



C-GLIKOZIL HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ GÁTLÁSÁRA

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Kun Sándor

Témavezető: Dr. Somsák László

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2013.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/5 (Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája) programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2013. november 30.

Kun Sándor
jelölt

Tanúsítom, hogy Kun Sándor doktorjelölt 2008 - 2012 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2013. november 30.

Dr. Somsák László
témavezető

C-GLIKOZIL HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA GLIKOGÉN FOSZFORILÁZ GÁTLÁSÁRA

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: Kun Sándor, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája

Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)

programja keretében

Témavezető: Dr. Somsák László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Patonay Tamás	_____
tagok:	Dr. Fügedi Péter	_____
	Dr. Kövér Katalin	_____

A doktori szigorlat időpontja: 2012. november 9.

Az értekezés bírálói:

Dr.	_____	_____
Dr.	_____	_____

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.	_____	_____
tagok:	Dr.	_____	_____
	Dr.	_____	_____
	Dr.	_____	_____
	Dr.	_____	_____

Az értekezés védésének időpontja: _____

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy munkámat irányította és értékes szakmai tanácsaival segítette. Köszönöm a türelmét, a megértését és a bizalmát.

Köszönöm *Prof. Dr. Antus Sándor* egyetemi tanárnak és *Prof. Dr. Patonay Tamás* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén lehetővé tették.

Szeretném megköszönni *Dr. Bokor Éva* tudományos munkatársnak, hogy kutatómunkámat szakmai konzultációkkal, az értekezés írását értékes tanácsaival és észrevételeivel segítette.

Köszönöm közvetlen munkatársaimnak, *Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta* és *Dr. Juhász László* egyetemi adjunktusoknak, *Dr. Czifrák Katalin* tudományos munkatársnak, továbbá *Szőcs Bélának* a munkám során nyújtott szakmai segítségüket és baráti támogatásukat.

Köszönöm *Kóder Lászlóné* és *Nagy Károlyné* vegyésztechnikusoknak a mindennapi munkában nyújtott segítségüket.

Végül szeretném megköszönni *szüleimnek*, *testvéremnek* és *kedvesemnek* a türelmüket, biztatásukat és támogatásukat.

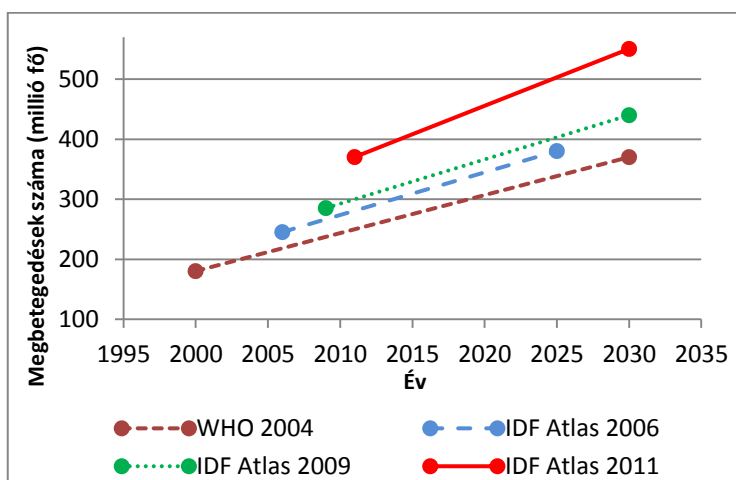
Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Biokémiai háttér.....	3
2.1.1. A glikogén anyagsere.....	3
2.1.2. A glikogén foszforiláz enzimek	4
2.2. A glikogén foszforiláz inhibitorai	6
2.2.1. Nem glükózanalóg inhibitorok	7
2.2.2. Glükózanalóg inhibitorok	8
2.3. Szintetikus előzmények.....	15
2.3.1. 2,4- és 2,5-Diszubsztituált-pirrolok előállítása	15
2.3.2. 2-Glikopiranozil-pirrolok előállítása.....	16
2.3.3. 3,5-Diszubsztituált-pirazolok általános szintézise	18
2.3.4. 3-Glikozil-pirazolok szintézise	19
2.3.5. 3,5-Diszubsztituált-izoxazolok előállításának lehetőségei.....	22
2.3.6. 3-Glikopiranozil-izoxazolok szintézise.....	23
2.3.7. 2,5-Diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise.....	23
2.3.8. C-Glikopiranozil-1,3,4-oxadiazolok szintézise.....	25
2.3.9. 1,2,3-Triazolok általános szintézise	26
2.3.10. Glikozil-1,2,3-triazolok szintézise.....	27
2.3.11. 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise	27
2.3.12. C-Glikozil-1,2,4-triazolok szintézise	29
3. Saját vizsgálatok	33
3.1 Célkitűzés.....	33
3.2. 2-(β -D-Glükopiranozil)-pirrolok előállítása	35
3.3. 2-(β -D-Glükopiranozil)-1 <i>H</i> -indol szintézise	37
3.4. 5-Fenil-3-(β -D-glükopiranozil)-1 <i>H</i> -pirazol és 5-fenil-3-(β -D-glükopiranozil)- izoxazol előállítása	38
3.5. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása.....	41
3.6. 1-Aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítása	42
3.7. 5-Aril-3-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása	46
3.8. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(1-szubsztituált-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4- oxadiazolok előállítása	50
3.9. 2-Aril-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása.....	51
3.10. Etil-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát szintézise és átalakítási lehetőségeinek vizsgálata	51
4. Szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata.....	53
5. Kísérleti rész.....	58

5.1. 2-(β -D-Glükopiranozil)-pirrolok előállítása	58
5.1.1. Aril-pirrolok előállítása	58
5.1.2. Általános eljárás 2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil)-pirrolok előállítására	59
5.1.3. Általános eljárás <i>O</i> -acetyl és <i>O</i> -benzoyl védőcsoportok eltávolítására	59
5.2. 3-(β -D-Glükopiranozil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol és 3-(β -D-glükopiranozil)-5-fenil-izoxazol előállítása	63
5.3. 5-(β -D-Glükopiranozil)-2-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása	66
5.3.1. Általános eljárás 5-glikopiranozil-tetrazolok előállítására trimetilszilil-aziddal és dibutilón-oxiddal	66
5.3.2. Általános eljárás 5-aril-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére savkloriddal toluolban	67
5.3.3. Általános eljárás 5-szubsztituált-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére DCC-vel aktivált karbonsavval	67
5.4. 1-Aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítása	71
5.4.1. Általános eljárás per- <i>O</i> -acilezett vagy per- <i>O</i> -benzilezett 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok szintézisére aromás azidokból	71
5.4.2. Általános eljárás per- <i>O</i> -acilezett vagy per- <i>O</i> -benzilezett 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok szintézisére aril-boronsavakból előállított azidokból CuSO ₄ -ból L-aszkorbinsavval <i>in situ</i> generált Cu(I) katalízissel	72
5.4.3. Általános eljárás per- <i>O</i> -benzilezett 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok szintézisére aril-boronsavakból előállított azidokból CuOCOPr(PPh ₃) ₂ katalizátort alkalmazva	72
5.5. 5-Aril-3-(β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása	76
5.5.1. Általános eljárás <i>N</i> -benzil-arénkarboxamidok szintézisére	76
5.5.2. Általános eljárás per- <i>O</i> -acilezett 4-benzil-3-(β -D-glikopiranozil)-5-aril-1,2,4-triazolok szintézisére	76
5.5.3. Általános eljárás benzil védőcsoportok eltávolítására	76
5.6. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(1-szubsztituált-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása	88
5.6.1. Általános eljárás 1,4-diszubsztituált-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolok szintézisére aromás azidokból	88
5.7. 2-Aril-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása	91
5.8. Etil-3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát szintézise és átalakítási lehetőségeinek vizsgálata	93
6. Összefoglalás	95
7. Summary	98
8. Irodalomjegyzék	101

1. Bevezetés

A *diabetes mellitus* napjaink egyik központi egészségügyi problémája, 2012-es statisztikák szerint a világon 371 millió beteget tartanak nyilván, azonban becslések szerint az esetek körülbelül fele nem diagnosztizált.¹ A legfrissebb prognózis szerint 2030-ra körülbelül 550 millió megbetegedés várható (1. ábra), azonban ezek a becslések meglehetősen bizonytalanok. Az egészségügyi szervezetek cukorbetegség terjedésével kapcsolatos előrejelzései jellemzően alábecsülik a várható megbetegedések számát, ezt jól példázza, hogy a WHO (World Health Organization) 2004-es előrejelzésében 2030-ra 370 millió fő megbetegedést jósoltak, ezt azonban már 2011-re elérte a cukorbetegek száma (International Diabetes Federation Atlas 2011). Különösen Afrika, Ázsia és Dél-Amerika fejlődő országaiban várható nagy növekedés.² A *diabetes* sajnálatos módon a fiatal korosztály körében is megjelent, ami a jövőre nézve súlyos egészségügyi és gazdasági problémákat vetít előre.³



1. ábra: A cukorbetegség terjedésének előrejelzései²

A betegség két típusát különböztetjük meg, az egyes típusú, vagy inzulinfüggő diabetes mellitust (T1DM vagy IDDM) és a kettes típusú, nem inzulinfüggő diabetes mellitust (T2DM, NIDDM). Az előbbi egy autoimmun betegség, mely a hasnyálmirigy inzulint termelő β -sejtjeinek a pusztulását okozza, így a szervezet sejtjei a hormon hiányában nem képesek a glükóz felvételére, ez a

vércukorszint emelkedését okozza. A kettes típusú cukorbetegség esetében termelődik inzulin, de a sejtek inzulin-rezisztenciája miatt a hatását nem fejti ki megfelelően, ez szintén a vér glükóz-koncentrációjának növekedéséhez vezet. A tartósan megemelkedett vércukorszint okozta szövődmények miatt (vakság, szív- és érrendszeri megbetegedések, idegrendszeri és vese-működésbeli zavarok) a *diabetes* az egyik leggyakoribb halálokká vált. Mindkét típust genetikai eredetűnek tartják, azonban a kettes típusú megbetegedés kialakulásához jelentősen hozzájárulhat a magas szénhidrátbevitel, a mozgásszegény életmód és az elhízás is. Mivel a betegség gyógyítása nem lehetséges, ezért a kezelések célja a vér glükóz-koncentrációjának megfelelő szinten tartása. Az inzulinfüggő betegeket külső inzulin bevitellel, a betegek több mint 90 %-át magában foglaló nem inzulinfüggő pácienseket komplex terápiával kezelik, melynek része a számos mellékhatást okozó, továbbá a betegek 30-40 %-ánál hatástalannak bizonyuló hipoglikémiás szerek alkalmazása is.⁴⁻⁷ Megfigyelték, hogy a kettes típusú cukorbetegségben szenvedőknél megnő máj glikogén lebontásból származó glükóztermelése,⁸ ezért új terápiás lehetőségként felmerült a folyamatot katalizáló enzim, a glikogén foszforiláz szelektív gátlása.

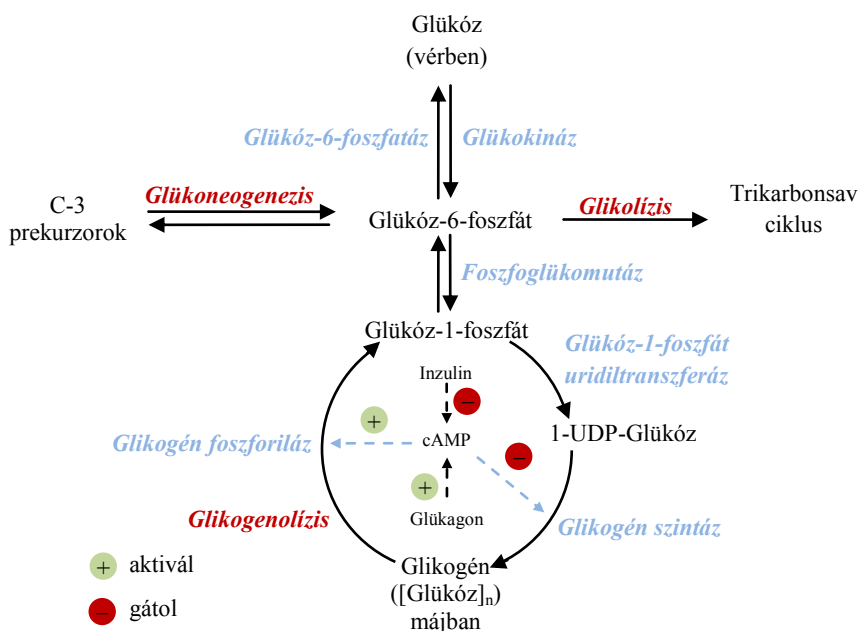
2. Irodalmi áttekintés

2.1. Biokémiai háttér

2.1.1. A glikogén anyagszere

Szervezetünk a glükózt két módon tudja előállítani, a glikogén lebontásával (2. ábra, glikogenolízis) vagy C-3 prekursorokból történő szintézissel (glükoneogenezis). A glikogenolízis előnye, hogy a glikogénből közvetlenül glükóz-1-foszfát szabadítható fel, viszont a glikogén tárolásának nagyobb a helyigénye, mint amikor a glükózból képződő zsírsavakat lipid formában raktározza a szervezet. A glükoneogenezis hátránya, hogy a lipid kiindulási anyagokból a glükóz lényegesen lassabban mobilizálható, mint glikogénből.⁹

A két legfontosabb glikogénraktár a májban és a vázizmokban található. A májban tárolt glikogén szerepe a vér glükóz-koncentrációjának megfelelő szinten tartása, az izmok poliszacharidja a fokozott izomműködés során fellépő energiaigényt fedezi.



2. ábra: Glikogén metabolizmus¹⁰

A máj glikogén-metabolizmusát a hasnyálmirigy hormonjai, az inzulin és a glukagon szabályozzák. A hormonok cAMP közvetített jelátvitellel egy többlépcsős enzimrendszeren keresztül indítják be a glikogén szintézist illetve lebontást a vércukorszinttől függően. A szintézis és lebontás kulcsenzime a glikogén szintetáz és a glikogén foszforiláz. Aktivitásukat a foszforiláltságuk befolyásolja, míg a glikogén foszforiláz foszforilált formája aktív, addig a glikogén szintetáz foszforilált formában inaktív, így a foszforiláció ellentétesen befolyásolja a két enzim működését.

A szervezet glükóztermelő folyamatai, a glükoneogenezis és a glikogenolízis egyaránt a májban történnek. A glükoneogenezisből származó glükóz jelentős része áthalad a glikogenolitikus körön,^{11,12} így a glikogén foszforiláz gátlásával mindkét forrásból származó glükóz termelése csökkenthető lenne.

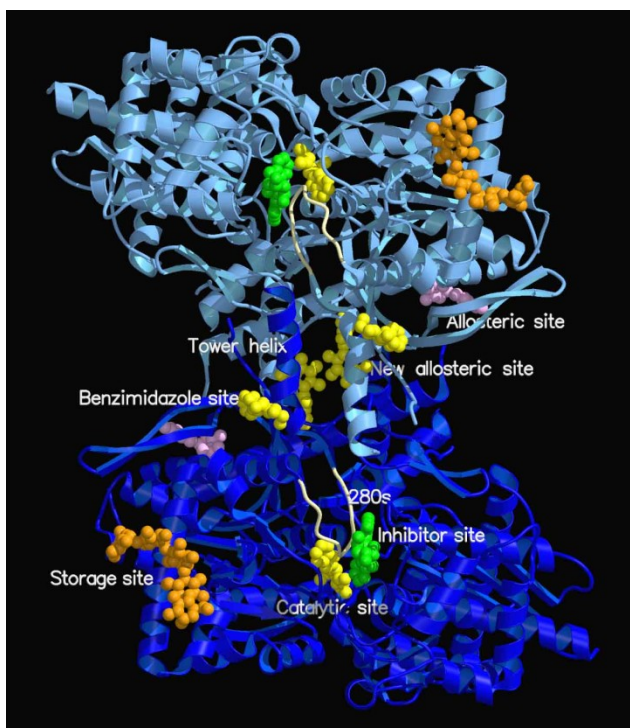
2.1.2. A glikogén foszforiláz enzimek^{13,14}

A glikogén foszforiláz (GP, 3. ábra) a glikogenolízis sebesség-meghatározó enzime, a glükopiranoz egységek közötti $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidos kötésekkel felépülő glikogén lebomlását katalizálja glükóz-1-foszfáttá. Az enzim az emlősök szervezetében az agyban, az izmokban és a májban is megtalálható, így három izoenzimet különböztetünk meg. Míg a máj és az izom glikogén foszforilázok aminosav szekvenciája és szerkezete részletesen feltérképezett, addig az agy izoenzim szerkezete kevésbé ismert. Mindhárom izoenzim két alegységből felépülő C-2 szimmetriával rendelkező homodimer fehérje ($M = 194$ kDa), így egy enzimen minden kötőhelyből kettő található.

A nyúl vázizomból (RMGP) és az emberi májból (HLGP) izolált enzimek szerkezete nagyfokú hasonlóságot mutat, az aminosav szekvenciájuk körülbelül 80 százalékban megegyezik, a katalitikus helyük szerkezete teljesen azonos, így a kutatások során gyakran alkalmazzák a könnyebben hozzáférhető RMGP-t. A 3. ábra a nyúl vázizom GPb szerkezetét és kötőhelyeit mutatja be.

A katalitikus hely (aktív centrum) az alegység közepén egy üregben helyezkedik el, itt található a foszforolízishez elengedhetetlen piridoxál foszfát is. Az allostérikus vagy AMP kötőhely a két alegység kapcsolódási felületén foglal helyet, az allostérikus aktivátor AMP és az allostérikus inhibitor glükóz-6-

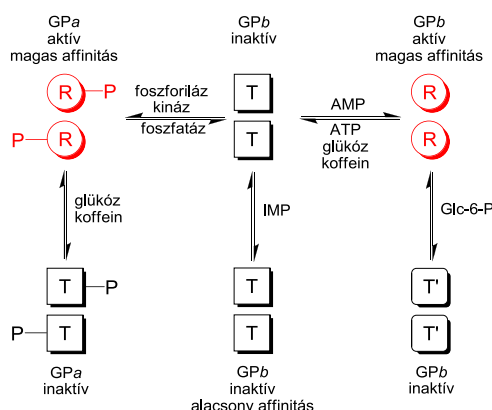
foszfáton kívül változatos szerkezetű molekulák befogadására képes. Az új allosztérikus, vagy indol hely, a két alegység kapcsolódásánál található üregben helyezkedik el. Az inhibitor hely (vagy nukleozid kötőhely) az enzim felületén a katalitikus hely bejáratának közelében található. Az enzim a glikogén kötőhelyen kapcsolódik a glikogén szemcsékhez, ide más szénhidrátok, például ciklodextrinek is kötődhetnek. A benzimidazol helyen mindössze a kutatócsoportunk által szintetizált 2-(β -D-glükopiranozil)-benzimidazol kötődését figyelték meg.¹⁵



3. ábra: A nyúl vázizom glikogén foszforiláz *b* szerkezete és kötőhelyei

A glikogén foszforiláz működésének szabályozása reverzibilis foszforilálással és allosztérikus effektorok nem kovalens kötődése által történik, ezek hatására az enzim konformációja és aktivitása is megváltozik (4. ábra). Foszforiláltságuk alapján megkülönböztetünk foszforilált *GP_a* és nem foszforilált *GP_b* formákat, konformáció alapján a T és R formákat. A *GP_a* és *GP_b* egyaránt létezhet T (inaktív, kis szubsztrát affinitás) és R (aktív, magas szubsztrát affinitás) konformációban is, az állapotok egyensúlyát allosztérikus aktivátorok, illetve inhibitorok szabályozzák. A T formát ATP, glükóz, glükóz-6-foszfát, koffein, az R formát AMP vagy a szubsztrát kötődése stabilizálja.¹³

A foszforilálás vagy allosztérikus effektorok aktiváló hatására bekövetkező konformációváltozáskor ($T \rightarrow R$ átmenet), az alegységek egymáshoz képest elfordulnak, ez közvetett módon hatással van a katalitikus hely szerkezetére is. A katalitikus helyet T állapotban az enzim 282-286 aminosavai által alkotott úgynevezett 280-as hurok részlegesen elzárja a felszíntől, ez a hurok az R állapotban rendezetlenné válik és elmozdul, ezzel egy időben egy arginin (Arg569) kerül az aktív centrum közelébe, így kialakul a foszfát felismerő hely és megnyílik az út a szubsztrát glikogén kötődéséhez.



4. ábra: A glikogén foszforiláz aktív és inaktív formáinak átmenetei

2.2. A glikogén foszforiláz inhibitorai

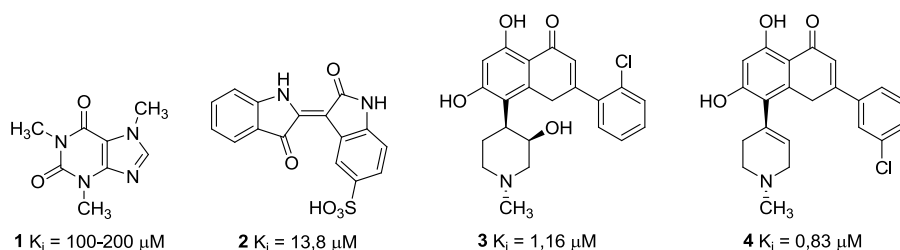
A glikogén foszforiláz inhibitorok kutatása során számos vegyülettípust fedeztek fel, melyek gátolják az enzim működését. Ebben a fejezetben a katalitikus helyre kötődő glükózanalog inhibitorokat, illetve az egyéb kötőhelyhehez kapcsolódó vegyületek néhány hatékony képviselőjét mutatom be.

Az inhibíciós állandókat K_i vagy IC_{50} értékekben tüntettem fel. Előbbi az enzim-inhibitor komplex disszociációs állandóját, utóbbi az 50 %-os gátló hatás eléréséhez szükséges inhibitor koncentrációt jelenti.

2.2.1. Nem glükózanalóg inhibitorok

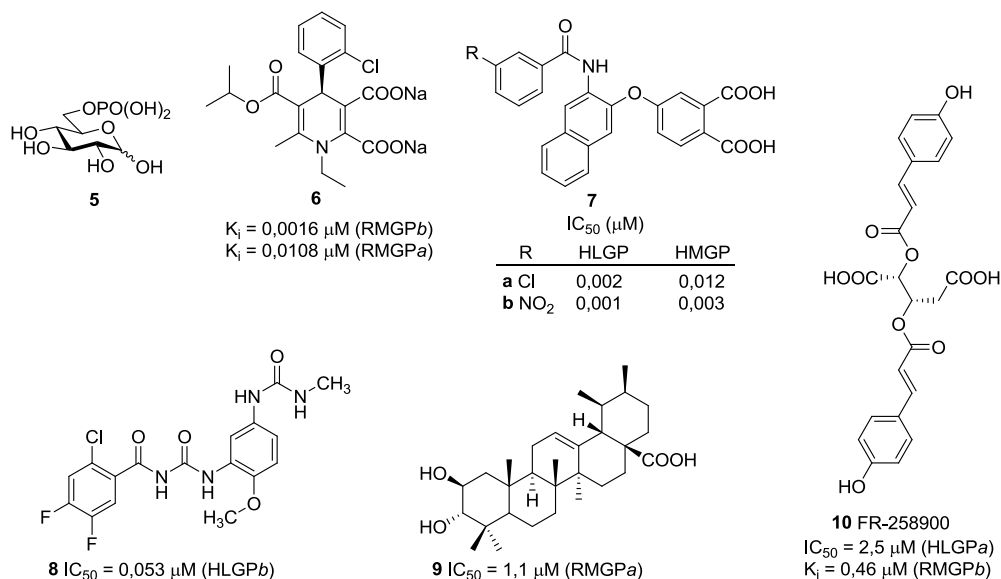
Mivel munkámhoz szorosan csak az aktív centrumot célzó glükózanalógok szintézise és vizsgálatai tartoznak, ezért az egyéb kötőhelyekhez kapcsolódó nem glükózanalóg inhibitorok bemutatását csak a történetileg jelentős illetve a leghatásosabb vegyületekre korlátozom.

A nukleozid (inhibitor) kötőhelyhez kapcsolódó vegyületek (5. ábra) a koffein (**1**),¹⁶ az indirubin-5-szulfonát (**2**)¹⁷ és a flavopiridol és analógjai (**3**, **4**),^{18,19} ez utóbbiak alacsony mikromólos gátlási állandóval rendelkeznek (6. ábra). A nukleozid kötőhely betöltöttsége esetén stabilizálódik az enzim inaktív T-konformációja és elzárul a katalitikus hely a felszíntől. Megfigyelték, hogy a gátlás ezen a helyen a glükózzal szinergizmusban áll, alacsony vércukorszint esetén gyengül a vegyületek gátló hatása, így nem következik be hipoglikémia.



