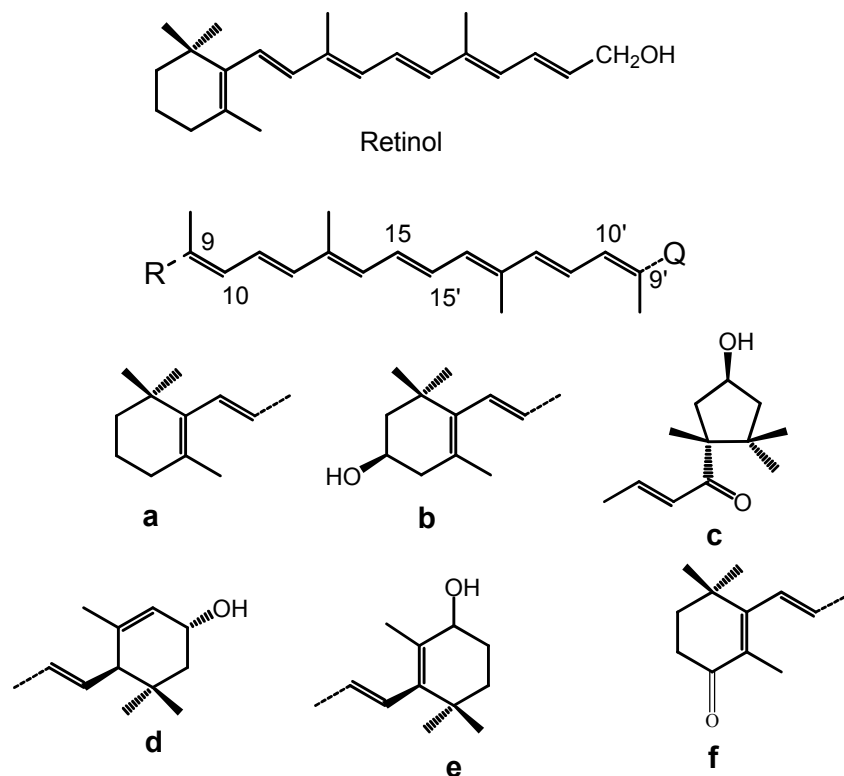


## Zárójelentés a PD 77467 OTKA pályázathoz

A pályázat keretében a munkatervnek megfelelően három fontosabb témára összpontosítottam, így a beszámolót is ennek megfelelően tagolom. A reakciókhoz minden témában használt hidroxikarotinoidokat az 1. ábrán mutatom be.

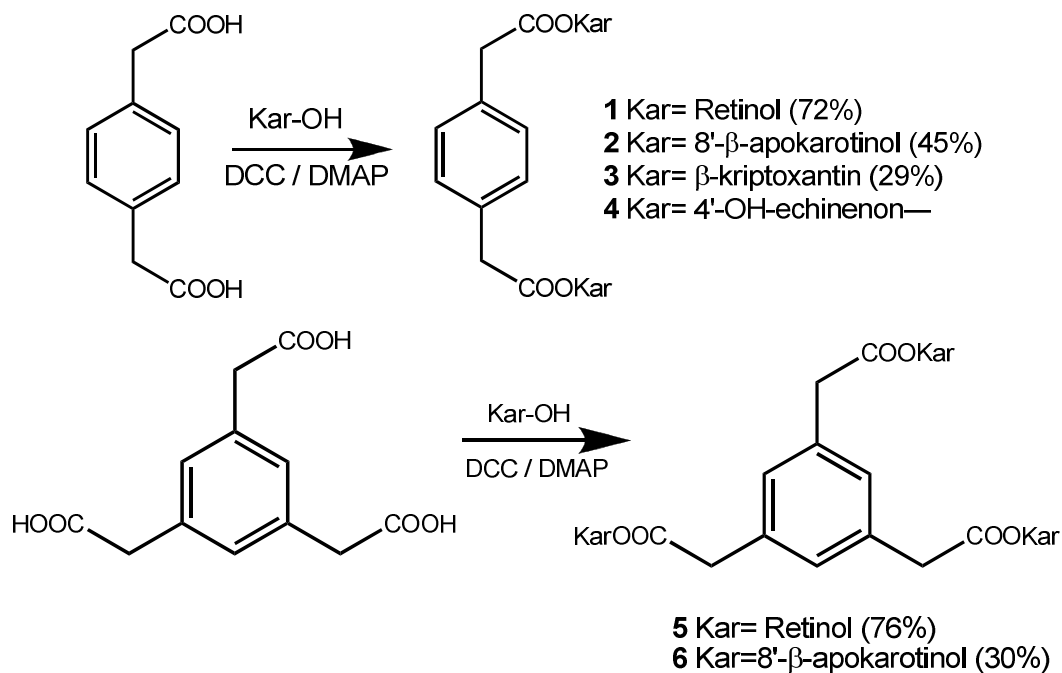


1. ábra.

