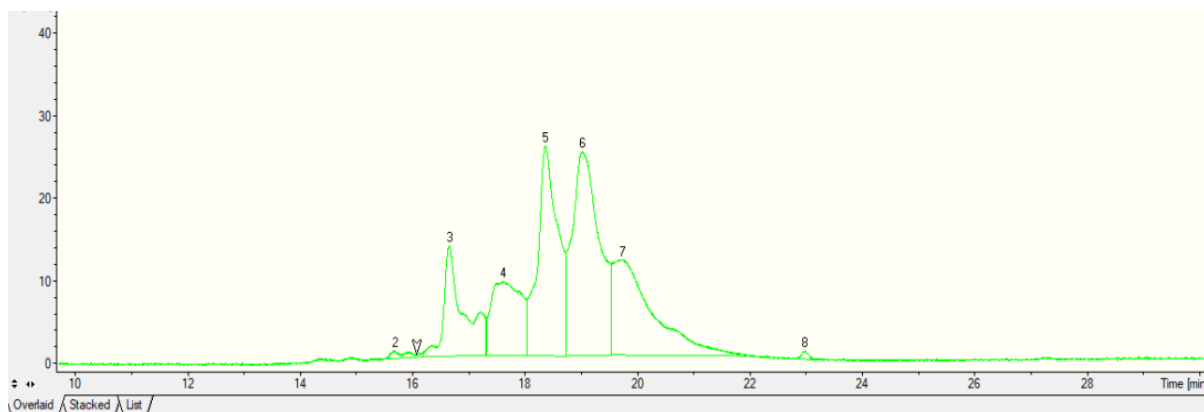
80 mg (43  $\mu$ mol) teikoplanint (**7**) oldottunk 1,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 2,5 ekv. (108  $\mu$ mol,

15  $\mu\text{l}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$ -t, majd 70  $\mu\text{l}$  (~0,2 mmol, ~5 ekv.) **139**-et. 3 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, azután éterrel kicsaptuk a köztiterméket, tovább mostuk éterrel, majd kiszárítottuk (rotadeszt). A kapott 87 mg (35  $\mu\text{mol}$  90% tisztaság esetén) **144** köztiterméket oldottuk 2,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk ~1,0 ekv. (35  $\mu\text{mol}$ , 66 mg) teikoplanint (**7**), majd 24 órán át kevertettük. Az előbbivel azonos módon (**146**) feldolgoztuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (normál fázis). Eluens:  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 85:15 \rightarrow 80:20$ . Hozam: 83 mg (47% 2 lépésre) fehér por. LC-MS adatok: ld. 3.8. alfejezet.



## 151

80 mg (40  $\mu\text{mol}$ ) teikoplanin dietilaminopropil-amidot (**116b**) (ld. a **118a** szintézisénel) oldottunk 1,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 1,8 ekv. (72  $\mu\text{mol}$ , 10  $\mu\text{l}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$ -t, majd 70  $\mu\text{l}$  (~0,2 mmol, ~5 ekv.) **139**-et. 3 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd az előzőekkel azonos módon feldolgoztuk. A kapott 81 mg (31  $\mu\text{mol}$  90% tisztaság esetén) köztiterméket oldottunk 2,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk ~1,0 ekv. (31  $\mu\text{mol}$ , 62 mg) teikoplanin dimetilaminopropil-amidot, majd 24 órán át kevertettük. Újbóli feldolgozás után oszlopkromatográfiával tisztítottuk (normál fázis). Eluens:  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 77:23 \rightarrow 75:25 \rightarrow 70:30 \rightarrow 65:35 \rightarrow 60:40$  (+1% V/V  $\text{AcOH}$ ). Hozam: 59 mg (34% 2 lépésre) fehér por. LC-MS adatok: ld. 3.8. alfejezet.



## N-Boc-TB aminoetil-amid (152)

360 mg (~0,23 mmol) nyers TB-t (**7f**) oldottunk 3,0 ml DMF-ben, hozzáadtunk 2,0 ekv. (0,46

mmol, 64  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t, majd 1,1 ekv. (0,253 mmol, 55 mg) di-*terc*-butil-dikarbonátot 1,0 ml DMF-ben oldva. 2 óra kevertetés után éterrel kicsaptuk és kiszűrtük, majd mostuk a nyersterméket, ezután szilikagélre pároltuk és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10  $\rightarrow$  85:15 (+ 0,2% V/V AcOH). A kapott 285 mg (0,17 mmol) terméket oldottuk 3,0 ml DMF:DMSO = 1:1 elegyben és hozzáadtunk 2,0 ekv. (0,34 mmol, 23  $\mu$ l) etiléndiamint, majd kevertettük 4-5 órán át. 40 ml etil-acetátot és 20 ml étert adtunk az elegyhez, a csapadékot kiszűrtük és mostuk éterrel. A nyersterméket szilikagélre pároltuk és normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 90:10  $\rightarrow$  85:15 (+ 0,2% V/V AcOH)  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  75:25  $\rightarrow$  70:30 (+0,3% V/V AcOH). Hozam: 130 mg (~35% 2 lépésre). MALDI-MS:  $m/z$  1727,559 (M + Na<sup>+</sup>) (számolt: 1727,4518 [C<sub>79</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>29</sub> + Na<sup>+</sup>]).

### **154**

65 mg (38  $\mu$ mol) **152**-t oldottunk 800  $\mu$ l DMF-ben és hozzáadtunk 2,0 ekv. (76  $\mu$ mol, 10,6  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t, majd 55  $\mu$ l (~0,11 mmol, ~3 ekv.) **136**-ot. 3 óra kevertetés után feldolgoztuk (ld. **146** előállítás). A kapott 62 mg (25  $\mu$ mol, 90% tisztaság esetén) **153** köztiterméket oldottuk 1,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 2,0 ekv. (50  $\mu$ mol, 7  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t, illetve ~1,0 ekv. (25  $\mu$ mol, 39 mg) TB-t (**7f**). 20 óra kevertetés után feldolgoztuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. I. normál fázis: eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 9:1  $\rightarrow$  85:15. II. fordított fázis: H<sub>2</sub>O:MeCN = 70:30  $\rightarrow$  65:35  $\rightarrow$  60:40  $\rightarrow$  58:42. A kapott terméket (46 mg) oldottuk 1,0 ml TFA-ban, egy órán át kevertettük, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával (normál fázis) tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20  $\rightarrow$  75:25 (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 31 mg (22% 3 lépésre) fehér por.  $t_R$  = 9,89 perc. ESI-MS:  $m/z$  1225,693 ([M + 3H]<sup>3+</sup>); számolt: 1225,691 (C<sub>170</sub>H<sub>187</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>21</sub>O<sub>59</sub>S<sub>2</sub> + 3H)<sup>3+</sup>.

### **155**

A szintézis menete megegyezett az **154**-nél leírtakkal. Reaktáns/reagens mennyiségek: I. 65 mg (38  $\mu$ mol) **152**, 2,0 ekv. (76  $\mu$ mol, 10,6  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N, 55  $\mu$ l (~0,11 mmol, ~3 ekv.) **136**. II. 65 mg (26  $\mu$ mol, 90% tisztaság esetén) **153** köztitermékhez 2,0 ekv. (50  $\mu$ mol, 7  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N és ~1,0 ekv. (26  $\mu$ mol, 44 mg) **140**. Oszlopkromatográfia: Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15  $\rightarrow$  80:20 (+ 0,2% V/V AcOH). A kapott terméket (45 mg) oldottuk 1,0 ml TFA-ban, egy órán át kevertettük, majd bepároltuk és oszlopkromatográfiával (normál fázis) tisztítottuk. MeCN:H<sub>2</sub>O = 8:2  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  6:4 (+0,5% V/V AcOH). Hozam: 21 mg (15% 3 lépésre) fehér por.  $t_R$  = 7,76 perc. ESI-MS:  $m/z$  1263,058 [M + 3H]<sup>3+</sup>; számolt: 1263,070 (C<sub>177</sub>H<sub>203</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>23</sub>O<sub>58</sub>S<sub>2</sub> + 3H)<sup>3+</sup>.

### **N-Trt-Teikoplanin aminoetil-amid (156)**

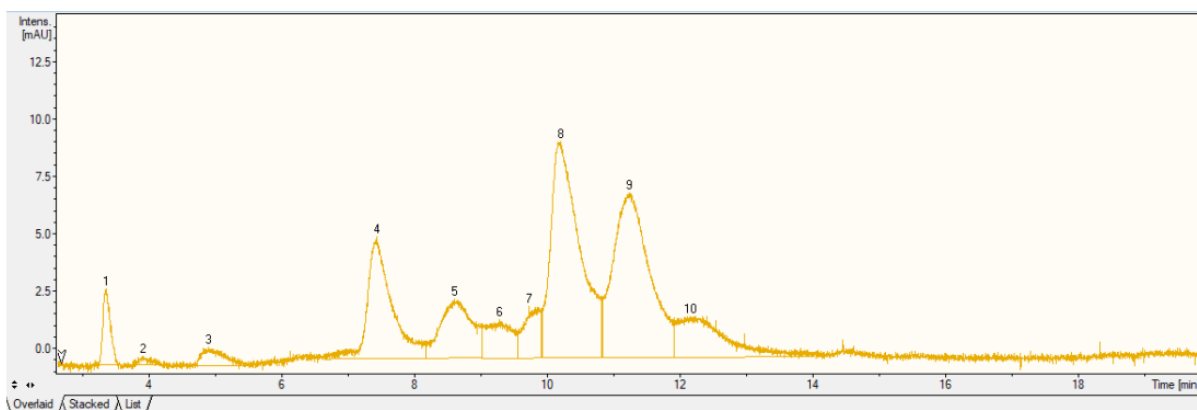
500 mg (0,27 mmol) teikoplanint (**7**) szuszpendáltunk 5,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 2,5 ekv. (0,675 mmol, 94  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t. 1,2 ekv. (0,32 mmol, 89 mg) trifenilmetil-kloridot oldottunk 1,0 ml DMF-ben és az oldat felét hozzáadtuk a reakcióelegyhez. Kb. 10 perc után az elegy homogén



vált, ekkor hozzáadtuk a maradék tritil-kloridot. 1,5 óra kevertetés után a terméket etil-acetát:éter = 1:1 eleggyel kicsaptuk, kiszűrtük és mostuk éterrel. A kapott nyersterméket (550 mg, ~0,25 mmol) oldottuk 5,0 ml DMF-ben és hozzáadtunk 2,0 ekv. (0,5 mmol, 34  $\mu$ l) etiléndiamint, majd ~1,0 ekv. (0,25 mmol, 130 mg) PyBOP-ot. 3 óra kevertetés után az előbbivel azonos módon feldolgoztuk és oszlopkromatográfiával (normál fázis) tisztítottuk. MeCN:H<sub>2</sub>O = 80:20  $\rightarrow$  75:25  $\rightarrow$  70:30 Hozam: 269 mg (47% 2 lépésre) fehér por.

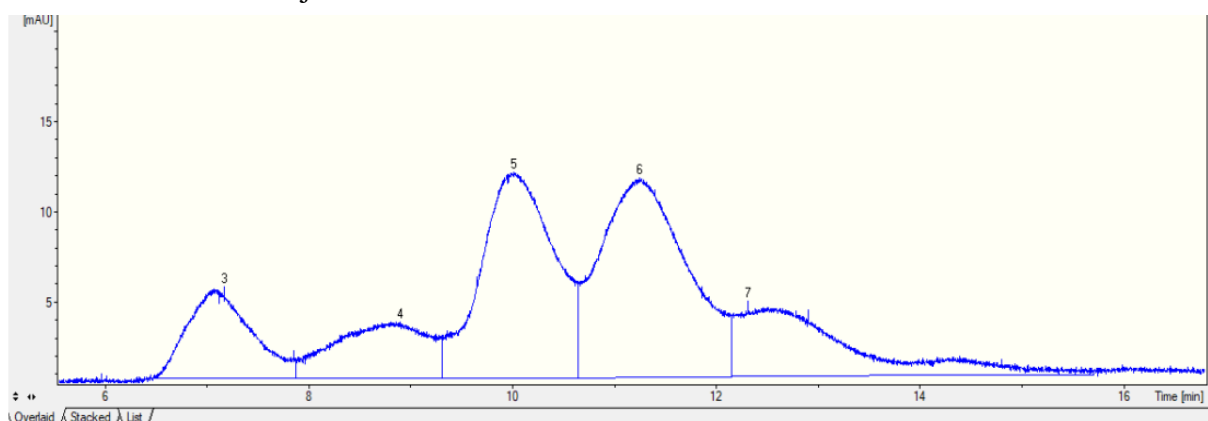
## **158**

240 mg (0,11 mmol) **156**-ot oldottunk 2,0 ml DMF-ben, hozzáadtunk 2,0 ekv. (0,22 mmol, 31  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t és 100  $\mu$ l (~0,27 mmol) **136**-ot, majd 3 órán át kevertettük. A köztterméket éterrel kicsaptuk, kiszűrtük, mostuk és megszáritottuk. A kapott **157** nyerstermék felét (135 mg, 48  $\mu$ mol 90% tisztaság esetén) oldottuk 2,0 ml DMF-ben, hozzáadtunk 2,5 ekv. (120  $\mu$ mol, 17  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N-t és 1,0 ekv. (48  $\mu$ mol, 90 mg) teikoplanint (**7**), majd 24 órán át kevertettük. Éter hozzáadására a termék kivált, kiszűrtük, mostuk és oszlopkromatográfiával (normál fázis) tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 85:15  $\rightarrow$  80:20. A kapott terméket oldottuk 1,0 ml 90% AcOH:THF = 1:1 elegyben, és hozzáadtunk 1,0 ekv. 0,1N HCl-oldatot. Fél óra elteltével az elegyet szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens: MeCN:H<sub>2</sub>O = 8:2  $\rightarrow$  7:3 (+ 0,2% V/V AcOH). Hozam: 24 mg (10% 3 lépésre). LC-MS adatok: ld. 3.8. alfejezet.