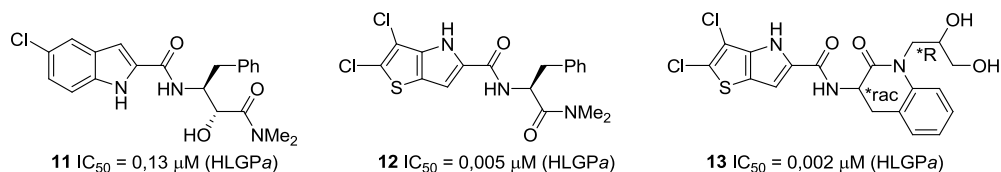
5. ábra: A nukleozid kötőhely inhibitorai és gátlási állandóik (RMGPb)

Az allosztérikus vagy AMP kötőhelyen változatos szerkezetű vegyületek kötődnek (6. ábra), ezek a vegyületek gátolják az allosztérikus aktivátor AMP kötődését és/vagy stabilizálják az inaktív T/T' konformációt. A kötőhely természetes inhibitora a glükóz-6-foszfát (**5**), ezen kívül dihidropiridin disav (pl. **6**),²⁰ ftálsav (pl. **7**),²¹ *N*-aril-*N'*-aróil-karbamid (pl. **8**)²² származékok, pentaciklusos triterpenoidok (pl. **9**)²³ és a gombákból izolált FR-258900 jelű (**10**) vegyület kötődését figyelték meg.²⁴ A **7** vegyületek máj enzim izoformára (HLGP: human liver glycogen phosphorylase) vonatkozó szelektivitását is vizsgálták HMGP-vel (human muscle glycogen phosphorylase) szemben, az aktívabb **7b** vegyület gyengébb szelektivitást mutatott a kevésbé aktív **7a**-hoz képest.²⁵



6. ábra: Az allosztérikus hely inhibitorai és gátlási állandóik

Az új allosztérikus kötőhelyet, vagy más néven indol kötőhelyet a 7. ábrán látható **11** indol-2-karboxamid enzim-inhibitor komplexének röntgenkristallográfiás vizsgálatakor fedezték fel.^{26,27} A legjobb inhibitorok ezen a helyen a klórozott tienopirrol-karboxamid származékok (**12**, **13**).²⁸

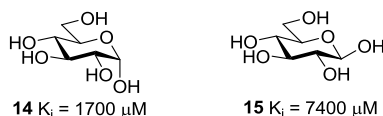


7. ábra: Az új allosztérikus hely inhibitorai és gátlási állandóik

2.2.2. Glükózanalog inhibitorok

A D-glükóz (8. ábra, **14**, **15**) az enzim fiziológiás kompetitív inhibitora. Az aktív centrumhoz való kötődését röntgenkristallográfiával vizsgálták és megállapították, hogy a gyűrűs oxigénen és a hidroxil csoportjain keresztül közvetlenül vagy víz molekulák közvetítésével hidrogén-hidakat alakít ki az aktív centrumot körülvevő aminosavakkal.²⁹ A D-glükóz a kötődésével rögzíti a 280-as hurkot, ezzel stabilizálja az enzim inaktív (T) formáját és megakadályozza a további szubsztrát molekulák hozzáférését a katalitikus helyhez. Az α -D-glükóz (**14**) az anomer hidroxil csoportjával egy vízmolekulán keresztül hidrogénkötést létesít az

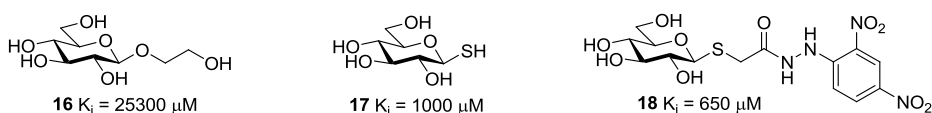
enzimmel, a β -D-glükóz (**15**) az eltérő anomer konfigurációja miatt eggyel kevesebb H-hidat tud kialakítani, így gyengébben kötődik az enzimhez.



8. ábra: Az α - és β -D-glükóz és gátlási állandók (RMGPb)

Az enzim-inhibitor komplexek szerkezetéről a röntgenkristallográfia szolgáltatja a legtöbb információt. Az ilyen jellegű vizsgálatok során fedezték fel, hogy a katalitikus helyhez kötődő D-glükóz származékok β -anomer szubsztituensének irányában egy poláros és apoláros csoportokkal körülvett, kiterjedt üreg található, melyet β -csatornának vagy β -zsebnek neveztek el.³⁰ Ez a felfedezés új irányt mutatott a glükózanalog inhibitorok tervezésére. Olyan β -D-glükózszármazékok szintézise került előtérbe, melyek aglikonja benyúlik ebbe az üregbe, ahol további kölcsönhatások alakulhatnak ki az enzim és a szubsztrát között, ezáltal erősebb kötődés és hatékonyabb gátlás érhető el.

A 2-hidroxietyl- β -D-glükopiranozid (9. ábra, **16**) aglikonja részben kitölti a β -csatornát és a láncvégi hidroxil-csoport egy hidrogén hidat alakít ki, ennek ellenére gyengébb gátlást mutat, mint az α -D-glükóz (**14**). Ezt az aktivitás csökkenést a flexibilis aglikon kötődése során fellépő entrópiavesztésnek tulajdonítják.¹³



9. ábra: O- és S-glikozid GP inhibitorok és gátlási állandók (RMGPb)

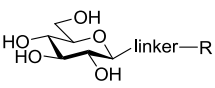
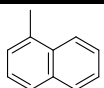
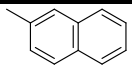
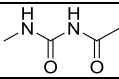
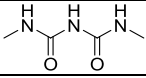
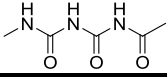
A β -csatornába történő illeszkedés nehézsége részben abból fakad, hogy a zsebet poláros és apoláros csoportok egyaránt szegélyezik, ezért az apoláros, de könnyen polarizálható tiol csoportot tartalmazó 1-dezoxi-1-tio- β -D-glükopiranoz (**17**) kötődését is vizsgálták. A tiol több van der Waals kötést is létesít, így az α - és β -D-glükóznál is alacsonyabb gátlási állandóval rendelkezik. További S-glikozidokat vizsgálva nem találtak a **17**-nél jobb inhibitorot. A **18** hidrazid származék esetén

pedig azt találták, hogy a vegyület nem a katalitikus centrumhoz, hanem az inhibítor helyhez kötődik.¹³

Az első, alacsony mikromólos tartományban hatásos GP inhibítor az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilamin (1. táblázat, **19a**) volt, mely az α -D-glükózhoz (**14**) képest ~60-szor kisebb gátlási állandóval rendelkezik. Vizsgáltak nagyméretű aromás aglikont hordozó vegyületeket is (**19b-d**), melyek közül a **19d** 2-naftil származék bizonyult a leghatásosabbnak. Az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilaminokra (**19**) általánosan jellemző, hogy az amid nitrogénje és az enzim His377 karbonil oxigénje között egy erős, közvetlen H-híd alakul ki, ami fontos szerepet játszik az erős kötődésben, továbbá, hogy az oldallánc számos előnyös van der Waals típusú kölcsönhatást alakít ki a β -csatornában.³¹

Szisztematikus vizsgálatokat végeztek a cukorgyűrűt és az aromás csoportot összekötő, amid csoportokat tartalmazó lánc (linker) hosszúságát illetően (1. táblázat), így előállítottak aril-karbamid (**20**),³² acil-karbamid (**21**),^{33,34} aril-biuret (**22**)^{32,35} és acil-biuret (**23**)³² származékokat. Összehasonlítva a gátlási állandókat megállapítható, hogy a négy atom hosszúságú láncot tartalmazó *N*-acetyl-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) a legkedvezőbb szerkezetek, közülük a **21d** 2-naftil származék volt a GP első nanomólos glükózanalóg inhibítora.

1. táblázat: Amid, aril-karbamid, acil-karbamid, aril-biuret és acil-biuret típusú GP inhibítorok és gátlási állandóik (K_i [μ M], RMGPb)³⁶

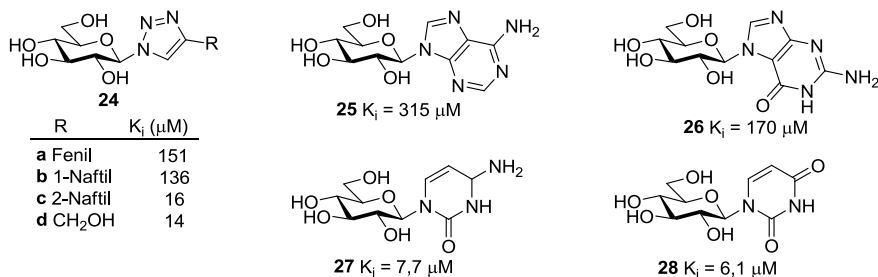
			R			
Linker						
			a	b	c	d
19		2 atom	32	81	444	10
20		3 atom	-	18	350 (IC ₅₀)	5,2
21		4 atom	305	4,6	10	0,35
22		5 atom	-	21	-	-
23		6 atom	-	-	-	45% (625 μ M)

A röntgenkristallográfiás vizsgálatok bizonyították, hogy a **21** acil-karbamidok az enzim aktív centrumához kötődnek, és az aglikon mélyen benyúlik a β -csatornába, ahol van der Waals kölcsönhatásokat alakít ki. A **19** amidokkal ellentétben itt nincs közvetlen H-híd az amid NH és az enzim His377 karbonil csoportja között,³⁷ ez rámutat arra, hogy megfelelő méretű és orientációjú aglikon esetében olyan kedvező kölcsönhatások alakulhatnak ki, melyek kompenzálhatják ennek a H-hídnek a hiányát is.

N- β -D-Glükopiranozil-heterociklusok körében 1- β -D-glükopiranozil-1,2,3-triazolokat (**24**) és nukleobázisok *N*- β -D-glükopiranozil analógjait (**25-28**) vizsgáltak GP inhibítorként (10. ábra).

A **24** 1,2,3-triazolok az 1. táblázatban bemutatott amidok (**19**) – amid csoportjában 1,2,3-triazollal helyettesített – nem klasszikus heterociklusos bioizosztereinek tekinthetők, nagyméretű apoláros (**24c**) és kis poláros (**24d**) szubsztituenst hordozó képviselőik között is találunk alacsony mikromólos GP inhibitorokat.³⁸ A **24** triazolok GP-vel alkotott komplexeit röntgenkristallográfiával vizsgálva megállapították, hogy a megfelelő amidokkal (**19**) összehasonlítva a kötődésük nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutat az enzim aktív centrumában.³⁹

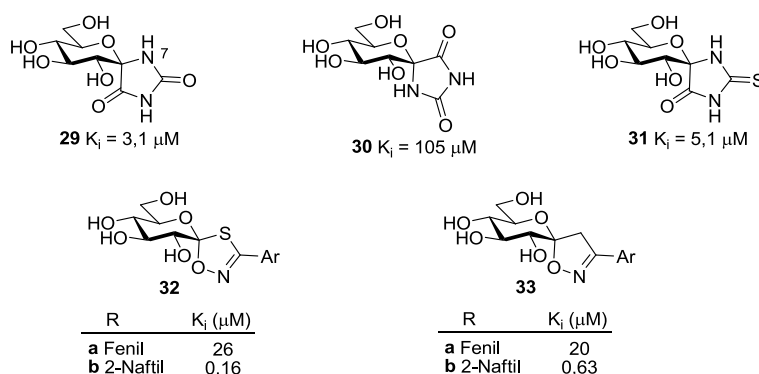
Számos purin származékot teszteltek GP gátlására, azonban ezek néhány kivételtől (pl. **25**, **26**) eltekintve az inhibítor helyhez kötődtek (10. ábra). A **25** és **26** származékok kompetitív inhibítorként gyengén gátolják az enzimet. A **27**, **28** pirimidin származékok az aktív centrumhoz kötődnek és az alacsony mikromólos tartományban gátolják az enzimet.^{40,41}



10. ábra: *N*-Glükozil-heterociklusok és gátlási állandóik (RMGPb)

A glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok több képviselője is kiváló GP inhibítor (11. ábra). Az első, jelentős gátlással rendelkező vegyület, a további

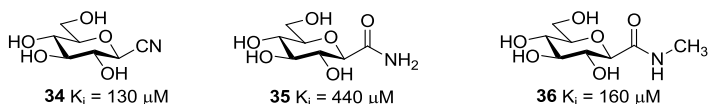
inhibitorok tervezésének vezérszerkezete a glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (**29**) volt. A gyűrűrendszer merev szerkezetének köszönhetően az enzimhez való kötődés során a molekula elhanyagolható konformációsenergia-veszteséget szenved el. A hidantoin N(7)-H a **19** amidokhoz (1. táblázat) hasonlóan közvetlen H-hidat létesít az enzim His377 karbonil oxigénjével,⁴² ennek a kölcsönhatásnak a hiánya a **30** epimernél a gátlás jelentős gyengüléséhez vezet. Előállították a **31** tiohidantoint is,⁴³ ami a kötődés szerkezeti jellemzőiben és a gátlási állandójában gyakorlatilag megegyezik a **29** hidantoinnal.⁴⁴



11. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok és gátlási állandók (RMGPb)

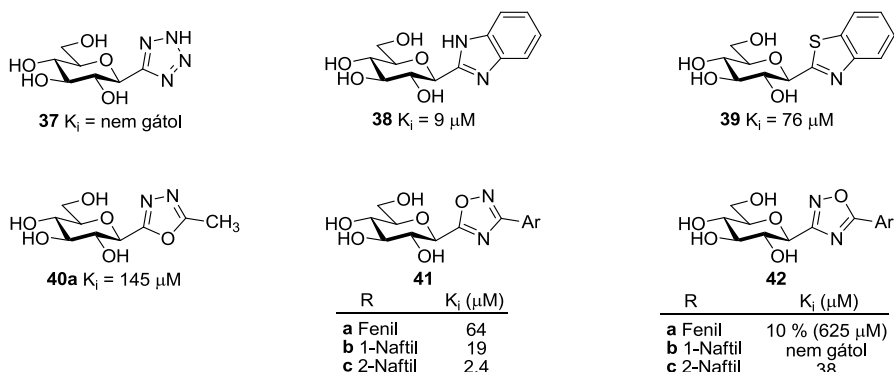
A **29** és **31** (tio)hidantoinok esetében az inhibitor NH és az enzim His377 között kialakuló H-híd jelentősen hozzájárul a jó gátláshoz. Az amidok és acil-karbamidok kötődési és gátlási sajátságainak tanulmányozása során megmutatták, hogy az acil-karbamidok esetén az amid-NH – enzim-His377 H-híd hiányát az aglikon egyéb kölcsönhatásai képesek kompenzálni, adott esetben felül is múlni. Ezt a jelenséget a glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok körében is megfigyelhetjük. A **32** spiro-oxatiazolok⁴⁵ és **33** spiro-izoxazolinok⁴⁶ a megfelelő orientációjú, nagyméretű aromás szubsztituenseik révén akár egy nagyságrenddel jobb gátlószerek, mint a **29** és **31** (tio)hidantoinok.

C-β-D-Glükopiranozil vegyületek körében elsőként 2,6-anhidro-heptonsav származékokat vizsgáltak (12. ábra). A **34** anhidro-aldononitril, a **35** amid és az utóbbi N-metil származéka (**36**) nem mutatott jelentős gátlást a glikogén foszforilázal szemben.^{47,48}



12. ábra: 2,6-Anhidro-heptonsav származékok és gátlási állandók (RMGPb)

C-β-D-Glükopiranozil heterociklusok körében viszonylag kevés GP inhibitor ismert, több közülük azonban hatékonyan gátolja az enzim működését (13. ábra).



13. ábra: C-β-D-Glükopiranozil heterociklusok és gátlási állandók (RMGPb)

A **37** tetrazol nem gátolta az enzimet, a **38** benzimidazol és a **39** benzthiazol jó kötődét mutatott, a gátlási állandók között egy nagyságrend a különbség, mely a **38** imidazol NH és az enzim között kialakuló közvetlen H-hídnak tulajdonítható. Ez a kölcsönhatás a **39** benzthiazol esetében nem jöhet létre az NH csoport hiánya miatt.^{15,47} C-Glükozil-oxadiazolokból három sorozatot (**40**, **41**, **42**) is előállítottak. A különböző konstitúciójú oxadiazolok aktivitása között nagy különbség mutatkozik, a vizsgált vegyületek közül a **41c** 2-naftil származék a leghatásosabb.^{47,49,50} A **40** és **41c** vegyületeknél megmutatták, hogy közvetlen H-híd nem alakul ki, csak vízmolekulákon keresztül jön létre kölcsönhatás a heterociklus N-atomjai és az enzim között.^{15,37}

A glükozil-heterociklusokra vonatkozó ismereteket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a merev szerkezetük miatt előnyösen alkalmazhatóak amid csoportok bioizoszter helyettesítésére (v.ö. **19** és **24**). A szintézisük során nem kell számolni a **19** amidok és **21** acil-karbamidok előállításánál gyakran tapasztalt anomerizációval és acil-csoport lehasadással. A heteroatomokon keresztül közvetlenül vagy közvetett módon előnyös kölcsönhatásokat alakíthatnak ki az

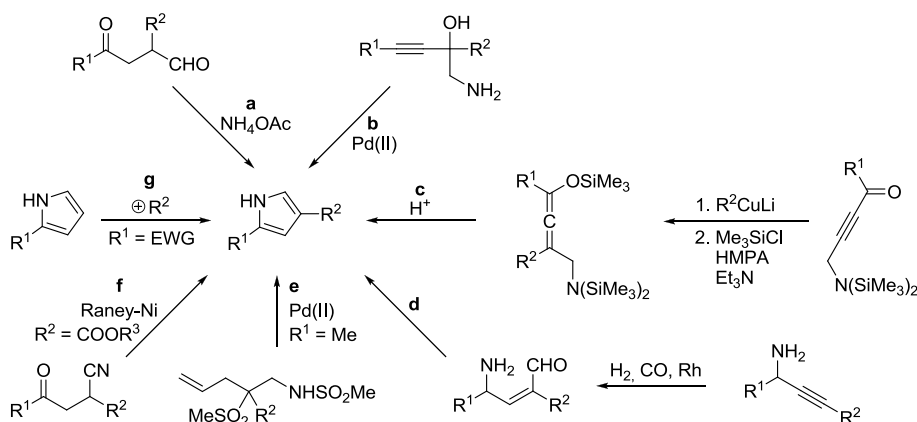
enzimmel. A heterogyűrűben H-kötés donor NH csoport jelenléte előnyös lehet a jó gátlás szempontjából (v.ö. **38** és **39**), de nem szükséges feltétele annak. Az előbbi H-híd hiányát kompenzálhatja, adott esetben felül is múlhatja egy megfelelő méretű és orientációjú aromás csoport, mely a β -csatornába mélyen benyúlva kedvező kölcsönhatásokat alakíthat ki (lásd **41c**).

2.3. Szintetikus előzmények

2.3.1. 2,4- és 2,5-Diszubsztituált-pirrolok előállítása⁵¹⁻⁵³

Számos, biológiailag aktív, természetes és szintetikus vegyületben található pirrol gyűrű, ezért a heterociklus szintézisének lehetőségeit napjainkban is vizsgálják. A kifejlesztett új reakcióutakon gyakran csak háromszorosan vagy többszörösen szubsztituált pirrol nyerhető, a 2,4- és 2,5-diszubsztituált-pirrolokat eredményező szintézisek száma lényegesen kevesebb (14. és 15. ábra).

A 2-szubsztituált-4-oxoalkanalok ammónium-acetáttal történő ciklokondenzációja 2,4-diszubsztituált pirrolt eredményez (14. ábra, **a**). Etinil-keetonokból trimetilszilil-cianid addícióval, majd a képeződött terméket redukálva α -aminometil-propargilalkohol állítható elő, mely Pd katalizált reakcióban vízkilépéssel pirrollá zárható (**b**). *N,N*-Bisz(trimetilszilil)propargil amin acilezésével etinil-keetonok nyerhetők (**c**), melyekből a kuprát addícióval a képződő enon enol formáját trimetilszilil-kloriddal csapdázva a szilil-allenolát izolálható, majd az savas kezeléssel pirrollá ciklizálható.

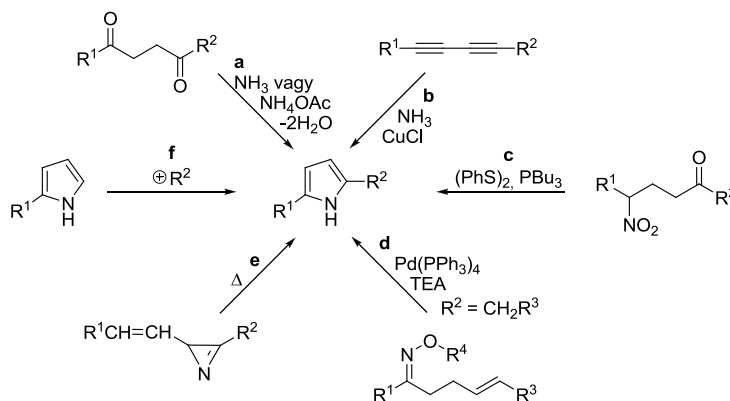


14. ábra: 2,4-Diszubsztituált-pirrolok szintézise

Propargilamin származékok ródium katalízis mellett enyhe körülmények között hidroformilezhetőek, majd a kapott termék intramolekuláris kondenzációval pirrollá zárható (**d**). Telítetlen metánszulfonamidok 2-metilpirrollá ciklizálhatóak, az aromatizáció során a β -szulfonil szubsztituens lehasad (**e**). β -Ciano-keetonok Raney-nikkelen történő redukciója imin intermediéren keresztül szolgáltat 2,4-

diszubsztituált-pirrolt (**f**). A reakcióhoz szükséges, hogy az R^2 szubsztituens (pl. alkoxi-karbonil) stabilizálni tudja az imin intermediert. Amennyiben a 2-szubsztituált-pirrol elektronszívó szubsztituenst hordoz, az a további elektrofil szubsztitúciós reakciókban a négyes helyzetbe irányít (**g**).

Az 1,4-diketonok ammóniával vagy ammónium-acetáttal történő kondenzációja (15. ábra, **a**, Paal-Knorr szintézis), valamint alkinek oxidatív kapcsolásával nyerhető diinek ammóniával történő réz(I) katalizált heterociklizációja (**b**) 2,5-diszubsztituált-pirrolt eredményez. Nitroalkánok és enonok Michael-addíciós reakciójával előállíthatók γ -nitroketonok, melyek difenil-diszulfid és trifenil-foszfín jelenlétében történő redukciója (**c**) imin intermediereken keresztül szintén 2,5-diszubsztituált-pirrol képződéséhez vezet. A γ - δ telítetlen oximok Pd katalizált heterociklizációja (**d**), valamint 2-szubsztituált-3-vinilazirinek termolízise (**e**) egyaránt 2,5-diszubsztituált-pirrolokat eredményez. Mivel a pirrol reaktív aromás elektrofil szubsztitúciós reakciókban, ezért előszeretettel alkalmazzák ezt a reakciót 2,5-diszubsztituált termékek 2-szubsztituált-pirrolokból történő előállítására (**f**).



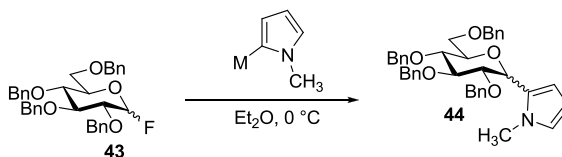
15. ábra: 2,5-Diszubsztituált-pirrolok szintézise

2.3.2. 2-Glikopiranozil-pirrolok előállítása

A 2-glikopiranozil-pirrolok előállítása az irodalomban jellemzően a pirrol aglikon szintézisével majd annak glikozilezésével történik. A 2-glikopiranozil-pirrolok szintézisét többnyire más C-glikozil heterociklusok (furanok, tiofének)

előállítására kidolgozott C-glikozilezési eljárások kiterjesztheségének kapcsán vizsgálták.

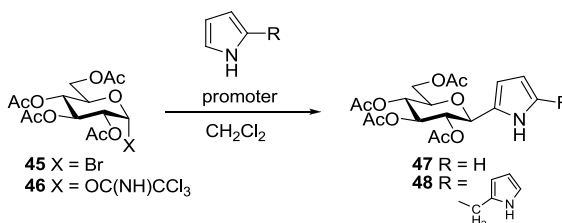
2-Glikopiranozil-pirrolokat elsőként glükopiranozil-fluoridok (**43**) és *N*-metil-2-metalált-pirrolok reakcióiban állítottak elő (16. ábra). McKenzie⁵⁴ és Togo⁵⁵ kutatócsoportja is a kiindulási szénhidrát anomer konfigurációjának a retencióját tapasztalta a glikozilezési reakciók során.



43 anomer konfigurációja	M	Termék (44) konfigurációja	Hozam (%)	Hivatkozás
$\alpha : \beta = 1 : 2,5$	Et_2Al	β	70	⁵⁴
α	Et_2Al	α	79	⁵⁴
$\alpha : \beta = 1 : 7,7$	BrMg	β	45	⁵⁵

16. ábra: *N*-Metil-2-metalált-pirrolok glükozilezése

2-Glikopiranozil-pirrolok szintézisére a legegyszerűbb módszer a szénhidrátkémiában glikozilezésre gyakran alkalmazott glikozil donorok (pl. bromidok, triklóracetimidátok) és pirrolok reakciója promoter jelenlétében (17. ábra).



