



**A GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ ÚJ GLÜKÓZANALÓG  
INHIBÍTORAINAK ELŐÁLLÍTÁSA**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Felföldi Nóra**

Témavezető: Dr. Somsák László

DEBRECENI EGYETEM  
Természettudományi Doktori Tanács  
Kémia Doktori Iskola  
Debrecen, 2009.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar Kémia Doktori Iskolája *Szénhidráttartalmú természetes és szintetikus anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata* c. (K/5) alprogramja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2009. szeptember 8.

Felföldi Nóra

Tanúsítom, hogy Felföldi Nóra doktorjelölt 2004-2007 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidráttartalmú természetes anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata* c. (K/5) alprogramjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2009. szeptember 8.

Dr. Somsák László

Köszönöm Dr. Antus Sándor professzornak és Dr. Patonay Tamás tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat a Szerves Kémiai Tanszéken lehetővé tették.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Somsák László egyetemi tanárnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és mindenben segítette.

Köszönöm barátaimnak, labor- és munkatársaimnak - Hadady Zsuzsának, Telepó Katalinnak, Czece Laurának, Juhász Zsuzsának, Vágvölgyiné Tóth Mariettának, Czifrák Katalinnak, Kenéz Ágnesnek, Szentirmay Évának, Makó Attilának, Nagy Zoltánnak - a munkám során nyújtott szakmai segítségét és baráti szeretetét.

Köszönöm Kövér Katalinnak, Batta Gyulának és Gulyás Gergelynek az NMR mérésekben nyújtott segítségét és baráti támogatását.

Köszönöm Kóder Lászlóné vegyésztechnikusként a laboratóriumi munkában nyújtott segítségét.

Köszönöm családomnak az örök bizalmat, az állandó biztatást és támogatást.

## Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	4
2.1. Glükóz a szervezetben	4
2.2. Glikogén foszforiláz enzimek	4
2.3. Glikogén foszforiláz inhibitorok	8
2.3.1. A katalitikus helyhez kötődő inhibitorok	8
2.3.1.1. Glükózanalóg inhibitorok	8
2.3.1.2. Iminocukor származékok	17
2.3.2. Egyéb kötőhelyekhez kapcsolódó inhibitorok	19
2.4. Szintetikus előzmények	22
2.4.1. Glikopiranozil-karbamidok előállítása	22
2.4.2. Glikopiranozil-amidok előállítása	27
2.4.3. Glükopiranozil-szulfamidok előállítása	29
3. Saját vizsgálatok	30
3.1. Célkitűzés	30
3.2. Glükopiranozil-karbamid származékok előállítása	31
3.2.1. Az acilcsoport változtatása – <i>N</i> -acil- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállítása	32
3.2.2. A lánchossz változtatása – <i>N</i> -aril- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok és -biuret előállítása	40
3.2.3. Az acil-karbamid lánc elemeinek változtatása	44
3.2.3.1. Az acil-karbamid lánc-elemek sorrendjének megfordítása	44
3.2.3.2. Glükopiranozil-szulfamidok előállítása	46
3.3. A szénhidrátgyűrű konfigurációjának változtatása	50
3.6. Szubsztituált glükopiranozil-hidantoin származékok előállítása	52
4. Szerkezet-hatás összefüggések	62
4.1. Az <i>N</i> -2-naftoil- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid módosításával előállított molekulák hatása	62

4.1.1. Az acilcsoport változtatásának hatása	62
4.1.2. A lánchossz változtatásának hatása	64
4.1.3. A láncelemek változtatásának hatása	64
4.2. A szénhidrátgyűrű konfiguráció-változtatásának hatása	66
4.3. Szubsztituált glükopiranozilidén-spiro-hidantoin származékok hatása	67
5. Kísérleti rész	68
5.1. <i>N</i> -szubsztituált- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítása	71
5.1.1. Peracetilezett <i>N</i> - $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítása	71
5.1.2. Peracetilezett <i>N</i> -aril- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-karbodiimid és – karbamidok előállítása	73
5.1.3. <i>N</i> -aril- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállítása	75
5.1.4. Peracetilezett <i>N</i> -acil- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítása	77
5.1.5. <i>N</i> -acil- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítása	85
5.2. Biuret származékok előállítása	90
5.3. Glükopiranozilkarbonil-karbamid származékok előállítása	93
5.4. <i>N</i> -szubsztituált- <i>N'</i> - $\beta$ -D-glükopiranozil-szulfamidok előállítása	94
5.5. <i>N</i> -acil- $\beta$ -D-galakto- és xilopiranozil-aminok előállítása	97
5.6. Szubsztituált glükopiranozil-hidantoin származékok előállítása	98
6. Összefoglalás	104
7. Summary	107
8. Irodalomjegyzék	110

## 1. Bevezetés

A glükóz fontos energiaforrásként szolgál az élő sejtek számára. Enzimek és hormonok összehangolt működése által szabályozott ellentétes irányú metabolikus folyamatok biztosítják, hogy a glükóz koncentrációja a vérben 4-5 mM legyen, ami az egészséges szervezet normális vércukorszintjének felel meg. Amennyiben zavar lép fel ezen enzimek vagy hormonok működésében, illetve termelődésében, akkor a szervezet vércukorszintje megváltozik – általában kórosan megemelkedik – és cukorbetegség (*diabetes mellitus*) alakul ki.

Az inzulin a glükóz-transzportban részt vevő hormon, mely elősegíti a sejtek glükózfelvételét, valamint a glükóz metabolizmusát a vázizomzatban és a zsírszövetekben. Amikor a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek  $\beta$ -sejtjei nem termelnek inzulint, akkor I. típusú vagy inzulinfüggő cukorbetegség (IDDM – *insulin dependent diabetes mellitus*) kialakulásáról beszélünk. A II. típusú vagy nem inzulinfüggő cukorbetegség (NIDDM – *non-insulin dependent diabetes mellitus*) esetén a szervezet termel inzulint, de nem megfelelő mennyiségben, illetve a termelt inzulin csak késve, vagy egyáltalán nem fejti ki hatását. Inzulin hiányában, vagy annak rendellenes működése esetén a szövetek nem képesek glükózt felvenni, emiatt viszonylag rövid idő alatt különböző tünetek jelentkeznek (izomgyengeség, testsúlyvesztés, stb.). Ezen túl igen komoly veszélyt jelentenek a betegség során kialakuló hosszú távú szövődmények, elsősorban a szív- és érrendszeri, idegrendszeri, látószervi károsodások, valamint veseműködési zavarok, melyek akár a betegségben szenvedők halálához is vezethetnek.

A XX. század végére világszerte drámai mértékben megnövekedett a diabetezzel diagnosztizált betegek száma, emiatt korunk egyik legsúlyosabb betegségének tekinthetjük. Felmérések alapján a cukorbetegség az ezredfordulón a nyugati társadalmak népességének mintegy 6 %-át érintette,<sup>1</sup> és becslések szerint a megbetegedések számában további növekedés várható, így a cukorbetegségben szenvedők száma 2010-re világszinten akár a 220 millió főt is meghaladhatja.<sup>2</sup> Emellett azt is megfigyelték, hogy az elmúlt két évtizedben megváltozott az I. és II.

típusú megbetegedések aránya: míg a kilencvenes évek elején az esetek mintegy 75 %-ában diagnosztizáltak a II. típusú diabetest,<sup>3</sup> addig napjainkra ez az arány 90-95 %-ra növekedett.<sup>2</sup> Ennek oka valószínűleg az, hogy – bár mindkét típusú betegséget genetikai eredetűnek vélik – kialakulásukban egyéb, például környezeti, immunológiai tényezők is szerepet játszhatnak. Mindehhez hozzájárulnak az életmóddal kapcsolatos, úgynevezett 'civilizációs' problémák, így például a rendszeres fizikai igénybevétel hiánya, az ülő munkavégzés, a nagyfokú túltápláltság és az elhízás is.

A betegség közvetlen kiváltó okait, kialakulásának pontos biokémiai hátterét nem ismerjük. Mivel minden tünete és szövődménye a kórosan magas vércukorszintre vezethető vissza, kezelése a normálist megközelítő, állandó vércukorszint biztosítását jelenti. A kezelés jelenleg tehát tüneti szinten lehetséges, változó sikerrel. Az I. típusú betegség esetében inzulinterápiát alkalmaznak. A II. típusú betegséget diétával, rendszeres testmozgással és a vércukorszintet csökkentő hatású gyógyszerekkel kezelik. A vércukorszint csökkentő szereknek (szulfonilkarbamidok, biguanidin-származékok, tiazolidin-dionok, akarbóz) azonban számos káros mellékhatása van, és akár kóros vércukorszint esést (*hypoglycemia*) is okozhatnak.<sup>4-8</sup>

Emiatt új terápiás módszerek kifejlesztésére van szükség. Jelenleg inzulin-elválasztást segítő szerek, inzulin érzékenyítők, a máj glükóztermelését (HGP - *hepatic glucose production*) gátló szerek, kombinációs terápiák és speciális táplálkozásterápia alkalmazása, illetve vizsgálata van folyamatban.<sup>1,6,8-16</sup> Feltételezések szerint a vércukorszint szabályozható a glükózanyagcsereben részt vevő enzimek működésének befolyásolása révén,<sup>5,7</sup> melyek közül munkánk során mi a glikogenolízis kulcsfontosságú enzimének, a glikogén foszforiláznak szelektív gátlását célzó glükózanalóg molekulák szintézisét terveztük. A területen folyó kutatásokba bekapcsolódva célul tűztük ki új monoszacharid származékok előállítását, valamint a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének és a Görög Nemzeti Kutatási Alapítvány Szerves- és Gyógyszerkémiai Intézetének

(Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, The National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece) munkatársaival együttműködve, szerkezeti sajátágaik és enzimgátló hatásuk közötti összefüggések vizsgálatát.

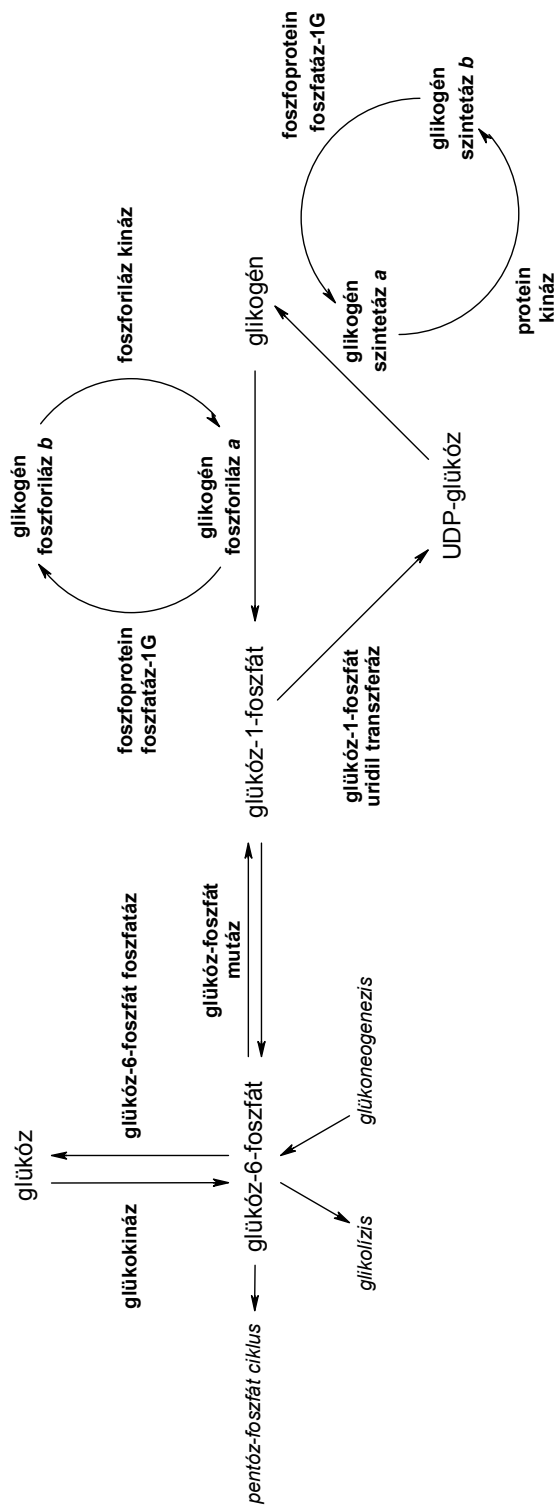
## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Glükóz a szervezetben

A szervezet a táplálék útján felvett glükóz egy részét glikogén formájában raktározza el a májban és a vázizomzatban (glikogén szintézis). Aktív izommunka, illetve stressz esetén megnő a szervezet glükózfelhasználása, és megindul a glikogénraktárak lebontása (glikogenolízis). E két ellentétes irányú folyamat, valamint a glükoneogenezis (*de novo* glükóz szintézis, mely során keletkező glükóz is bekerül a glikogén-ciklusba) egyensúlya határozza meg a máj glükóztermelését (1. ábra), és ezáltal a vér glükóz koncentrációjának szabályozásában is kulcsfontosságú szerepet töltenek be. A II. típusú cukorbetegségben szenvedők esetében azt a megfigyelést tették, hogy a post-absorptive állapotban az egészséges szervezethez képest a máj glükóztermelése jelentősen megemelkedik, ami hyperglycemiához vezethet. A máj megemelkedett glükóztermelésének visszaszorítására megoldást nyújthat, ha a glikogenolízis sebességmeghatározó lépését lassítjuk, azaz a glikogén  $\rightarrow$  glükóz-1-foszfát átalakulást katalizáló glikogén foszforiláz enzimet gátoljuk.

### 2.2. Glikogén foszforiláz enzimek

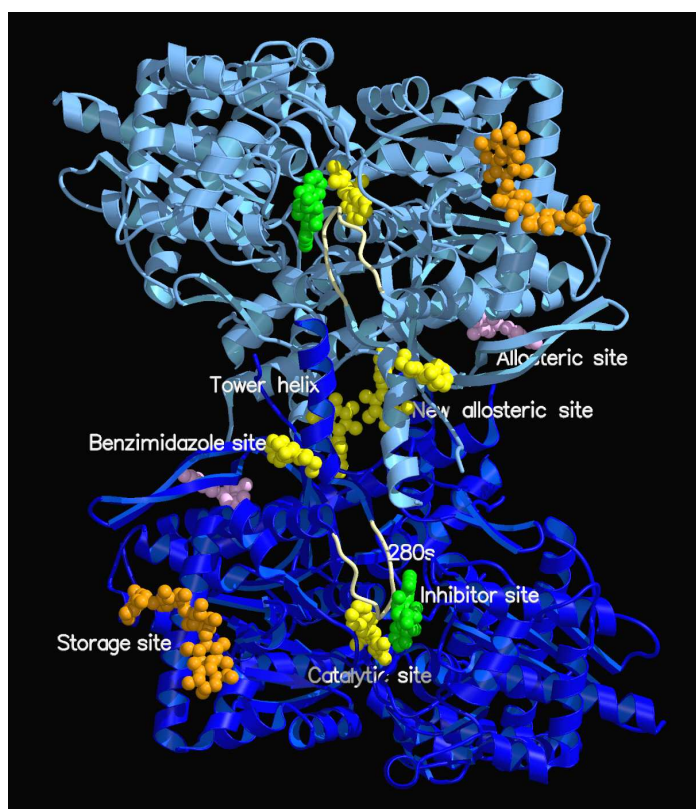
A glikogén foszforiláz (GP) enzimek a glikogén nem redukáló végén található glükózegységek közötti  $\alpha(1\rightarrow4)$  glikozidos kötés foszforolitikus hasítását katalizálják. Az emlősök szervezetében található GP enzimnek három izoenzime ismeretes, melyek az izomban, a májban és az agyban találhatóak, és ott fejtik ki hatásukat. Mindháromra jellemző, hogy aktív (foszforilált forma, *GP<sub>a</sub>*) vagy inaktív (defoszforilált forma, *GP<sub>b</sub>*) formában lehetnek jelen, melyek csak foszforilációs állapotukban különböznek, és a megfelelő enzimekkel egymásba alakíthatók. Az enzim aktiválása a Ser-14 oldallánc hidroxilcsoportjának foszforiláz kináz katalizálta foszforilálását jelenti.<sup>17</sup> Az ellentétes irányú folyamat a defoszforiláció, melyet a protein-foszfátáz-1 enzim katalizál. Az izoenzimek aktív formája  $C_2$ -szimmetriájú, homodimer szerkezetű.



**1.ábra** A glükózmétabolizmus vázlatja

Míg a máj- és izom-eredetű GP enzimet meglehetősen részletesen jellemezték, az agyban található izoenzimről jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Az izom- és máj-izoenzim teljes aminosav szekvenciája körülbelül 80 %-ban, a katalitikus hely felépítése pedig teljes egészében megegyezik,<sup>18</sup> de mindegyik egyedi szerepet tölt be a glikogén metabolizmusában. Az egyes inhibitor- és aktivátormolekulák enzimhez való kötődésének vizsgálata során az esetek többségében az ismert kristályszerkezetű, foszforilált vagy defoszforilált nyúl izom glikogén foszforilázt (RMGP $a$ , illetve RMGP $b$ ) vagy újabban rekombináns humán máj enzimet (rHLGP $a$ ) alkalmaznak.

A GP enzimben röntgenkristallográfiás vizsgálatok alapján különböző kötőhelyeket azonosítottak.<sup>19</sup>



2. ábra A glikogén foszforiláz enzim szerkezete és kötőhelyei (RMGP $b$ )

A katalitikus hely (más néven aktív centrum) a fehérjefelületről ~15 Å távolságra elhelyezkedő mély üreg, mely az enzim működéséhez elengedhetetlen piridoxál-5-foszfát kofaktor mellett található. Kompetitív inhibitorai, a glikogén, a glükóz-1-foszfát és a glükóz az enzim inaktív állapotát stabilizálják. Az allosztérikus hely (más néven AMP vagy nukleotid kötőhely) a katalitikus helytől ~30 Å távolságra helyezkedik el, a két alegység kapcsolódási felületén. Az AMP mellett ide kötődik még az ATP, a glükóz-6-foszfát és az IMP. Az inhibitor hely (más néven purin vagy nukleozid kötőhely) a katalitikus helytől ~12 Å távolságra az enzim felületén foglal helyet. A purinvázis vegyületek, mint például a koffein, valamint a flavopiridol, nukleotidok és nukleozidok kötődése egyúttal a katalitikus helyhez való hozzáférést is megakadályozza. Az új allosztérikus hely (más néven indol kötőhely) a két alegység kapcsolódásánál található üregben helyezkedik el, mely kisebb méretű molekulák, így például indol-karboxamid származékok befogadására képes, előidézve ezzel az enzim inaktív állapotának stabilizációját. A benzimidazol kötőhely a katalitikus helytől, az allosztérikus helytől, illetve az új allosztérikus helytől is egyaránt ~31-32 Å távolságra helyezkedik el az enzim felszínén.<sup>20</sup>

A kristályos szerkezetű glikogén foszforiláz röntgenkristallográfiás vizsgálata azt mutatta, hogy az inaktív állapotból aktív állapotba való átalakulás során az enzim negyedleges szerkezete megváltozik, mert az alegységek egymáshoz képest elfordulnak.<sup>19</sup> Inaktív állapotban a katalitikus helyet az enzimfehérje 282-286-os aminosav egységei által alkotott úgynevezett 280-as hurok elzárja a felszíntől. A konformációs változások eredményeként azonban a 280-as hurok rendezetlenné válik, ezáltal utat nyitva a katalitikus hely irányába. Létrejön a foszfát felismerő hely, és lehetővé válik a szubsztrát (glikogén) katalitikus helyhez való kötődése. A glikogén foszforiláz enzim katalitikus helyéhez kötődő kompetitív inhibitorok a katalitikus hely közelében elhelyezkedő speciális,  $\beta$ -csatornának nevezett üregbe is illeszkednek (lásd 2.3.1.1 fejezet),<sup>19</sup> és a

280-as hurok pozícióját stabilizálva rögzítik az enzim inaktív konformációját, ezáltal csökkentik az aktív forma jelenlétét.

## 2.3. Glikogén foszforiláz inhibitorok

### 2.3.1. A katalitikus helyhez kötődő inhibitorok

#### 2.3.1.1. Glükózanalóg inhibitorok

A D-glükóz fiziológias kompetitív inhibitora a glikogén foszforiláz enzimnek (3. ábra). A katalitikus helyhez kötődve rögzíti a 280-as hurok helyzetét, ezáltal stabilizálja az enzim inaktív állapotát és egyben megakadályozza más szubsztrát molekulák hozzáférését a katalitikus helyhez.

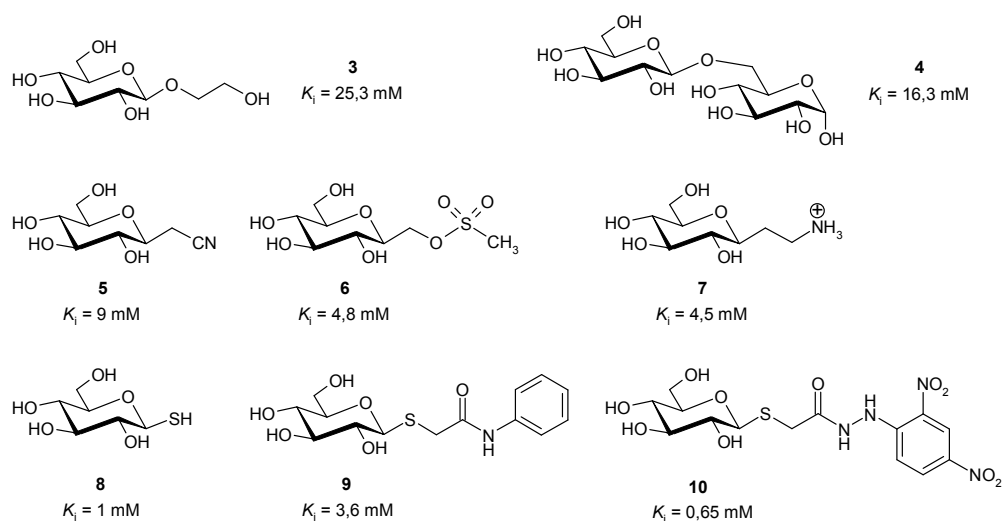


3. ábra Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -D-glükóz gátlóhatása RMGPb enzimre

A glikogén foszforiláz enzim  $\alpha$ -D-glükózzal alkotott komplexének röntgenkristallográfiás vizsgálata lehetőséget nyújtott a katalitikus hely felderítésére. Az eredmények azt mutatják, hogy az  $\alpha$ -1-OH csoport egy vízmolekulán keresztül létesít hidrogénkötést az enzim Asp283 oldalláncával, a 2-OH csoport pedig közvetlen hidrogénkötéssel kapcsolódik az Asn284 oldallánchoz, azaz a molekula hidroxilcsoportjai és az enzim aktív centrumát alkotó polipeptid lánc aminosav egységei között kialakuló hidrogénkötések fontos szerepet játszanak a kötődésben.<sup>21,22</sup> Emellett azt is kimutatták, hogy a katalitikus hely közvetlen közelében a szénhidrát gyűrű  $\beta$ -anomer szubsztituensének irányában egy üres zseb található, amit  $\beta$ -zsebnek vagy  $\beta$ -csatornának neveznek,  $\alpha$ -irányban pedig egy kisebb, vízmolekulákat tartalmazó üreg helyezkedik el.<sup>17</sup> A  $\beta$ -D-glükóz esetén mérhető kisebb gátlás azzal magyarázható, hogy az  $\alpha$ -D-glükózhoz képest a molekula eggyel kevesebb hidrogénkötés kialakítására képes,<sup>3</sup> amire ugyancsak a

röntgenkristallográfiás vizsgálatok mutatták rá. A  $\beta$ -csatorna felfedezése felvetette annak lehetőségét, hogy olyan, a C-1 atomon változatosan szubsztituált glükóz származékokat állítsanak elő, amelyek ebbe a poláris és apoláris csoportokkal egyaránt körülvevő üres zsebbe feltételezhetően szorosabban tudnak illeszkedni, ezáltal további kötések alakulhatnak ki az enzim és a szubsztrát között, és így hatékonyabb gátlás érhető el.

Elsőként *O*-glikozidok szintézisét valósították meg (4. ábra). A 2-hidroxietyl- $\beta$ -D-glükopiranozid (**3**) részlegesen kitölti a  $\beta$ -csatornát és az Asp339 aminosav oldallánccal hidrogénkötést alakít ki, viszont gyengébb gátlást mutat, mint az  $\alpha$ -D-glükóz, amit a flexibilis  $\beta$ -szubsztituens megkötődése során bekövetkező entrópia veszteségnek tulajdonítanak.<sup>3</sup> A merev szerkezetű aglikont tartalmazó **5** cianometil származék hatékonyabb gátlást mutatott, mint a **3** molekula, még annak ellenére is, hogy a molekulában csak egy hidrogénkötés kialakítására képes atom van jelen.

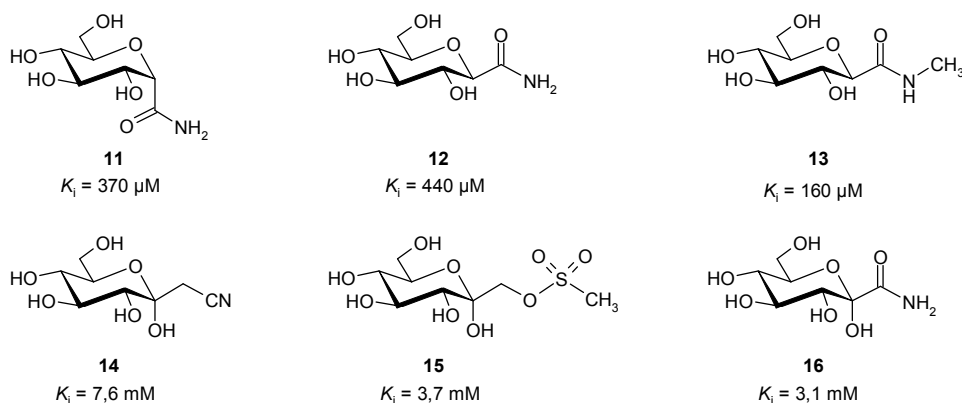


**4. ábra** Korai glükózanalóg inhibitorok és gátlási állandóik

A **6**  $\beta$ -mezilát esetén már a  $\beta$ -D-glükózénál kisebb gátlási állandó mérhető, ugyanis a mezilátcsoport van der Waals kölcsönhatásokban vesz részt és két hidrogénkötést

létesít az Asn284 és Asp339 oldalláncokkal. A **7** származék esetén az ionos kölcsönhatások kialakulásának lehetőségét vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy az aglikon nitrogénatomja és az Asp339 aminosav oldallánc karboxilcsoportja között sóhid alakult ki, ami kedvezően hatott a gátlási sajátságokra. Nagyméretű és könnyen polarizálható kénatomot tartalmazó *S*-glikozidokat is előállítottak, melyek közül az 1-dezoxi-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranoz (**8**) mind az  $\alpha$ -, mind a  $\beta$ -D-glükóznál jobb inhibítornak bizonyult.<sup>23</sup> A röntgenkristallográfiás mérések azt mutatták, hogy a tiols csoport és az Asn284, valamint His377 aminosav oldalláncok között van der Waals kölcsönhatás jön létre. További *S*-glikozidok szintézise viszont már nem vezetett jobb eredményre, ugyanis az egy nagyságrenddel kisebb gátlási állandóval rendelkező **10** hidrazid már nem a katalitikus helyhez, hanem az aromás csoportján keresztül az inhibitor kötőhelyhez kapcsolódik.

A C-1 atomon  $\alpha$ - és  $\beta$ -helyzetben a hidrogénkötés kialakítására képes atomok számának növelése céljából anhidro-heptonsav származékokat állítottak elő (5. ábra), melyek közül a 2,6-anhidro-heptonamidok (**11**, **12**) az  $\alpha$ -D-glükóznál is jobb gátlóhatást mutattak.<sup>23,24</sup>

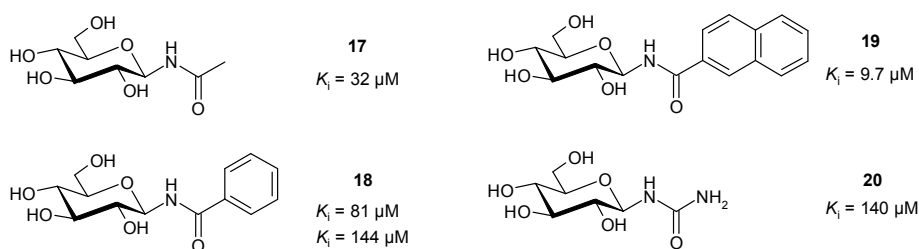


**5. ábra** A leghatékonyabb GP inhibitor anhidro-heptonamidok és ulopiranoz származékok

A **11**  $\alpha$ -heptonamid CO és NH csoportjaival vízmolekulákon keresztül létesít hidrogénkötéseket a Glu88, Gly134, Gly135 és Asp283 aminosav oldalláncokkal,

míg a **12**  $\beta$ -heptonamid és a polipeptid lánc His377 és Asn284 oldalláncai között közvetlen hidrogénkötések jönnek létre. A **13** metil-amid származék egy vízmolekula kiszorításával az enzim apoláros csoportjaival is képes van der Waals kölcsönhatás kialakítására, ami még hatékonyabb gátlást eredményez. Az anomer centrumon  $\alpha$ - és  $\beta$ -szubsztituens egyaránt tartalmazó ulopiranoz származékok (**14**, **15**) igen gyenge inhibitorai a glikogén foszforiláz enzimnek. A **16** származék esetén még a hidrogénkötés kialakítására képes karboxamidcsoport jelenléte ellenére is magas gátlási állandó mérhető.

Az *O*-, *C*-, *S*-glikozidok mellett *N*-glikozidok szintézisét is megvalósították (6. ábra). Az *N*-acil-glükopiranozil-amin származékok NH csoportja erős hidrogénkötést létesít az enzim His377 aminosav főláncbeli CO csoportjával, emellett az amid oldallánc atomjai van der Waals kölcsönhatásokban is részt vesznek, ezáltal igen hatékony inhibitorai a glikogén foszforiláz enzimnek.

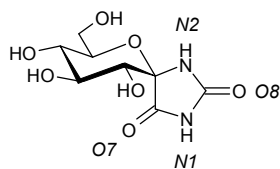


**6. ábra** *N*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-amidok és az *N*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid gátlási állandói

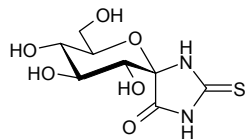
Az *N*-acetyl-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-amin esetén (**17**) a glükóz gátlási állandójához viszonyítva két nagyságrenddel kisebb érték mérhető,<sup>25-27</sup> és az aromás végcsoportot tartalmazó amid származékok (**18**, **19**) is hasonló eredményt szolgáltatnak.<sup>28</sup> A mért értékek alapján viszont az aromás csoport mérete és helyzete nem elhanyagolható fontosságú a gátlóhatás kialakulása szempontjából. A metilcsoport aminocsoporttal történő helyettesítése (**20**) a gátlás romlásához vezet.

A heptonamidok, illetve az *N*-acil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-aminok esetén tapasztalt jó gátlóhatás a C-1 atomon hidantoin-gyűrűt tartalmazó származékok

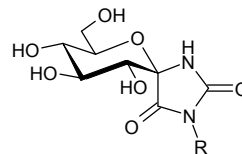
szintézisének lehetőségét vetette fel (7. ábra). Az enzim-szubsztrát komplex röntgenkristallográfiás vizsgálata azt mutatta, hogy a hidantoin az enzim aktív helyéhez kötődik, és nitrogénatomja a His377 karbonilcsoportjával hidrogénkötést létesít, ami a **17** amid esetén is megtalálható. Emellett a karbonilcsoportok oxigénjei vízmolekulákon keresztül alakítanak ki hidrogénkötéseket az Asp339 és Asp283 oldalláncokkal. A hidantoin-gyűrű merevsége miatt az enzimhez való kötődés csak kis konformációsenergia-változást eredményez, ami a gátlás szempontjából szintén kedvező, emiatt a **21** glükopiranozilidén-spiro-hidantoin is kiemelkedően jó inhibítora a glikogén foszforiláz enzimnek.<sup>27,29</sup> A **22** tiohidantoin csaknem azonos nagyságú gátlási állandóval rendelkezik, mely körülbelül ötszázad része a glükózénak.<sup>27,30</sup> A két molekula szerkezete egyetlen atomban különbözik, ami az enzimhez való kötődés szempontjából nem jelent lényegi változást. A hidantoin-gyűrű helyettesítése nem vezetett jobb gátlóhatású molekulához, e vegyületek közül a legjobb eredményt a **24** *N*-hidroxi származék esetén mérték. A **27** epimer spiro-hidantoin is gyengébb kötődést mutat, ami feltehetően a hidrogénkötések kialakítására alkalmas csoportok nem megfelelő helyzetének tulajdonítható.<sup>31,32</sup> A **28** glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazin a **21** hidantoinhoz képest kevésbé merev szerkezetű, ami a kötődés során entrópia veszteséget eredményez, ezért a molekula gyengébb gátlóhatást mutat.<sup>33</sup> A **29** xilopiranozilidén-spiro-hidantoin<sup>34</sup> és **30** tio származéka<sup>27</sup>, valamint a **31** és **32** glükofuranóz származékok gyakorlatilag nem gátolják a glikogén foszforiláz enzimet,<sup>35</sup> annak ellenére sem, hogy ezekben a molekulákban is jelen van a hidantoin-gyűrű. Ez is azt mutatja, hogy a katalitikus hely glükóz specifikus, azaz a szénhidrátgyűrű hidroxil-metilcsoportja és az enzim aminosav oldalláncai között kialakuló hidrogénkötéseknek fontos szerepe van a kötődésben.<sup>21,22</sup> A hidantoin-gyűrű szerkezeti elemeit nyílt láncú formában tartalmazó **33** molekula hatékony gátlószere a glikogén foszforiláz enzimnek,<sup>36</sup> ami az *N*-acil-glükopiranozil-amin és az  $\alpha$ -karboxamidcsoportok kötődésben betöltött szerepének jelentőségére utal.



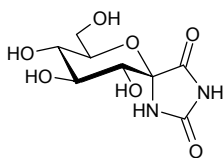
**21**  
 $K_i = 3.1 \mu\text{M}$   
 $K_i = 4.2 \mu\text{M}$



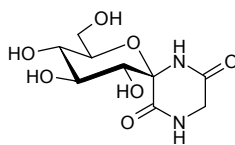
**22**  
 $K_i = 5.1 \mu\text{M}$



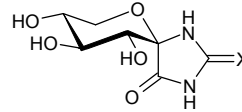
**23** R = CH<sub>3</sub>  $K_i = 1,2 \text{ mM}$   
**24** R = OH  $K_i = 39 \mu\text{M}$   
**25** R = NH<sub>2</sub>  $K_i = 146 \mu\text{M}$   
**26** R = NHCOCH<sub>3</sub>  $K_i = 550 \mu\text{M}$



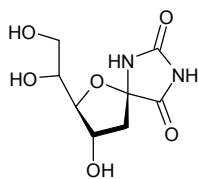
**27**  
 $K_i = 105 \mu\text{M}$   
 $K_i = 320 \mu\text{M}$



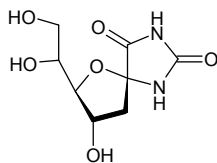
**28**  
 $K_i = 59.7 \mu\text{M}$



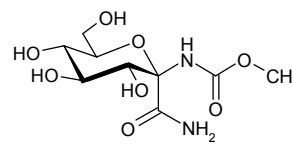
**29** X = O  $K_i > 11,5 \text{ mM}$   
**30** X = S  $K_i > 10 \text{ mM}$



**31**  
 $K_i = 8,2 \text{ mM}$



**32**  
 $K_i = 220 \text{ mM}$



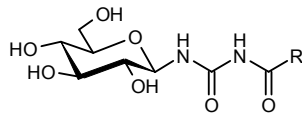




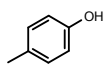

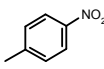
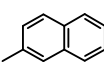
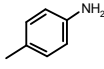
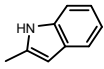
**33**  
 $K_i = 15 \mu\text{M}$

## 7. ábra Glikopiranozilidén-spiro-hidantoinok

Annak ellenére, hogy a  $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**20**) nem mutat erős gátlást, acil származékai között (1. táblázat) található az egyik leghatékonyabb ismert glikogén foszforiláz enzim inhibitor, az *N*-2-naftoil-*N'*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid (**42**)<sup>28,37-39</sup>. Ezek a származékok a spiro-hidantoinok nyílt láncú analógjainak is tekinthetők. Az eredmények azt mutatják, hogy az alifás szubsztituenshez (**34**) képest a hidrofób jellegű aromás oldalláncokat tartalmazó acil-karbamid származékok (**35-45**) alacsonyabb gátlási állandóval rendelkeznek. Az aromás gyűrű para helyzetű szubsztituenseinek (**36-39**) változtatása nem eredményezett további javulást, gyakorlatilag a szubsztituens jellegétől függetlenül

azonos nagyságrendű gátlás mérhető. A **40** meta-klór származék esetén a gátlóhatás jelentősen romlott. Az aromás gyűrű méretének megfelelő orientációban történő növelése (**42**) különösen kedvező. Az aromás gyűrű heterociklussal való helyettesítése (**43**) ugyancsak nem eredményezett javulást a gátlási állandóban.