## 159

Az **158** szintézise során kapott nyers **157** köztiterméket (135 mg, 48  $\mu\text{mol}$  90% tisztaság esetén) oldottuk 2,0 ml DMF-ben, hozzáadtunk 2,5 ekv. (120  $\mu\text{mol}$ , 17  $\mu\text{l}$ )  $\text{Et}_3\text{N}$ -t és 1,0 ekv. (48  $\mu\text{mol}$ , 90 mg) teikoplanin dietilaminopropil-amidot (**116b**) (ld. a **118a** szintézisénel), majd 24 órán át kevertettük. Éter hozzáadására a termék kivált, kiszűrtük, mostuk éterrel és oszlopkromatográfiával (normál fázis) tisztítottuk. Eluens:  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 90:10 \rightarrow 80:20 \rightarrow 72:28 \rightarrow 70:30 \rightarrow 68:32 \rightarrow 65:35$ . A kapott terméket oldottuk 1,0 ml hexafluor-izopropanolban, 2 óra kevertetés után az elegyet szilikagélre pároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluens:  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 8:2 \rightarrow 7:3 \rightarrow 6:4$  (+1% V/V AcOH). Hozam: 54 mg (23% 3 lépésre). LC-MS adatok: ld. 3.8. alfejezet.



#### 4. Megbeszélés

A glikopeptid antibiotikumok kötőzsebének közelében lévő *N*-terminális lipofil vagy egyéb csoportokkal való összekapcsolása egy jól ismert átalakítási módja a vegyületcsoportnak. E transzformáció megvalósítására számtalan szintetikus módszer használható. Ezek közül tanszékünk kutatóinak köszönhető több olyan eljárás is, melyek segítségével kiváló biológiai aktivitású vegyületek születtek. Ismert továbbá az is, hogy az anyavegyülethez kapcsolt molekularészek, oldalláncok szerkezete igen meghatározó, gyakran látszólag elenyésző különbségek nagy aktivitásbeli változást okoznak. Ezen kívül nem csak az új szubsztituensek, hanem a kapott vegyület egészének fizikokémiai jellegzetességei is fontos szereppel bírnak. A doktori munkám során előállított, lipofil oldalláncokat tartalmazó újabb triazolszármazékok vagy a szulfonamidok biológiai aktivitása is erről árulkodik, hiszen a vegyületek antibakteriális és antivirális hatása is hangolható volt szerkezetük szisztematikus változtatásával.

Az antibiotikumok fizikokémiai tulajdonságai kiemelt fontosságúak az *in vivo* alkalmazhatóság szempontjából, ezért a jobb vízoldhatóság elérése céljából több szénhidrát egységet is tartalmazó, illetve a *C*-terminálison bázikus szubsztituens viselő amidcsoporttal rendelkező teikoplanin származékokat is előállítottam. Az utóbbi eljárás egy az oritavancinnal csaknem megegyező *in vitro* antibakteriális hatású vegyületet eredményezett, melyet további módosításokkal bizonyára még ideálisabb fiziko-kémiai tulajdonságokkal rendelkező molekulává lehetne alakítani. Az *N*-terminális ionos jellegének megőrzése céljából születtek a teikoplanin guanidin származékai, melyek az eddigi legjobb antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikumok tanszékünkön. Ezek alapján úgy gondolom, a kapott eredmények nem csak számunkra, hanem akár más kutatócsoportok számára is jó kiindulópontul szolgálhatnak a témában.

A glikopeptid antibiotikumok összetett hatásmechanizmusa miatt nem csak a kötőzseb környéki átalakításokra érdemes fókuszálni, hanem egyéb koncepciók is fontosak lehetnek. Ilyenek például a dimerizációval vagy a molekula ionizációs készségével, illetve amfifil karakterével kapcsolatos szerkezetmódosítások. Ezt figyelembe véve állítottam elő a teikoplanin kovalens dimereit, illetve a vankomicin aglikonnak egy bázikus, amfifil származékát. Bár a kapott vegyületek nem rendelkeztek a várakozásoknak megfelelő biológiai aktivitással, az előállításukhoz vezető ötletek megalapozottsága miatt ezeket az eredményeket is értékesnek tartom.

A szelektív antivirális vankomicin aglikon hexapeptid származékok megszületéséhez jó alapul szolgált a nagyszámú antivirális teikoplanin pszeudoaglikon (TC) származék, melyek előállításában rajtam kívül a tanszék számos dolgozója részt vett. A glikopeptid antibiotikumok antibakteriálisan inaktív lebontási termékeinek vírusellenes vizsgálata nem újkeletű, azonban az itt bemutatott szintézis - ti. a TC esetén legjobb hatást biztosító oldalláncok átvitele a lebontási termékre - jóval megalapozottabb, mint az irodalomban fellelhető.

## 5. Összefoglalás

Doktori munkám során két glikopeptid antibiotikum, a teikoplanin és a vankomicin felszintetikus módosításait végeztem el.

A teikoplanin pszeudoaglikon (**14**, TC) előállítására egy egyszerű, költséghatékony eljárást dolgoztam ki. Egy korábbi tanszéki kutatás folytatásaként CuAAC reakcióval a TC *N*-terminális 1,2,3-triazolszármazékait (**71c-k**) állítottam elő. Ezek közül a legjobb antibakteriális hatásúnak a **71h**  $\alpha$ -naftiloximetil származék bizonyult. A **71a** *n*-decil származék oldalláncába tetraetilénlikol linkert építve a kapott **93a** vegyület jó aktivitást mutatott influenzavírusok ellen, emellett citotoxicitása is csökkent. Az alkilcsoport lerövidítésével a citotoxicitást sikerült tovább csökkenteni, azonban az antivirális hatás is megszűnt. A TC *N*-terminális szulfonamid származékait (**96a-h**) is előállítottam, melyek ugyan a **7** vagy **14** anyavegyületeknél jelentősen hatékonyabbak voltak rezisztens baktériumtörzsek ellen, a triazolok aktivitását nem múlták felül. A **96a-h** szulfonamidok szintén jó influenzavírus ellenes hatással rendelkeztek. A **71h** TC triazolszármazék *C*-terminálisát bázikus aminocsoportot tartalmazó amidcsoporttá alakítva (**105b**) az antibakteriális hatást sikerült tovább növelnem. A **71h** olyan analógjait is előállítottam, melyek nem csak a *C*-terminális szerkezetében, hanem a peptidvázon jelenlévő szénhidrát egységek számában is különböznek. A két vagy három szénhidrát egységet is tartalmazó TB (**101**, **104**) és teikoplanin (**100**, **103**) változatok hatása körülbelül az eredeti **71h** triazolszármazékéval azonosnak adódott, azonban az irodalom alapján kedvezőbb farmakokinetika várható tőlük.

A teikoplanin és a TC bázikus amidszármazékainak *N,N'*-diszubsztituált karbodiimideket alkalmazva lipofil szerkezeti elemekkel funkcionizált guanidino-csoporttá alakítottam (**118**, **119**). Az így nyert vegyületek közül a teikoplanin **119b** *n*-oktil származéka kiváló hatású volt glikopeptid rezisztens *Staphylococcus* és *Enterococcus* törzsek ellen is.

Szelektív antivirális vegyületek előállítása céljából a leghatékonyabb és legkevésbé toxikus teikoplanin származékok oldalláncait a vankomicin aglikon hexapeptid (**59**) *N*-, illetve *C*-terminálisához kapcsoltam CuAAC reakcióval, szulfonamidképzéssel vagy amidkapcsolással. A **122a-b** *N*-terminális triazolszármazékok megőrizték antivirális hatásukat és elfogadható szelektivitási indexüket, míg antibakteriális hatásuk elhanyagolhatóvá vált.

Gram-negatív baktériumok elleni hatás elérése céljából az **59** vankomicin aglikon hexapeptidet újraacilezve, majd aminoetil-csoportokkal ellátva a **132** bázikus, amfifil vegyületet nyertem. A termék ugyan vankomicin rezisztens *Enterococcus faecalis* ellen hatékonyabb volt a vankomicinnél (**1**), Gram-negatív baktériumokra továbbra sem hatott.

A teikoplaninból és a teikoplanin A<sub>3</sub>-1 (TB) pszeudoaglikonból kovalens dimereket állítottam elő kétféle bisz-iszotiocianát linker segítségével, kétféle orientációban. A dimerek antibakteriális hatása nem múlta felül az anyavegyületét.

## 6. Summary

During my PhD research I prepared semisynthetic analogues of two glycopeptide antibiotics, vancomycin and teicoplanin.

A simple, low-cost method was elaborated for the synthesis of teicoplanin pseudoaglycone (**14**, TC). As a continuation of a previous research in our department, some *N*-terminal 1,2,3-triazole derivatives (**71c-k**) of TC were prepared using the CuAAC reaction. Among these, the most active derivative proved to be the **71h**  $\alpha$ -naphthylloxymethyl analogue. By introducing a tetraethyleneglycol linker into the side chain of the **71a** *n*-decyl derivative, the compound obtained (**93a**) gained significantly good activity against influenza viruses in MDCK cells, furthermore, its cytotoxicity decreased. By shortening the alkyl group, the cytotoxicity was further lowered, however, the antiviral activity was also lost. Some *N*-terminal sulfonamides of TC (**96a-h**) were also prepared. Despite being notably more active against resistant strains than the parent compounds **7** or **14**, the sulfonamides did not outperform the triazoles. **96a-h** also possessed good anti-influenza virus activity. By transforming the *C*-terminus of the most active analogue **71h** into an amide group containing a basic amine function (**105b**), the antibacterial activity was successfully enhanced. Analogues that differ from **71h** not only in the structure of the *C*-terminus, but also in the number of carbohydrates on the peptide core were also synthesized. The activity of variants with two (TB, **101**, **104**) or three (TEI, **100**, **103**) carbohydrate moieties turned out to be about the same as that of the original triazole derivative **71h**, however, according to the literature, they might have better pharmacokinetic profiles.

By utilizing *N,N'*-disubstituted carbodiimides, the *N*-terminus of basic amide derivatives of TC and teicoplanin was transformed into a guanidino-group functionalized with lipophilic structural elements (**118**, **119**). Among these compounds the teicoplanin *n*-octyl derivative **119b** had excellent activity both against *Staphylococcus* and *Enterococcus* strains.

With the aim of producing selective antiviral compounds, the side chains of the most active and least toxic teicoplanin derivatives were attached to the *N*- or *C*-terminus of vancomycin aglycone hexapeptide (**59**) by CuAAC reaction, sulfonamide formation or amide coupling. The antiviral activity and the acceptable selectivity index of the *N*-terminal triazole derivatives **122a-b** were maintained, while their antibacterial activity decreased to a negligible level.

With the aim of achieving activity against Gram-negative bacteria, the basic, amphiphilic compound **132** was synthesized by the reacylation of vancomycin aglycone hexapeptide (**59**) followed by the attachment of aminoethyl groups to the aglycone. Although the product was more active against vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* than vancomycin (**1**), it did not gain activity against Gram-negative bacteria.

Starting from teicoplanin and teicoplanin A<sub>3</sub>-1 (TB) pseudoaglycone, some covalent dimers were synthesized using two types of bis-isothiocyanate linkers, in two orientations. The antibacterial activity of the dimers did not exceed that of the parent compounds.

## 7. Irodalomjegyzék

### 7.1. Az értekezéshez felhasznált irodalom

1. Nagarajan, R. *Glycopeptide antibiotics*. M. Dekker: New York; Basel; Hong Kong, 1994.
2. Blaskovich, M. A. T.; Hansford, K. A.; Butler, M. S.; Jia, Z.; Mark, A. E.; Cooper, M. A. Developments in glycopeptide antibiotics. *ACS Infect Dis* **2018**, 4, 715-735.
3. WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. WHO Press: France, 2014; p 257.
4. Renwick, M. J.; Simpkin, V.; Mossialos, E. In *Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: The need for a One Health - One Europe - One World Framework*, Copenhagen (Denmark), 2016.
5. Theuretzbacher, U.; Piddock, L. J. V. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges. *Cell Host & Microbe* **2019**, 26, 61-72.
6. Tavares, L.; Silva, C.; Souza, V.; Silva, V.; Diniz, C.; Santos, M. Strategies and molecular tools to fight antimicrobial resistance: resistome, transcriptome, and antimicrobial peptides. *Front. Microbiol.* **2013**, 4.
7. Levine, D. P. Vancomycin: A history. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, 42, S5-S12.
8. McCormick, M. H.; McGuire, J. M.; Pittenger, G. E.; Pittenger, R. C.; Stark, W. M. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiot. Annu.* **1955**, 3, 606-611.
9. Harris, C. M.; Harris, T. M. Structure of the glycopeptide antibiotic vancomycin. Evidence for an asparagine residue in the peptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4293-4295.
10. Parente, D. M.; Laplante, K. L. 145 - Glycopeptides. In *Infectious Diseases (Fourth Edition)*, Cohen, J.; Powderly, W. G.; Opal, S. M., Eds. Elsevier: 2017; pp 1249-1255.e2.
11. Gauze, G. F.; Brazhnikova, M. G.; Laiko, A. V.; Sveshnikova, M. A.; Preobrazhenskaya, T. P.; Fedorova, G. B.; Borisova, V. N.; Tolstykh, I. V.; Yurina, M. S.; Pokras, L. S.; Goldberg, L. E.; Malkova, I. V.; Stepanova, E. S. Eremomycin, a novel cyclic glycopeptide antibiotic. *Antibiot. Med. Biotek.* **1987**, 32, 571-576.
12. Hamill, R. L.; Mabe, J. A.; Mahoney, D. F.; Nakatsukasa, W. M.; Yao, R. C. F. Glycopeptide antibiotics AB2846, their manufacture with *Nocardia orientalis*, and pharmaceuticals containing them. EP265071A1, 1988.
13. Gause, G. F.; Brazhnikova, M. G.; Lomakina, N. N.; Berdnikova, T. F.; Fedorova, G. B.; Tokareva, N. L.; Borisova, V. N.; Batta, G. Y. Eremomycin - new glycopeptide antibiotic - chemical-properties and structure. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1790-1799.
14. Goldberg, L. E.; Stepanova, E. S.; Vertogradova, T. P.; Shevnyuk, L. A.; Shepelevtseva, N. G. Preclinical toxicological study of novel antibiotic eremomycin - acute toxicity in laboratory-animals. *Antibiot. Med. Biotek.* **1987**, 32, 910-915.
15. Kunstmann, M. P., Norman, Porter John. Antibiotic av290 and production thereof. US3338786A, 1967.
16. Klare, I.; Heier, H.; Claus, H.; Reissbrodt, R.; Witte, W. vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microbiol. Lett.* **1995**, 125, 165-171.
17. van den Bogaard, A. E.; Bruinsma, N.; Stobberingh, E. E. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, 46, 146-148.
18. Ellestad, G. A.; Leese, R. A.; Morton, G. O.; Barbatschi, F.; Gore, W.; McGahren, W. J.; Armitage, I. M. Avoparcin and epiavoparcin. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6522-6524.
19. Grundy, W. E.; Alford, E. F.; Rdzok, E. J.; Sylvester, J. C. Ristocetin, the development of resistance and bactericidal activity. *Antibiot. Annu.* **1956**, 693-698.