R=a, Q=b:  $\beta$ -kriptoxantin; R=Q=b: zeaxantin; R=b, Q=d: lutein; R=Q=e: izozeaxantin; R=b, Q=c: kapszantin; R=a, Q=CH<sub>2</sub>OH: 8'- $\beta$ -apokarotinol; R=f, Q=e: 4'-hidroxiechinenon

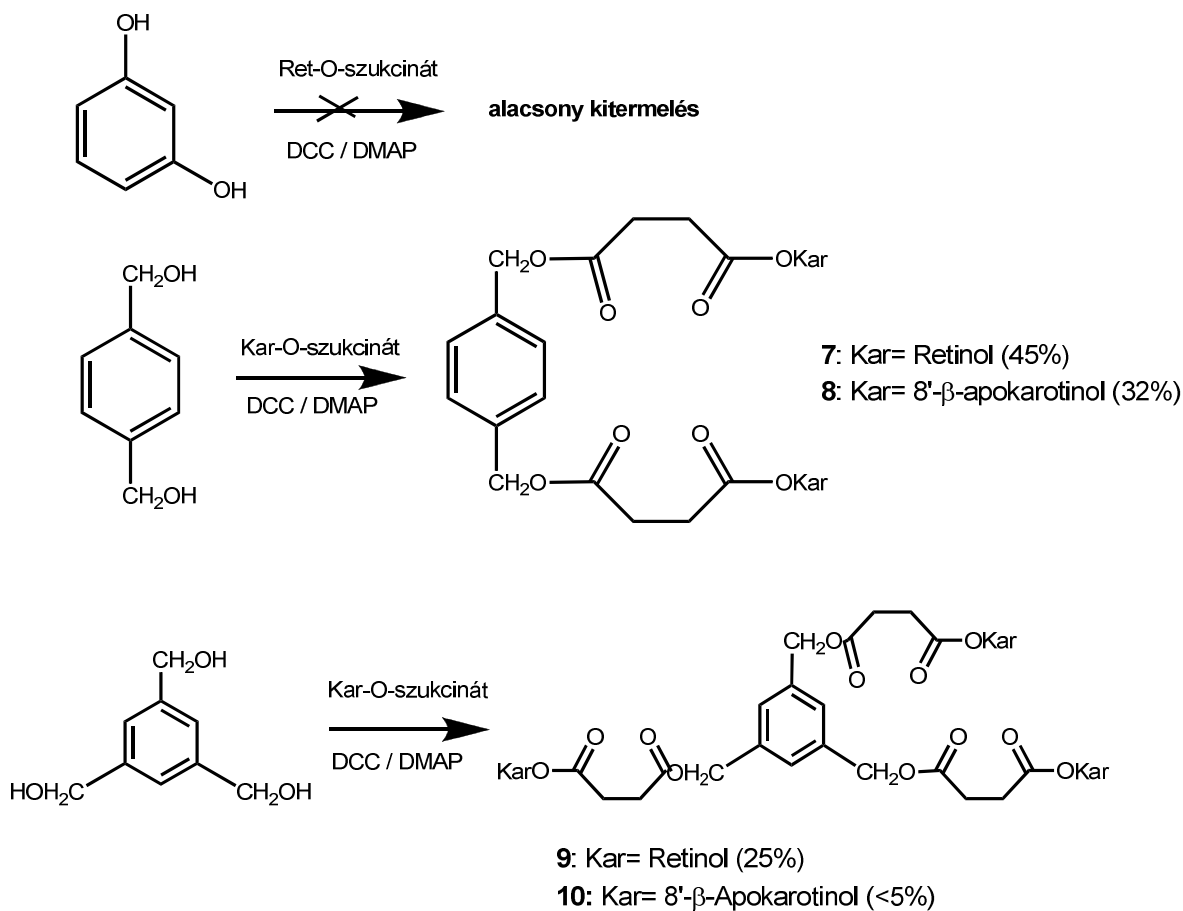
### 1. Karotinoid dimerek és trimerek előállítása

Kutatásaim fő célja volt karotinoid dendrimer első generációjának előállítása leginkább di- és trikarboxil magok észterezésével. Ezek a vegyületek és az ilyen típusú, nagy molekulatömegű, több karotinoid egységet is tartalmazó molekulák teljesen ismeretlenek voltak az irodalomban. Korábban észterezéssel sikerült előállítanunk karotinoid dimer észtereket borostyánkőssavval [1], hasonló módon DCC-vel végzett kapcsolással előállítottunk aromás di-, illetve tricetsav észtereket hidroxikarotinoidokból (2. ábra). A reakciók aromás di- és trikarbonsavval és aromás karbonsavkloridokkal sem mentek végbe, ezért kellett ezt az utat választanunk. Megfigyelhető továbbá, hogy csak a monohidroxikarotinoidokkal kaptunk értékelhető eredményt, bár többféle dihidroxikarotinoiddal is próbálkoztunk [2].