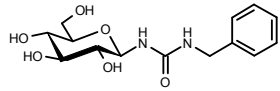
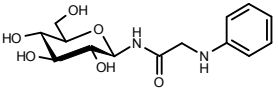
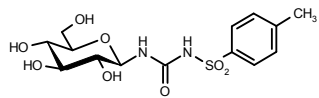
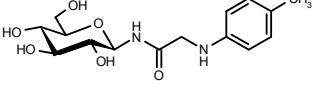
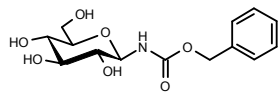
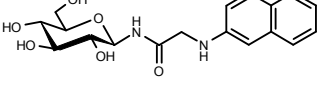
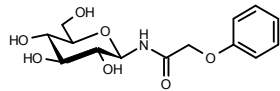
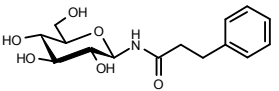
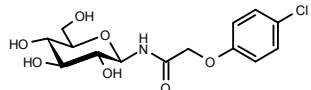
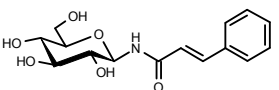
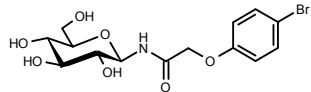
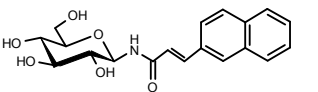
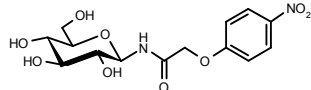
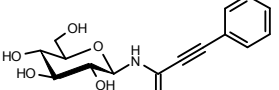
**1. táblázat** *N*-acil-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamidok

					
	<b>R</b>	<b>K<sub>i</sub></b> [μM]		<b>R</b>	<b>K<sub>i</sub></b> [μM]
<b>34</b>		305	<b>39</b>		4.4
<b>35</b>		4.6	<b>40</b>		113
<b>36</b>		6.3	<b>41</b>		15
<b>37</b>		3.3	<b>42</b>		0.35
<b>38</b>		6.0	<b>43</b>		4.0

Hadady Zsuzsa és munkatársai vizsgálatokat végeztek arra vonatkozóan, hogy milyen hatással van a gátlási sajátságokra, ha az aromás rész és az anomer centrum közötti négyatomos távolságot megtartva az acil-karbamid lánc elemeit más atommal vagy atomcsoporttal helyettesítik (2. táblázat).<sup>40</sup> A mért inhibíciós hatás alapján azt mondhatjuk, hogy az anomer centrumtól számított második karbonilcsoportnak metilén- (**44**), illetve szulfonilcsoportra (**45**) történő cseréje nagymértékben rontotta a gátlást. Az anomer szénatomtól számított második

amidcsoport elemeinek különböző, változatos helyettesítései (46-57) sem vezettek az addig ismert vegyületeknél hatékonyabb glükózanalóg inhibitorokhoz.

**2. táblázat** A karbamid lánc elemeinek módosításaival képzett származékok

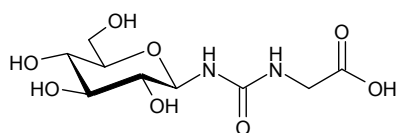
Molekula	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]	Molekula	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
44 	760	51 	70
45 	6200*	52 	200*
46 	350	53 	142
47 	34	54 	85
48 	7.8	55 	18
49 	37	56 	3.5
50 	100*	57 	61

\* IC<sub>50</sub> értékek

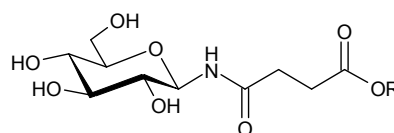
Az NH, illetve a CO csoport hiányában valószínűleg az enzim aminosav oldalláncaival bizonyos hidrogénkötések nem alakulhatnak ki, ami a kötődés gyengüléséhez vezet. Az előállított vegyületek között a legjobb eredményt a **56**

molekula szolgáltatta, amelyben a merev szerkezetű amidcsoportot az ahhoz hasonlóan kevésbé flexibilis szén-szén kettőskötés helyettesíti.

A katalitikus hely mellett elhelyezkedő  $\beta$ -csatorna egyaránt tartalmaz poláris és apoláris csoportokat. Feltételezhető, hogy a hatékony gátlás egyik feltétele, hogy a szénhidrátgyűrű  $\beta$ -anomer irányában elhelyezkedő szubsztituensei a katalitikus hely közvetlen közelében elhelyezkedő  $\beta$ -csatornába jól illeszkedjenek. Kutatócsoportunkban vizsgálták, hogy hogyan befolyásolja a gátlást, ha a  $\beta$ -anomer helyzetébe nagyméretű apoláris hidrofób csoportok helyett vagy mellett kisebb méretű poláris hidrofíl csoportokat beépítenek, megtartva az aktív helyhez való kötődéshez szükséges NHCO szerkezeti elemet (8. ábra).<sup>41</sup>

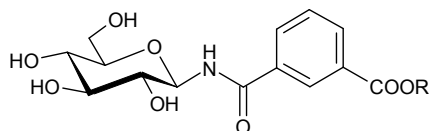


**58**  $IC_{50} = 122 \mu M$



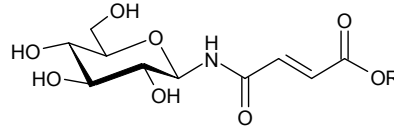
**59** R = H  $K_i = 20 \mu M$

**60** R = Me  $K_i = 170 \mu M$



**61** R = H  $IC_{50} = 4 \text{ mM}$

**62** R = Me  $K_i = 580 \mu M$



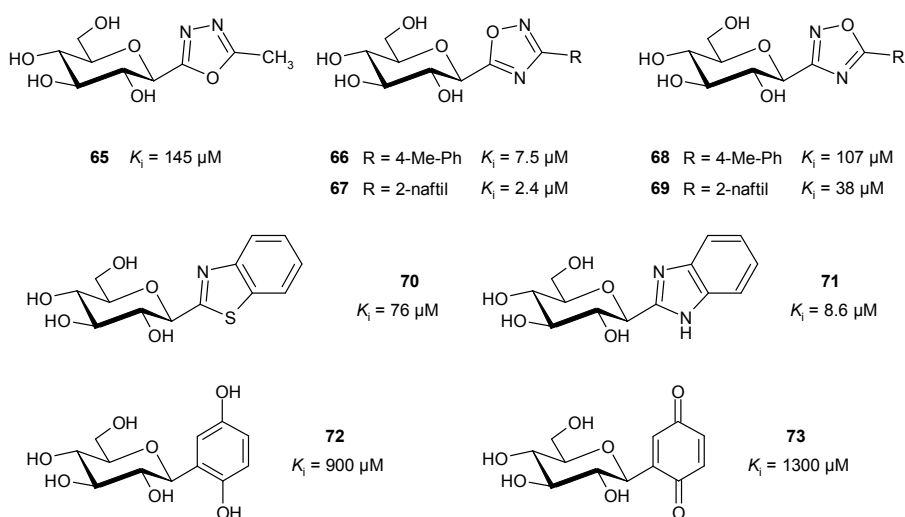
**63** R = H nem gátol

**64** R = Me  $IC_{50} = 1 \text{ mM}$

### 8. ábra Dikarbonsav-amid származékok

Az anomer centrumtól változó távolságban sav, illetve észter funkciót tartalmazó származékok gyengébb kötődést mutatnak, közülük a leghatékonyabb inhibitornak a **59** származék bizonyult. Érdekes megjegyezni, hogy a poláris végcsoporttal rendelkező molekulák közül a flexibilis metiléncsoportokat tartalmazó **59** molekula esetén legkisebb a gátlási állandó, szemben a 2. táblázat apoláris végcsoportú molekuláival, ahol a merev szerkezetű szén-szén kettőskötést tartalmazó **56** származék bizonyult hatékonynak.

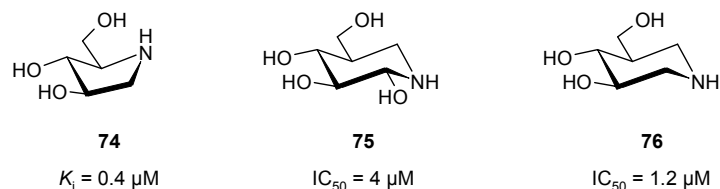
Kutatócsoportunkban<sup>20,42</sup> valamint más laboratóriumokban<sup>43,44</sup> előállítottak C-glükopiranozil származékokat is, melyek szintén hatékony gátlószereknek bizonyultak (9. ábra).<sup>20</sup> A sorozatból a nagyméretű apoláros csoportot tartalmazó **66-71** származékok bizonyultak hatékony inhibitoroknak, melyek közül kiemelkedően jó eredményt szolgáltatott a **67** 2-naftil származék, amely ugyancsak azt mutatja, hogy a glikogén foszforiláz enzim gátlása szempontjából a 2-naftilcsoport jelenléte igen kedvező. A **71** benzimidazol esetén azt a megfigyelést tették, hogy ez a molekula az aktív hely mellett az indol kötőhelyhez és az úgynevezett benzimidazol kötőhelyhez is kapcsolódott<sup>20</sup>. A **72** és **73** származékok viszont csak kis mértékben mutattak jobb gátlóhatást az  $\alpha$ -D-glükóznál.<sup>45</sup>



**9. ábra** C-glükózil-heterociklusok és -benzokinon származékok

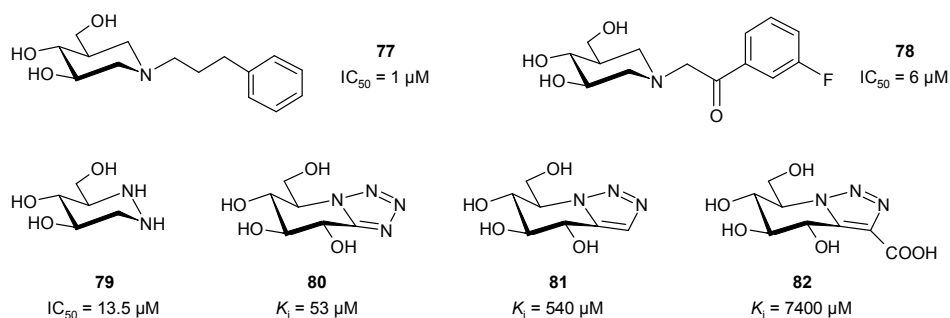
### 2.3.1.2. Iminocukor származékok

Feltételezések szerint a glikogén foszforiláz glikozil-kation jellegű átmeneti állapotban keresztül játszódik le<sup>46</sup>, ezért a glikozílium-ion mimetikumok<sup>47</sup> várhatóan gátolják a glikogén foszforiláz enzimeket. Ebből kiindulva az igen hatékony glikozidáz inhibitor iminocukrok esetében megvizsgálták azok glikogén foszforiláz inhibíciós hatását is.



**10. ábra** Iminocukrok és gátlási állandók

Az iminocukor származékok közül az öttagú 1,4-dideoxi-1,4-imino-D-arabinitol<sup>48,49</sup> (DAB, **74**) bizonyult a leghatékonyabb gátlószernek, de a hattagú noeuromycin<sup>50</sup> (**75**) és az izofagomin<sup>19,51</sup> (**76**) is jó gátlóhatást mutatott (10. ábra). Ezeknek a molekuláknak a szerkezete nagymértékben hasonlít a glükózéhoz és az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiás vizsgálata is azt mutatta, hogy a glükózhoz hasonlóan az aktív helyhez kötődnek.



**11. ábra** *N*-szubsztituált izofagomin származékok és iminocukor anellált heterociklusok

Az izofagomin **77** és **78** *N*-szubsztituált származékai az izofagominnal azonos nagyságrendű gátlási állandóval jellemezhetők (11. ábra). Az azafagomin<sup>52</sup> (**79**), valamint az iminocukor-anellált heterociklusos származékok közül a nojiritetrazol (**80**) egy nagyságrenddel gyengébb gátlást mutatnak.<sup>53,54</sup> Ezen molekulák további helyettesítése (**82**), illetve az azol gyűrű nitrogénatomjai számának csökkentése (**81**, **82**) a gátlási állandó jelentős mértékű romlásához vezetett.

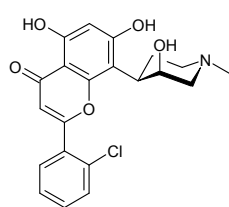
### 2.3.2. Egyéb kötőhelyekhez kapcsolódó inhibitorok

A glikogén foszforiláz enzim katalitikus helye glükózspecifikus<sup>19</sup>, de más konfigurációjú szénhidrát- vagy heterociklusos molekulák (12. ábra) is inhibitorai lehetnek az enzimnek azáltal, hogy nem az aktív centrumhoz, hanem az enzim más kötőhelyeihez kapcsolódnak.

A nukleozid-kötőhely hatékony inhibitorai például a flavopiridol (**83**)<sup>55</sup> és a flavin-mononukleotid (FMN, **84**)<sup>19,56</sup>. A kötőhelyhez kapcsolódó xantin származékok közül a koffein (**85**) esetén tapasztaltak gátlóhatást.<sup>19,56</sup> A **86** indirubin-5-szulfonát<sup>57</sup> egyaránt gátolja az izom GP $\alpha$ -t és GP $\beta$ -t. Ezek a vegyületek a glükózzal szinergisztikus hatású inhibitorok.

A **87** racém vegyület (BAY R3401) kötődése során jelentős szerkezeti változáson megy át, és a metabolikus átalakulás eredményeként keletkező **88** (BAY W1807) származék *in vivo* gátolja a májban végbemenő glikogénlebontást.<sup>58-60</sup> Az enzim allosztérikus kötőhelyéhez kapcsolódik, és egyike a napjainkban ismert leghatékonyabb glikogén foszforiláz inhibitoroknak. A **89** dikarbonsav-származék nemcsak igen jó gátlószer, de *in vitro* enzimkinetikai vizsgálatok szerint körülbelül tízszeres szelektivitást mutat a máj enzimre nézve az izom enzimmel szemben.<sup>61</sup> A **90-92** acil-karbamid funkciót tartalmazó származékok igen hatékony inhibitorai az enzimnek: a **90** 5 mg/kg dózisban gátolja a glükagon stimulált vércukorszint emelkedést.<sup>62</sup>

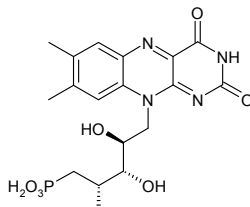
A glikogén foszforiláz enzim új allosztérikus kötőhelyét a nyúl izom GP $\beta$  izoenzim különböző klórindol-származékokkal képzett komplexeinek röntgenkristallográfiás vizsgálata során fedezték fel.<sup>63</sup> Ezek a vegyületek elősegítik a glikogén foszforiláz *a* forma defoszforilációját és stabilizálják az enzim inaktív konformációját. A glükózzal szinergisztikus hatású inhibitorok. Ennélfogva fontos fiziológias sajátáguk, hogy inhibitor-potenciáljuk kis glükózkoncentráció esetén alacsony, így - amennyiben klinikai alkalmazásukra sor kerül - csökkenthetik a hipoglikémia kialakulásának esélyét.



**83**

$IC_{50} = 15.5 \mu M$  (RMGP)

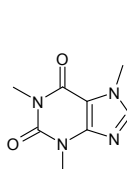
nukleozid-kötőhely



**84**

$K_i = 10 \mu M$  (RMGP)

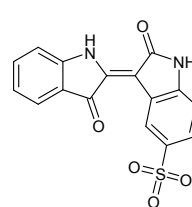
nukleozid-kötőhely



**85**

$K_i = 100-200 \mu M$  (RMGP)

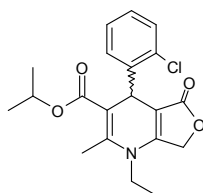
nukleozid-kötőhely



**86**

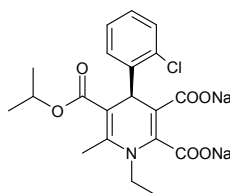
$K_i = 13.8 \mu M$  (RMGP<sub>b</sub>)

$K_i = 57.8 \mu M$  (RMGP<sub>a</sub>)  
nukleozid-kötőhely



**87**

('prodrug')

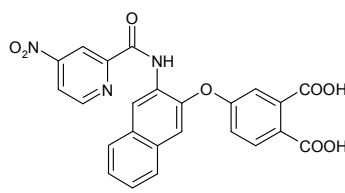


**88**

$K_i = 0.0016 \mu M$  (RMGP<sub>b</sub>)

$K_i = 0.0108 \mu M$  (RMGP<sub>a</sub>)

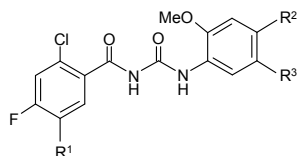
AMP-kötőhely



**89**

$IC_{50} = 0.001 \mu M$  (HLGP)

AMP-kötőhely



**90**  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = OH$

$IC_{50} = 23 \text{ nM}$

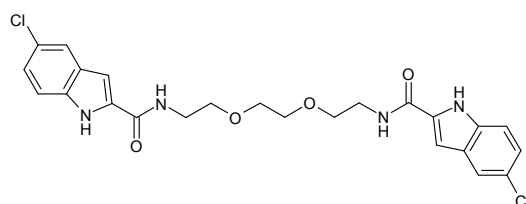
**91**  $R^1 = F, R^2 = COOH, R^3 = OH$

$IC_{50} = 50 \text{ nM}$

**92**  $R^1 = F, R^2 = H, R^3 = NHCONHMe$

$IC_{50} = 53 \text{ nM}$

AMP-kötőhely



**93**

$IC_{50} = 0.006 \mu M$  (rHLGP<sub>a</sub>)

új allosztérikus hely

**12. ábra** A glikogén foszforiláz enzim egyes kötőhelyeinek leghatékonyabb inhibitorai

A **93** klórindol-származék kiemelkedően nagy aktivitású inhibitor.<sup>64</sup> A vegyület különleges sajátága, hogy két 5-klórindol-2-karboxamid egységet tartalmaz, így a

többi glikogén foszforiláz inhibitorral ellentétben, egy enzim molekulához csak egyetlen inhibitor molekula kapcsolódik.

A glikogén foszforiláz enzim glikogén-kötőhelyéhez az oligoszacharid típusú molekulák közül például az – egyébként  $\alpha$ -glikozidáz inhibitoraként ismert, és orális hipoglikémiás szerként alkalmazott – akarbóz<sup>65</sup> ( $K_i = 26$  mM, RMGP*a*), valamint az  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -ciklodextrin<sup>66</sup> ( $\alpha$ :  $K_i = 47.1$  mM,  $\beta$ :  $K_i = 14.1$  mM,  $\gamma$ :  $K_i = 7.4$  mM; RMGP*b*) kapcsolódnak.

A glikogén foszforiláz enzim aktív helyéhez kötődő glükózanalóg inhibitorok közül néhány származék esetén megfigyelték, hogy más kötőhelyekkel is kölcsönhatásba léptek. A **35** benzoil-karbamid kötődését a katalitikus hely mellett az új allostérikus helyen is kimutatták.<sup>67</sup> A **71** benzimidazol esetén azt tapasztalták, hogy az új allostérikus helyhez és az úgynevezett benzimidazol helyhez is képes kötődni, melyet valójában ezen származék kapcsán fedeztek fel.<sup>20</sup>

## 2.4. Szintetikus előzmények

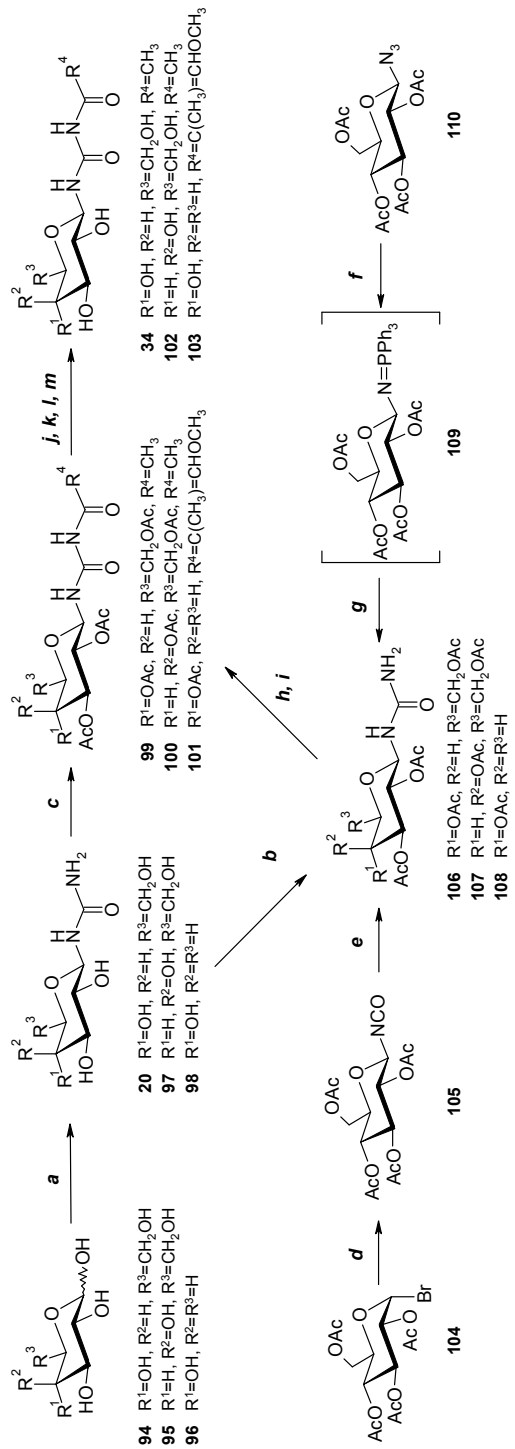
### 2.4.1. Glikopiranozil-karbamidok előállítás

Glikopiranozil-karbamidok előállítására számos eljárás ismert az irodalomban. Schoorl a D-glükóz (**94**) és karbamid közötti savkatalizált kondenzációs reakcióban (13. ábra, **a** reakciót) nyerte gyenge hozammal az *N*-β-D-glükopiranozil-karbamidot (**20**).<sup>68</sup> A kitermelésben később sikerült javulást elérni, de a terméket minden esetben átkristályosítással, illetve oszlopkromatográfiás módszerrel kellett tisztítani a karbamid és az *N,N'*-bisz-glükopiranozil-karbamid szennyezők jelenléte miatt.<sup>69</sup> A **20** karbamidot Helferich és Kosche ecetsav-anhidriddel reagáltatva vízmentes piridinben (**b** reakciót) a **106** molekulát kapta,<sup>70</sup> míg cink-klorid jelenlétében (**c** reakciót) közvetlenül a **99** karbamid keletkezett. Analóg módon állítható elő az *N*-β-D-galaktopiranozil-, illetve az *N*-β-D-xilopiranozil-karbamid (**97**, **98**), illetve azok acilezett származékai (**107**, **108**, **110**).<sup>71,72</sup>

Fischer a **104** peracetilezett glükopiranozil-bromidból ezüst-cianáttal (**d** reakciót) képezte a megfelelő izocianátot (**105**), majd azt vizes ammónia oldattal reagáltatva (**e** reakciót) kapta a **106** karbamidot.<sup>73</sup>

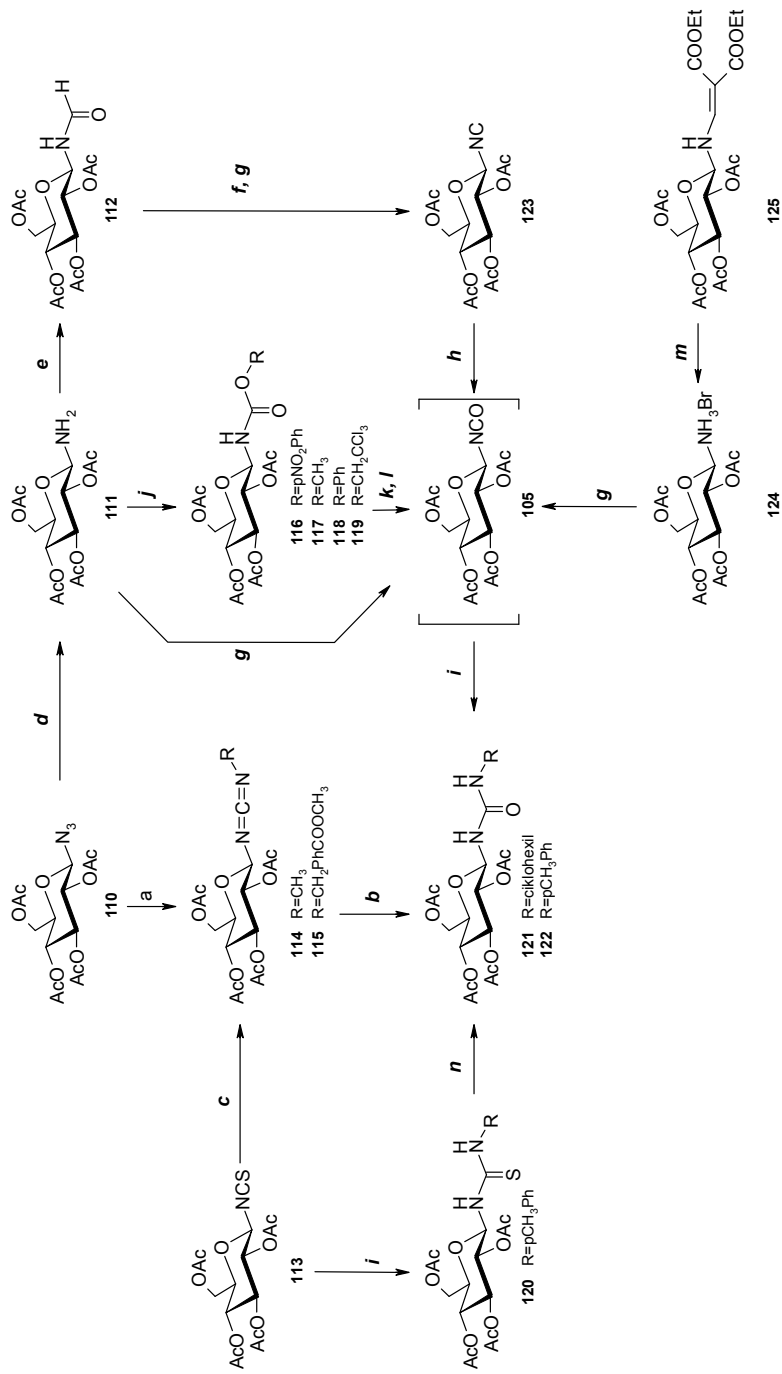
Pintér a **110** peracetilezett glükopiranozil-azidból kiindulva (**f** reakciót) Staudinger reakcióban a **109** foszfinimin köztiterméken keresztül ammónia és szén-dioxid gáz bevezetésével (**g** reakciót) állította elő a **106** karbamidot.<sup>74</sup> A **106-108** karbamidok acilezése savkloridok alkalmazásával (**h,i** reakcióutak) is elvégezhető.<sup>75</sup> Az acetil védőcsoportok eltávolítását savas vagy lúgos közegben (**j, k, l, m** reakcióutak) végezték.

Fernández és munkatársai a **110** azidból kiindulva trifenil-foszfin és metil-izotiocianát reagens alkalmazásával a megfelelő foszfinimin köztiterméken keresztül Staudinger reakcióban (14. ábra, **a** reakciót) a **114** karbodiimidet állították elő, de tisztítás során melléktermékként a savas hidrolízis következtében (**b** reakciót) a megfelelő karbamid is mindig megjelent.<sup>76</sup>



**a:**  $H_2NCONH_2, H_2O, H^+$  **b:**  $Ac_2O$ , absz. piridin **c:**  $Ac_2O, ZnCl_2$  **d:**  $AgOCN$  **e:**  $NH_3, H_2O$  **f:**  $PPH_3$ , absz. THF **g:**  $NH_3, CO_2$ , absz. THF  
**h:**  $R^4COCl$ , absz. piridin, absz.  $CHCl_3$  **i:**  $R^4COCl, ZnCl_2$ , absz.  $CHCl_3$  **j:**  $NaOMe$ , absz.  $MeOH$  **k:**  $KHSO_4$ , absz.  $MeOH$  **l:**  $MeOH$  **m:**  $NH_3, MeOH$

**13. ábra** *N*-acil-*N'*-(β-*D*-glikopiranozil)-karbamidok szintézismódszerei



**a:** PPh<sub>3</sub>, R-NCS **b:** CF<sub>3</sub>COOH, aceton / víz **c:** PPh<sub>3</sub>, R-N<sub>3</sub>, toluol **d:** H<sub>2</sub> / Raney-Ni **e:** AcOCHO **f:** PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C **g:** (Cl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>CO, NaHCO<sub>3</sub>-víz / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
**h:** piridin-N-oxid, I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN **i:** R-NH<sub>2</sub> **j:** ROCOCl, piridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **k:** *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **l:** MeSiCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 75 °C **m:** Br<sub>2</sub>, vizes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **n:** HgO

**14. ábra** N-szubsztituált-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamidok szintézismódszerei

A **115** karbodiimid köztitermék előállítása ezzel analóg módon a **113** izotiocianátból kiindulva trifetil-foszfín és azid reagens alkalmazásával (*c* reakciót) is megvalósítható.<sup>77</sup>

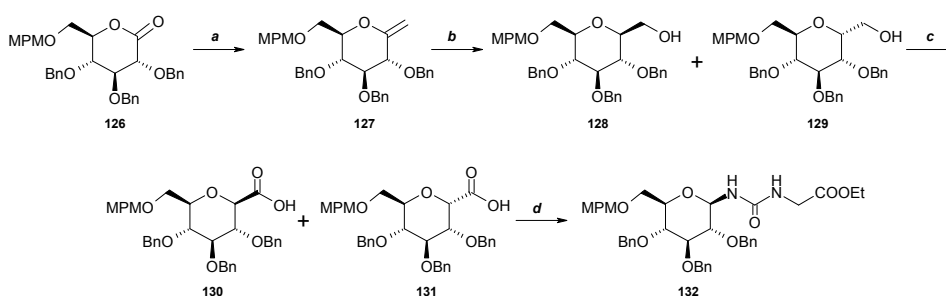
Az **110** azid redukciójával (*d* reakciót) kapott 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-amin (**111**) különböző utakon ugyancsak a megfelelő karbamid származékokká alakítható. Ichikawa és munkatársai ecetsav-hangyasav-anhidrid alkalmazásával (*e* reakciót) nyerték a **111** aminből a **112** formamidot, amit trifetil-foszfínnal (*f* reakciót)<sup>78</sup> vagy trifoszgénnel (*g* reakciót)<sup>79</sup> a **123** izocianiddá dehidratálták. A **123** izocianidot jód katalizátor jelenlétében piridin-*N*-oxiddal oxidálva (*h* reakciót) kapták a **105** izocianátot, melyet különböző aminokkal reagáltattak (*i* reakciót) a megfelelő karbamid származékok előállítása céljából. A reakció nagy előnye a Fischer-féle módszerrel szemben, hogy nem szükséges izolálni az izocianát köztiterméket és sztereoselektíven az α és β konfigurációjú karbamidok egyaránt előállíthatók.

Ugyancsak Ichikawa és munkatársai a **111** amint trifoszgénnel közvetlenül (*g* reakciót),<sup>79</sup> illetve *p*-nitrofenil-klórformiát<sup>80</sup> alkalmazásával (*j* reakciót) a **116** karbamát köztiterméken keresztül, bázis katalizált eliminációval (*k* reakciót) alakították át a **105** izocianáttá. A metil-, valamint fenil-klórformiát hatására keletkező **117** és **118** karbamátok viszont még bázikus közegben is stabilisnak bizonyultak, ezért ezekben az esetekben metil-triklór-szilán reagenst alkalmaztak (*l* reakciót).<sup>81</sup> A **119** karbamát átalakítását katalizátor vagy bázis hozzáadása nélkül nagy nyomáson (0,8 GPa) valósították meg.<sup>82</sup>

A **124** peracetilezett glükopiranozil-amin-hidrobromid kétfázisú reakcióelegyben trifoszgénnel reagáltatva (*g* reakciót) a **105** izocianát köztiterméken keresztül ugyancsak a megfelelő karbamid származékot (**122**) szolgáltatva. A **124** kristályos hidrobromidot Maya és munkatársai a könnyen hozzáférhető **125** aminből állították elő az enaminocsoport eltávolításával (*m* reakciót).<sup>83</sup>

López és munkatársai a **113** izotiocianátot a megfelelő aminnal reagáltatva (*i* reakciót) kapták a **120** tiokarbamid származékot, melyet higany(II)-oxiddal (*n* reakciót) a **122** karbamiddá alakították.<sup>84</sup>

$\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid származékok előállítása (15. ábra) történhet a **130** glükopiranozil-karbonsav és aminok között difenil-foszforil-azid és trietil-amin jelenlétében (*d* reakciót) lejátszódó reakciókban is.<sup>85</sup> Sawada és munkatársai a **130** karbonsavat a **126** laktonból Tebbe reagens alkalmazásával (*a* reakciót), Lewis sav katalizátor jelenlétében (*b* reakciót)<sup>86</sup> képezett **128** és **129** alkohol oxidációjával (*c* reakciót) nyerték, melyet a **131** karbonsavtól oszlopkromatográfia segítségével választottak el.

