

Új, antibakteriális és influenzavírus-ellenes lipofil teikoplanin- és risztocetin-aglikonszármazékok szintézise

PINTÉR Gábor,^a BEREZKI Ilona,^a ÖTVÖS Réka,^a BATTÁ Gyula,^b KÉKI Sándor,^c MÁNDI Attila,^d KOMÁROMI István,^e TAKÁCS-NOVÁK Krisztina,^f SZTARICKAI Ferenc,^a RÓTH Erzsébet,^a OSTORHÁZI Eszter,^g ROZGONYI Ferenc,^g LIEVE Naesens^h és HERCZEGH Pál^{a,*}

^aDebreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^bDebreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^cDebreceni Egyetem, Alkalmazott Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^dMagyar Tudományos Akadémia Debreceni Egyetem, Szénhidrátkémiai Kutatócsoport, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^eMagyar Tudományos Akadémia Debreceni Egyetem, Haemostasis, Thrombosis és Vascularis Biológiai Kutató Csoport, Nagyerdei krt. 98., Debrecen, Magyarország

^fSemmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, Hoogyes E. u. 9., 1092 Budapest, Magyarország

^gSemmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Mária u. 41., 1085 Budapest, Magyarország

^hRega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit, B-3000-Leuven, Belgium

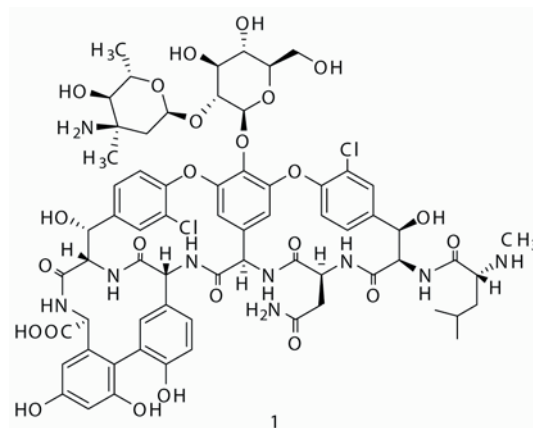
1. Bevezetés

A glikopeptid típusú antibiotikumok sorába tartozó vankomicint (1) (1. ábra), valamint a teikoplanint (2) (5. ábra) elterjedten használják más antibiotikumokkal szemben rezisztens Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések kezelésére. Az A-risztocetin (3) (4. ábra) is e szerkezeti családba tartozó antibiotikum, azonban kiváló antibakteriális aktivitása ellenére a terápiában nem használják trombocita-aggregáló tulajdonsága miatt. Az 1980-as évek második felében megjelentek a glikopeptid-rezisztens enterokokkusok és sztafilokokkusok, melyek elleni antibakteriális kemoterápia szükséges volta e vegyületcsalád intenzív kutatását indukálta az utóbbi 20 évben, számos félszintetikus származék előállítását eredményezvén.¹⁻³

E munkánk célja is hasonló származékok szintézise volt. Mivel a risztocetin vérlemezke-aggregációs képessége főként a molekula 1-ramnóz szubsztituensének jelenléte miatt jelentkezik, nemrégiben több risztocetin-aglikonszármazékot állítottunk elő négyszógsav-bisamidok kovalens kapcsolással.⁴ Az így kapott származékokról kiderült, hogy igen jó influenzavírus-ellenes hatással rendelkeznek. Folytatván a glikopeptid antibiotikum-aglikonok szisztematikus vizsgálatát,^{5,6} jelen munkánkban új típusú, lipofil aglikonszármazékok szintézisét céloztuk meg, feltételezván, hogy a szacharidmentes risztocetin-aglikonszármazékok elvesztik káros véraggregációs hatásukat, s esetleg jó antibakteriális és antivirális vegyületekhez jutunk.

A glikopeptid típusú antibiotikumok kémiai módosításával először Nagarajan és mtsai⁸ állítottak elő vankomicin *N*-alkil-származékokat, melyek hatásosnak bizonyultak vankomicin-rezisztens baktériumok ellen. Ezen úttörő jellegű munka megjelenése óta számos, lipofil szubsztituenset tartalmazó vankomicin-, eremomicin- és teikoplaninszármazékot

szintetizáltak és vizsgáltak meg. Ezen hosszas kutatás során született meg oritavancin,⁹ telavancin¹⁰ és dalbavancin¹¹ néven a klinikai bevezetés előtt álló három lipofil származék. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy e vegyületek közül csak az oritavancin rendelkezik kiváló bakteriosztatikus hatással a vanA gént hordozó, vankomicinnel és teikoplaninnal szemben egyaránt ellenálló enterococcusok ellen.