20. Brazhnikova, M. G.; Lomakina, N. N.; Lavrova, M. F.; Tolstykh, I. V.; Iurina, M. S.; Kliueva, L. M. Isolation and properties of ristomycin. *Antibiotiki* **1963**, 8, 392-396.
21. Gangarosa, E. J.; Landerman, N. S.; Rosch, P. J.; Herndon, E. G., Jr. Hematologic complications arising during ristocetin therapy; relation between dose and toxicity. *N. Engl. J. Med.* **1958**, 259, 156-161.
22. Gangarosa, E. J.; Johnson, T. R.; Ramos, H. S. Ristocetin-induced thrombocytopenia: site and mechanism of action. *Arch. Intern. Med.* **1960**, 105, 83-89.
23. Bardsley, B.; Williams, D. H.; Baglin, T. P. Cleavage of rhamnose from ristocetin A removes its ability to induce platelet aggregation. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **1998**, 9, 241-244.
24. Parenti, F.; Beretta, G.; Berti, M.; Arioli, V. Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* Nov. Sp. I. Description of the producer strain, fermentation studies and biological properties. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 276-283.
25. Bardone, M. R.; Paternoster, M.; Coronelli, C. Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. II. Extraction and chemical characterization. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 170-177.
26. Pallanza, R.; Berti, M.; Goldstein, B. P.; Mapelli, E.; Randisi, E.; Scotti, R.; Arioli, V. Teichomycin: in-vitro and in-vivo evaluation in comparison with other antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, 11, 419-425.
27. Borghi, A.; Coronelli, C.; Faniuolo, L.; Allievi, G.; Pallanza, R.; Gallo, G. G. Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. IV. Separation and characterization of the components of teichomycin (teicoplanin). *J. Antibiot.* **1984**, 37, 615-620.
28. Bernareggi, A.; Borghi, A.; Borgonovi, M.; Cavenaghi, L.; Ferrari, P.; Vékey, K.; Zanol, M.; Zerilli, L. F. Teicoplanin metabolism in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 1744-1749.
29. Christensen, S. B.; Allaudeen, H. S.; Burke, M. R.; Carr, S. A.; Chung, S. K.; DePhillips, P.; Dingerdissen, J. J.; DiPaolo, M.; Giovenella, A. J.; Heald, S. L.; et al. Parvodacin, a novel glycopeptide from a new species, *Actinomadura parvosata*: discovery, taxonomy, activity and structure elucidation. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 970-990.
30. Goldstein, B. P.; Selva, E.; Gastaldo, L.; Berti, M.; Pallanza, R.; Ripamonti, F.; Ferrari, P.; Denaro, M.; Arioli, V.; Cassani, G. A40926, a new glycopeptide antibiotic with anti-*Neisseria* activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, 31, 1961-1966.
31. Naruse, N.; Tenmyo, O.; Kobaru, S.; Hatori, M.; Tomita, K.; Hamagishi, Y.; Oki, T. New antiviral antibiotics, kistamicins A and B. I. Taxonomy, production, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J. Antibiot (Tokyo)* **1993**, 46, 1804-11.
32. Tanaka, H.; Matsuzaki, K.; Nakashima, H.; Ogino, T.; Matsumoto, A.; Ikeda, H.; Woodruff, H. B.; Omura, S. Chloropeptins, new anti-HIV antibiotics inhibiting gp120-CD4 binding from *Streptomyces* sp. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and physico-chemical properties and biological activities. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 58-65.
33. Béla, T. Általános bakteriológia. In *Mikrobiológia*, Éva, Á.; Judit, V., Eds. Semmelweis Kiadó: Budapest, 2006; pp 19-41.
34. de Pedro, M. A. Peptidoglycan (Murein). In *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*, Schaechter, M., Ed. Academic Press: Oxford, 2009; pp 453-469.
35. Jordan, D. C.; Inniss, W. E. Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. *Nature* **1959**, 184(Suppl 24), 1894-1895.
36. Reynolds, P. E. Studies on the mode of action of vancomycin. *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, 52, 403-405.
37. Chatterjee, A. N.; Perkins, H. R. Compounds formed between nucleotides related to the biosynthesis of bacterial cell wall and vancomycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

- 1966, 24, 489-494.
38. Perkins, H. R. Specificity of combination between mucopeptide precursors and vancomycin or ristocetin. *Biochem. J.* **1969**, 111, 195-205.
  39. Kalman, J. R.; Williams, D. H. An NMR study of the interaction between the antibiotic ristocetin A and a cell wall peptide analog. Negative nuclear Overhauser effects in the investigation of drug binding sites. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 906-912.
  40. Williams, D. H.; Butcher, D. W. Binding site of the antibiotic vancomycin for a cell-wall peptide analog. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5697-5700.
  41. Malabarba, A.; Nicas, T. I.; Thompson, R. C. Structural modifications of glycopeptide antibiotics. *Med. Res. Rev.* **1997**, 17, 69-137.
  42. Barna, J. C. J.; Williams, D. H.; Williamson, M. P. Structural features that affect the binding of teicoplanin, ristocetin A, and their derivatives to the bacterial cell-wall model N-acetyl-D-alanyl-D-alanine. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 254-256.
  43. Williams, D. H.; Waltho, J. P. Molecular basis of the activity of antibiotics of the vancomycin group. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 133-141.
  44. Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 425-448.
  45. Good, V. M.; Gwynn, M. N.; Knowles, D. J. MM 45289, a potent glycopeptide antibiotic which interacts weakly with diacetyl-L-lysyl-D-alanyl-D-alanine. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 550-555.
  46. Waltho, J. P.; Williams, D. H. Aspects of molecular recognition: solvent exclusion and dimerization of the antibiotic ristocetin when bound to a model bacterial cell-wall precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2475-2480.
  47. Sheldrick, G. M.; Paulus, E.; Vertesy, L.; Hahn, F. Structure of ureido-balhimycin. *Acta Cryst. B* **1995**, 51, 89-98.
  48. Schäfer, M.; Schneider, T. R.; Sheldrick, G. M. Crystal structure of vancomycin. *Structure* **1996**, 4, 1509-1515.
  49. Loll, P. J.; Bevivino, A. E.; Korty, B. D.; Axelsen, P. H. Simultaneous recognition of a carboxylate-containing ligand and an intramolecular surrogate ligand in the crystal structure of an asymmetric vancomycin dimer. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1516-1522.
  50. Mackay, J. P.; Gerhard, U.; Beauregard, D. A.; Williams, D. H.; Westwell, M. S.; Searle, M. S. Glycopeptide antibiotic activity and the possible role of dimerization: A model for biological signaling. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4581-4590.
  51. Beauregard, D. A.; Williams, D. H.; Gwynn, M. N.; Knowles, D. J. Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 781-785.
  52. Gerhard, U.; Mackay, J. P.; Maplestone, R. A.; Williams, D. H. The role of the sugar and chlorine substituents in the dimerization of vancomycin antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 232-237.
  53. Mackay, J. P.; Gerhard, U.; Beauregard, D. A.; Maplestone, R. A.; Williams, D. H. Dissection of the contributions toward dimerization of glycopeptide antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4573-4580.
  54. Kim, S. J.; Cegelski, L.; Preobrazhenskaya, M.; Schaefer, J. Structures of *Staphylococcus aureus* cell-wall complexes with vancomycin, eremomycin, and chloroeremomycin derivatives by  $^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$  and  $^{15}\text{N}\{^{19}\text{F}\}$  rotational-echo double resonance. *Biochemistry* **2006**, 45, 5235-5250.
  55. Westwell, M. S.; Gerhard, U.; Williams, D. H. Two conformers of the glycopeptide antibiotic teicoplanin with distinct ligand binding sites. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1292-1298.
  56. Westwell, M. S.; Bardsley, B.; Dancer, R. J.; Try, A. C.; Williams, D. H. Cooperativity in ligand binding expressed at a model cell membrane by the vancomycin group



- antibiotics. *Chem. Commun.* **1996**, 589-590.
57. Beauregard, D. A.; Maguire, A. J.; Williams, D. H.; Reynolds, P. E. Semiquantitation of cooperativity in binding of vancomycin-group antibiotics to vancomycin-susceptible and -resistant organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 2418-2423.
  58. Kim, S. J.; Singh, M.; Schaefer, J. Oritavancin binds to isolated protoplast membranes but not intact protoplasts of *Staphylococcus aureus*. *J. Mol. Biol.* **2009**, 391, 414-425.
  59. Davies, J.; Davies, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, 74, 417-433.
  60. Sujatha, S.; Praharaj, I. Glycopeptide resistance in Gram-positive cocci: A review. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2012**, 2012, 10.
  61. Johnson, A. P.; Uttley, A. H.; Woodford, N.; George, R. C. Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin. Microbiol. Rev.* **1990**, 3, 280-291.
  62. Leclercq, R.; Courvalin, P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, 24, 545-554; quiz 555-556.
  63. Leclercq, R.; Derlot, E.; Duval, J.; Courvalin, P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N. Engl. J. Med.* **1988**, 319, 157-161.
  64. Uttley, A. H.; Collins, C. H.; Naidoo, J.; George, R. C. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* **1988**, 1, 57-58.
  65. Walsh, C. T.; Fisher, S. L.; Park, I. S.; Prahalad, M.; Wu, Z. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 21-28.
  66. Cetinkaya, Y.; Falk, P.; Mayhall, C. G. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **2000**, 13, 686-707.
  67. Binda, E.; Marinelli, F.; Marcone, G. L. Old and new glycopeptide antibiotics: Action and resistance. *Antibiotics* **2014**, 3, 572-594.
  68. Becker, K.; Heilmann, C.; Peters, G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, 27, 870-926.
  69. Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, 40, 135-136.
  70. Mirza, H. Glycopeptide Resistance in *S. aureus*. In *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus*, Enany, S.; Alexander, L. C., Eds. IntechOpen: 2017.
  71. Cui, L.; Iwamoto, A.; Lian, J.-Q.; Neoh, H.-m.; Maruyama, T.; Horikawa, Y.; Hiramatsu, K. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 428-438.
  72. Noble, W. C.; Virani, Z.; Cree, R. G. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* **1992**, 72, 195-198.
  73. Centers for Disease, C.; Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2002**, 51, 565-567.
  74. McCallum, N.; Karauzum, H.; Getzmann, R.; Bischoff, M.; Majcherczyk, P.; Berger-Bächi, B.; Landmann, R. In vivo survival of teicoplanin-resistant *Staphylococcus aureus* and fitness cost of teicoplanin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 2352-2360.
  75. von Eiff, C.; Jansen, B.; Kohnen, W.; Becker, K. Infections associated with medical devices. *Drugs* **2005**, 65, 179-214.
  76. Wilson, A. P.; O'Hare, M. D.; Felmingham, D.; Gruneberg, R. N. Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococcus. *Lancet* **1986**, 2, 973.

77. Sieradzki, K.; Roberts, R. B.; Serur, D.; Hargrave, J.; Tomasz, A. Heterogeneously vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 39-44.
78. Giovanetti, E.; Biavasco, F.; Pugnaroni, A.; Lupidi, R.; Biagini, G.; Varaldo, P. E. An electron microscopic study of clinical and laboratory-derived strains of teicoplanin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Microb. Drug Resist.* **1996**, *2*, 239-243.
79. Ishihara, S.; Bitner, J. J.; Farley, G. H.; Gillock, E. T. Vancomycin-resistant Gram-positive cocci isolated from the saliva of wild songbirds. *Curr. Microbiol.* **2013**, *66*, 337-343.
80. Varley, A. J.; Sule, J.; Absalom, A. R. Principles of antibiotic therapy. *BJA Educ.* **2009**, *9*, 184-188.
81. Leekha, S.; Terrell, C. L.; Edson, R. S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin. Proc.* **2011**, *86*, 156-167.
82. Macielag, M. J. Chemical Properties of Antimicrobials and Their Uniqueness. In *Antibiotic Discovery and Development*, Dougherty, T. J.; Pucci, M. J., Eds. Springer US: Boston, MA, 2012; pp 793-820.
83. Nagarajan, R.; Schabel, A. A. Selective cleavage of vancosamine, glucose, and N-methyl-leucine from vancomycin and related antibiotics. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 1306-1307.
84. Nagarajan, R. Structure-activity relationships of vancomycin-type glycopeptide antibiotics. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1181-1195.
85. Malabarba, A.; Strazzolini, P.; Depaoli, A.; Landi, M.; Berti, M.; Cavalleri, B. Teicoplanin, antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. VI. Chemical degradation: physico-chemical and biological properties of acid hydrolysis products. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 988-999.
86. Malabarba, A.; Trani, A.; Strazzolini, P.; Cietto, G.; Ferrari, P.; Tarzia, G.; Pallanza, R.; Berti, M. Synthesis and biological properties of N63-carboxamides of teicoplanin antibiotics. Structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2450-2460.
87. Malabarba, A.; Cavalleri, B. Process for preparing antibiotic L 17046. US4698418A, 1987.
88. Malabarba, A.; Ferrari, P.; Gallo, G. G.; Kettenring, J.; Cavalleri, B. Teicoplanin, antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. VII. Preparation and NMR characteristics of the aglycone of teicoplanin. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1430-1442.
89. Wanner, J.; Tang, D.; McComas, C. C.; Crowley, B. M.; Jiang, W.; Moss, J.; Boger, D. L. A new and improved method for deglycosidation of glycopeptide antibiotics exemplified with vancomycin, ristocetin, and ramoplanin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1169-1173.
90. Pinter, G.; Batta, G.; Keki, S.; Mandi, A.; Komaromi, I.; Takacs-Novak, K.; Sztaricskai, F.; Roth, E.; Ostorhazi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. Diazo transfer-click reaction route to new, lipophilic teicoplanin and ristocetin aglycon derivatives with high antibacterial and anti-influenza virus activity: an aggregation and receptor binding study. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6053-6061.
91. Borghi, A.; Ferrari, P.; Gallo, G. G.; Zanol, M.; Zerilli, L. F.; Lancini, G. C. Microbial de-mannosylation and mannosylation of teicoplanin derivatives. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1444-1451.
92. Malabarba, A.; Trani, A.; Tarzia, G.; Ferrari, P.; Pallanza, R.; Berti, M. Synthesis and biological evaluation of de(acetylglucosaminyldidehydrodeoxy derivatives of teicoplanin antibodies. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 783-788.
93. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Ferrari, P.; Scotti, R.; Goldstein, B. P.; Denaro, M. Amides of de-acetylglucosaminyl-deoxy teicoplanin active against highly