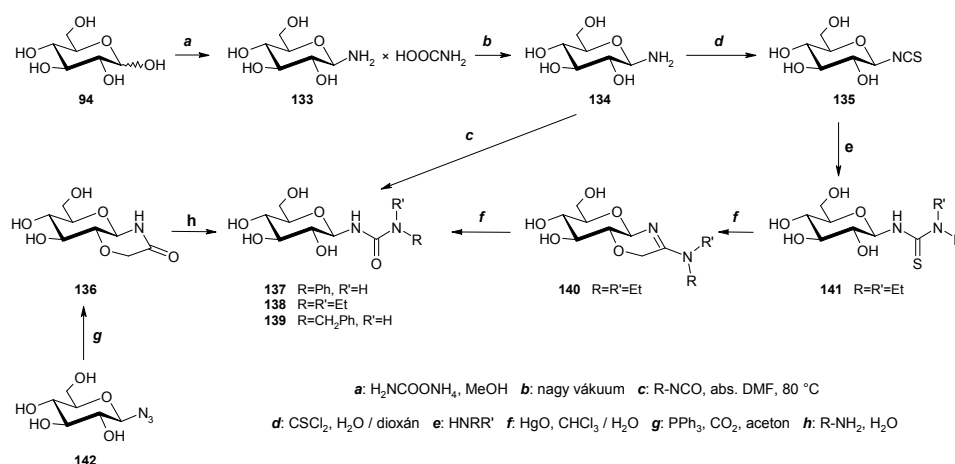


*a*:  $(C_6H_5)_2TiCH_2ClAl(CH_3)_2$ , piridin,  $-45^\circ C$  *b*:  $BH_3$ -THF,  $0^\circ C$  *c*: TEMPO, NaClO,  $NaClO_2$ ,  $CH_3CN$  *d*:  $EtOOCCH_2NH_2$ , DPPA,  $Et_3N$ , benzol

### 15. ábra Karbamidok előállítása glükopiranozil-karbonsavból

A kívánt karbamid származékok előállítására lehetőség nyílik védetlen glükóz származékokon keresztül is (16. ábra). Likhosherstov és munkatársai a **94** D-glükózt ammónium-karbamáttal (*a* reakciót) reagáltatva a **133**  $\beta$ -D-glükopiranozil-amin karbamát sóját állították elő,<sup>87</sup> melynek sójából történő felszabadítását nagy vákuum alkalmazásával (*b* reakciót) oldották meg. A **134** amin izocianáttal közvetlenül (*c* reakciót) is a megfelelő karbamid származékká alakítható.<sup>88</sup> López és munkatársai a **134** amint tiofoszfénnel (*d* reakciót) reagáltatva nyerték a **135** izotiocianátot, melyet aminnal (*e* reakciót) a **141** tiokarbamidá alakították és a **138** karbamidot a higany(II)-oxid (*f* reakciót)

hatására keletkezett **140** gyűrűs izokarbamid származék hidrolízisével kapták.<sup>89</sup> A higany(II)-oxidral végzett deszulfurálási reakció feltehetően karbodiimid köztiterméken keresztül játszódik le kloroform-víz elegyben.



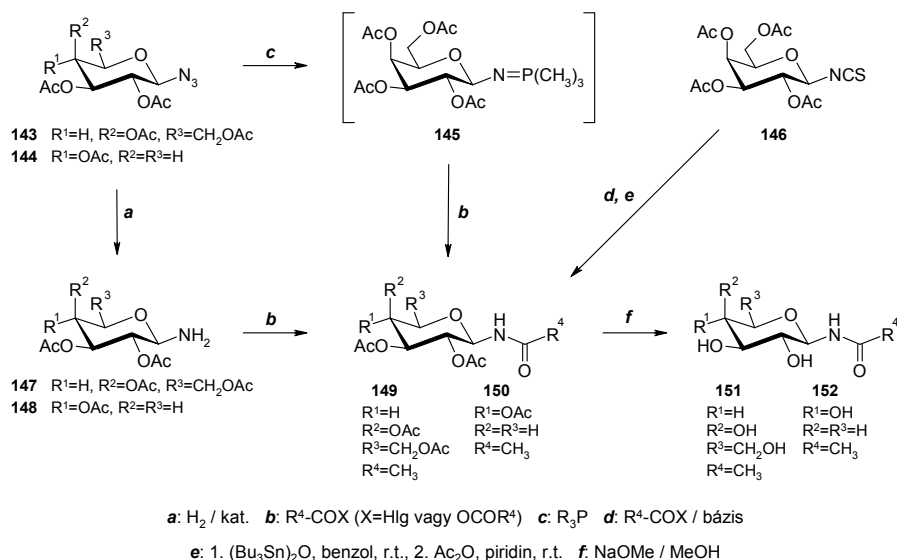
**16. ábra** *N*-szubsztituált-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása védetlen származékokon keresztül

Ichikawa és munkatársai **142** azidból kiindulva Staudinger reakcióban (**g** reakcióút) a **136** glükopiranozil-oxazolidinont állították elő, mely vizes közegben aminnal (**h** reakcióút) ugyancsak a megfelelő karbamid származékot szolgáltatva (**138**, **139**).<sup>90</sup>

#### 2.4.2. Glikopiranozil-amidok előállítása

A **143** és **144** azid redukciójával (17. ábra, **a** reakcióút) keletkező **147**, illetve **148** amin és karbonsav, vagy karbonsav származék közötti reakció (**b** reakcióút) egyszerű eljárás galakto- és xilopiranozil-amidok (**149** és **150**) előállítására. Karbonsavak esetén kapcsolószerek (DCC, HOBt, DMT-NMM / BF<sub>4</sub>) használatosak,<sup>91,92</sup> míg savanhidridek és savkloridok esetén bázis (piridin, TEA, DIPEA, NEM) alkalmazása szükséges.<sup>93,94</sup> A glikopiranozil-aminok azonban konfigurációsan instabilak: semleges, illetve savas közegben könnyen

hidrolizálnak, valamint anomerizáció léphet fel,<sup>95</sup> ami keverék keletkezéséhez vezethet.



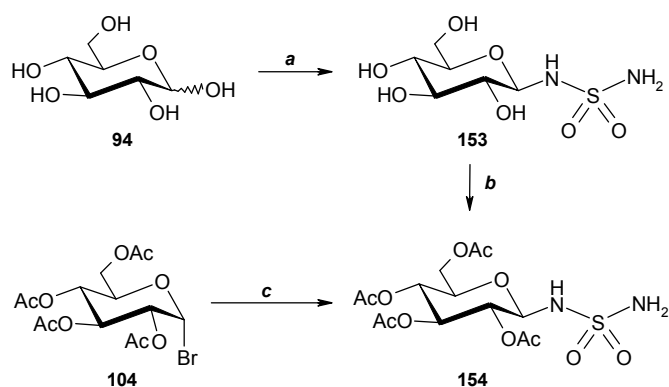
**17. ábra** Glikopiranozil-amidok előállítása

Glikopiranozil-amidok előállítása közvetlenül azidokból kiindulva Staudinger reakcióval (*c* reakciót) is megvalósítható.<sup>95</sup> A különböző trialkil- (trimetil-, trietil-, tri-*n*-butil-, trisz-dimetilamino-) és triaril-foszfínok (trifenil-) felhasználásával kialakított **145** foszinimin köztitermék<sup>96</sup> konfigurációsan és termikusan is stabilabb, mint a **147** amin, így az anomer keverék képződése elkerülhető. Azt tapasztalták, hogy szintetikus szempontból a trimetil-foszfín alkalmazása a legkedvezőbb,<sup>97</sup> mert a keletkező glikopiranozil-trimetil-foszfínimin jól oldódik apoláros oldószerekben, megfelelő reakciókészségű, és a reakció melléktermékeként megjelenő trimetil-foszfínnoxid oszlopkromatográfiai tisztítás helyett vizes extrakcióval is eltávolítható. Továbbá a metilcsoportok kis mérete és a glikopiranozil-trimetil-foszfínimin bázikus jellege miatt a reakcióhoz nem szükséges aktivált karbonsav származék, mert már enyhe körülmények között karbonsavakkal is készségeen lejátszódik a reakció.

A **146** izotiocianát reakciója karbonsavval (*d* reakciót) ugyancsak a megfelelő amidhoz vezet,<sup>98</sup> de melléktermékként *N,N'*-(bisz)-glikopiranozil-karbamid és -tiokarbamid is keletkezik. Az izotiocianát enyhe körülmények között is redukálható tributil-ón-oxid alkalmazásával (*e* reakciót), és a keletkező amin izolálása nélkül a reakcióelegyhez ecetsav-anhidridet adva a megfelelő glikopiranozil-acetamidot kapjuk.<sup>99</sup> A védőcsoportok eltávolítása Zemplén-féle módszerrel történik (*f* reakciót).

### 2.4.3. Glükopiranozil-szulfamidok előállítása

A **154** szulfamid előállítására két úton is lehetőség nyílik (18. ábra). A D-glükóz (**94**) és szulfamid közötti savkatalizált reakcióban (*a* reakciót) a **153** szulfamid keletkezik, melynek acilezésével (*b* reakciót) juthatunk el a **154** szulfamidhoz,<sup>100</sup> illetve a **104** bromidot szulfamiddal reagáltatva higany(II)-cianid katalizátor jelenlétében vízmentes nitro-metánban forralva (*c* reakciót) keletkezik a **154** szulfamid.<sup>101</sup>



**a:**  $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_2$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$    **b:**  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridin   **c:**  $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_2$ ,  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , reflux

**18. ábra** Glükopiranozil-szulfamidok előállítása

### 3. Saját vizsgálatok

#### 3.1. Célkitűzés

Munkánk során célul tűztük ki a glikogén foszforiláz enzim új glükózanalóg inhibitorainak szintézisét. Jelenlegi ismereteink szerint az *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**42**) a glikogén foszforiláz enzim egyik leghatékonyabb glükózanalóg inhibitora, ezért szintéziseink vezérszerkezeteként a **42** molekulát tekintettük. Olyan további glükopiranozil-karbamid típusú molekulák előállítását terveztük, melyekben a vezérszerkezethez képest módosítottuk:

1. a láncvégi acilcsoportot: elsősorban nagyméretű, hidrofób csoportokkal,
2. az anomer centrum és az aromás rész közötti lánc hosszát: a nagyméretű, hidrofób csoportokat három- (karbamidok), négy- (acil-karbamidok) és ötatomos (biuret) távolságra helyeztük el az anomer centrumhoz képest,
3. valamint ezen lánc elemeit: az acil-karbamid struktúra megfordítását, illetve az acil-karbamid lánc anomer centrumhoz közelebbi karbonilcsoportjának szulfonilcsoporttal történő helyettesítését (szulfamidok),

majd vizsgálni kívántuk azt, hogy ezek a változtatások hogyan befolyásolják a gátlási sajátságokat. E módosításokból kívántunk következtetni arra, hogy mennyi és milyen atomok jelenléte szükséges az erős gátlóhatás kialakulásához.

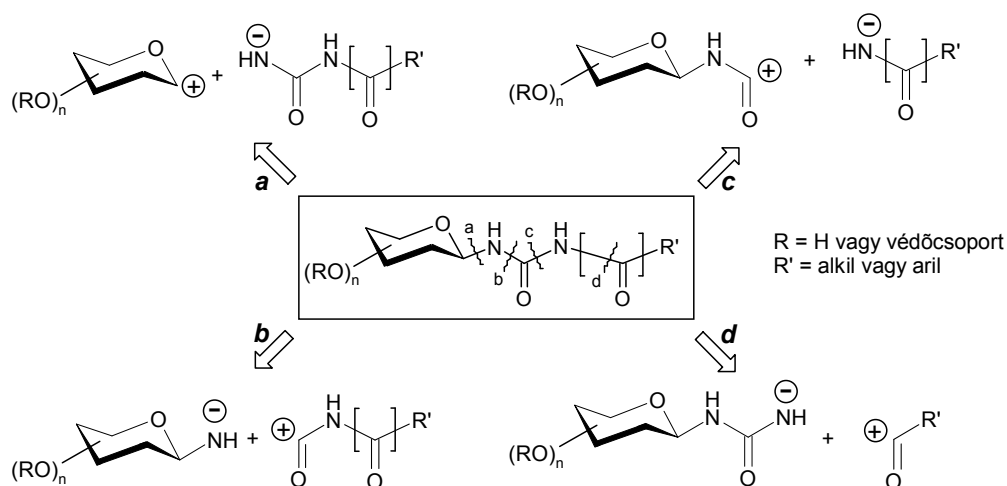
Több glükóz származék esetében megfigyelték az új allosztérikus helyhez való kötődést is. Emellett ismert, hogy a glikogén foszforiláz enzim aktív helye glükózspecifikus. Ezért az aktív helytől különböző kötőhelyek felderítése céljából glükóztól eltérő konfigurációjú monoszacharid származékok (galakto- és xilopiranozil-karbamidok, és -amidok) előállítását is terveztük.

A **42** karbamid mellett a **21** glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (2.3.1.1. fejezet, 7. ábra) is hatékony inhibitora a glikogén foszforiláz enzimnek. Kísérleteket tettünk a **21** molekula szubsztituált származékainak előállítására azt feltételezve, hogy a szubsztituensek hatására még szorosabb illeszkedés valósulhat

meg a  $\beta$ -csatornával, ezáltal kedvezőbb kölcsönhatások alakulhatnak ki és hatékonyabb gátlást érhetünk el.

### 3.2. Glükopiranozil-karbamid származékok előállítása

Célkitűzéseinknek megfelelő *N*-szubsztituált aril-, illetve acil-glikopiranozil-karbamidok szintézisének tervezésekor a 19. ábrán bemutatott reakcióutakat vettük figyelembe.



**19. ábra** Glikopiranozil karbamid származékok retroszintetikus analízise

Az **a** retroszintetikus útnak megfelelő szintetikus módszereket alkalmazták elsőként glikozil-karbamidok előállítására, szabad monoszacharidok és karbamid, illetve tiokarbamid savkatalizált reakciójában.<sup>68,69</sup> Az acil-karbamidok alacsony nukleofilitása miatt viszont az *N*-acil-glikopiranozil-karbamidok előállítását ezen az úton nem próbáltuk. Glükopiranozil-aminokat izocianátokkal, acil-izocianátokkal vagy *N*-acil-karbamátokkal (**b** módszer) reagáltatva *N*-szubsztituált-glükopiranozil-karbamid típusú molekulák állíthatók elő. Az *N*-acil-karbamátok viszont kis stabilitásúak és előállításuk is meglehetősen nehézkes,<sup>80</sup> ezért ezt a

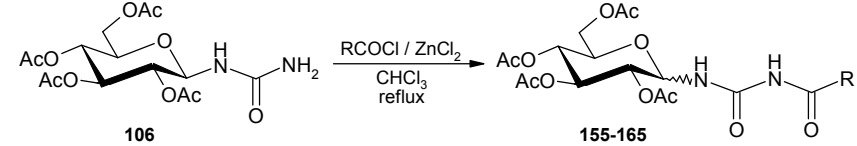


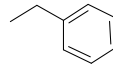
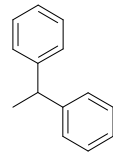
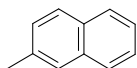
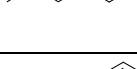
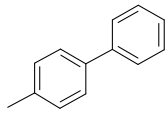
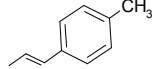
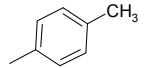
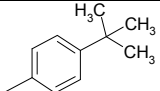
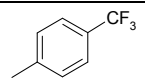
lehetőséget ugyancsak elvetettük. Glükopiranozil-izocianátok vagy glükopiranozil-karbamátok és aminok, illetve savamidok (*c* módszer) reakciójában ugyanúgy a megfelelő *N*-szubsztituált-glükopiranozil-karbamid származékok keletkezhetnek. Végül lehetőség van még a kívánt *N*-acil-glükopiranozil-karbamid előállítására glükopiranozil-karbamid acilezésével is (*d* módszer).

### **3.2.1. Az acilcsoport változtatása – *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállítása**

Szintéziseink megvalósításához elsőként a *d* módszert választottuk. A reakciókat acetil védőcsoportokat tartalmazó származékokon keresztül végeztük, melyeket a reakciósor utolsó lépésében dezacetileztünk. A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**106**) előállítását a **110** azidból kiindulva végeztük vízmentes etilacetátban a módosított Pintér-féle módszer<sup>74</sup> szerint (lásd 12. ábra). Ammónia és szén-dioxid gáz bevezetésével ammónium-karbamátot képeztünk, melyet a **110** azidból trifenil-foszfinnal képzett **109** foszfinimin köztitermékkel reagáltattunk. A **106** terméket etilacetát-hexán elegyből történő kristályosítással és az anyalúg oszlopkromatográfiás tisztításával nyertük 88 %-os hozammal. Ennek acilezését különböző savkloridok alkalmazásával valósítottuk meg, katalitikus mennyiségű cink-klorid jelenlétében, vízmentes kloroformban forralva (3. táblázat). A reakcióidő néhány óra. Reagensként minden esetben 3 ekvivalens savkloridot használtunk, melynek feleslegét vizes és nátrium-karbonátos elbontással és mosással távolítottunk el a reakció feldolgozása során. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfia segítségével követtük. A reakcióelegyek tisztítását kristályosítással és/vagy oszlopkromatográfiás elválasztással végeztük.

A **156**, **157** kivételével vékonyréteg kromatogram alapján a várt termék mellett minden esetben kis  $R_f$  különbséggel egy másik komponens megjelenését figyeltük meg. A **155** és **158** esetén e két komponens elválasztását egyik tisztítási módszerrel sem sikerült megvalósítanunk. A **165** előállítására tett kísérletek ezen az úton nem voltak eredményesek. A **159-164** feldolgozása során viszont tiszta

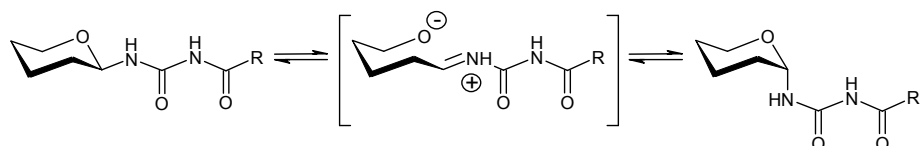
**3. táblázat** *N*-acil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása a **106** karbamidból

				
Termék	R	Reakcióidő (óra)	Hozam (%)	Izolált termék
155		3	29	$\alpha + \beta$
156		3,5	40	$\beta$
157		4	57	$\beta$
158		11	14	$\alpha + \beta$
159		24	32	$\beta$
160		1	1	$\alpha$
161		4	40	$\beta$
162		3	76	$\beta$
163		6	34	$\beta$
164		8	36	$\beta$
165		38	-	-

formában izoláltuk a várt  $\beta$ -konfigurációjú termékeket. Időközben az irodalomból ismert, laboratóriumunkban korábban szintetizált **159** 2-naftoil-karbamidot<sup>75</sup> biológiai vizsgálatok céljából nagyobb mennyiségben újraszintetizáltuk. Ebben a reakcióban is tapasztaltuk a nagy kromatográfiás hasonlóságot mutató két komponens megjelenését, melyeket tiszta formában kinyertünk és elvégeztük azok teljes szerkezet azonosítását. A MALDI-TOF vizsgálat azt mutatta, hogy mindkét molekula azonos molekulatömegű ( $[M+Na]^+ = 567.09$ ). A **160** molekula esetén a  $^1H$  NMR spektrumban a H-1 protonnak megfelelő triplettben két kicsi háromkötéses csatolási állandó volt mérhető ( $^3J_{H-1,NH} = 6.8$  Hz,  $^3J_{1,2} = 5.9$  Hz), ennek megfelelően H-2 dupla dublettet adott ( $^3J_{2,3} = 9.6$  Hz). A többi jel mind kémiai eltolódását, mind csatolási állandóit tekintve jó egyezést mutatott a **159** molekula esetén tapasztaltakkal. A **159** molekula  $^1H$  NMR spektrumában a H-1 proton - a H-2-vel együtt - nagy háromkötéses csatolási állandójú ( $^3J_{NH,H-1} = 9.2$  Hz,  $^3J_{1,2} = 9.6$  Hz,  $^3J_{2,3} = 9.6$  Hz) triplettként adott jelet. Ezek alapján arra a megállapításra jutottunk, hogy a **160** molekula anomer protonja ekvatoriális, míg a **159** molekulában axiális térállású, azaz a reakció során kapott két komponens az  $\alpha$ - (**160**), valamint a  $\beta$ -anomernek (**159**) felelt meg. Ezt a mért forgatás értékek is alátámasztották ( $[\alpha]_D - 64.4$  a **159** molekula esetén, míg a **160** molekulára  $[\alpha]_D + 16.4$ ). Ebből arra következtettünk, hogy a reakció valamelyik szakaszában anomerizáció lépett fel. Feltételezzük, hogy a **155**, **158-164** molekulák esetén is ez a jelenség volt megfigyelhető, ami magyarázatot adott arra, miért jelentett nehézséget az elválasztás, illetve indokolja az alacsony izolált hozamokat.

Hasonló jelenséget Helm és Karchesy is megfigyelt, mikor vizsgálataik során mind sav-, mind bázis katalízis hatására glikozil-karbamidok anomerizációját tapasztalták.<sup>102</sup> Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a reakcióink során bekövetkező anomerizáció annak következménye, hogy az alkalmazott Lewis sav katalizátor nemcsak a savkloridok aktiválását segítette elő, hanem a gyűrűfelnylással keletkező iminium-ion képződését is (20. ábra). A gyűrűzárástól függően ennek

megfelelően lehetőség nyílt az  $\alpha$ -anomerek megjelenésére is, azaz egyensúlyi elegy keletkezhetett.



**20. ábra** Az imínium-ion keletkezésének mechanizmusa

Mivel a **165** molekulát a **106** karbamid acilezésével (19. ábra, *d* módszer) nem tudtuk előállítani, ezért glükopiranozil-izocianát és a megfelelő amid reakciójával (*c* módszer) tettünk kísérletet annak szintézisére (4. táblázat).

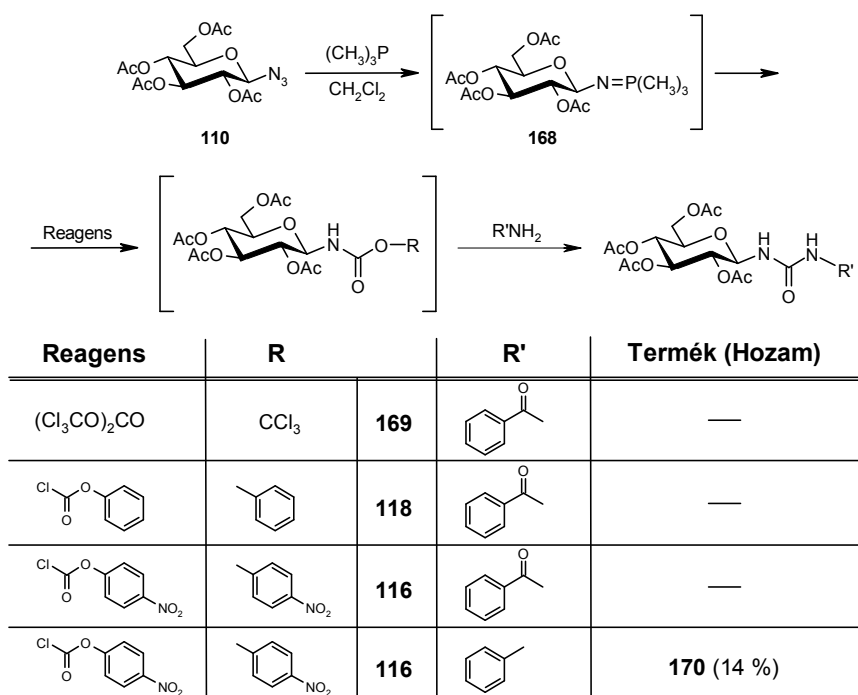
**4. táblázat** *N*-acil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása a **105** izocianátból

R	Reakcióidő (óra)	Termék	Hozam (%)	Termék	Hozam (%)
		$\alpha$		$\beta$	
	3	<b>166</b>	10	<b>164</b>	41
	4,5	<b>167</b>	9	<b>165</b>	69

A **111** amint diklórmetán–víz kétfázisú reakcióelegyben intenzív kevertetés közben 0 °C-on trifoszgénnel reagáltattuk.<sup>79</sup> Az így keletkező **105** izocianát köztiterméket nem preparáltuk ki, tisztítás nélkül adtuk hozzá a megfelelő savamidot és vízmentes toluolban forraltuk. Reagensként 3 ekvivalens savamidot alkalmaztunk. A reakcióidő néhány óra. Ezen a reakcióúton jó hozammal sikerült előállítanunk a **165** karbamidot, viszont az anomerizációt nem tudtuk elkerülni. Az

anomer elegyet oszlopkromatográfias módszerrel elválasztottuk és a **167**  $\alpha$ -anomert is izoláltuk tiszta formában. Ugyanezen a reakcióúton előállítottuk a **164** molekulát is, és rövidebb reakcióidővel, de összevethető hozammal kaptuk a várt terméket. Ebben a reakcióban is anomerizációt tapasztaltunk, és oszlopkromatográfias módszerrel elválasztva nyertük a **164**  $\beta$ - és **166**  $\alpha$ -anomert. Valószínűleg a **111** amin még az alacsony reakcióhőmérséklet ellenére is konfigurációsan annyira instabil, hogy az anomerizáció már a reakció első szakaszában bekövetkezhetett.

A **165** molekula előállítása mellett célunk volt olyan reakcióutat találni, melynek alkalmazásával az anomer elegy keletkezését elkerülhetjük, és javulást érhetünk el a hozamok terén is. Mivel az izocianátból kiinduló reakciók esetében ez nem valósult meg, ezért az *N*-acil-glükopiranozil-karbamid származékok előállítására karbamát köztiterméken keresztül is próbát tettünk (21. ábra).



**21. ábra** *N*-szubsztituált-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása karbamátokból

A **169**, **118** és **116** karbamátok előállítását a **110** azidból kiindulva végeztük Staudinger reakcióban. A **168** foszfinimin köztiterméket először trifoszgénnel reagáltattuk feltételezve azt, hogy a **169** triklór-metil-karbamát származékon keresztül **105** izocianáttá alakul,<sup>103</sup> és savamid hozzáadásával a megfelelő acil-karbamid származékot kapjuk. Célunk az lett volna ezzel a reakcióval, hogy a redukciós lépést elkerüljük és közvetlenül az azidból egy reakcióedényben a karbamid származékot kapjuk. Ezen az úton azonban a várt termék nem keletkezett. Ezután a trifoszgen helyett fenil-klórformiát reagenst<sup>80</sup> használtunk és a **118** fenil-karbamátot 83 %-os hozammal izoláltuk. Ez a karbamát származék viszont valószínűleg nem volt elég reaktív ahhoz, hogy amidokkal reakcióba lépjen és a kívánt termék keletkezzen. Ezért a fenil-klórformiátnál jóval reaktívabb *p*-nitrofenil-klórformiáttal reagáltattuk a foszfinimint, majd az így keletkező **116** köztitermékhez – melyet nem izoláltunk - savamidot adtunk, ám még magasabb hőmérsékleten sem tapasztaltuk termék keletkezését. Kísérletképpen a reakciót elvégeztük a savamidnál reaktívabb amin reagenssel is, de anilin hozzáadásával is csupán 14 %-os hozammal keletkezett a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-fenil-karbamid (**170**).

A fenti tapasztalatok alapján a **116**, **118** és **169** karbamátokon keresztül vezető reakcióút védett acil-karbamidok előállítására nem bizonyult alkalmasnak. A későbbiekben kutatócsoportunkban az acetilezett acil-karbamidok előállítása során tapasztalható anomerizáció elkerülésére D-glükózból kiindulva, nem védett glükopiranozilamin-karbamát köztiterméken keresztül, azt izocianáttal reagáltatva nem védett acil-karbamidokat állítottak elő.<sup>87,104,105</sup>

Az előállított védett glükózszármazékokból (**156-158**, **161-165**) az acetyl védőcsoportok eltávolításával juthatunk a biológiailag aktív, szabad hidroxilcsoportokat tartalmazó molekulákhoz. Az acetyl védőcsoportok eltávolítását elsőként a Zemplén-féle módszerrel kíséreltük meg: az acetilezett származékokat vízmentes metanol-kloroform elegyben oldottuk, és katalitikus mennyiségű nátrium-metoxidot adtunk a reakcióelegyhez (5. táblázat).

**5. táblázat** *N*-acil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-karbamidok elszappanosítása

Termék	R	Hőmérséklet (°C)	Reagens	Reakció-idő	Hozam (%)
171		0	NaOMe	65 perc	80
172		0 → 25	NaOMe	75 perc	64
173		25	AcCl	3 nap	98
174		25	AcCl	6 nap	86
175		25	NaOMe	1 óra	66
		25	AcCl	2 hónap	50
176		25	AcCl	12 nap	54
177		25	AcCl	1,5 nap	77
178		25	AcCl	6 nap	83

Számos esetben viszont azt tapasztaltuk, hogy az acetyl védőcsoportok mellett a karbamid lánc végén található acetyl csoportok is lehasadtak, így

főtermékként a **20** dezacetilezett glükopiranozil-karbamidot kaptuk. Ezért a továbbiakban az elszappanosítást savas katalízissel végeztük metanolban katalitikus mennyiségű acetil-klorid hozzáadásával. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfia segítségével követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük, szűrtük, bepároltuk, majd szükség esetén tisztítottuk.

A **171**, **173**, **174** esetén vékonyréteg kromatográfia alapján egykomponensű reakcióelegyeket kaptunk, ezért ezek az anyagok a semlegesítés után további tisztítást nem igényeltek. A többi esetben viszont az acetil védőcsoportok eltávolításával egyidejűleg még enyhén savas körülmények között is bekövetkezett a karbamid lánc végén található acilcsoportok részleges lehasadása, ezért a reakciót nem hagytuk teljesen végbemenni. Ennek következtében ezek a reakcióelegyek egyszerre tartalmazták a dezacetilezés különböző fázisainak megfelelő termékeket, melyek elválasztását oszlopkromatográfias módszerrel valósítottuk meg. A reakcióhőmérséklet csökkentésével sem tudtuk megakadályozni a láncvégi acilcsoport lehasadását. A reakcióidők nátrium-metoxid alkalmazásával számottevően rövidebbek, azonban a jobb hozamok reményében az esetek többségében a savas dezacetilezést választottuk. Az acetil-kloriddal végzett elszappanosítás közepes és jó (50–98 %) hozammal eredményezte a kívánt termékeket. A védőcsoport eltávolítással kapcsolatos problémák védtelen glükozil-amin-karbamátok alkalmazásával elkerülhetők.<sup>87,105</sup>

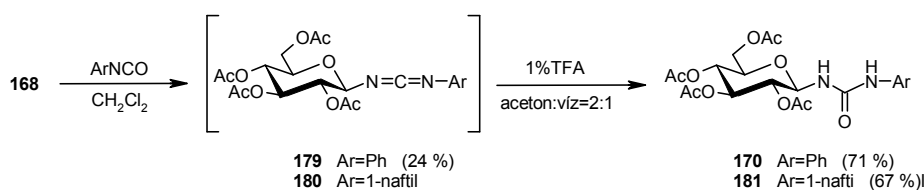
Az előállított molekulák szerkezetének azonosítása elsősorban NMR mérések alapján történt. A vicinális  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  csatolási állandók ( $^3J \sim 8\text{--}9$  Hz) alapján a piranoz gyűrű konformációja  $^4\text{C}_1$ . A monoszacharid váz teljes asszignációja céljából néhány származék esetén COSY méréseket is végeztünk. A vázprotonok kémiai eltolódásukat tekintve jó egyezést mutattak ezen származékok esetén, és feltételezve, hogy ezek a molekulák csak az anomer centrumtól viszonylag nagyobb távolságban lévő láncvégi acilcsoportokban különböztek, a vázprotonok sorrendjét az összes származékra általánosítottuk. A  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokban a

vázszemek közül a C-1 atom jelentkezett a legnagyobb kémiai eltolódásnál, a C-2–5 atomok azonosítását nem végeztük el. A jelek részletes hozzárendelése a kísérleti részben található.

### 3.2.2. A lánc hossz változtatása – *N*-aril-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok és -biuret előállítása

Az acilcsoport változtatása mellett vizsgáltuk, hogy milyen hatást érünk el a glikogén foszforiláz enzim gátlásában, ha a **42** vezérszerkezetben az aromás csoport és az anomer centrum közötti lánc hosszúságát változtatjuk. Így az acil-karbamidokhoz képest egy karbonilcsoporttal rövidebb láncú aril-karbamidok (**137**, **183**, **184**), valamint egy NH csoporttal hosszabb láncú **188** fenil-biuret származék előállítását terveztük.

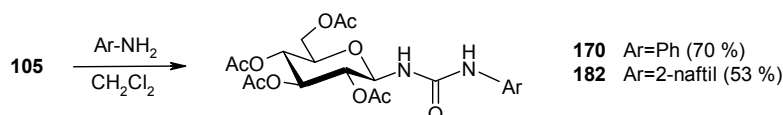
Az aril-karbamidok szintézisét két úton valósítottuk meg. Az egyik úton az *N*-fenil- (**170**) és az *N*-1-naftil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidot (**180**) állítottuk elő a **110** azidból Staudinger módszer alkalmazásával (22. ábra). A **110** azidot vízmentes diklórmetánban oldottuk szobahőmérsékleten és trimetil-foszfin hozzáadásával a **168** foszfinimin köztiterméket képeztük. A köztitermék kipreparálása nélkül adtuk a fenil-izocianát reagenst a reakcióelegyhez, de csak a **179** fenil-karbodiimid termék keletkezését tapasztaltuk,<sup>76</sup> amit ezután savas hidrolízissel alakítottunk át<sup>106,107</sup> 71 %-os hozammal a **170** karbamid származékká.



**22. ábra** *N*-aril-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása **168** foszfinimin köztiterméken keresztül

Az 1-naftil származék esetében már a **180** karbodiimid köztitermék kipreparálása nélkül végeztük a savas hidrolízist és 67 %-os hozammal kaptuk a **181** terméket. A reakció előnye, hogy az azid redukciós lépése megkerülhető és a reakció enyhe körülmények között is végrehajtható egy edényben.

A másik úton a **111** aminből kiindulva kétfázisú reakcióegyben trifoszgen<sup>79</sup> a **105** izocianát köztitermék keletkezett, melyet ezután anilinnel, illetve 2-naftil-aminnal reagáltattunk szobahőmérsékleten diklórmetánban (23. ábra), és jó, valamint közepes hozammal kaptuk a **170** és **182** karbamid származékokat.



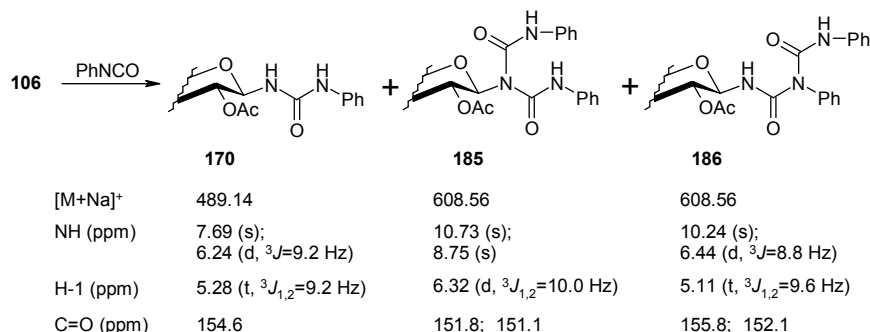
**23. ábra** *N*-aril-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidok előállítása **105** izocianát köztiterméken keresztül

**6. táblázat** *N*-aril-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamidok elszappanosítása

Termék	R	Reakcióidő (perc)	Hozam (%)
<b>137</b>		60	90
<b>183</b>		80	89
<b>184</b>		20	87

Az acetil védőcsoportok eltávolítását Zemplén módszerrel végeztük (6. táblázat). Az elszappanosítás mindhárom esetben rövid idő alatt teljesen lejátszódott. A semlegesítéshez Amberlyst 15 H<sup>+</sup> formájú kationcserélő gyantát használtunk. Vékonyréteg kromatográfia alapján egykomponensű reakcióelegyet kaptunk, ezért a semlegesítés és bepárlás után további tisztítást nem alkalmaztunk.

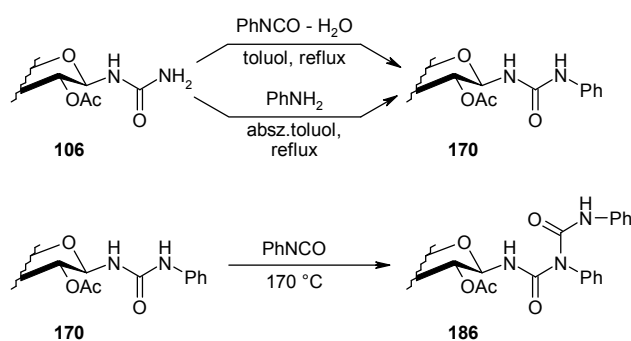
Az aromás csoport és az anomer centrum közötti lánc hosszabbítását a **106** karbamid szubsztituálásával képzeltük el. Oldószerként először vízmentes etilacetátot, reagensként fenil-izocianátot alkalmaztunk, ilyen körülmények között azonban a kívánt **187** termék keletkezését nem tapasztaltuk. Ezért emeltük a reakcióhőmérsékletet, és vízmentes toluolban forralva végeztük a reakciót, de ez sem vezetett eredményre. Végül magát a reagenst alkalmaztuk oldószerként és a reakcióelegyet 170 °C-on forraltuk, de a várt terméket ebben az esetben sem kaptuk meg. A három reakcióban keletkező főtermékeket kipreparálva, majd MALDI-TOF, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C NMR vizsgálatok alapján azonosítva feltételeztük, hogy a reakció a 24. ábrán szereplő egyenletnek megfelelően játszódott le.



