

Kén- és szeléntartalmú glikomimetikumok szintézise

SZABÓ Tamás*

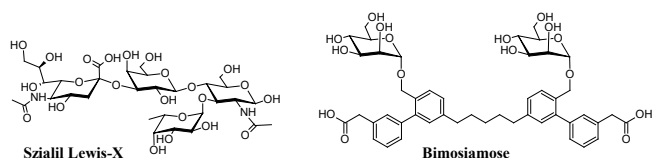
Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Az állati és humán sejtfelszín fontos alkotórészei a glikánok, melyek számos fiziológiai felismerési folyamatban alapvető szerepet játszanak.¹ A glikozilázok és glikozil transzferázok által szigorúan szabályozott folyamatban létrejövő glikán szekvenciák és fűrtformák által tárolt óriási mennyiségű információt gyakran a sejtek „ujjlenyomataként” vagy „cukor kódként” is említik.²⁻⁴ Az információ kiolvasásának egyik módja a megfelelő szénhidrát receptorokkal történő kölcsönhatáson alapul. Ezek a fehérje-glikán felismerési folyamatok az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kaptak.⁵⁻⁷ Ezen folyamatokban résztvevő fehérjék legismertebb képviselői a lektinek,⁸ amelyeket először növényekből izoláltak. Növényi lektinekről általánosságban igaz, hogy a növény védelmét szolgálják. Ilyen például a *Viscum album agglutinin* (VAA) növényi toxin.⁹

Az állati szervezetekben előforduló lektineknek ennél szélesebb körű funkcióit ismerjük. Részt vesznek sejten belüli válaszreakciók kiváltásában, a sejt-sejt, a sejt-sejt közti állomány kölcsönhatásaiban.¹⁰ Egyik legnépesebb családjuk a galektinek. Elnevezésük ellenére gyengén kötnek β -galaktózt és általában laktózra vagy N-acetilaktózáminra specifikusak.¹¹ A galektinek rendellenes szabályozása, főként túlzott termelődése jelentős szerepet játszik több patológiai folyamatban, mint pl. a reumatoid arthritis, gyulladások, fibrózis vagy a rák.¹²⁻¹⁴

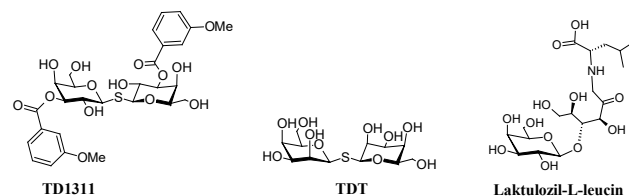
A makromolekuláris glikánok és lektinek közötti kölcsönhatást kis molekulájú szénhidrátokkal illetve szénhidrát mimetikumokkal is modellezhetjük. Ilyen például a szelektinek gátlására kifejlesztett szialil Lewis-X, amely klinikai vizsgálatokban hatásosan gátolta az iszkémiával érintett testrészek újbóli vérrellátásakor fellépő allergiás reakciót,¹⁵ vagy a Bimosiamose (1. ábra), amely asztmás betegeknél hatásos a légutakban megjelenő gyulladás visszaszorítására.¹⁶



1. Ábra. Szelektin gátlószerek

A galektin-családból a legtöbb figyelem az 1- és 3-mal jelölt variánsokra (Galektin-1, Galektin-3) irányult. A Galektin-

3-gátló származékok közül leghatásosabbnak a galaktóz C-3 szénen módosított szimmetrikus digalaktózil tio-glikozidok, illetve a laktóz C-1-en módosított multivalens származékok bizonyultak.¹⁷ A TD1311 nevű származék hatékonyan csökkentette a pajzsmirigy tumorsejtek ellenállását, különösen doxorubicinnel, illetve ionizáló sugárzással kombinálva.¹⁸ Hasonló módon a laktulozil-L-leucin (2. ábra) a Taxol indukált apoptózist erősítette.¹⁹ A Galektin-1 és Galektin-3 szerepe ellentétes egymással, ezért a szelektív gátlás elősegítésére több szerkezetoptimalást is végeztek. Kiemelkedően magas szelektivitást tudtak elérni a galaktóz C-2 epimer (TDT, 2. ábra) talózsármazékkal.²⁰



2. Ábra. Galektin gátlószerek

Célul tűztük ki toxikus növényi agglutininek, illetve az emberi szervezetre káros lektinek gátlására alkalmas további glikomimetikumok szintézisét. Előnyös, ha ezek a szénhidrát származékok olyan glikozidos kötésekkel tartalmaznak, amelyek ellenállóak glikozidáz enzimekkel szemben.