- glycopeptide-resistant enterococci. Synthesis and antibacterial activity. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1493-1506.
94. Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L. Synthesis and antibacterial activity of N-acyl vancomycins. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1430-1438.
  95. Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L.; Felty-Duckworth, A. M. Synthesis and antibacterial evaluation of N-alkyl vancomycins. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 63-72.
  96. Cooper, R. D. G.; Snyder, N. J.; Zweifel, M. J.; Staszak, M. A.; Wilkie, S. C.; Nicas, T. I.; Mullen, D. L.; Butler, T. F.; Rodriguez, M. J.; Huff, B. E.; Thompson, R. C. Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: Synthesis and antibacterial activity. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 575-581.
  97. Allen, N. E.; Nicas, T. I. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, 26, 511-532.
  98. Rosenthal, S.; Decano, A. G.; Bandali, A.; Lai, D.; Malat, G. E.; Bias, T. E. Oritavancin (Orbactiv): A new-generation lipoglycopeptide for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *P. T.* **2018**, 43, 143-179.
  99. Arthur, M.; Depardieu, F.; Reynolds, P.; Courvalin, P. Moderate-level resistance to glycopeptide LY333328 mediated by genes of the vanA and vanB clusters in enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 1875-1880.
  100. Printsevskaya, S. S.; Pavlov, A. Y.; Olsufyeva, E. N.; Mirchink, E. P.; Isakova, E. B.; Reznikova, M. I.; Goldman, R. C.; Branstrom, A. A.; Baizman, E. R.; Longley, C. B.; Sztaricskai, F.; Batta, G.; Preobrazhenskaya, M. N. Synthesis and mode of action of hydrophobic derivatives of the glycopeptide antibiotic eremomycin and des-(N-methyl-D-leucyl)eremomycin against glycopeptide-sensitive and -resistant bacteria. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1340-1347.
  101. Ge, M.; Chen, Z.; Russell, H.; Onishi; Kohler, J.; Silver, L. L.; Kerns, R.; Fukuzawa, S.; Thompson, C.; Kahne, D. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala. *Science* **1999**, 284, 507-511.
  102. Kim, S. J.; Cegelski, L.; Stueber, D.; Singh, M.; Dietrich, E.; Tanaka, K. S. E.; Parr, T. R., Jr.; Far, A. R.; Schaefer, J. Oritavancin exhibits dual mode of action to inhibit cell-wall biosynthesis in *Staphylococcus aureus*. *J. Mol. Biol.* **2008**, 377, 281-293.
  103. Kim, S. J.; Singh, M.; Sharif, S.; Schaefer, J. Desleucyl-oritavancin with a damaged D-alanyl-D-alanine binding site inhibits the transpeptidation step of cell-wall biosynthesis in whole cells of *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* **2017**, 56, 1529-1535.
  104. Yarlagadda, V.; Samaddar, S.; Paramanandham, K.; Shome, B. R.; Haldar, J. Membrane disruption and enhanced inhibition of cell-wall biosynthesis: A synergistic approach to tackle vancomycin-resistant bacteria. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, 54, 13644-13649.
  105. Malabarba, A.; Trani, A.; Ferrari, P.; Pallanza, R.; Cavalleri, B. Synthesis and biological-activity of some esters of the N-acetylglucosaminyl aglycone and of the aglycone of teicoplanin. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1572-1587.
  106. Zweifel, M. J.; Snyder, N. J.; Cooper, R. D.; Nicas, T. I.; Mullen, D. L.; Butler, T. F.; Rodriguez, M. J. Glycopeptide carboxamides active against vancomycin-resistant enterococci. *J. Antibiot.* **2003**, 56, 289-295.
  107. Yarlagadda, V.; Akkapeddi, P.; Manjunath, G. B.; Haldar, J. Membrane active vancomycin analogues: A strategy to combat bacterial resistance. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4558-4568.
  108. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Scotti, R.; Candiani, G.; Berti, M.; Pallanza, R.; Goldstein, B. P. N63-Carboxamides of N-15-alkyl and N15,N15-dialkyl derivatives of teicoplanin and deglucoteicoplanin. *J. Antibiot.* **1993**, 46, 668-675.

109. Malabarba, A.; Ferrari, P.; Cietto, G.; Pallanza, R.; Berti, M. Synthesis and biological activity of N63-carboxypeptides of teicoplanin and teicoplanin aglycone. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1800-1816.
110. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Scotti, R.; Candiani, G.; Pallanza, R.; Berti, M.; Goldstein, B. P. Synthesis and antibacterial activity of a series of basic amides of teicoplanin and deglycoteicoplanin with polyamines. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4054-4060.
111. Biavasco, F.; Lupidi, R.; Varaldo, P. E. In vitro activities of three semisynthetic amide derivatives of teicoplanin, MDL 62208, MDL 62211, and MDL 62873. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 331-338.
112. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Scotti, R.; Goldstein, B. P.; Ferrari, P.; Kurz, M.; Andreini, B. P.; Denaro, M. New semisynthetic glycopeptides MDL-63,246 and MDL-63,042, and Other amide derivatives of antibiotic A-40,926 active against highly glycopeptide-resistant VanA enterococci. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 869-883.
113. Goldstein, B. P.; Candiani, G.; Arain, T. M.; Romanò, G.; Ciciliato, I.; Berti, M.; Abbondi, M.; Scotti, R.; Mainini, M.; Ripamonti, F. Antimicrobial activity of MDL 63,246, a new semisynthetic glycopeptide antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1580-1588.
114. Leighton, A.; Gottlieb, A. B.; Dorr, M. B.; Jabes, D.; Mosconi, G.; VanSaders, C.; Mroczczak, E. J.; Campbell, K. C. M.; Kelly, E. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 940-945.
115. Malabarba, A.; Goldstein, B. P. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, ii15-ii20.
116. Malabarba, A.; Ciabatti, R. Glycopeptide derivatives. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1759-1773.
117. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Scotti, R.; Goldstein, B. P. Octapeptide derivatives of teicoplanin antibiotics. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 661-667.
118. Malabarba, A.; Trani, A.; Kettenring, J.; Gerli, E.; Pallanza, R.; Berti, M.; Cavalleri, B. N-15-Alkyl and N-15,N-15-dialkyl derivatives of teicoplanin antibiotics. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1107-1121.
119. Trani, A.; Ferrari, P.; Pallanza, R.; Tarzia, G. Deaminoteicoplanin and its derivatives. Synthesis, antibacterial activity, and binding strength to Ac-D-Ala-D-Ala. *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, *32*, 310-314.
120. Trani, A.; Ferrari, P.; Pallanza, R.; Ciabatti, R. Thioureas and isothiuronium salts of the aglycone of teicoplanin. 1. Synthesis and biological-activity. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1268-1275.
121. Kobrin, M. B.; Katrukha, H. S.; Fedorova, G. B. Preparation and properties of derivatives at the amino group of ristocetin aglycone. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1441-1442.
122. Cristofaro, M. F.; Beauregard, D. A.; Yan, H.; Osborn, N. J.; Williams, D. H. Cooperativity between non-polar and ionic forces in the binding of bacterial cell wall analogues by vancomycin in aqueous solution. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 805-810.
123. Crane, C. M.; Boger, D. L. Synthesis and evaluation of vancomycin aglycon analogues that bear modifications in the N-terminal D-leucyl amino acid. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1471-1476.
124. Sztaricskai, F.; Batta, G.; Herczegh, P.; Balazs, A.; Jeko, J.; Roth, E.; Szabo, P. T.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. A new series of glycopeptide antibiotics incorporating a squaric acid moiety. Synthesis, structural and antibacterial studies. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 564-582.
125. Vanderlinden, E.; Vanstreels, E.; Boons, E.; ter Veer, W.; Huckriede, A.; Daelemans, D.; Van Lommel, A.; Roth, E.; Sztaricskai, F.; Herczegh, P.; Naesens, L. Intracytoplasmic

- trapping of influenza virus by a lipophilic derivative of aglycoristocetin. *J. Virol.* **2012**, 86, 9416-9431.
126. Balzarini, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Pavlov, A. Y.; Printsevskaya, S. S.; Miroshnikova, O. V.; Reznikova, M. I.; Preobrazhenskaya, M. N. Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2755-2764.
  127. Obeid, S.; Printsevskaya, S. S.; Olsufyeva, E. N.; Dallmeier, K.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Preobrazhenskaya, M. N.; Neyts, J.; Paeshuyse, J. Inhibition of hepatitis C virus replication by semi-synthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, 66, 1287-1294.
  128. Balzarini, J.; Keyaerts, E.; Vijgen, L.; Egberink, H.; De Clercq, E.; Van Ranst, M.; Printsevskaya, S. S.; Olsufyeva, E. N.; Solovieva, S. E.; Preobrazhenskaya, M. N. Inhibition of feline (FIPV) and human (SARS) coronavirus by semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *Antiviral Res.* **2006**, 72, 20-33.
  129. Printsevskaya, S. S.; Solovieva, S. E.; Olsufyeva, E. N.; Mirchink, E. P.; Isakova, E. B.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Preobrazhenskaya, M. N. Structure-activity relationship studies of a series of antiviral and antibacterial aglycon derivatives of the glycopeptide antibiotics vancomycin, eremomycin, and dechloroeremomycin. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3885-3890.
  130. Bereczki, I.; Kicsák, M.; Dobray, L.; Borbás, A.; Batta, G.; Kéki, S.; Nikodém, É. N.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Vanderlinden, E.; Naesens, L.; Herczegh, P. Semisynthetic teicoplanin derivatives as new influenza virus binding inhibitors: Synthesis and antiviral studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3251-3254.
  131. Sipos, A.; Torok, Z.; Roth, E.; Kiss-Szikszai, A.; Batta, G.; Bereczki, I.; Fejes, Z.; Borbas, A.; Ostorhazi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. Synthesis of isoindole and benzoisoindole derivatives of teicoplanin pseudoaglycon with remarkable antibacterial and antiviral activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7092-7096.
  132. Barna, J. C.; Williams, D. H.; Strazzolini, P.; Malabarba, A.; Leung, T. W. Structure and conformation of epimers derived from the antibiotic teicoplanin. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1204-1208.
  133. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Ferrari, P.; Vekey, K.; Bellasio, E.; Denaro, M. Structural modifications of the active site in teicoplanin and related glycopeptides. 1. Reductive hydrolysis of the 1,2- and 2,3-peptide bonds. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2137-2150.
  134. Booth, P. M.; Williams, D. H. Preparation and conformational analysis of vancomycin hexapeptide and aglucovancomycin hexapeptide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1989**, 2335-2339.
  135. Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Gerli, E.; Ripamonti, F.; Ferrari, P.; Colombo, L.; Olsufyeva, E. N.; Pavlov, A. Y.; Reznikova, M. I.; Lazhko, E. I.; Preobrazhenskaya, M. N. Substitution of amino acids 1 and 3 in teicoplanin aglycon: Synthesis and antibacterial activity of three first non-natural dalbaheptides. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 70-81.
  136. Pavlov, A. Y.; Lazhko, E. I.; Preobrazhenskaya, M. N. A new type of chemical modification of glycopeptides antibiotics: Aminomethylated derivatives of eremomycin and their antibacterial activity. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 509-513.
  137. Pavlov, A. Y.; Preobrazhenskaya, M. N.; Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Colombo, L. Mono and double modified teicoplanin aglycon derivatives on the amino acid No. 7; Structure-activity relationship. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 73-78.
  138. Leadbetter, M. R.; Adams, S. M.; Bazzini, B.; Fatheree, P. R.; Karr, D. E.; Krause, K. M.; Lam, B. M.; Linsell, M. S.; Nodwell, M. B.; Pace, J. L.; Quast, K.; Shaw, J. P.; Soriano, E.; Trapp, S. G.; Villena, J. D.; Wu, T. X.; Christensen, B. G.; Judice, J. K. Hydrophobic

- vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424). *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 326-336.
139. Higgins, D. L.; Chang, R.; Debabov, D. V.; Leung, J.; Wu, T.; Krause, K. M.; Sandvik, E.; Hubbard, J. M.; Kaniga, K.; Schmidt, D. E.; Gao, Q.; Cass, R. T.; Karr, D. E.; Benton, B. M.; Humphrey, P. P. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1127-1134.
  140. Hegde, S. S.; Reyes, N.; Wiens, T.; Vanasse, N.; Skinner, R.; McCullough, J.; Kaniga, K.; Pace, J.; Thomas, R.; Shaw, J.-P.; Obedencio, G.; Judice, J. K. Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3043-3050.
  141. Sundram, U. N.; Griffin, J. H.; Nicas, T. I. Novel vancomycin dimers with activity against vancomycin-resistant enterococci. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107-13108.
  142. Staroske, T.; Williams, D. H. Synthesis of covalent head-to-tail dimers of vancomycin. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4917-4920.
  143. Stack, D. R., Thompson, Richard C. Glycopeptide compounds. WO1997038706, 1997.
  144. Adamczyk, M.; Moore, J. A.; Rege, S. D.; Yu, Z. Investigations into self-association of vancomycin covalent dimers using surface plasmon resonance technology. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2437-2440.
  145. Nicolaou, K. C.; Hughes, R.; Cho, S. Y.; Winsinger, N.; Labischinski, H.; Endermann, R. Synthesis and biological evaluation of vancomycin dimers with potent activity against vancomycin-resistant bacteria: Target-accelerated combinatorial synthesis. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3824-3843.
  146. Griffin, J. H.; Linsell, M. S.; Nodwell, M. B.; Chen, Q.; Pace, J. L.; Quast, K. L.; Krause, K. M.; Farrington, L.; Wu, T. X.; Higgins, D. L.; Jenkins, T. E.; Christensen, B. G.; Judice, J. K. Multivalent drug design. Synthesis and in vitro analysis of an array of vancomycin dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6517-6531.
  147. Sztaricskai, F.; Batta, G.; Dinya, Z.; Miroshnikova, O. V.; Preobrazhenskaya, M. N.; Hernádi, F.; Koncz, A.; Boda, Z. Chemical modification of the eremomycin antibiotic. Formation of a cyclic covalent dimer. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 314-319.
  148. Sun, B.; Chen, Z.; Eggert, U. S.; Shaw, S. J.; LaTour, J. V.; Kahne, D. Hybrid glycopeptide antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12722-12723.
  149. Long, D. D.; Aggen, J. B.; Christensen, B. G.; Judice, J. K.; Hegde, S. S.; Kaniga, K.; Krause, K. M.; Linsell, M. S.; Moran, E. J.; Pace, J. L. A multivalent approach to drug discovery for novel antibiotics. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 595-602.
  150. Long, D. D.; Aggen, J. B.; Chinn, J.; Choi, S.-K.; Christensen, B. G.; Fatheree, P. R.; Green, D.; Hegde, S. S.; Judice, J. K.; Kaniga, K.; Krause, K. M.; Leadbetter, M.; Linsell, M. S.; Marquess, D. G.; Moran, E. J.; Nodwell, M. B.; Pace, J. L.; Trapp, S. G.; Turne, S. D. Exploring the positional attachment of glycopeptide/ $\beta$ -lactam heterodimers. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 603-614.
  151. Arnusch, C. J.; Bonvin, A. M. J. J.; Verel, A. M.; Jansen, W. T. M.; Liskamp, R. M. J.; de Kruijff, B.; Pieters, R. J.; Breukink, E. The vancomycin–nisin(1–12) hybrid restores activity against vancomycin resistant enterococci. *Biochemistry* **2008**, *47*, 12661-12663.
  152. Blanchet, M.; Borselli, D.; Brunel, J. M. Polyamine derivatives: a revival of an old neglected scaffold to fight resistant Gram-negative bacteria? *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 963-973.
  153. Cavalleri, B.; Ferrari, P.; Malabarba, A.; Magni, A.; Pallanza, R.; Gallo, G. G. Teicoplanin, antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. VIII. Opening of the polypeptide chain of teicoplanin aglycone under hydrolytic conditions. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 49-59.