**24. ábra** N-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid reakciója fenil-izocianáttal

A tömegspektrumok alapján a **185** és a **186** molekula azonos molekulatömegűnek bizonyult. A **185** molekula <sup>1</sup>H NMR spektrumában két szingulett NH jelet és dublett H-1 jelet kaptunk. Ezzel szemben a **186** molekulánál egy szingulett és egy dublett NH jelet, illetve a H-1 atom esetén triplett jelet

mértünk. A **185** molekula  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumában az aglikon szimmetrikussága miatt a két karbonil jel szorosan egymás mellett jelent meg. Ebből arra következtettünk, hogy a reakcióban víznyomok voltak jelen, ami az izocianát reagens hidrolíziséhez vezetett, és ez lehetetlenné tette, hogy a kívánt termék keletkezzen. A reakcióhőmérséklet növelésével jelentősen nőtt a reakcióban a **185** és **186** termékek aránya, amit azzal magyarázhatunk, hogy a reakció során keletkező **170** termék a feleslegben lévő fenil-izocianát reagensre addicionálódott. A kapott eredmények igazolása céljából három kontroll kísérletet végeztünk (25. ábra). A **106** karbamidhoz a fenil-izocianát reagens mellett vizet adtunk, és toluolban forraltuk. A második kísérletben a **106** karbamidot anilinnel reagáltattuk, vízmentes toluolban forralva. Termékként mindkét esetben a **170** molekulát kaptuk, ezzel beigazolódott feltételezésünk, miszerint a reakcióban jelen lévő víz hatására a fenil-izocianát anilinné bomlott és ez lépett reakcióba a **106** karbamiddal.

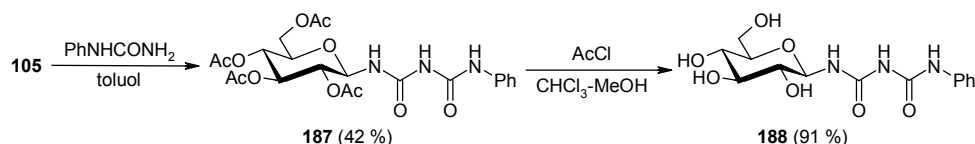


**25. ábra** A **170** és **186** keletkezésének igazolására végzett kontroll kísérletek

Harmadik kísérletünkben a **170** fenil-karbamid származékot fenil-izocianátban melegítettük és a **186** molekulát kaptuk termékként, ami ugyancsak a fentebb említett feltételezésünket támasztotta alá.

Azt gondoltuk, hogy az előző reakcióút sikertelenségéhez az is hozzájárult, hogy az izocianát csoport konjugációba lépett az aromás rendszerrel, ami csökkentette reakciókészségét, ezért a reakciót 'megfordítottuk' (26. ábra), és a **111**

aminből kétfázisú reakcióban a **105** izocianátot képeztünk, majd vízmentes toluolban fenil-karbamiddal forralva 42 %-os hozammal megkaptuk a várt **187** terméket. Az acetil védőcsoportokat ebben az esetben is savkatalizált dezacetilezéssel távolítottuk el (**188**).



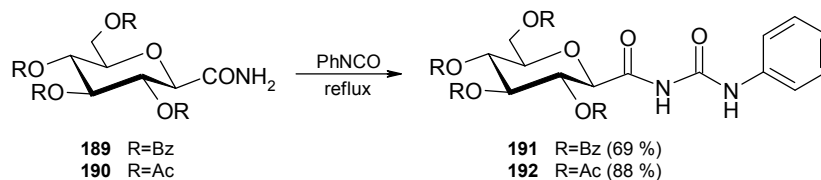
**26. ábra** Biuret származék előállítása

### 3.2.3. Az acil-karbamid lánc elemeinek változtatása

A glikogén foszforiláz enzim leghatékonyabb inhibitora az *N*-2-naftoil-*N'*-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (**42**), amiből arra lehet következtetni, hogy az acil-karbamid származékok közül ezen molekula aglikonja illeszkedik legszorosabban az enzim katalitikus helye mellett található β-csatornába. Vizsgálni kívántuk, hogy a hatékony gátlás szükséges feltétele-e az acil-karbamid lánc valamennyi elemének jelenléte, illetve azok így módon meghatározott sorrendje (NHCONHCO). Ahhoz, hogy ezt vizsgálni tudjuk, olyan molekulák szintézisét terveztük, melyben a vezérmolekulánkhoz képest megfordítottuk az acil-karbamid lánc atomjainak sorrendjét, vagy azokat más elemekkel helyettesítettük.

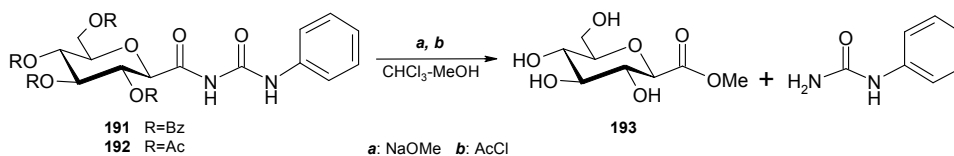
#### 3.2.3.1. Az acil-karbamid lánc-elemek sorrendjének megfordítása

A 'fordított' acil-karbamid láncot (CONHCONH) tartalmazó heptonamid származékot 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil-formamid<sup>108</sup> (**189**) és fenil-izocianát reakciójában kívántuk előállítani. A reaktánsokat vízmentes toluolban forraltuk (27. ábra), de még egy hetes reakcióidő után sem történt meg a kiindulási anyag teljes átalakulása. Ezért ezt a reakcióelegyet nem dolgoztuk fel, hanem megismételtük a reakciót fenil-izocianátban forralva.



**27. ábra** *N*-fenil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- és acetil- $\beta$ -D-glükopiranozilkarbonil)-karbamidok előállítása

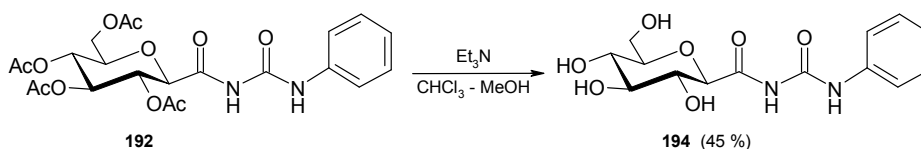
A reakció lejátszódása után a **191** terméket hexánnal kicsaptuk a reakcióelegyből, így könnyen el tudtuk választani a fenil-izocianát feleslegtől. A további tisztítást oszlopkromatográfias módszerrel végeztük és 69 %-os hozammal kaptuk a **191** benzoilezett terméket. Ezután a benzoil védőcsoportok eltávolításával próbálkoztunk, de akár nátrium-metoxidot, akár acetil-kloridot alkalmaztunk, még a reakcióhőmérséklet csökkentésével sem tudtuk megakadályozni, hogy az anomer centrumon kialakított csoport lehasadása bekövetkezzen és termékként a **193** metil-észtert és fenil-karbamidot kapjuk (28. ábra).



**28. ábra** Védőcsoportok eltávolítása savas és lúgos közegben

Azt feltételeztük, hogy a benzoil védőcsoportokhoz képest az acetilcsoportok könnyebben eltávolíthatók, ezért célszerűnek láttuk a molekula acetilezett származékának előállítását 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil-formamidból<sup>109</sup> (**190**) fenil-izocianátban végzett forralással (27. ábra). A reakcióelegy feldolgozására - a **191** benzoilezett származékhoz hasonlóan - a hexános kicsapást követően oszlopkromatográfias tisztítást alkalmaztunk. A **192** termék 88 %-os hozammal keletkezett. Az acetil védőcsoport eltávolítása során viszont akár lúgos, akár savas körülményeket alkalmaztunk, ugyanúgy a molekula nem kívánt hasadását tapasztaltuk (28. ábra). Ezért a **192** acetilezett származékot

vízmentes metanol-kloroform elegyben oldottuk és trietil-amint adtunk hozzá (29. ábra).



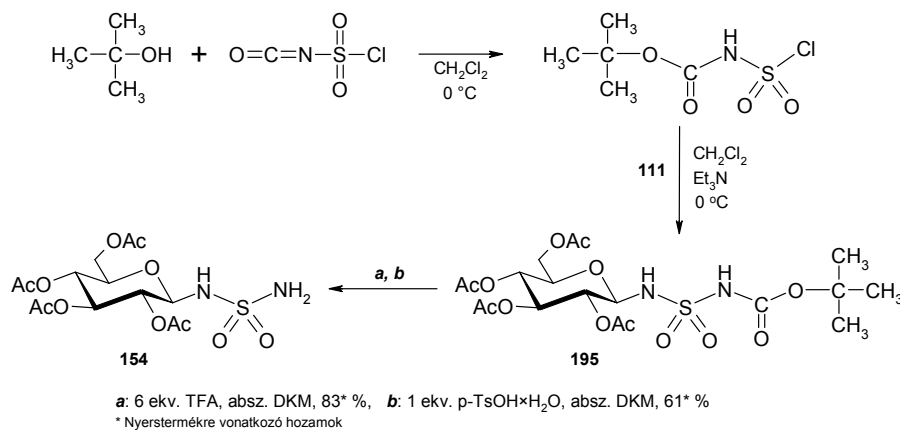
**29. ábra** Acetil védőcsoportok eltávolítása trietil-amin alkalmazásával

Ezzel a módszerrel a **194** terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után 45 %-os hozammal sikerült kinyernünk.

### 3.2.3.2. Glükopiranozil-szulfamidok előállítása

A karbamid lánc karbonilcsoportjának szulfonilcsoporttal való helyettesítése céljából az *N*-(4-metil)benzoil-*N'*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-szulfamid (**197**) előállítását terveztük. Azt feltételeztük, hogy az *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállításához hasonlóan a glükopiranozil-szulfamid acilezését is meg tudjuk valósítani savkloridok alkalmazásával. Ehhez elsőként a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil-szulfamidot (**154**) állítottuk elő az irodalmi részben ismertetett eljárás szerint (17. ábra, *c* módszer).<sup>101</sup> Amikor vékonyréteg kromatográfia alapján a reakció végbement, vizes feldolgozást alkalmaztunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, azonban így is többkomponensű elegyet kaptunk, ezért a **154** szulfamid előállítására más megoldást kerestünk.

Tercier-butanol és klórszulfonil-izocianát reakciójában *t*-butil-*N*-klórszulfonil-karbamát reagenst képeztünk (30. ábra), amit ezután a **111** aminnal reagáltattunk diklórmétánban 0 °C-on, trietil-amin savmegkötő jelenlétében. Az így kapott, *t*-butoxi-karbonil csoporttal védett **195** szulfamidot egy alkalommal azonosítás céljából kipreparáltuk oszlopkromatográfiás tisztítás segítségével, a többi esetben viszont ezen származék izolálása nélkül mentünk tovább.



### 30. ábra 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil-szulfamid előállítása

A BOC védőcsoport lehasítására két módszert próbáltunk ki. A számított hozamok alapján a *p*-toluol-szulfonsav monohidráttal szemben a trifluor-ecetsav alkalmazása bizonyult célszerűbbnek. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása után ebben az esetben is többkomponensű elegyet kaptunk, ezért a továbbiakban a feldolgozás során kizárólag nátrium-hidrogén-karbonátos extrakciót alkalmaztunk.

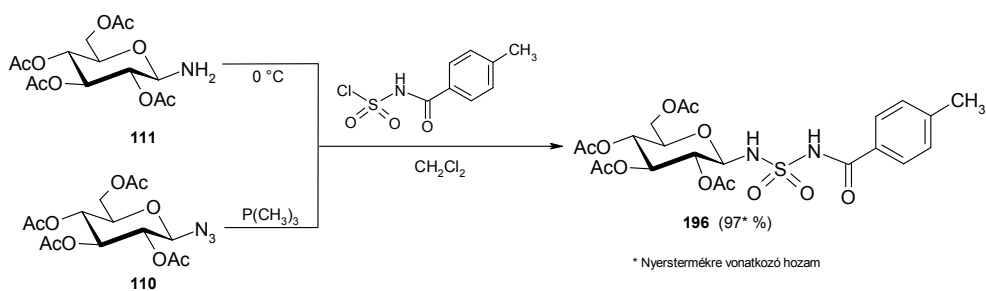
A **154** szulfamid acilezését a nyerstermékéből kiindulva kíséreltük meg elvégezni, amiről előzetesen <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR és MALDI-TOF vizsgálatokat készítettünk annak bizonyítására, hogy a reakcióelegy valóban tartalmazta a kívánt terméket. Az acilezést a 7. táblázatban szereplő körülmények között végeztük el, reagensként savkloridot vagy savat alkalmazva. Elsőként a karbamidok acilezése során alkalmazott reakciókörülmények között hajtottuk végre a reakciót, azaz a megfelelő savkloriddal forraltuk vízmentes kloroformban, cink-klorid jelenlétében. A reakcióelegy feldolgozását vizes és nátrium-karbonátos extrakcióval végeztük, de ezzel a módszerrel a vékonyréteg kromatográfia alapján csak egy többkomponensű elegyet tudtunk kinyerni. A következő reakcióban cink-klorid helyett savmegkötőt, trietil-amint használtunk, de így termék keletkezését nem tapasztaltuk. Majd az oldószert cseréltük le, és kloroform helyett piridinben végeztük a reakciót, ami egyben savmegkötőként is szerepelt, de ez sem

eredményezte a kívánt terméket. Végül kísérletet tettünk a termék előállítására vízmentes diklórmetánban, szobahőmérsékleten 4-metil-benzoosavat alkalmazva.

**7. táblázat** Kísérletek *N*-(4-metil-benzoil)-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-szulfamid előállítására

Reagens	Oldószer	Katalizátor / bázis	Reakcióhőmérséklet (°C)
4-metil-benzoil-klorid	CHCl <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub>	65
4-metil-benzoil-klorid	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	65
4-metil-benzoil-klorid	piridin	–	25
4-metil-benzoosav	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DCC / DMAP	40

A sav aktiválására diciklohexil-karbodiimidet használtunk, savmegkötőként dimetilamino-piridin szolgált. A reakcióelegyből kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, majd a szűrletet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, de ebben az esetben is többkomponensű elegyet kaptunk, ezért a kívánt termék előállítására más módszert kerestünk.



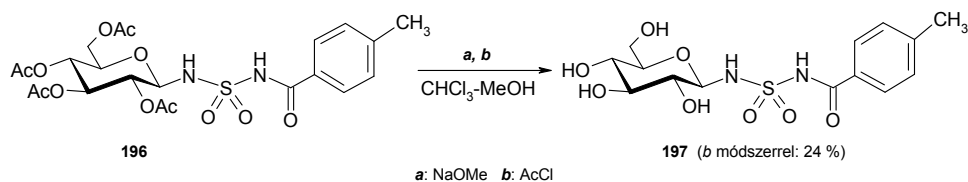
**31. ábra** *N*-(4-metil-benzoil)-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-szulfamid előállítása

A **111** amint 4-metil-*N*-klórszulfonil-benzamiddal reagáltattuk vízmentes diklórmétánban 0 °C-on (31. ábra). Először trietil-amint alkalmaztunk savmegkötőként, majd magát a **111** amint, melyet ekkor feleslegben adtunk a reakcióelegyhez. Víznyomok kizárása céljából kihevített molekulaszitát tettünk a reakcióelegyhez. A reakciót úgy dolgoztuk fel, hogy először a reakcióelegyből kivált glükózilamin-hidrokloridot, valamint a molekulaszitát Celite-n kiszűrtük, majd a szűrletet oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk, de itt is többkomponensű elegyet kaptunk. Ezért a későbbiekben az oszlopkromatográfiás tisztítást elhagytuk.

A **196** szulfamid előállítását **110** azidból kiindulva is megkíséreltük, Staudinger reakcióban 4-metil-*N*-klórszulfonil-benzamiddal reagáltatva. Noha a reakcióelegy vékonyréteg kromatogramja alapján valószínűleg keletkezett a várt termék, a vizes feldolgozás és bepárlás után kezelhetetlen anyagot kaptunk, ezért ezt a reakcióutat teljesen elvetettük.

A **196** szulfamid előállítására tett kísérleteink hozamait összevetve, valamint a nyerstermék vékonyréteg kromatográfia alapján becsülhető tisztaságát figyelembe véve azt mondhatjuk, hogy az általunk kipróbált módszerek közül a **111** amin és a 4-metil-*N*-klórszulfonil-benzamid közötti reakció a legalkalmasabb a **196** előállítására.

Az acetyl védőcsoportok eltávolítását lúgos és savas közegben is megpróbáltuk elvégezni (32. ábra), de mindkét esetben az *N*-acetyl-karbamidoknál már említett problémával szembesültünk, azaz az acetyl csoportok teljes eltávolítása előtt az anomer centrumon kialakított csoport részleges lehasadása is bekövetkezett. Az acetyl-kloriddal végzett reakció során kapott többkomponensű reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztításával sikerült az enzimkinetikai mérésekhez szükséges mennyiségű anyagot tiszta formában kinyerni, de nagyobb mennyiségű termék előállítására ez a módszer nem alkalmas.



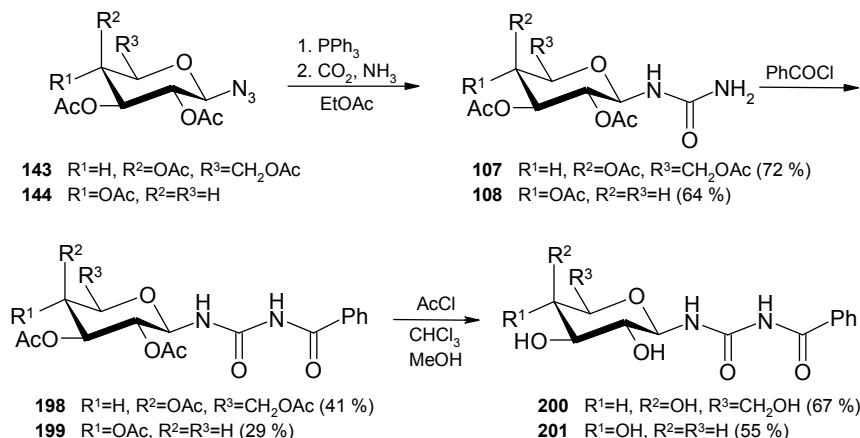
**32. ábra** *N*-(4-metil-benzoil)-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-szulfamid elszappanosítása

### 3.3. A szénhidrátgyűrű konfigurációjának változtatása

A röntgenkristallográfiás vizsgálatok azt mutatták, hogy egyes glükózanalóg inhibitorok, például az *N*-benzoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**35**) kötődése az enzim katalitikus helyén és az új allosztérikus helyen egyaránt megvalósulhat (2.3.2. fejezet)<sup>20,67</sup>. Tekintve, hogy az enzim katalitikus helye glükóz specifikus, ezért a katalitikus hellyel való kötődés kizárása céljából galakto- és xilopiranozil-karbamid származékok előállítását terveztük. Azt feltételeztük, hogy ezek a molekulák is kapcsolódnak majd az enzim új allosztérikus helyéhez és ezáltal vizsgálni tudjuk, hogy ez a kölcsönhatás milyen változást eredményez az enzim működésében.

A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil-karbamid (**107**), valamint a 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil-karbamid (**108**) előállítását a **143** és **144** azidból kiindulva végeztük a módosított Pintér-féle módszer<sup>74</sup> szerint (a **106** karbamiddal analóg módon) 72, illetve 64 %-os hozammal (33. ábra). A **107** és **108** karbamidok acilezésére benzoil-kloridot alkalmaztunk. A reakcióelegyet cink-klorid katalizátor jelenlétében vízmentes kloroformban forraltuk. Benzoil-kloriddal végzett kísérleteinkben az *N*-benzoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-karbamidot (**198**) oszlopkromatográfiás elválasztás után 41 %-os hozammal nyertük. Azonos körülmények között **108** karbamidból kiindulva az *N*-benzoil-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil)-karbamid (**199**) keletkezését nem tapasztaltuk. Ezt a reakciót ezután megismételtük vízmentes piridinben

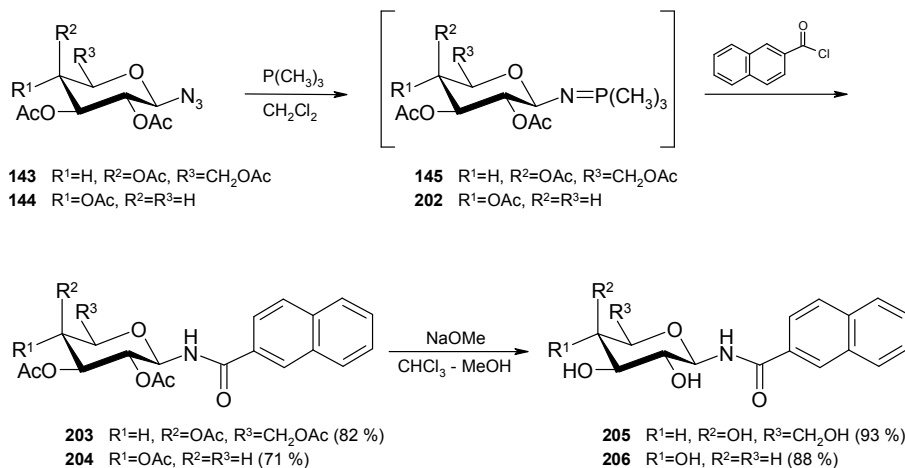
szobahőmérsékleten, és a reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítása után 29 %-os hozammal kaptuk a **199** terméket.



### 33. ábra *N*-benzoil-*N'*-(β-D-galacto- és -xilopiranozil)-karbamidok előállítása

Az acetyl védőcsoportok eltávolítását mindkét esetben acetyl-kloriddal végeztük vízmentes metanol-kloroform elegyben szobahőmérsékleten. A megfelelő galakto- (**200**) és a xilo (**201**) konfigurációjú védetlen karbamid származékokat 67 és 55 %-os hozammal kaptuk.

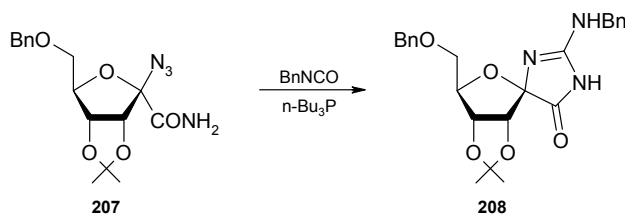
Galakto- és xilo konfiguráció esetén is vizsgálni kívántuk, hogy a karbamidoktól rövidebb láncú származékok is kötődnek-e az enzimhez. Ennek megfelelően az *N*-2-naftoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)-amidot (**203**) és az *N*-2-naftoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-xilopiranozil)-amidot (**204**) állítottuk elő (34. ábra) a **143** és **144** azidokból kiindulva Staudinger reakcióban a **145**, valamint a **202** foszfinimin köztitermékeken keresztül 2-naftoil-klorid reagens hozzáadásával. A dezacetilezést Zemplén-féle módszerrel végeztük szobahőmérsékleten jó hozamokkal.



**34. ábra** *N*-2-naftoil-*N'*-(β-D-galacto- és xilopiranozil)-amidok előállítása

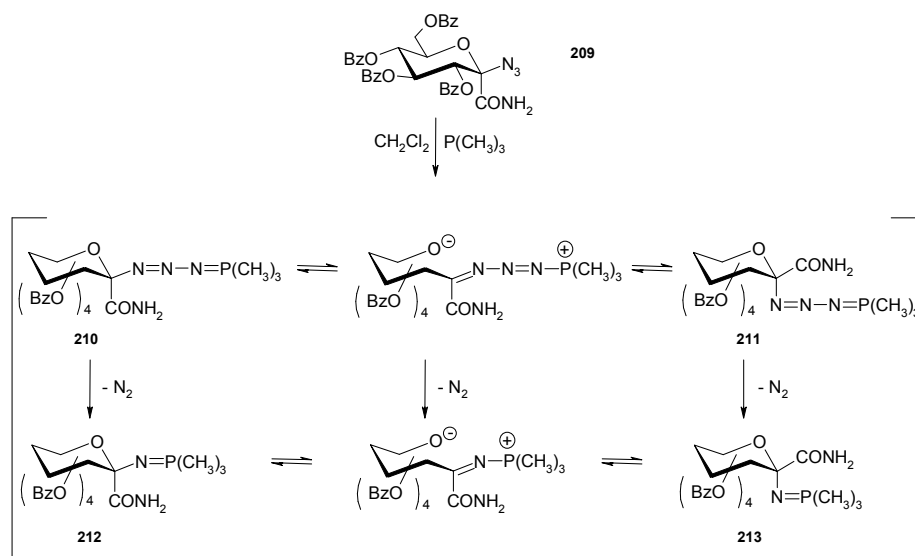
### 3.6. Szubsztituált glükopiranozil-hidantoin származékok előállítása

A glikogén foszforiláz enzimnek az *N*-2-naftoil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamid (**42**) mellett szintén igen hatékony glükózanalóg inhibitora a **21** glükopiranozilidén-spiro-hidantoin. Munkánk során vizsgálni kívántuk, hogy a hidantoin-gyűrű karbamid típusú C=O csoportjának szubsztituálásával milyen hatást érünk el az enzim gátlásában. A szubsztituált hidantoin származékok (tkp. 2-helyettesített imidazolidonok) előállítását gyűrűzárással kívántuk megvalósítani a **209** származékból kiindulva (36. ábra), melyet az irodalomban ismert módszer szerint állítottunk elő.<sup>110</sup> Hasonló gyűrűzárást az irodalomban (35. ábra) a **208** furanózyűrűs vegyület esetében közölték.<sup>111</sup>



**35. ábra** Sano és munkatársai által leírt gyűrűzárás

Azt feltételeztük, hogy a **209** azid a **110** azidhoz hasonlóan Staudinger reakcióban könnyen a **212** foszfinimin közttermékké alakítható (36. ábra), majd a megfelelő izocianát reagens hozzáadásával gyűrűbe zárható. A **209** azidot vízmentes diklórmetánban oldottuk szobahőmérsékleten, de trimetil-foszfin hatására nem tapasztaltuk a **110** azid esetében megfigyelhető heves gázfejlődést. Feltételeztük, hogy a nitrogén kihaladása nem következett be, és a **212** foszfinimin közttermék helyett a **210** vagy **211** foszfazid származék keletkezett. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a köztitermék konfigurációja változott-e a kiindulási anyaghoz képest, ezért a molekula azonosítása céljából MALDI-TOF és NMR vizsgálatokat végeztünk.

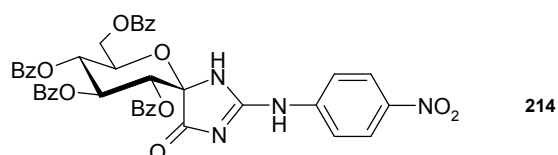


**36. ábra** Trimetil-foszfin hatására keletkező köztitermékek lehetséges szerkezetei

A THF-ban felvett tömegspektrum szerint 15 perces és 1 órás reakcióidő után is egyetlen termék keletkezett, ami a foszfiniminnek felelt meg, ezzel kizártuk a foszfazid köztitermék keletkezését. A trimetil-foszfin hozzáadásától számított 15 perc elteltével  $\text{CDCl}_3$ -ban készített  $^1\text{H}$  NMR spektrumban viszont legalább 3 komponensnek megfelelő jelsorozatot figyelhettünk meg. Az idő előrehaladtával a jelek egyszerűsödését tapasztaltuk, és egy hetes reakcióidő után mondhattuk jó

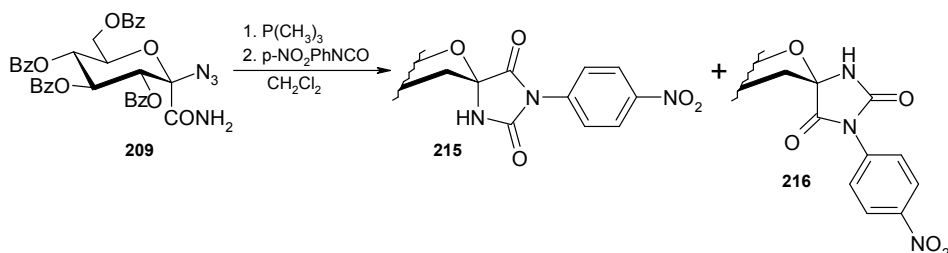
közelítéssel azt, hogy a reakcióelegyben már csak 1 komponens volt jelen. Az ebben a fázisban készített NOE spektrum alapján azt állapítottuk meg, hogy ez a molekula a **213** foszfinimin származéknak felelt meg, mert a metil jeleket besugározva a H-4 és H-6 protonok jelében láttunk változást.

A köztitermék azonosítása során szerzett tapasztalataink alapján az anomer keverék képződését elkerülendő logikusnak tűnt, hogy a trimetil-foszfin hozzáadása után a foszfinimin köztitermék kialakulására egy hetet várjunk, és csak ezután adjuk a reakcióelegyhez a megfelelő izocianát reagenst. Az egyik reagens, amellyel kísérleteket végeztünk a gyűrűzárás megvalósítására, az a *p*-nitro-fenil-izocianát volt, és a 37. ábrán látható **214** szerkezetnek megfelelő termék keletkezését vártuk.



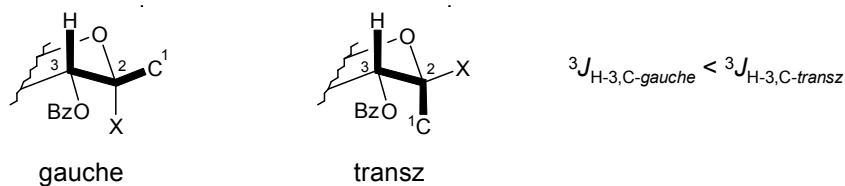
**37. ábra** A **209** azid és *p*-nitrofenil-izocianát reakciójával előállítani kívánt 2-amino-imidazolinon származék

Az izocianát reagens hozzáadása után a vékonyréteg kromatogramok alapján további 8 nap volt szükséges a köztitermék teljes átalakulásához. A vizes feldolgozást követően oszlopkromatográfiás elválasztást alkalmaztunk és két terméket, a **215** és **216** molekulát izoláltuk (38. ábra).



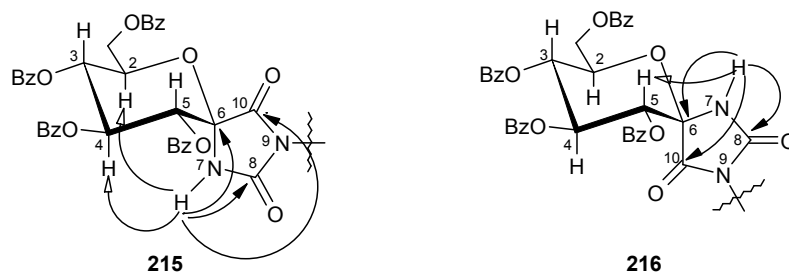
**38. ábra** A **209** azid reakciója *p*-nitrofenil-izocianáttal I.

A termékek azonosítása céljából MALDI-TOF, valamint egy- és többkötéses  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  és  $^{15}\text{N}$  NMR vizsgálatokat végeztünk. Az anomer centrum konfigurációját a H-3 és az anomer centrum C-szubsztituense közötti háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók alapján határoztuk meg (39. ábra).



**39. ábra** Az anomer konfiguráció meghatározása

A **215** esetén  $^3J_{\text{H-5,C-10}} = 2.6$  Hz, **216** esetén  $^3J_{\text{H-5,C-10}} = 6.7$  Hz volt, azaz a **215** molekulában gauche, a **216**-ban pedig transz térállású a C-szubsztituens a H-5 atommal. Ezt a NOE spektrumok is alátámasztották, ugyanis a **215** NH jelét besugározva a H-2 és a H-4 protonok, míg a **216** molekula esetén a H-5 proton adott jelet (40. ábra), ami szintén igazolta, hogy izomer molekulákról volt szó. A HMBC spektrumok alapján az NH-7 atom a C-6, C-8 és C-10 atomokkal csatolt mindkét esetben.

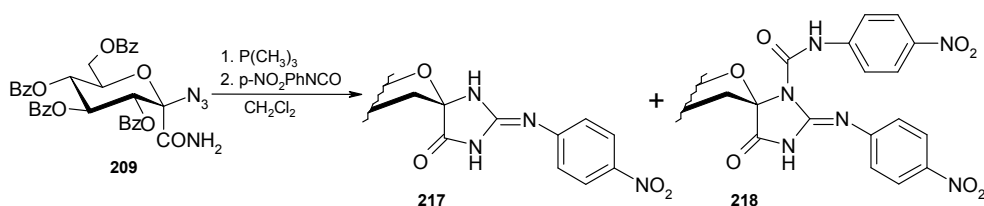


**40. ábra** A **215** és **216** molekulák NOE és HMBC csatolásai

Az  $^{15}\text{N}$  NMR spektrumok alapján mindkét molekula egyetlen olyan nitrogént tartalmaz (N-7), amelytől egy kötés távolságra hidrogén található. A mérésekből azt is megállapítottuk, hogy N-7 csatol a H-5-tel. Az N-9 is csatol a H-5-tel, valamint az NH-7-tel és az aromás rendszer hidrogénjével.

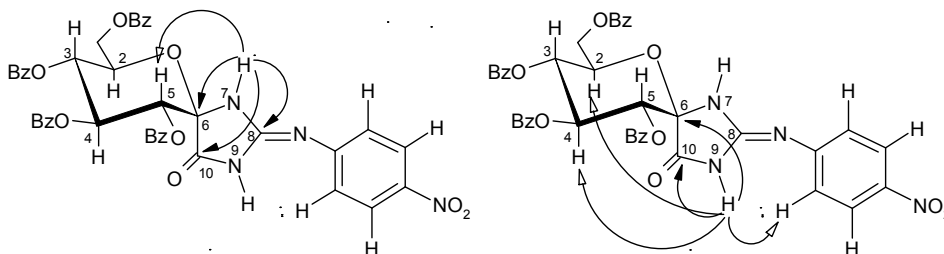
A tömegspektrumban a **215** és a **216** molekulára is ugyanazt a molekulacsúcsot kaptuk,  $[M+Na]^+$  808.17, ami jó egyezést mutatott a számított molekulatömeggel és megerősítette az NMR mérések alapján feltételezett szerkezetek helyességét.

A várttal ellentétben tehát a reakció során anomer keverék keletkezett, emellett a gyűrűzáródás nem a kívánt formában következett be. Ezért a reakciót megismételtük úgy, hogy a köztitermék kialakulására – ahogy azt a monofunkciós azidoknál is tettük – csak 15 percet vártunk és hozzáadtuk az izocianát reagenst. 6 óras reakcióidő után tűnt úgy, hogy a reakció végbement, ekkor vizes feldolgozást alkalmaztunk és a reakcióelegyet oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk. A **217** és **218** termékeket sikerült kinyernünk, melyek azonosítását a **215** és **216** molekulák esetén alkalmazott módszerekkel analóg módon végeztünk. Ezek alapján a reakció lejátszódására a 41. ábrán feltüntetett egyenletet írtuk fel.



**41. ábra** A **209** azid reakciója *p*-nitrofenil-izocianáttal II.

A **217** termék az általunk előállítani kívánt **214** gyűrűzárt termék egyik konfigurációs izomere. A  $^1\text{H}$  NMR spektrumban két szingulett NH jel figyelhető meg. A NOE spektrumban az *NH-7* jelet besugározva a H-5, míg az *NH-9* jel esetén a H-2 és a H-4, valamint az aromás proton adott jelet (42. ábra). Emellett a HMBC spektrumban az *NH-7* keresztcsúcsot adott a C-6, C-8 és C-10 atomokkal, az *NH-9* pedig a C-6, valamint a C-10 atomokkal.