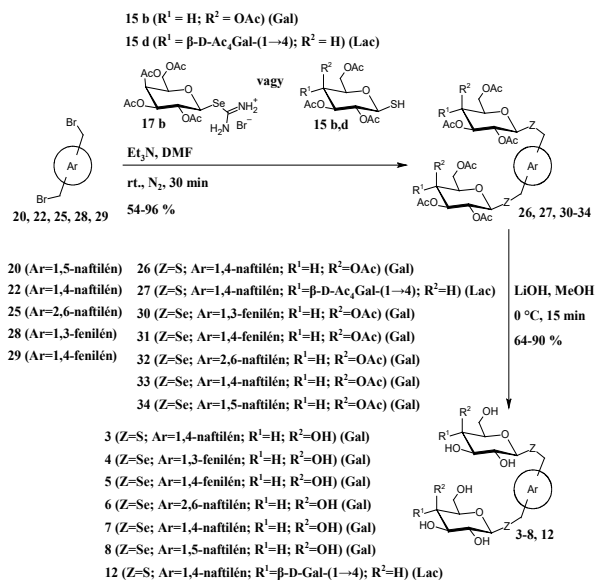
2. Eredmények

A lektingátlási vizsgálatok céljára olyan bivalens tio-, diszulfido-, szeleno-, és 1,2,3-triazolo-glikozidokat állítottunk elő, amelyek központi aromás magként benzol-, naftalin-,²¹ vagy 1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion („bimán”) vázat tartalmaztak.²² A szénhidrát egységeket tekintve galaktóz, laktóz, glükóz és mannóz származékokat állítottunk elő.

3. Glikozilezett benzol és naftalin származékok szintézise

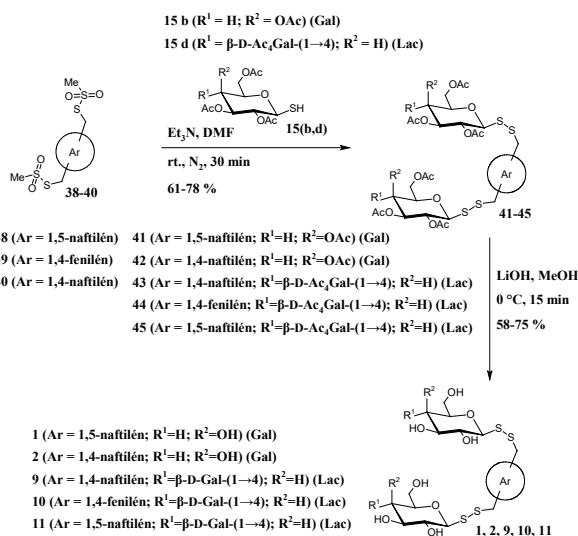
A 22 1,4-bisz(brómmetil)naftalint 15(b,d) per-O-acetil-D-glikopiranozil tiolokkal reagáltatva a 26, 27 tio-glikozidokat, míg a 20, 22, 25, 28, 29 bisz(brómmetil)aréneket 17b 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil szelenouromium bromiddal reagáltatva 30-34 szeleno-glikozidokat kaptunk (3. ábra).

* Tel.: +36302810353; e-mail: tamas.szabo@richter.hu



3. Ábra. Naftalin és benzol központi vázas tio- és szeleno glikozidok előállítás

A 38-40 bisz(metánszulfoniltiometil)-arén származékok és 15(b,d) per-*O*-acetil-D-glikopiranozil-tiolok kapcsolásával nyertük a 41-45 teljesen acetilezett származékokat (4. ábra). A 41-45, 26, 27, 30-34 benzol és naftalin alapvázra kapcsolt szénhidrát egységek acetil védőcsoportjait sztöchiometrikus mennyiségű lítium-hidroxiddal eltávolítva jó hozammal kaptunk 1-12 szabad cukor származékokat (3., 4. ábra).