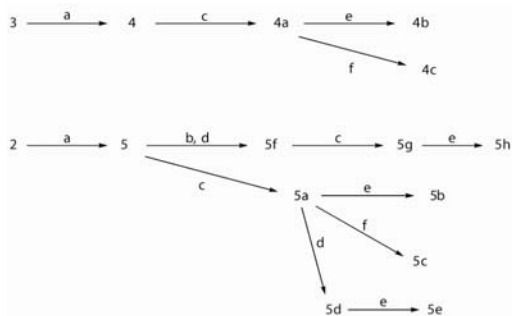
1. Ábra. A vankomicin.

2. Szerkezetmódosítások

Munkánk egyik kiindulási anyagát, az aglikorisztocetint (4) Boger és mtsai módszerével,¹² 3 vízmentes hidrogénfluoridos kezeléssel állítottuk elő. Mivel meg kívántuk vizsgálni a teikoplanin-aglikon származékainak előállítását is, a 2-t hasonló reakciókörülmények között reagáltattuk HF-dal. Meglepetésünkre kizárólagos terméként az 5 *N*-acetil-D-glükózaminil-aglikont kaptuk, még hosszas kezelés után is. E származékot korábban munkai igényes hidrolitikus és tisztítási módszerek alkalmazásával nyerték.¹³

*Tel.: 36-52-316-666; fax: 36-52-512-914; e-mail: herczegh.pal@pharm.unideb.hu

Az alkinek és szerves azidovegyületek Cu(I)-sók által katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciója széles körben elterjedt reakció két vegyület – gyakran biológiailag aktív vegyületek – egyszerű, kovalens kapcsolására.¹⁴ E regioszelektív 1,2,3-triazolképződésen alapuló ligációt hatékonysága, reakciókörülményeinek egyszerűsége és sokféle lehetséges oldószere folytán az angol nyelvű irodalomban „click” („katt”) reakció elnevezéssel illetik.

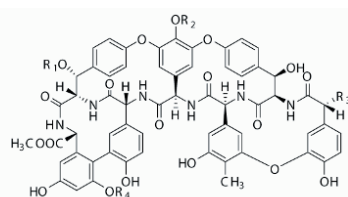


2. **Ábra.** (a) HF/anizol; (b) 90% TFA; (c) TfN₃/piridin/CuSO₄/Et₃N; (d) HCl/MeOH; (e) 6/CuI/Et₃N/DMF; (f) 7/CuI/Et₃N/DMF.

Esetünkben az azidocsoportot a **4**, illetve **5** vegyület primer amino-csoportjának diazotranszfer reakciójának¹⁵ alkalmazásával alakítottuk ki, azaz a vegyületeket piridines oldatban trifluormetánszulfonil-aziddal reagáltattuk, így nyervén a **4a**, ill. az **5a** azidovegyületeket (2. ábra). A tervezett lipofil oldallánc bevitele céljából *n*-decil-propargilétert (**6**) és 4-propargiloxibifenilt (**7**) állítottunk elő a megfelelő alkoholok propargilezésével (3. ábra). A **4a** és **5a** azidovegyületek réz(I)-jodid által katalizált cikloaddíciós reakciója a **6**, ill. **7** propargiléterekkel a **4b**, **4c**, illetve **5b**, **5c** triazolszarmazékokat eredményezték (4.-5. ábra).

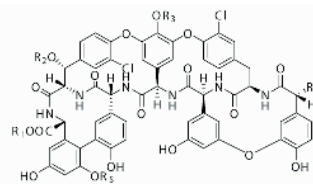


3. **Ábra.** Az *n*-decil-propargiléter és a 4-propargiloxibifenil.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3			NH ₂	
4	H	H	NH ₂	H
4a	H	H	N ₃	H
4b	H	H		H
4c	H	H		H

4. **Ábra.** A risztocetin származékai.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2	H			NH ₂	
5	H		H	NH ₂	H
5a	H		H	N ₃	H
5b	H		H		H
5c	H		H		H
5d	CH ₃		H	N ₃	H
5e	CH ₃		H		H
5f	CH ₃	H	H	NH ₂	H
5g	CH ₃	H	H	N ₃	H
5h	CH ₃	H	H		H

5. **Ábra.** A teikoplanin származékai.