42. ábra A **217** molekula NOE és HMBC csatolásai

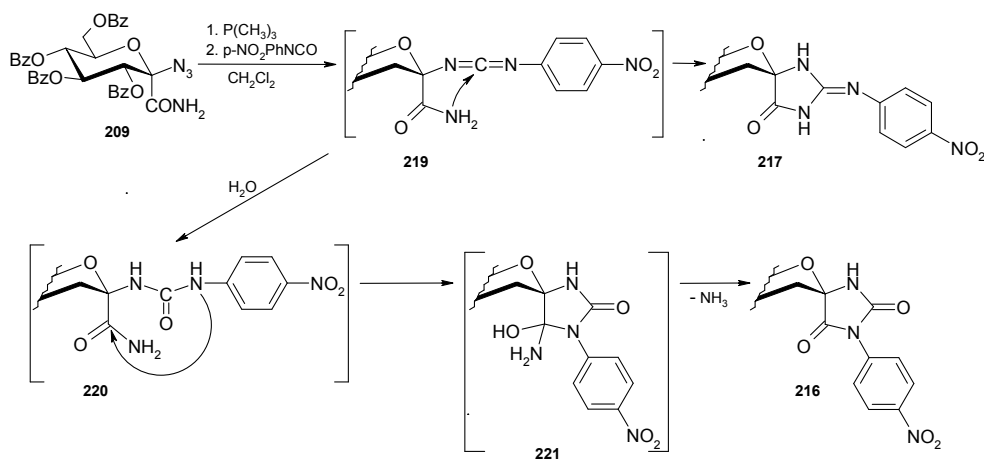
Ez azt bizonyította, hogy a szingulett NH jeleket adó hidrogének a spiro gyűrűben található nitrogénekhez tartoznak, valamint azt, hogy az aromás csoport az ábrán felrajzolt térállásban (*Z* konfiguráció a C=N kettős kötés mentén) kapcsolódott a nitrogénhez. A **218** termék keletkezése az izocianát felesleg alkalmazásának lehetett a következménye.

Ezek az eredmények viszont ellentmondásban álltak az NMR-es vizsgálatok alapján tett feltételezésünkkel, miszerint a köztitermék konfigurációs stabilizálódásának a hosszú reakcióidő kedvez. Arra gondoltunk, hogy – miután az MS- és az NMR spektrumokat különböző oldószerekben vettük fel, és a kétféle módszer nem azonos eredményt szolgáltatott – az egyik vizsgálatot újra elvégezzük. Tekintve, hogy a tömegspektrometriában halogénezett oldószerek használata nem ajánlott, ezért az NMR spektrumok felvételét kellett megismételniünk THF-*d*<sub>8</sub>-ban. 15 perces reakcióidő után egy fő- és egy mellékkomponensnek megfelelő jelsorozatot láthattunk a proton spektrumban. Az anomer centrum konfigurációjának meghatározása céljából a H-3 és az anomer centrum C-szubsztituense közötti háromkötéses heteronukleáris csatolási állandót mértük mindkét jelsorozatban, ami a főkomponensre  $^3J_{\text{H-3,CO}} = 5.2$  Hz-nek, míg a mellékkomponensre  $^3J_{\text{H-3,CO}} = 5.0$  Hz-nek adódott. A főkomponens a **212** molekulának felelt meg, míg a mellékkomponens a **213** molekula volt. Ezt a NOE spektrumok is alátámasztották, ugyanis csak a **212** molekula esetén tapasztaltunk a H-3 és a metilcsoport között csatolást. Ez az eredmény már teljes egészében

egyezést mutatott a tömegspektrumban tapasztalt egy jelcsúcs alapján tett megállapításunkkal.

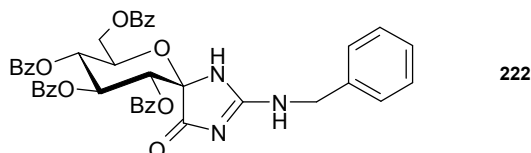
A teljesség kedvéért a reakciót vízmentes THF-ban is elvégeztük úgy, hogy a trimetil-foszfin hozzáadása után 15 perccel a képződött foszfinimint az izocianáttal reagáltattuk, tekintve, hogy hosszabb reakcióidő esetén a proton spektrumban THF- $d_8$ -ban egy sokkomponensű jelsorozat volt megfigyelhető. Ennek a jelsorozatnak a részletes kielemezését nem végeztük el. Azt tapasztaltuk, hogy hosszabb reakcióidővel (5 nap) ugyan, de az előző reakcióban keletkező **217** és **218** termékekkel azonos molekulák keletkeztek. Ezért azt feltételeztük, hogy függetlenül attól, hogy 15 perces reakcióidő esetén a köztitermék két vagy több konfigurációs térállást vett fel oldószerrel függően, mégis a **212** foszfiniminnak megfelelő forma lépett legkönnyebben reakcióba, így a főtermékek is ennek a térállásnak megfelelő konfigurációban keletkeztek.

A **217** molekula keletkezését egy karbodiimid köztitermék (**219**) kialakulásával magyarázhatjuk (43. ábra). Nagy valószínűséggel a **219** karbodiimid származék hidrolízist szenvedett és a **220** karbamiddá alakult, és ezáltal a gyűrűzáródás másképpen játszódott le (**216**).



43. ábra A **209** azid és a *p*-nitrofenil-izocianát reakciójának feltételezett mechanizmusai

A másik szubsztituált hidantoin származék, melynek előállítására kísérleteket tettünk, a 44. ábrán látható **222** molekula.

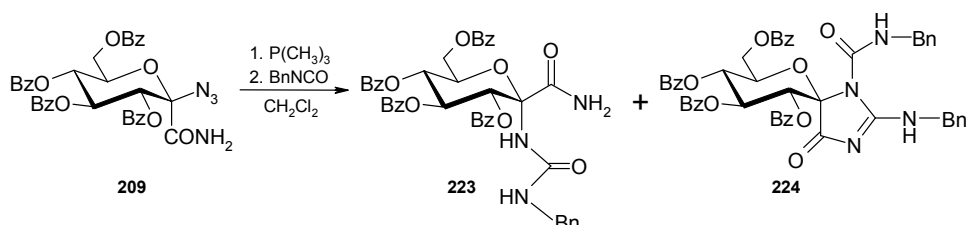


**44. ábra** A **209** azid és benzil-izocianát reakciójával előállítani kívánt 2-aminoimidazolinon származék

Reagensként benzil-izocianátot alkalmaztunk és a reakciót vízmentes diklórmetánban végeztük szobahőmérsékleten (45. ábra). A foszfinimin köztitermék kialakulására 15 percet vártunk, ekkor adtuk hozzá a benzil-izocianátot. Kéthetes reakcióidő után a vékonyréteg kromatogram szerint a reakcióelegy a kiindulási foszfinimin mellett sok egyéb komponenst is tartalmazott. Ezért a reakciót leállítottuk és vizes feldolgozást alkalmaztunk, majd oszlopkromatográfias módszer segítségével kíséreltük meg a komponensek elválasztását. Két terméket (**223**, **224**) sikerült tiszta formában izolálnunk, melyeket MALDI-TOF és NMR vizsgálatoknak vetettünk alá. A **223** molekula esetén  $[M+Na]^+ = 794.79$  lett, ami arra utalt, hogy a gyűrűzáródás nem történt meg és a **209** bifunkciós azid nyílt láncú származéka keletkezett 47 %-os hozammal. Ezt a feltevésünket az is bizonyította, hogy a proton spektrumban 6.72 és 6.15 ppm-nél a  $CONH_2$  protonok jelét mértük. A háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó ( $^3J_{H-3,CO} = 2.8$  Hz) alapján az anomer centrum konfigurációja a kiindulási aziddal ellentétesre változott a reakció során.

A **223** termék mellett a **224** származékot sikerült tisztán kinyernünk 35 %-os hozammal. Ez azt mutatja, hogy a gyűrűzáródás ebben a reakcióban is bekövetkezett, de a reagensfelesleg alkalmazása miatt a kívánt termék szubsztituált származékát kaptuk, így a spektrumokban két  $NHCH_2C_6H_5$  jelsorozatot tudtunk azonosítani. Mindkét  $NH$  jel esetén felhasadást tapasztaltunk, ami azt mutatta, hogy a kettőskötés ebben a molekulában a spiro gyűrűben található. A **223**

molekulával ellentétben a **224** molekula anomer centrumának konfigurációja a reakció során nem változott ( $^3J_{\text{H-3,CO}} = 6 \text{ Hz}$ ).



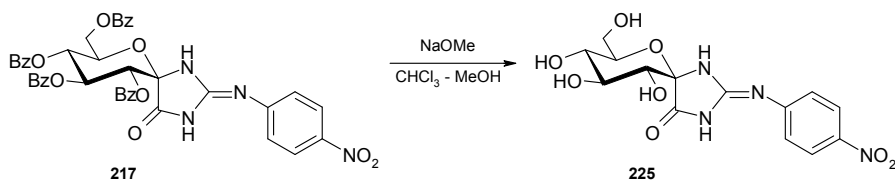
**45. ábra** A **209** azid reakciója benzil-izocianáttal

Bár a **224** termék arányának csökkentése érdekében célszerű lett volna a reagens mennyiségének csökkentése, ez azonban tovább növelte volna az így is hosszú reakcióidőt. Ezért megtartva az izocianát mennyiségét, a reakcióidő rövidítése céljából növeltük a hőmérsékletet és vízmentes toluolban forralva is elvégeztük a reakciót. Mivel toluolban a kiindulási anyag nem oldódott fel teljesen még melegítés hatására sem, ezért a továbbiakban toluol-kloroform elegyet alkalmaztunk. Ilyen körülmények között, 5 órás reakcióidővel is ugyanúgy a **223** és **224** termékeket kaptuk a különbséggel, hogy ebben az esetben a termékek aránya megfordult és a hozamok is sokkal gyengébbek lettek. A nyílt láncú **223** származék 10 %-os hozammal, a gyűrűzárt **224** termék 33 %-os hozammal keletkezett.

Elvégeztük a reakciót úgy is, hogy a foszfinimin köztitermék képződésére 1 hetet vártunk, majd hozzáadtuk a benzil-izocianát reagenst. Az átalakulás még a hosszú reakcióidő (35 nap) ellenére sem volt teljes. Ekkor 61 %-os hozammal kaptuk a **223** terméket és 16 %-ban a **224** terméket. Szobahőmérsékleten, vízmentes THF-ban is végrehajtottuk a reakciót. 11 napos reakcióidő után a **223** termék 6 %-os hozammal, a **224** termék 49 %-os hozammal keletkezett.

Összegezve tapasztalatainkat elmondhatjuk, hogy a hidantoin-gyűrű benzil-szubsztituált származékát ezekkel a módszerekkel nem sikerült előállítanunk. Minden ez irányban tett kísérletünkben a **223** és a **224** termékek

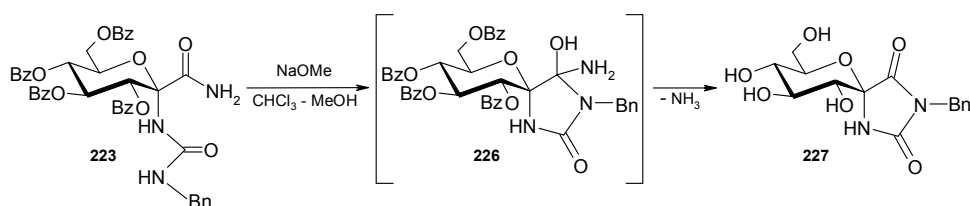
keletkezését tapasztaltuk a reakciókörülményektől függően eltérő arányban, eltérő hozamokkal.



**46. ábra** Benzoil védőcsoportok eltávolítása

A **217** molekulát vízmentes kloroform-metanol elegyben oldottuk és Zemplén módszerrel debenzoileztük (46. ábra). Semlegesítés és oszlopkromatográfias tisztítás után a **225** terméket 37 %-os hozammal kaptuk.

Noha a **223** nyílt láncú származék előállítását eredetileg nem terveztük, mégis érdekesnek találtuk, hogy az enzimkinetikai méréseket ezen a molekulán is elvégezzék, ezért eltávolítottuk a benzoilcsoportokat (47. ábra).



**47. ábra** Benzoil védőcsoportok eltávolítása

A proton spektrumban kapott egyetlen szingulett NH jel, illetve az MS spektrumban mért molekulatömeg ( $[M+Na]^+ = 361.31$ ) alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy debenzoilezés közben gyűrűzáródás következett be, de az anomer centrum konfigurációja ( $^3J_{H-2,CO} = 3.1$  Hz) megmaradt. Azt feltételezzük, hogy a reakció a **226** köztiterméken keresztül játszódott le, majd ammónia kihaladásával a **227** termék keletkezett 63 %-os hozammal.

#### 4. Szerkezet-hatás összefüggések

A 3. fejezetben ismertetett molekulák előállításával a glikogén foszforiláz enzimmel kapcsolatos ismereteink szélesítése volt a célunk, azaz annak felderítése, hogy az enzim hatékony gátlásához milyen szerkezeti elemek jelenlétére van szükség. Eddigi ismereteink alapján a leghatékonyabb gátlás az *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**42**) molekula esetén valósult meg, ezért vizsgálataink elsősorban ezen molekula szerkezeti egységeinek módosításaira irányultak. Három típusú változtatást végeztünk el: módosítottuk a láncvégi *N*-acilsoportot, az anomer centrum és az aromás rész közötti lánc hosszát, valamint ezen lánc elemeit.

Emellett galakto- és xilo-konfigurációjú 2-naftoil-amidokat (**205**, **206**), illetve benzoil-karbamidokat (**200**, **201**) állítottunk elő annak céljából, hogy vizsgáljuk, ezek a származékok kötődnek-e a glükózspecifikus katalitikus helytől eltérő kötőhelyekhez és ezáltal gátolják-e a glikogén foszforiláz enzimet.

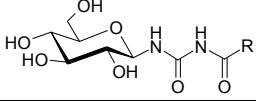
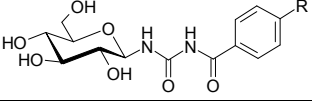

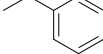
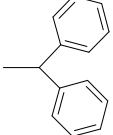
Az ugyancsak hatékony **21** spiro-hidantoin szubsztituálásával a **225** és **227** molekulákat állítottuk elő. A Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében mért eredményeket a korábbi ismeretekkel összevetve a következőkben ismertetem.

##### 4.1. Az *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid módosításával előállított molekulák hatása

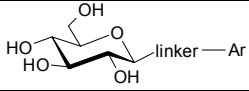

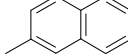
###### 4.1.1. Az acilsoport változtatásának hatása

A 8. táblázatban szereplő gátlási állandókat összevetve a 2.3.1.1. fejezetben ismertetett eredményekkel (1. táblázat) megállapíthatjuk, hogy ha a **34** acetil-karbamidban található metilsoportot ciklohexil- (**171**) vagy aralkilsoportokkal (**172**, **173**) helyettesítjük, akkor a molekula elveszti gátlóhatását. A **35** benzoil-karbamiddal azonos nagyságrendű gátlást mutattak azok a származékok, amelyek az aromás rendszer para helyzetében semleges alifás (**176**) vagy aromás (**174**), illetve poláros (**177**) csoportokat tartalmaztak. Az ugyanebben a pozícióban nagy térkitöltésű és erősen hidrofób tercier-butilsoportot (**178**) tartalmazó molekula ugyanakkor számottevően kisebb gátlási állandóval jellemezhető. Nagyobb

**8. táblázat** Az *N*-acilcsoport változtatásával előállított acil-karbamid típusú molekulák gátlási állandói

			
<b>R</b>	<b>IC<sub>50</sub> [μM]</b>	<b>R</b>	<b>K<sub>i</sub> [μM]</b>
<b>171</b> 	500	<b>176</b> —CH <sub>3</sub>	2.3
<b>172</b> 	10000	<b>177</b> —CF <sub>3</sub>	1.8
<b>173</b> 	>5000	<b>178</b> —C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.7
		<b>174</b> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3.7

**9. táblázat** A lánchossz változtatásával előállított molekulák gátlási állandói

	<b>Ar</b>	
		
<b>linker</b>	<b>K<sub>i</sub> [μM]</b>	<b>K<sub>i</sub> [μM]</b>
NHCO	<b>18</b> <i>81</i> <i>144</i>	<b>19</b> <i>4</i> <i>9.7</i>
NHCONH	<b>137</b> 18	<b>184</b> 5.2
NHCONHCO	<b>35</b> 4.6	<b>42</b> 0.35
NHCONHCONH	<b>188</b> 43	— —
NHCONHCONHCO	— —	<b>228</b> <i>45 %</i> <i>(625 μM)</i>

A dőlt számokkal jelzett értékek irodalmi adatok.

méretű aromás csoportok (**41, 42, 174**) esetén mért gátlási állandók jól szemléltetik az aromás csoportok térbeli elhelyezkedésének fontosságát.

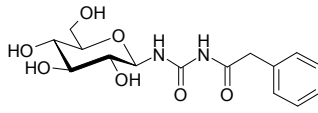
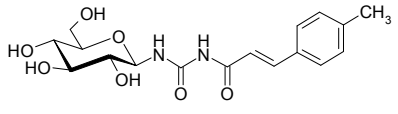
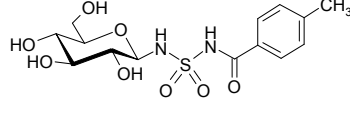
#### **4.1.2. A lánc hossz változtatásának hatása**

Az anomer szénatom és az aromás csoport közötti lánc hosszúságát változtatva (9. táblázat) azt a megfigyelést tettük, hogy már az aril-amidok (**18, 19**) és -karbamidok (**137, 184**) között is találhatunk mikromólos nagyságrendű gátlási állandóval rendelkező származékokat, de a leghatékonyabb gátlás a négyatomos távolság (**42**) esetén valósul meg. A lánc hosszúság további növelése (**188, 228**<sup>75</sup>) a gátlási állandók romlását eredményezte.

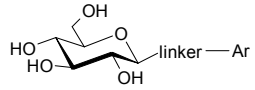

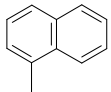
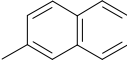

#### **4.1.3. A lánc elemek változtatásának hatása**

A 9. táblázatban szereplő molekulákban található NHCO egységeket tartalmazó lánc merev sík szerkezetet biztosít az aglikonnak. Ha a leghatékonyabb gátlást mutató négyatomos távolságú acil-karbamid lánc elemeit más atomokkal vagy atomcsoportokkal helyettesítjük (2. és 10. táblázat), akkor megtörhet ez a merev szerkezet és ezáltal az aromás végcsoport szabad rotációja válhat lehetővé, ami a gátlás jelentős romlásához vezethet (**172**). Az **55** molekula esetén mérhető kisebb gátlási állandó azzal magyarázható, hogy a molekulában található szén-szén kettőskötés az NHCO csoporthoz hasonlóan nem engedi a szabad rotációt, ami ugyancsak alátámasztja, hogy a gátlás szempontjából előnyös a merev szerkezetű lánc jelenléte. Ez megfigyelhető a **175** molekula esetén is, ahol az NHCONHCO egységet megtartva növeltük a lánc hosszúságát. A karbonilcsoportok szulfonilcsoporttal történő helyettesítése (**45, 197**) gyakorlatilag a gátlóhatás teljes elvesztését eredményezi, ami a karbonilcsoportok és az enzim aminosav oldalláncai között létrejövő kölcsönhatások fontosságát jelzi, illetve a szulfonilcsoport tetraédres geometriája megtöri a sík acilkarbamid szerkezetet. Megállapíthatjuk tehát, hogy a lánc hosszúsága és annak összetétele egyaránt jelentős szerepet játszik a gátlási sajátságok kialakulásában. Az eredmények

**10. táblázat** A lánclemek változtatásával előállított molekulák gátlási állandói I.

Molekula	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
<b>172</b> 	600
<b>175</b> 	16
<b>197</b> 	nem gátol

**11. táblázat** A lánclemek változtatásával előállított molekulák gátlási állandói II.

						
linker	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]	Ar	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]	linker		
NHCONHCO	<b>35</b>	4.6		<b>229</b>	100	NHCOCONH
	<b>41</b>	15.2		<b>230</b>	144	
	<b>42</b>	0.35		<b>231</b>	56	
CONHCONH	<b>194</b>	nem gátol		<b>232</b>	22 % *	CONHNHCO

\* 3.75 mM-ban

A dőlt számokkal jelzett értékek irodalmi adatok.

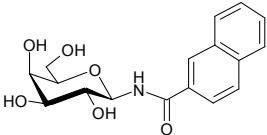
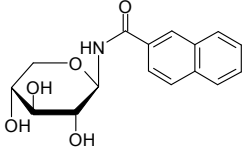
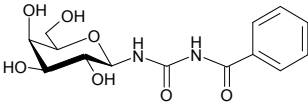
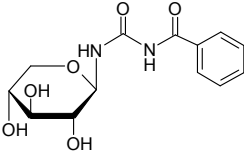
alapján azt mondhatjuk, hogy a hatékony gátlás szempontjából a négyatomos távolság és a teljes acil-karbamid szerkezeti egység együttes jelenléte szükséges.

Megvizsgáltuk azt, hogy az acil-karbamid lánc elemeinek 'felcserélése' milyen hatással van a gátlási sajátságokra (11. táblázat). Az ebből a célból előállított konstitúciós izomerek (**194**, **229-232**<sup>112</sup>) gátlási állandói alapján kijelenthetjük, hogy a lánc elemei nem cserélhetők fel ilyen módon és a lánc iránya nem fordítható meg a jó gátlóhatás megtartása mellett.

#### 4.2. A szénhidrátgyűrű konfiguráció-változtatásának hatása

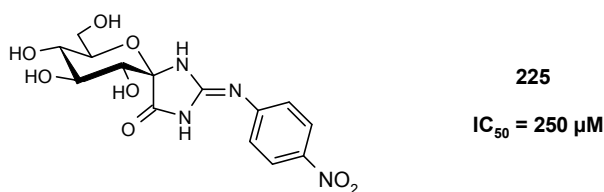
A galakto- és xilo-konfigurációjú származékok esetén kimutatták (12. táblázat), hogy a **205** és **206** 2-naftoil-amidok kötődnek az új allosztérikus helyhez. A **200** és **201** benzoil-karbamidok esetén viszont ez a kötődés nem jön létre.

**12. táblázat** A szénhidrátgyűrű konfiguráció-változtatásának hatása

	Molekula	Kötőhely
<b>205</b>		új allosztérikus hely
<b>206</b>		új allosztérikus hely
<b>200</b>		–
<b>201</b>		–

### 4.3. Szubsztituált glükopiranozilidén-spiro-hidantoin származékok hatása

A **225** származék sokkal gyengébb gátlóhatást mutatott, mint a **21** spiro-hidantoin, amiből arra következtettünk, hogy a szubsztituens térállása nem felel meg a  $\beta$ -csatorna geometriájának, és a 280-as hurok nem tud annyira elmozdulni, hogy az aglikon beférjen.



**48. ábra** A **225** molekula gátlási állandója

## 5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk Kofler-féle fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt. Az optikai forgatóképességeket Perkin-Elmer 241 típusú polariméterrel határoztuk meg, az adatok 20 °C-ra vonatkoznak. Az NMR-méréseket Bruker AM 360 (<sup>1</sup>H: 360 MHz; <sup>13</sup>C: 90 MHz), Bruker AM 400 (<sup>1</sup>H: 400 MHz; <sup>13</sup>C: 100 MHz) és Bruker Avance DRX 500 (<sup>1</sup>H: 500 MHz; <sup>13</sup>C: 125 MHz) készülékeken végeztük. A kémiai eltolódások ( $\delta$  [ppm]) Me<sub>4</sub>Si-ra (<sup>1</sup>H NMR mérések), illetve az oldószer jelére (<sup>1</sup>H NMR mérések D<sub>2</sub>O-ban, <sup>13</sup>C NMR) vonatkoznak.

A vékonyréteg kromatográfia során DC-Alurolle, Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat óvatos melegítéssel, illetve UV-fény segítségével tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás elválasztások során Kieselgel 60 (Merck, szemcseméret: 0.063-0.200 mm) típusú szilikagél állófázist alkalmaztunk. Munkánk során at. és alt. minőségű vegyszereket használtunk, az oldószereket a szokásos eljárásokkal tisztítottuk. A szerves oldószerek oldatait vízmentes magnézium-szulfáttal szárítottuk, bepárlásuk vákuumban, 40-50 °C-os vízfürdőn történt.

*Általános eljárás (A módszer) peracetilezett  $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítására:*

90 ml vízmentes etilacetátba szobahőmérsékleten, kevertetés közben egyidejűleg (kálcium-kloridon szárított) széndioxid- és (kálium-hidroxidon szárított) ammónia-gázt vezettünk 30 percen át. A gázbevezetés megszüntetésével 13.4 mmol peracetilezett glikopiranozil-azid 60 ml etilacetátban készült oldatát, majd 3.9 g (15 mmol) trifenil-foszfín 30 ml etilacetátban készült oldatát csepegtettük hozzá. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel (eluens : acetonitril) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyből kiszűrtük az ammónium-karbamátot és a szűrletet bepároltuk, majd a nyersterméket kristályosítással tisztítottuk.

*Általános eljárás (B módszer) N-aril-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil-karbodiimidek / -amidok előállítására:*

1.34 mmol **110**, **143** vagy **144** azidot 10 ml vízmentes diklórmetánban oldottunk. Hozzáadtuk 1.47 ml (1.47 mmol) 1M trimetil-foszfín toluolos oldatát és szobahőmérsékleten kevertettük. 15 perc elteltével 1.41 mmol aril-izocianátot vagy savkloridot adtunk hozzá. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel (eluens : etilacetát:hexán = 1:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket kristályosítással vagy oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

*Általános eljárás (C módszer) N-aril-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamidok előállítására:*

500 mg (1.34 mmol) **110** azidból kiindulva 1.41 mmol aril-izocianát hozzáadásával a *B* módszer szerint aril-karbodiimidet képeztük. Az aril-karbodiimid izolálása nélkül a reakcióelegyhez 26 ml acetont, 13 ml vizet és 395 µl (585 mg, 5.13 mmol) trifluor-ecetsavat adtunk, és szobahőmérsékleten tovább kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel (eluens : etilacetát:hexán = 2:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket kristályosítással vagy oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

*Általános eljárás (D módszer) N-aril-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamidok előállítására:*

200 mg (0.58 mmol) **111** amint 6 ml diklórmetánban oldottunk. Hozzáadtunk 170 mg (0.58 mmol) trifoszfént, valamint 290 mg (3.45 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 2 ml vízzel készült oldatát. Ezt a kétfázisú reakcióelegyet intenzíven kevertettük jeges hűtés közben. 30 perc elteltével

elválasztottuk a két fázist. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. 4 ml vízmentes toluolban feloldottuk, majd 1.15 mmol aril-amint, aril-amidot vagy aril-karbamidot adtunk hozzá. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel (eluens : etilacetát:hexán = 2:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet bepároltuk, éterrel mostuk. A nyersterméket oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottuk.

*Általános eljárás (E módszer) O-acetil és O-benzoil védőcsoportok eltávolítására:*

Az acilezett vegyületet vízmentes metanol-kloroform elegyben oldottuk (c~100 mg/ml) és katalitikus mennyiségű 1M nátrium-metilát vízmentes metanos oldatát csepegtettük hozzá. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel (eluens : kloroform:metanol = 1:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet Amberlyst 15 H<sup>+</sup> formájú kationcserélő gyantával semlegesítettük, majd szűrtük és bepároltuk.

*Általános eljárás (F módszer) N-acil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glikopiranozil)-karbamidok előállítására:*

8 ml vízmentes kloroformban kevertetés közben oldottunk 3.07 mmol savkloridot, 32 mg (0.24 mmol) cink-kloridot és 400 mg (1.02 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glikopiranozil-karbamidot (**106**, **107**), majd forraltuk a reakcióelegyet. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel (eluens : etilacetát:hexán = 2:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet vízzel és telített nátrium-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket kristályosítással vagy oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottuk.

*Általános eljárás (G módszer) O-acetil és O-benzoil védőcsoportok eltávolítására:*

Az acilezett vegyületet vízmentes metanol-kloroform elegyben oldottuk (c~100 mg/ml) és katalitikus mennyiségű acetil-kloridot adtunk hozzá. A

reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel (eluens : kloroform:metanol = 1:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük, majd szűrtük és bepároltuk.

*Általános eljárás (H módszer) N-fenil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- vagy acetyl-β-D-glükopiranozilkarbonil)-karbamidok, valamint N- vagy N'-szubsztituált biuret származékok előállítására:*

0.50 mmol **189**-et vagy **190**-et 1 ml fenil-izocianátban forraltuk. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel követtük. A reakció lejátszódása után a reagensfelesleg eltávolítása céljából a reakcióelegyhez hexánt adtunk, a kivált csapadékot szűrtük, majd tisztítottuk.

*Általános eljárás (I módszer) szubsztituált hidantoin származékok előállítása:*

500 mg (0.75 mmol) **209** azidot 5 ml vízmentes diklórmetánban oldottunk és 826 µl (0.83 mmol) 1 M trimetil-foszfín toluolos oldatát adtuk hozzá szobahőmérsékleten, kevertetés közben. A foszfínimin köztitermék kialakulása után a reakcióelegyhez aril-izocianátot adtunk. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfias módszerrel (eluens : etilacetát:hexán = 2:1) követtük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet vízzel és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottuk.

## **5.1. N-szubsztituált-N'-β-D-glikopiranozil-karbamidok előállítása**

### **5.1.1. Peracetilezett N-β-D-glikopiranozil-karbamidok előállítása**

*N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glükopiranozil)-karbamid (106)*

10 g (27 mmol) **110**-ből kiindulva az *A* módszer szerint. Reakcióidő 1 nap. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, az anyalúgot

oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 9.25 g (88 %), fehér kristályos anyag. Op.: 92-95 °C.  $[\alpha]_D +4.1$  (c=1.76, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 6.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.6 Hz, NHCONH<sub>2</sub>), 5.33 (s, 2H, NHCONH<sub>2</sub>), 5.30 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.6 Hz, H-3), 5.15 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 5.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 4.95 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H-2), 4.31 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.9 Hz, H-6'), 3.86-3.83 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.6 Hz, H-5), 2.09, 2.08, 2.04, 2.02 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.8, 170.6, 169.8, 169.6 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 157.9 (NHCONH<sub>2</sub>), 79.8 (C-1), 73.0, 72.97, 70.4, 68.3, (C-2–C-5), 61.9 (C-6), 20.6, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (390.35). Számolt: C 46.16, H 5.68, N 7.18. Talált: C 46.21, H 5.71, N 7.17.

*N*-(2,3,4,5-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-karbamid (**107**)

1 g (2.68 mmol) *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-azidból (**143**) kiindulva az *A* módszer szerint. Reakcióidő 2 nap. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 0.75 g (72 %), fehér kristályos anyag. Op.: 223-225 °C.  $[\alpha]_D +20.7$  (c=1.87, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 6.11 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.4 Hz, NHCONH<sub>2</sub>), 5.46-5.44 (m, 1H, H-4), 5.24 (s, 2H, NHCONH<sub>2</sub>), 5.16-5.08 (m, 3H, H-1,2,3), 4.18-4.13 (m, 2H, H-6,6'), 4.07-4.00 (m, 1H, H-5), 2.16, 2.07, 2.04, 1.98 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) 171.1, 170.4, 170.0, 169.7 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 157.6 (NHCONH<sub>2</sub>), 80.4 (C-1), 72.2, 71.0, 68.2, 67.3 (C-2–C-5), 20.7, 20.6, 20.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (390.35). Számolt: C 46.16, H 5.68, N 7.18. Talált: C 46.22, H 5.71, N 7.16.

*N*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil)-karbamid (**108**)

2 g (6.64 mmol) **144**-ből kiindulva az *A* módszer szerint. Reakcióidő 4 nap. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, az anyalúgot

oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 1.35 g (64 %), fehér kristályos anyag. Op.: 167-170 °C.  $[\alpha]_D$  -4.8 (c=0.84, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 6.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.9 Hz, NHCONH<sub>2</sub>), 5.32 (s, 2H, NHCONH<sub>2</sub>), 5.28 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.9 Hz, H-3), 5.06 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 4.99 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=10.6 Hz, H-4), 4.90 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.2 Hz, H-2), 4.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=5.3 Hz, H-5'), 3.45 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>5,5'</sub>=11.2 Hz, H-5), 2.09, 2.04, 2.02 (s, 9H, 3×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 171.0, 170.0, 169.9 (3×OCOCH<sub>3</sub>), 158.3 (NHCONH<sub>2</sub>), 80.3 (C-1), 72.6, 70.5, 69.1 (C-2–C-4), 64.0 (C-5), 20.6, 20.5 (3×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (318.29). Számolt: C 45.28, H 5.70, N 8.80. Talált: C 45.33, H 5.76, N 8.77.

### 5.1.2. Peracetylezett *N*-aril-*N'*- $\beta$ -*D*-glükopiranozil-karbodiimid és – karbamidok előállítás

*N*-fenil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)-karbodiimid (179)

500 mg (1.34 mmol) **110**-ből indulva 153  $\mu$ l (168 mg, 1.41 mmol) fenilizocianáttal a **B** módszer szerint. Reakcióidő 1 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:3). Hozam: 146 mg (24 %), színtelen szirup.  $[\alpha]_D$  +58.2 (c=0.34, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.34-7.28 (m, 2H, Ar), 7.20-7.10 (m, 3H, Ar), 5.23 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H-3), 5.15 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.2 Hz, H-4), 5.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.2 Hz, H-2), 4.89 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=7.9 Hz, H-1), 4.26 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=11.9 Hz, H-6), 4.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=2.6 Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.3 Hz, H-5), 2.07, 2.04, 2.01, 1.97 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.6, 170.2, 169.3, 169.2 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 137.3 (N=C=N), 136.1, 129.4, 126.0, 124.2 (Ar), 84.7 (C-1), 73.8, 72.9, 72.7, 68.0 (C-2–C-5), 61.7 (C-6), 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (448.43). Számolt: C 56.25, H 5.39, N 6.25. Talált: C 56.39, H 5.44, N 6.24.

*N-fenil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (170)*

100 mg (0.27 mmol) **110**-ből indulva 31 μl (34 mg, 0.28 mmol) fenil-izocianáttal a **C** módszer szerint. Reakcióidő 2 óra. A nyerste­r­mé­ket osz­lopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:3). Hozam: 88 mg (71 %), fehér kristályos anyag. Op.: 155-157 °C.  $[\alpha]_D$  -19.7 ( $c=0.59$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.69 (s, 1H,  $\text{NHCONH}$ ), 7.30-7.24 (m, 4H, Ar), 7.05 (t, 1H, Ar), 6.24 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=9.2$  Hz,  $\text{NHCONH}$ ), 5.32 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-3), 5.28 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 5.08 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=10.6$  Hz, H-4), 4.93 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2), 4.32 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=11.9$  Hz, H-6), 4.07 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=1.3$  Hz, H-6'), 3.84 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.3$  Hz, H-5), 2.06, 2.03, 2.01 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.7, 169.8, 169.6 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 154.6 ( $\text{NHCONH}$ ), 137.8, 129.0, 123.8, 120.2 (Ar), 79.6 (C-1), 73.2, 72.9, 70.3, 68.2 (C-2–C-5), 61.8 (C-6), 20.6, 20.4 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  489.44, talált: 489.14. Elemanalízis  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{10}$  (466.45). Számolt: C 53.40, H 5.80, N 7.33. Talált: C 53.35, H 5.82, N 7.31.