2. ábra

Hasonló eredményeket kaptunk amikor di- és trifenolokat próbáltunk karotinoid-szukcinátokkal kapcsolni: a reakciók nem, vagy csak nyomnyi mennyiségű termék keletkezése mellett játszódtak le.



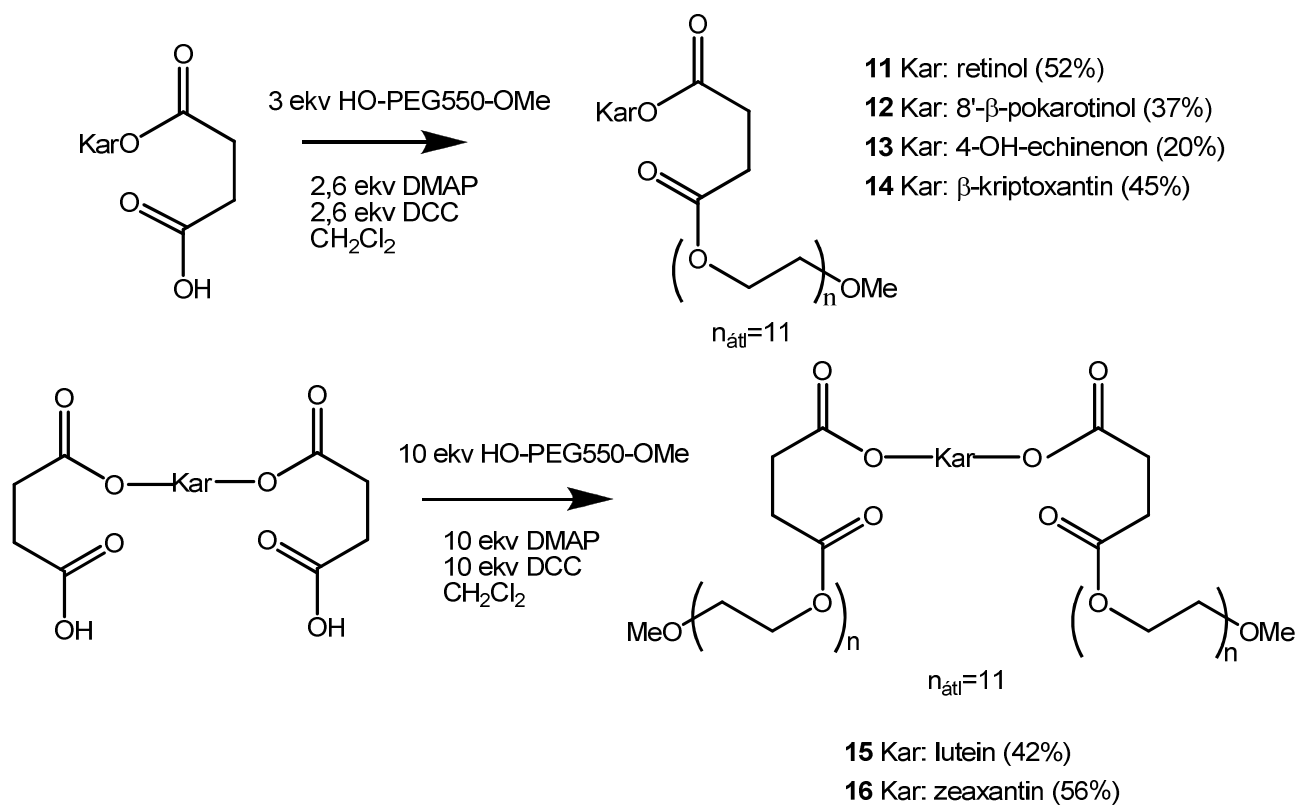
3. ábra

A megoldást itt is a hidroxilcsoportok "eltávolítása" jelentette, a hidroximetil-csoportokat tartalmazó maggal már kaptunk értékelhető eredményeket, igaz csak apokarotenoid-szukcinátokkal és szerény kitermeléssel (3. ábra).