4. Ábra. Naftalin és benzol központi vázas diszulfido glikozidok előállítás

4. Glikozilezett benzol- és naftalin származékok jellemzése és biológiai aktivitása

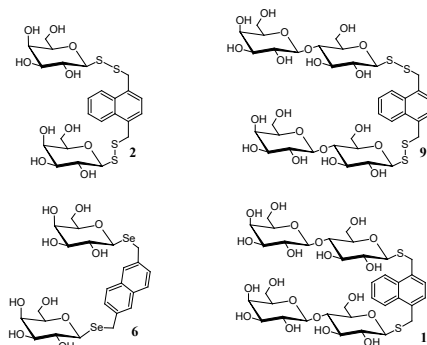
Az 1-12 vegyületek közül kiválasztott jellemző példák konformációs tulajdonságait molekuladinamikai számításokkal Dr. Fehér Krisztina (Debreceni Egyetem Szervetlen Kémiai Tanszék) térképezte fel. Az aromás maghoz kapcsolo-

ló két glikozil egység orientációja az anomer (C-1) atomjainak távolságával jellemezhető. A 4, 5 szelenogalaktozidok illetve 9, 11 diszulfido laktozidok esetében ezek a 4-11 Å között változó távolságok azt mutatták, hogy a glikozidos kötés körüli rotáció révén a molekulák csaknem az egész rendelkezésre álló konformációs teret képesek betölteni.²¹

Az 1-12 vegyületek biológiai aktivitását Prof. Hans-Joachim Gabius és csoportja vizsgálta (Ludwig Maximilians Egyetem, München). A származékok lektin-glikán kölcsönhatásra gyakorolt inhibíciós aktivitásait három különböző rendszeren tesztelték. A szilárd fázisú próbák során a felülethez rögzített glikoproteinről (aszialofetuin) a VAA lektint a 2 diszulfid és a 6 szelenosulfid az alap szénhidrátnál tízszer hatékonyabban szorította le. Az áramlásos citofluorimetria mérésekben a humán tumor sejtvonalak sejtfelszíni glikánjain három különböző humán galektin kötődését is a 9 diszulfid gátolta a leghatékonyabban. A komplexebb rendszerek felé tett lépésként a naftalin alapú glikokonjugátumok inhibíciós hatását hisztokémiai módszerekkel egér szövetmetszeteken tesztelték. Ezen vizsgálatokban a 9 és 12 vegyületek kiemelkedő hatékonyságúnak bizonyultak a humán galektinek szöveti kötődésének gátlásában. A Galektin-8 kötődését rögzített egér vékonybél szöveten a laktózt tartalmazó 9-es vegyület százszor jobban gátolta, mint a szabad laktóz (1. táblázat).²¹

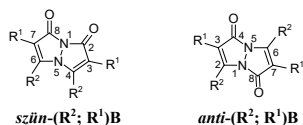
	VAA lektin	Galektin -1	Galektin -3	Galektin -8
Vegyület	2/0,5 mM	9/0,15 mM	9/25 μM	9/25 μM
/IC50	6/1,0 mM	12/50 μM	12/50 μM	12/50 μM

1. Táblázat. Leghatásosabbnak bizonyult glikozilezett benzol és naftalin származékok



5. Glikozilezett bimán származékok szintézise

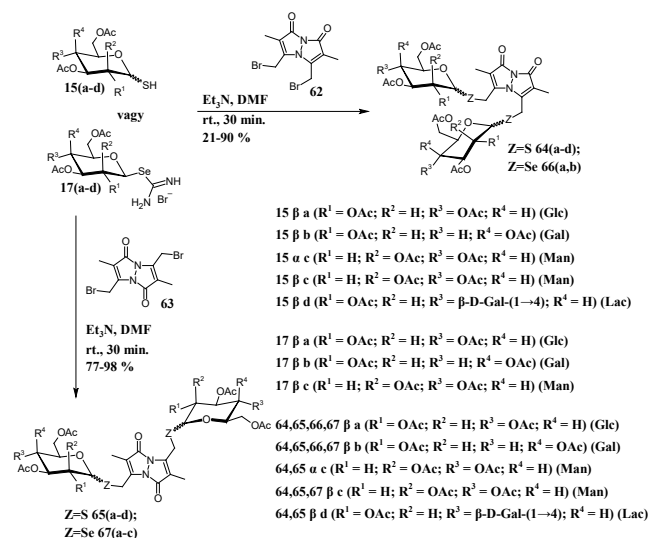
Ezen eredmények fényében célul tűztük ki újabb központi aromás maggal rendelkező glikozil mimetikumok szintézisét. Választásunk az 1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion („bimán”) vázra esett, mert viszonylag kis molekulatömegű, több helyen funkcionálizálható, és a *szün*-izomer erősen fluoreszcens.²³