A teikoplanin-származékok szerkezet-hatás közötti tanulmányozása céljából az **5** észterezésével, majd diazotranszfer reakciójával az **5d** azid-származékot nyertük, melynek „click” reakciója az **5e** lipofil oldalláncot tartalmazó pseudoagliko-vegyületet eredményezte. Az *N*-acetil-D-glükózaminnak a biológiai hatáshoz való hozzájárulásának vizsgálatára az **5f** aglikoteikoplanin-metilészterből kiindulva diazotranszfer reakcióval az **5g** azidoszármazékot állítottuk elő, melyből a szokásos módon az **5h** származékot nyertük (5. ábra). Ezek után minden új vegyületünknek megvizsgáltuk az antibakteriális és influenza-ellenes hatását.

3. Biológiai aktivitás

A risztocetin- és teikoplanin-aglikon molekulái több szerkezeti különbséget mutatnak. A teikoplaninhoz képest a risztocetin-aglikon egy alifás hidroxil-csoportot és egy aromás C-metil-csoportot tartalmaz, valamint utóbbi metil-észter, s a teikoplanin aglikonjával ellentétben nem tartalmaz klór szubsztituenseket. Ugyanakkor, az *N*-acetil-D-glükózamint tartalmazó teikoplanin ψ -aglikont is derivatizáltuk. Vegyületeink biológiai aktivitásában mutatkozó különbségek a felsorolt szerkezeti differenciáknak tulajdoníthatók.

A **4a** és **5a** azidovegyületek közepes bakteriosztatikus és baktericid hatást mutattak (1. táblázat), de inaktívnak bizonyultak rezisztens enterococcusok ellen. A **4b** és **4c** lipofil oldalláncú risztocetin-származékok nem mutattak

antibakteriális aktivitást. A hasonló oldalláncú teikoplanin ψ -aglikonszármazékok (**5b**, **5c**) ugyanakkor igen kiváló bakteriosztatikus és baktericid hatással rendelkeznek, felülmúlva mind a vankomicin, mind a teikoplanin értékeit, s különösen figyelemreméltó az említett glikopeptid antibiotikumokkal szemben ellenálló enterokokkusok ellen mutatott kitűnő aktivitásuk. Ezt még a karboxilcsoport

észterezése (**5e**) sem szüntette meg, ellenben az **5h**, *N*-acetil-D-glükózamint nem tartalmazó származék nem mutatott antibakteriális aktivitást, jelezvén a cukormolekula fontos szerepét az antibiotikumban. A **4a** risztocetin azidoaglikonszármazék influenza-ellenes hatásának bizonyult A/H1N1, illetve A/H3N2 törzs ellen, de nem hatott a B törzsre. A **4b** *n*-decilszármazék ugyanakkor mindhárom vírustörzs ellen kitűnő hatást mutatott (2. táblázat).

1. Táblázat. A risztocetin és a teikoplanin származékok antibakteriális aktivitásai.

Mikroorganizmus	MIC / MBC ($\mu\text{g/mL}$)											
	1	2	4a	4b	4c	5a	5b	5c	5d	5e	5g	5h
ATCC 6633 <i>B. subtilis</i>	1 / 4	0.5 / 8	4 / 1	> 256	> 256	64 / 32	2 / 0.25	0.5 / 0.25	8 / 8	2 / 4	2 / 4	0.5 / 0.5
ATCC 33591 MSSA	1 / 4	1 / 4	2 / 1	> 256	> 256	4 / 2	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	4 / 8	0.5 / 0.5	64 / 256	64 / 256
ATCC 29213 MRSA	2 / 4	8 / 32	2 / 2	> 256	> 256	8 / 8	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	4 / 8	1 / 1	64 / 256	128 / 256
ATCC 35984 <i>S. epidermidis</i> Biofilm-positive	2 / 4	1 / 4	16 / 8	> 256	> 256	16 / 16	0.5 / 0.25	0.5	8 / 8	1 / 1	64 / 256	256 / 256
<i>S. epidermidis</i>	2 / 4	32 / 32	16 / 16	> 256	> 256	4 / 4	0.5 / 0.5	0.5	4 / 4	1 / 1	64 / 256	16 / 64
ATCC 29212 <i>E. faecalis</i> Vanco: S Teico: S	4 / 16	4 / 16	16 / 8	> 256	> 256	32 / 32	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 256	128 / 256	32 / 128
ATCC 51299 <i>E. faecalis</i> Vanco: R Teico: S VanB +	16 / 16	16 / 64	128 / 64	> 256	> 256	64 / 32	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 128	128 / 256	64 / 256
15376 ^c <i>E. faecalis</i> Vanco: R Teico: R VanA +	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 256	128 / 256	128 / 256