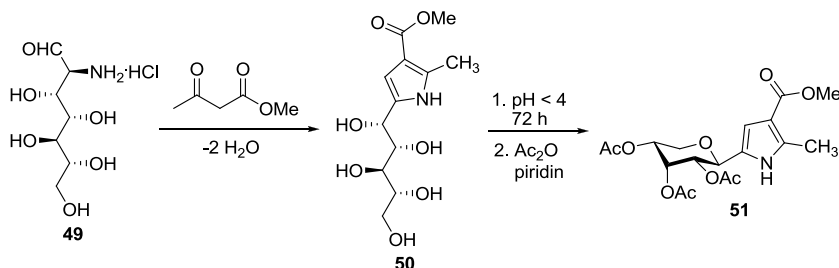
Kiindulási anyag	Promoter	Termék (hozam)	Hivatkozás
45	InCl_3	47 (63 %)	⁵⁶
46	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	47 (72 %)	⁵⁷
46	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	48 (91 %)	⁵⁸

17. ábra: Pirrolok glükozilezése

Ilyen körülmények között 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-bromidból (**45**) katalitikus mennyiségű InCl_3 -ot alkalmazva,⁵⁶ valamint 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-triklóracetimidátból (**46**) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -tal történő aktiválással^{57,58} nyerték a megfelelő **47** és **48** vegyületeket. Az alkalmazott glikozil donorok kettes

helyzetű résztvevő csoportja miatt a termékek anomer konfigurációja minden esetben β volt.

González és Sánchez a fentiekben bemutatottól eltérő stratégiát alkalmazott (18. ábra): a nyílt láncú 2-amino-2-dezoxi-D-glicero-D-*altro*-heptóz hidroklorid (**49**) és metil-3-oxobutanoát reakciójában építette ki a heterociklust (**50**),⁵⁹ majd ennek savas közegben végzett gyűrűzárásával kapott piranózt acetilezve kapták az 5- β -D-ribopiranozil-pirrolt (**51**).⁶⁰



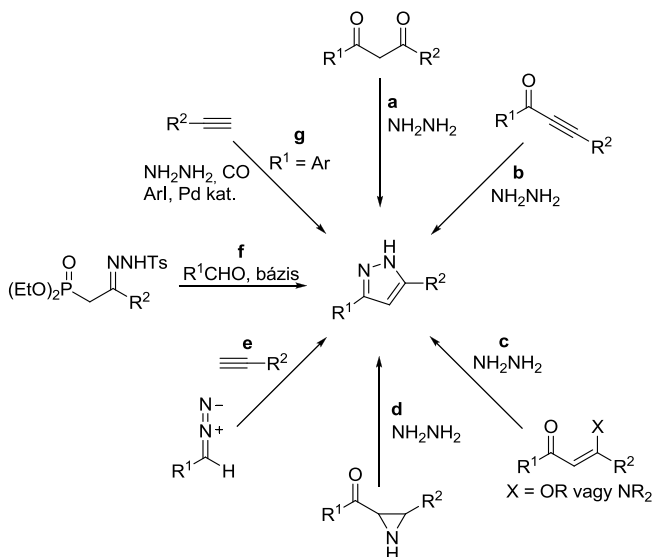
18. ábra: 5-(β -D-Ribopiranozil)-pirrol szintézise

2.3.3. 3,5-Diszubsztituált-pirazolok általános szintézise⁶¹

3,5-Diszubsztituált-pirazolok szintézisére a leggyakrabban alkalmazott módszerek (19. ábra) a különböző 1,3-bifunkciós vegyületek (**a-d**) és hidrazin közti reakciók, valamint az 1,3-dipoláris cikloaddíciós eljárások (**e**).

A β -bifunkciós vegyületek általában keton származékok: 1,3-diketonok (**a**), etinilketonok (**b**), β -alkoxi- vagy β -aminoenonok (**c**), 2-acilaziridinek (**d**). Az **a-d** típusú reakciók előnye, hogy általánosan alkalmazhatóak, enyhe, gyakran oldószermentes körülmények között is lejátszódnak, és nem igényelnek katalizátort.

Terminális acetilének és *in situ* generált diazo vegyületek 1,3-dipoláris cikloaddíciója regioszelektív reakcióban szolgáltat 3,5-diszubsztituált-pirazolokat (**e**). Mindkét prekursor hordozhat alifás és aromás szubsztituenseket is. β -Tozilhidrazono-foszfónátok és aromás vagy alifás aldehidek bázikus közegben végzett reakciójával 3,5-diszubsztituált-pirazolok nyerhetők (**f**). Terminális acetilén, szénmonoxid, hidrazin és aril-jodid négykomponensű palládium katalizált reakciója is 3,5-diszubsztituált-pirazolt eredményez (**g**).

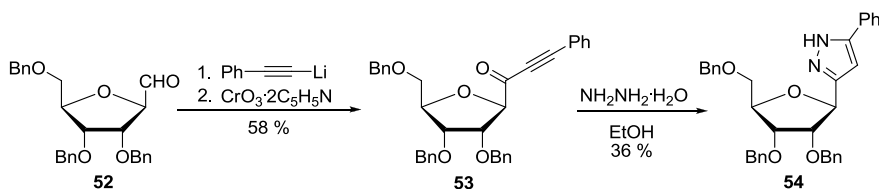


19. ábra: 3,5-Diszubsztituált-pirazolok általános szintézismódszerei

2.3.4. 3-Glikozil-pirazolok szintézise

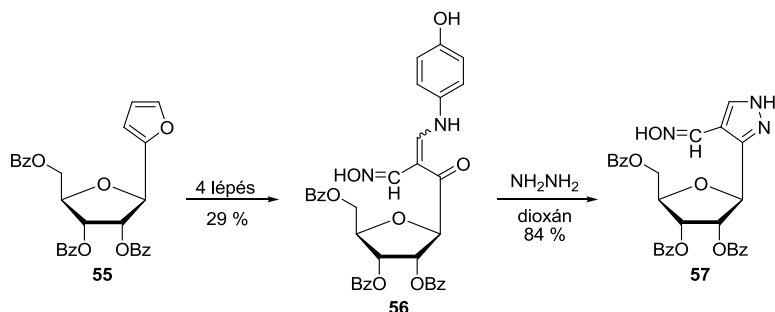
A fent bemutatott vagy azokkal analóg eljárások alkalmazhatónak bizonyultak a szénhidrátok körében is. A szintézisek célja antibakteriális, antivirális, tumorelles hatású C-nukleozid analógok előállítása volt.

Logue és Sarangan⁶² a per-*O*-benzilezett 2,5-anhidro-allóz (20. ábra, **52**) és (feniletinil)lítium reakciójában képződő epimer alkoholok keverékét oxidálva az **53** etinil-kezonhoz jutottak, melyből hidrazin-hidráttal a megfelelő 2,5-diszubsztituált-pirazolt (**54**) nyerték.



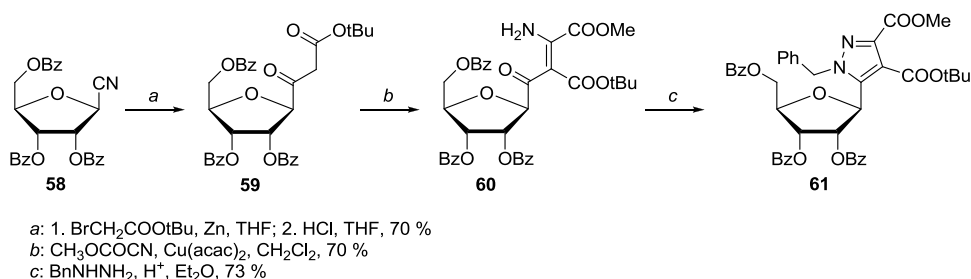
20. ábra: 3-(β-D-Ribofuranozil)-pirazol szintézise etinil-kezonból

Nishiyama és munkatársai⁶³ a 21. ábrán feltüntetett **57**-es pirazol származékot az **55** ribofuranozil-furánból négy lépésben nyert enaminon glikozidból (**56**)^{64,65} hidrazinnal állították elő.



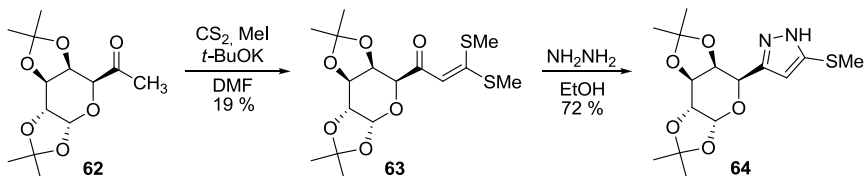
21. ábra: 3-(β-D-Ribofuranosil)-pirazol szintézise β-amino-enonból

Veronese és Morelli az **58** ribofuranosil-cianidból és brómcetsav *terc*-butil-észterből cink por jelenlétében (Blaise-reakció^{66,67}) állították elő az **59** acetecetészter származékot (22. ábra), melyből metil-cianoformiáttal képezték a **60** β-amino-enont. Ezt követően a **60**-as vegyület benzilhidrazinnal történő gyűrűzárásával jutottak a **61**-es pirazol származékhoz.⁶⁸



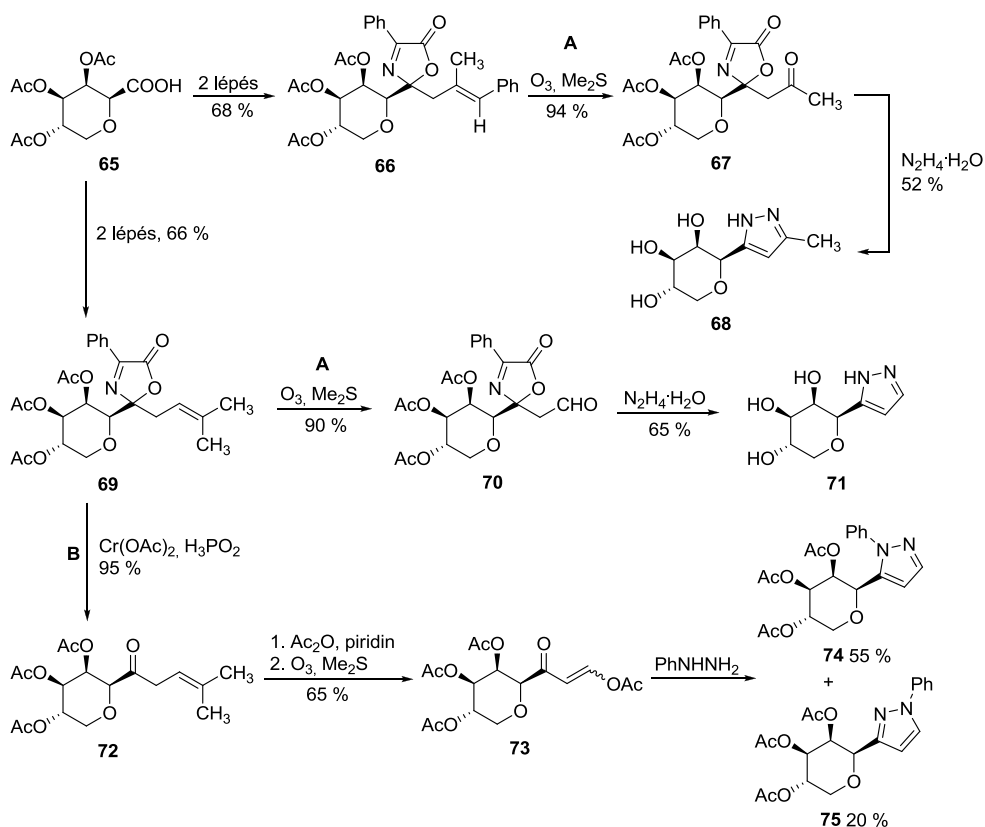
22 ábra: 5-(β-D-Ribofuranosil)-pirazol szintézise β-amino-enonból

Michalik és munkatársai⁶⁹ a **62** heptopiranózból bázikus közegben széndiszulfid és metil jodid reagensekkel végzett lánchosszabbítással a **63**-as α-oxoketén-*S,S*-acetált kapták, melyből hidrazinnal történő gyűrűzárással a megfelelő pirazolhoz (**64**) jutottak (23. ábra).



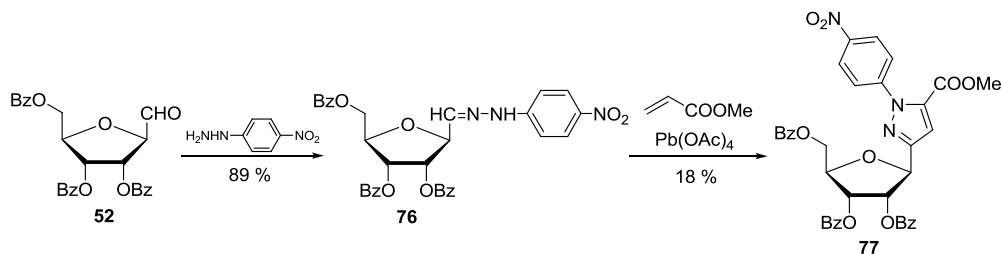
23. ábra: Pirazol szintézise α-oxoketén-*S,S*-acetáltból

Klein és Steiglich 3,4,5-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-L-galaktonsav (**65**) lánchosszabítását végezték el több lépésben (24. ábra). A kapott származékokat (**66**, **69**) két úton alakították tovább. Az „A” úton a telítetlen oldalláncot oxidálva oxo funkciót alakítottak ki (**67**, **70**), majd hidrazinnal kondenzációs reakcióban a gyűrűzárás mellett az acetyl védőcsoportok is lehasadtak (**68**, **71**). A „B” úton a **69** oxazolont ketonná alakították (**72**), az enol forma acetilezése után a kettős kötést oxidálták, majd egy acetyl vándorlást követően alakult ki a **73** vinil-acetát, amiből fenil-hidrazinnal kapták a **74** és **75** regioizomer pirazolokat.^{70,71}



24. ábra: C-Glikozil-pirazolok előállítása oxazon intermediereken keresztül

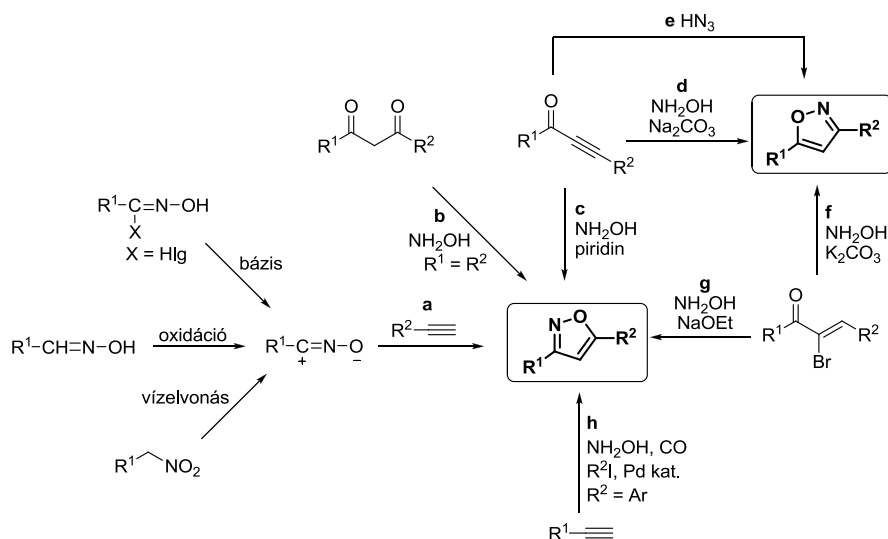
Tronchet és munkatársai 2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoyl-D-allózból (**52**) *p*-nitrofenilhidrazon származékot (**76**) állított elő, melyet metil-akrilát jelenlétében oxidáltak (25. ábra). Az oxidációval *in situ* keletkező nitrilimin intermedier az alkénnel 1,3-dipoláros cikloaddícióban a megfelelő pirazolint adta, mely az alkalmazott reakciókörülmények között pirazollá (**77**) oxidálódott.⁷²



25. ábra: 3-(β-D-Ribofuranosil)-pirazol szintézise 1,3-dipoláros cikloaddícióval

2.3.5. 3,5-Diszubsztituált-izoxazolok előállításának lehetőségei^{73,74}

Az izoxazol szintézisek osztályozása történhet aszerint, hogy a felhasznált prekursorok hány atommal járulnak hozzá az izoxazol gyűrű kiépítéséhez. Ez alapján megkülönböztetünk [3+2], [4+1] és [5+0] reakciútakat. A gyakorlatban a szintézisek több mint 90%-ában a [3+2] módszert alkalmazzák (26. ábra, **a-d, g**).



26. ábra: 3,5-Diszubsztituált-izoxazolok általános szintézismódszerei

3,5-Diszubsztituált-izoxazolok szintézisére a legáltalánosabban alkalmazott módszer a nitril-oxidok és alkinek [3+2] cikloaddíciója (**a**). Nitril-oxidok nyerhetők aldoximoid-halogenidekből bázissal, aldoximokból oxidációval és primer nitroalkánok dehidratációjával. A cikloaddíciós reakció regioszelektivitását sztérikus tényezők befolyásolják. Így például aszimmetrikus alkinek esetében a dipól nitril-oxid oxigénje a dipolarofil alkin sztérikusan kevésbé gátolt szénatomjához kapcsolódik, ami azt eredményezi, hogy terminális alkinek esetében szinte kizárólag

3,5-diszubsztituált termékek keletkeznek. 1,3-Diketonok és hidroxilamin reakciója 3,5-diszubsztituált-izoxazolokat eredményez **(b)**. A reakcióban két regioizomer keletkezhet, melyek elválasztása sokszor nehéz, ezért ezt a módszert általában csak szimmetrikus 1,3-diketonok esetében alkalmazzák. Regioszelektív szintézis lehetséges etinil-keetonok és hidroxilamin heterociklizációjával **(c, d)**, a regioszelektivitást az alkalmazott bázis határozza meg. Etinil-keetonok [4+1] reakcióban hidrogén-aziddal is izoxazollá zárhatók **(e)**. Az alkalmazott bázistól függően α -bróm enonból hidroxil-aminnal mindkét regioizomer izoxazol előállítható **(f, g)**. Terminális alkinekből négykomponensű, palládium katalizált reakcióban enyhe reakciókörülmények között is nyerhetők 3,5-diszubsztituált-izoxazolok **(h)**.

2.3.6. 3-Glikopiranozil-izoxazolok szintézise

A 3-glikopiranozil-izoxazolok szintézisét az irodalomban kizárólag nitril-oxidok és alkinek közti 1,3-dipoláros cikloaddícióval végezték (27. ábra). A módszert nagy hatékonysága miatt glikokonjugátumok szintézisére is alkalmazták, melyekben az izoxazol a linker szerepét tölti be.

A cikloaddíciót két kutatócsoport is elvégezte különböző nitril-oxid prekursorokból **(78, 80)** dimetil-acetiléndikarboxiláttal. A termékeket **(79, 81a)** mindkét esetben kiváló hozammal izolálták.^{75,76}

Dondoni és munkatársai per-*O*-benzilezett C-glikopiranozil aldoximokból **(80, 82)** szintetizálták a glikopeptid építőköveket, melyekben a védett β -amino-alkoholokhoz **(81b, 83a)** vagy védett **(81c, 83b)** α -aminosavhoz a szénhidrát rész izoxazol linkeren keresztül kapcsolódik.⁷⁷

González és munkatársai galaktopiranozil nitrometánból **(85)** C-glikozil-izoxazol alapú heterodimer **(84)** és multivalens **(86)** szerkezeteket alakítottak ki.⁷⁸

2.3.7. 2,5-Diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise^{79,80}

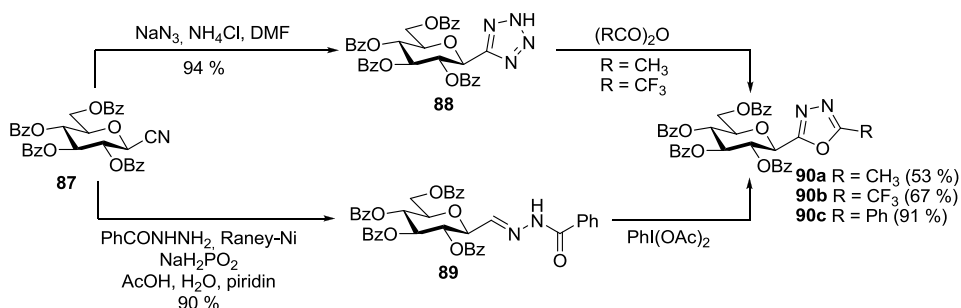
A 2,5-diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise legtöbbször acilhidrazin prekursorokból történik (28. ábra). Az 1,2-diacilhidrazinok termikusan vagy savkatalizált dehidratációval ciklizálhatók **(a)**. *N'*-Acilhidrazonokból oxidációval **(b)**, míg *C'*-szubsztituált-*N'*-acilhidrazonokból (hidrazonoil-éterek és -halogenidek,

acil-amidrazonok) HX (X = Hlg, OR, NHR) kilépéssel (c) képződnek 1,3,4-oxadiazolok. Ez utóbbi módszer megvalósítható *one-pot* eljárás szerint is savhidrazid és karbonsav kiindulási vegyületekből enyhe körülmények között (d). 2-Acíl-tetrazolok melegítés hatására N-acíl-nitrilimin köztiterméken keresztül szolgáztatnak 2,5-diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat (e).

2.3.8. C-Glikopiranozil-1,3,4-oxadiazolok szintézise

C-Nukleozid analóg C-glikozil-1,3,4-oxadiazolokat elsőként Bognár és kutatócsoportja szintetizált 5-glikozil-tetrazolok acilezésével.⁸¹

Az általános módszereket alkalmazva a kutatócsoportunkban korábban sikeresen állítottak elő C-glikopiranozil-1,3,4-oxadiazolokat a glikogén foszforiláz enzim gátlása céljából. Per-O-benzoilezett β -D-glükopiranozil-cianidból (**87**) és *in situ* generált ammónium-azidból állították elő a **88** tetrazolt, majd savanhidridekkel végzett gyűrűtranszformációval nyertek 1,3,4-oxadiazolokat (29. ábra, **90a,b**).⁴⁷

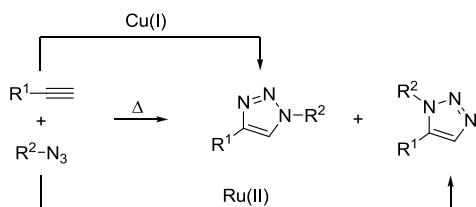


29. ábra: 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise

A **87** nitrilből redukzív körülmények között benzhidrazid jelenlétében anhidro-aldóz benzoilhidrazont (**89**) állítottak elő, majd ezt jódbenzol-I,I-diacetáttal oxidálva kapták a megfelelő fenil szubsztituált 1,3,4-oxadiazolt (**90c**). A módszert kiterjesztették β -D-galaktóz, β -D-xilóz és α -D-arabinóz származékokra is.⁸²

2.3.9. 1,2,3-Triazolok általános szintézise⁸³

Napjainkban az 1,2,3-triazolokat leggyakrabban alkinek és azidok közötti 1,3-dipoláris cikloaddícióval állítják elő. A módszer előnye, hogy egyszerű kiindulási vegyületekből jó hozamokkal nyerhetők a termékek (30. ábra).



30. ábra: 1,2,3-Triazolok előállítása alkinek és azidok 1,3-dipoláris cikloaddíciójával

A reakciót a kezdetekben termikus aktiválással végezték. Ez a módszer szimmetrikus alkinek esetében kiválóan alkalmazható, azonban terminális alkinekből 1,4- és 1,5-diszubsztituált termék képződhet. A reakció regioszelektivitását mindkét partner részéről elektronos és szterikus faktorok határozzák meg, általában az 1,4-diszubsztituált termék a domináns.