154. Berdnikova, T. F.; Lomakina, N. N.; Olsuf'eva, E. N.; Aleksandrova, L. G.; Potapova, N. P.; Rozynov, B. V.; Malkova, I. V.; Orlova, G. I. The structure and antimicrobial activity of the partial degradation products of the antibiotic eremomycin. *Antibiot. Khimioter.* **1991**, *36*, 28-31.
155. Szűcs, Z.; Csávás, M.; Róth, E.; Borbás, A.; Batta, G.; Perret, F.; Ostorházi, E.; Szatmári, R.; Vanderlinden, E.; Naesens, L.; Herczegh, P. Synthesis and biological evaluation of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives containing a substituted triazole function. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 152-157.
156. Vimberg, V.; Gazak, R.; Szucs, Z.; Borbas, A.; Herczegh, P.; Cavanagh, J. P.; Zieglerova, L.; Zavora, J.; Adamkova, V.; Balikova Novotna, G. Fluorescence assay to predict activity of the glycopeptide antibiotics. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 114-117.
157. Szűcs, Z.; Bereczki, I.; Csávás, M.; Róth, E.; Borbás, A.; Batta, G.; Ostorházi, E.; Szatmári, R.; Herczegh, P. Lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives are active against vancomycin- and teicoplanin-resistant enterococci. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 664-670.
158. Szűcs, Z.; Kelemen, V.; Le Thai, S.; Csávás, M.; Róth, E.; Batta, G.; Stevaert, A.; Vanderlinden, E.; Naesens, L.; Herczegh, P.; Borbás, A. Structure-activity relationship studies of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives as new anti-influenza virus agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1017-1030.
159. Shirude, P. S.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. BisPNA targeting to DNA: Effect of neutral loop on DNA duplex strand invasion by aepPNA-N7G/aepPNA-C substituted peptide nucleic acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 5207-5215.
160. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilizad, M. A novel, practical synthesis of sulfonyl chlorides from thiol and disulfide derivatives. *Synlett* **2009**, *2009*, 2773-2776.
161. Szűcs, Z.; Ostorházi, E.; Kicsák, M.; Nagy, L.; Borbás, A.; Herczegh, P. New semisynthetic teicoplanin derivatives have comparable in vitro activity to that of oritavancin against clinical isolates of VRE. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 524-534.
162. Velkov, T.; Roberts, K. D.; Nation, R. L.; Thompson, P. E.; Li, J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol.* **2013**, *8*, 711-724.
163. Kam, Y.; Rubinstein, A.; Nissan, A.; Halle, D.; Yavin, E. Detection of endogenous K-ras mRNA in living cells at a single base resolution by a PNA molecular beacon. *Mol. Pharmaceut.* **2012**, *9*, 685-693.
164. Luescher, M. U.; Vo, C. V.; Bode, J. W. SnAP reagents for the synthesis of piperazines and morpholines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1236-1239.
165. Crane, C. M.; Pierce, J. G.; Leung, S. S. F.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L.; Boger, D. L. Synthesis and evaluation of selected key methyl ether derivatives of vancomycin aglycon. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7229-7235.
166. Munch, H.; Hansen, J. S.; Pittelkow, M.; Christensen, J. B.; Boas, U. A new efficient synthesis of isothiocyanates from amines using di-*tert*-butyl dicarbonate. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117-3119.
167. Yan, R.-B.; Yang, F.; Wu, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. An efficient and improved procedure for preparation of triflyl azide and application in catalytic diazotransfer reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993-8995.
168. Fell, J. B.; Coppola, G. M. A mild and efficient preparation of carbodiimides. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 43-47.
169. Kimura, Y.; Miyabara, Y.; Terashima, T.; Sawamoto, M. Polyacrylamide pseudo crown ethers via hydrogen bond-assisted cyclopolymerization. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2016**, *54*, 3294-3302.

## 7.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/332/2019.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szűcs Zsolt  
Neptun kód: ESJ7YN  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szűcs, Z.**, Ostorházi, E., Kicsák, M., Nagy, L., Borbás, A., Herczegh, P.: New semisynthetic teicoplanin derivatives have comparable in vitro activity to that of oritavancin against clinical isolates of VRE.  
*J. Antibiot.* 72 (7), 524-534, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-019-0164-1>  
IF: 2.446 (2018)
2. **Szűcs, Z.**, Kelemen, V., Le Thai, S., Csávás, M., Róth, E., Batta, G., Stevaert, A., Vanderlinden, E., Naesens, L., Herczegh, P., Borbás, A.: Structure-activity relationship studies of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives as new anti-influenza virus agents.  
*Eur. J. Med. Chem.* 157, 1017-1030, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.058>  
IF: 4.833
3. **Szűcs, Z.**, Bereczki, I., Csávás, M., Róth, E., Borbás, A., Batta, G., Ostorházi, E., Szatmári, R., Herczegh, P.: Lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives are active against vancomycin- and teicoplanin-resistant enterococci.  
*J. Antibiot.* 70 (5), 664-670, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2017.2>  
IF: 2.033
4. **Szűcs, Z.**, Csávás, M., Róth, E., Borbás, A., Batta, G., Perret, F., Ostorházi, E., Szatmári, R., Vanderlinden, E., Naesens, L., Herczegh, P.: Synthesis and biological evaluation of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives containing a substituted triazole function.  
*J. Antibiot.* 70 (2), 152-157, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2016.80>  
IF: 2.033





### 7.3. További közlemények



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

#### További közlemények

5. Tevyashova, A. N., Bychkova, E. N., Korolev, A. M., Isakova, E. B., Mirchink, E. P., Osterman, I. A., Erdei, R., **Szűcs, Z.**, Batta, G.: Synthesis and evaluation of biological activity for dual-acting antibiotics on the basis of azithromycin and glycopeptides.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29 (2), 276-280, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.038>  
IF: 2.448 (2018)
6. Vimberg, V., Gazak, R., **Szűcs, Z.**, Borbás, A., Herczegh, P., Cavanagh, J. P., Zieglerova, L., Závora, J., Adámková, V., Balikova Novotna, G.: Fluorescence assay to predict activity of the glycopeptide antibiotics.  
*J. Antibiot.* 72 (2), 114-117, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-018-0120-5>  
IF: 2.446
7. Csávás, M., Miskovics, A., **Szűcs, Z.**, Róth, E., Nagy, Z. L., Bereczki, I., Herczeg, M., Batta, G., Nemes-Nikodém, É., Ostorházi, E., Rozgonyi, F., Borbás, A., Herczegh, P.: Synthesis and antibacterial evaluation of some teicoplanin pseudoaglycon derivatives containing alkyl- and arylthiosubstituted maleimides.  
*J. Antibiot.* 68 (9), 579-585, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2015.33>  
IF: 2.173

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,412**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
11,345**

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

Debrecen, 2019.10.01.



## 8. Tárgyszavak

Glikopeptid antibiotikum, antibiotikum rezisztencia, antibakteriális, antivirális, lipofilitás, félszintetikus antibiotikum, szerkezet optimalizálás, szerkezet-hatás összefüggés, Enterococcus, Staphylococcus, 2D NMR, HPLC-ESI-MS

Glycopeptide antibiotic, antibiotic resistance, antibacterial, antiviral, lipophilicity, semisynthetic antibiotic, structure optimization, structure-activity relationship, Enterococcus, Staphylococcus, 2D NMR, HPLC-ESI-MS

## 9. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, *Prof. Dr. Borbás Anikó* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette doktori munkám elvégzését és azt, hogy munkám során mindvégig támogatott, tanácsaival segített és ötleteimet szívesen fogadta.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Herczegh Pál* egyetemi tanárnak, aki számos alkalommal segített az új ötletek részletesebb kidolgozásában és megvalósításában.

Köszönöm *Róth Józsefné* vegyésztechnikusnak a preparatív munkában nyújtott segítségét, hasznos tanácsait és a **71a, 71k, 113, 114a-d, 115a-d** vegyületek szintézisét.

Köszönöm egykori témavezetőmnek, *Dr. Csávás Magdolna* egyetemi adjunktusnak, hogy gyógyszerészhallgatóként bekapcsolódhattam a tanszéki kutatásokba, a tömegspektrometriás méréseket, *Dr. Bakai-Bereczki Ilona* egyetemi adjunktusnak a tömegspektrometriás mérések mellett a **108, 109** vegyületek előállítását.

Köszönöm *dr. Kelemen Viktor* PhD hallgatónak a **71f** vegyület szintézisét.

Köszönetet mondok *Dr. Kicsák Máténak* és *dr. Bege Miklós* PhD hallgatónak az NMR mérésekért, szakmai tanácsaikért, illetve, hogy mindig jó hangulatban teltek a dolgos hétköznapok. Köszönöm *Demeter Fruzsina* PhD hallgatónak, valamint *Varga Mariann* és *Fekete Dóra* vegyésztechnikusoknak a vidám légkört, mellyel színesebbé tették a mindennapokat.

Hálás köszönet illeti *Dr. Nagy Lajos* egyetemi docenst és *Dr. Nagy Tibor* egyetemi adjunktust, valamint *Dr. Kiss Attila* egyetemi docenst a tömegspektrometriában és LC-MS mérésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért, *Dr. Gyémánt Gyöngyi* egyetemi docenst a preparatív HPLC-s tisztítás lehetőségéért.

Köszönöm *Dr. Herczegh Mihály* tudományos munkatársnak és *Debreczeni Nóra* PhD hallgatónak az NMR méréseket, *Prof. Dr. Batta Gyula* egyetemi tanárnak pedig a 2D NMR kísérletekben nyújtott nagy segítségét.

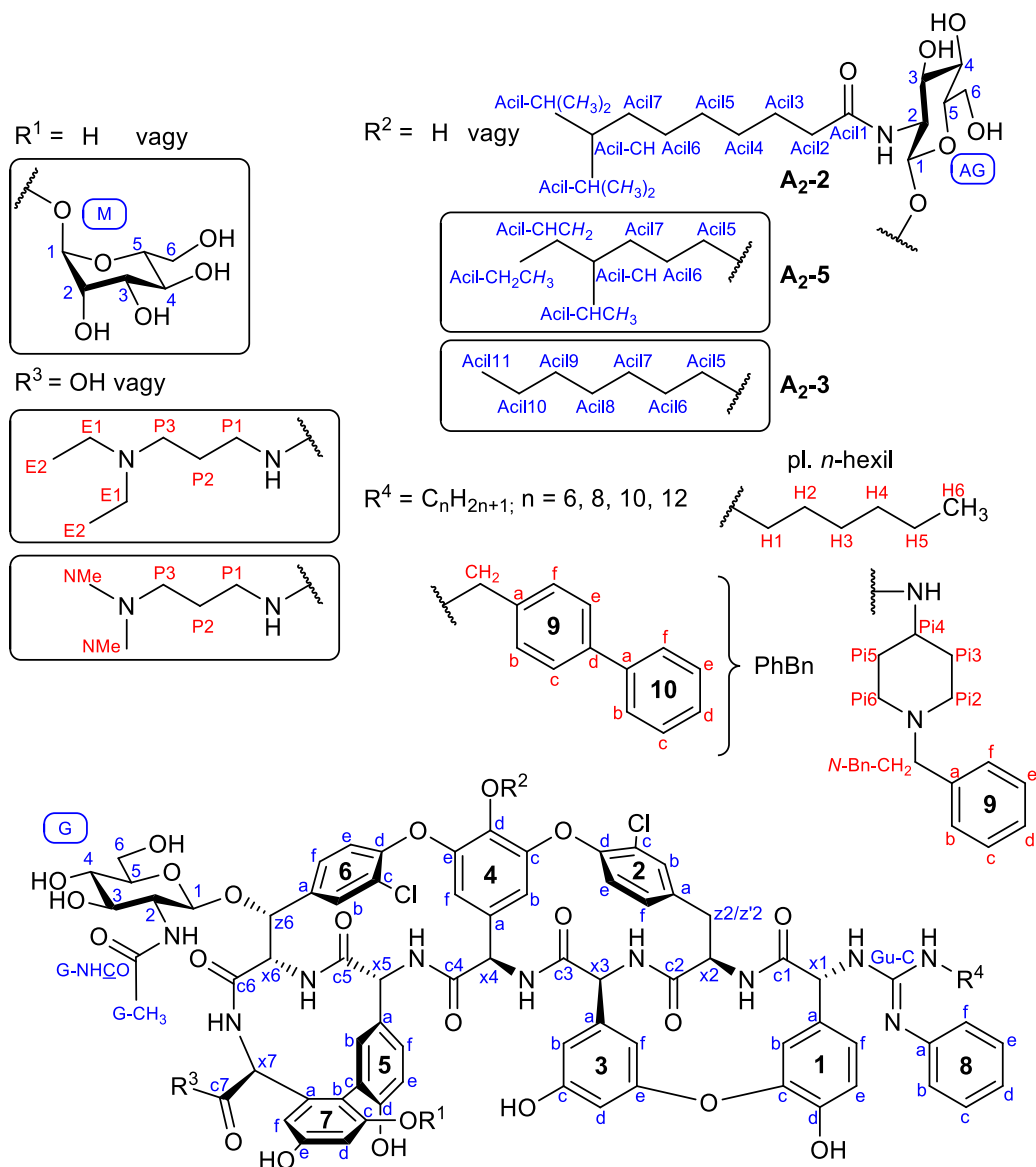
Köszönöm *Dr. Ostorházi Eszter* egyetemi docensnek és kollégáinak az antibakteriális tesztek elvégzését, *Dr. Dombrádi Zsuzsanna Rita* egyetemi tanársegédnek a VRE törzseket, illetve *Prof. Dr. Lieve Naesens*nek és munkatársainak az antivirális vizsgálatokat.