Összefoglalva felemás eredmény született, bár sikerült 1. generációs dendrimereket előállítani, ezek valószínűleg nem bővíthetők tovább ezen az úton, hiszen a bifunkciós karotinoidok nem reagáltak. Természetesen a kapott trimerek már így is elég nagy méretűek ahhoz, hogy újszerű fizikai és biokémiai tulajdonságokat mutassanak. Az ezekkel kapcsolatos vizsgálatokat a jövőben kívánjuk elvégezni.

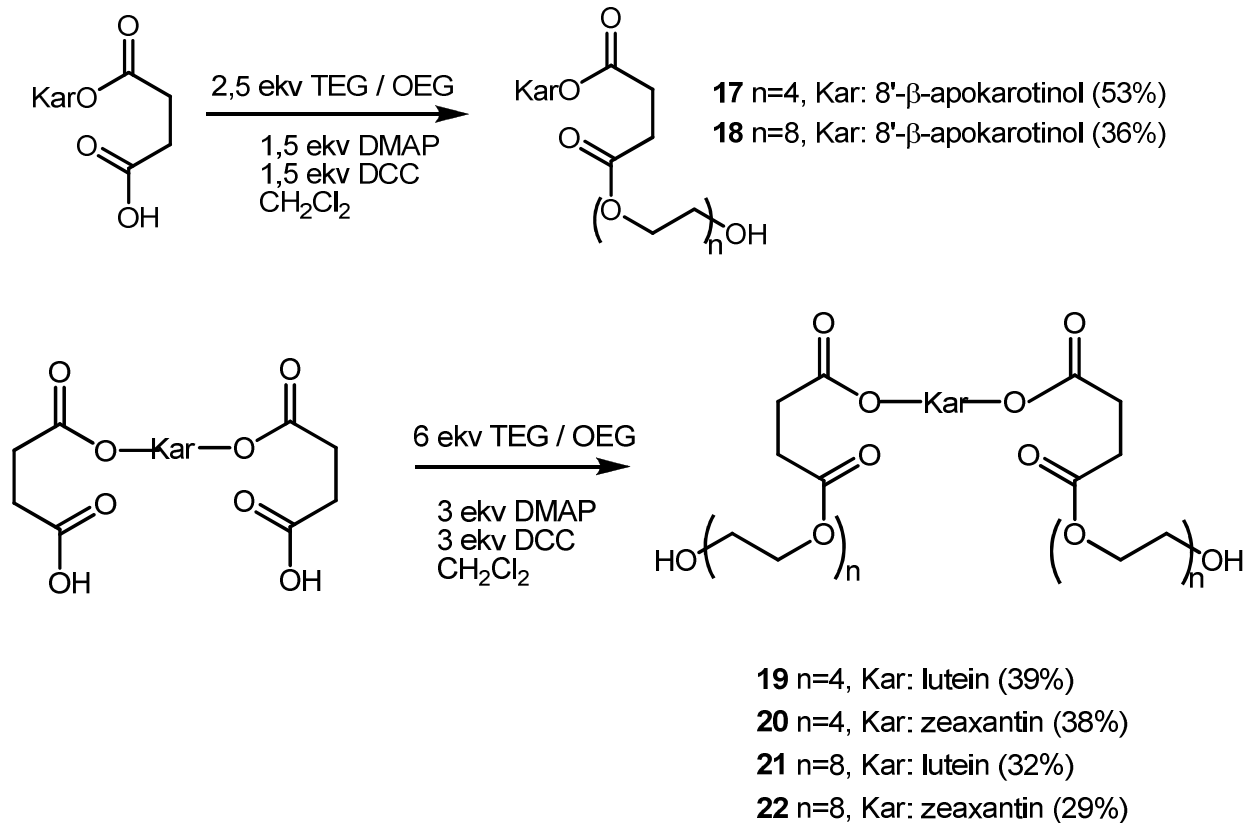
## 2.a. PEG-karotinoid konjugátumok előállítása

A karotinoidok hidrofób vegyületek és természetben általában észterestített formában fordulnak elő. A terápiás alkalmazás megkönnyítésére szükség van olyan származékokra is, melyek bizonyos mértékben vízoldhatóak. Ezek a vegyületek orvosi, gyógyszerészeti szempontból is fontosak, az asztaxantin diszukcinát (*Cardax*<sup>®</sup>) már meg is vásárolható, hatékony antioxidáns, kardioprotektív szer. A polietilén-glikolt (PEG) széleskörűen alkalmazzák hidrofób vegyületek, mint például karotinoidok szolubizálására, azonban korábban nem volt irodalmi adat karotinoidok olyan PEG származékaira, amelyekben kémiai kötés is létesül a két vegyület között. A projektnek ebben a részében tehát elsősorban vízoldható PEG-karotinoid származékok előállítása volt a cél [3].