A réz(I) katalizátorok felfedezése a terminális alkinek és azidok 1,3-dipoláris cikloaddíciójában (CuAAC) forradalmasította ezt a területet.^{84,85} Az így katalizált reakció enyhe körülmények között gyorsan lejátsszódik, magas konverziók, hozamok és teljes 1,4-regioszelektivitás érhető el. A módszer jelentőségét jól érzékelteti, hogy több tízezer közlemény jelent meg ebben a témában, a reakciót széles körben alkalmazzák,⁸⁶ többek között gyógyszer hatóanyagok fejlesztésében,⁸⁷ és célba juttatásában,⁸⁸ biokonjugátumok szintézisében,⁸⁷ a polimer- és anyagtudományban.⁸⁹

Az 1,5-diszubsztituált 1,2,3-triazolok regioszelektív szintézise $Ru(II)$ katalizált reakcióban valósítható meg.⁹⁰

Az 1,2,3-triazol a gyógyszerkémia szempontjából is több előnyös tulajdonsággal rendelkezik: az 1,4-szubsztituensek között merev hidat képez, az amidokkal összevetve hidrolízissel szemben stabil, oxidációra, redukcióra nem érzékeny, nagy dipólusmomentummal rendelkezik, és a gyűrű 2-es és 3-as

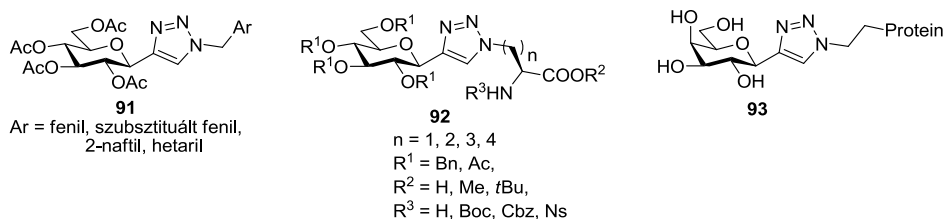
nitrogénjei gyenge hidrogénkötés akceptorok.⁹¹ Az utóbbi sajátosságai miatt az 1,2,3-triazolt az amid bioizoszterének tekintik.⁹²

2.3.10. Glikozil-1,2,3-triazolok szintézise

A glikozil-azidok könnyű hozzáférhetősége miatt a réz(I) katalizált azid-alkin cikloaddíciót (CuAAC) a szénhidrátok körében is előszeretettel alkalmazzák *N*-glikozid típusú oligoszacharidok, glikoklaszterek, glikodendrimerek, glikopolimerek, glikozilezett biomolekulák, glikopeptidek szintézisére. A közelmúltban több összefoglaló közlemény jelent meg ebben a témában.^{91,93-95}

Kutatócsoportunk az amid-1,2,3-triazol bioizoszteréria érvényességének vizsgálata céljából előállított 1-(β -D-glükopiranozil)-4-szubsztituált-1,2,3-triazolokat (10. ábra: **24**). Ezek a vegyületek az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminokkal (1. táblázat, **19**) egyenértékű glikogén-foszforiláz inhibitoroknak bizonyultak.^{38,39}

A *C*-glikozil, azon belül is a 4-(β -D-glikopiranozil)-1-szubsztituált-1,2,3-triazolokra szűkítve a vizsgálatot lényegesen kevesebb képviselőt találunk (31. ábra). Szintézisük jellemzően β -D-glikopiranozil-acetilének és a megfelelő azid réz(I) katalizált 1,3-dipoláros cikloaddíciójával történik. Ilyen típusú vegyületekből előállítottak SGLT2 inhibitorokat (**91**),⁹⁶ glikoklasztereket,⁹⁷ glikopeptid építőkő glikozil-aminosavakat (**92**),^{77,98,99} majd ezeket felhasználva glikopeptideket.¹⁰⁰ Vizsgálták a cikloaddíciót számos előnyös tulajdonsággal rendelkező ionos folyadékban,¹⁰¹ továbbá triazol linkerrel keresztül elvégezték proteinek glikozilezését is (**93**).¹⁰²



31. ábra: *C*-Glikozil-1,2,3-triazolok

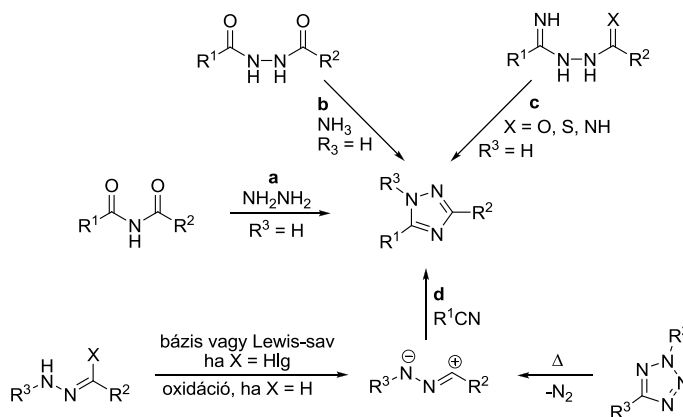
2.3.11. 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise¹⁰³

Az 1,2,4-triazolok ritkán fordulnak elő a természetben, elsőként 1985-ben¹⁰⁴ izoláltak egy alanin származékot természetes vegyületként. Szintetikus, biológiaiilag

aktív 1,2,4-triazolok körében ismertek vírusellenes, gombaellenes, anti-tumor, anti-HIV aktivitású vegyületek is, ezért szintézisüket napjainkban is intenzíven kutatják.¹⁰⁵

A C-N és C=N kötés könnyen kialakítható szemben a N-N kötéssel, ebből kifolyólag az 1,2,4-triazol szintézisek (32. ábra) prekursora leggyakrabban a hidrazin **(a)** vagy valamilyen hidrazin származék **(b, c)**. *N*-Acil-amidok hidrazinnal **(a)**, 1,2-diacilhidrazinok ammóniával **(b)** történő gyűrűzárása 1,2,4-triazolokhoz vezet. Az acil-amidrazon típusú vegyületekből kiinduló szintézisek kínálják a legváltozatosabb utat az 1,2,4-triazolokhoz **(c)**. Az acil-amidrazon előállítása történhet nitrilből, (tio)amidból, (tio)imidátból, amidinből savhidrazid vagy amidrazon reagensekkel. A módszer alkalmazását korlátozza, hogy az acil-amidrazonok előállítása körülményes, a szükséges reagensek nehezen hozzáférhetőek, gyakran instabilak, a reakciók sokszor csak erélyes körülmények között játszódhatnak le, valamint a gyűrűzárás során X = O, X = S esetben lehetőség van 1,3,4-oxadiazol és 1,3,4-tiadiazol képződésre is.

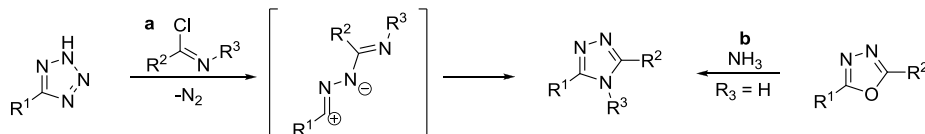
A nitrilek és nitriliminek közti 1,3-dipoláros cikloaddíció hatékony módszer 1,2,4-triazolok szintézisére **(d)**. A módszer hátránya, hogy csak 1,3,5-trisubsztituált-1,2,4-triazolok szintézisére alkalmas. A nitrilimin generálása *in situ* történik hidrazonokból oxidációval, hidrazonoil-halogenidekből bázissal vagy Lewis savval vagy 2,5-disubsztituált-tetrazolok termolízisével.



32. ábra: 1,2,4-Triazolok általános előállítási módszerei

Az aciklusos prekursorokon kívül heterociklusok átalakításai is lehetőséget kínálnak 1,2,4-triazolok szintézisére (33. ábra). 5-Szubsztituált-tetrazolokat imidoil-

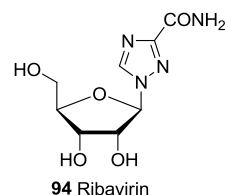
kloridokkal melegítve - nitrogén kilépést követően nitrilimin intermediereken keresztül - 3,4,5-triszubsztituált-1,2,4-triazolok nyerhetők (a).¹⁰⁶ 2,5-Diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolokból ammóniával a megfelelő 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok képződnek (b).¹⁰³



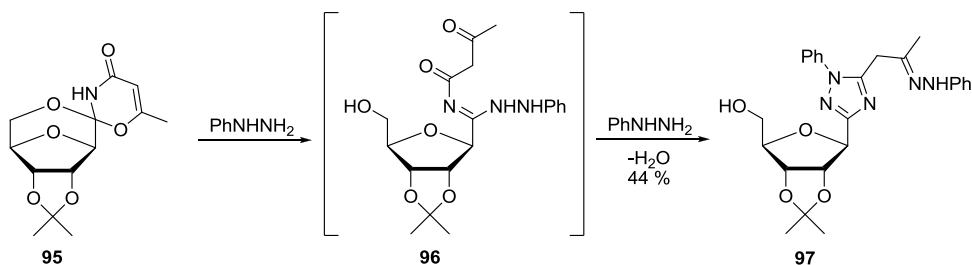
33. ábra: Heterociklusok átalakítása 1,2,4-triazolokká

2.3.12. C-Glikozil-1,2,4-triazolok szintézise

A C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítását elsősorban új C-nukleozid analógok szintézise és biológiai vizsgálata céljából tanulmányozták. Az egyik jelentős, nukleozid analóg vegyület a ribavirin (**94**), ami széles körű vírusellenes aktivitással rendelkezik, többek között hatásos hepatitisz, influenza, herpesz vírusokkal szemben.¹⁰⁷ Több kutatócsoport is foglalkozott a ribavirin C-glikozil analógiának és további származékainak a szintézisével.

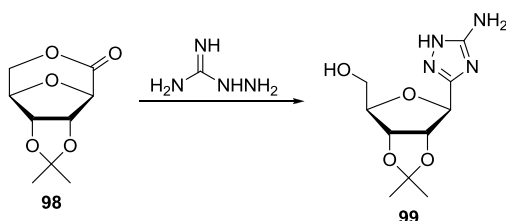


Katagiri és munkatársai 1,3-oxazin származékok átalakításait vizsgálták (34. ábra), melynek során a **95** spiro-oxazinon spiro gyűrűje fenilhidrazin hatására felnyílt. A keletkező **96** amidrazon köztitermék gyűrűzárásával kapott triazol származék oxo csoportot tartalmazó oldalláncának fenilhidrazinnal történő kondenzációja a **97** 1,2,4-triazolt eredményezte.¹⁰⁸



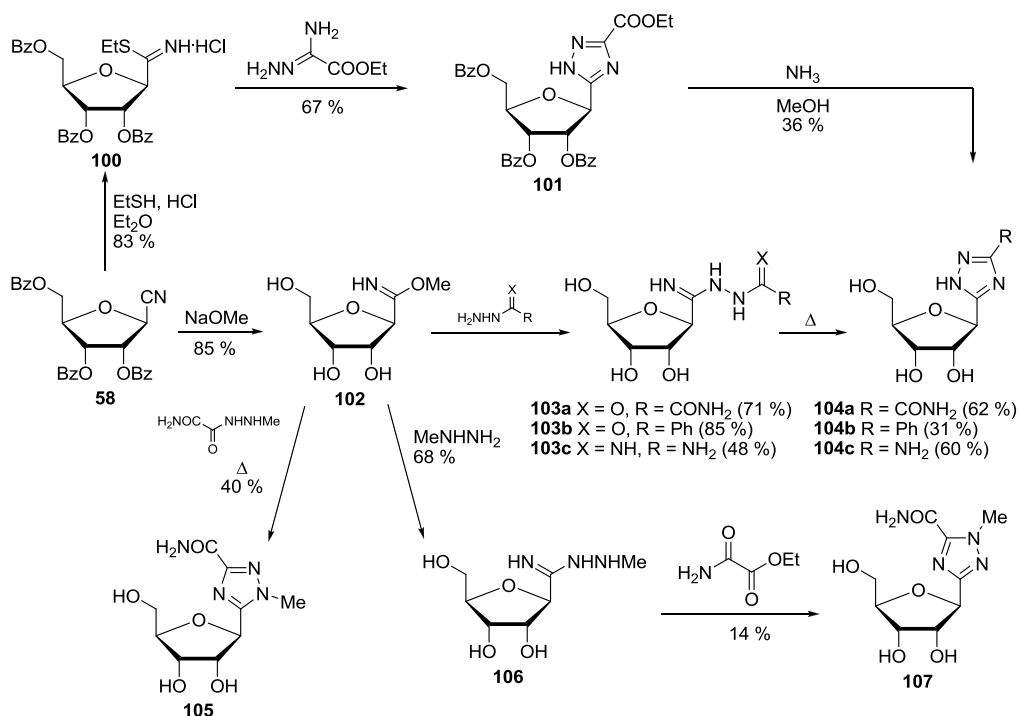
34. ábra: Spiro-1,3-oxazin átalakítása 1,2,4-triazollá

Just és munkatársai a **98** 2,5-anhidro-D,L-allonolakton aminoguanidinnel végzett gyűrűnyitásával állították elő (35. ábra) a **99** 3-amino-1,2,4-triazolt.¹⁰⁹



35. ábra: 1,2,4-Triazol szintézise laktonból

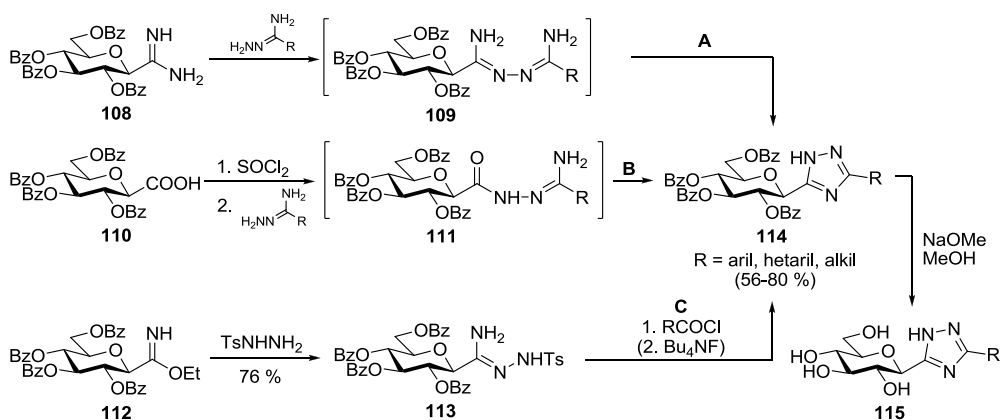
2,3,5-Tri-*O*-benzoil-β-D-ribofuranoszil-cianidból (36. ábra, **58**) számos karbonsavszármazékot szintetizáltak, melyek alkalmas prekursoroknak bizonyultak ribavirin analógok szintézisére. Cseh kutatók az **58** cianidot stabil etil-tioimidát sóvá (**100**) alakították, majd azt oxálamidrazon-etilészterrel reagáltatva nyerték a **101** 1,2,4-triazolt. Ezt követően a **101** ammonolízisével a ribavirin C-glikozil analógjához (**104a**) jutottak.¹¹⁰



36. ábra: 2,3,5-Tri-*O*-benzoil-β-D-ribofuranoszil-cianidból kiinduló 1,2,4-triazol szintézisek

Az **58** cianidból NaOMe-tal a nem védett **102** imidát állítható elő, melyből hidrazin-, illetve hidrazid származékokkal közvetlenül, vagy a **103**, **106** amidrazon közttermékeken keresztül 1,2,4-triazolok állíthatók elő (**104**, **105**, **107**).¹¹¹⁻¹¹³

Kutatócsoportunkban, részben a fent bemutatott módszerek analógiájára, karbonsav származékokon keresztül valósították meg C-β-D-glükopiranozil-1,2,4-triazolok szintézisét (37. ábra).^{114,115}

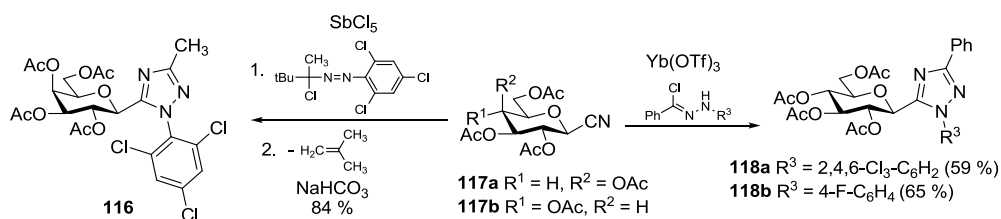


37. ábra: C-β-D-Glükopiranozil-1,2,4-triazolok szintézise karbonsav származékokon keresztül

A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamidint (**108**) és a C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)hangyasavból (**110**) előállított savkloridot arénkarboxamidrazonokkal reagáltatva a **109** és **111** amidrazon közttermékeken keresztül kapták a **114** 1,2,4-triazolokat („A” és „B” út). A **112** etil-formimidátból *p*-toluolszulfonsav-hidraziddal nyerték a **113** tozil-amidrazont, melynek aromás és alifás savkloridokkal végzett acilezése („C” út) szintén 1,2,4-triazolokat (**114**) eredményezett. A reakció során a heterociklusról a tozil-csoport általában lehasadt, amennyiben ez nem következett be, az eltávolítása tetrabutilammónium-fluoriddal történt. A benzoil csoportok Zemplén-módszer szerinti eltávolításával jutottak a **115** nem védett származékokhoz.

Al-Masoudi és munkatársai glüko- és galaktopiranozil-cianidokból (**117a,b**) közvetlenül cikloaddícióval állítottak elő C-glikozil-1,2,4-triazolokat (38. ábra). A galaktopiranozil-cianid (**117a**) és a klóralkil-azo vegyületből SbCl₅-dal képzett 1-aza-2-azoniaallén kation közti reakció triazolium sóként eredményez. A keletkező

sóból metilcsoport-vándorlást követő izobutén vesztéssel egy protonált triazol képződik, melyből bázikus közegben a semleges triazol (**116**) felszabadítható.¹¹⁶



38. ábra: C-Glikozil-1,2,4-triazolok szintézise 1,3-dipoláris cikloaddícióval

A módszert továbbfejlesztve a későbbiekben reagensként az azo vegyületeknél sokkal stabilabb hidrazonoil-kloridokat alkalmaztak, melyekből katalitikus mennyiségű Yb(OTf)_3 -tal glükopiranozil-cianidra (**117b**) történő cikloaddíciójával nyerték az 1,2,4-triazolokat (**118**).¹¹⁷ Ezeken az utakon csak 1,3,5-trisubsztituált-1,2,4-triazolokat állítottak elő.

3. Saját vizsgálatok

3.1 Célkitűzés

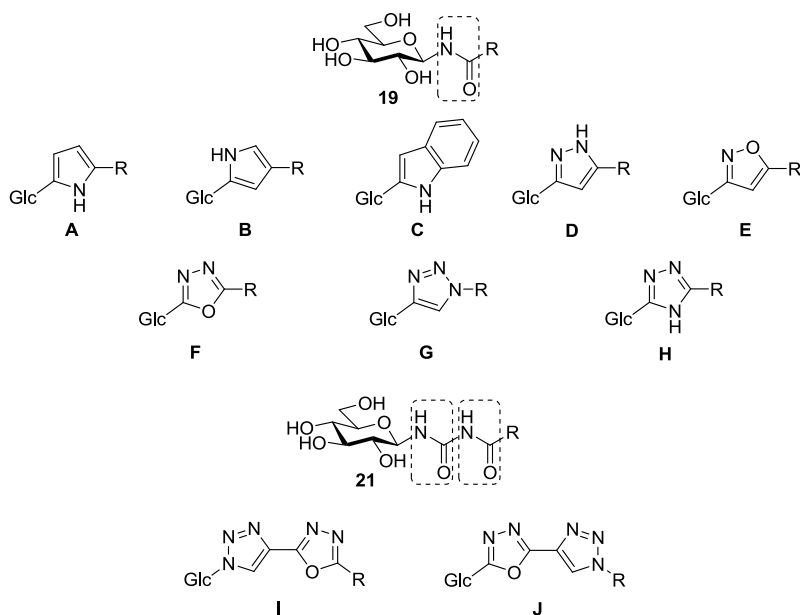
A 2.2.2. fejezetben bemutattam a glikogén foszforiláz hatékony glükózanalóg inhibitorait és az enzimhez való kötődésük szerkezeti sajátosságait. Az első hatásos inhibitorok a **29** spiro-hidantoin, az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) és az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) voltak, ezek a molekulák az új inhibitorok tervezésének kiinduló pontjai, vezérszerkezetei.

Az új glükózanalóg GP inhibitorok fejlesztésének egyik iránya az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) és az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) amid egységeinek nem klasszikus heterociklusos bioizoszterrel történő helyettesítése. Eddig csupán néhány, az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) amid csoportjában heterociklussal helyettesített *N*- és *C*-glükopiranozil-azol származékot (**24** 1,2,3-triazolok, **40a** 1,3,4-oxadiazol, **41** és **42** 1,2,4-oxadiazolok) állítottak elő, melyek közül több vegyület is hatásos inhibítornak bizonyult (10. és 13. ábra).

Ehhez a kutatáshoz kapcsolódóan célul tűztük további azol típusú *C*-glikozil heterociklusok szintézisét. A vezérmolekulák és az ismert glükozil-heterociklusok gátlás szempontjából előnyös szerkezeti sajátosságait alapul véve az alábbi szempontok szerint terveztük az új heterociklusos vegyületeket:

- a D-glükóz legyen β konfigurációjú, mely lehetővé teszi az aglikon β -csatornába történő irányítását;
- a heterociklus heteroatomjai közvetlenül vagy vízmolekulákon keresztül létesíthetnek hidrogénkötéseket az enzimmel, ezek közül kitüntetett szerepe lehet egy hidrogénkötés-donor sajátosságú NH csoportnak, mely a korábbi példákhoz (**19** *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok, **29**, **31** (tio)hidantoinok, **38** benzimidazol) hasonlóan az enzim His377 karbonil csoportjával alakíthat ki közvetlen H-hidat;
- a heterociklushoz nagyméretű és megfelelő orientációjú aromás szubsztituens kapcsolódjon, mely további előnyös van der Waals típusú kölcsönhatásokat alakíthat ki a β -csatornában.

A fenti szempontok alapján *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) amid egységét terveztük helyettesíteni (39. ábra) pirrollal (**A**, **B**), indollal (**C**), pirazollal (**D**), izoxazollal (**E**), 1,3,4-oxadiazollal (**F**), 1,2,3-triazollal (**G**) és 1,2,4-triazollal (**H**), továbbá célul tűztük ki, hogy az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) mindkét amid egységének heterociklusra történő cseréjét is vizsgáljuk (**I**, **J**).

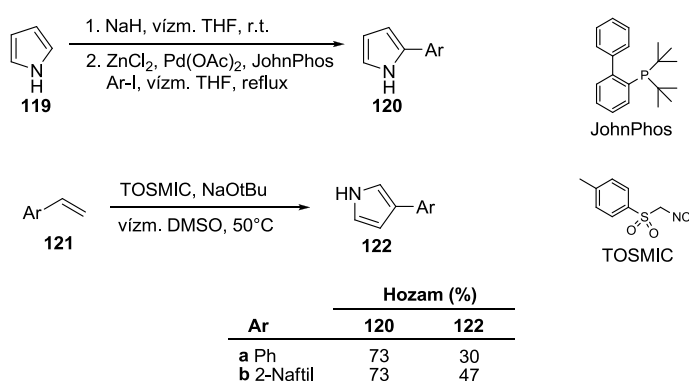


39. ábra: Molekulatervezés

3.2. 2-(β-D-Glükopiranozil)-pirrolok előállítása

A 2-(β-D-glükopiranozil)-pirrolok szintézisére az irodalmi bevezető 2.3.1 fejezetében (17. ábra) bemutatott C-glikozil-pirrolok előállítási lehetőségeit vettük alapul,^{57,58} így 2- és 3-aril-pirrolok 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil-triklóracetimidáttal történő glikozilezését vizsgáltuk.

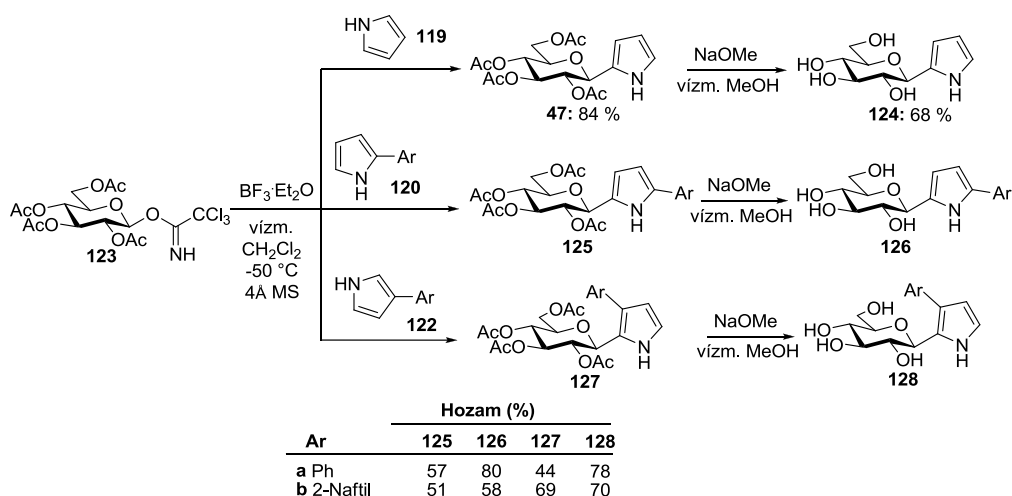
A szükséges aril-pirrolokat irodalmi eljárások szerint állítottuk elő. A **120** 2-arilpirrolokat pirrolból (**119**) a Na-sóján keresztül aril-jodidokkal történő Pd katalizált keresztkapcsolással,¹¹⁸ míg a **122** 3-aril-pirrolokat a megfelelő alkénekből (**121**) és tozilmetil-izocianidból (TOSMIC) nátrium-terc-butilát bázis jelenlétében¹¹⁹ nyertük (40. ábra).



40. ábra: 2- és 3-Aril-pirrolok szintézise

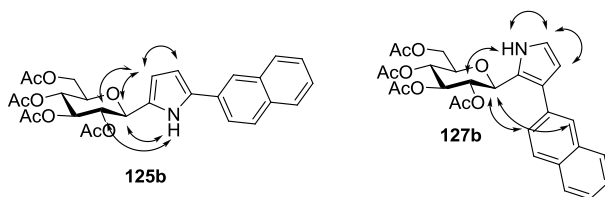
A **119**, **120** és **122** pirrolok glükozilezését (41. ábra) alacsony hőmérsékleten, vízmentes körülmények között végeztük, a **123** triklóracetimidát glikozil donor aktiválása $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -tal történt. A C-glükozilezett pirrolokat oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (a heterociklus savérzékenysége miatt az eluenshez 1% trietil-amint adtunk), és a **47**, **125**, **127** termékeket közepes hozammal kaptuk. A 3-aril-pirrolok (**122**) esetén a glükozilezés a várakozásainkkal ellentétben az 5-ös helyzet helyett a szterikusan sokkal zsúfoltabb 2-es helyzetben játszódtott le (**127**). Ez a tapasztalat összhangban van az irodalomban leírtakkal, ahol 3-aril-pirrolokat formileztek, és 4:1 arányban kapták rendre a 2-formil-3-aril- és a 2-formil-4-arilpirrolokat.¹²⁰

Az enzinkinetikai vizsgálatokhoz a per-*O*-acetilezett *C*-glükózil-pirrolok (**47**, **125**, **127**) acetyl védőcsoportjait NaOMe katalizált átészteressítéssel távolítottuk el, és jó hozammal nyertük a **124**, **126** és **128** tesztvegyületeket.