Köszönöm *családomnak* és *kedvesemnek* a mindenkori biztatást és támogatást.

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával, az EFOP-3.6.1-16-2016-00022, valamint az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 számú projekt keretében az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## 10. Függelék

### 10.1. Közleményben nem szereplő glikopeptid származékok NMR adatai



#### 118a

$R^1, R^2 = \text{H}$

$R^3 = -\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  [jelölése P1-P3; E1-E2];  $R^4 = n$ -hexil [H1-H6]

jelölés	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	jelölés	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	jelölés	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
1b	6,73	118,9	7d	6,36	102,5	H1	2,98	41,7
1e	6,92	118,4	7f	6,16	106,3	H2	1,38	29,3
1f	6,95	124,8	8b, f	6,85	122,7	H3	1,17	26,0
2b	7,14	130,7	8c, e	7,18	129,3	H4	1,16	31,3
2e	7,03	124,6	8d	6,85	121,3	H5	1,19	22,1
2f	7,46	130,6				H6	0,80	14,2
3b	6,32	110,0	E1	2,50	46,3	P1	3,19;3,04	37,6
3d	6,34	105,2	E2	0,95	11,2	P3	2,44	50,1
3f	6,39	103,2				x1	5,60	58,3
4b	5,51	107,6	G1	4,30	99,9	x2	4,88	54,6
4f	5,06	104,4	G2	3,41	55,8	x3	5,28	58,3

5e	6,66	117,0	G3	3,36	73,0	x4	5,57	54,8
5f	6,66	125,7	G4	3,02	70,4	x5	4,29	53,7
6b	7,81	128,6	G5	3,03	76,9	x6	4,14	61,3
6e	7,21	123,7	G6	3,64;3,42	61,0	x7	5,60	58,3
6f	7,21	128,4	G-CH <sub>3</sub>	1,84	23,3	z6	5,46	76,6

### 118b

R1, R2 = H

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; E1-E2]; R4 = *n*-oktil [jelölése O1-O8]

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1a	-	126,7	6a	-	138,4	G1	4,32	98,7
1b	6,79	118,5	6b	7,86	128,4	G2	3,32	55,9
1c	-	141,9	6c	-	126,7	G3	3,46	72,6
1d	-	147,8	6d	-	149,4	G4	3,00	70,6
1e	6,95	118,0	6e	7,24	123,1	G5	3,03	76,6
1f	7,04	124,4	6f	7,25	127,7	G6	3,70	61,2
2a	-	135,3	7a	-	137,4	G6	3,41	61,2
2b	7,15	130,5	7b	-	117,8	G-CH <sub>3</sub>	1,88	22,9
2c	-	127,4	7c	-	157,2	G-NHCO	-	169,7
2d	-	150,9	7d	6,36	102,1	O1	3,01	41,3
2e	7,10	124,3	7e	-	157,4	O2	1,41	28,9
2f	7,55	130,1	7f	6,21	106,0	O3	1,20	26,0
3a	-	140,8	y1	-	171,2	O4-O5	1,25-1,21	28,4;28,5
3b	6,33	109,7	y2	-	169,6	O6	1,21	31,1
3c	-	159,0	y3	-	168,0	O7	1,23	21,8
3d	6,34	104,6	y4	-	170,2	O8	0,84	13,5
3e	nd.	nd.	y5	-	n.d.			
3f	6,39	102,7	y6	-	166,8	P1	3,18	37,3
4a			y7	-	170,1	P2	1,64	26,3
4b	5,52	107,2				P3	2,44	49,8
4c(4e)	-	147,7	x1	5,70	58,2			
4d	-	134,5	x2	4,90	54,2	E1	2,51	45,9
4f	5,09	104,3	x3	5,31	57,8	E2	0,96	11,1
5a	-	125,6	x4	5,63	54,5			
5b	7,11	135,5	x5	4,30	53,6	8b,f	6,89	122,1
5c	-	121,5	x6	4,15	60,8	8c,e	7,20	128,7
5d	-	155,6	x7	4,40	57,2	8d	6,86	120,6
5e	6,67	116,5	z2/z'2	3,21/2,67	36,5	8a	-	147,9
5f	6,67	125,3	z6	5,44	75,3	Gu-C	-	151,7

### 118c

R1, R2 = H

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; E1-E2]; R4 = *n*-decil [jelölése D1-D10]

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1a	-	126,9	6a	-	138,5	G1	4,30	99,0
1b	6,79	118,6	6b	7,84	128,4	G2	3,36	55,7
1c	-	141,9	6c	-		G3	3,41	72,6
1d	-	148,1	6d	-	149,6	G4	3,00	70,5
1e	6,92	117,9	6e	7,23	123,2	G5	3,01	76,8
1f	6,97	124,0	6f	7,23	127,6	G6	3,66	61,0

2a	-	135,4	7a	-		G6	3,42	61,0
2b	7,14	130,5	7b	-	117,8	G-CH <sub>3</sub>	1,85	22,8
2c	-	127,4	7c	-	156,4	G-NHCO	-	170,3
2d	-	151,0	7d	6,37	102,1	D1	3,00	41,2
2e	7,05	124,3	7e	-	157,4	D2	1,41	29,0
2f	7,51	130,3	7f	6,18	106,0	D3	1,19	26,0
3a	-	141,0				D4-D7	1,22	28,7
3b	6,32	109,7	y1	-	171,2	D8	1,20	31,0
3c	-	158,8	y2	-	169,3	D9	1,24	21,8
3d	6,34	104,7	y3	-	168,6	D10	0,84	13,7
3e	-	157,9	y4	-	170,1			
3f	6,41	102,9	y5	-	169,7	P1	3,20;3,10	37,4
4a	-	128,1	y6	-	167,1	P2	1,63	26,3
4b	5,51	107,3	y7	-	170,6	P3	2,43	50,0
4c	-	148,0						
4e	-	147,8	x1	5,66	57,8	E1	2,48	46,0
4d	-	134,s5	x2	4,89	54,4	E2	0,95	11,2
4f	5,09	104,3	x3	5,29	57,9			
5a	-	125,8	x4	5,60	54,4	8b,f	6,84	122,2
5b	7,05	135,6	x5	4,30	53,6	8c,e	7,17	128,7
5c	-	121,6	x6	4,14	60,9	8d	6,82	120,4
5d	-	155,5	x7	4,41	57,2	8a	-	146,7
5e	6,66	116,6	z2/z'2	3,21/2,69	36,7			
5f	6,67	125,3	z6	5,49	75,6	Gu-C	-	152,2

### 118d

R1, R2 = H

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; E1-E2]; R4 = *n*-dodecil [DD1-DD12]

Jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	Jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	Jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1b	6,77	118,3	7d	6,36	101,9	P1	3,16	37,4
1e	6,94	118,1	7f	6,19	106,1	P2	1,61	26,4
1f	7,04	124,3				P3	2,40	50,0
2b	7,17	130,6	8b,f	6,83	122,2	DD1	2,96	41,2
2e	7,15	124,3	8c,e	7,17	128,5	DD2	1,40	29,2
2f	7,47	129,8	8d	6,79	119,8	DD3	1,21	25,9
3b	6,34	109,8				DD4-9	1,23	28,7
3d	6,34	104,7	x1	5,54	58,1	DD10	1,23	31,0
3f	6,39	102,3	x2	4,93	54,0	DD11	1,26	21,9
4b	5,51	106,9	x3	5,29	57,7	DD12	0,86	13,6
4f	5,09	104,2	x4	5,66	54,4	G1	4,30	98,3
5b	7,08	135,6	x5	4,29	53,6	G2	3,29	56,1
5e	6,66	116,5	x6	4,14	60,9	G3	3,46	72,5
5f	6,67	125,3	x7	4,40	57,0	G4	2,96	70,7
6b	7,86	128,4	z6	5,46	74,9	G5	3,02	76,9
6e	7,25	123,1	E1	2,46	45,9	G6	3,39	61,3
6f	7,25	127,5	E2	0,95	11,4	G-CH <sub>3</sub>	3,70	61,4

### 119b

R1 =  $\alpha$ -D-mannóz, R2 = *N*-acil- $\beta$ -D-glükózamin

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; N-CH<sub>3</sub>]; R4 = *n*-oktil

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1a	-	125,2	7e	-	157,0	M1	5,25	96,7
1b(1e)	6,84	118,0	7f	6,38	107,6	M2	3,25	70,0
1c	-	142,5	y1	-	171,0	M3	3,21	70,1
1d	-	149,2	y2	-	168,7	M4	3,54	66,1
1f	6,91	122,2	y3	-	169,0	M5	3,49	73,5
2a	-	135,0	y4	-	170,1	M6	3,51	60,5
2b	7,14	130,2	y5	-	169,1			
2c	-	127,0	y6	-	167,3	O1	3,03	41,3
2d	-	150,3	y7	-	170,1	O2	1,44	28,7
2e	7,06	124,1				O3; Acil-CH <sub>2</sub>	1,21	25,8
2f	7,39	130,0	x1	5,71	58,1	O4,5	1,21	28,0
3a	-	139,9	x2	4,76	54,6	O6	1,21	30,9
3b	6,22	109,6				O7	1,24	21,6
3c	-	158,5	x3	5,27	57,9	O8; Acil 11	0,85	13,5
3d	6,52	105,2	x4	5,75	54,3			
3e	-	157,1	x5	4,39	53,5	AG-NHCO	-	171,9
3f	6,41	103,5	x6	4,17	61,0	Acil 2	2,03	35,7
4b	5,56	107,4	x7	4,50	56,9	Acil 3	1,43	24,7
4c	-	151,9	z2/z'2	3,16;2,67	36,6	Acil 4,5	1,15	28,6
4e	-	151,2	z6	5,49	75,4	Acil 6	1,25	28,5
4d	-	132,7				Acil-CH	1,48	27,0
4f	5,15	104,4	G1	4,34	98,7	A <sub>2</sub> -5-CHCH <sub>2</sub>	1,10	38,2
5a	-	124,6	G2	3,34	56,0	Acil-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,84	22,3
5b	7,05	135,0	G3	3,49	72,6			
5d	-	155,1	G4	3,03	70,4	P1	3,20;3,14	37,1
5e	6,73	116,0	G5	3,03	76,6	P2	1,67	26,5
5f	6,72	125,5	G6	3,57	60,9	P3	2,31	56,6
6a	-	138,1	G6	3,45	61,0			
6b	7,84	128,2	G-CH <sub>3</sub>	1,88	22,9	2 x N-CH <sub>3</sub>	2,17	44,5
6c	-	126,4	G-	-	169,4			
6d	-	148,8				8b,f	6,91	122,2
6e	7,31	123,2	AG1	5,31	102,0	8c,e	7,23	128,7
6f	7,25	127,3	AG2	3,76	55,7	8d	6,88	120,9
7a	-	137,1	AG3	3,61	73,4	8a	-	147,3
7b	-	119,7	AG4	3,30	70,6			
7c	-	154,2	AG5	3,21	76,7	Gu-C	-	151,7
7d	6,71	100,6	AG6	3,68	61,0			

### 119e

R1 = α-D-mannóz, R2 = N-acil-β-D-glükózamin

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; N-CH<sub>3</sub>]; R4 = 4-fenilbenzil

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1a	-	125,3	y1	-	171,3	PhBn-CH <sub>2</sub>	4,40	44,2
1b	6,81	117,5	y2	-	169,0			
1e	6,79	118,5	y3	-	168,5	9b,f	7,40	127,7
1c	-	143,0	y4	-	169,8	9c,e	7,58	126,3
1f	6,79	122,6	y5	-	169,4	9d	-	138,5
2a	-	135,2	y6	-	166,8	9a	-	139,6
2b	7,11	130,5	y7	-	170,3			
2c	-	127,2				10b,f	7,61	126,5

2d	-	150,4	x1	5,63	58,3	10c,e	7,44	128,8
2e	7,08	124,2	x2	4,81	54,7	10d	7,34	127,1
2f	7,35	130,1	x3	5,27	58,1	10a	-	140,0
3a	-	140,2	x4	5,74	54,6			
3b	6,23	109,9	x5	4,37	53,7	Acil 1	-	172,3
3c	-	158,9	x6	4,18	61,3	Acil 2	2,02	35,8
3d	6,53	105,5	x7	4,49	57,2	Acil 3	1,43	24,9
3e	-	157,3	z2/z'2	3,15; 2,65	36,8	Acil 4,5	1,14	28,9
3f	6,40	103,7	z6	5,49	75,7	Acil 6	1,24	29,0
4a	-	134,2				Acil-CH	1,46	27,2
4b	5,55	107,3	G1	4,35	99,2	Acil-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,83	22,5
4c	-	152,1	G2	3,34	56,1	A <sub>2</sub> -5 CHCH <sub>2</sub>	1,09	38,3
4e	-	151,5	G3	3,48	72,8	A <sub>2</sub> -5 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,82	11,1
4d	-	132,9	G4	3,03	70,6	A <sub>2</sub> -5 CHCH <sub>3</sub>	0,80	19,0
4f	5,15	104,4	G5	3,03	77,0	A <sub>2</sub> -3 Acil 9	1,23	31,2
5b	7,05	135,2	G6	3,57;3,45	61,3	A <sub>2</sub> -3 Acil 10	1,25	21,9
5d	-	155,4	G-CH <sub>3</sub>	1,88	22,9	A <sub>2</sub> -3 Acil 11	0,85	13,8
5e	6,72	116,3	G-NHCO	-	169,7			
5f	6,72	125,6				P1	3,21;3,14	37,3
6a	-	138,5	AG1	5,29	102,3	P2	1,69	26,7
6b	7,83	128,5	AG2	3,75	56,0	P3	2,30	56,8
6c	-	126,5	AG3	3,60	73,7			
6d	-	149,0	AG4	3,29	70,7	2 x N-CH <sub>3</sub>	2,18	44,8
6e	7,29	123,5	AG5	3,20	76,9			
6f	7,25	127,5	AG6	3,67	61,2	8b,f	6,90	122,5
7a	-	137,4				8c,e	7,21	128,9
7b	-	119,9	M1	5,26	96,8	8d	6,84	120,4
7c	-	154,4	M2	3,23	70,3	8a	-	149,7
7d	6,71	100,8	M3	3,18	70,3			
7e	-	157,3	M4	3,55	66,4	Gu-C	-	150,7
7f	6,37	107,8	M5	3,48	73,8			
			M6	3,50	60,8			