4.ábra

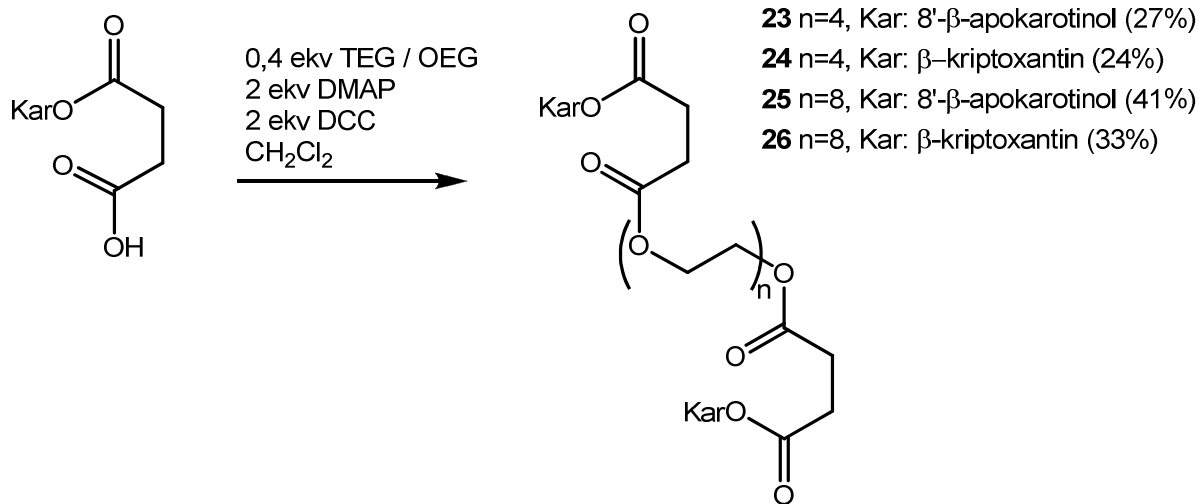
A PEG és karotinoid kapcsolását észterkötéssel oldottuk meg karotinoid-szukcinátok és különböző hosszúságú mono- és bifunkciós PEG-származékok felhasználásával. Az egy hidroxilcsoport tartalmazó PEG550-monometil-étert (mPEG550) feleslegben alkalmazva jó kitermeléssel kaptuk a megfelelő mono- ill diésztereket (4.ábra). Hasonló módon tetraetilén-glikolt és oktaetilén-glikolt feleslegben alkalmazva, egy vagy két PEG egységet tartalmazó származékokat kaptunk (5. ábra) [4].



**5.ábra**

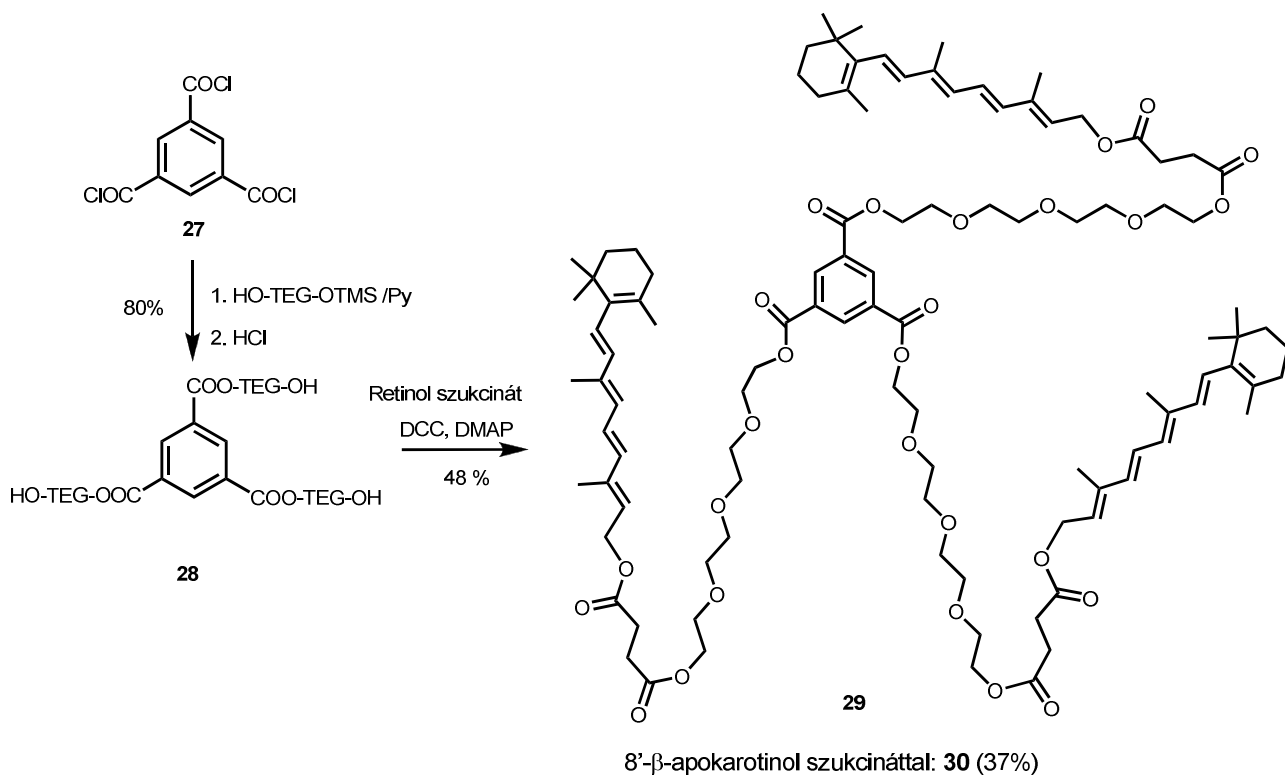
Ha a karotinoid monoszukcinátokat feleslegben reagáltattunk TEG-al vagy OEG-al, akkor elsősorban dimerek keletkeztek (6. ábra).