41. ábra: Pirrolok glükozilezése

A **47**, **125**, **127** vegyületek esetén a H-1 proton csatolási állandója 9-10 Hz közötti értékek adódott, mely alátámasztja a termékek β -D-konfigurációját. A glükozilezés minden esetben a pirrol C-2 szénatomján játszódott le, a **119**, **120**, **122** pirrolok ^{13}C spektrumában a heteroatommal szomszédos nem szubsztituált szenek 115 és 119 ppm között adtak jelet, a **47**, **125**, **127** vegyületek ^{13}C spektrumában a jel hiánya bizonyította a szubsztitúció helyét. A **125b** és **127b** vegyületek szerkezetét ^1H - ^1H NOE mérésekkel igazoltuk (42. ábra), a szerkezetet bizonyító térközelbeli protonokat nyilak jelzik.



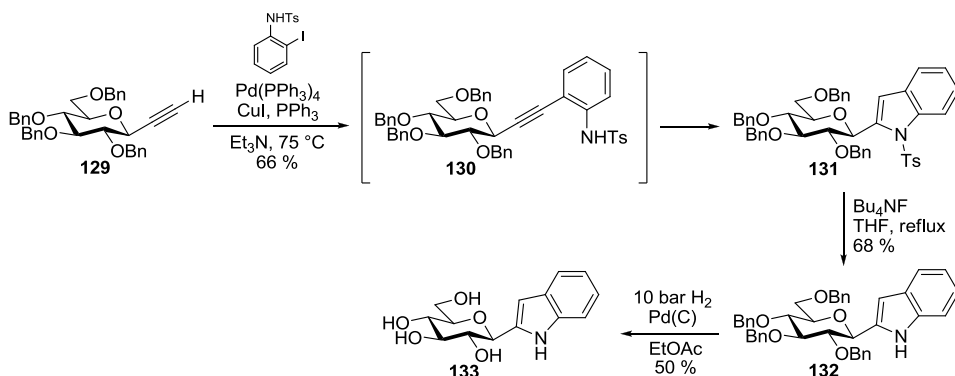
42. ábra: A **125b** és **127b** pirrolok szerkezetigazolása ^1H - ^1H NOE mérésekkel*

* A méréseket Dr. Batta Gyula végezte.

3.3. 2-(β -D-Glükopiranozil)-1*H*-indol szintézise

Mivel a 4-aryl-2-(β -D-glükopiranozil)-pirrolokat nem sikerült előállítanunk, ezért terveztük a 2-(β -D-glükopiranozil)-indol szintézisét is, abból a megfontolásból, hogy az indol gyűrű orientációja a vegyület GP enzimhez történő kötődése esetén hasonló lehet a 4-aryl-pirrolokéhoz.

Nishikawa és munkatársai a *C*-mannozil triptofán analógok szintézise során előállították a **132** indol származékot (43. ábra).¹²¹ A reakciót megismételtük néhány módosítással: az eredeti palládium(II)-acetát – trifenil-foszfín katalitikus rendszer helyett tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t, trifenil-foszfint és réz(I)-jodidot alkalmaztunk. A módosított reakciókörülmények között a **129** alkin *N*-tozil-2-jódanilinnel történő kapcsolási reakciójában a **130** kapcsolt termék gyűrűzárása is bekövetkezett, így a reakcióelegyből közvetlenül a **131** *N*-tozilezett indol származékot tudtuk izolálni. A **131** vegyületből a tozilcsoportot tetrabutilammónium-fluoriddal távolítottuk el, majd az így nyert **132** indol benzil védőcsoportjainak bombacsőben 10 bar nyomáson végzett redukzív hasításával jutottunk a **133** célvegyülethez.



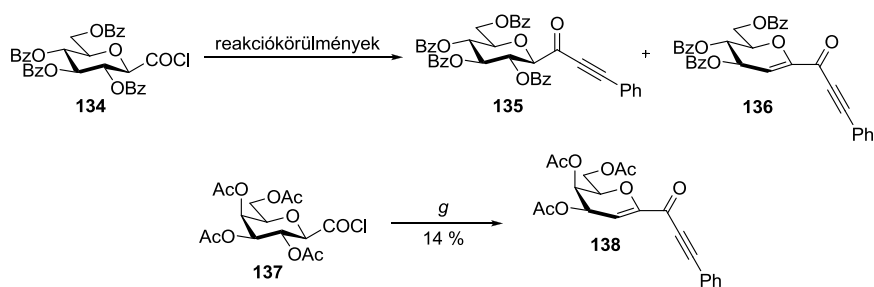
43. ábra: 2-(β -D-Glükopiranozil)-1*H*-indol szintézise

3.4. 5-Fenil-3-(β -D-Glükopiranozil)-1*H*-pirazol és 5-fenil-3-(β -D-glükopiranozil)-izoxazol előállítás

A *C*-glükozil-pirazolok és izoxazolok előállítását egyaránt feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-keton intermediérből terveztük megvalósítani.

Az etinil-ketonok szintézise leggyakrabban savkloridokból és fém-¹²²⁻¹²⁵ vagy szilil-acetilidekből¹²⁶ vagy terminális acetilénből¹²⁷ történik. Az irodalmi példákat alapul véve az etinil-keton szintézisére a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)hangyasavklorid (**134**) és acetilén származékok közötti reakciókat vizsgáltunk.

A **134** savkloridot fém- vagy szilil-acetilidekkel reagáltatva (44. ábra, *a-f*) nem tapasztaltunk átalakulást.



Reakciókörülmények		Hozam (%)		Hivatkozás
		135	136	
<i>a</i>	PhC $\equiv$ CAG, CCl ₄ , reflux	nincs reakció		¹²³
<i>b</i>	PhC $\equiv$ CSiMe ₃ , I ₂ , CH ₂ Cl ₂	nincs reakció		¹²⁶
<i>c</i>	PhC $\equiv$ CSiMe ₃ , AlCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	nincs reakció		¹²⁹
<i>d</i>	PhC $\equiv$ CMnCl, THF, -40 °C-r.t.	nincs reakció		¹²⁴
<i>e</i>	(PhC $\equiv$ C) ₂ Hg, toluol, 50 °C	nincs reakció		-
<i>f</i>	PhC $\equiv$ CSiMe ₃ , TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂	nincs reakció		¹³⁰
<i>g</i>	PhC $\equiv$ CH, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , CuI, TEA, vízm. THF, Ar, 25 °C	-	9	¹²⁸
<i>h</i>	PhC $\equiv$ CsNBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , vízm. toluol, 50°C, Ar, oszlopkromatográfia	-	31	¹²²
<i>i</i>	PhC $\equiv$ CsNBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , vízm. toluol, 50°C, Ar, flash kromatográfia	61	nyomnyi	¹²²
<i>j</i>	1. PhC $\equiv$ CsNBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , vízm. toluol, 50°C 2. TEA	-	63	-

44. ábra: Kísérletek feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-keton szintézisére

Ezt követően a **134** savklorid Pd-katalizált kapcsolási reakcióit vizsgáltuk (44. ábra, *g-j*). Fenil-acetilénnel Pd katalizátor mellett CuI és TEA jelenlétében¹²⁸ komplex reakcióelegyet kaptunk (*g*), melyből gyenge hozammal a benzoessav eliminációval képződő **136** glükált tudtuk izolálni. Azonos körülmények között vizsgáltuk a **137** galaktóz származék átalakítását is, melynek során szintén eliminációs termékhez (**138**) jutottunk.

A Kuhn és munkatársai által kidolgozott bázismentes körülmények között¹²² (*h*) a **134** savklorid és tributil(feniletinil)ón tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0) katalizált reakciójában egy termék képződését tapasztaltuk, mely vékonyréteg kromatográfia alapján nem volt azonos a **136**-tal. A reakcióelegy tisztítására alkalmazott gravitációs oszlopkromatográfia után azonban ismét a **136** eliminációs termékhez jutottunk. Feltételeztük, hogy a savas oszlopon is bekövetkezik az elimináció, ezért a nyers termék gyors tisztítására flash kromatográfiát alkalmaztunk (*i*), így a célvegyületet (**135**) közepes hozammal izoláltuk. A „*h*” és „*i*” reakciókörülmények között az alkin acilezését követően a reakcióelegyhez trietil-amint adva (*j*) az elimináció 2 óra alatt lejártszódott, így sikerült megvalósítani a **136** glikál jobb hozammal történő előállítását is.

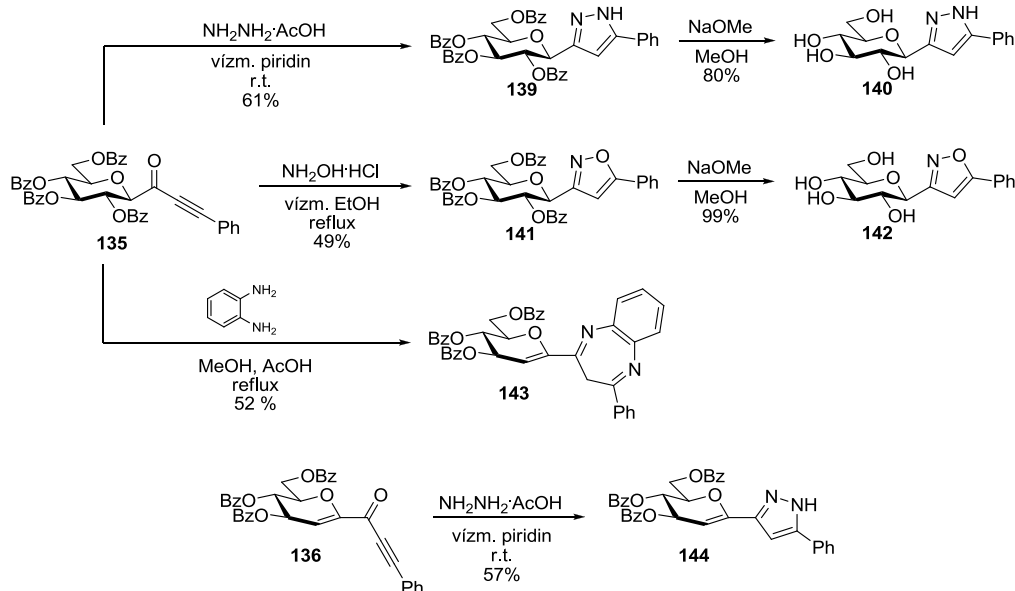
Az eliminációt a **136** glikál esetében igazolja az aromás protonok száma, és az, hogy a ¹³C spektrumban három, észter csoportokhoz rendelhető karbonil jel található a 164,9-166,0 ppm tartományban. A piranóz gyűrű megváltozott konformációjára (szék→félshék) utalnak a vázprotonok lecsökkent csatolási állandói, ~9 Hz helyett 3,9-5,6 Hz értékeket mértünk. A ¹³C spektrumban a piranóz C-1 151,3 ppm kvaterner jele, a C-2 109,5 ppm-nél található csúcsa jelzi az enol éter funkció jelenlétét. Az etinil-ke-ton funkcióra a 171,7 karbonil illetve 94,3 és 85,8 ppm-nél jelentkező kvaterner szene-k (alkin) utalnak. A **135** vegyület ¹H és ¹³C spektruma egyértelműen bizonyította a piranóz gyűrű telítettségét, annak konformációját és az etinil-ke-ton funkció jelenlétét.

A **135** alkinil-ke-ton-t ezt követően dinukleofilekkel reagáltattuk (45. ábra). Hidrazin acetáttal a **139** pirazolt, míg hidroxilamin hidrokloriddal a **141** izoxazolt közepes hozammal nyertük. Az utóbbi vegyületet (**141**) a kutatócsoportunkban más úton, C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehidaldoximból képzett nitril-oxid és fenil-acetilén 1,3-dipoláris cikloaddíciójával is előállították gyengébb,

29 %-os hozammal, a reakció regioszelektivitását HMBC és ^1H - ^1H NOE mérésekkel igazolták.¹³¹ A különböző utakon nyert vegyületek ^1H és ^{13}C NMR spektruma azonos volt. Az enzimkinetikai vizsgálatok céljából a **139** és **141** vegyületek acil védőcsoportjait Zemplén-módszer szerint távolítottuk el, és jó hozammal jutottunk a **140**, **142*** vegyületekhez.

A **139** C-glükopiranozil-pirazol szintézisével analóg módon a **136** telítetlen prekursorból előállítottuk a **144** pirazol származékot is.

A pirazol és izoxazol vegyületek szintézise mellett vizsgáltuk a **135** o-fenilén diaminnal történő gyűrűzárását is az irodalomban nem cukorszármazékokra leírt reakciókörülmények között.^{132,133} A benzodiazepin gyűrű kialakulása mellett a cukor vázon egy benzoészav elimináció is bekövetkezett, így a reakcióelegyből a **143** glükált tudtuk izolálni. A heterociklus metilén protonjai az irodalomban közöltekhez hasonlóan¹³⁴ egy jellegzetes, nagyon széles jelet adnak a ^1H NMR spektrumban 3,5 ppm kémiai eltolódásnál, a hozzá tartozó ^{13}C csúcs 32 ppm-nél jelentkezik.



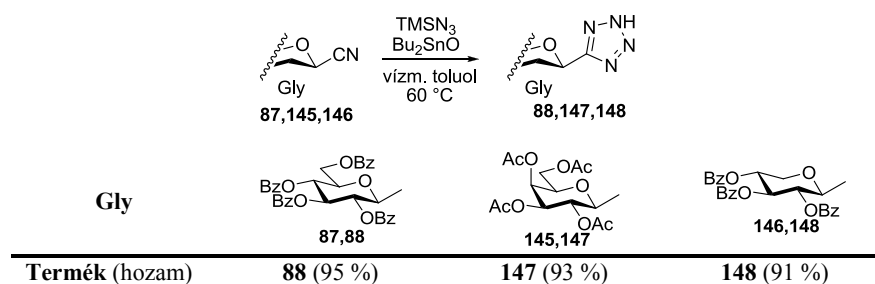
45. ábra: C-Glikozil-heterociklusok előállítása etinil-ketonokból

* A **142** vegyületet Takács István kémia BSc hallgató állította elő.¹³¹

3.5. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása⁸²

Az irodalmi bevezetőben (29. ábra) ismertetett módon, a **88** tetrazol acilezésével terveztük előállítani a 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat.⁸²

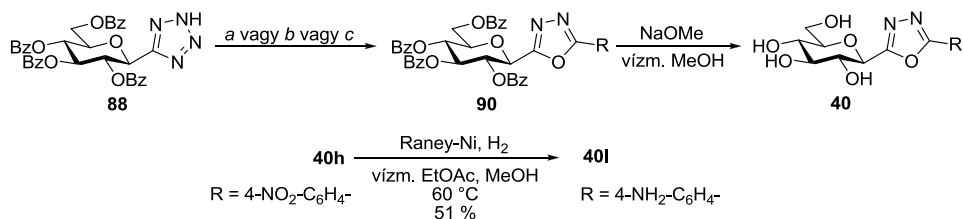
A szintézis kiindulási anyagát, a per-*O*-benzoilezett 5- β -D-glükopiranozil-tetrazolt korábban a megfelelő nitrilből NaN₃ és NH₄Cl jelenlétében DMF-ben állították elő forráshőmérsékleten, majd a terméket kromatográfiásan izolálták.⁴⁷ A kromatográfiás tisztítás elkerülésére, a nagyobb léptékű szintézisekhez új eljárást alkalmaztunk a C-glikozil-tetrazolok szintézisére (46. ábra). A glüko-, galakto- és xilopiranozil-cianidokat (**87**, **145**, **146**) trimetilszilil-azid és katalitikus mennyiségű dibutilón-oxid¹³⁵ jelenlétében reagáltattuk, és a reakcióelegyek feldolgozását követően a termékeket (**88**,¹³⁶ **147**, **148**¹³⁷) kristályosítással kiváló hozammal izoláltuk.



46. ábra: 5-(β -D-Glikopiranozil)-tetrazolok előállítása

A **88** tetrazol magas hőmérsékleten történő acilezésével (47. ábra) 1,3,4-oxadiazolokat állítottunk elő (**90**).⁸² Acilezőszerként vizsgáltunk savkloridokat piridinben („*a*” módszer) és toluolban („*b*” módszer), továbbá diciklohexil-karbodiimiddel (DCC) aktivált karbonsavakat toluolban¹³⁸ („*c*” módszer).^{*} A három módszert összehasonlítva megállapítottuk, hogy a piridinben végzett acilezéssel („*a*” módszer) nyerhetők a legjobb hozammal a termékek (**90**). A benzoil védőcsoportokat (**90i** esetében az acetil csoportot is) Zemlén-féle elszappanosítással távolítottuk el. A 4-nitrofenil szubsztituált 1,3,4-oxadiazol esetében (**40h**) elvégeztük a nitro csoport redukcióját is (**40l**).

^{*} A saját vizsgálataimhoz a toluolban végzett reakciók kapcsolódnak („*b*” és „*c*” módszer)



a: RCOCl, vízm. piridin 90 °C; b: RCOCl, vízm. toluol, reflux; c: RCOOH, DCC vízm. toluol, reflux

Termék (90)	R	Módszer	Hozam (%)	Termék (40)	R	Hozam (%)
c	C ₆ H ₅	a	78 ^{**}	c	C ₆ H ₅	91 ^{**}
d	1-Naftil	a	75 ^{**}	d	1-Naftil	91 ^{**}
e	2-Naftil	a	62 ^{**}	e	2-Naftil	96 ^{**}
f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	b	70	f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	67
g	4-MeO-C ₆ H ₄	b	40	g	4-MeO-C ₆ H ₄	65
h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	b	63	h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	76
i	4-AcO-C ₆ H ₄	c	41	k	4-HO-C ₆ H ₄	45
j	-C≡CH	c	59	-	-	-

^{**} Kutatócsoportunkban előállított vegyület.

47. ábra: 2-(β-D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása

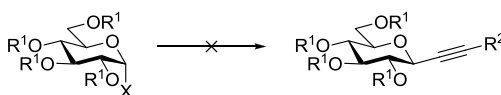
3.6. 1-Aril-4-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítása

Az 1-aryl-4-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok CuAAC reakcióval történő előállításához a megfelelő β-D-glükopiranozil-acetilén szükséges. Ilyen típusú vegyületet elsőként Zelinski és Meyer¹³⁹ állítottak elő per-*O*-acetilezett α-D-glükopiranozil-bromid és feniletinil-magnézium-bromid reakciójában, melynek során α-β anomer keverékhez jutottak. A D-glikopiranozil-acetiléneket jellemzően éter típusú védőcsoporttal ellátott glikozil donorokból (bromidok, acetátok, glikál-epoxidok) fém- (általában ón) acetilidekkel Lewis-sav katalizált reakciókban nyerik. Az átalakítások során α konfigurációjú termékek keletkeznek.¹⁴⁰⁻¹⁴³

A β-D-glükopiranozil-acetilének szintézisére az irodalomban kizárólag két módszer ismert. Az α-acetilének hármas kötését dikobalt oktakarbonillal lehetséges komplexbe vinni, majd egy savkatalizált epimerizációt követően a komplex elbontásával nyerhetőek az β konfigurációjú termékek.^{142,144} A másik, általánosabban alkalmazott eljárás a cukor laktonokra történő etinil-lítium addícióval képezhető ketálok sztereoselektív redukciója.^{145,146}

Megkíséreltük a fenti, irodalmi szintéziseknél kevesebb lépésben, könnyebben hozzáférhető kiindulási anyagok és reagensek alkalmazásával

előállítani a védett β -D-glükopiranozil-acetiléneket, így vizsgáltuk az acil-védett glükopiranozil-halogenidek reakcióit fém-acetilidekkel és szililezett alkinekkel (48. ábra), azonban ezek a reakciók nem bizonyultak eredményesnek.

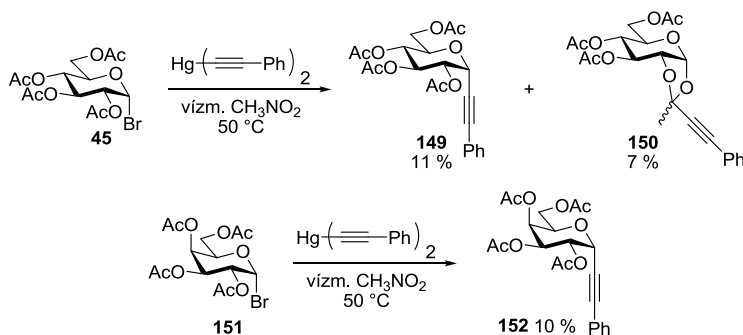


R ¹	X	Reakciókörülmények	Eredmény	Hivatkozás
Bz	Br	PhC≡CH, ZnCl ₂ , DIEA, CH ₃ CN, 25 °C	hidrolízis*	¹⁴⁷
Bz	Br	Me ₃ SiC≡CH, CuCl, DMI, 40°C	hidrolízis*	¹⁴⁸
Bz	Br	Me ₃ SiC≡CH, AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , 40°C	komplex elegy	-
Bz	Br	Me ₃ SiC≡CH, AgNO ₃ , CH ₃ CN, 25 °C	komplex elegy	-
Bz	Br/Cl	PhC≡CSiMe ₃ , InCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0-40°C	nincs reakció	¹⁴⁹
Bz	Cl	PhC≡CSiMe ₃ , CuCl, DMI, 50°C	hidrolízis*	¹⁴⁸
Ac	Br	PhC≡CSiMe ₃ , AgNO ₃ , CH ₃ CN, 25 °C	nincs reakció	-
Bz	Br	PhC≡CSnBu ₃ , ZnCl ₂ , CCl ₄ , reflux	komplex elegy	¹⁵⁰
Bz	Cl	PhC≡CSnBu ₃ , AgBF ₄ , CH ₂ ClCH ₂ Cl, -30°C-r.t.	nincs reakció	¹⁵¹
Ac	Br	PhC≡CAg, CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ NO ₂ /DMF	nincs reakció	-
Ac	Br	PhC≡CMgBr, Fe(acac) ₃ , TMEDA, HMTA, THF	komplex elegy	¹⁵²
Ac	Br	1. Me ₃ SiC≡CMgBr, Et ₂ O, reflux; 2. Ac ₂ O, piridin	komplex elegy	¹³⁹
Ac	Br	PhC≡CMnCl, THF, 25 °C	nincs reakció	¹²⁴
Bz	Br	(PhC≡C) ₂ Hg, CH ₃ NO ₂ , 25 °C	komplex elegy	-
Pv	Br	(PhC≡C) ₂ Hg, CH ₃ NO ₂ , 25-80 °C	komplex elegy	-

* Több nap után sem képződött termék, a kiindulási halogenid lassú hidrolízisét tapasztaltuk.

48. ábra: Kísérletek β -D-glükopiranozil-acetilének előállítására

Mindössze a per-*O*-acetilezett β -D-glükopiranozil- (45) és β -D-galaktopiranozil-bromidok (151) és bisz-feniletinil-higany¹⁵³ reakcióiban (49. ábra) sikerült alacsony hozammal glikozil-acetilén származékokat izolálnunk. A piranóz kettes helyzetű résztvevő acetoxi csoportja ellenére azonban az α konfigurációjú termékek (149, 152) keletkeztek. A 149-es vegyületet előállítottuk Zelinski és Meyer módszere¹³⁹ alapján is, a két különböző úton nyert termékek ¹H NMR spektruma megegyezett, az anomer proton csatolási állandója 5,7 Hz. A 152 galaktóz származék esetében ez az érték 5,8 Hz volt. A 45 glükopiranozil-bromiddal végzett reakcióban a 150 acetál származék is képződött, melynek azonosítása a Lubin-Germain és munkatársai által közölt ¹H NMR spektrum alapján történt.¹⁵⁴

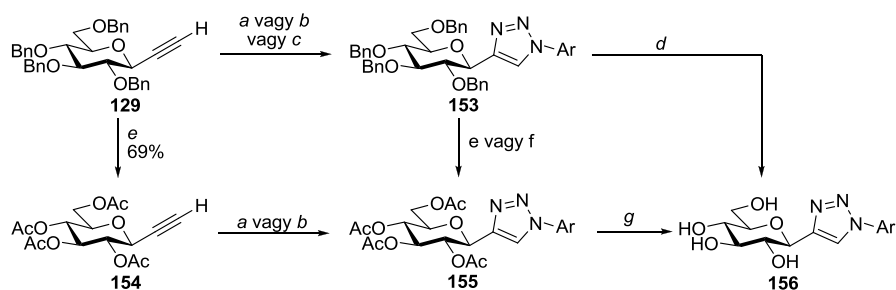


49. ábra: Per-*O*-acetilezett α -D-glükopiranozil- és α -D-galaktopiranozil-bromidok reakciói bisz-feniletinil-higannyal

Mivel a per-*O*-acilezett β -D-glükopiranozil-acetilének szintézisére tett kísérleteink sikertelenek voltak, így végül irodalmi módszerek alapján,¹²¹ 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükono-1,5-laktonból állítottuk elő a 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-etint (**129**).