MIC: minimális gátló koncentráció, MBC: minimális baktericid koncentráció, ATCC: American Typed Culture Collection, MSSA: Meticillin Szenzitív *Staphylococcus aureus*, MRSA: Meticillin Rezisztens *Staphylococcus aureus*, Vanco/Teico R: Vankomicin/Teikoplanin Rezisztens, Vanco/Teico S: Vankomicin/Teikoplanin Szenzitív, vanA +: vanA gén pozitív, vanB +: vanB gén pozitív. ^aRef. 25.

2. Táblázat. A risztocetin származékainak influenzavírus-ellenes hatása.

Származék	Citotoxicitás (μM)		Antivirális EC_{50}^c (μM)					
	CC_{50}^a	Minimum citotoxikus koncentráció ^b	Influenza A/H1N1		Influenza A/H3N2		Influenza B	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
4a	>100	100	10	8.9	20	9.2	N.A.	N.A.
	53.2	100	9	8.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
4b	11.4	20	0.8	0.7	2	2.8	0.5	0.5
	8.5	4	0.1	0.1	0.2	0.5	0.2	0.2
Oszeltamivir-karboxilát	>100	>100	2.0	8.6	0.8	1.1	12	6.4
Ribavirin	>100	>100	9.0	9.7	9	6.0	9	3.6
Amantadin	>500	>500	45	35	0.8	0.4	N.A.	N.A.
Rimantadin	241	500	10	13	0.1	0.2	N.A.	N.A.

^a 50 %-os citotoxikus koncentráció: kalorimetriás formazán-alapú méréssel meghatározva.

^b Az a legkisebb koncentráció, mely a normális sejthalakok mikroszkóppal detektálható változását okozza.

^c 50 %-os effektív koncentráció: az a koncentráció, mely a vírus okozta citopátiás hatás 50%-os gátlását eredményezi.

CPE: citopatógen hatás, MTS: metiltetrazólium só.

4. Szerkezet-hatás összefüggés

Aglikopeptid típusú antibiotikumok antibakteriális hatásának célpontja a baktérium sejtfal peptidoglikánja.³ E biopolimer ismétlődő egysége egy *N*-acetil-D-glükózaminil- β (1 \rightarrow 4)-*N*-acetilmuraminsav diszacharid, melynek muraminsav része

pentapeptidet acilez. Ennek C-terminális dipeptid része a D-alanil-D-alanin szekvencia. A glikopeptid antibiotikumok ezen – az eukariótákból hiányzó – dipeptiddel képeznek komplexet hidrogén-kötéseken keresztül, megakadályozva

a peptidoglikán továbbépülését. A vankomicinre és teikoplaninra egyaránt rezisztens enterococcusok a D-Ala-D-Ala részlet helyett D-alanil-D-tejsav részletet tartalmaznak.¹⁶ Ezáltal az antibiotikum és a peptid között létesülő 5 hidrogén-kötés helyett csak négy alakulhat ki. Mindez a komplexképződés erősségének ezredrésztére való csökkenését, a baktérium ellenállóképességének hasonló arányban való megnövekedését jelenti.