Vizsgáltuk a pegilált termékek vízoldhatóságát, ami arányosnak bizonyult a molekula PEG tartalmával, így a várakozásoknak megfelelően a legjobban a **15** és **16** konjugátumokat oldódtak vízben, míg a **23-26** dimerek szinte egyáltalán nem. A vízoldható származékok az irodalmi adatok alapján is jobb antioxidánsok, mint a megfelelő karotinoidok, így tervezzük -különösen a lutein származékait- *in vitro* és *in vivo* biológiai vizsgálatokban is tesztelni.



6. ábra

Előállítottunk TEG és OEG tartalmú trimereket is a 7. ábrán látható módon több lépésben, mivel a karotenoid-PEG konjugátumok közvetlen kapcsolása a **27** maghoz nem járt eredménnyel. A jövőre nézve valószínűleg érdekes eredményt hozhat a PEG összekötő elemet tartalmazó és anélküli trimerek tulajdonságainak összehasonlítása.

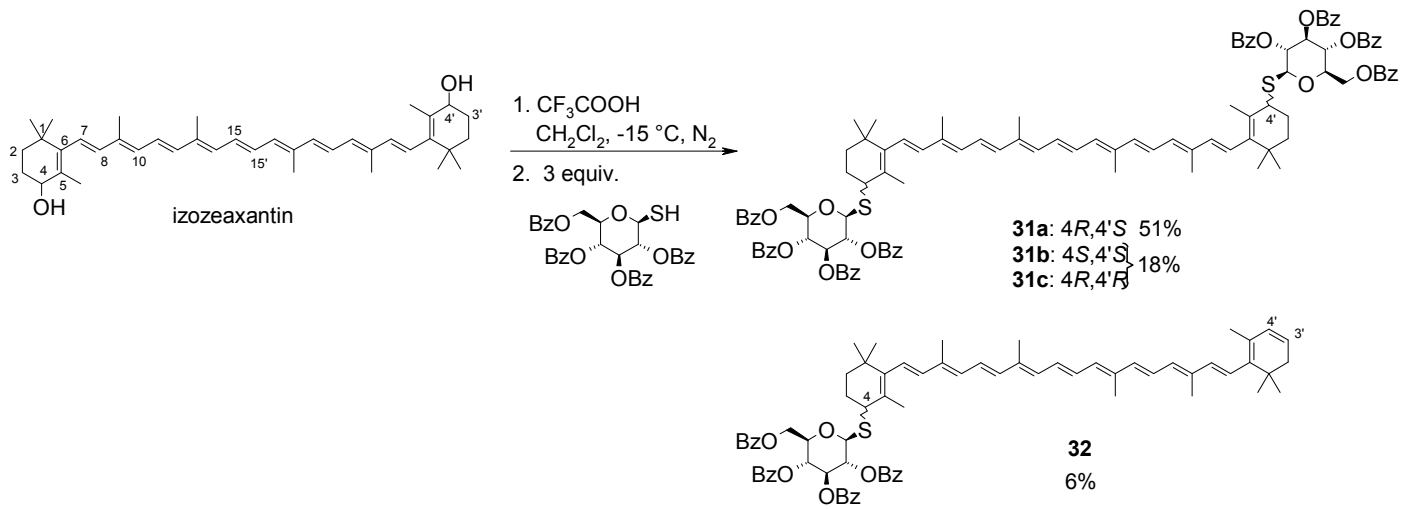