5. Ábra. szün- és anti-bimán váz szerkezete a Kosower et al.²³ által bevezetett kompakt jelölésmóddal

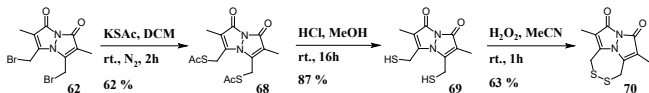
A bimán vázat (5. ábra) elsőként E. M. Kosower és munkatársai állították elő. Az általuk leírt bromozás mind a szün mind az anti tetrametil-bimánok (CH₃;CH₃)B esetén szelektív, a (CH₂Br;CH₃)B dibrom-bimán származékokat szolgáltatja.²³

A 62 szün- és 63 anti-(CH₂Br;CH₃)B származékokat a 15(a-d) per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolokkal reagáltatva a 64(a-d), 65(a-d) tio-glikozidokat, míg a 17(a-c) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil szelénourónium bromidokkal reagáltatva 66(a,b), 67(a-c) szelénoglikozidokat kaptunk (6. ábra).



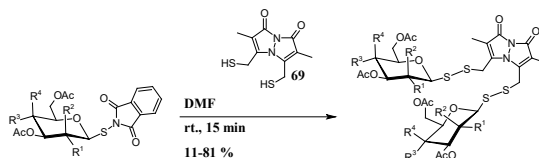
6. Ábra. Bimán központi vázas tio- és szelénoglikozidok előállítása

Munkánk során néhány új kéntartalmú, nem glikozilezett bimán származékot is előállítottunk, mint pl. a 68 szün-(CH₂SAc;CH₃)B, 69 szün-(CH₂SH;CH₃)B, 71 anti-(CH₂SAc;CH₃)B, illetve az intramolekuláris diszulfid hidat tartalmazó 70 szün-(CH₂S;CH₃)B származék (7. ábra).



7. Ábra. szün-ditio bimán származékok előállítása

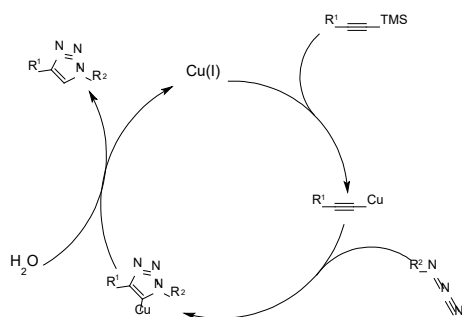
Egy további interglikozidos kötés, a diszulfid hid kialakításával jutottunk 74(a-c) szün-(CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B glikozilezett bimán származékokhoz. Bimán ditio-glikozidokat a 73(a-c) *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)szulfenamidok és 69 szün-(CH₂SH;CH₃)B bimán-ditioil reakciójával nyertünk. (8. ábra)



73 a (R¹ = OAc; R² = H; R³ = OAc; R⁴ = H) (Glc) 74 a (R¹ = OAc; R² = H; R³ = OAc; R⁴ = H) (Glc)
 73 b (R¹ = OAc; R² = H; R³ = H; R⁴ = OAc) (Gal) 74 b (R¹ = OAc; R² = H; R³ = H; R⁴ = OAc) (Gal)
 73 c (R¹ = H; R² = OAc; R³ = OAc; R⁴ = H) (Man) 74 c (R¹ = H; R² = OAc; R³ = OAc; R⁴ = H) (Man)

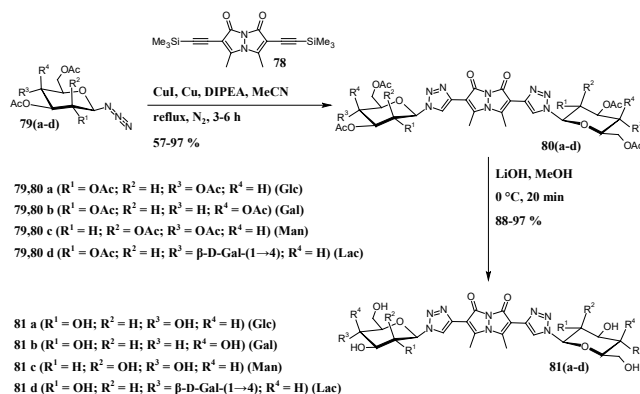
8. Ábra. Bimán központi vázas diszulfido-glikozidok előállítás