### 119f

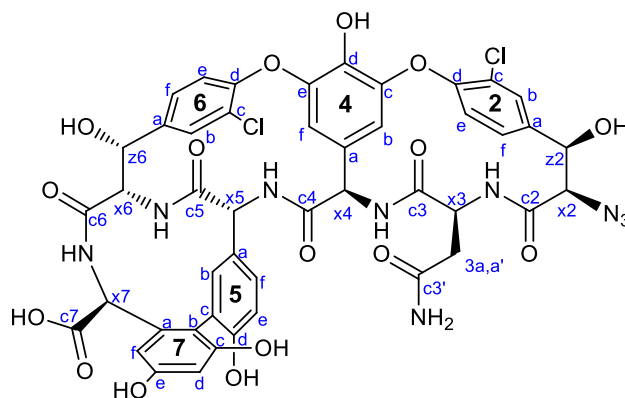
R1 =  $\alpha$ -D-mannóz, R2 = N-acil- $\beta$ -D-glükózamin

R3 = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [jelölése P1-P3; N-CH<sub>3</sub>]; R4 = N-benzil-piperidil

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1a	-	124,8	y1	-	171,1	9b, f	7,25	128,6
1b	6,74	117,5	y2	-	168,9	9c,e	7,29	128,1
1e	6,80	118,7	y3	-	168,3	9d	7,23	126,7
1c	-	142,8	y4	-	169,9	9a	-	138,5
1d	-	150,1	y5	-	169,2			
1f	6,90	123,3	y6	-	166,7	N-Bn-CH <sub>2</sub>	3,40	61,9
2a	-	135,2	y7	-	170,2			
2b	7,15	130,6				Pi2,6	1,79;1,37	30,9
2c	-	127,3	x1	5,57	58,6	Pi3,5	2,67;1,90	51,7
2d	-	150,3	x2	4,83	54,5	Pi4	3,39	48,0
2e	7,13	124,3	x3	5,28	58,2			
2f	7,43	130,0	x4	5,75	54,6	Acil 1	-	172,2
3a	-	140,2	x5	4,36	53,8	Acil 2	2,02	35,9
3b	6,26	110,0	x6	4,17	61,3	Acil 3	1,44	24,9



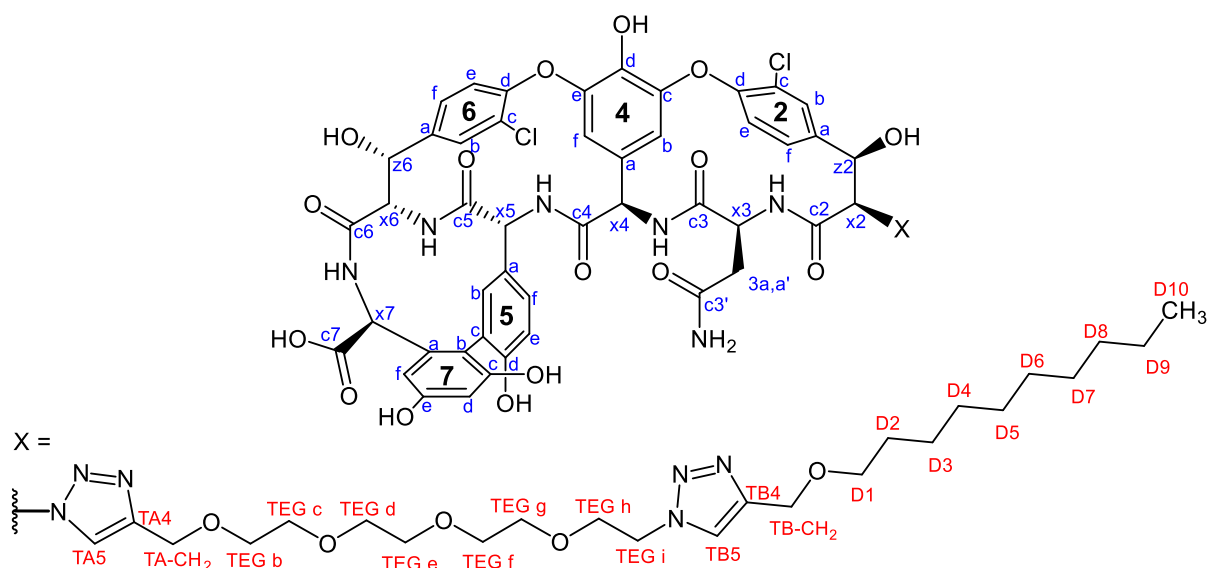
3c	-	158,6	x7	4,48	57,1	Acil 4,5	1,14	28,8
3d	6,47	105,4	z2/z'2	3,21; 2,69	36,9	Acil6	1,25	28,8
3e	-	156,9	z6	5,45	75,2	Acil-CH	1,47	27,3
3f	6,37	103,8				Acil-CH <sub>2</sub>	1,18	26,4
4a	-	134,1	G1	4,35	98,6	Acil-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,85	22,4
4b	5,55	107,2	G2	3,30	56,4	A <sub>2</sub> -5 CHCH <sub>2</sub>	1,10	38,4
4c	-	152,1	G3	3,52	72,7	A <sub>2</sub> -5 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,83	11,1
4e	-	151,6	G4	3,03	70,8	A <sub>2</sub> -5 CHCH <sub>3</sub>	0,81	19,0
4d	-	132,9	G5	3,03	76,9	A <sub>2</sub> -3 Acil 9	1,25	31,2
4f	5,17	104,5	G6	3,56; 3,44	61,2	A <sub>2</sub> -3 Acil 10	1,26	21,9
5b	7,09	135,2	G-CH <sub>3</sub>	1,90	23,2	A <sub>2</sub> -3 Acil 11	0,86	13,9
5d	-	155,2	G-NHCO	-	169,7			
5e	6,72	116,4				P1	3,19	37,4
5f	6,72	125,7	AG1	5,30	102,3	P2	1,66	26,9
6a	-	138,1	AG2	3,75	56,1	P3	2,29	56,8
6b	7,84	128,5	AG3	3,61	73,7			
6c	-	126,5	AG4	3,29	70,7	2 x N-CH <sub>3</sub>	2,16	45,0
6d	-	149,0	AG5	3,22	77,0			
6e	7,31	123,5	AG6	3,69	61,3	8b,f	6,86	122,2
6f	7,25	127,4				8c,e	7,20	128,9
7a	-	137,3	M1	5,23	97,0	8d	6,84	120,6
7b	-	119,9	M2	3,20	70,5	8a	-	149,2
7c	-	154,5	M3	3,15	70,3			
7d	6,72	101,0	M4	3,53	66,4			
7e	-	157,2	M5	3,47	73,8			
7f	6,38	107,8	M6	3,51	60,9			



## 120

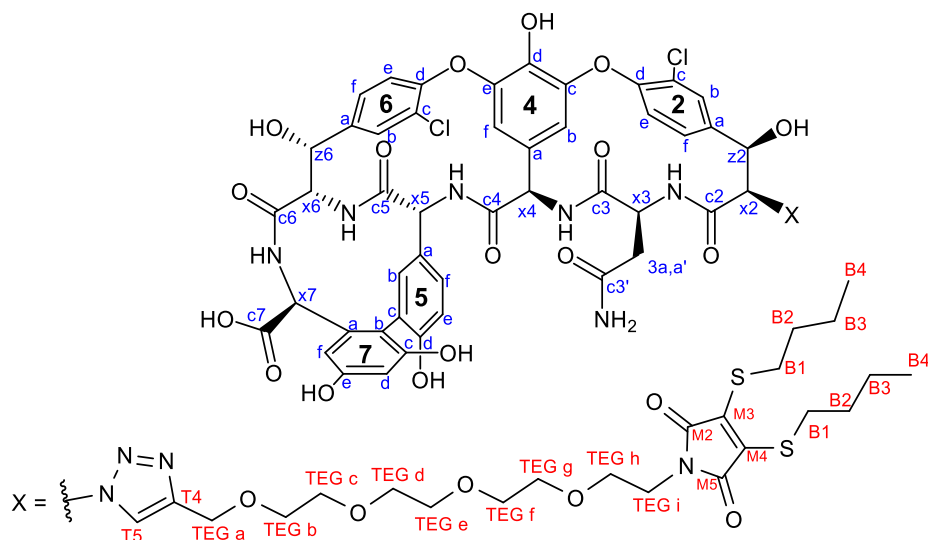
jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c7	-	174,7	2f	7,63	128,3	x6	4,20	61,5
c3'	-	170,0	6b	7,86	127,5	x2	4,60	68,7
c6	-	167,2	6f	7,46	127,0	x7	4,32	59,0
c2	-	165,0	5a	-	126,2	x4	5,67	54,1
7e	-	157,5	6c	-	125,8	x5	4,50	53,4
7c	-	156,0	5f	6,73	124,7	x3	4,75	51,0
5d	-	155,3	2e	7,20	123,6	3a,a'	2,34/2,14	38,4
4c	-	147,6	5c	-	122,9			
4e	-	147,5	7b	-	117,6			
6d	-	149,1	5e	6,70	116,0			

7a	-	139,4	7f	6,58	107,6			
2a	-	138,0	4b	5,43	106,8			
5b	7,26	136,2	4f	5,30	104,7			
4d	-	134,3	7d	6,31	101,6			
4a	-	129,2	z6	5,18	71,0			
2b	7,16	128,8	z2	5,29	73,0			



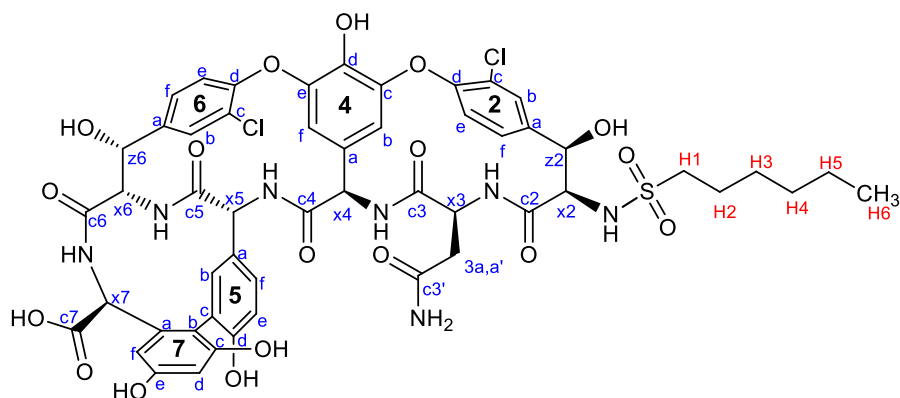
## 122a

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c7	-	174,6	6f	7,46	127,4	TA-CH <sub>2</sub>	4,59	63,4
c4	-	168,7	6c	-	126,2	TA4	-	143,1
c2	-	163,6	2f	7,77	129,2	TA5	8,40	125,7
c6	-	167,0	2e	7,29	124,3	TB-CH <sub>2</sub>	4,47	63,3
7e	-	157,4	6e	7,23	123,1	TB4	-	144,3
7c	-	155,9	5c	-	122,6	TB5	8,04	124,1
5d	-	155,1	7b	-	117,6			
4e	-	147,3	5e	6,67	116,0	TEG b	3,59	68,9
4c	-	148,0	7f	6,62	108,1	TEG	3,50	69,7
2d	-	150,2	4b	5,72	107,3	TEG h	3,81	68,6
6d	-	148,7	4f	5,19	104,5	TEG i	4,50	49,2
6a	-	142,6	7d	6,29	101,7			
2a	-	139,2	z6	5,19	71,2	D1	3,41	69,5
7a	-	139,5	z2	5,28	72,5	D2	1,48	28,8
5b	7,21	136,3				D3	1,25	25,3
4d	-	133,8	x6	4,17	61,8	D4-7	1,29-1,21	29,1
4a	-	129,3	x2	6,10	67,0			29,0
2c	-	126,6	x7	4,32	59,3			28,9
2b	7,51	127,5	x4	5,79	54,7			28,7
5a	-	125,8	x5	4,50	53,5			D8
6b	7,89	127,7	x3	4,11	52,0	D9	1,26	22,0
5f	6,74	124,7	3a,a'	2,93;2,17	34,5	D10	0,86	13,8



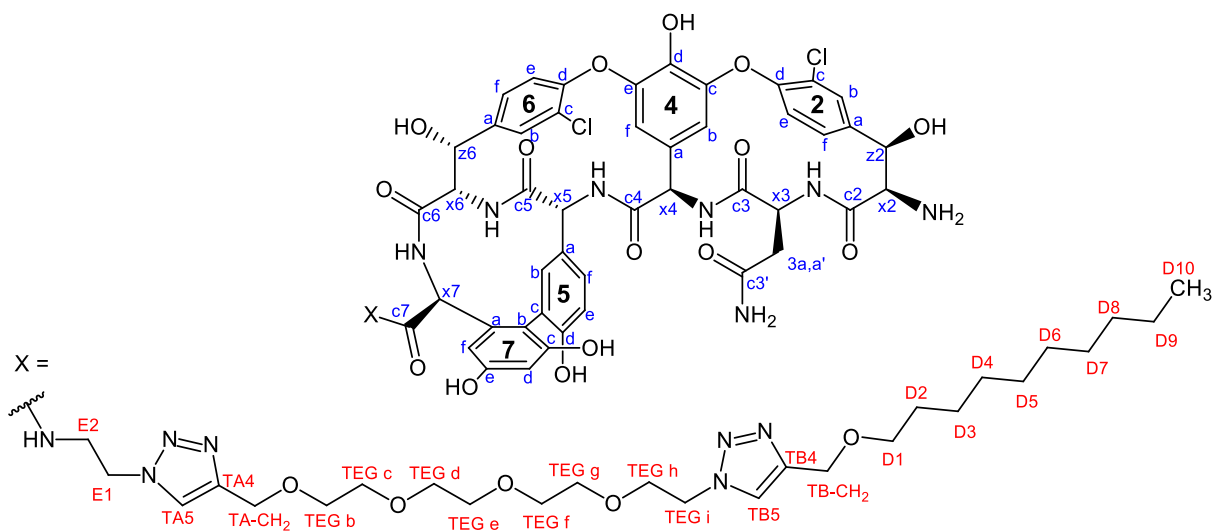
### 122b

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c7	-	174,9	5f	6,74	124,5	x5	4,49	53,5
c4	-	168,9	6f	7,45	127,1	x3	4,09	51,7
c6	-	166,9	6c	-	126,3			
7e	-	157,4	2f	7,77	128,8	3a,a'	2,91;2,16	34,4
7c	-	155,8	2e	7,28	124,0			
5d	-	155,2	6e	7,23	122,8	T5	8,38	125,4
4e	-	147,5	5c	-	122,6	T4	-	142,8
4c	-	148,1	7b	-	117,7	TEG b	3,59	68,8
2d	-	150,2	5e	6,67	115,6	TEG	3,49	69,5
6d	-	148,8	7f	6,62	107,8	TEG h	3,52	66,4
6a	-	142,7	4b	5,71	107,2	TEG i	3,57	37,5
2a	-	139,3	4f	5,17	104,4	T-CH <sub>2</sub>	4,59	63,5
7a	-	139,4	7d	6,29	101,4			
5b	7,20	135,9	z6	5,18	71,2	M2,5	-	166,1
4d	-	133,9	z2	5,27	72,3	M3,4	-	135,5
4a	-	129,4						
2c	-	126,6	x6	4,17	61,7	B1	3,25	30,5
2b	7,50	127,1	x2	6,09	67,1	B2	1,55	31,9
5a	-	125,9	x7	4,33	59,1	B3	1,37	20,7
6b	7,90	127,5	x4	5,79	54,5	B4	0,87	13,2