Lipofil antibiotikum-származékok, mint az oritavancin, képesek a rezisztencia leküzdésére. Feltételezték, hogy e származékok molekulái vizes oldatban dimerizálnak, s ezzel megkönnyítik a D-Ala-D-Lac molekuláris részlethez kötődést.¹⁷ Ha az antibiotikumokból kovalens dimereket,^{18,19} trimereket,²⁰ sőt metatézis-polimerizációval multivalens polimert képeztek,²¹ ezek aktivitása a rezisztens baktériumok ellen jelentősen megjavult. E hatás lehetséges magyarázata az, hogy multivalens ligandumok és receptorok kölcsönhatásának átlagos szabadenergia-változása gyakran nagyobb, mint a monomerek közötti kölcsönhatás mértéke, azaz szinergizmus lép fel a megsokszorozott molekulafajták között.

A lipofil oldalláncot tartalmazó aglikonszármazékaink esetében, vizes oldatban feltételezhetjük azok aggregációját amfifil sajátságuk alapján. Megvizsgáltuk az **5c** lipofil teikoplanin- ψ -aglikonszármazékunk ilyen viselkedését, mivel hasonló, jó antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikumok micellaképződését mindeztáig nem vizsgálták, és ezért hatásmechanizmusuk magyarázatára sem ígyekeztek azt felhasználni.

Az **5c** nátrium-sójának vizes oldatának dinamikus fényszórásfotometriai vizsgálata kb. 10 nm átmérőjű aggregátumok jelenlétéről tanúskodott, monomodális eloszlásban. NMR(DOSY) vizsgálatokat is folytattunk hasonló célból, DSS-t ($m = 196$) alkalmazva belső referenciaként. Ily módon 350 \pm 60 kDa méretű aggregátumok jelenlétét detektáltuk. A két fizikai módszerrel kapott eredmények összevetése céljából a móltérfogatra irányuló számításokat végeztünk Gaussian 03²² és MOPAC 2007²³ programcsomagok segítségével a molekuladinamikai számítások²⁴ eredményeképpen kapott legalacsonyabb energiájú sztereoszférákra. Így 1,0 dm³/mol számított móltérfogatot kaptunk. Felhasználva ezt az értéket, valamint a fényszórásfotometriai mérésből kapott 10 nm aggregátum-átmérőt, egy aggregátumra 240 molekulaszám adódott, melynek számított móltömege 390 kDa. Ez az érték jó egyezést mutatott a DOSY mérések 350 \pm 60 kDa-os eredményével.

4.1. Összefoglalás

Megállapíthatjuk tehát, hogy a teikoplanin- ψ -pseudoaglikon 1,2,3-triazolgyűrűs csatlakoztatással történő, lipofil oldalláncú szerkezetmódosítása igen jó antibakteriális hatású származékokat eredményez. E hatásjavulást az antibiotikumszármazékok aggregációjával, s az így kialakuló multivalens ligandumoknak a bakteriális sejtfal peptidoglikánjának ismétlődő egységével történő kölcsönhatásával magyarázhatjuk. Megjegyzendő, hogy a karboxilcsoport észterezése nem változtatta meg az antibakteriális aktivitást, míg az *N*-acetyl-D-

glükózamin szubsztituens eltávolítása inaktív származékot eredményezett. Figyelemre méltó ugyanakkor az *n*-decil-triazolil risztocetin-aglikon influenza-ellenes aktivitása.

Ez a folyóiratcikk a 26-os angol nyelvű közlemény alapján készült.

További vizsgálatokat fogunk folytatni még nagyobb lipofilitású oldalláncokat tartalmazó glikopeptid típusú antibiotikumok szintézise céljából.

5. Köszönetnyilvánítás

Ezt a kutatást egyrészt az OTKA támogatta a 79126, T-46186, OTKA-NKTH CK 77515 és NK 68578 számú pályázatokkal, másrészt a TÁMOP 4.2.1/B09/1/KONV-2010-0007 számú projektum támogatásában is részesült. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. Mindeztért a szerzők köszönetüket fejezik ki.