*N-1-naftil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (181)*

100 mg (0.27 mmol) **110**-ből indulva 40 μl (48 mg, 0.28 mmol) 1-naftil-izocianáttal a **C** módszer szerint. Reakcióidő 6 óra. A nyerste­r­mé­ket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, az anyalúgot osz­lopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: aceton:hexán = 1:2). Hozam: 93 mg (67 %), fehér kristályos anyag. Op.: 192-194 °C.  $[\alpha]_D$  +49.7 ( $c=0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.01-7.45 (m, 8H, Ar,  $\text{NHCONH}$ ), 6.18 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=8.9$  Hz,  $\text{NHCONH}$ ), 5.19 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.17 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 4.95 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 4.77 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.6$  Hz, H-2), 4.13 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=11.7$  Hz, H-6), 3.82 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=2.2$  Hz, H-6'), 3.49-3.45 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=4.0$  Hz, H-5), 1.99, 1.98, 1.95, 1.92 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.6, 170.5, 169.7, 169.5 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 155.9 ( $\text{NHCONH}$ ), 134.3, 132.2, 128.8, 128.5, 126.5, 126.4, 126.2, 125.7, 122.7, 121.6 (Ar), 79.8 (C-1), 73.0, 72.8, 70.3, 68.0 (C-

2–C-5), 61.4 (C-6), 20.6, 20.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (516.51). Számolt: C 58.14, H 5.46, N 5.42. Talált: C 58.10, H 5.49, N 5.41.

#### *N*-2-naftil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glükopiranozil)-karbamid (**182**)

500 mg (1.44 mmol) **111**-ből indulva 825 mg (5.76 mmol) 1-naftilaminnal szobahőmérsékleten a **D** módszer szerint. Reakcióidő 2 óra. A nyersterméket metanolból kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:3). Hozam: 393 mg (53 %), fehér kristályos anyag. Op.: 190-192 °C. [α]<sub>D</sub> -0.4 (c=0.2, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 7.86 (s, 1H, NHCONH), 7.70-7.61 (m, 4H, Ar), 7.41-7.24 (m, 3H, Ar), 6.23 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.2 Hz, NHCONH), 5.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H-3), 5.35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 5.08 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 4.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H-2), 4.31 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=2.5 Hz, H-6'), 3.89-3.82 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.3 Hz, H-5), 2.09, 2.03, 2.02, 2.01 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 171.0, 170.7, 169.8, 169.6 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 154.6 (NHCONH), 135.2, 133.8, 130.3, 128.8, 127.4, 127.3, 126.4, 124.8, 120.4, 116.9 (Ar), 79.9 (C-1), 73.4, 72.9, 70.4, 68.3 (C-2–C-5), 61.9 (C-6), 20.7, 20.6, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (516.51). Számolt: C 58.14, H 5.46, N 5.42. Talált: C 58.09, H 5.51, N 5.41.

#### **5.1.3. *N*-aril-*N'*-β-*D*-glükopiranozil-karbamidok előállítása**

##### *N*-fenil-*N'*-β-*D*-glükopiranozil-karbamid (**137**)

383 mg (0.82 mmol) **170**-ből kiindulva az **E** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 1 óra. Hozam: 220 mg (90 %), fehér por. Op.: 191 °C (bomlás). [α]<sub>D</sub> -33.3 (c=0.42, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.41-7.32 (m, 4H, Ar), 7.21-7.16 (m, 1H, Ar), 4.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=2.2 Hz, H-6'), 3.72 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3

Hz, H-6), 3.56 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=8.9$  Hz, H-3), 3.55-3.51 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.2$  Hz, H-5), 3.41 (t, 1H, H-4), 3.41 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.5 (NHCONH), 139.9, 128.7, 121.5, 117.8 (Ar), 80.7 (C-1), 78.1, 77.5, 72.9, 70.0 (C-2–C-5), 60.9 (C-6). Elemanalízis  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$  (298.30). Számolt: C 52.35, H 6.08, N 9.39. Talált: C 52.43, H 6.11, N 9.36.

#### *N-1-naftil-N'- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (183)*

200 mg (0.39 mmol) **181**-ből kiindulva az *E* módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 1 óra. A reakció során anyagkiválást tapasztaltunk, ezért a reakcióelegyet szűrtük, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 120 mg (89 %), fehér por. Op.: 217-221 °C.  $[\alpha]_D +6.4$  (c=0.20, DMSO).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ +D $_2$ O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.00-7.41 (m, 7H, Ar), 4.70 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=8.9$  Hz, H-1), 3.66 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=1.5$  Hz, H-6'), 3.43 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 3.26 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 3.23-3.19 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=4.0$  Hz, H-5), 3.12 (t, 1H, H-4), 3.07 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=8.6$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.8 (NHCONH), 134.6, 133.6, 128.4, 125.8, 125.7, 125.5, 125.4, 122.3, 121.1, 116.4 (Ar), 80.8 (C-1), 78.1, 77.5, 73.1, 69.9 (C-2–C-5), 60.9 (C-6). Elemanalízis  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$  (348.36). Számolt: C 58.61, H 5.79, N 8.04. Talált: C 58.44, H 5.86, N 8.01.

#### *N-2-naftil-N'- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (184)*

230 mg (0.45 mmol) **182**-ből kiindulva az *E* módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 1 óra. A reakció során anyagkiválást tapasztaltunk, ezért a reakcióelegyet szűrtük, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 148 mg (87 %), fehér por. Op.: 238-242 °C.  $[\alpha]_D -23.9$  (c=0.20, DMSO).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ +D $_2$ O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.92 (s, 1H, Ar), 7.79-7.70 (m, 3H, Ar), 7.42-7.30 (m, 3H, Ar), 4.70 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 3.67 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=1.9$

Hz, H-6'), 3.44 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 3.28 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-3), 3.24-3.21 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.5$  Hz, H-5), 3.10 (t, 1H, H-4), 3.09 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=8.9$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.6 (NHCONH), 137.6, 133.7, 128.9, 128.3, 127.4, 126.8, 126.2, 123.7, 119.4, 113.0 (Ar), 80.8 (C-1), 78.2, 77.6, 72.9, 70.0 (C-2–C-5), 60.9 (C-6). Elemanalízis  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$  (348.36). Számolt: C 58.61, H 5.79, N 8.04. Talált: C 58.47, H 5.85, N 8.03.

#### 5.1.4. Peracetylezett *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glikopiranozil-karbamidok előállítása

##### *N*-pivaloil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid (155)

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 379  $\mu\text{l}$  (371 mg, 3.07 mmol) trimetil-acetil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 3 óra. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, majd oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmétán:aceton = 10:1). Hozam: 140 mg ( $\alpha$  és  $\beta$  anomer keverék, 29 %), színtelen szirup. Az NMR jelek hozzárendelését a  $\beta$  anomer esetén végeztük el.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.25 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=9.2$  Hz, NHCONHCO), 8.48 (s, 1H, NHCONHCO), 5.31 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-3), 5.24 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 5.10 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=10.2$  Hz, H-4), 5.08 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.7$  Hz, H-2), 4.28 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.6$  Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.4$  Hz, H-6'), 3.79 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=3.9$  Hz, H-5), 2.05, 2.04, 2.03 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 1.24 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 179.7 (NHCONHCO), 170.6, 170.0, 169.6, 169.3 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 154.0 (NHCONHCO), 79.0 (C-1), 73.5, 73.0, 70.0, 68.0 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 40.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.6, 20.5, 20.4 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ).

##### *N*-ciklohexánkarbonil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid (156)

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 411  $\mu\text{l}$  (451 mg, 3.07 mmol) ciklohexanoil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 3.5 óra. A nyersterméket

etanolból kristályosítottuk. Hozam: 204 mg (40 %), fehér por. Op.: 166-167 °C.  $[\alpha]_D$  -23.6 (c=0.40, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.20 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.2 Hz, NHCONHCO), 8.93 (s, 1H, NHCONHCO), 5.31 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H-3), 5.23 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 5.11 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.6 Hz, H-4), 5.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H-2), 4.29 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.9 Hz, H-6'), 3.80-3.76 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.0 Hz, H-5), 2.26-2.20 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2.09, 2.04, 2.03 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>), 1.90-1.70 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.51-1.20 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 177.4 (NHCONHCO), 170.6, 170.1, 169.6, 169.3 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 154.3 (NHCONHCO), 78.9 (C-1), 73.5, 73.0, 70.0, 68.0 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 45.7, 28.8, 28.7, 25.4 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 20.6, 20.5, 20.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (500.51). Számolt: C 52.80, H 6.44, N 5.60. Talált: C 52.92, H 6.49, N 5.59.

*N*-fenilacetil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)-karbamid (**157**)

100 mg (0.26 mmol) **106**-ból kiindulva 102  $\mu$ l (119 mg, 0.77 mmol) fenilacetil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 4 óra. A nyersteget etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk. Hozam: 75 mg (57 %), fehér por. Op.: 168-170 °C.  $[\alpha]_D$  -21.9 (c=0.34, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.9 Hz, NHCONHCO), 9.00 (s, 1H, NHCONHCO), 7.36-7.27 (m, 5H, Ar), 5.31 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.6 Hz, H-3), 5.23 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 5.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 5.06 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H-2), 4.25 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.6 Hz, H-6), 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.5 Hz, H-6'), 3.81-3.78 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=3.1 Hz, H-5), 3.64 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2.06, 2.02 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 172.4 (NHCONHCOCH<sub>2</sub>), 170.6, 170.0, 169.7, 169.3 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 153.8 (NHCONHCOCH<sub>2</sub>), 132.5, 129.3, 129.0, 127.8 (Ar), 78.8 (C-1), 73.4, 72.8, 70.0, 67.9 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 44.0 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 20.6, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (508.49). Számolt: C 54.33, H 5.55, N 5.51. Talált: C 54.40, H 5.59, N 5.50.

*N-difenil-acetil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (158)*

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 709 mg (3.07 mmol) difenil-acetil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 11 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmetán:metanol = 100:1). Hozam: 316 mg (α és β anomer keverék, 53 %), színtelen szirup. Az NMR jelek hozzárendelését a β anomer esetén végeztük el. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.25 (s, 1H, NHCONHCO), 9.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.3 Hz, NHCONHCO), 7.36-7.25 (m, 10H, Ar), 5.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H-3), 5.24 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 5.10 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 5.05 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H-2), 4.99 (s, 1H, CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.27 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.9 Hz, H-6'), 3.82 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=3.1 Hz, H-5), 2.05, 2.02, 1.94 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 173.5 (NHCONHCO), 170.6, 170.0, 169.5, 169.3 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 153.8 (NHCONHCO), 137.4, 137.3, 128.8, 128.7, 127.7 (Ar), 78.9 (C-1), 73.6, 72.9, 70.2, 68.0 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 58.9 (CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 20.6, 20.5, 20.3 (4×OCOCH<sub>3</sub>).

*N-2-naftoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glükopiranozil)-karbamid (160)*

2 g (5.12 mmol) **106**-ból kiindulva 2.93 g (15.4 mmol) 2-naftoil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 2 nap. A nyersterméket metanolból kristályosítottuk. Hozam: 28 mg (1 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> +16.4 (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 10.53 (s, 1H, NHCONHCO), 10.14 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=6.8 Hz, NHCONHCO), 8.72 (d, 1H, Ar), 8.14-7.89 (m, 4H, Ar), 7.68-7.54 (m, 2H, Ar), 6.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=5.9 Hz, H1), 5.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H3), 5.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.6 Hz, H2), 5.19 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H4), 4.36 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.0 Hz, H6), 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.5 Hz, H6'), 4.06-4.03 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=3.4 Hz, H5), 2.09, 2.07, 2.06 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 171.2, 170.6, 169.9, 169.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 168.9 (NHCONHCO), 155.4 (NHCONHCO), 135.9, 135.7, 132.5, 129.6, 129.5, 128.9, 128.2, 127.8, 127.1, 123.6 (Ar), 75.3 (C-1), 70.4, 68.7, 68.5, 68.2 (C-2–C-5), 61.2 (C-6), 20.6

(4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (544.52). Számolt: C 57.35, H 5.18, N 5.14. Talált: C 57.42, H 5.23, N 5.17.

*N-bifenil-karbonil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (161)*

500 mg (1.28 mmol) **106**-ból kiindulva 833 mg (3.84 mmol) bifenil-acetil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 4 óra. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmetán:metanol = 100:1). Hozam: 235 mg (40 %), fehér por. Op.: 223-226 °C. [α]<sub>D</sub> -54.3 (c=0.34, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.2 Hz, NHCONHCO), 8.96 (s, 1H, NHCONHCO), 7.99 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, Ar), 7.73 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, Ar), 7.64 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7.4 Hz, Ar) 7.51-7.40 (m, 3H, Ar), 5.35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.6 Hz, H-3), 5.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.6 Hz, H-1), 5.16 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 5.12 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.9 Hz, H-2), 4.24 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.6 Hz, H-6), 4.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=2.2 Hz, H-6'), 3.82-3.79 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.0 Hz, H-5), 2.06, 2.05, 2.04, 2.03 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.1, 169.9, 169.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 167.2 (NHCONHCO), 153.9 (NHCONHCO), 146.3, 139.3, 130.3, 129.0, 128.5, 128.3, 127.5, 127.2 (Ar), 79.1 (C-1), 73.5, 73.0, 70.1, 68.1 (C-2–C-5), 61.6 (C-6), 20.7, 20.6 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (570.56). Számolt: C 58.94, H 5.30, N 4.91. Talált: C 59.11, H 5.34, N 4.89.

*N-(4-metil-fenil)-propenoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (162)*

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 555 mg (3.07 mmol) fahéjsav-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 3 óra. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk. Hozam: 416 mg (76 %), fehér kristályos anyag. Op.: 101-103 °C. [α]<sub>D</sub> -55.8 (c=0.20, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.54 (s, 1H, NHCONHCO), 9.46 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.6 Hz, NHCONHCO), 7.80 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>CH=CH</sub>=15.4 Hz, CH=CHAr), 7.45 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, Ar), 7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7.7 Hz,

Ar), 6.48 (d, 1H, CH=CHAr), 5.37 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.32 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.6$  Hz, H-1), 5.14 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 5.12 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2), 4.25 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.07 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=2.2$  Hz, H-6'), 3.83-3.79 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=4.0$  Hz, H-5), 2.40 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05, 2.04, 2.03 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.1, 169.8, 169.3 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 166.6 (NHCONHCO), 154.9 (NHCONHCO), 145.8 (CH=CHAr), 141.5, 131.1, 129.7, 128.3 (Ar), 117.4 (CH=CHAr), 78.9 (C-1), 73.5, 72.9, 70.0, 68.1 (C-2–C-5), 61.6 (C-6), 21.5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 20.5, 20.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (534.52). Számolt: C 56.18, H 5.66, N 5.24. Talált: C 56.34, H 5.71, N 5.21.

*N*-4-metil-benzoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (**163**)

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 407 μl (475 mg, 3.07 mmol) (4-metil)-benzoil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 6 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmetán:metanol = 100:1), majd etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk. Hozam: 176 mg (34 %), fehér kristályos anyag. Op.: 233-235 °C. [α]<sub>D</sub> -52.3 (c=0.21, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.53 (d, 1H,  $^2J_{H-1,NH}=8.8$  Hz, NHCONHCO), 9.37 (s, 1H, NHCONHCO), 7.86 (d, 2H,  $^3J=8.0$  Hz, Ar), 7.30 (d, 2H,  $^3J=7.7$  Hz, Ar), 5.37 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.5$  Hz, H-3), 5.31 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.5$  Hz, H-1), 5.15 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.1$  Hz, H-4), 5.12 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.1$  Hz, H-2), 4.27 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.4$  Hz, H-6), 4.07 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=1.8$  Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=4.0$  Hz, H-5), 2.45 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05, 2.04, 2.03 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.1, 169.7, 169.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 167.6 (NHCONHCO), 154.3 (NHCONHCO), 144.3, 129.4, 128.9, 128.0 (Ar), 79.0 (C-1), 73.5, 73.0, 70.0, 68.1 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 21.5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (508.49). Számolt: C 54.33, H 5.55, N 5.51. Talált: C 54.51, H 5.59, N 5.48.

*N-4-t-butyl-benzoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (164)*

400 mg (1.02 mmol) **106**-ból kiindulva 605 mg (3.07 mmol) (4-*t*-butil)-benzoil-kloriddal az **F** módszer szerint. Reakcióidő 8 óra. A nyersterméket etilacetát-hexán elegyből kristályosítottuk, etanolból átkristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmetán:metanol = 300:1). Hozam: 201 mg (36 %), fehér kristályos anyag.

50 mg (0.14 mmol) **111**-ből kiindulva 51 mg (0.28 mmol) 4-*t*-butil-benzamiddal vízmentes toluolban forraltuk a **d** módszer szerint. Reakcióidő 1 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:5). Hozam: 35 mg (44 %), fehér kristályos anyag. Op.: 117-119 °C.  $[\alpha]_D$  -39.1 (c=0.20, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.9 Hz, NHCONHCO), 9.00 (s, 1H, NHCONHCO), 7.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 5.35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.6 Hz, H-3), 5.32 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.6 Hz, H-1), 5.14 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=8.9 Hz, H-4), 5.12 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.9 Hz, H-2), 4.27 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.2 Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.0 Hz, H-5), 2.06, 2.04, 2.038, 2.03 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.1, 169.8, 169.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 167.3 (NHCONHCO), 157.3 (NHCONHCO), 154.1, 128.8, 127.7, 125.8 (Ar), 79.0 (C-1), 73.5, 73.0, 70.0, 68.0 (C-2–C-5), 61.6 (C-6), 35.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.7, 20.6, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (550.57). Számolt: C 56.72, H 6.22, N 5.09. Talált: C 56.91, H 6.26, N 5.08.

*N-4-trifluormetil-benzoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-karbamid (165)*

200 mg (0.58 mmol) **111**-ből kiindulva 218 mg (1.15 mmol) 4-trifluormetil-benzamiddal vízmentes toluolban forraltuk a **D** módszer szerint. Reakcióidő 5 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:5). Hozam: 222 mg (69 %), fehér por. Op.: 109-112

$^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}$  -36.6 ( $c=1.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.16 (s, 1H,  $\text{NHCONHCO}$ ), 9.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=8.9$  Hz,  $\text{NHCONHCO}$ ), 8.15 (d, 2H,  $^3J=8.0$  Hz, Ar), 7.79 (d, 2H,  $^3J=8.3$  Hz, Ar), 5.38 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-3), 5.27 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 5.17 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 5.12 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.6$  Hz, H-2), 4.25 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.6$  Hz, H-6), 4.02 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=2.2$  Hz, H-6'), 3.78 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=4.3$  Hz, H-5), 2.06, 2.05, 2.04, 2.03 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.5, 170.1, 169.9, 169.4 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 166.9 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 154.5 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 134.8 ( $^2J_{\text{C,F}}=32$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ), 135.1, 128.7, 125.7 (Ar), 123.4 ( $^1J_{\text{C,F}}=273$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ), 79.1 (C-1), 73.6, 72.8, 70.1, 68.1 (C-2–C-5), 61.6 (C-6), 20.5 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ). Elemanalízis  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{11}$  (562.46). Számolt: C 49.12, H 4.48, N 4.98. Talált: C 49.27, H 4.51, N 4.97.

*N*-4-*t*-butil-benzoil-*N*'-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -*D*-glükopiranozil)-karbamid (**166**)

50 mg (0.14 mmol) **111**-ből kiindulva a **164**-gyel azonos reakciókörülmények között. Hozam: 8 mg (10 %), színtelen szirup.  $[\alpha]_{\text{D}}$  +87.7 ( $c=3.89$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.16 (s, 1H,  $\text{NHCONHCO}$ ), 10.05 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=7.9$  Hz,  $\text{NHCONHCO}$ ), 8.01 (d, 2H,  $^3J=7.9$  Hz, Ar), 7.56 (d, 2H,  $^3J=8.8$  Hz, Ar), 6.04 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}=5.3$  Hz, H-1), 5.43 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.23 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}=10.5$  Hz, H-2), 5.16 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 4.37 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.04 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=1.8$  Hz, H-6'), 4.00 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=3.5$  Hz, H-5), 2.06, 2.05, 2.04 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.5, 169.8, 169.5, 169.4 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 168.5 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 157.5 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 154.9, 128.4, 127.9, 125.9 (Ar), 75.1 (C-1), 70.2, 68.7, 68.3, 68.0 (C-2–C-5), 61.6 (C-6), 35.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.5 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ). Elemanalízis  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{11}$  (550.57). Számolt: C 56.72, H 6.22, N 5.09. Talált: C 56.88, H 6.25, N 5.06.

*N*-4-trifluormetil-benzoil-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -*D*-glükopiranozil)-karbamid (167)

200 mg (0.58 mmol) **111**-ből kiindulva a **165**-tel azonos reakciókörülmények között. Hozam: 28 mg (9 %), fehér por. Op.: 155-158 °C.  $[\alpha]_D^{20} +74.5$  ( $c=0.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.39 (s, 1H,  $\text{NHCONHCO}$ ), 9.87 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=7.9$  Hz,  $\text{NHCONHCO}$ ), 8.22 (d, 2H,  $^3J=8.8$  Hz, Ar), 7.83 (d, 2H,  $^3J=7.9$  Hz, Ar), 6.02 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}=5.3$  Hz, H-1), 5.41 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.22 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}=10.5$  Hz, H-2), 5.18 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 4.35 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.01 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=2.6$  Hz, H-6'), 3.97 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=3.5$  Hz, H-5), 2.07, 2.06, 2.05 (s, 12H,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.6, 169.9, 169.5, 169.4 ( $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 167.5 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 154.7 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 135.1 ( $^2J_{\text{C,F}}=34$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ), 134.5, 128.6, 126.0 (Ar), 123.2 ( $^1J_{\text{C,F}}=289$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ), 75.3 (C-1), 70.1, 68.7, 68.5, 67.9 (C-2–C-5), 61.4 (C-6), 20.6 ( $4 \times \text{OCOCH}_3$ ). Elemanalízis  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{11}$  (562.46). Számolt: C 49.12, H 4.48, N 4.98. Talált: C 49.22, H 4.50, N 4.97.

*N*-benzoil-*N'*-(2,3,4,5-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -*D*-galaktopiranozil)-karbamid (198)

400 mg (1.02 mmol) **107**-ből kiindulva 357  $\mu\text{l}$  (432 mg, 3.07 mmol) benzoil-kloriddal az *F* módszer szerint. Reakcióidő 2 nap. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórometán:metanol = 200:1). Hozam: 208 mg (41 %), fehér kristályos anyag. Op.: 111-114 °C.  $[\alpha]_D^{20} -29.2$  ( $c=0.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.76 (s, 1H,  $\text{NHCONHCO}$ ), 9.60 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=8.4$  Hz,  $\text{NHCONHCO}$ ), 8.02 (d, 2H,  $^3J=7.7$  Hz, Ar), 7.67-7.48 (m, 3H, Ar), 5.46 (d, 1H, H-4), 5.33, 5.32 (t, 2H,  $^3J_{1,2}=^3J_{2,3}=9.5$  Hz, H-1,2), 5.17 (dd, 1H,  $^3J_{3,4}=2.9$  Hz, H-3), 4.19-4.00 (m, 3H, H-5,6,6'), 2.18, 2.04, 2.02, 1.99 ( $4 \times \text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.3, 170.1, 170.0, 169.9 ( $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 167.8 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 154.3 ( $\text{NHCONHCO}$ ), 133.4, 131.7, 128.7, 127.9 (Ar), 79.3 (C-1), 72.2, 71.0, 67.7, 67.1 (C-2–C-5), 61.3 (C-6),

20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (494.46). Számolt: C 53.44, H 5.30, N 5.67. Talált: C 53.50, H 5.35, N 5.64.

#### *N*-benzoil-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-acetyl-β-*D*-xilopiranozil)-karbamid (**199**)

100 mg (0.31 mmol) **108**-at 2 ml vízmentes piridinben oldottunk és 109 μl (132 mg, 0.94 mmol) benzoil-kloridot adtunk hozzá. Szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük. Reakcióidő 1 nap. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet bepároltuk, toluollal és éterrel mostuk, majd oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmétán:aceton = 100:1). Hozam: 39 mg (29 %), fehér por. Op.: 226-230 °C; [α]<sub>D</sub> -50.6 (c=1.92, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.57 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=9.5 Hz, NHCONHCO), 9.55 (s, 1H, NHCONHCO), 7.97 (d, 2H, Ar), 7.62 (t, 1H, Ar), 7.50 (t, 2H, Ar), 5.31 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.8 Hz, H-3), 5.27 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.8 Hz, H-1), 5.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=8.4 Hz, H-2), 4.99 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.2 Hz, H-4), 4.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=5.3 Hz, H-5'), 3.49 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>5,5'</sub>=11.6 Hz, H-5), 2.11, 2.07, 2.06 (s, 9H, 3×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 169.8, 169.7 (3×OCOCH<sub>3</sub>), 167.8 (NHCONHCO), 154.2 (NHCONHCO), 133.3, 131.7, 128.7, 127.9 (Ar), 79.0 (C-1), 71.5, 69.7, 68.5 (C-2–C-4), 63.6 (C-5), 20.6, 20.5 (3×OCOCH<sub>3</sub>). [M+Na]<sup>+</sup> 445.39, talált: 445.12. Elemanalízis C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (422.40). Számolt: C 54.03, H 5.25, N 6.63. Talált: C 53.92, H 5.29, N 6.60.

#### **5.1.5. *N*-acil-*N'*-β-*D*-glikopiranozil-karbamidok előállítása**

##### *N*-ciklohexánkarbonil-*N'*-(β-*D*-glükopiranozil)-karbamid (**171**)

150 mg (0.30 mmol) **156**-ból kiindulva az *E* módszer szerint. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettük. Reakcióidő 1 óra. Hozam: 79 mg (80 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> -5.2 (c=0.41, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 4.95 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=1.5 Hz, H-6'), 3.69 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 3.53 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.9 Hz, H-3), 3.52-3.48 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.2 Hz,

H-5), 3.46 (t, 1H, H-4), 3.40 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=8.9$  Hz, H-2), 2.36-2.30 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.84-1.61 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.40-1.14 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz) δ (ppm) 180.8 (NHCONHCO), 155.5 (NHCONHCO), 80.2 (C-1), 77.5, 76.4, 72.0, 69.3 (C-2–C-5), 60.6 (C-6), 45.3, 28.6, 25.1, 24.9 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (332.36). Számolt: C 50.60, H 7.28, N 8.43. Talált: C 50.80, H 7.35, N 8.41.

*N-fenilacetil-N'-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (172)*

150 mg (0.29 mmol) **157**-ből kiindulva az *E* módszer szerint. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettük. Reakcióidő 1 óra. A nyerste­r­mé­ket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 5:1). Hozam: 64 mg (64 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> +2.6 (c=0.41, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.42-7.28 (m, 5H, Ar), 4.97 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=8.9$  Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=1.5$  Hz, H-6'), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.70 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 3.54 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=8.9$  Hz, H-3), 3.53-3.49 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.2$  Hz, H-5), 3.44 (t, 1H, H-4), 3.40 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz) δ (ppm) 175.5 (NHCONHCO), 155.1 (NHCONHCO), 133.2, 129.6, 128.9, 127.6 (Ar), 80.2 (C-1), 77.5, 76.4, 71.9, 69.3 (C-2–C-5), 60.6 (C-6), 42.6 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (340.34). Számolt: C 52.94, H 5.92, N 8.23. Talált: C 53.03, H 5.99, N 8.22.

*N-difenil-acetil-N'-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (173)*

150 mg (0.26 mmol) **158**-ből kiindulva a *G* módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 3 nap. Hozam: 104 mg (97 %), fehér por. Op.: 194-197 °C. [α]<sub>D</sub> -1.6 (c=0.20, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.36-7.21 (m, 10H, Ar), 5.12 (s, 1H, CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 4.68 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=8.9$  Hz, H-1), 3.60 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.1$  Hz, H-6'), 3.40 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.1$  Hz, H-6), 3.21 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=8.9$  Hz, H-3), 3.20-3.14 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.8$  Hz, H-5), 3.07 (t, 1H, H-4), 3.04 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=8.9$  Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90

MHz)  $\delta$  (ppm) 173.9 (NHCONHCO), 153.2 (NHCONHCO), 138.9, 138.5, 128.5, 128.4, 127.2, 127.0 (Ar), 80.1 (C-1), 78.5, 77.1, 72.8, 69.6 (C-2–C-5), 60.7 (C-6), 56.5 (CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>). Elemanalízis C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (416.43). Számolt: C 60.57, H 5.81, N 6.73. Talált: C 60.68, H 5.87, N 6.70.

*N-bifenil-karbonil-N'-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid (174)*

150 mg (0.26 mmol) **161**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 6 nap. Hozam: 91 mg (86 %), fehér por. Op.: 211-212 °C.  $[\alpha]_D +7.6$  (c=0.20, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.99-7.40 (m, 9H, Ar), 4.80 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 3.65 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>6,6'</sub>=12.6 Hz, H-6'), 3.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub>=5.9 Hz, H-6), 3.29-3.21 (m, 2H, H-3,5), 3.14-3.09 (m, 2H, H-2,4). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 168.3 (NHCONHCO), 144.2 (NHCONHCO), 138.8, 131.5, 129.0, 128.9, 128.3, 126.9, 126.6 (Ar), 80.3 (C-1), 78.6, 77.2, 73.1, 69.7 (C-2–C-5), 60.8 (C-6). Elemanalízis C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (402.41). Számolt: C 59.70, H 5.51, N 6.96. Talált: C 59.82, H 5.56, N 6.95.

*N-(4-metil-fenil)-propenoil-N'-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-karbamid (175)*

150 mg (0.28 mmol) **162**-ből kiindulva az **E** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 1 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 74 mg (72 %), fehér por. Op.: 146-150 °C.  $[\alpha]_D +11.3$  (c=0.20, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.62 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HC=CH</sub>=15.7 Hz, HC=CHAr), 7.50 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*=8.0 Hz, Ar), 7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*=7.7 Hz, Ar), 6.66 (d, 1H, HC=CHAr), 4.73 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub>=1.5 Hz, H-6'), 3.43 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 3.24 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub>=8.9 Hz, H-3), 3.22-3.18 (m, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub>=5.5 Hz, H-5), 3.10 (t, 1H, H-4), 3.07 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub>=8.9 Hz, H-2), 2.28 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 166.7 (NHCONHCO), 153.5 (NHCONHCO), 143.4 (CH=CHAr), 140.6, 131.2, 129.6, 128.1 (Ar), 118.8

(CH=CHAr), 80.2 (C-1), 78.6, 77.2, 73.1, 69.7 (C-2–C-5), 60.7 (C-6), 21.0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (366.37). Számolt: C 55.73, H 6.05, N 7.65. Talált: C 55.83, H 6.10, N 7.63.

*N-4-metil-benzoil-N'-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (176)*

100 mg (0.20 mmol) **163**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 20 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 54 mg (81 %), fehér por. Op.: 183-186 °C. [α]<sub>D</sub> +1.5 (c=0.21, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.77 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 4.76 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.2 Hz, H-1), 3.64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=1.9 Hz, H-6'), 3.43 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.0 Hz, H-6), 3.25 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.6 Hz, H-3), 3.24-3.19 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.5 Hz, H-5), 3.11 (t, 1H, H-4), 3.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=8.9 Hz, H-2), 2.33 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 168.4 (NHCONHCO), 153.6 (NHCONHCO), 143.2, 129.5, 129.0, 128.2 (Ar), 80.3 (C-1), 78.6, 77.2, 73.1, 69.7 (C-2–C-5), 60.8 (C-6), 21.0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (340.34). Számolt: C 52.94, H 5.92, N 8.23. Talált: C 53.01, H 5.96, N 8.22.

*N-4-t-butil-benzoil-N'-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (177)*

100 mg (0.18 mmol) **165**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 2 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 53 mg (77 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> +6.4 (c=0.20, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 8.79 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.6 Hz, Ar), 8.48 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.6 Hz, Ar), 5.92 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 4.78 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=1.5 Hz, H-6'), 4.61 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.0 Hz, H-6), 4.38 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.9 Hz, H-3), 4.33-4.29 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.6 Hz, H-5), 4.26 (t, 1H, H-4), 4.25 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=8.3 Hz, H-2), 2.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (MeOD, 90 MHz) δ (ppm) 170.3

(NHCONHCO), 158.2 (NHCONHCO), 156.4, 131.0, 129.1, 126.8 (Ar), 82.0 (C-1), 79.7, 78.9, 74.4, 71.3 (C-2–C-5), 62.7 (C-6), 36.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (382.42). Számolt: C 56.54, H 6.85, N 7.33. Talált: C 56.69, H 6.91, N 7.30.

*N-4-trifluormetil-benzoil-N'-(β-D-glükopiranozil)-karbamid (178)*

170 mg (0.30 mmol) **164**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 6 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 98 mg (83 %), fehér por. Op.: 219-223 °C. [α]<sub>D</sub> -8.6 (c=0.50, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 8.04 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, Ar), 7.85 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 4.79 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.65 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=1.5 Hz, H-6'), 3.44 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.0 Hz, H-6), 3.26 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.9 Hz, H-3), 3.25-3.19 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.5 Hz, H-5), 3.12 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.6 Hz, H-4), 3.10 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=8.9 Hz, H-2). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 167.6 (NHCONHCO), 153.2 (NHCONHCO), 136.3 (Ar), 132.3 (<sup>2</sup>J<sub>C,F</sub>=32 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>) 129.1, 125.4 (Ar), 123.6 (<sup>1</sup>J<sub>C,F</sub>=273 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 80.3 (C-1), 78.6, 77.2, 73.0, 69.7 (C-2–C-5), 60.8 (C-6). Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (394.31). Számolt: C 45.69, H 4.35, N 7.10. Talált: C 45.75, H 4.38, N 7.09.

*N-benzoil-N'-(β-D-galaktopiranozil)-karbamid (200)*

147 mg (0.30 mmol) **198**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 9 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 65 mg (67 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> -3.7 (c=0.21, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.64 (d, 2H, Ar), 7.47 (t, 1H, Ar), 7.34 (t, 2H, Ar), 4.81 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.7 Hz, H-1), 3.79 (d, 1H, H-4), 3.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6,6'</sub>=11.9 Hz, H-6), 3.57-3.52 (m, 4H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.9 Hz, H-2,3,5,6'). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz) δ (ppm) 170.5 (NHCONHCO), 155.4 (NHCONHCO), 133.5,

131.7, 128.7, 127.8 (Ar), 80.6 (C-1), 76.6, 73.2, 69.6, 68.6 (C-2–C-5), 60.9 (C-6).  
Elemanalízis  $C_{14}H_{18}N_2O_7$  (326.31). Számolt: C 51.53, H 5.56, N 8.58. Talált: C 51.62, H 5.60, N 8.55.

#### *N-benzoil-N'-(β-D-xilopiranozil)-karbamid (201)*

145 mg (0.34 mmol) **199**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 10 nap. A nyersterméket metanolból kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 56 mg (55 %), fehér por. Op.: 185-188 °C.  $[\alpha]_D -17.5$  (c=0.78, MeOH).  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.84 (d, 2H, Ar), 7.69 (t, 1H, Ar), 7.55 (t, 2H, Ar), 4.98 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=7.5$  Hz, H-1), 3.98 (dd, 1H,  $^3J_{5,5'}=11.8$  Hz, H-5), 3.70-3.63 (m, 1H,  $^3J_{4,5}=5.3$  Hz, H-4), 3.56 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.1$  Hz, H-2), 3.43 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=10.5$  Hz, H-3), 3.37 (dd, 1H,  $^2J_{4,5'}=2.2$  Hz, H-5').  $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.6 (NHCONHCO), 155.4 (NHCONHCO), 133.6, 131.9, 128.8, 127.8 (Ar), 80.9 (C-1), 76.3, 71.7, 69.0 (C-2–C-4), 66.6 (C-5). Elemanalízis  $C_{13}H_{16}N_2O_6$  (296.28). Számolt: C 52.17, H 5.60, N 9.90. Talált: C 52.05, H 5.64, N 9.88.