További származékok előállítására a CuAAC („katt”) reakció,^{24,25} vonzó lehetőségnek mutatkozott, tekintettel a glikozilazidok könnyű hozzáférhetőségére.²⁶ Valóban, a 79(a-d) per-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil azidok és 78 szün-(CH₃;C≡CTMS)B²⁷ reakciója jó hozamokkal szolgáltatva a 80(a-d) 1,2,3-triazolo glikozidokat. A 78 trimetilszilil csoportjai egy tandem reakcióban az azidokkal való kapcsolás során lehasadtak (9. ábra).²⁸



9. Ábra. Deszililezés és CuAAC dominó reakció katalitikus ciklusa

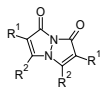
A 80(a-d) acetyl csoportjait lítium-hidroxiddal eltávolítva kaptuk a 81(a-d) szabad cukor származékokat (10. ábra).



10. Ábra. Bimán központi vázas triazolo-glikozidok előállítása

6. Glikozilezett bimán származékok jellemzése és biológiai aktivitása

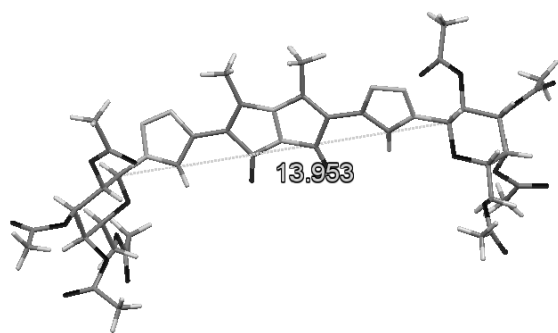
Vizsgálni kívántuk az alapvához csatolt glikozil egységek fluoreszcenciára gyakorolt hatását. A glikozil egységek konfiguráció változtatásának nem volt észlelhető hatása a fluoreszcencia emissziós spektrumokra. A szün izomerek megtartották fluoreszcencia tulajdonságaikat egy kivétellel: a 66(a,b) szelénoglikozidokban megszűnt az alapváz fluo-

Vegyület			Abszorpció λ_{\max} , nm (ϵ_{\max})	Emisszió λ_{\max} , nm (Φ_F)
	R ²	R ¹		
68 (szün)	CH ₂ Sac	CH ₃	375 (5600); 238 (21100)	445 (0.86)
69 (szün)	CH ₂ SH	CH ₃	375 (5400); 237 (14300)	445 (0.70)
70 (szün)	CH ₂ S-	CH ₃	360 (4200); 232 (13100)	442 (0.74)
67 (anti)	CH ₂ Se- β -GlcAc ₄	CH ₃	335 (2800); 217 (5100)	nem fluoreszcens
66 (szün)	CH ₂ Se- β -GlcAc ₄	CH ₃	360 (800); 237 (26100)	nem fluoreszcens
65 (anti)	CH ₂ S- β -GlcAc ₄	CH ₃	333 (2500); 206 (3900)	nem fluoreszcens
64 (szün)	CH ₂ S- β -GlcAc ₄	CH ₃	364 (5100); 255 (23100)	444 (0.89)
74 (szün)	CH ₂ S ₂ - β -GlcAc ₄	CH ₃	378 (4600); 245 (13200)	449 (0.57)
80 (szün)	CH ₃	TA- β -GlcAc ₄	411 (3500); 242 (4400)	475 (0.86)

2. Táblázat. Bimán származékok UV-Vis és fluoreszcens tulajdonságai

reszcenciája, nagy valószínűséggel a szelén és a bimán fluorofór között végbemenő fotoindukált elektron transzfernek (PET) köszönhetően²⁹ (2. táblázat).

A **64** szün-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **65** anti-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **68** szün-(CH₂Sac;CH₃)B, **70** szün-(CH₂S;-;CH₃)B, **80** szün-(CH₃;TAGlcAc₄)B bimán származékok szerkezetének további jellemzésére Dr. Bényei Attila (Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszék) végzett egykristály röntgen-diffrakciós méréseket. Az általunk vizsgált kristályokban gyakran két független molekula detektálható aszimmetrikus egységként. A bimán vázat alkotó két anellált pirazon gyűrű nincs egy síkban, az eltérés 0-50 fok között változik.³⁰ A két pirazon gyűrű síktól való eltérése az aszimmetrikus egységben található két molekulára is különböző, pl. **68** szün-(CH₂Sac;CH₃)B esetében 13/22 fok, a **64** szün-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B esetén 5/19 fok, míg az intramolekuláris diszulfid hidas **70** szün-(CH₂S;-;CH₃)B molekulában 4/19 fok. A két cukor egység anomer szénatomjai közötti távolság tág határok között változik: a **65** anti-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B esetében 5.9 Å a **80** szün-(CH₃;TAGlcAc₄)B származékban 14.0 Å (11. ábra).²²