Hivatkozások

1. Malabarba, A.; Nicas, T. I.; Thompson, R. S. *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69-137.
2. Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
3. Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425-448.
4. Naesens, L.; Vanderlinden, E.; Röth, E.; Jekő, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Panneconque, C.; Illyés, E.; Batta, G.; Herczegh, P.; Sztaricskai, F. *Antiviral Res.* **2009**, *82*, 89-94.
5. Sztaricskai, F.; Batta, G.; Herczegh, P.; Balázs, A.; Jekő, J.; Röth, E.; Szabó, P. T.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 564-582.
6. Sztaricskai, F.; Pintér, G.; Röth, E.; Herczegh, P.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 529-533.
7. Pintér, G.; Batta, Gy.; Kéki, S.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Takács-Novák, K.; Sztaricskai, F.; Röth, E.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52* (19), 6053-6061.
8. Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L.; Felty-Duckworth, A. M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 63-72.
9. Cooper, R. D.; 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. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 575-581.
10. Judice, J. K.; Pace, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4165-4168.
11. a) Malabarba, A.; Ciabatti, R. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1759-1773.
b) Van Bambeke, F. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 471-478.
12. Wanner, J.; Tang, D.; McComas, C. C.; Crowley, B. M.; Jiang, W.; Moss, J.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1169-1173.
13. Malabarba, A.; Strazzolini, P.; Depaoli, A.; Landi, M.; Berti, M.; Cavalleri, B. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 988-999.
14. a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

15. a) Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.L.; Martinlomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2073-2077. b) Yan, R. B.; Yang, F.; Wu, Y.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993-8995.
16. Walsh, C. T.; Fisher, S. L.; Park, I. S.; Prahalad, M.; Wu, Z. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21-28.
17. Sharman, G. J.; Try, A. C.; Dancer, R. J.; Cho, Y. R.; Staroske, T.; Bardsley, B.; Maguire, A. J.; Cooper, M. A.; O'Brien, D. P.; Williams, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12041-12047.
18. Sundram, U. N.; Griffin, J. H.; Nicas, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107-13108.
19. Nicolaou, K. C.; Hughes, R.; Cho, S. Y.; Winssinger, H.; Labischinski, H.; Endermann, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3824-3843.
20. Rao, J.; Lahiri, J.; Weis, R. M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2698-2710.
21. Arimoto, H.; Nishimura, K.; Kinumi, T.; Hayakawa, I.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1361-1362.
22. Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudín, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
23. MOPAC 2007, Stewart Computational Chemistry (SCC), Paddington Circle Colorado Springs, CO 80921, USA.
24. a) Prowse, W. G., Kline, A. D., Skelton, M. A., Loncharich, R. J. *Biochemistry* **1995**, *34*, 9632-9644. (RCSB PDB ID #: 1gac).
b) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157-1174.
c) Case, D. A.; Cheatham, T.; Darden, T.; Gohlke, H.; Luo, R.; Merz, K. M. Jr.; Onufriev, A.; Simmerling, C.; Wang, B.; Woods, R. *J. Computat. Chem.* **2005**, *26*, 1668-1688.
25. Ghidán, Á.; Jeney, Cs.; Maródi, L. Cs.; Csiszár, K.; Rozgonyi, F. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *46*, 325-327
26. Pintér, G.; Batta, Gy.; Kéki, S.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Takács-Novák, K.; Sztaricskai, F.; Róth, E.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Lieve, N.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6053-6061.

Synthesis of New, Lipophilic Teicoplanin and Ristocetin Aglycon Derivatives possessing Antibacterial and Anti-Infuenza Activity

Semisynthetic, lipophilic ristocetin and teicoplanin derivatives were prepared starting from ristocetin aglycon and teicoplanin ψ -aglycon (*N*-acetyl-D-glucosaminyl aglycoteicoplanin). The terminal amino functions of the aglycons were converted into azido form by triflic azide. Copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction with lipophilic alkynes resulted in the title compounds. Structural modifications of the teicoplanin ψ -aglycon with lipophilic side-chains linked through a 1,2,3-triazole ring result in derivatives possessing excellent antibacterial activity. Two of the teicoplanin derivatives showed very good MIC and MBC values against

various Gram-positive bacteria, including vanA enterococci. This improvement in the antibacterial effect can be explained by the aggregation of the antibiotic derivatives and the interaction between the multivalent, aggregated ligands and the repeating unit of the bacterial cell-wall peptidoglycan. The aggregation was studied using dynamic light scattering measurements and NMR (DOSY). It is to be mentioned that esterification of the carboxyl group does not modify the antibacterial activity, but removal of the *N*-acetyl-D-glucosamine moiety results in inactive derivatives. Whereas, the *n*-decyl-triazolyl derivative of the ristocetin aglycon possess a remarkable anti-influenza virus effect.