7. ábra

## 2.b. Glikozidok és aminosavszármazékok

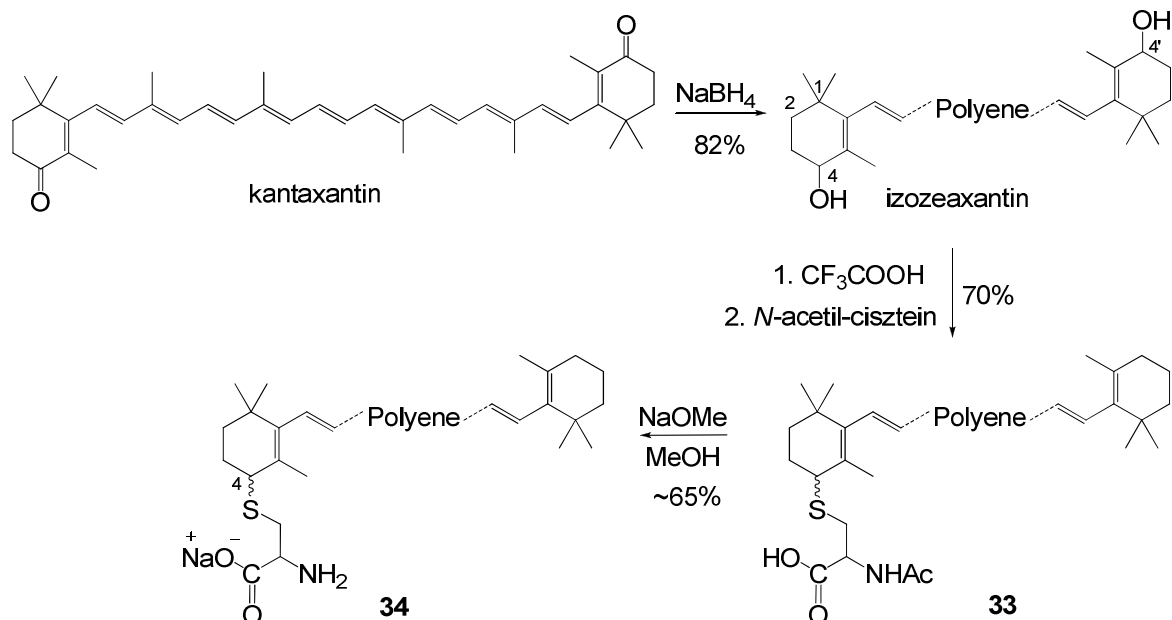
A természetben előfordulnak olyan karotinoidok, melyekben glikozidos kötéssel cukorrész kapcsolódik a karotinoidhoz (ún. *Termoxantinok*) és amelyek felelősek lehetnek egyes baktériumok

hőtűrő tulajdonságáért. Ezeknek a glikozidoknak a mimetikumai hasonló hatással rendelkezhetnek. Részben az én közreműködésémmel állítottuk elő ezek tioanalogonjait karotinoidokból generált dikationok segítségével. A védőcsoportok eltávolításakor keletkező termék mérsékelten vízoldható (8. ábra) [5].



8. ábra

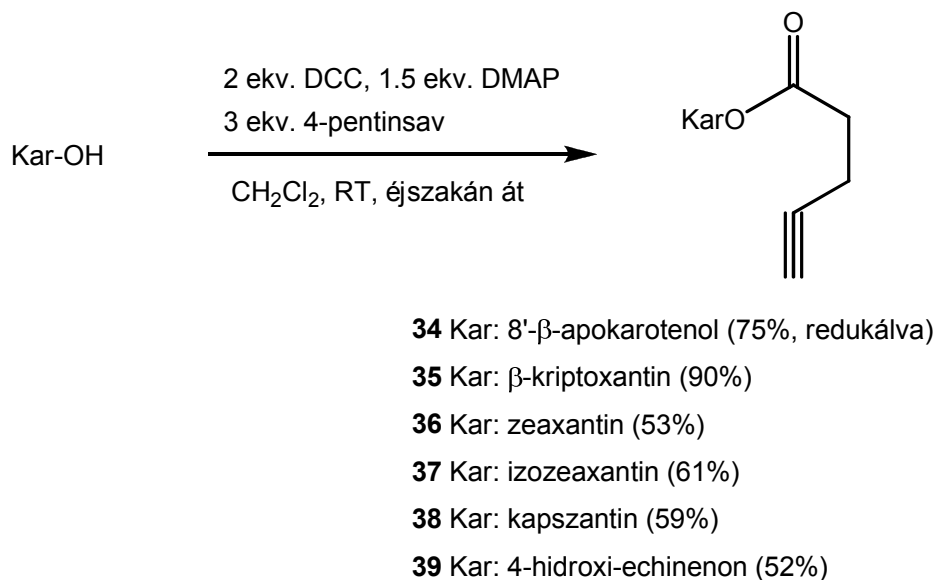
Hasonló módon védett ciszteint is sikerült a karotinoid-vázhoz kapcsolnunk (9. ábra). A védetlen **34** termék ionos jellege miatt már kismértékben vízben diszpergálható volt ebben az esetben is [6].