11. Ábra. **80a** szün-(CH₃; TAGlcAc₄)B triazolo-glikozid anomer szeneinek távolsága (Å)

Az előállított bimán alapvázas glikozil mimetikumok biológiai aktivitását Dr. Marcelo Comini és munkatársai vizs-

gálták, a Montevideo-i Pasteur Intézetben. Azt tapasztalták, hogy a **69** szün-(CH₂SH;CH₃)B, **70** szün-(CH₂S;-;CH₃)B, **68** szün-(CH₂Sac;CH₃)B és **64bc** szün-(CH₂S- β -ManAc₄;CH₃)B származékok közepes hatékonysággal gátolták az afrikai álomkórért felelős *Trypanosoma brucei* parazita szaporodását.

7. Összefoglalás

A sejt felszíni glikánok és lektinek közötti felismerési folyamatok mélyebb megértéséhez olyan új glikokonjugátumokat állítottunk elő, amelyekben a szénhidrát egységeket az O-glikozidos kötés oxigénje helyett S/Se és diszulfid hiddal kapcsoltuk a központi aromás vázakra alkalmazott (benzol-, naftalin).

Az új bivalens glikomimetikumokat a VAA növényi toxin blokkolására, illetve a sejtek adhézióját/növekedését szabályozó humán galektinek gátlása céljából állítottuk elő. Egyes esetekben az alap szénhidráthoz viszonyítottan százszoros inhibíciós aktivitást lehetett mérni. Az eredmények alapján a tanulmányozott szénhidrát mimetikumok lehetővé teszik fiziológiailag releváns kölcsönhatások vizsgálatát.

További munkánk során egy sor új fluoreszcens és nem fluoreszcens glikokonjugátumot állítottunk elő és jellemeztünk, amelyekben mono- és diszacharid egységeket kapcsolunk az 1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (bimán) heteroaromás gyűrűrendszerhez. A szün- és anti-bimán központi vázra mono- és diszacharid egységeket tio-, ditio- és szeleno-glikozidos kötéssel kapcsolunk. További bivalens bimán szénhidrát származékokat nyertünk glikozil azidok és bimán dietinil származékának CuAAC katalizálta reakciójából, ezekben a központi bimán vázra a cukor egységek 1,2,3-triazol gyűrűvel kapcsolódtak. Egykristály röntgen-diffrakciós mérésekkel jellemeztük néhány glikozilezett és nem glikozilezett bimán származék kristály- és molekulászerkezetét.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek Prof. Dr. Szilágyi Lászlónak a jó tanácsokat és folyamatos segítségét. Köszönetem fejezem ki Prof. Dr. Hans-Joachim Gabiusnak, Dr. Marcelo Comininek és munkatársaiknak a biológiai vizsgálatokért, Dr. Fehér Krisztinának a molekulamodellezési számításokért, Dr. Bényei Attilának a röntgenkristallográfiai szerkezet meghatározásokért, Balla Sárának az NMR és Dr. Kiss Attilának az MS mérésekért. Szeretném megköszönni Garadnay Sándornak, Náray Zsófiának, Dr. Greiner Istvánnak, és a Richter Gedeon Nyrt.-nek, hogy támogatták a képzésemet. A kutatás a Richter Gedeon Nyrt, az OTKA NN-109671, a GINOP-2.3.2-15-2016-00008, és GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az utóbbi esetében az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