### 123

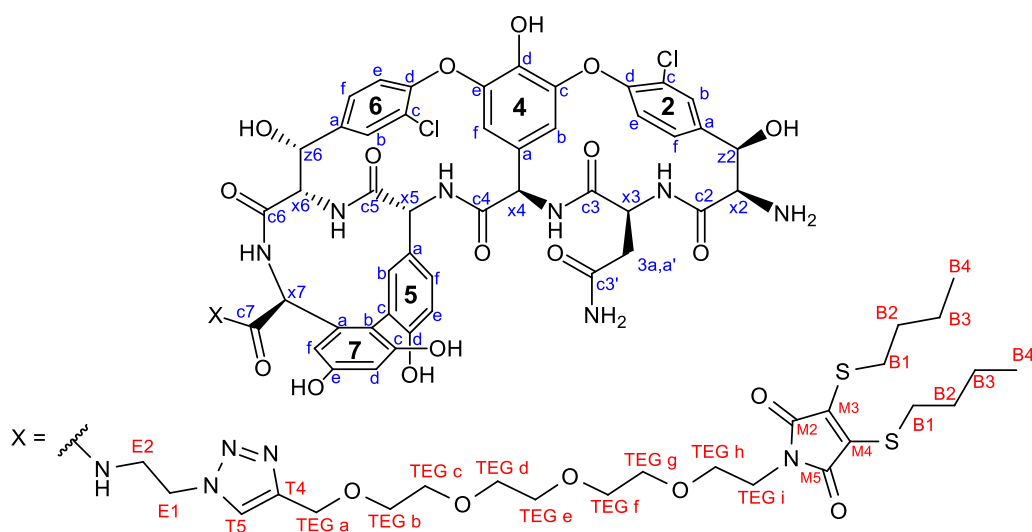
jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c7	-	175,2	7f	6,61	107,8
c6	-	167,0	4b	5,43	106,4
7e	-	157,0	4f	5,22	104,0
7c	-	156,0	7d	6,33	101,4
4e	-	147,8	z6	5,16	70,8
2d	-	150,5	z2	5,19	70,9
6d	-	148,9	x6	4,20	63,0
2a	-	139,1	x2	4,18	61,9
7a	-	139,2	x7	4,30	59,2
4d	-	134,5	x4	5,63	54,3
2b	7,16	128,5	x5	4,43	53,5
5a	-	125,6	x3	4,61	50,5
6b	7,85	127,6			
5f	6,71	124,1	H1	3,06	52,5
6f	7,45	127,0	H2	nd.	nd.
2f	7,60	127,9	H3	1,36	26,9
2e (6e)	7,23	124,0	H4	1,24	29,1
5c	-	122,8	H5	1,26	21,6
7b	-	117,7	H6	0,86	13,5
5e	6,71	115,9			



### 125a

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c3' (c3)	-	170,2	6f	7,47	126,7	TA-CH <sub>2</sub>	4,53	63,0
c7	-	170,5	6c	-	125,7	TA4	-	143,7
c5	-	169,1	2f	7,59	127,6	TA5	8,03	124,1
c6	-	168,3	2e	7,20	123,1	TB-CH <sub>2</sub>	4,47	63,0
c2	-	170,1	5c	-	121,8	TB4	-	144,1
7e	-	156,9	7b	-	117,9	TB5	8,04	123,9
7c	-	156,3	5e	6,73	116,2	TEG-CH <sub>2</sub>	3,49	69,4
5d	-	155,0	7f	6,20	105,9	TEG-CH <sub>2</sub>	3,52	69,4
(4e)	-	147,3	4b	5,48	106,3	TEG b	3,56	68,6
(4c)	-	147,1	4f	5,27	104,0	TEG h	3,82	68,4

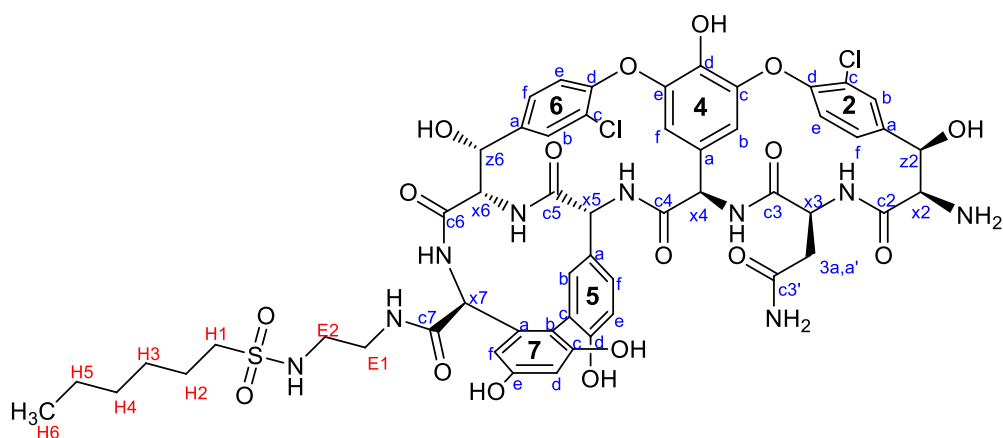
2d	-	150,2	7d	6,39	101,9	TEG i	4,52	48,9
6d	-	149,0				D1	3,42	69,2
6a	-	141,6	z6	5,28	71,1	D2	1,50	28,9
2a	-	138,8	z2	5,10	71,5	D3	1,27	25,4
7a	-	137,1	x6	4,25	61,7	D4		28,7
5b	7,25	135,3	x2	3,62	60,9	D5	1,26-	28,9
4d	-	133,7	x7	4,39	57,5	D6	1,23	29,0
4a	-	128,7	x4	5,70	53,9	D7		29,1
2c	-	126,5	x5	4,45	53,5	D8	1,24	31,1
2b	7,17	128,6	x3	4,70	50,6	D9	1,27	21,8
5a	-	126,2				D10	0,86	13,8
6b	7,84	127,2	3a;a'	2,30;2,17	38,6	E1	3,61	39,0
5f	6,79	125,1				E2	4,53	48,2



### 125b

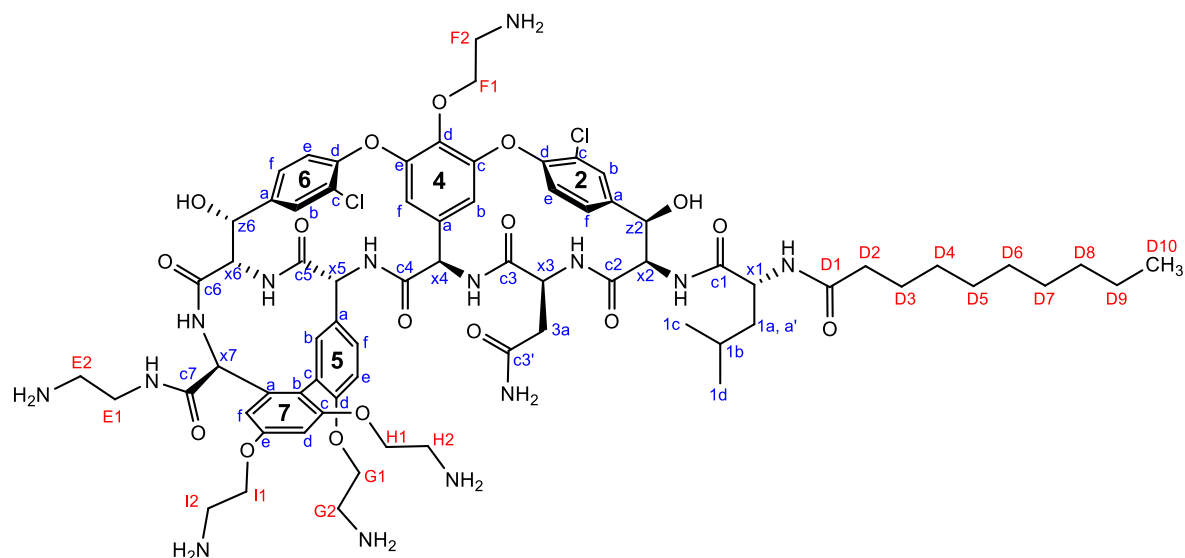
jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c3	-	170,5	4f	5,26	104,0
c7	-	170,7	7d	6,38	101,7
c5	-	169,2	z6	5,27	71,1
c6	-	168,4	z2	5,09	71,4
c2	-	170,3	x6	4,24	61,8
c8(Asn)	-	170,5	x2	3,61	60,9
7e	-	157,0	x7	4,38	57,6
7c	-	156,4	x4	5,68	53,9
5d	-	155,0	x5	4,44	53,5
(4e)	-	147,4	x3	4,69	50,6
(4c)	-	147,3	3a,a'	2,28;2,16	38,4
2d	-	150,4			
6d	-	149,2	T4	-	143,8
2a	-	138,9	T5	8,02	124,3
7a	-	137,3			
5b	7,25	135,3	M2,5	-	166,0
4d	-	133,9	M3,4	-	135,5
2b	7,17	128,6			
5a	-	126,5	B1	3,26	30,3

6b	7,84	127,5	B2	1,56	31,7
5f	6,78	125,2	B3	1,38	20,7
6f	7,47	127,0	B4	0,87	13,1
6c	-	125,9	E1	3,60	38,8
2f	7,58	127,7	E2	4,51	47,9
2e	7,19	123,1	TEG-CH <sub>2</sub>	3,55	68,8
6e	7,29	123,1	TEG-CH <sub>2</sub>	3,51	69,3
5c	-	121,9	TEG-CH <sub>2</sub>	3,47	69,4
7b	-	118,0	TEG a	4,52	63,1
5e	6,72	116,1	TEG h	3,52	66,5
7f	6,19	106,0	TEG i	3,57	37,4
4b	5,46	106,4			



## 127

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c3	-	170,3	5a	-	126,4	z2	5,10	71,6
c7	-	170,4	6b	7,84	127,4	x6	4,23	61,9
c5	-	169,2	5f	6,78	125,8	x2	3,61	61,6
c2	-	170,3	6f	7,43	127,0	x7	4,37	57,5
7e	-	157,0	6c	-	125,7	x4	5,70	54,0
7c	-	156,3	2f	7,57	127,6	x5	4,43	53,6
5d	-	155,0	(2e)	7,19	123,1	x3	4,69	50,6
(4e)	-	147,4	(6e)	7,11	122,2	3a,a'	2,29;2,18	38,5
(4c)	-	147,2	5c	-	121,8	E1	3,25	39,0
6d	-	149,1	7b	-	118,0	E2	3,05	41,3
2a	-	138,9	5e	6,74	116,1	H1	3,01	50,9
7a	-	137,4	7f	6,22	106,0	H2	1,64	22,9
5b	7,25	135,4	4b	5,47	106,5	H3	1,38	27,0
4d	-	133,9	4f	5,27	104,1	H4	1,27	30,6
4a	-	128,8	7d	6,39	101,9	H5	1,28	21,5
2b	7,17	128,6	z6	5,27	71,1	H6	0,87	13,4



**132**

Vankomicin aglikon

jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
c1	-	175.16	4d	-	134.29	4f	5.54	104.65
c3	-	173.4	4a	-	133.4	7d	6.92	101.43
c7	-	172.9	2c	-	129.25	z6	5.63	71.4
c4	-	170.3	2b	7.48	129.21	z2	5.55	70.07
c5	-	168.8	5a	-	128.06	x6	4.29	63.22
c6	-	162.9	6b	7.68	127.96	x2	4.86	59.10
c2	-	162.6	5f	7.32	127.73	x7	4.69	58.56
7e	-	158.8	6f	7.60	127.18	x4	5.85	55.02
7c	-	156.8	6c	-	126.69	x5	4.54	54.53
5d	-	155.5	2f	7.72	125.14	x1	4.19	53.88
(4e)	-	152.70	2e	7.48	124.59	x3	4.85	51.69
(4c)	-	151.55	6e	7.34	124.02	1a, a'	1.81,	38.37
2d	-	150.22	5c	-	123.23	3a	2.61	37.82
6d	-	149.55	7b	-	121.52	1b	1.74	24.32
6a	-	140.19	5e	7.24	115.31	(1c)	0.99	22.06
2a	-	137.8	7f	6.62	107.97	(1d)	0.91	20.14
7a	-	135.94	4b	5.60	105.82			
5b	-	134.86						
<i>n</i> -dekanoil oldallánc			2-aminoetil oldalláncok					
jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	jelölés	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C			
D1	-	178.8	E1	3.81, 3.65	37.2			
D2	2.17	35.44	E2	3.26	38.78			
D3	1.43	25.2	F1	4.68	69.96			
D4	1.19- 1.29	28.06	F2	3.56	39.51			
D5		28.29	G1	4.32	65.12			
D6		28.38	G2	3.35	38.62			
D7		28.68	H1	4.23, 4.29	65.5			
D8	1.23	31.05	H2	3.22	38.53			
D9	1.26	21.91	I1	4.38	64.23			
D10	0.86	13.28	I2	3.52	38.80			