9. ábra

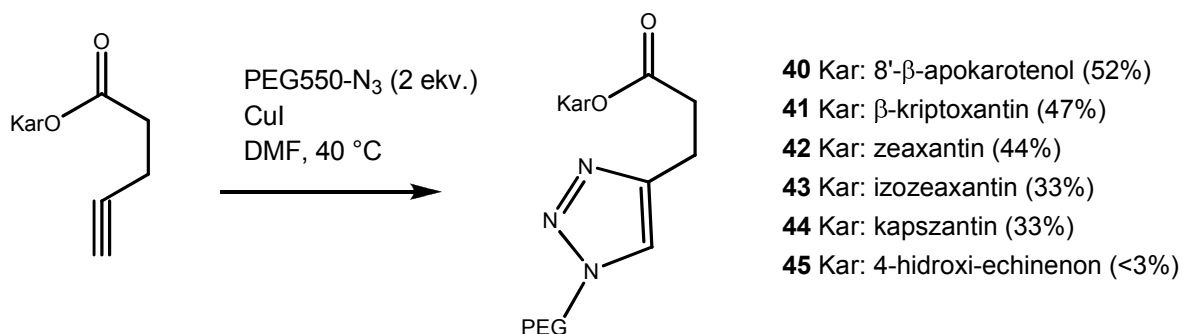
### 3. Az első "click"-reakciók karotinoidokkal

Először végeztünk "click"-reakciót karotinoidszármazékokkal. Az azid-alkin click-reakcióhoz az alkin funkció könnyebben létrehozható a karotinoidon ezért ezt az utat választottuk. Több kísérletet is elvégezve a jól kristályosodó és jó kitermeléssel képződő pentionátokra esett a választásunk (10. ábra).



10. ábra

A **34** apokarotenol-pentionáttal és benzil-aziddal végzett előkísérletekkel meghatároztuk az optimális -és lehetőség szerint enyhe- körülményeket, majd különböző pentionátokat kapcsoltunk PEG-azidhoz közepes kitermeléssel [7]. Így a korábbiakban szintetizált PEG-karotinoid konjugátumok analogonjai előállíthatók azid-alkin click-reakcióval is (11.ábra). Talán még lényegesebb azonban, hogy lehetőség nyílik a click-reakció széleskörű alkalmazására a karotinoidok körében, ezért terveink között szerepel különböző karotinoid-biomolekula konjugátumok előállítása is a közeljövőben.



11.ábra

1. Hada, M.; Nagy, V.; Takatsy, A.; Deli, J.; Agocs, A. Dicarotenoid esters of bivalent acids. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 3524-3526.
2. Hada, M.; Nagy, V.; Gulyas-Fekete, G.; Deli, J.; Agocs, A. Towards Carotenoid Dendrimers: Carotenoid Diesters and Triesters with Aromatic Cores. *Helv Chim Acta* **2010**, *93*, 1149-1155.
3. Hada, M.; Nagy, V.; Deli, J.; Agocs, A. Hydrophilic Carotenoids: Recent Progress (invited review) *Molecules* **2012**, *17*, 5003-5012.
4. Hada, M.; Petrovics, D.; Nagy, V.; Boddi, K.; Deli, J.; Agocs, A. The first synthesis of PEG-carotenoid conjugates. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 3195-3197.
5. Nagy, V.; Agocs, A.; Turcsi, E.; Deli, J. Experiments on the synthesis of carotenoid glycosides. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 2020-2022.
6. Zand, A.; Agocs, A.; Deli, J.; Nagy, V. Synthesis of carotenoid-cysteine conjugates. *Acta Biochimica Polonica* **2012**, *59*, 149-150.
7. Hada, M.; Nagy, V.; Takatsy, A.; Deli, J.; Hait, J.; Agocs, A. Introduction of click chemistry to carotenoids. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53*, 2480-2482.

Pécs, 2012-09-05

Dr. Agócs Attila  
egyetemi docens