Ezt követően a **129**-es vegyület aromás azidokkal történő 1,3-dipoláros cikloaddíciójára három különböző eljárást vizsgáltunk (50. ábra). Fenil- és 1-naftilazid esetében a Gonda és Novák által kifejlesztett bisz-trifenilfoszfino-réz(I)-butirát komplexet¹⁵⁵ 1 mol% mennyiségben adtuk a reakcióelegyhez (*a*), az 1-(2-naftil)-1,2,3-triazolok szintéziséhez a megfelelő azidot naftalin-2-boronsavból állítottuk elő¹⁵⁶ és a „click” reakciót 5 mol% réz-szulfát és 15 mol% aszkorbinsav (*b*), vagy az előbb említett réz(I)-butirát komplex (*c*) jelenlétében *one-pot* eljárás szerint végeztük. A cikloaddíciós reakciók 2-5 óra alatt lejátshódtak, kivéve a „*c*” utat, ahol 24 óra alatt és további 1 mol% katalizátor hozzáadásával sikerült teljes konverziót elérnünk. A megfelelő 1,2,3-triazolokat (**153**) az „*a*”, „*b*” és „*c*” reakciókörülmények között egyaránt jó hozamokkal kaptuk. A **153a,b** benzil védőcsoportjainak eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel (*d*) történt. A **153b** 1-naftil származék esetében két termék képződését tapasztaltuk, elválasztásukat csak a termékelegy acetilezésével (*f*) sikerült megoldani, így izoláltuk a **155b** 1-naftil-1,2,3-triazolt és az aromás szubsztituens részleges telítődésével keletkezett tetralin származékot (**155d**). A tetralin képződés elkerülése érdekében trimetilszilil-triflát és ecetsav-anhidrid segítségével¹⁵⁷ elvégeztük a benzil védőcsoportok acetilre történő cseréjét a **129** alkinen és a **153c** 1-(2-naftil)-1,2,3-triazolon, így kaptuk rendre a **154** és **155c** származékokat. A **154** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-etinből a

már ismertetett CuAAC reakciókat alkalmazva (*b*, *c*) nyertük a **155b,c** naftil-1,2,3-triazolokat, melyeket a Zemplén-eljárás szerint (*g*) elszappanosítva kaptuk a **156b,c** célvegyületeket.



a: ArN₃, CuO(CO)C₃H₇(PPh₃)₂, vízm. CH₂Cl₂, 25 °C

b: 1. Ar-B(OH)₂, NaN₃, CuSO₄·5H₂O, MeOH, 25 °C;

2. **129** vagy **154**, L-aszkorbinsav, CH₂Cl₂ : H₂O = 1 : 1, 50 °C

c: 1. Ar-B(OH)₂, NaN₃, CuSO₄·5H₂O, MeOH, 25 °C; 2. **129**, CuO(CO)C₃H₇(PPh₃)₂, vízm. CH₂Cl₂, 25 °C

d: H₂, Pd(C), vízm. EtOH, EtOAc

e: TMSOTf, Ac₂O, -40 °C

f: 1. H₂, Pd(C), vízm. EtOAc, MeOH; 2. Ac₂O, piridin

g: NaOMe, MeOH, 25 °C

Ar

Reakciókörülmények és hozamok (%)

		153	155	156
a		<i>a</i> 78 (129 -ből)	- -	<i>d</i> 92 (153a -ből)
b		<i>a</i> 85 (129 -ből)	<i>f</i> 29 (153b -ből) <i>a</i> 91 (154 -ből)	<i>g</i> 94 (155b -ből)
c		<i>b</i> 79 (129 -ből) <i>c</i> 71 (129 -ből)	<i>e</i> 68 (153c -ből) <i>b</i> 80 (154 -ből)	<i>g</i> 96 (155c -ből)
d		- -	<i>f</i> 3 (153b -ből)	- -

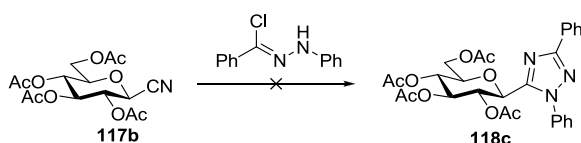
50. ábra: 1-Aril-4-(β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok szintézise

A CuAAC regioselektivitását az 1,2,3-triazol C-4 és C-5 karakterisztikus NMR eltolódások alapján állapítottuk meg. Általános tapasztalat, hogy 1,4-szubsztitúció esetén a C-4 kvaterner magasabb kémiai eltolódásnál jelentkezik, és $\Delta(\delta_{C-4} - \delta_{C-5}) \sim 26$ ppm, 1,5-szubsztitúció esetén a $\Delta(\delta_{C-4} - \delta_{C-5})$ érték negatív kb. -7 ppm.^{97,158} A **153a** vegyület esetében $\delta_{C-4} = 146,4$ ppm, $\delta_{C-5} = 120,9$ ppm, $\Delta(\delta_{C-4} - \delta_{C-5}) = 25,5$ ppm. A többi származéknál is hasonló értékeket kaptunk.

3.7. 5-Aril-3-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása^{137,159}

A kutatócsoportunkban folyó, a 37. ábrán bemutatott, C-glükopiranozil-1,2,4-triazolok szintézisét célzó kísérletekkel párhuzamosan más reakcióutakat is tanulmányoztunk. Ezeknek a vizsgálatoknak az elsődleges célja az volt, hogy a célvegyületek előállítására egy, a korábbiaknál (37. ábra) hatékonyabb és rövidebb szintézisutat dolgozzunk ki. Ezek megvalósítására vizsgáltuk glikozil-cianid és nitrilimin 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióját (51. ábra), mellyel a cianidból egy lépésben nyerhető 1,2,4-triazol, illetve a cianidból előállítható C-glikozil-tetrazolok imidoil-kloridokkal való reakcióit (52., 53. és 55. ábra), ami a nitrilből két lépésben szolgáltatja a célvegyületeket.

Megkíséreltük előállítani az 1,3-difenil-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolt (**118c**, 51. ábra) közvetlenül a **117b** cianidból és *N*-fenil-benzhidrazonoil-kloridból az Al-Masoudi és munkatársai¹¹⁶ által közölt reakciókörülmények között. Katalitikus mennyiségű itterbium-triflát jelenlétében szobahőmérsékleten nem történt átalakulás. Magasabb hőmérsékleten és ekvivalens mennyiségű Lewis-savval a reakció vékonyréteg kromatográfiás követése során csupán a hidrazonoil-klorid bomlását észleltük, a cianid átalakulását nem tapasztaltuk. Hasonló eredményt kaptunk trietil-amin, illetve ezüst-karbonát alkalmazása esetén is.



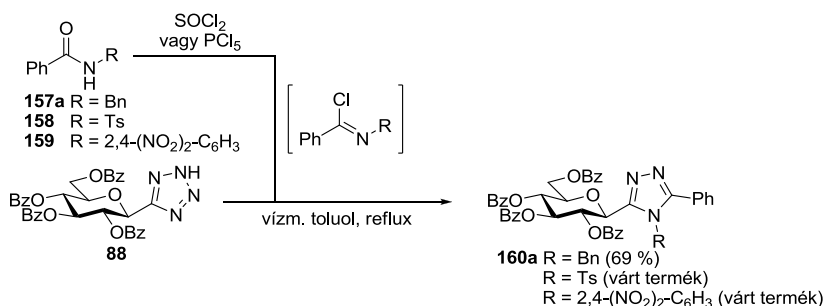
Reakciókörülmények	Tapasztalat	Hivatkozás
Yb(OTf) ₃ , vízm. toluol, 25 °C-reflux	A hidrazonoil-klorid bomlása miatt komplex reakcióelegy, de a nitril átalakulását nem tapasztaltuk.	116
TEA, vízm. toluol, reflux		160
Ag ₂ CO ₃ , vízm. dioxán, reflux, sötétben		161
Ag ₂ CO ₃ , vízm. MeCN, 25 °C		162

51. ábra: 2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-cianid és *N*-fenil-benzhidrazonoil-klorid 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójának vizsgálata

Mivel a közvetlenül cianidból történő 1,2,4-triazol szintézis sikertelen volt, így a továbbiakban az irodalmi bevezetőben említett általános eljárás alapján (32.

ábra) a cianidból egy lépésben előállítható C-glikozil-tetrazol gyűrűtranszformációját vizsgáltuk.

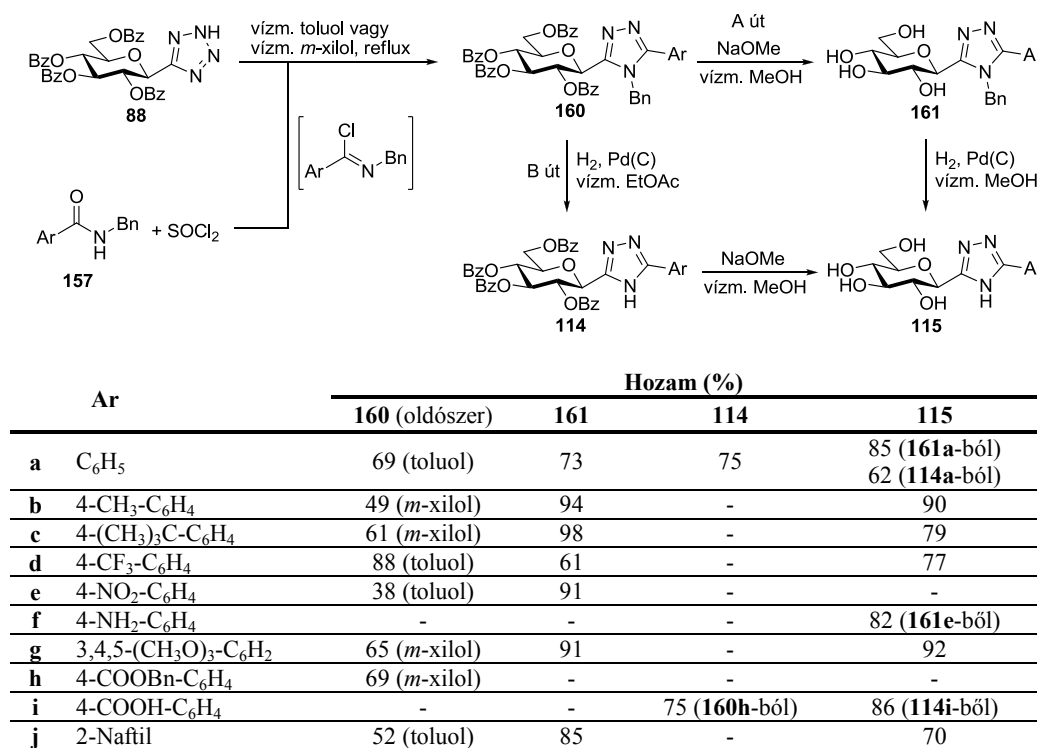
A **88** tetrazolból imidoil-kloridokkal (**157-159**) olyan 3,4,5-triszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézisét terveztük, ahol a 4-es helyzetű szubsztituens eltávolítható, így vizsgáltuk a benzil (eltávolítás: katalitikus hidrogénezéssel), a tozil (eltávolítás: Bu_4NF -dal¹⁶³) és a 2,4-dinitrofenil (eltávolítás: tiolízissel¹⁶⁴) védőcsoportok alkalmazhatóságának lehetőségeit (52. ábra). A szükséges *N*-szubsztituált benzamidokat (**157a**,¹⁶⁵ **158**,¹⁶⁶ **159**¹⁶⁷) irodalmi módszerek szerint állítottuk elő, majd ezekből tionil-kloriddal ($\text{R} = \text{Bn}$, 2,4-(NO_2)₂- C_6H_3) vagy foszforpentakloriddal ($\text{R} = \text{Ts}$) képeztük az imidoil-kloridokat, melyeket a **88** tetrazollal vízmentes toluolban forráshőmérsékleten reagáltattunk. A 4-benzil-1,2,4-triazolt (**160a**) 69 %-os hozammal izoláltuk. Az *N*-tozil-benzamidból (**158**) képzett imidoil-klorid és a **88** tetrazol reakciója során nem tapasztaltunk átalakulást, míg a dinitrofenil származék (**159**) esetében több termék keletkezett, melyek elválasztása sikertelen volt. A **160a** 1,2,4-triazol azonosítása az ^1H és ^{13}C NMR spektrumaiban karakterisztikus jelet adó benzil csoport metilén protonjai (két dublett, $J = 15,9$ Hz) és a heterociklus kvaterner szenei (156.7 és 149.8 ppm) alapján történt.



52. ábra: 5-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glükopiranozil)-tetrazol és *N*-szubsztituált-benzimidoyl-kloridok reakcióinak vizsgálata

A **160a** szintézisét követően a reakciót kiterjesztettük további 5-aryl-4-benzil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítására is (53. ábra, **160b-j**). Néhány esetben toluolban forráshőmérsékleten nem tapasztaltunk átalakulást ($\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-(CH}_3)_3\text{C-C}_6\text{H}_4$, $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{-C}_6\text{H}_2$, $4\text{-COOBn-C}_6\text{H}_4$), ezért a reakciókat a magasabb forráspontú *m*-xilolban hajtottuk végre. A **160** 1,2,4-triazolok benzoyl védőcsoportjait Zemplén-féle átészterezéssel távolítottuk el,

a benzil csoportokat katalitikus hidrogénezéssel hasítottuk. A **160a** esetén a benzil és benzoil védőcsoportok eltávolítását mindkét sorrendben elvégeztük, és a **115a** két lépésre számolt hozamai (**160a**-ból az „A” úton: 62 %, **160a**-ból a „B” úton: 46 %) alapján az „A” út bizonyult a hatékonyabbnak, így a továbbiakban a **115** nem védett származékok **160** triazolokból történő előállítását ezen az útvonalon végeztük. Ez alól kivételt jelentett a **115i** 4-karboxifenil-1,2,4-triazol előállítása, ahol **160h** benzil-észterből a Zemplén-körülmények között metil-észter képződne, ennek elkerülése érdekében a „B” úton **160h** katalitikus hidrogénezését követően végeztük a debenzoilezést.

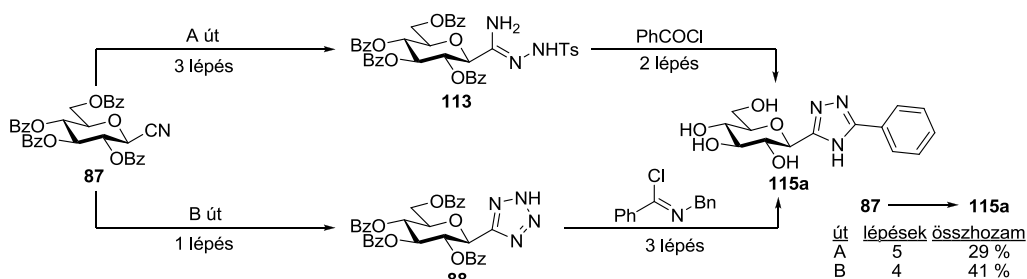


53. ábra: 5-Aril-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézise

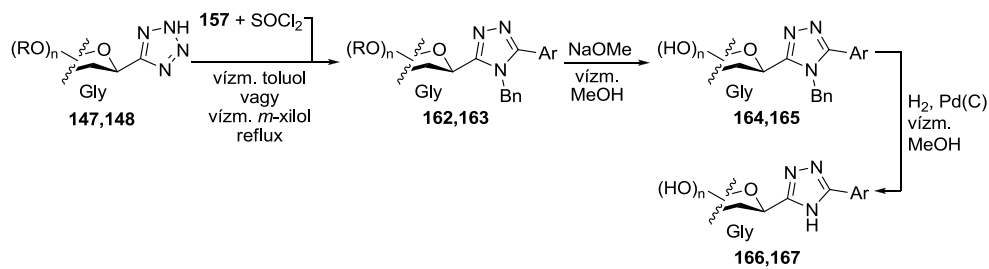
Az 54. ábrán a fenil-triazol példáján keresztül hasonlítom össze a laboratóriumunkban a C-glükozil-triazolok szintézisére kidolgozott két szintézisutat.* Glükozil-cianidból (**87**) a **113** tozil-amidrazonon keresztül megvalósított szintézis egy öt lépéses reakcióút (A), melynek összhozama 29 %. Az

*Kutatócsoportunkban egy további szintézist is kidolgoztak, a módszert leíró doktori értekezés jelenleg összeállítás alatt áll.

általam végzett, a **88** tetrazol imidoilezésén alapuló eljárás (B) egy lépéssel rövidebb szintézis (összhozam: 41 %), melyből két lépés egyszerű és jó hozammal megvalósítható védőcsoport eltávolítás. Összegzőként elmondható, hogy a reakciólépések számát és kivitelezhetőségét, valamint az összhozamot tekintve is az utóbbi módszer a hatékonyabb, megjegyzendő azonban, hogy míg az „A” úton a **113** amidrazon acilezéséhez szükséges savkloridok általában kereskedelmi forgalomban kaphatóak, addig a „B” úton az imidoil-klorid előállítása külön lépéseket igényel.



54. ábra: Glükopiranozil-cianidból megvalósított C-glükozil-1,2,4-triazol szintézisek összehasonlítása



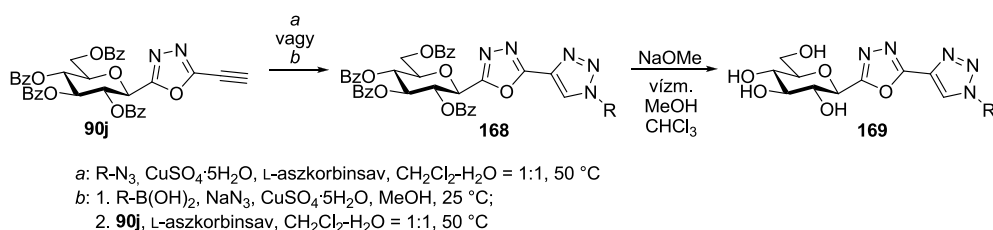
Kiindulási anyag			Hozam (%)		
			162	164	166
Gly	Ar	R			
147 R = Ac	a C ₆ H ₅	Ac	65	78	81
			163	165	167
			R		
148 R = Bz	a C ₆ H ₅	Bz	68	91	91
	c 4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄		42	63	77
	e 4-NO ₂ -C ₆ H ₄		52	68	-
	f 4-NH ₂ -C ₆ H ₄		-	-	79 (165e-ből)
	j 2-Naflil		52	76	90

55. ábra: 3-Aril-5-β-D-galakto- és xilopiranozil-1,2,4-triazolok szintézise

A továbbiakban vizsgáltuk a **147** és **148** galakto- és xilopiranozil-tetrazolok 1,2,4-triazolokká történő átalakításait is az 53. ábrán bemutatott eljárás szerint. Azonos reakciókörülményeket alkalmazva a megfelelő **162** és **163** védett 1,2,4-triazolokat közepes hozammal izoláltuk, majd az észter és benzil védőcsoportok eltávolításával jó hozammal nyertük a **166**, **167** célvegyületeket (55. ábra).

3.8. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(1-szubsztituált-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása¹³⁶

A **90j** etinil-oxadiazol CuAAC reakcióit víz-diklórmetán 1:1 arányú elegyében végeztük 50 °C-on (56. ábra). Az „a” módszer szerint a reakciót közvetlenül aromás azidból hajtottuk végre 1 ekvivalens azidot, 5 mol% CuSO₄-ot és 15 mol% L-aszkorbinsavat alkalmazva. A „b” eljárás során feleslegben alkalmazott boronsavból (3 ekvivalens) Cu(II) katalizált (30 mol%) reakcióban nátrium-aziddal (3 ekvivalens) nyertük a megfelelő aril-azidot, melyet izolálás nélkül reagáltattuk L-aszkorbinsav (1.5 ekvivalens) mellett a **90j** alkinnel (1 ekvivalens). A **168a** vegyületet mindkét módszer szerint közel azonos hozammal izoláltuk. Az „a” és „b” eljárásokat alkalmazva előállítottuk a **168b** 1-(1-naftil)-, a **168c** 1-(2-naftil)- és **168d** 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolokat is. Az észter védőcsoportok Zemplén-módszer szerinti eltávolításával jutottunk a **169a-d** származékokhoz.

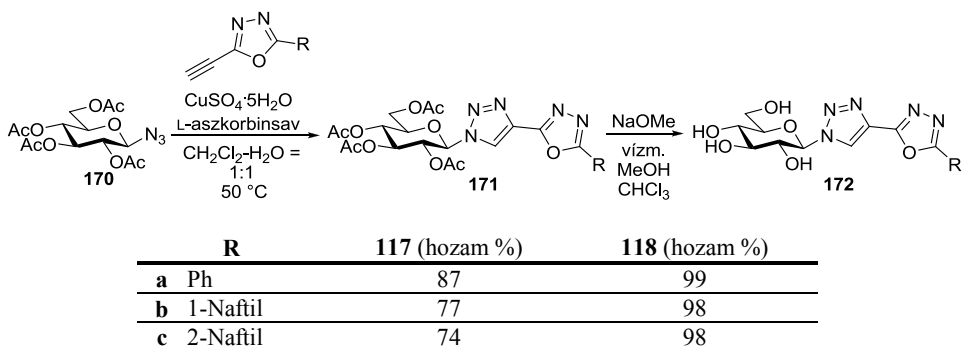


168	R	Módszer	Hozam (%)	169	R	Hozam (%)
a	Ph	a	73	a	Ph	85
		b	68			
b	1-Naftil	a	82	b	1-Naftil	91
c	2-Naftil	b	77	c	2-Naftil	79
d	Ac ₄ - β -D-Glc _p	a	91	d	β -D-Glc _p	93

56. ábra: 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.9. 2-Aril-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása¹³⁶

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-azid (**170**) és a Nagy Gergő Zoltán által előállított 2-aryl-5-etinyl-1,3,4-oxadiazolok¹³⁶ 5 mol% CuSO₄ és 15 mol% L-aszkorbinsav jelenlétében víz-diklórometán 1:1 elegyében, 50 °C-on lejátszódó cikloaddíciója szolgáltatta a **171** (1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolokat, melyeket elszappanosítva kaptuk a **172** termékeket (57. ábra).

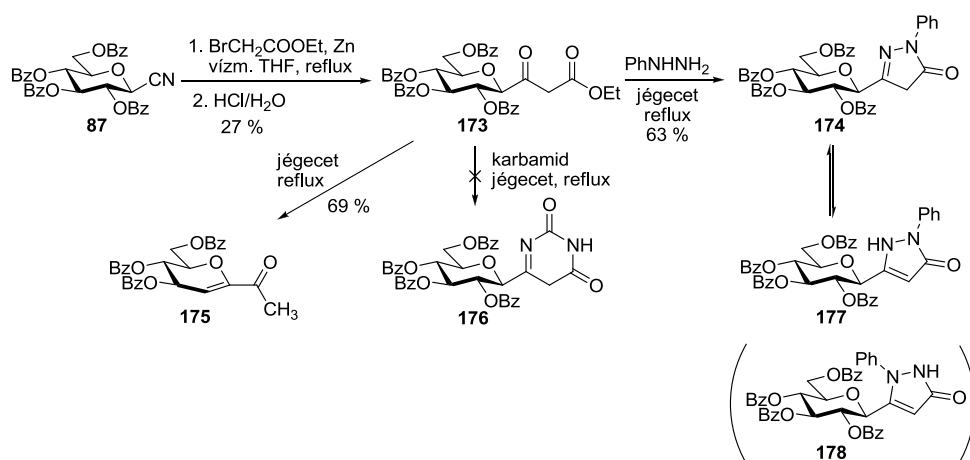


57. ábra: 2-Aril-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása

3.10. Etil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát szintézise és átalakítási lehetőségeinek vizsgálata

A β -ketoészterek több heterociklus szintézisének lehetnek kiindulási anyagai, ezért vizsgáltuk a **87** cianid reakcióját Blaise-körülmények között^{66,68} a 22. ábrán bemutatott reakcióval analóg módon (58. ábra). A **87** cianid THF-es oldatához forráshőmérsékleten cink por jelenlétében brómecetsav-etilésztert csepegtettünk. A reakcióban keletkező imínium sót savas közegben elhidrolizálva gyenge hozammal kaptuk a **173** β -ketoésztert. Több kísérletet is végeztünk a reakció optimalizálására (a brómecetsav-etilészter becsepegtetésének sebessége, a reakcióidő, cink por aktiválása⁶⁶), a hozamon azonban nem tudtunk javítani. A β -ketoészter metilén csoportját a ¹H NMR spektrumban 3,65 és 3,80 ppm kémiai eltolódásnál két dublett ($J = 16,2$ Hz), a ¹³C spektrumban 45,1 ppm-nél megjelenő csúcs jelzi, a keton karbonil csoportjának jele 197,8 ppm-nél jelentkezett.

A továbbiakban vizsgáltuk a **173** β -ketoészter *N*-nukleofilekkel történő gyűrűzárását. Fenil-hidrazinnal toluolban 60 °C-on 1 nap alatt értünk el teljes konverziót, és az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a **174** pirazolont 28 %-os hozammal kaptuk. A reakcióban két regioizomer keletkezhet, a **174** és **178**. A ^1H NMR spektrumban 3,59 és 3,81 ppm kémiai eltolódásnál jelentkező dublettek ($J = 23,6$ Hz) jelzik a **174** pirazonon gyűrűjének metilén protonjait, így igazolják a regioszelektivitást és a jelen levő tautomert is (vö. **174**, **177**).