- D. T. Tran; H. K. G. Ten, *J. Biol. Chem.* **2013**, 61, 6921–6929. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.418558>
- H.-J. Gabius, *Trends Biochem. Sci.* **2015**, 40, 341. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.04.003>
- H.-J. Gabius; J. Roth, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**, 147, 111–117. <https://doi.org/10.1007/s00418-016-1521-9>
- Y. M. Chabre; R. Roy; H.-J. Gabius, *The sugar code Fundamentals of glycosciences*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH **2009**. ISBN:978-3-527-32089-9
- H.-J. Gabius; H. Kaltner; J. Kopitz; S. André, *Trends Biochem. Sci.* **2015**, 40, 360–376. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.03.013>
- J. C. Manning; A. Romero; F. Habermann; C. G. García; H. Kaltner; H.-J. Gabius, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**, 147, 199–222. <https://doi.org/10.1007/s00418-016-1524-6>
- J. Roth; C. Zuber, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**, 147, 269–284. <https://doi.org/10.1007/s00418-016-1513-9>
- A. „lektin” (lectin) elnevezés W. C. Boyd-tól származik: W. C. Boyd, *Vox Sang.* **1963**, 38, 1–32. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1963.tb04146.x>
- R. Krauspenhaar; S. Eschenburg; M. Perbandt; V. Kornilov; N. Konareva; I. Mikailova; S. Stoeva; R. Wacker; T. Maier; T. Singh; A. Mikhailov; W. Voelter; C. Betzel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, 257, 418–424. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0470>
- H.-J. Gabius; J. C. Manning; J. Kopitz; S. André; H. Kaltner, *Cell. Mol. Life Sci.* **2016**, 73, 1989–2016. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2163-8>
- A. A. Klyosov; Z. A. Witzhak; D. Platt, *Galectins*, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2008**. ISBN:978-0-470-37318-7
- L. Song; Y. Yangsheng; D. K. Christopher; Z. Zhixin; S. Kaihong, *J. Clin. Cell Immunol.* **2013**, 4, 164. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000164>
- S. Toegel; D. Weinmann; S. André, *J. Immunol.* **2016**, 196, 1910–1921. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501165>
- A. Klyosov; P. G. Traber, *Galectins and Disease Implications for Targeted Therapeutics*, ACS Symposium Series **2012**, 1114. <https://doi.org/10.1021/bk-2012-1114.ch004>
- M. Buerke; A. S. Weyrich; Z. Zheng; F. C. Gaeta; M. J. Forrest; A. M. Lefer, *J. Clin. Invest.* **1994**, 93, 1140–1148. <https://doi.org/10.1172/JCI117066>
- K. M. Beeh; J. Beier; M. Meyer; R. Buhl; R. Zahlten; G. Wolf, *Pulm Pharmacol Ther.* **2006**, 19, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.07.004>
- V. L. Campo; M. F. Marchiori; L. C. Rodriguez; M. Dias-Baruffi, *Glycoconjugate J.* **2016**, 33, 853–876. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9721-z>
- C.-I. Lin; E. E. Whang; D. B. Donner; X. Jiang; B. D. Price; A. M. Carothers; T. Delaine; H. Leffler; U. J. Nilsson; V. Nose; F. D. Moore Jr.; D. T. Ruan, *Mol. Cancer Res.* **2009**, 7, 1655–1652. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0274>
- V. V. Glinisky; G. Kiriakova; O. V. Gliniskii; V. V. Mossine; T. P. Mawhinney; J. R. Turk; A. B. Gliniskii; V. H. Huxley; J. E. Price; G. V. Glinisky, *Neoplasia* **2009**, 11, 901–909. <https://doi.org/10.1593/neo.09594>
- K. Bum-Erdene; I. A. Gagarinov; P. M. Collins; M. Winger; A. G. Pearson; J. C. Wilson; H. Leffer; U. J. Nilsson; I. D. Grice; H. Blanchard, *ChemBioChem.* **2013**, 14, 1331–1342. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300245>
- H. Kaltner; T. Szabó; K. Fehér; S. André; S. Balla; J. C. Manning; L. Szilágyi; H.-J. Gabius, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3158–3170. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.011>
- T. Szabó; L. Szilágyi; A. Bényei, *Carbohydr. Res.* **2019**, 473, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.01.002>
- E. M. Kosower; B. Pazhenchevsky; E. Hershkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6516–6518. <https://doi.org/10.1021/ja00488a050>
- V. V. Rostovtsev; K. G. Green; V. V. Fokin; K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- C. W. Tornøe; C. Christensen; M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- Z. Györgydeák; J. Thiem, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2006**, 60, 103–182. [https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(06\)60004-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(06)60004-8)
- E. M. Kosower; B.-S. Marcia, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5871–5884. <https://doi.org/10.1021/jo951830b>
- F. Cuevas; A. I. Oliva; M. A. Pericàs, *Synlett* **2010**, 12, 1873–1877. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258120>
- H. Jiang; L. Jia; Y. Li; S. Liu; R. Chen; L. Jin; J. Jin; C. Zheng; Q. Fan; W. Huang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2926–2929. <https://doi.org/10.1039/C8CC01267A>
- I. Goldberg; E. M. Kosower, *J. Phys. Chem.* **1982**, 86, 332–335. <https://doi.org/10.1021/j100392a011>