## 5.2. Biuret származékok előállítása

#### *3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-1,5-difenil-biuret (185)*

100 mg (0.26 mmol) **106**-ből kiindulva a **H** módszer szerint. Reakcióidő 2 óra. A nyersterméket diklórmétánban oldottuk, majd vízzel és telített Nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk és oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmétán:aceton = 50:1). Hozam: 36 mg (24 %), színtelen szirup.  $[\alpha]_D +0.2$  (c=1.71, DMSO).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.73 (s, 1H,  $N(CONHC_6H_5)_2$ ), 8.75 (s, 1H,  $N(CONHC_6H_5)_2$ ), 7.51-7.09 (m, 10H, Ar), 6.32 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=10.0$  Hz, H-1), 5.66 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.5$  Hz, H-3), 5.39 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.5$  Hz,

H-4), 5.16 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.0$  Hz, H-2), 4.52 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.6$  Hz, H-6), 4.18 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.1$  Hz, H-6'), 4.05 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=3.7$  Hz, H-5), 2.13, 2.06, 2.04, 2.00 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 168.6, 167.9, 167.8, 167.7 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 151.8 (N(CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 151.1 (N(CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 138.3-116.0 (Ar), 79.0 (C-1), 73.1, 71.4, 66.3, 66.1 (C-2–C-5), 60.1 (C-6), 19.2, 19.1, 19.0, 18.9 (4×OCOCH<sub>3</sub>). [M+Na]<sup>+</sup> 608.56, talált: 608.19. Elemanalízis C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (585.57). Számolt: C 57.43, H 5.34, N 7.18. Talált: C 57.61, H 5.38, N 7.17.

*1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-3,5-difenil-biuret (186)*

100 mg (0.26 mmol) **106**-ból kiindulva a **185**-tel azonos reakciókörülmények között. Hozam: 46 mg (31 %), fehér por. Op.: 226-229 °C. [α]<sub>D</sub> -4.2 (c=0.64, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 10.24 (s, 1H, NHCON(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.56-7.06 (m, 10H, Ar), 6.44 (t, 1H,  $^3J_{H-1,NH}=8.8$  Hz, NHCON(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.28 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.11 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.6$  Hz, H-1), 5.02 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 4.78 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.6$  Hz, H-2), 4.31 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H,  $^3J_{5,6'}=1.8$  Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=4.4$  Hz, H-5), 2.09, 2.024, 2.019, 1.98 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.1, 169.8, 169.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 155.8 (NHCON(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 152.1 (NHCON(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CONHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 137.4, 135.6, 130.3, 129.9, 129.4, 128.9, 124.1, 120.1 (Ar), 79.8 (C-1), 73.5, 72.5, 69.8, 67.9 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 20.7, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>). [M+Na]<sup>+</sup> 608.56, talált: 608.18. Elemanalízis C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (585.57). Számolt: C 57.43, H 5.34, N 7.18. Talált: C 57.58, H 5.37, N 7.17.

*1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-5-fenil-biuret (187)*

600 mg (1.73 mmol) **111**-ből kiindulva 470 mg (3.46 mmol) fenil-karbamidval vízmentes toluolban forraltuk a **D** módszer szerint. Reakcióidő 1 óra. A nyersteget metanolból kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkrómográfiás

módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:aceton = 100:1). Hozam: 370 mg (42 %), fehér kristályos anyag. Op.: 207-209 °C.  $[\alpha]_D$  -23.1 (c=1.68, aceton).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.42 (s, 1H, NH), 7.44-7.12 (m, 6H, Ar, NH), 5.33 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=10.0$  Hz, H-3), 5.23 (t, 1H, H-1), 5.10 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.5$  Hz, H-4), 4.98 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2), 4.33 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.6$  Hz, H-6), 4.13 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.1$  Hz, H-6'), 3.87 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=5.0$  Hz, H-5), 2.44 (s, 1H, NH), 2.10, 2.08, 2.05 (s, 12H, 4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.7, 170.4, 170.0, 169.5 (4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>), 155.0 (NHCONHCONH), 152.3 (NHCONHCONH), 136.8, 129.4, 129.1, 124.4, 120.5 (Ar), 78.9 (C-1), 73.3, 72.9, 70.0, 68.0 (C-2–C-5), 61.7 (C-6), 20.7, 20.6, 20.56, 20.5 (4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  532.46, talált: 532.16. Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (509.47). Számolt: C 51.87, H 5.22, N 7.51. Talált: C 51.97, H 5.24, N 7.50.

*1-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-5-fenil-biuret (188)*

250 mg (0.49 mmol) **187**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 17 nap. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 162 mg (97 %), fehér por. Op.: 191-193 °C.  $[\alpha]_D$  +4.2 (c=0.68, MeOH).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.41 (d, 2H, Ar), 7.29 (t, 2H, Ar), 7.04 (t, 1H, Ar), 4.68 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=8.9$  Hz, H-1), 3.63 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=1.6$  Hz, H-6'), 3.42 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.1$  Hz, H-6), 3.19-3.14 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=5.8$  Hz, H-5), 3.22, 4.26, 4.25 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=^3J_{3,4}=^3J_{4,5}=8.9$  Hz, H-2,3,4).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.6 (NHCONHCONH), 152.2 (NHCONHCONH), 138.2, 128.9, 123.1, 119.0 (Ar), 80.3 (C-1), 78.5, 77.3, 72.9, 69.8 (C-2–C-5), 60.8 (C-6). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (341.32). Számolt: C 49.27, H 5.61, N 12.31. Talált: C 49.35, H 5.66, N 12.30.

### 5.3. Glükopiranozilkarbonil-karbamid származékok előállítása

#### *N-fenil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozilkarbonil)-karbamid (191)*

300 mg (0.48 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil-formamidból (**189**) kiindulva a **H** módszer szerint. Reakcióidő 3 óra. A nyersterméket forró metanolban szuszpendáltuk. Szűrtük, majd az anyalúgot is tisztítottuk oszlopkromatográfiás módszerrel (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 246 mg (69 %). Op.: 187-189 °C;  $[\alpha]_D -17.13$  (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 10.00 (s, 1H, CONHCONH), 8.76 (s, 1H, CONHCONH), 8.09-7.81 (d, 8H, Ar), 7.59-7.07 (m, 17H, Ar), 5.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.2 Hz, H-3), 5.75 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.2 Hz, H-2), 5.72 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=9.9 Hz, H-4), 4.72 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=2.5 Hz, H-6'), 4.54 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.3 Hz, H-6), 4.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.6 Hz, H-1), 4.29 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=5.2 Hz, H-5). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 168.2 (CONHCONH), 166.2, 165.5, 165.1, 165.0 (4×OCOPh), 149.5 (CONHCONH), 136.7-120.5 (Ar), 76.4 (C-1), 76.1, 73.0, 69.5, 68.6 (C-2–C-5), 62.6 (C-6). Elemanalízis C<sub>42</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (742.75). Számolt: C 67.92, H 4.61, N 3.77. Talált: C 68.11, H 4.64, N 3.76.

#### *N-fenil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilkarbonil)-karbamid (192)*

400 mg (1.07 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-formamidból (**190**) kiindulva a **H** módszer szerint. Reakcióidő 2 óra. A nyersterméket forró metanolban szuszpendáltuk. Szűrtük, majd az anyalúgot is tisztítottuk oszlopkromatográfiás módszerrel (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 458 mg (87 %), fehér kristályos anyag. Op.: 155-156 °C.  $[\alpha]_D -0.96$  (c=1.03, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 10.03 (s, 1H, CONHCONH), 8.64 (s, 1H, CONHCONH), 7.48 (d, 2H, Ar), 7.33 (t, 2H, Ar), 7.12 (t, 1H, Ar), 5.30 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=8.9 Hz, H-3), 5.21 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.5 Hz, H-2), 5.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, H-4), 4.28 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.6 Hz, H-6), 4.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=2.1 Hz, H-6'), 4.06 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.5 Hz, H-1), 3.80 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.7 Hz, H-5), 2.10,

2.05, 2.08, 2.03, 2.02 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 170.5, 170.0, 169.5, 169.2 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 168.2 (CONHCONH), 149.5 (CONHCONH), 136.7, 128.9, 124.6, 120.4 (Ar), 76.0 (C-1), 75.7, 72.9, 68.7, 67.5 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 20.6, 20.5, 20.4 (4×OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (494.46). Számolt: C 63.92, H 6.31, N 5.04. Talált: C 64.12, H 6.36, N 5.01.

#### *N-fenil-N'-(β-D-glükopiranozilkarbonil)-karbamid (194)*

30 mg (0.06 mmol) **192**-t 1 ml vízmentes metanolban oldottunk. 34 μl (25 mg, 0.24 mmol) trietil-amint adtunk hozzá és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük. Reakcióidő 8 óra. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet bepároltuk és oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 9 mg (45 %), színtelen szirup. [α]<sub>D</sub> +0.93 (c=0.33, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.81-7.34 (m, 5H, Ar), 4.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.91 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=2.1 Hz, H-6'), 3.76 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.4 Hz, H-6), 3.62-3.43 (m, 4H, H-2,3,4,5). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz) δ (ppm) 172.8 (CONHCONH), 152.2 (CONHCONH), 135.8, 129.2, 125.7, 122.4 (Ar), 79.5 (C-1), 78.8, 78.4, 71.7, 68.9 (C-2–C-5), 60.5 (C-6). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (326.31). Számolt: C 51.53, H 5.56, N 8.58. Talált: C 51.72, H 5.61, N 8.56.

#### **5.4. N-szubsztituált-N'-β-D-glükopiranozil-szulfamidok előállítás**

##### *N-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-szulfamid (154)*

250 μl (407 mg, 2.88 mmol) klórszulfonil-izocianát 5 ml vízmentes diklórmetános oldatához 275 μl (213 mg, 2.88 mmol) *t*-butanolt adtunk 0 °C-on, kevertetés közben. Ezt az oldatot 500 mg (1.44 mmol) **111** 221 μl (160 mg, 1.58 mmol) trietil-amint tartalmazó 5 ml vízmentes diklórmetános oldatához csepegtettük 20 percen át 0 °C-on kevertetés közben. 5 óra múlva 802 μl (1.23 g, 10.80 mmol) trifluor-ecetsav 3 ml vízmentes diklórmetános oldatát csepegtettük

hozzá és 8 napon át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után vízzel és telített Nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháltuk. A szerves fázist Magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Hozam: 388 mg (63 %, nyerstermék), halványsárga szirup.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 6.00 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=10.2$  Hz,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 5.30 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.6$  Hz, H-3), 5.21 (s, 1H,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 5.06 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.9$  Hz, H-4), 4.96 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.2$  Hz, H-2), 4.84 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.6$  Hz, H-1), 4.36 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.15 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.2$  Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=4.6$  Hz, H-5), 2.11, 2.09, 2.06, 2.03 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 171.2, 170.8, 169.9, 169.6 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 83.4 (C-1), 73.5, 72.5, 69.8, 68.2 (C-2–C-5), 61.4 (C-6), 20.8, 20.6, 20.5 ( $4\times\text{OCOCH}_3$ ).

*N*-(*t*-butoxi-karbonil)-*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)-szulfamid  
(195)

25  $\mu\text{l}$  (41 mg, 0.29 mmol) klórszulfonil-izocianát 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához 28  $\mu\text{l}$  (21 mg, 0.29 mmol) *t*-butanol adtunk 0 °C-on, kevertetés közben. Ezt az oldatot 100 mg (0.29 mmol) **111** 44  $\mu\text{l}$  (32 mg, 0.32 mmol) trietil-amint tartalmazó 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához csepegtettük 0 °C-on kevertetés közben. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiai módszerrel követtük. Reakcióidő 5 óra. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 0.1 M sósavval extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, majd oszlopkromatográfiai módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:2). Hozam: 83 mg (54 %, nyerstermék), színtelen szirup.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.85 (s, 1H,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{NHCO}$ ), 6.39 (d, 1H,  $^3J_{\text{H-1,NH}}=10.2$  Hz,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{NHCO}$ ), 5.30 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-3), 5.06 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=10.2$  Hz, H-4), 4.98 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.6$  Hz, H-2), 4.84 (t, 1H,  $^3J_{1,2}=9.2$  Hz, H-1), 4.27 (dd, 1H,  $^2J_{6,6'}=12.3$  Hz, H-6), 4.05 (dd, 1H,  $^3J_{5,6}=2.2$  Hz, H-6'), 3.81 (ddd, 1H,  $^3J_{5,6}=4.6$  Hz, H-5), 2.10, 2.08, 2.04, 2.02 (s, 12H,  $4\times\text{OCOCH}_3$ ), 1.49 (s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.6, 170.3, 169.9, 169.5

(4×OCOCH<sub>3</sub>), 149.8 (NHSO<sub>2</sub>NHCO), 84.1 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.8 (C-1), 73.4, 72.5, 69.6, 67.9 (C-2–C-5), 61.9 (C-6), 27.8 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.6, 20.5 (4×OCOCH<sub>3</sub>).

*N-4-metil-benzoil-N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-szulfamid (196)*

150 mg (1.10 mmol) 4-metil-benzoésavhoz 96 µl (116 mg, 1.10 mmol) klórszulfonil-izocianátot adtunk kevertetés közben és 50 °C-on melegítettük 10 percig. A reakcióelegy elfolyósodott, ekkor 0.2 ml vízmentes toluolt adtunk hozzá. Fehér csapadék vált ki, amit szűrtünk és 45 mg-ot (0.19 mmol) adtunk 100 mg (0.29 mmol) **111** 2 ml diklórmetános oldatához. Vízmegkötőként kihevített molekulaszitát alkalmaztunk. Szobahőmérsékleten kevertettük 4 napon át. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet Celite-n szűrtük és bepároltuk. Hozam: 102 mg (97 %, nyerstermék), halványsárga szirup. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360 MHz) δ (ppm) 9.16 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>H-1,NH</sub>=8.9 Hz, NHSO<sub>2</sub>NHCO), 7.78 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.4 Hz, Ar), 7.28 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.4 Hz, Ar), 6.63 (s, 1H, NHSO<sub>2</sub>NHCO), 5.31 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.5 Hz, H-3), 4.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=9.5 Hz, H-1), 4.89 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=8.9 Hz, H-2), 4.81 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=10.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=12.1 Hz, H-6), 3.93 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>=4.2 Hz, H-5), 3.63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=2.1 Hz, H-6'), 2.36 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 1.96, 1.90, 1.84, 1.81 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz) δ (ppm) 169.8, 169.5, 169.2, 168.7 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 165.1 (NHSO<sub>2</sub>NHCO), 143.1, 129.3, 128.2, 127.5 (Ar), 81.7 (C-1), 72.9, 71.7, 70.1, 67.5 (C-2–C-5), 61.5 (C-6), 21.1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 20.3, 20.2 (4×OCOCH<sub>3</sub>).

*N-4-metil-benzoil-N'-(β-D-glükopiranozil)-szulfamid (197)*

724 mg **196**-ből kiindulva a **G** módszer szerint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. Reakcióidő 3 nap. A nyerstermék oszlopkrómográfias módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 95:5). Hozam: 122 mg (24 %), színtelen szirup. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz) δ (ppm) 7.73 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.3 Hz, Ar), 7.16 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, Ar), 4.29 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub>=8.8 Hz, H-1), 3.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub>=2.2 Hz, H-6'), 3.31 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub>=11.8 Hz,

H-6), 3.16 (t, 1H, H-3), 3.11-3.05 (m, 1H,  $^3J_{5,6}=4.8$  Hz, H-5), 3.03(t, 1H, H-4), 3.02 (t, 1H, H-2), 2.29 (s, 3H,  $C_6H_4CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.7 (NH $SO_2$ NHCO), 139.9, 135.8, 128.5, 128.2 (Ar), 84.9 (C-1), 77.9, 77.3, 73.1, 70.0 (C-2–C-5), 61.0 (C-6), 21.0 ( $C_6H_4CH_3$ ).  $[M+Na]^+$  399.38, talált: 399.07. Elemanalízis  $C_{14}H_{20}N_2O_8S$  (376.39). Számolt: C 44.68, H 5.36, N 7.44. Talált: C 44.83, H 5.41, N 7.48.

### 5.5. *N*-acil- $\beta$ -D-galakto- és xilopiranozil-aminok előállítása

#### *N*-2-naftoil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-amin (205)

200 mg **203**-ből<sup>113</sup> kiindulva az *E* módszer szerint. Reakcióidő 1 óra. Hozam: 124 mg (93 %), fehér por. Op.: 220-223 °C.  $[\alpha]_D +53.1$  (c=0.73, DMSO).  $^1H$  NMR (D $_2$ O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.36 (s, 1H, Ar), 8.02-7.92 (m, 3H, Ar), 7.84-7.78 (m, 1H, Ar), 7.68-7.57 (m, 2H, Ar), 5.20 (d, 1H,  $^3J_{1,2}=8.4$  Hz, H-1), 4.03 (dd, 1H, H-4), 3.91-3.75 (m, 5H, H-2,3,5,6,6').  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz) 165.0 (NHCO), 135.9, 133.3, 131.7, 130.3, 129.8, 129.5, 129.0, 128.5, 125.2 (Ar), 81.7 (C-1), 77.9, 74.7, 70.3, 69.8 (C-2–C-5), 62.0 (C-6). Elemanalízis  $C_{17}H_{19}NO_6$  (333.34). Számolt: C 61.25, H 5.75, N 4.20. Talált: C 61.37, H 5.78, N 4.18.

#### *N*-2-naftoil-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil)-amin (204)

300 mg (1.00 mmol) 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xilopiranozil-azidból<sup>114</sup> (**144**) kiindulva 199 mg (1.05 mmol) 2-naftoil-kloriddal a *B* módszer szerint. Reakcióidő 4 óra. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: etilacetát:hexán = 1:4). Hozam: 304 mg (71 %), fehér por. Op.: 185-189 °C.  $[\alpha]_D -4.4$  (c=1.05, MeOH).  $^1H$  NMR (CDCl $_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.30 (s, 1H, Ar), 7.97-7.79 (m, 4H, Ar), 7.62-7.53 (m, 2H, Ar), 7.26 (d, 1H,  $^3J_{H-1,NH}=8.8$  Hz, NHCO), 5.42, 5.41 (t, 2H,  $^3J_{1,2}=^3J_{3,4}=9.5$  Hz, H-1,3), 5.07 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=9.5$  Hz, H-2), 5.04 (ddd, 1H,  $^3J_{4,5}=11.0$  Hz, H-4), 4.15 (dd, 1H,  $^3J_{4,5}=5.8$  Hz, H-5'), 3.56 (dd, 1H,  $^2J_{5,5'}=11.7$  Hz, H-5), 2.09, 2.07, 2.05 (s, 9H, 3 $\times$ OCOCH $_3$ ).  $^{13}C$  NMR (CDCl $_3$ , 90

MHz)  $\delta$  (ppm) 171.5, 169.9, 169.8 (3 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>), 167.5 (NHCO), 135.0, 132.5, 130.0, 129.1, 128.6, 128.2, 128.0, 127.7, 126.8, 123.4 (Ar), 79.4 (C-1), 72.3, 71.1, 69.1 (C-2–C-4), 64.5 (C-5), 20.5 (3 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>). Elemanalízis C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub> (429.43). Számolt: C 61.53, H 5.40, N 3.26. Talált: C 61.45, H 5.43, N 3.25.

#### N-2-naftoil- $\beta$ -D-xilopiranozil-amin (206)

120 mg **204**-ből kiindulva az *E* módszer szerint. Reakcióidő 1 óra. Hozam: 75 mg (88 %), színtelen szirup.  $[\alpha]_D^{+7.4}$  (c=0.50, DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.42-8.38 (m, 1H, Ar), 8.01-7.82 (m, 4H, Ar), 7.63-7.49 (m, 2H, Ar), 4.90 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub>=8.9 Hz, H-1), 3.73 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub>=5.3 Hz, H-5'), 3.38 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub>=8.9 Hz, H-2), 3.37-3.33 (m, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub>=10.5 Hz, H-4), 3.24 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub>=8.4 Hz, H-3), 3.16 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>5,5'</sub>=11.0 Hz, H-5). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 167.0 (NHCO), 134.2, 132.0, 131.4, 128.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.2, 126.7, 124.4 (Ar), 81.2 (C-1), 77.5, 71.8, 69.7 (C-2–C-4), 67.5 (C-5). Elemanalízis C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (303.32). Számolt: C 53.64, H 5.34, N 9.27. Talált: C 53.59, H 5.38, N 9.25.

#### 5.6. Szubsztituált glükopiranozil-hidantoin származékok előállítása

##### 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-2-(trifenil-foszfóránilidén-amino)- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozonamid (212)

25 mg (0.04 mmol) **209**-ből kiindulva 0.5 ml THF-*d*<sub>8</sub>-ban az *I* módszer szerint, izolálás nélkül. Reakcióidő 10 perc. <sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.21-7.13 (m, 20H, Ar), 7.89 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 6.88 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub>=9.5 Hz, H-3), 6.78 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 5.91 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub>=10.3 Hz, H-4), 5.55 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub>=10.3 Hz, H-2), 5.29-5.26 (m, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub>=2.9 Hz, H-5), 4.81 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6'</sub>=2.2 Hz, H-6'), 4.39 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>6,6'</sub>=12.5 Hz, H-6), 1.51 (d, 9H, <sup>3</sup>*J*<sub>P,H</sub>=12.5 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (THF-*d*<sub>8</sub>, 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 172.2 (CONH<sub>2</sub>), 165.8, 165.7, 165.5, 165.4 (4 $\times$ OCOPh), 137.9-

125.5 (Ar), 87.5 (C-1), 78.1 (C-2), 73.3 (C-3), 72.2 (C-5), 70.8 (C-4), 63.4 (C-6), 21.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). [M+H]<sup>+</sup> 713.10, talált: 713.23.

*(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenzoiloxi-2-benzoiloximetil-9-(4-nitro-fenil)-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-8,10-dion (215)*

300 mg (0.45 mmol) **209**-ből kiindulva 89 mg (0.54 mmol) 4-nitro-fenil-izocianáttal szobahőmérsékleten az **I** módszer szerint. A foszfinimin közttermék kialakulására 8 napot vártunk, majd a 4-nitro-fenil-izocianát hozzáadása után a reakció még további 8 napig tartott. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórmétán:aceton = 100:1). Hozam: 101 mg (28 %), sárga por. Op.: 211-213 °C. [α]<sub>D</sub> -10.8 (c=2.95, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 10.74 (s, 1H, NH-7), 8.19-7.28 (m, 24H, Ar), 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.7 Hz, H-4), 5.89 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=10.2 Hz, H-5), 5.79 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=9.7 Hz, H-3), 4.58 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,CH(a)</sub>=4.5 Hz, H-2), 4.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,CH(b)</sub>=2.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.51 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>CH(a),CH(b)</sub>=12.6 Hz, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>, 126 MHz) δ (ppm) 167.0 (C-10), 166.2, 166.0, 165.3, 164.9 (4×OCOPh), 154.3 (C-8), 146.9, 137.2 (C<sub>q</sub>-Ar), 134.6-124.7 (Ar), 86.7 (C-6), 72.3 (C-2), 71.9 (C-4), 70.7 (C-5), 69.2 (C-3), 63.1 (CH<sub>2</sub>). [M+Na]<sup>+</sup> 808.72, talált: 808.17. Elemanalízis C<sub>42</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> (785.73). Számolt: C 63.72, H 4.03, N 5.79. Talált: C 63.90, H 4.06, N 5.77.

*(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenzoiloxi-2-benzoiloximetil-9-(4-nitro-fenil)-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-8,10-dion (216)*

300 mg (0.45 mmol) **209**-ből kiindulva az **215**-tel azonos reakciókörülmények között. Hozam: 36 mg (10 %), sárga, kristályos anyag. Op.: 193-195 °C. [α]<sub>D</sub> +107.3 (c=1.55, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm) 8.30-7.23 (m, 24H, Ar), 6.87 (s, 1H, NH-7), 6.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub>=9.7 Hz, H-4), 5.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>=10.2 Hz, H-5), 5.90 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, H-3), 5.19 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,CH(a)</sub>=3.9 Hz, H-2), 4.76 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,CH(b)</sub>=2.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.47 (dd, 1H,

$^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=12.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 167.4 (C-10), 166.1, 165.3, 165.2, 165.0 ( $4\times\text{OCOPh}$ ), 152.8 (C-8), 146.8, 136.0 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 134.2-124.4 (Ar), 85.2 (C-6), 72.1 (C-2), 70.9 (C-5), 70.3 (C-4), 68.5 (C-3), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  808.72, talált: 808.17. Elemanalízis  $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{13}$  (785.73). Számolt: C 63.72, H 4.03, N 5.79. Talált: C 63.84, H 4.05, N 5.78.

*(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenzoiloxi-2-benzoiloximetil-8-[(4-nitro-fenil)-imino]-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-10-on (217)*

1 g (1.50 mmol) **209**-ből kiindulva 296 mg (1.81 mmol) 4-nitro-fenil-izocianáttal szobahőmérsékleten az *I* módszer szerint. A foszfinimin köztitermék kialakulására 30 percet vártunk, majd a 4-nitro-fenil-izocianát hozzáadása után a reakció még további 5 órán át tartott. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórometán:metanol = 300:1). Hozam: 483 mg (41 %), sárga por. Op.: 208-211 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}$  +62.6 ( $c=0.38$ , DMSO).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.69 (s, 1H, *NH*-7), 9.34 (s, 1H, *NH*-9), 8.44-7.39 (m, 24H, Ar), 6.82 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.9$  Hz, H-4), 5.82 (d, 1H,  $^3J_{4,5}=9.9$  Hz, H-5), 5.80 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.5$  Hz, H-3), 5.52-5.49 (m, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(a)}}=3.7$  Hz, H-2), 4.63 (dd, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(b)}}=3.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (dd, 1H,  $^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=12.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO-}d_6$ , 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 166.2, 165.9, 165.7, 165.1 ( $4\times\text{OCOPh}$ ), 155.5 (C-10), 154.6 (C-8), 147.4, 137.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 135.1-126.0 (Ar), 86.7 (C-6), 72.2 (C-5), 71.8 (C-4), 70.5 (C-2), 69.6 (C-3), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  807.73, talált: 807.19. Elemanalízis  $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}$  (784.74). Számolt: C 64.28, H 4.11, N 7.14. Talált: C 64.34, H 4.14, N 7.13.

*(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenzoiloxi-2-benzoiloximetil-8-[(4-nitro-fenil)-imino]-10-oxo-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-7-karbonsav-(4-nitro-fenil)-amid (218)*

1 g (1.50 mmol) **209**-ből kiindulva a **217**-tel azonos reakciókörülmények között. Hozam: 120 mg (8 %), sárga por. Op.: 136-139 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}$  -22.4 ( $c=1.34$ , acetone).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.24 (s, 1H, *NH*), 8.41 (s, 1H, *NH*-

9), 8.38-7.27 (m, 28H, Ar), 7.11 (d, 1H,  $^3J_{4,5}=10.1$  Hz, H-5), 6.99 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=10.0$  Hz, H-4), 6.22 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.1$  Hz, H-3), 5.44 (ddd, 1H,  $^3J_{2,CH(a)}=2.6$  Hz, H-2), 4.89 (dd, 1H,  $^3J_{2,CH(b)}=2.6$  Hz,  $CH_2$ ), 4.46 (dd, 1H,  $^2J_{CH(a),CH(b)}=12.6$  Hz,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 166.7, 166.1, 165.5, 165.4 (4 $\times$ OCOPh), 154.8 (C-10), 153.5 (CONH), 148.6, 146.9, 144.2, 143.2 ( $C_q$ -Ar), 135.1 (C-8), 134.6-120.1 (Ar), 89.9 (C-6), 72.7 (C-2), 70.7 (C-4), 70.1 (C-5), 68.4 (C-3), 61.9 ( $CH_2$ ).  $[M+Na]^+$  971.85, talált: 971.21. Elemanalízis  $C_{49}H_{36}N_6O_{15}$  (948.86). Számolt: C 62.03, H 3.82, N 8.86. Talált: C 62.19, H 3.86, N 8.84.

*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glüko-hept-2-ulopiranozilamid)-*N'*-benzil-karbamid (**223**)

200 mg (0.30 mmol) **209**-ből kiindulva 112  $\mu$ l (120 mg, 0.90 mmol) benzil-izocianáttal szobahőmérsékleten az **I** módszer szerint. A foszfinimin köztitermék kialakulására 13 napot vártunk, majd a benzil-izocianát hozzáadása után a reakció még további 35 napig tartott. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: diklórometán:aceton = 100:1). Hozam: 142 mg (61 %), fehér por. Op.: 213-214 °C.  $[\alpha]_D$  +17.1 ( $c=1.30$ , DMSO).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ +DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.85-7.52 (4 $\times$ d, 8H,  $^3J=7.3$  Hz, Ar), 7.35-6.99 (m, 17H, Ar), 7.15 (s, 1H,  $NHCONHCH_2$ ), 6.72 (d, 1H,  $^2J_{NH(a),NH(b)}=2.7$  Hz,  $CONH_2$ ), 6.54 (t, 1H,  $^3J_{NH-CH}=5.3$  Hz,  $NHCONHCH_2$ ), 6.15 (d, 1H,  $CONH_2$ ), 5.83 (t, 1H,  $^3J_{4,5}=9.6$  Hz, H-4), 5.55 (d, 1H,  $^3J_{3,4}=10.1$  Hz, H-3), 5.50 (t, 1H,  $^3J_{5,6}=9.8$  Hz, H-5), 4.46 (dd, 1H,  $^3J_{6,7}=3.1$  Hz, H-7'), 4.35 (ddd, 1H,  $^3J_{6,7}=4.7$  Hz, H-6), 4.30 (dd, 1H,  $^2J_{7,7'}=12.0$  Hz, H-7), 4.18 (dd, 1H,  $^2J_{CH(a),CH(b)}=14.6$  Hz,  $CH_2$ ), 4.03 (dd, 1H,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ +DMSO- $d_6$ , 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 170.0 ( $CONH_2$ ), 166.4, 165.9, 165.3, 165.1 (4 $\times$ OCOPh), 156.7 ( $NHCONH$ ), 139.6 ( $C_q$ -Ar), 133.8-127.4 (Ar), 84.2 (C-2), 71.9 (C-4), 71.3 (C-3), 69.7 (C-5), 69.4 (C-6), 63.0 (C-7), 44.0 ( $CH_2$ ).  $[M+Na]^+$  794.78, talált: 794.24. Elemanalízis  $C_{43}H_{37}N_3O_{11}$  (771.79). Számolt: C 66.92, H 4.83, N 5.44. Talált: C 67.13, H 4.90, N 5.43.

*(2R,3S,4S,5R,6S)*-3,4,5-tribenzoiloxi-2-benzoiloximetil-8-(benzil-amino)-10-oxo-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]deka-8-én-7-karbonsav-benzil-amid (**224**)

220 mg (0.33 mmol) **209**-ből kiindulva 82  $\mu$ l (88 mg, 0.66 mmol) benzil-izocianáttal vízmentes toluolban forraltuk az **I** módszer szerint. A foszfinimin köztitermék kialakulására 30 percet vártunk, majd a benzil-izocianát hozzáadása után a reakció még további 5 órán át tartott. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:aceton = 100:1). Hozam: 49 mg (17 %), fehér por. Op.: 175-178 °C.  $[\alpha]_D$  -24.6 (c=4.64, aceton).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.12 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}}=6.2$  Hz,  $\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.01-6.95 (m, 30H, Ar), 6.97 (t, 1H,  $^3J_{\text{NH,CH}}=6.2$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.83 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=10.3$  Hz, H-4), 6.22 (d, 1H,  $^3J_{4,5}=9.4$  Hz, H-5), 5.85 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.3$  Hz, H-3), 5.75 (ddd, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(a)}}=3.4$  Hz, H-2), 4.74 (dd, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(b)}}=1.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (ddd, 2H,  $^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=11.1$  Hz,  $\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.46 (dd, 1H,  $^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=12.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (ddd, 2H,  $^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=11.1$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 180.3 (C-10), 167.6, 166.6, 165.6, 165.5, 165.48 (4 $\times$ OCOPh, CO), 152.9 (C-8), 137.6-127.4 (Ar), 88.5 (C-6), 71.7 (C-2), 70.6 (C-4), 69.2 (C-5), 68.6 (C-3), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 47.3 ( $\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 44.5 ( $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  909.91, talált: 909.28. Elemanalízis  $\text{C}_{51}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11}$  (886.92). Számolt: C 69.07, H 4.77, N 6.32. Talált: C 69.22, H 4.80, N 6.30.

*(2R,3S,4S,5R,6S)*-3,4,5-trihidroxi-2-hidroximetil-8-[(4-nitro-fenil)-imino]-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-10-on (**225**)

460 mg (0.59 mmol) **217**-ből kiindulva az **E** módszer szerint. Reakcióidő 4 óra. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 80 mg (37 %), halványsárga szirup.  $[\alpha]_D$  +45.3 (c=1.63, MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 360 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.32 (d, 2H,  $^3J=9.2$  Hz, Ar), 7.72 (d, 2H,  $^3J=9.2$  Hz, Ar), 4.24 (ddd, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(a)}}=5.7$  Hz, H-2), 4.14 (t, 1H,  $^3J_{3,4}=9.2$  Hz, H-4), 3.85 (dd, 1H,  $^3J_{2,\text{CH(b)}}=2.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (dd, 1H,  $^2J_{\text{CH(a),CH(b)}}=12.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 (d, 1H,  $^3J_{4,5}=9.7$  Hz, H-5), 3.36 (t, 1H,  $^3J_{2,3}=10.3$

Hz, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOD, 90 MHz)  $\delta$  (ppm) 171.2 (C-10), 156.1 (C-8), 147.9, 138.5 (C<sub>q</sub>-Ar), 127.7, 125.1 (Ar), 88.6 (C-6), 77.5, 74.7, 74.5, 70.9 (C-2–C-5), 62.7 (CH<sub>2</sub>). Elemanalízis C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (368.31). Számolt: C 45.66, H 4.38, N 15.21. Talált: C 45.71, H 4.45, N 15.16.

*(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-2-hidroxi-metil-9-benzil-7,9-diaza-1-oxa-spiro[4,5]dekán-8,10-dion (227)*

227 mg (0.29 mmol) **223**-ből kiindulva az *E* módszer szerint. Reakcióidő 1 nap. A nyers-terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (eluens: kloroform:metanol = 9:1). Hozam: 63 mg (63 %), színtelen szirup.  $[\alpha]_{\text{D}} +60.4$  ( $c=0.50$ , DMSO).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.16 (s, 1H, NH-7), 7.32-7.25 (m, 5H, Ar), 5.50 (d, 1H,  $^3J_{5\text{-OH},\text{H-5}}=5.3$  Hz, 5-OH), 5.06 (d, 1H,  $^3J_{3\text{-OH},\text{H-3}}=4.6$  Hz, 3-OH), 5.04 (d, 1H,  $^3J_{4\text{-OH},\text{H-4}}=5.0$  Hz, 4-OH), 4.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.64 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.58 (dd, 1H,  $^3J_{4,5}=9.8$  Hz, H-5), 3.50 (m, 1H,  $^3J_{3,4}=9.1$  Hz, H-4), 3.46 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 1H, H-2), 3.18 (dt, 1H,  $^3J_{2,3}=9.1$  Hz, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 126 MHz)  $\delta$  (ppm) 171.4 (C-10), 157.3 (C-8), 137.1, 129.3, 128.1, 128.0 (Ar), 89.0 (C-6), 77.7 (C-2), 74.4 (C-4), 71.6 (C-5), 70.7 (C-3), 61.8 (CH<sub>2</sub>OH), 41.9 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  361.31, talált: 361.10. Elemanalízis C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (338.32). Számolt: C 51.95, H 5.67, N 10.10. Talált: C 52.11, H 5.74, N 10.06.

## 6. Összefoglalás

A *diabetes* korunk egyik legsúlyosabb betegségének tekinthető. A betegség közvetlen kiváltó okai és kialakulásának pontos biokémiai háttere nem ismert, de minden tünete és szövődménye a kórosan magas vércukorszintre vezethető vissza. Kezelése jelenleg tüneti szinten lehetséges, ami a normálist megközelítő, állandó vércukorszint biztosítását jelenti. Ennek korlátozott alkalmazhatósága miatt új terápiás módszerek kifejlesztésére van szükség. A napjainkban vizsgált módszerek közül ígéretes megoldást jelenthet a vércukorszint szabályozására a glikogén lebontását katalizáló glikogén foszforiláz enzim szelektív gátlása.