58. ábra: Etil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoi- β -D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát szintézise és átalakításai

A reakciót megismételtük etanolban és jégecetben is forráshőmérsékleten. Etanolban komplex reakcióelegyhez jutottunk, míg ecetsavban 15 perc alatt teljes konverziót értünk el, és kizárólag a várt termék (**174**) keletkezett, melyet kristályosítással 63 %-os hozammal izoláltunk. A **174** pirazonon benzoil védőcsoportjait vízmentes metanolban katalitikus mennyiségű nátrium-metilát jelenlétében kíséreltük meg eltávolítani, a reakció során azonban a vegyület bomlását tapasztaltuk.

Megkíséreltük **173**-ból karbamiddal a **176** pirimidin-2,4-diont is előállítani, azonban az alkalmazott körülmények között elimináció és dekarboxileződés játszódott le, így a **175** α,β -telítetlen metil-ketont kaptuk 44 %-os hozammal. A termék szerkezetét az ^1H NMR spektrumban a metilcsoport 2,26 ppm-nél jelentkező szinglett jele, a ^{13}C spektrumban a keton 193,6 ppm-nél található csúcsa és a piranóz gyűrű 3.4. fejezetben leírtakkal megegyező NMR sajátosságai igazolták. A reakciót megismételtük karbamid hozzáadása nélkül is, így ismét a **175** glikált kaptuk az előzőnél jobb (69 %) hozammal.

4. Szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata

Az előállított vegyületek glikogén foszforiláz gátló hatását a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében és a Görög Nemzeti Kutatási Alapítvány Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetében (Athén) vizsgálták.

Az enzimkinetikai, illetve röntgenkrisztallográfiás vizsgálatok során nyúl vízizomból izolált glikogén foszforiláz *b* (RMGP*b*) enzimet használtak. A gátlási állandók meghatározását az irodalomban leírt eljárás szerint végezték.¹⁶⁸

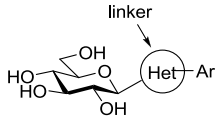
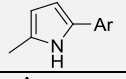
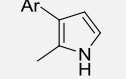
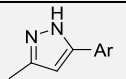
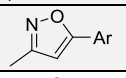
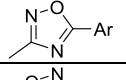
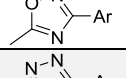
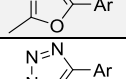
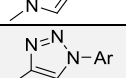
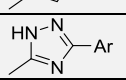
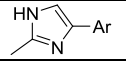
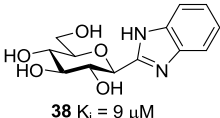
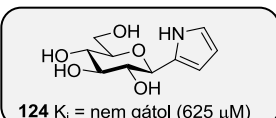
A 2. táblázatban az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) és az amid egységükben bioizoszter heterociklussal helyettesített analógjainak gátlási tulajdonságait foglaltam össze. Az összehasonlítást a fenil és a 2-naftil szubsztituált származékokon keresztül mutatom be.

A **124**, **126** és **128** pirrol származékok inaktívak voltak GP-vel szemben, egyedül a **126a** mutatott gyenge gátlást. A **128** 2,3-szubsztituált pirrolok esetében az eredmény nem meglepő, a szerkezetük miatt az aktív centrumban az elhelyezkedésük nem valósulhat meg olyan módon, hogy a glükóz a katalitikus helyhez kötődjön az aglikon pedig a β -csatornába benyúljon. Mivel a heterociklus csak egy heteroatomot tartalmaz, ezért a heterociklus és az enzim között csak korlátozott számban alakulhatnak ki hidrogénhidak, feltehetőleg ez eredményezi a **126** 2,5-diszubsztituált pirrolok alacsony aktivitását.

A **140** pirazol gyenge gátlást, a **142** izoxazol teljes inaktivitást mutatott a glikogén foszforilázzal szemben.

A három különböző konstitúciójú oxadiazol sorozatból a **40**, aril szubsztituált 1,3,4-oxadiazol származékok mutatták a legkisebb aktivitást a GP enzimmel szemben. A **40a** metil-1,3,4-oxadiazol¹⁵ és **41c** 2-naftil-1,2,4-oxadiazol³⁷ kötődésének szerkezetét a GP aktív centrumában röntgenkrisztallográfiával meghatározták, ezek összehasonlítása segítheti a **40** aril-1,3,4-oxadiazolok alacsony aktivitásának megértését (59. ábra). A **40a** vegyület az N3 és N4 heteroatomjaival vízmolekulák közvetítésével hidrogénkötést alakít ki az enzimmel, a kisméretű metil csoport 6 van der Waals kölcsönhatást létesít, a β -csatorna betöltetlen marad. A **41c** 1,2,4-oxadiazol N4 nitrogénje egy vízmolekulán keresztül alakít ki H-hidat a

2. táblázat: Az új vegyületek* és ismert inhibitorok gátlásának összehasonlítása (RMGPb, K_i [μ M])

		Ar	
Linker	Ph	2-Naftil	
	19b 81 ³¹	19d	10 ¹⁶⁹
	126a $IC_{50} = 700 \mu M$	126b	nem gátol (625 μ M)
	128a nem gátol (625 μ M)	128b	nem gátol (625 μ M)
	140 400 ^{**} $IC_{50} = 850 \mu M$	-	-
	142 nem gátol (650 μ M) ^{***}	-	-
	42a 10 % (625 μ M) ⁸²	42c	38 ⁸²
	41a 64 ⁸²	41c	2,4 ⁸²
	40c 10 % (625 μ M) ^{***82}	40e	10 % (625 μ M) ^{***82}
	24a 151 ³⁹	24c	16 ³⁹
	156a nem gátol (625 μ M)	156c	nem gátol (625 μ M) ^{****}
	115a 7 ¹³⁷	115j	0,41 ¹³⁷
	179a 0,28 ¹³⁷	179b	0,031 ¹³⁷
 38 $K_i = 9 \mu M$  124 K_i = nem gátol (625 μM)			

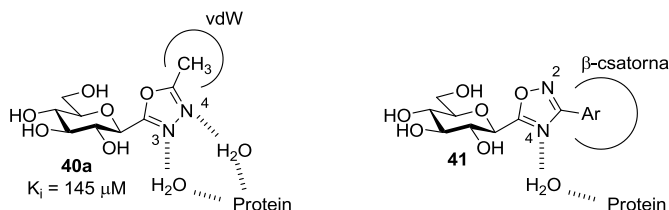
* Az új vegyületeket szürke cellák jelzik.

** Az IC_{50} értékből számolva webes alkalmazással.¹⁷⁰

*** Kutatócsoportunkban előállított vegyület.

**** A **156b** 1-naftil származék sem gátol.

fehérjével, a 2-naftil csoport pedig a β -csatornában van der Waals kölcsönhatásokon keresztül erősíti a kötődést. A **40c-h,k,l** aril-1,3,4-oxadiazolok számára feltehetőleg egyik elrendeződés sem kedvezményezett, így nem kötődnek az aktív centrumban.⁸²



59. ábra: C-glikozil-oxadiazolok a GP aktív centrumában

A **156** 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok inaktívnak bizonyultak a GP-vel szemben, ez meglepő annak fényében, hogy az izomer 4-aril-1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok jól gátolták az enzimet. Ez a megfigyelés felveti annak a lehetőségét, hogy az amid – 1,2,3-triazol bioizosztéria csak a triazol egyik elrendeződésében érvényes.

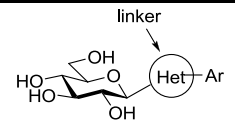
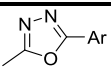
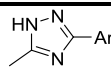
Az előállított vegyületek közül a **115** 1,2,4-triazol származékok rendelkeznek a legalacsonyabb gátlási állandókkal, a **115j** 2-naftil-1,2,4-triazol a nanomólos tartományban gátolja az enzimet. Ha a megfelelően szubsztituált amid-triazol párokat összehasonlítjuk (**19b-115a**, **19d-115j**), akkor megállapíthatjuk, hogy az 1,2,4-triazolok gátlási állandói körülbelül egy nagyságrenddel alacsonyabbak a megfelelő amidénál. A **115j**-RMGPb komplex elektronsűrűség térképe (E.D. Chryszina magánközlése) alapján feltételezhető, hogy a heterogyűrű NH csoportja közvetlen hidrogénhidat alakít ki az enzim His377 karbonil csoportjával, és jól látható, hogy a 2-naftil szubsztituens mélyen benyúlik a β -csatornába. A C-glükozil heterociklusok körében a **115j** a harmadik leghatásosabb inhibitor a közelmúltban előállított **179a,b** imidazol származékok után.

A heterogyűrű aril szubsztituensének gátlásra gyakorolt hatását a 3. táblázatban foglaltam össze. A **40c** 1,3,4-oxadiazol fenilcsoportján szubsztituált származékai (**40f-h,k,l**) sem mutattak aktivitást a glikogén foszforilázal szemben.⁸²

A **115** 1,2,4-triazolok RMGPb-vel szembeni aktivitását az aril szubsztituensek jelentősen megváltoztathatják. A 4-tolil **115b** a **115a**-nál jelentősen jobb inhibitornak bizonyult, meglepő módon a hasonló méretű 4-trifluometil (**115d**) származék gátló hatása lényegesen gyengébb. A nagy térkitöltésű 4-*terc*-butil (**115c**) és a 4-karboxi (**115i**) származékok teljesen inaktívnak bizonyultak, az utóbbi vegyület esetében ez feltehetőleg a csoport nagyobb térkitöltésére, nem pedig a savas karakterére vezethető vissza, mivel a szintén gyengén savas jellegű fenolos

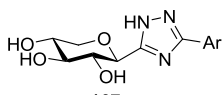
OH-t tartalmazó **115m** jól kötődött az enzimhez. A **115f** 4-aminofenil származék a **115j**-hez hasonlóan nanomólos gátlási állandóval rendelkezik, ez azt mutatja, hogy egy bázikus csoport előnyös lehet ebben a pozícióban. A többszörösen szubsztituált **115g** gyengén gátolta az enzimet.

3. táblázat: Az új vegyületek gátlási állandóinak összehasonlítása az arilcsoport szerkezete és szubsztituensei szerint (RMGPb, K_i [μM])

				
Linker				
Ar				
Fenil	40c	10 % (625 μM)*	115a	7
1-Naftil	40d	10 % (625 μM)*	-	-
2-Naftil	40e	10 % (625 μM)*	115j	0,41
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	40g	nem gátol (625 μM)	115k	1,9*
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	40f	nem gátol (625 μM)	115b	1,7
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	40h	nem gátol (625 μM)	115l	33,5*
4-HO-C ₆ H ₄ -	40k	nem gátol (625 μM)	115m	2,9*
4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ -	-	-	115c	nem gátol (625 μM)
4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-	-	115d	111
4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	40l	nem gátol (625 μM)	115f	0,67
4-COOH-C ₆ H ₄ -	-	-	115i	nem gátol (625 μM)
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -	-	-	115g	518**

* Kutatócsoportunkban előállított vegyület

** Az IC₅₀ értékből számolva webes alkalmazással¹⁷⁰

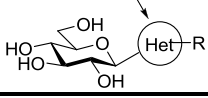
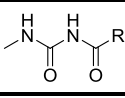
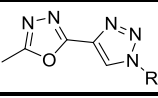
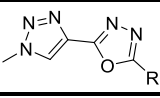
	
Ar	K_i (μM)
a Fenil	nem gátol
c 4-(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄	nem gátol
f 4-NH ₂ -C ₆ H ₂	n.a.
j 2-Naftil	IC ₅₀ = 900 μM

60. ábra: 5-Aril-3-(β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazolok gátlási állandói

A xilozil 1,2,4-triazolok (60. ábra, **167a,c,j**) nem, vagy nagyon gyengén gátolták az enzimet. Ebből arra következtethetünk, hogy a piranózgyűrű 5-ös szénatomján lévő CH₂OH csoport elengedhetetlenül szükséges az enzim aktív

centrumához való kötődéshez, egy β -csatornával erős kölcsönhatást kialakító aglikon önmagában nem biztosít erős kötődést a katalitikus helyen.

4. táblázat: (1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol származékok gátlási állandói (RMGPb, K_i [μ M])¹³⁶

	Linker		
			
R	21	169	172
a Fenil	4,6 ³⁶	31 % (1 mM)	845
b 1-Naftil	10 ³⁶	1318*	nem gátol
c 2-Naftil	0,35 ³⁶	745*	nem gátol
d β -D-Glc _p	-	19 % (1 mM)	-

* Az IC₅₀ értékből számolva a Cheng–Prusoff összefüggés alapján.¹⁷¹

Az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) mindkét amid egységében heterociklussal helyettesített analógjai (**169**, **172**) lényegesen gyengébb inhibitorok, mint a **21** acil-karbamidok (4. táblázat).¹³⁶ A **169a** és **172a** kisebb térkitöltésű fenil származékok mutattak némi gátlást, ez arra enged következtetni, hogy a heterociklusok amid csoporthoz képest nagyobb térigénye miatt a naftil származékok már nem férnek hozzá a katalitikus helyhez.

5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk Kofler-féle fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt. Az optikai forgatóképességeket Perkin-Elmer 241 típusú polariméterrel határoztuk meg szobahőmérsékleten. Az NMR-méréseket Bruker AM 360 (^1H : 360 MHz; ^{13}C : 90 MHz) készüléken végeztük. A kémiai eltolódások (δ [ppm]) Me_4Si -ra (^1H -NMR mérések), illetve az oldószer jelére (^1H -NMR mérések D_2O -ban, ^{13}C -NMR) vonatkoznak. A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alurolle, Kieselgel F_{254} (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat UV-fény segítségével, melegítéssel, illetve kénsavas előhívóval 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.¹⁷² A szerves oldószerek oldatait vízmentes magnézium-szulfáttal szárítottuk, bepárlásuk vákuumban, 40-50 °C-os vízfürdőn történt.

A kiindulási anyagokat irodalmi módszerek szerint állítottuk elő:

2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil-cianid (**87**)¹⁷³
C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)hangyasav (**110**)¹⁷⁶
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-cianid (**117b**)¹⁷⁴
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-triklóracetimidát (**123**)¹⁷⁸
2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-acetilén (**129**)¹²¹
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-cianid (**145**)¹⁷⁴
2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil-cianid (**146**)¹⁷⁵
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-acetilén (**154**)¹⁵⁷
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-azid (**170**)¹⁷⁷
C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)hangyasav (**180**)¹⁷⁶

5.1. 2-(β -D-Glükopiranozil)-pirrolok előállítása

5.1.1. Aril-pirrolok előállítása

A 2-fenilpirrolt (**120a**)¹¹⁸ és 3-fenilpirrolt (**122a**)¹¹⁹ irodalomban ismertetett módszerek alapján állítottuk elő.

2-(2-Naftil)-pirrol (**120b**)

A NaH-et (619 mg, 25.8 mmol) 15 ml vízmentes THF-ben szuszpendáljuk, majd argon atmoszféra alatt hozzáadjuk a pirrolt (**119**, 895 μl , 12.9 mmol,) kb 30 perc alatt. Egy óra kevertetést követően szobahőmérsékleten hozzáadjuk az izzított ZnCl_2 -t (1.76 g, 12.9 mmol), majd 10 perc után a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot (4.5 mg, 0.02 mmol) és a 2-(bifenil)di-*terc*-butilfoszfint (6 mg, 0.02 mmol), 5 perc kevertetés után a 2-jódnaftalint (547 mg, 2.15 mmol) és a reakcióelegyet 16 órán keresztül argon atmoszféra alatt forraljuk. A reakcióelegyet G3-as üvegszűrőn szűrjük, a kiszűrt szilárd csapadékot THF-el mossuk. A szűrlethez 15 ml étert adunk és 15 ml vízzel extraháljuk, majd a vizes fázist háromszor éterrel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk majd bepárlás után oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 9:1 + 1% TEA). Színtelen kristályos anyag. Kitermelés: 302 mg (73

%); Op: 173-174 °C. Az ^1H és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmban közölt értékekkel.¹⁷⁹

3-(2-Naftil)pirrol (122b)

A NaOtBu-ot (294 mg, 3 mmol) feloldjuk 5 ml vízmentes DMSO-ban, ehhez adjuk a TOSMIC (390 mg, 2 mmol) és a 2-vinilnaftalin (**121b**, 236 mg, 1.5 mmol) oldatát (5 ml DMSO). A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt 50 °C-on kevertetjük 48 óráig, majd 50 ml EtOAc-tal hígítjuk és 50 ml telített NaCl oldattal extraháljuk. A fázisok szétválasztását követően a vizes fázist háromszor 50 ml EtOAc-tal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítás után bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 1:9 + 1% TEA). Hozam: 140 mg (47 %). Színtelen szirup. Az ^1H és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmban közölt értékekkel.¹⁸⁰

5.1.2. Általános eljárás 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-pirrolok előállítására

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-triklóracetimidátot (**123**, 100 mg, 0.2 mmol) a megfelelő pirrollal (0.2 mmol) 3 ml vízmentes CH_2Cl_2 -ban oldunk és 200 mg izzított 4 Å-ös molekulaszitát adunk az oldathoz. Az elegyet -50 °C-ra hűtjük és $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -ot (12 μl , 0.1 mmol) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük -50 °C-on, majd lassan engedjük felmelegedni és szobahőmérsékleten tovább kevertetjük 1 órát. Miután az összes triklóracetimidát elreagált (VRK, eluens: hexán-EtOAc = 1:1), a molekulaszitát üvegszűrőn kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk, az eluenshez 1% TEA-t adunk

5.1.3. Általános eljárás *O*-acetyl és *O*-benzoil védőcsoportok eltávolítására¹⁸¹

Az *O*-acilezett vegyületet vízmentes metanolban oldjuk (kb. 100 mg / 5ml), szükség esetén vízmentes kloroformmal segíthetjük az oldódást. Nátrium-metanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatát adjuk az elegyhez katalitikus mennyiségben. A reakciót szobahőmérsékleten tartjuk, az előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: CHCl_3 -MeOH = 7:3). Az átalakulást követően a reakcióelegyet Amberlist 15 H^+ formájú kationcserélő gyantával semlegesítjük, szűrjük, majd bepároljuk, szükség esetén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-pirrol (47)

Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **123** triklóracetimidátból (100 mg, 0.2 mmol) és a **119** pirrolból (70 μl , 1 mmol). Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 64 mg (84 %). Az ^1H és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.⁵⁶

5-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-pirrol (125a)

Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **123** triklóracetimidátból (68 mg, 0.14 mmol) és a **120a** pirrolból (20 mg, 0.14 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 3:1) halvány rózsaszín szirup. Kitermelés: 38 mg (57 %). R_f = 0.56 (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -66$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 8.71 (1H, s, NH), 7.48 (2H, d, J = 7.6 Hz, Ar), 7.36

(2H, pt, $J = 7.8, 7.6$ Hz, Ar), 7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, Ar), 6.40 (1H, pt, $J = 3.0, 2.8$ Hz, pirrol H-3), 6.20 (1H, pt, $J = 2.7, 2.9$ Hz, pirrol H-4), 5.36-5.26 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.20 (1H, pt, $J = 9.5, 9.2$ Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 4.32 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1'), 4.31 (1H, dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, H-6'a), 4.15 (1H, dd, $J = 12.4, 1.6$ Hz, H-6'b), 3.85 (1H, ddd, $J = 9.2, 4.8, 1.6$ Hz, H-5'), 2.08, 2.05, 2.02, 1.92 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 170.8, 170.3, 169.5, 169.4 (CO), 133.2, 132.3, 128.8, 126.5, 126.4, 123.9 (Ar), 110.2, 106.1 (pirrol C-3, C-4), 75.9, 74.2, 74.1, 70.8, 68.5 (C-1' – C-5'), 62.3 (C-6'), 20.8, 20.7, 20.6, 20.4 ($4 \times \text{CH}_3$); Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ (473.47); Számolt: C, 60.88; H, 5.75; N, 2.96; Talált: C, 60.76; H, 5.70; N, 2.80.

5-(2-Naftil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-pirrol (125b)

Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **123** triklóracetimidátból (306 mg, 0.62 mmol) és a **120b** pirrolból (120 mg, 0.62 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (hexán-EtOAc = 3:1) szintelen szirup. Kitermelés: 166 mg (51 %). $R_f = 0.57$ (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -56$ (c 0.23, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 8.84 (1H, s, NH), 7.88 (1H, s, Ar), 7.84-7.79 (3H, m, Ar), 7.66-7.64 (1H, m, Ar), 7.49-7.41 (2H, m, Ar), 6.53 (1H, pt, $J = 3.1, 3.0$ Hz, pirrol H-3), 6.24 (1H, pt, $J = 3.2, 2.7$ Hz, H-4), 5.35-5.33 (2H, m, H-2', H-3'), 5.22 (1H, pt, $J = 9.7, 9.4$ Hz, H-4'), 4.60 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-1'), 4.33 (1H, dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, H-6'a), 4.17 (1H, dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, H-6'b), 3.86 (1H, ddd, $J = 9.9, 4.9, 2.1$ Hz, H-5'), 2.10, 2.06, 2.03, 1.94 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, $4 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 171.7, 171.3, 171.2, 170.4 (CO), 135.8, 134.6, 133.9, 132.3, 130.7, 130.1, 129.5, 128.2, 127.1, 125.0, 122.7 (Ar), 110.2 (pirrol C-4), 106.6 (pirrol C-3), 76.0 (C-5'), 74.2 (C-1'), 74.0 (C-3'), 70.9 (C-2'), 68.5 (C-4'), 62.2 (C-6'), 20.8 (CH_3), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.3 (CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ (523.53); Számolt: C, 64.24; H, 5.58; N, 2.68; Talált: C, 64.09; H, 5.60; N, 2.71.

3-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-pirrol (127a)

Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **123** triklóracetimidátból (100 mg, 0.20 mmol) és a **122a** pirrolból (29 mg, 0.20 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1) szintelen szirup. Kitermelés: 166 mg (44 %). $R_f = 0.37$ (hexán-EtOAc = 3:2); $[\alpha]_D = +21$ (c 0.46, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 8.68 (1H, s, NH), 7.46-7.26 (5H, m, Ar), 6.81 (1H, m, pirrol H-5), 6.30 (1H, m, pirrol H-4), 5.40, 5.32, 5.17 ($3 \times 1\text{H}$, 3 pt, $J = 9.7, 9.4$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 4.69 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1'), 4.26 (1H, dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, H-6'a), 4.13 (1H, dd, $J = 12.7, < 1$ Hz, H-6'b), 3.86 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.3, < 1$ Hz, H-5'), 2.09, 2.05, 2.01, 1.80 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, $4 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 170.6, 170.1, 169.7, 169.6 (CO), 135.9, 128.5, 128.1, 126.3, 126.1, 120.9 (Ar), 119.0 (pirrol C-5), 109.2 (pirrol C-4), 75.7, 74.1, 72.3, 70.6, 68.8 (C-1' – C-5'), 62.5 (C-6'), 20.7 (CH_3), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.4 (CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ (473.47); Számolt: C, 60.88; H, 5.75; N, 2.96; Talált: C, 60.80; H, 5.61; N, 2.78.

3-(2-Naftil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-pirrol (127b)

Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **123** triklóracetimidátból (306 mg, 0.62 mmol) és a **122b** pirrolból (120 mg, 0.62 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (hexán-EtOAc = 1:2) szintelen szirup. Kitermelés: 224 mg (69 %). $R_f = 0.37$ (hexán-EtOAc = 3:2); $[\alpha]_D = +28$ (c 0.19, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz)

δ (ppm): 8.67 (1H, s, NH), 7.89-7.75 (4H, m, Ar), 7.61 (1H, m, Ar), 7.51-7.45 (2H, m, Ar), 6.86 (1H, pt, $J = 2.7, 2.6$ Hz, H-5), 6.43 (1H, pt, $J = 2.6, 2.6$ Hz, H-4), 5.43 (1H, pt, $J = 9.9, 9.7$ Hz, H-2'), 5.32 (1H, pt, $J = 9.4, 9.3$ Hz, H-3'), 5.19 (1H, pt, $J = 9.7, 9.6$ Hz, H-4'), 4.76 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1'), 4.31 (1H, dd, $J = 12.3, 5.7$ Hz, H-6'a), 4.17 (1H, dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, H-6'b), 3.91 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.6, 1.8$ Hz, H-5'), 2.10, 2.05, 2.01, 1.80 ($4 \times 3\text{H}$, 4s, $4 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 170.8, 170.1, 169.8, 169.7 (CO), 133.6, 133.3, 131.9, 128.0, 127.7, 127.6, 126.9, 126.3, 126.1, 126.0, 125.5, 121.3 (Ar), 119.2 (pirrol C-5), 109.3 (pirrol C-4), 75.6 (C-5'), 74.1 (C-3'), 72.4 (C-1'), 70.5 (C-2'), 68.8 (C-4'), 62.6 (C-6'), 20.8 (CH_3), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.4 (CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ (523.53); Számolt: C, 64.24; H, 5.58; N, 2.68; Talált: C, 64.36; H, 5.63; N, 2.78.