Syntheses of sulfur- and selenium containing glycomimetics

The glycan structures on the surface of living cells harbor enormous amounts of information by virtue of their vast variety of sequence, branching, and stereochemical patterns. Lectin proteins are participating in essential biochemical/biophysical processes such as intracellular signalling, cell-cell or cell-intracellular matrix interactions via binding to cell-surface glycans. Galectins, an important class of animal/human lectins, are responsible for a range of pathological processes such as rheumatoid arthritis, inflammations, fibrosis or cancer.

Small-medium sized molecules, known as carbohydrate mimetics or glycoconjugates, play an important role in the elucidation of the molecular mechanisms of lectin-glycan interactions. Therefore, the main objective of the investigations described in my PhD thesis was to synthesize novel glycoconjugates with the potential to inhibit toxic plant agglutinins and/or harmful animal/human lectins, in particular, galectins.

For this purpose carbohydrate derivatives characterized by the attachment of mono- or disaccharides to central aromatic or heteroaromatic cores such as benzene, naphthalene or 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-diene-2,6-dione („bimane”) were synthesized. To avoid potential decomposition of these compounds by hydrolases or other carbohydrate-processing enzymes the glycosidic oxygen was replaced by non-oxygen atoms or fragments resistant to hydrolysis such as thio-, seleno- or disulfido glycosidic linkages, or 1,2,3-triazolo rings.

The novel bivalent thio-, disulfido- and selenoglycosides attached to benzene/naphthalene cores display galactose, for blocking the plant toxin VAA, or lactose, the canonical ligand of adhesion/growth-regulatory human galectins.

Reactions of bis(bromomethyl)arenes with per-*O*-acetyl-D-glycopyranosyl thiols or -selenouronium bromides furnished bis-thioglycosides or selenoglycosides, respectively. Disulfidoglycosides were obtained similarly via reacting glycosyl precursors with bismethanethiosulfonic acid esters, see (Figures 3-4.)

The anticipated lectin inhibitory activities could indeed be confirmed by using biochemical/physical techniques such as solid-phase

assays with a surface-presented glycoprotein or flow cytometric analysis to demonstrate prevention of lectin binding to surfaces of human carcinoma cells and histochemical assays on murine organ tissue sections as models. Activity enhancements per sugar unit were detected to an extent of up to nearly 100fold relative to free cognate sugar.

The results open perspectives for extended applicability of the studied glycoclusters in testing physiologically relevant interactions of biomedically relevant lectins.

In a further study syntheses and characterization of a set of novel glycoconjugates derivatives with appended mono- and disaccharide moieties, based on the 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,6-diene-2,8-dione (bimane) heteroaromatic ring system have been described. No carbohydrate derivatives of bimanenes have been described before. Mono- and disaccharide precursors were reacted with *syn*- and *anti*-dibromobimanenes to obtain (bis)thio-, dithio- or selenoglycosides as shown in (Figure 6.) Cu(I)-catalyzed cycloaddition of glycosyl azides to a bimane diethynyl derivative furnished further bivalent glycoconjugates with sugar residues linked to the central bimane core via 1,2,3-triazole rings (Figure 10.). Crystal and molecular structures of several glycosylated and non-glycosylated bimanenes have been determined together with fluorescence data for the new compounds. Crystallographic analysis in several cases revealed nonplanarity of the bimane skeleton, i.e. the angle subtended by the mean planes of the two pyrazolone rings varying between 0-50 deg. Distances between the glycosyl units, characterized by the separation of anomeric C-atoms, are varying within an extended range from 5.9- to 14.0 Å (Figure 11.).

Potential applications with carbohydrate-binding proteins, such as lectins, or more complex biological systems are foreseen particularly in view of the fluorescent properties of these molecules.

Preliminary assays have indicated moderate inhibition activity on the growth of *Trypanosoma brucei* parasite, the causing agent of African sleeping disorder for some of our novel derivatives such as **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B and **64βc** *syn*-(CH₂S-β-ManAc₄;CH₃)B.