

I. A gyógyászatban több mint 30 éve a májkárosodások gyógyítására használt Legalon (Madaus / Köln) nevű készítmény hatóanyagát képező flavanolignánok [(+)-silybin, (+)-isosilybin, (+)-silychristin és (+)-silydianin)] kémijához kapcsolódó kutatásainkat e pályázat keretében is folytattuk és az elért eredményeinket az alábbiakban összegezzük:

1) hatás szerkezet összefüggések alapján megállapítottuk, hogy a (+)-silybinin [2R,3R,2'R,3'R-silybin és 2R,3R, 2S',3S'-silybin, azaz a (+)-silybin A és (+)-silybin B 1:1 arányú keveréke ] a májvédő hatásért meghatározó szerepet játszó antioxidáns tulajdonság milyen mértékben kapcsolódik a molekula flavanol és lignán részéhez, valamint a kiralitáscentrumaik abszolút konfigurációjához (10. és 18. közl.).

2) szerkezetbizonyító módon megvalósítottuk a C-2' helyzetben deutériummal jelzett (+)-silybinin és (+)-isosilybinin előállítását, mely vegyületeket a farmakológiai vizsgálataink során a humán polinukleáris leucociták szuperoxid anion termelésének vizsgálatakor és az analitikai célú MS, valamint NMR módszerek kidolgozásánál is hasznosítottuk (5., 18., 31. és 38. közl.).

3) tömegspektrometriai (MS) és NMR(1H és 13C) spektroszkópiai módszert dolgoztunk ki az 1,4-benzodioxán vázas flavanolignánok [(+)-silybinin és rokon vegyületeik] szerkezetazonosítására (31. és 38. közl.).

4) hazánkban honos fehérvirágú máriatövis (*Silybum marianum*) részletes HPLC vizsgálta alapján a (+)-silybininnél hatásosabb (-) silandrin [3-dezoxi-isosilybin A] regioizomerjét az (-)-isosilandrint [3-dezoxisilybin A] és mindkét vegyület megfelelő *cisz* izomerjét, a (-)-cisilandrint és (-)-isisilandrint izoláltuk és a szerkezetüket spektroszkópiai módszerek kombinált alkalmazásával, valamint szintézissel igazoltuk. E szerkezeti információkra támaszkodva tisztáztuk a fehér és lilavirágú máriatövisben a flavanolignánokat eredményező bioszintézis molekuláris részleteit (43. közl.).

5) egyszerű kereskedelemben is hozzáférhető anyagokból kiindulva módszert dolgoztunk ki az 1,4-benzodioxán vázas flavanolignánok enantioszelektív előállítására. E munka során az irodalomban közölt szintézis reprodukciója kapcsán számos állítást (pl. vegyületekre megadott fizikai adatokat, valamint szintézis szekvenciákat) cáfoltuk és rámutattunk, hogy „tudományos csalás” történt. (12. és 40.közl.).

6) részletes hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a glikogén foszforiláz enzim inhibitorai (potenciális antidiabetikumok) az 1,4-benzodioxán vázas vegyületek is lehetnek és farmakofor csoportjuk meghatározó eleme ez a gyűrűrendszer (27., 53. és 54. közl.).

7) széles körben alkalmazható egyszerű Pd(0)-katalizált kétlépéses átalakítást dolgoztunk ki fenolos hidroxilcsoport magas gyűrűrendszer. (2.. közl.).

II. A természetes eredetű O-heterociklusok szintézise és biológiai vizsgálata körében folytatott kutatásainkat kiterjesztettük a prenilezett az O-heterociklusos természetes anyagok területére és gombaellenes hatású vegyületek szintézisével és farmakológiai vizsgálatával foglalkoztunk:

1) A kandidózis széles körben előforduló, de különösen a nők életminőségét rontó betegség, melynek okozója a legtöbb ember bélrendszerében megtalálható „ártalmatlan” emésztőgomba a *Candida albicans*. Ha a szervezetben jelenlévő mikroorganizmusok (baktériumok, gombák) egyensúlyi állapota felbomlik, akkor ez a *Candida albicans* nagymértékű elszaporodásához és végül a fent

említett korpék kialakulásához vezet. E gomba ellen hatásos természetes eredetű prenilizett flavanonszármazékok és rokon vegyületeik szintézisét dolgoztuk ki és a hatás-szerkezet összefüggések tanulmányozva megállapítottuk, hogy a hatásért felelős szerkezeti egység az 5,7-dihidroxi-4'-(3,3'-dimetil)alliloxiflavanon. E vegyület csekély toxicitása és figyelemreméltó gombaellenes aktivitása (MIC ért.:10µg/ml) alapját képezi egy új humán gombaellenes szer kifejlesztésének (6.,13. és 32. közl).

**III.** A munkatervünkben megadottak szerint a kutatási területünk jelentősen szélesítettük az alkaloidkémiai (bázisos *N*-tartalmazó heterociklusok) területén végzett munkánkkal.

1) Az apomorfin sósavas sója *Apo Go* néven injekciós készítményként a Parkinson-kor kezelésére használják. Gyenge orális biohasznosulása és a dopamin receptor altípusokkal szemben mutatott csekély szelektivitása világszerte arra ösztönzi a kutatókat, hogy e molekula szerkezetét módosítva szájon át is szedhető hatékonyabb származékokat állítsanak elő. Kihasználva azt a lehetőséget, hogy a számunkra a biológiailag hatástalan tebain könnyen hozzáférhető és az apomorfinná történő átalakítását a tanszéken Makleit professzor kutatócsoportjában oldották meg, így a tapasztalataikra támaszkodva nagyszámú az A- vagy/ és a D-gyűrűn módosított apomorfin származékot állítottunk elő. Ezek hazai és nemzetközi együttműködésben végzett farmakológiai vizsgálatával behatóan tanulmányoztuk a dopaminerg aktivitás szerkezeti feltételeit. Kimutattuk, hogy az A- vagy a D-gyűrűhöz anellált tiazol gyűrű, illetve azok szubsztitúciója bár kedvező, de nem jelentős hatásváltozást okozott. Ugyanakkor az A-gyűrű módosítása, elsősorban C-3 alkoxi- vagy p-hidroxifenilcsoport bevezetése (feltehetően a molekula fenol karakterének és/vagy π-donor képességének fokozása révén) már jelentős D1/D2 receptor szelektivitást eredményezett. Ez a megfigyelés egy új anti-Parkinson ellenes szer kifejlesztéséhez nyitotta meg az utat (3., 4., 7., 8., 11., 14-17., 28-30., 33-37., 46-48. és 51. közl.).

**IV.** Korábbi kutatásaink folytatásaként a munkatervünkben megadottak szerint intenzív kutató munkát végeztünk a kiroptikai spektroszkópia (CD/ORD, HPLC-CD) területén is.

1) Nagyszámú természetes eredetű biológiailag aktív királis O-heterociklusos vegyület hazai és nemzetközi együttműködésben végzett izolálása és szerkezetigazolása kapcsán a kiroptikai vizsgálataink (oldat és szilárd fázisú CD) értékes adatokat szolgáltatottak különféle kromoforok, de elsősorban a benzol és izokromán kromoforok kiroptikai tulajdonságairól. Ezekkel korábbi ismereteinket kiegészítve határoztuk meg a fent említett vegyületek abszolút konfigurációját. Megoldva a röntgen vizsgálatokra is alkalmas kristályos vegyületek CD-jének szilárd fázisban történő tudományos igényű mérését, elsőként közöltük, hogy a röntgen színkép adataiból kvantumkémiai módszerekkel számított CD és a mért összehasonlítása (TDDFT/CD módszer) új és az oldatfázisú vizsgálatokénál biztosabb lehetőséget ad az abszolút konfiguráció meghatározására (1., 9., 19., 21-26., 45., 49., 50. és 52. közl.).

2) Emellett értékes megfigyeléseket tettünk a quanozil-, a naftil- és a diszulfid kromoforok esetében is (20., 39., 44. közl.).