A glikogén foszforiláz enzim glükózanalóg inhibitorai közül az *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid típusú vegyületek bizonyultak a leghatékonyabbaknak. Munkánk során a legkisebb gátlási állandóval rendelkező *N*-2-naftoil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid (**42**) módosításaival terveztük az új inhibitor molekulák előállítását. A módosításokat az acilcsoport, az anomer centrum és az aromás csoport közötti lánc hosszúságának, valamint ezen lánc elemeinek változtatásával képeltük el.

Elsőként új *N*-acil-karbamid típusú molekulákat (*N*-pivaloil- (**155**), *N*-ciklohexánkarbonil- (**156**), *N*-fenilacetyl- (**157**), *N*-difenil-acetyl- (**158**), *N*-bifenil-karbonil- (**161**), *N*-(4-metil-fenil)-propenil- (**162**), *N*-4-metil-benzoil- (**163**), *N*-4-*t*-butil-benzoil- (**164**), *N*-4-trifluormetil-benzoil- (**165**)) állítottunk elő. Ezeket a vegyületeket a **110** azidból a módosított Pintér-féle módszerrel képzett **106** karbamid savkloridokkal történő acilezésével készítettük. A reakciók során anomer elegyek keletkezését tapasztaltuk, amit az alkalmazott Lewis sav katalizátor jelenlétének tulajdonítunk. A **165** molekulát ilyen körülmények között nem sikerült előállítanunk, ezért a **111** aminből kiindulva kétfázisú reakcióegyben trifoszfénnel **105** izocianát köztterméket képeztünk, melynek izolálása nélkül 4-trifluormetil-benzamid hozzáadásával kaptuk a **165** terméket. Ezen reakció során bekövetkező anomerizáció a **111** amin instabilitásával magyarázható. Ugyanezzel a módszerrel előállítottuk a **164** és **166** származékokat is.

Az acetyl védőcsoportok eltávolítása során mind a Zemplén-féle körülmények között, mind savas katalízissal elvégezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy még alacsony hőmérsékleten enyhén savas körülmények között is bekövetkezett az acetyl védőcsoportok teljes eltávolítása előtt a láncvégi *N*-acilcsoportok részleges lehasadása. Mindez jelentősen megnehezítette a **171-178** molekulák tiszta formában való kinyerését és ezáltal rontotta a hozamokat.

Annak megállapítására, hogy a hatékony gátlás szempontjából milyen az ideális távolság az anomer centrum és az aromás csoport között, a már ismert amid, *N*-acil-karbamid és *N*-acil-biuret származékok mellett *N*-aril-karbamidok és *N*-aril-biuret származékok előállítását is terveztük.

A **170**, **181** és **182** *N*-aril-karbamidok előállítását két úton valósítottuk meg. A **110** azidot Staudinger reakcióban a **168** foszfinimin köztitermékkel alakítottuk, majd fenil-, illetve 1-naftil-izocianát reagens hozzáadásával képzett karbodiimid köztitermékek savas hidrolízisével kaptuk a **170** és **181** termékeket. A **111** aminből kiindulva **105** izocianát köztiterméken keresztül anilin, illetve 2-naftil-amin hozzáadásával kaptuk a **170** és **182** termékeket. Az elszappanosítást Zemplén-féle módszerrel végeztük, és rövid reakcióidővel, jó hozamokkal nyertük a **137**, **183** és **184** termékeket.

A **187** biuret származék előállítását a **106** karbamid és fenil-izocianát reakciójában kívántuk megvalósítani, de ekkor főtermékként csak a **170** karbamidot kaptuk, illetve a hőmérséklet emelésével a **185** és **186** termékek megjelenését tapasztaltuk. Ezért a reakciót 'megfordítottuk', és a **111** aminből képzett **105** izocianát köztitermékkel reagáltattuk fenil-karbammiddal. Ezen az úton sikerült előállítanunk a **187** terméket, melynek elszappanosítására savas körülményeket alkalmaztunk, majd közepes hozammal kaptuk a **188** terméket.

Az acil-karbamid lánc elemeinek felcserélésével, illetve helyettesítésével az volt a célunk, hogy megvizsgáljuk, a hatékony gátlás szükséges feltétele-e a teljes NHCONHCO struktúra jelenléte. Ebből a célból állítottuk elő a **192** származékot a **190** formamid fenil-izocianátban történő forralásával. A kapott

termék elszappanosítását trietil-amin reagens segítségével valósítottuk meg (**194**). A karbonilcsoport szulfonilcsoporttal való helyettesítése céljából állítottuk elő a **196** szulfamid származékot. Az általunk alkalmazott eljárások közül a **196** előállítására a **111** amin és a 4-metil-*N*-klórszulfonil-benzamid reagens közötti reakciót találtuk a legmegfelelőbbnek. Az elszappanosítást savas körülmények között végezve alacsony hozammal kaptuk a **197** terméket.

A glikogén foszforiláz enzim aktív helyétől különböző kötőhelyek felderítése céljából állítottuk elő a **198** és **199** karbamid, illetve a **203** és **204** amid termékeket. A galakto- és xilo konfigurációjú karbamidok előállítása *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamidok előállításával analóg módon történt a **107**, illetve **108** karbamidok savkloriddal történő acilezésével, majd savas elszappanosításával. Az amidok előállítása a **143** és **144** azidokból kiindulva Staudinger reakcióban a megfelelő savkloridok hozzáadásával végeztük.

Terveink között szerepelt a glikogén foszforiláz enzim másik típusú, ugyancsak hatékony inhibitorának, a **21** spiro-hidantoin szubsztituált származékainak előállítása is. Reakcióinkat a **209** azidból kiindulva végeztük Staudinger körülmények alkalmazásával. A *p*-nitro-fenil-izocianát reagens hozzáadásával sikerült előállítani a gyűrűzárt **217** terméket, de benzil-izocianát reagenssel csak a nyílt láncú **223** molekulát kaptuk.

A szerkezet-hatás összefüggések alapján megállapíthatjuk, hogy az *N*-acil-*N'*- $\beta$ -D-glükopiranozil-karbamid típusú vegyületekben a lánc hosszúsága és annak elemei egyaránt jelentős szerepet játszanak a gátlási sajátságok kialakulásában. Emellett fontos, hogy az acil-karbamid lánc elemei nem cserélhetők fel és a lánc iránya nem fordítható meg a jó gátlóhatás megtartása mellett.

## 7. Summary

Diabetes can be considered as one of the most serious disease nowadays. The molecular origin of the disease is still not understood although each of the symptoms and complications can be originated from abnormally increased blood glucose level. Actually, symptomatic treatment is applied to approach the normal physiological regulation of blood glucose levels. Because of the limited applicability of these treatments other therapeutic possibilities must be investigated. Selective inhibition of glycogen phosphorylase catalyzed degradation of glycogen can be a promising solution to regulate blood glucose levels.

*N*-acyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl ureas have proved to be the most efficient molecules among glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylase enzyme. We planned syntheses of analogous molecules by the modification of *N*-2-naphthoyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl urea (**42**) having the lowest inhibition constant in the series. Modification of the acyl group, the length as well as the elements of the chain between the sugar moiety and the aromatic group were in our plans.

First, acid-chlorides were applied for the acylation of urea **106** prepared by the modified Pintér method starting from azide **110**. Formation of anomeric mixtures was observed due to the presence of Lewis acid catalyst. Under these conditions synthesis of **165** was not successful, therefore isocyanate intermediate **105** - prepared from amine **111** by triphosgene in a two-phase mixture - was added without isolation to 4-trifluoromethyl-benzamide. Anomerization occurred during the reaction could be explained by the instability of amine **111**. Derivatives **164** and **166** were made by the same method.

At first Zemlén method was applied for the deprotection of our molecules, but the partial cleavage of *N*-acyl groups from the urea chain came about even under acidic conditions at low temperature before the molecules were fully deacetylated. This was the reason why **171-178** molecules could hardly be isolated in pure form and only low yields could be achieved.

Beside the known amides, *N*-acyl ureas and acyl biuret derivatives, *N*-aryl ureas and biurets were also planned to be synthesized to investigate the ideal length between the anomeric center and the aromatic group for good inhibition.

The preparation of **170**, **181** and **182** were carried out in two ways. Azide **110** was converted to phosphinimine intermediate **168** by Staudinger method and **170**, **181** products were obtained by acidic hydrolysis of carbodiimide intermediate produced by the addition of phenyl and 2-naphthyl isocyanate reagents to **168**. Compounds **170** and **180** were prepared from amine **111** via isocyanate intermediate **105** by the addition of aniline and 2-naphthylamine, respectively. Deprotection was carried out by Zemplén method and **137**, **183**, **184** were gained with short reaction times and high yields.

Instead of biuret derivative **187** urea **170** was formed as a main product in the reaction of urea **106** and phenyl isocyanate, moreover, by elevating the reaction temperature **185** and **186** appeared in the reaction. Therefore the reaction was 'reversed' and isocyanate intermediate **105** prepared from amine **114** was reacted with phenyl urea, which resulted in the formation of **187**. Deprotection was carried out under acidic conditions to produce **188** at medium yields.

With the change and displacement of the elements in the acyl urea chain our aim was to investigate whether the presence of NHCONHCO structure was necessary for the effective inhibition. For this purpose **192** was prepared by boiling formamide **190** in phenyl isocyanate. Deprotection could only be achieved by the application of triethylamine reagent. Sulfamide **196** was synthesized to displace carbonyl with sulfonyl group. The reaction of amine **111** with 4-methyl-*N*-chlorosulfonyl-benzamide proved to be the most efficient method of those we applied for the preparation of **196**. Deprotection was carried out under acidic conditions to get **197** in low yields.

Ureas **198** and **199** as well as amides **203** and **204** were prepared to investigate the binding sites other than the catalytic site in glycogene phosphorylase enzyme. The same method was used to synthesize ureas of galacto

and xilo configuration as applied for the preparation of *N*-acyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl ureas. Ureas **107** and **108** were acylated by acid chlorides, then acetyl chloride was applied for deprotection. Amides were synthesized from azides **143** and **144** by Staudinger method by addition of the corresponding acid chlorides.

Spiro-hydantoin **21** is also a very efficient inhibitor of glycogen phosphorylase enzyme therefore preparation of substituted derivatives was also a part of our aims. For the synthesis of these molecules Staudinger method was applied starting from azide **209**. By the addition of *p*-nitro-phenyl isocyanate reagent ring closure occurred and **217** was formed, while in case of benzyl isocyanate only the open-chain **223** was obtained.

Structure-activity relationships of *N*-acyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl ureas show that the length as well as the composition of the chain between the sugar moiety and the aromatic group are equally responsible for the inhibition properties. In addition the elements of the acyl urea chain are not interchangeable and the orientation of the chain cannot be inverted without the decrease of inhibition potency.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Moller, D. E. **New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome** *Nature*, **2001**, *414*, 821-827.
2. Zimmet, P.; Alberti, K. G. M. M.; Shaw, J. **Global and Societal Implications of the Diabetes Epidemic** *Nature*, **2001**, *414*, 782-861.
3. Martin, J. L.; Veluraja, K.; Ross, K.; Johnson, L. N.; Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Bruce, I.; Orchard, M. G.; Oikonomakos, N. G.; Papageorgiou, A. C.; Leonidas, D. D.; Tsitoura, H. S. **Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: The Design of Potential Drugs for Diabetes** *Biochemistry*, **1991**, *30*, 10101-10116.
4. Hengesh, E. J. **Drugs Affecting Sugar Metabolism** *Principles of Medicinal Chemistry*; Williams & Wilkins: Baltimore, **1995**, 581-600.
5. Perfetti, R.; Barnett, P. S.; Mathur, R.; Egan, J. M. **Novel Therapeutic Strategies for the Treatment of Type 2 Diabetes** *Diabetes/Metabolism Reviews*, **1998**, *14*, 207-225.
6. Wagman, A. S.; Nuss, J. M. **Current Therapies and Emerging Targets for the Treatment of Diabetes** *Current Pharmaceutical Design*, **2001**, *7*, 417-450.
7. Ross, S. A.; Gulve, E. A.; Wang, M. **Chemistry and Biochemistry of Type 2 Diabetes** *Chemical Reviews*, **2004**, *104*, 1255-1282.
8. Cobb, J.; Dukes, I. **Recent Advances in the Development of Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes** *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Academic Press: San Diego, **1998**, *33*, 213-222.
9. Cohen, P. **The Croonian Lecture 1998. Identification of a Protein Kinase Cascade of Major Importance in Insulin Signal Transduction** *Philosophical Transactions of the Royal Society, London, B*, **1999**, *354*, 485-495.

10. Rose, M. L.; Paulik, M. A.; Lenhard, J. M. **Therapeutic Approaches to Type 2 Diabetes Mellitus** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **1999**, *9*, 1-14.
11. Zhang, B. B.; Moller, D. E. **New Approaches in the Treatment of Type 2 Diabetes** *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, *4*, 461-467.
12. Chu-Moyer, M. Y. **Patent Focus on Antidiabetic Agents: September 1999-February 2000** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **2000**, *10*, 787-801.
13. Saltiel, A. R.; Kahn, C. R. **Insulin Signalling and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism** *Nature*, **2001**, *414*, 799-806.
14. McCarty, M. F. **Toward a Wholly Nutritional Therapy for Type 2 Diabetes** *Medical Hypotheses*, **2000**, *54*, 483-487.
15. Staehr, P.; Hother-Nielsen, O.; Beck-Nielsen, H. **Hepatic Glucose Production: Therapeutic Target in Type 2 Diabetes?** *Diabetes Obesity & Metabolism*, **2002**, *4*, 215-223.
16. Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Rohde, J. J.; Richards, S. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. **Prospects for Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production** *Current Medicinal Chemistry*, **2003**, *10*, 99-121.
17. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. **Kinetic and Crystallographic Studies of Glucopyranosylidene Spirothiohydantoin Binding to Glycogen Phosphorylase b** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 261-268.
18. Board, M.; Hadwen, M.; Johnson, L. N. **Effects of Novel Analogs of D-Glucose on Glycogen-Phosphorylase Activities in Crude Extracts of Liver and Skeletal-Muscle** *European Journal of Biochemistry*, **1995**, *228*, 753-761.

19. Oikonomakos, N. G. **Glycogen Phosphorylase as a Molecular Target for Type 2 Diabetes Therapy** *Current Protein & Peptide Science*, **2002**, *3*, 561-586.
20. Chrysina, E. D.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardakaris, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. **Kinetic and Crystallographic Studies on 2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole, -benzothiazole, and -benzimidazole Inhibitors of Muscle Glycogen Phosphorylase b. Evidence for a New Binding Site** *Protein Science*, **2005**, *14*, 873-888.
21. Sprang, S. R.; Goldsmith, E. J.; Fletterick, R. J.; Withers, S. G.; Madsen, N. B. **Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase: Structure of the T State and Specificity for  $\alpha$ -D-Glucose** *Biochemistry*, **1982**, *21*, 5364-5371.
22. Street, I. P.; Armstrong, C. R.; Withers, S. G. **Hydrogen Bonding and Specificity. Fluorodeoxy Sugars as Probes of Hydrogen Bonding in the Glycogen Phosphorylase-Glucose Complex** *Biochemistry*, **1986**, *25*, 6021-6027.
23. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Orchard, M. G.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Leonidas, D. D.; Kontou, M.; Papageorgioui, A. **Design of Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: A Study of  $\alpha$ - and  $\beta$ -C-Glucosides and 1-Thio- $\beta$ -D-glucose Compounds** *Biochemistry*, **1994**, *33*, 5745-5758.
24. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Tsitoura, H. S.; Johnson, L. N.; Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Leonidas, D. D.; Acharya, K. R. **The Design of Potential Antidiabetic Drugs: Experimental Investigation of a Number of  $\beta$ -D-Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase** *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **1994**, 185-192.

25. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Acharya, K. R. ***N*-Acetyl- $\beta$ -D-Glucopyranosylamine: A Potent T-state Inhibitor of Glycogen Phosphorylase. A Comparison with  $\alpha$ -D-Glucose** *Protein Science*, **1995**, *4*, 2469-2477.
26. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. **Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: from Crystallographic Analysis to Drug Prediction using GRID Force-Field and GOLPE Variable Selection** *Acta Crystallographica*, **1995**, *D51*, 458-472.
27. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. **Synthesis of and a Comparative Study on the Inhibition of Muscle and Liver Glycogen Phosphorylases by Epimeric Pairs of D-Gluco- and D-Xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoin and N-(D-Glucopyranosyl) Amides** *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, *44*, 2843-2848.
28. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. **Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents: recent developments** *Current Pharmaceutical Design*, **2003**, *9*, 1177-1189.
29. Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. **Potent Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirohydantoin of Glucopyranose: First Pyranose Analogues of Hydantocidin** *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 2145-2148.
30. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. **Kinetic and crystallographic studies of**

- glucopyranosylidene spirothiohydantoin binding to glycogen phosphorylase b** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 261-268.
31. Brandstetter, T. W.; de la Fuente, C.; Kim, Y.; Johnson, L. N.; Crook, S.; Lilley, P. M. Q.; Watkin, D. J.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. **Glucofuranose Analogues of Hydantocidin** *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10721-10736.
32. Ósz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. **Efficient Inhibition of Muscle and Liver Glycogen Phosphorylases by a New Glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1999**, *9*, 1385-1390.
33. Krülle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Crook, S.; Watkin, D. J.; Griffith, R. C.; Nash, R. J.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. **Specific Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirodiketopiperazine at the Anomeric Position of Glucopyranose** *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 8291-8294.
34. Khorlin, A. Y.; Zurabyan, S. E.; Macharadze, R. G. **Synthesis of Glycosylamides and 4-N-Glycosyl-L-Asparagine Derivatives** *Carbohydrate Research*, **1980**, *85*, 201-208.
35. Agasimundin, Y. S.; Mumper, M. W.; Hosmane, R. S. **Inhibitors of Glycogen Phosphorylase b: Synthesis, Biochemical Screening, and Molecular Modeling Studies of Novel Analogues of Hydantocidin** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1998**, *6*, 911-923.
36. Krülle, T. M.; Fuente, C.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. **Stereospecific Synthesis of Spirohydantoin of  $\beta$ -Glucopyranose: Inhibitors of Glycogen Phosphorylase** *Synlett*, **1997**, 211-213.
37. Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. **Recent advances in glycogen phosphorylase inhibitor design** *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **2008**, *9*, 379-395.

38. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Docsa, T.; Gergely, P.; Reitz, A. B.; Kordik, C. P.; Choudhary, M. I.; Rahman, A. u.; Bentham, E. **Recent developments in the synthesis and evaluation of glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents** *Frontiers in Medicinal Chemistry*, **2005**, *2*, 253-272.
39. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysin, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. **New inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents** *Curr. Med. Chem.*, **2008**, *15*, 2933-2983.
40. Hadady, Z. **Szintetikus vizsgálatok glikogén foszforiláz inhibitorok szerkezet-hatás összefüggéseinek felderítésére doktori (Ph.D.) értekezés**, Debreceni Egyetem, Debrecen, **2007**.
41. Czifrák, K.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P.; Schmidt, J.; Wessjohann, L. A.; Somsák, L. **Synthesis of N-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) monoamides of dicarboxylic acids as potential inhibitors of glycogen phosphorylase** *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 947-956.
42. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. **C-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) heterocycles as potential glycogen phosphorylase inhibitors** *Arkivoc*, **2004**, 140-149.
43. Bentifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. **In the Search of Glycogen Phosphorylase Inhibitors: 5-Substituted 3-C-Glucopyranosyl-1,2,4-Oxadiazoles from  $\beta$ -D-Glucopyranosyl Cyanides upon Cyclization of O-Acyl-amidoxime Intermediates** *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4242-4256.
44. Bentifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. **1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors** *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6143-6147.

45. He, L.; Zhang, Y. Z.; Tanoh, M.; Chen, G. R.; Praly, J. P.; Chrysin, E. D.; Tiraidis, C.; Kosmopoulou, M.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G. **In the search of glycogen phosphorylase inhibitors: 4. Synthesis of C-D-glycopyranosylbenzo(hydro)quinones - Inhibition of and binding to glycogen phosphorylase in the crystal** *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 596-606.
46. Mitchell, E. P.; Withers, S. G.; Ermert, P.; Vasella, A. T.; Garman, E. F.; Oikonomakos, N. G.; Johnson, L. N. **Ternary Complex Crystal Structures of Glycogen Phosphorylase with the Transition State Analogue Nojirimycin Tetrazole and Phosphate in the T and R States** *Biochemistry*, **1996**, *35*, 7341-7355.
47. Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. **Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin** *Chemical Reviews*, **2002**, *102*, 515-553.
48. Fosgerau, K.; Westergaard, N.; Quistorff, B.; Grunnet, N.; Kristiansen, M.; Lundgren, K. **Kinetic and Functional Characterization of 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol: A Potent Inhibitor of Glycogen Phosphorylase with Anti-hyperglycemic Effect in ob/ob Mice** *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2000**, *380*, 274-284.
49. Oikonomakos, N. G.; Tiraidis, C.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Kristiansen, M.; Jessen, C. U.; Norskov-Lauritsen, L.; Agius, L. **Iminosugars as potential inhibitors of glycogenolysis: Structural insights into the molecular basis of glycogen phosphorylase inhibition** *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5687-5701.
50. Liu, H.; Liang, X.; Sohoel, H.; Ballow, A.; Bols, M. **Noeuromycin, A Glycosyl Cation Mimic that Strongly Inhibits Glycosidases** *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 5116-5117.
51. Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Torres Candela, M. P.; Andersen, B.; Westergaard, N.;

- Lundgren, K.; Asano, N. **Iminosugars: Potential Inhibitors of Liver Glycogen Phosphorylase** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2001**, *9*, 733-744.
52. Lohse, A.; Jensen, K. B.; Lundgren, K.; Bols, M. **Synthesis and Deconvolution of the First Combinatorial Library of Glycosidase Inhibitors** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1999**, *7*, 1965-1971.
53. Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. **Cooperative Interactions of the Catalytic Nucleophile and the Catalytic Acid in the Inhibition of  $\beta$ -Glycosidases. Calculations and Their Validation by Comparative Kinetic and Structural Studies of the Inhibition of Glycogen Phosphorylase  $\beta$**  *Helvetica Chimica Acta*, **1998**, *81*, 853-864.
54. Krülle, T. M.; Fuente, C.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. **Triazole Carboxylic Acids as Anionic Sugar Mimics? Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a D-Glucotriazole Carboxylate** *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3807-3820.
55. Oikonomakos, N. G.; Schnier, J. B.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Tsitsanou, K. E.; Johnson, L. N. **Flavopiridol Inhibits Glycogen Phosphorylase by Binding at the Inhibitor Site** *Journal of Biological Chemistry*, **2000**, *275*, 34566-34573.
56. Treadway, J. L.; Mendys, P.; Hoover, D. J. **Glycogen Phosphorylase Inhibitors for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus** *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2001**, *10*, 439-454.
57. Kosmopoulou, M. N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Bischler, N.; Eisenbrand, G.; Sakarellos, C. E.; Pauptit, R.; Oikonomakos, N. G. **Binding of the potential antitumour agent indirubin-5-sulphonate at the inhibitor site of rabbit muscle glycogen phosphorylase  $\beta$**  -

- Comparison with ligand binding to pCDK2-cyclin A complex** *Eur. J. Biochem.*, **2004**, *271*, 2280-2290.
58. Bergans, N.; Stalmans, W.; Goldmann, S.; Vanstapel, F. **Molecular Mode of Inhibition of Glycogenolysis in Rat Liver by the Dihydropyridine Derivative, BAY R3401: Inhibition and Inactivation of Glycogen Phosphorylase by an Activated Metabolite** *Diabetes*, **2000**, *49*, 1419-1426.
59. Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Tsitsanou, K. E.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Skamnaki, V. T.; Bischoff, H.; Goldmann, S.; Watson, K. A.; Johnson, L. N. **The Structure of Glycogen Phosphorylase b with an Alkyl-dihydropyridine-dicarboxylic Acid Compound, a Novel and Potent Inhibitor** *Structure*, **1997**, *5*, 1413-1425.
60. Oikonomakos, N. G.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Goldmann, S.; Bischoff, H. **Allosteric Inhibition of Glycogen Phosphorylase a by the Potential Antidiabetic Drug 3-Isopropyl 4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-1-ethyl-2-methyl-pyridine-3,5,6-tricarboxylate** *Protein Science*, **1999**, *8*, 1930-1945.
61. Lu, Z. J.; Bohn, J.; Bergeron, R.; Deng, Q. L.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Harris, G.; McCann, P. E.; McKeever, B.; Myers, R. W.; Saperstein, R.; Willoughby, C. A.; Yao, J.; Chapman, K. **A New Class of Glycogen Phosphorylase Inhibitors** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, *13*, 4125-4128.
62. Klabunde, T.; Wendt, K. U.; Kadereit, D.; Brachvogel, V.; Burger, H. J.; Herling, A. W.; Oikonomakos, N. G.; Kosmopoulou, M. N.; Schmoll, D.; Sarubbi, E.; von Roedern, E.; Schonafinger, K.; Defossa, E. **Acyl ureas as human liver glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes** *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 6178-6193.

63. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Tsitsanou, K. E.; Gavalas, N. G.; Johnson, L. N. **A New Allosteric Site in Glycogen Phosphorylase b as a Target for Drug Interactions** *Structure*, **2000**, *8*, 575-584.
64. Rath, V. L.; Ammirati, M.; Danley, D. E.; Ekstrom, J. L.; Gibbs, E. M.; Hynes, T. R.; Mathiowetz, A. M.; McPherson, R. K.; Olson, T. V.; Treadway, J. L.; Hoover, D. J. **Human Liver Glycogen Phosphorylase Inhibitors Bind at a New Allosteric Site** *Chemistry & Biology*, **2000**, *7*, 677-682.
65. Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Richards, S. J.; Rohde, J. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. **Potential Drug Targets and Progress Towards Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production** *Current Medicinal Chemistry*, **2003**, *10*, 123-153.
66. Pinotsis, N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Mavridis, I. M. **The binding of beta- and gamma-cyclodextrins to glycogen phosphorylase b: Kinetic and crystallographic studies** *Protein Science*, **2003**, *12*, 1914-1924.
67. Oikonomakos, N. G.; Kosmopolou, M.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Somsák, L.; Nagy, V.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. **Binding of N-acetyl-N'-b-D-glucopyranosyl urea and N-benzoyl-N'-b-D-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase b: Kinetic and crystallographic studies** *European Journal of Biochemistry*, **2002**, *269*, 1684-1696.
68. Schoorl, N. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bais*, **1903**, *22*, 31.
69. Benn, M. H.; Jones, A. S. **Glycosylureas. Part I. Preparation and Some Reactions of D-Glycosylureas and D-Ribosylureas** *Journal of the Chemical Society*, **1960**, 3837-3841.
70. Helferich, B.; Kosche, W. **Über Verbindungen von Aldosen mit Harnstoff und ihre Verwendung zur Synthese stickstoff-haltiger Glucoside** *Chemische Berichte*, **1926**, *59*, 69-79.

71. Badawi, E. A. M.; Jones, A. S. **Glycosylureas - III. The Synthesis of D-Mannosyl- and D-Galactosylureas** *Tetrahedron, Supplement*, **1966**, *7*, 281-285.
72. Naito, T.; Kawakami, T. **Studies on Nucleosides and Nucleotides VI. Synthesis of D-Ribosylthymines and D-Xylosylthymines** *Chem. Pharm. Bull.*, **1962**, *10*, 627-631.
73. Fischer, E. **Synthese neuer Glucoside** *Chemische Berichte*, **1914**, *47*, 1377-1393.
74. Pintér, I.; Kovács, J.; Tóth, G. **Synthesis of Sugar Ureas via Phosphinimines** *Carbohydrate Research*, **1995**, *273*, 99-108.
75. Nagy, V. **Synthesis of Glycogen Phosphorylase Inhibitors** *doktori (Ph.D.) értekezés*, University of Debrecen; University Claude Bernard Lyon 1, Debrecen, **2003**.
76. Garcia Fernandez, J. M.; Mellet, C. O.; Diaz Perez, V. M.; Fuentes, J.; Kovacs, J.; Pinter, I. **Aza-Wittig Reaction of Sugar Isothiocyanates and Sugar Iminophosphoranes: An Easy Entry to Unsymmetrical Sugar Carbodiimides** *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 4161-4164.
77. Lin, P. S.; Lee, C. L.; Sim, M. M. **Synthesis of novel guanidinoglycoside: 2-glycosylamino 4,5-dihydro-6-pyrimidinone** *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 8243-8247.
78. Ohnishi, Y.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. **Facile synthesis of N-Fmoc-serine-S-GlcNAc: A potential molecular probe for the functional study of O-GlcNAc** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, *10*, 1289-1291.
79. Ichikawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. **Stereospecific synthesis of the alpha- and beta-D- glucopyranosyl ureas** *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 4200-4205.

80. Nishiyama, T.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. **Glucopyranosyl isocyanates as versatile glycosylating reagents for the preparation of neoglycoconjugates** *Synlett*, **2003**, 47-50.
81. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Isobe, M. **Urea glycoside synthesis in water** *Synlett*, **2004**, 1019-1022.
82. Azad, S.; Kumamoto, K.; Uegaki, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. **A New Practical Method for the Synthesis of Unsymmetrical Ureas via High-pressure-promoted Condensation of 2,2,2-trichloroethyl Carbamates (Troc-carbamates) with Amines** *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 587-590.
83. Maya, I.; Lopez, O.; Maza, S.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Fuentes, J. **A facile access to ureido sugars. Synthesis of urea-bridged [beta]-cyclodextrins** *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 8539-8543.
84. López, Ó.; Maza, S.; Maya, I.; Fuentes, J.; Fernández-Bolanos, J. G. **New Synthetic Approaches to Sugar Ureas. Access to Ureido-β-cyclodextrins** *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9058-9069.
85. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Ikegami, S. **A New and Facile Synthesis of Carbamate- and Urea-linked Glycoconjugate Using Modified Curtius Rearrangement** *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 7219-7223.
86. RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. **1-Methylene Sugars as Glycoside Precursors** *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, *51*, 5458-5461.
87. Likhoshevstov, L. M.; Novikova, O. S.; Shibaev, V. N. **New Efficient Synthesis of β-Glucosylamines of Mono- and Disaccharides with the use of Ammonium Carbamate** *Chemistry*, **2002**, *383*, 89-92.
88. Plusquellec, D.; Brennerhenaff, C.; Leonruaud, P.; Duquenoy, S.; Lefeuvre, M.; Wroblewski, H. **An Efficient Acylation of Free Glycosylamines for the Synthesis of N-Glycosyl Amino-Acids and N-Glycosidic Surfactants for Membrane Studies** *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1994**, *13*, 737-751.

89. López, Ó.; Maya, I.; Fuentes, J.; Fernández-Bolanos, J. G. **Simple and Efficient Synthesis of *O*-unprotected Glycosyl Thiourea and Isourea Derivatives from Glycosylamines** *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 61-72.
90. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Isobe, M. **Synthesis of Urea-Tethered Neoglycoconjugates and Pseudooligosaccharides in Water** *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 3934-3938.
91. Tanaka, M.; Yamashina, I. **The Syntheses of Various 1-*N*-(L-aspart-4-oyl)-galactosylamines and their Analogs** *Carbohydrate Research*, **1973**, *27*, 175-183.
92. Paolini, I.; Nuti, F.; Pozo-Carrero, M. C.; Barbetti, F.; Kolesinska, B.; Kaminski, Z. J.; Chelli, M.; Papini, A. M. **A Convenient Microwave-assisted Synthesis of *N*-glycosyl amino acids** *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 2901-2904.
93. Paulsen, H.; Györgydeák, Z.; Friedmann, M. **Einfluß des anomeren und inversen anomeren Effektes auf Konformationsgewichte von *N*-substituierten *N*-Pentopyranosiden** *Chemische Berichte*, **1974**, *107*, 1590-1613.
94. Burger, K.; Böttcher, C.; Radics, G.; Hennig, L. **A New Efficient Approach to *N*-linked Glycopeptoids** *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 3061-3063.
95. Maunier, V.; Boullanger, P.; Lafont, D. **One-pot synthesis of glycosyl amides from glycosyl azides using a modified Staudinger reaction** *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1997**, *16*, 231-235.
96. Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. **An Easy Access to Anomeric Glycosyl Amides and Imines (Schiff Bases) via Transformation of Glycopyranosyl Trimethylphosphinimides** *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4609-4621.
97. Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. **An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via**

- transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides** *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4609-4621.
98. Kassab, R.; Fenet, B.; Fessi, H.; Parrot-Lopez, H. **Synthesis and characterisation of poly (L-lactic acid) galactosyl derivatives; access to functionalised microspheres** *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 877-881.
99. Isac-García, J.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F. **Synthesis of Glycosylamines from Glycosyl Isothiocyanates and Bis(tributyltin) Oxide** *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 383-390.
100. Hatt, H. H.; Triffett, A. C. K. **Glucosylsulphamide and Mannosylsulphamide** *Aust. J. Chem.*, **1965**, *18*, 2045-2048.
101. Goya, P. **Reaction of Sulfamides with Diketene (III) (1). Synthesis of N-Sulfamoyl-2,6-dimethyl-4-pyrone-3-carboxamides** *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1978**, *15*, 477-479.
102. Helm, F. R.; Karchesy, J. J. **Acid- and Based-Catalyzed D-Glucosylurea Anomerization** *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1993**, *12*, 277-290.
103. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. **Synthesis, Characterization, and Reaction of Crystalline Fischer's Glucopyranosyl Isocyanate** *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 586-591.
104. Hackenberger, C. P. R.; O'Reilly, M. K.; Imperiali, B. **Improving Glycopeptide Synthesis: A Convenient Protocol for the Preparation of  $\beta$ -Glycosylamines and the Synthesis of Glycopeptides** *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*, 3574-3578.
105. Somsák, L.; Felföldi, N.; Kónya, B.; Hüse, C.; Telepó, K.; Bokor, É.; Czifrák, K. **Assessment of synthetic methods for the preparation of N- $\beta$ -D-glucopyranosyl-N'-substituted ureas, -thioureas and related compounds** *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 2083-2093.

106. Garcia Fernandez, J.; Ortiz Mellet, C.; Diaz Perez, V. M.; Fuentes, J.; Kovacs, J.; Pinter, I. **Synthesis of (1 → 6)-carbodiimide-tethered pseudooligosaccharides via aza-Wittig reaction** *Carbohydrate Research*, **1997**, *304*, 261-270.
107. García-Moreno, M. I.; Benito, J. M.; Mellet, C. O.; Garcia Fernandez, J. M. **Synthesis and Evaluation of Calystegine B<sub>2</sub> Analogues as Glycosidase Inhibitors** *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 7604-7614.
108. Somsák, L.; Nagy, V. **A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases** *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1719-1727. Corrigendum 2247.
109. Myers, R. W.; Lee, Y. C. **Synthesis of diazomethyl beta-D-galactopyranosyl and beta-D-glucopyranosyl ketones. Potential affinity-labeling reagents for carbohydrate-binding proteins** *Carbohydrate Research*, **1986**, *152*, 143-158.
110. Czifrák, K.; Kovács, L.; Kövér, K. E.; Somsák, L. **Synthesis of some derivatives of C-(1-deoxy-1-N-substituted-D-glucopyranosyl)formic acid (D-gluco-hept-2-ulopyranosonic acid) as potential inhibitors of glycogen phosphorylase** *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 2328-2334.
111. Sano, H.; Mio, S.; Hamura, M.; Kitagawa, J.; Shindou, M.; Honma, T.; Sugai, S. **Synthesis and Herbicidal Activity of Hydantocidin Analogues: Modification of the Carbonyl Groups in Spirohydantoin** *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1995**, *59*, 2247-2250.
112. Czifrák, K. **Nemközölt eredmények.**
113. Krakomperger, A. **Diplomamunka**, Debreceni Egyetem, Debrecen, **2003**.
114. Paulsen, H.; Györgydeák, Z.; Friedmann, M. **exo-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycopyranosylaziden** *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 1568-1578.