2-(β -D-Glükopiranozil)-pirrol (124)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **47**-ből (150 mg, 0.39 mmol). Reakcióidő: 2 óra. A reakcióelegy semlegesítése az általános leírástól eltérően ecetsavval történt. Oszlopkromatográfiával tisztítva (CHCl_3 -MeOH = 7:3) színtelen szirup. Kitermelés: 67 mg (68 %). $R_f = 0.35$ (CHCl_3 -MeOH = 7:3); $[\alpha]_D = +12$ (c 0.34, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 360 MHz) δ (ppm): 6.68 (1H, m, pirrol H-5), 6.11 (1H, m, pirrol H-3 vagy H-4), 5.99 (1H, m, pirrol H-3 vagy H-4), 4.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1'), 3.82 (1H, dd, $J = 11.5, < 1$ Hz, H-6'a), 3.63 (1H, dd, $J = 11.5, < 1$ Hz, H-6'b), 3.50-3.27 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm): 10.67 (1H, s, NH), 6.61 (1H, m, pirrol H-5), 5.96 (1H, m, pirrol H-3 vagy H-4), 5.88 (1H, m, pirrol H-3 vagy H-4), 4.94 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, OH), 4.89 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, OH), 4.73 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, OH), 4.43 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, 6-OH), 4.02 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 3.64 (1H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4' vagy H-5' vagy H-6'a vagy H-6'b), 3.39 (1H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4' vagy H-5' vagy H-6'a vagy H-6'b), 3.22-3.05 (4H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'a és/vagy H-6'b); ^{13}C NMR (CD_3OD , 90 MHz) δ (ppm): 130.3 (pirrol C-2); 118.8 (pirrol C-5); 108.3, 108.0 (pirrol C-3, C-4); 81.7, 79.7, 77.5, 74.9, 71.6 (C-1' – C-5'); 63.0 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (229.23); Számolt: C, 52.40; H, 6.60; N, 6.11; Talált: C, 52.22; H, 6.45; N, 6.00.

5-Fenil-(2- β -D-glükopiranozil)-pirrol (126a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **125a**-ból (110 mg, 0.23 mmol). Reakcióidő: 1 óra. A reakcióelegy semlegesítése az általános leírástól eltérően ecetsavval történt. Oszlopkromatográfiával tisztítva (CHCl_3 -MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 56 mg (80 %). $R_f = 0.30$ (CHCl_3 -MeOH = 7:3); $[\alpha]_D = -38$ (c 0.50, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 360 MHz) δ (ppm): 10.75 (1H, s, NH), 7.59 (2H, d, $J = 7.6$ Hz Ar), 7.33 (2H, pt, $J = 7.5, 7.4$ Hz Ar), 7.15 (1H, pt, $J = 7.2, 7.1$ Hz Ar), 6.42 (1H, m, H-3), 6.24 (1H, m, H-4), 4.30 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, $J = 11.6, < 1$ Hz, H-6'a), 3.74 (1H, dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, H-6'b), 3.62 (1H, pt, $J = 9.1, 8.0$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.49-3.27 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD , 90 MHz) δ (ppm): 134.7, 133.7, 131.9, 129.7, 126.7, 124.8 (Ar); 109.8 (pirrol C-4); 106.3 (pirrol C-3); 81.6, 79.8, 77.5, 74.8, 71.5 (C-1' – C-5'); 62.7 (C-6'). Elemanalízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305.33); Számolt: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59; Talált: C, 63.03; H, 6.30; N, 4.60.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(2-naftil)-pirrol (126b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **125b**-ből (156 mg, 0.30 mmol). Reakcióidő: 1 óra. A reakcióelegy semlegesítése az általános leírástól eltérően ecetsavval történt. Oszlopkromatográfiával tisztítva (CHCl₃-MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 61 mg (58 %). R_f = 0.42 (CHCl₃-MeOH = 8:2); $[\alpha]_D$ = -45 (c 0.64, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 10.98 (1H, s, NH), 7.91 (1H, s, Ar), 7.70-7.63 (4H, m, Ar), 7.33-7.22 (2H, m, Ar), 6.44 (1H, m, pirrol H-3), 6.16 (1H, m, pirrol H-4), 4.22 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.79 (1H, dd, J = 11.4, < 1 Hz, H-6'a), 3.65 (1H, dd, J = 11.7, 4.9 Hz, H-6'b), 3.54 (1H, pt, J = 9.1, 8.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.41-3.33 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 135.4, 133.5, 133.3, 132.6, 132.0, 129.2, 129.1, 128.7, 127.3, 126.1, 124.3, 121.7 (Ar), 109.9 (pirrol C-4), 107.1 (pirrol C-3), 81.6, 79.8, 77.5, 74.8, 71.4 (C-1' – C-5'), 62.6 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₂₁NO₅ (355.38); Számolt: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94; Talált: C, 67.70; H, 5.92; N, 3.81.

3-Fenil-2-(β -D-glükopiranozil)-pirrol (128a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **127a**-ból (121 mg, 0.26 mmol). Reakcióidő: 3 óra. A reakcióelegy semlegesítése az általános leírástól eltérően ecetsavval történt. Oszlopkromatográfiával tisztítva (CHCl₃-MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 61 mg (78 %). R_f = 0.31 (CHCl₃-MeOH = 8:2); $[\alpha]_D$ = +19 (c 0.32, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 10.52 (1H, s, NH), 7.50 (2H, d, J = 7.4 Hz, Ar), 7.32 (2H, pt, J = 7.6, 7.5 Hz, Ar), 7.18 (1H, pt, J = 7.3, 7.2 Hz, Ar), 6.79 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-5), 6.21 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-4), 4.40 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 3.86 (1H, dd, J = 11.8, <1 Hz, H-6'a), 3.76 (1H, pt, J = 9.2, 8.8 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.69 (1H, dd, J = 11.8, 5.5 Hz, H-6'b), 3.46-3.34 (3H, m, 2 $\times$ H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 138.35, 129.6, 129.3, 126.5, 126.1 (Ar), 119.1 (C-5), 109.1 (C-4), 81.7, 79.9, 75.7, 74.4, 71.7 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'); Elemanalízis: C₁₆H₁₉NO₅ (305.33); Számolt: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59; Talált: C, 63.10; H, 6.31; N, 4.66.

2-(β -D-Glükopiranozil)-3-(2-naftil)-pirrol (128b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **127b**-ből (340 mg, 0.65 mmol). Reakcióidő: 1 óra. A reakcióelegy semlegesítése az általános leírástól eltérően ecetsavval történt. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 161 mg (70 %). R_f = 0.35 (CHCl₃-MeOH = 8:2); $[\alpha]_D$ = +12 (c 0.61, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 10.50 (1H, s, NH), 7.89 (1H, s, Ar), 7.71-7.54 (4H, m, Ar), 7.27-7.19 (2H, m, Ar), 6.67 (1H, m, H-5), 6.18 (1H, m, H-4), 4.35 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 3.76 (1H, dd, J = 11.6, <1 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, pt, J = 9.3, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.60 (1H, dd, J = 11.8, 5.5 Hz, H-6'b), 3.37-3.25 (3H, m, 2 $\times$ H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 135.7, 135.2, 133.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 126.8, 126.5, 126.4, 126.0 (Ar), 119.2 (C-5), 109.3 (C-4), 81.8, 79.9, 77.8, 74.2, 71.7 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₂₁NO₅ (355.38); Számolt: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94; Talált: C, 67.67; H, 6.05; N, 4.10.

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-1-(*p*-toluolszulfonil)-indol (131)

A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-etint (**129**, 110 mg, 0.22 mmol), az *N*-tozil-2-jódanilint (123 mg, 0.33 mmol) és a trifenil-foszfit (6 mg, 0.02 mg) feloldjuk vízmentes trietil-aminban, a lombikot átmossuk argonnal, hozzáadjuk a

Pd(PPh₃)₄-t (11 mg, 0.01 mmol) és a CuI-ot (1 mg, 0.005 mmol), majd a reakcióelegyet 50 °C-on melegítjük 24 órát, majd 75 °C-on 24 órát. A trietil-amin lepárlása után a kapott elegyet oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 6:1). Hozam: 85 mg (66 %). Az ¹H és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²¹

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-indol (132)

Előállítás 131-ből irodalmi eljárás szerint.¹²¹

Az ¹H és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²¹

2-(β-D-Glükopiranozil)-indol (133)

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-indolt (132, 65 mg, 0.1 mmol) feloldunk 4 ml vízmentes EtOAc-ban, majd hozzáadunk 25 mg 10%-os Pd(C)-t és 3 csepp ecetsavat. A reakciót 10 bar nyomású H₂ atmoszférában hajtjuk végre szobahőmérsékleten. Reakcióidő: 3 nap. A reakcióelegyet celiten szűrjük, a szűrletet bepárlás után oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1). Hozam: 14 mg (50 %). R_f = 0.40 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = +48 (c 0.08, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 7.48 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.32 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.06 (1H, pt, *J* = 7.9, 7.1 Hz, Ar), 6.96 (1H, pt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, Ar), 6.48 (1H, s, indol H-3), 4.41 (1H, d, *J* = 9.3, Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, *J* = 11.5, < 1 Hz, H-6'a), 3.74 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, H-6'b), 3.57 (1H, pt, *J* = 9.2, 8.4 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.52-3.42 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 137.9, 137.7 (indol C-2, C-9), 129.5 (indol C-4), 122.4, 121.2, 120.1 (indol C-5, C-6, C-7), 112.0 (indol C-8), 101.7 (indol C-3) 81.9, 79.8, 77.9, 75.0, 71.5 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'); Elemanalízis: C₁₄H₁₇NO₅ (279.29); Számolt: C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02; Talált: C, 60.38; H, 6.23; N, 5.13.

5.2. 5-Fenil-3-(β-D-glükopiranozil)-1*H*-pirazol és 5-fenil-3-(β-D-glükopiranozil)-izoxazol előállítása

Feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-keton (135)

C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)hangyasavat (110, 360 mg, 0.58 mmol) 6 ml tionil-kloriddal 2 órát refluxoltatunk. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, majd a visszamaradt anyagról 2×6 ml vízmentes toluolt párolunk le. A maradékot 6 ml vízmentes toluolban oldjuk, majd hozzáadjuk a tributil(feniletinil)ónt (200 μl, 0.58 mmol) és a tetrakis(trifenilfoszfino)-palládium(0)-t (40 mg, 0.03 mmol). Argon atomoszféra alatt 2 órán keresztül 50 °C-on kevertetjük. A reakcióelegy bepárlását követően flash kromatográfiával tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 3:1 gradiens), barna amorf anyagot kapunk. Kitermelés: 248 mg (61 %). R_f = 0.43 (hexán-EtOAc = 2:1); [α]_D = -60 (c 0.40, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.08-7.85 (8H, m, Ar), 7.55-7.18 (17H, m, Ar), 6.05 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.4 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.90-5.83 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.77 (1H, dd, *J* = 12.3, < 1 Hz, H-6a), 4.55 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, H-6b), 4.79 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1), 4.29 (1H, ddd, *J* = 9.6, 4.3, < 1 Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 180.6 (C(O)C≡C), 165.9, 165.6 (CO), 165.0 (2 × CO), 133.4-128.2 (Ar), 119.1 (C≡C-C₆H₅), 96.0 (Ph-C≡C), 85.9 (C≡C-C=O), 81.9, 76.1, 73.7, 69.6, 68.9 (C-1 – C-5), 62.7 (C-6); Elemanalízis: C₄₃H₃₂O₁₀ (708.71); Számolt: C, 72.87; H, 4.55; Talált: C, 72.92; H, 4.57.

Feniletinil-(3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-D-*arabino*-hex-1-enopiranozil)-keton (136)

C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)hangyasavat (**110**, 120 mg, 0.19 mmol) 2 ml tionil-kloriddal 2 órát refluxoltatunk. A tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, majd a visszamaradt anyagról 2×2 ml vízmentes toluolt párolunk le. A maradékot 2 ml vízmentes toluolban oldjuk, majd hozzáadjuk a tributil(feniletinil)ónt (67 μl, 0.19 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfino)palládium(0)-t (11 mg, 0.01 mmol). Argon atomoszféra alatt 1.5 órán keresztül 50 °C-on kevertetjük, szobahőmérsékletre hűtés után hozzáadjuk a TEA-t (27 μl, 0.19 mmol). Szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1). Barna amorf anyag. Kitermelés: 71 mg (63 %). $R_f = 0.51$ (hexán-EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D = +1$ (c 0.42, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.04-8.00 (6H, m, Ar), 7.60-7.34 (14H, m, Ar), 6.59 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-2), 5.95 (1H, pt, $J = 4.1, 4.1$ Hz, H-3), 5.85 (1H, pt, $J = 5.6, 5.3$ Hz, H-4), 4.95 (1H, ddd, $J = 5.6, 5.2, < 1$ Hz, H-5), 4.81 (1H, dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, H-6a), 4.72 (1H, dd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, H-6b); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 171.7 (C(O)C≡C), 166.0, 165.4, 164.9 (CO), 151.3 (C-1), 133.7-128.4 (Ar), 119.4 (C≡C-C₆H₅), 109.4 (C-2), 94.3 (Ph-C≡C), 85.8 (PhC≡C-C=O), 74.9, 67.2, 67.0 (C-3 – C-5), 61.4 (C-6). Elemanalízis: C₃₆H₂₆O₈ (586.59); Számolt: C, 73.71; H, 4.47; Talált: C, 73.74; H, 4.50.

Feniletinil-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-D-*lixo*-hex-1-enopiranozil)-keton (138)

A C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)hangyasavat (**180**, 100 mg, 0.27 mmol) 2 ml oxalil-kloriddal 2 órán át forralunk. Az oxalil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítjuk, majd a visszamaradt anyagról 2×2 ml vízmentes toluolt párolunk le. A maradékot 2 ml vízmentes THF-ben oldjuk. A lombikot argonnal átöblítjük, majd hozzáadjuk a PdCl₂(PPh₃)₂-t (3.7 mg, 0.005 mmol) a CuI-t (2 mg, 0.01 mmol), majd a fenilacetilént (29 μl, 0.27 mmol), 1 perc kevertetést követően a TEA-t (37 μl, 0.27 mmol). A reakciót 48 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, az elegy bepárlását követően oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 2:1 gradiens), barna szirupot kapunk. Kitermelés: 15 mg (14 %). $R_f = 0.59$ (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -32$ (c 0.32, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7.63-7.61 (2H, m, Ar), 7.51-7.48 (1H, m, Ar), 7.43-7.39 (2H, m, Ar), 6.23 (1H, m, H-2), 5.81 (1H, m, H-3), 5.51 (1H, m, H-4), 4.48 (1H, m, H-5), 3.98-4.30 (2H, m, H-6a, H-6b), 2.14, 2.09, 2.08 (3 × 3H, 3 s, 3 × CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.4, 170.1 (2), 169.9 (3 × CO, C(O)C≡C), 151.6 (C-1), 133.1 (2), 131.1, 128.7 (2) (Ar), 119.6 (C≡C-C₆H₅), 111.7 (C-2), 93.6 (Ph-C≡C), 85.6 (PhC≡C-C=O), 74.0, 64.9, 62.4 (C-3 – C-5), 61.3 (C-6), 20.7, 20.6, 20.5 (3 × CH₃); Elemanalízis: C₂₁H₂₀O₈ (400.38); Számolt: C, 63.00; H, 5.03; Talált: C, 63.10; H, 5.07.

5-Fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-pirazol (139)

Feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-ketont (**135**, 180 mg, 0.25 mmol) és hidrazin-acetátot (23 mg, 0.25 mmol) 3 ml vízmentes piridinben oldunk, és az elegyet 18 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Bepárlást követően oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmazunk (eluens: hexán-EtOAc = 2:1), színtelen szirupot kapunk. Kitermelés: 112 mg (61 %). $R_f = 0.24$ (hexán-EtOAc = 3:2); $[\alpha]_D =$

–33 (c 0.59, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.02–7.77 (8H, m, Ar), 7.52–7.20 (17H, m, Ar), 6.66 (1H, s, pirazol CH), 6.07, 5.94, 5.87 (3H, 3 pt, *J* = 9.7, 9.5 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.12 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.8 Hz, H-6'a), 4.54 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.36 (1H, ddd, *J* = 9.7, 4.6, 3.1 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166.2, 165.9, 165.2, 165.0 (CO), 146.9, 146.3 (pirazol C-2, C-5), 133.4–125.5 (Ar), 101.4 (pirazol C-4), 76.5, 74.7, 74.6, 71.8, 69.7 (C-1' – C-5'), 63.4 (C-6'); Elemanalízis: C₄₃H₃₄N₂O₉ (722.74); Számolt: C, 71.46; H, 4.74; N, 3.88; Talált: C, 71.54; H, 4.83; N, 3.98.

5-Fenil-3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-izoxazol (141)

Feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-ketont (**135**, 50 mg, 0.07 mmol) és hidroxilamin-hidrokloridot (5 mg, 0.07 mmol) oldunk 2 ml vízmentes etanolban, és az elegyet forráshőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódását követően (3 óra) a lehűtésre kiváló terméket kiszűrjük, az anyalúgot bepárlást követően oszlopokromatográfiával tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 3:1) további kisebb mennyiségű termék kinyerhető. Fehér, szilárd anyag. Kitermelés: 49 mg (61 %). *R_f* = 0.53 (hexán-EtOAc = 3:1); [α]_D = –60 (c 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.05–7.71 (10H, m, Ar), 7.55–7.26 (15H, m, Ar), 6.71 (1H, s, izoxazol CH), 6.04, 5.83, 5.82 (3H, 3 pt, *J* = 9.7, 9.5 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.09 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, H-1'), 4.69 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.7 Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, *J* = 9.7, 5.0, 2.9 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.6 (izoxazol C-5), 166.1, 165.8, 165.2, 165.0 (CO), 161.0 (izoxazol C-3), 133.5–125.9 (Ar), 97.6 (izoxazol C-4), 76.8, 74.1, 73.3, 71.1, 69.5 (C-1' – C-5'), 63.2 (C-6'); Elemanalízis: C₄₃H₃₃NO₁₀ (723.72); Számolt: C, 71.36; H, 4.60; N, 1.94; Talált: C, 71.50; H, 4.75; N, 2.12.

7-Fenil-5-(3,4,6-tri-*O*-benzoil-2'-dezoxi-D-arabino-hex-1-enopiranozil)-6*H*-benzo[b][1,4]diazepin (143)

Feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-ketont (**135**, 50 mg, 0.07 mmol) és *o*-fenilén-diamint (8 mg, 0.07 mmol) oldunk 2 ml vízmentes metanol és 0.2 ml jégcet elegyében. A reakció 2 óra alatt játszódik le refluxhőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároljuk, majd oszlopokromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1), halványbarna szirupot kapunk. Kitermelés: 25 mg (52 %). *R_f* = 0.53 (hexán-EtOAc = 2:1); [α]_D = +3 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.14–7.94 (8H, m, Ar), 7.59–7.29 (16H, m, Ar), 6.18 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-2'), 5.90 (1H, pt, *J* = 5.2, 3.8 Hz, H-3'), 5.86 (1H, pt, *J* = 6.4, 6.2 Hz, H-4'), 4.86 (1H, ddd, *J* = 5.9, 5.7, < 1 Hz, H-5'), 4.78 (1H, dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, H-6'a), 4.79 (1H, dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, H-6'b), 3.52 (2H, br s, benzodiazepin H-6); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.0 (CO), 153.6, 150.8, 148.7, 141.1, 139.6, 136.7 (C-1', 2 × benzodiazepin C-N=C, Ar); 133.5–125.4 (Ar), 101.4 (C-2'), 75.0, 68.3, 67.4 (C-3' – C-5'), 61.9 (C-6'), 32.4 (benzodiazepin C-6); Elemanalízis: C₄₂H₃₂N₂O₇ (676.71); Számolt: C, 74.54; H, 4.77; N, 4.14; Talált: C, 74.71; H, 4.81; N, 4.20.

5-Fenil-3-(3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enopiranozil)-1*H*-pirazol (144)

Feniletinil-(3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enopiranozil)-ketont (**136**, 50 mg, 0.09 mmol) és hidrazin-acetátot (8 mg, 0.09 mmol) oldunk 2 ml

vízmentes piridinben, az elegyet 18 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 4:1) halványbarna szirup ot kapunk. Kitermelés: 29 mg (57 %). $R_f = 0.29$ (EtOAc-hexán = 1:2); $[\alpha]_D = -6$ (c 1.41, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 8.04-8.00 (6H, m, Ar), 7.70-7.36 (14H, m, Ar), 6.74 (1H, s, pirazol CH), 5.89-5.85 (2H, m, H-3', H-4'), 5.77 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-2'), 4.85 (1H, ddd, $J = 4.4, 4.7, <1$ Hz, H-5'), 4.79 (1H, dd, $J = 12.0, 5.8$ Hz, H-6'a), 4.74 (1H, dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, H-6'b); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 166.2, 165.8, 165.1 (CO), 149.0, 146.6, 142.1 (C-1', pirazol C-2, C-5), 133.5-125.6 (Ar), 100.6, 95.1 (C-2', pirazol C-4), 74.7, 68.0, 67.7 (C-3' – C-5'), 61.9 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (600.62); Számolt: C, 71.99; H, 4.70; N, 4.66; Talált: C, 72.10; H, 4.72; N, 4.65.

5-Fenil-3- β -D-glükopiranozil-1H-pirazol (140)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **139**-ből (235 mg, 0.33 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl_3 -MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 80 mg (80 %). $R_f = 0.21$ (CHCl_3 -MeOH = 8:2); $[\alpha]_D = +20$ (c 0.57, MeOH); ^1H NMR (D_2O , 360 MHz) δ (ppm): 7.65-7.62 (2H, m, Ar), 7.44-7.36 (3H, m, Ar), 6.68 (1H, s, pirazol CH), 4.39 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-1'), 3.87 (1H, dd, $J = 12.2, <1$ Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, $J = 12.3, 4.8$ Hz, H-6'b), 3.64, 3.58 (2H, 2 pt, $J = 9.1, 8.4$ Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.52-3.50 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR (D_2O , 90 MHz) δ (ppm): 147.8, 147.4 (pirazol C-2, C-5), 130.1, 129.3, 128.9, 125.7 (Ar), 101.8 (pirazol C-4), 80.2, 77.4, 75.1, 73.3, 69.8 (C-1' – C-5'), 61.1 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (306.31); Számolt: C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15; Talált: C, 58.80; H, 5.91; N, 9.20.

5.3. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása

5.3.1. Általános eljárás 5-glikopiranozil-tetrazolok előállítására trimetilszilil-aziddal és dibutilón-oxiddal¹³⁶

A megfelelő nitrilt (1 mmol), trimetilszilil-azidot (2 vagy 4 mmol) és dibutilón-oxidot (0.1 mmol) feloldjuk 20 ml vízmentes toluolban, majd 80 °C-on kevertetjük, a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követjük (eluens: hexán-EtOAc = 1:1). A kiindulási anyag teljes konverzióját követően a toluolt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradt anyagot metanolban oldjuk, majd ismét bepároljuk. A kapott szirupot kristályosítjuk.

5-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-tetrazol (88)

Az 5.3.1. általános eljárás szerint (2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-cianidból (**87**) (1 g, 1.65 mmol), trimetilszilil-azidból (434 μl , 3.3 mmol) és dibutilón-oxidból (41 mg, 0.16 mmol). Reakcióidő: 19 óra. A feldolgozás után kapott szirupot hexánnal eldörzsölve fehér amorf anyagot kapunk. Kitermelés: 1.02 g (95 %). A ^1H és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.⁴⁷

5-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-tetrazol (147)

Az 5.3.1. általános eljárás szerint (2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-cianidból (**145**) (1 g, 2.79 mmol), trimetilszilil-azidból (743 μl , 5.59 mmol) és dibutilón-oxidból (69 mg, 0.28 mmol). Reakcióidő: 18 óra. A feldolgozás után

kapott szirupot hexánnal eldörzsölve fehér amorf anyagot kapunk. Kitermelés: 1.04 g (93 %). Irodalmi op: 181-182 °C;¹⁸² Mért op: 179-182 °C.

5-(2,3,4-Tri-*O*-benzoil-β-D-xilopiranozil)-tetrazol (148)

Az 5.3.1. általános eljárás szerint (2,3,4-tri-*O*-benzoil-β-D-xilopiranozil)-cianidból (**146**) (2 g, 4.24 mmol), trimetilszilil-azidból (2.23 ml, 19.96 mmol) és dibutilón-oxidból (100 mg, 0.42 mmol). Reakcióidő: 18 óra. A feldolgozás után kapott szirupot metanolból kristályosítva fehér kristályos anyagot kapunk. Kitermelés: 1,98 g (91 %). Op: 176-177 °C; $[\alpha]_D = -29$ (c 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 14.73 (1H, brs, NH), 7.99-7.19 (15H, m, Ar), 6.08, 5.87 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.5, 9.4 Hz, H-2', H-3'), 5.61 (1H, ddd, *J* = 10.8, 9.7, 5.7 Hz, H-4'), 5.26 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 4.56 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz, H-5'a), 3.80 (1H, pt, *J* = 10.8, 10.8 Hz, H-5'b); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.9, 165.8, 165.5 (CO), 152.3 (tetrazol C-5), 133.7-128.3 (Ar), 72.9, 72.2, 71.1, 69.7 (C-1' – C-4'), 67.4 (C-5'); Elemanalízis: C₂₇H₂₂N₄O₇ (514.49); Számolt: C, 63.03; H, 4.31; N, 10.89; Talált: C, 62.99; H, 4.29; N, 10.90.

5.3.2. Általános eljárás 5-aril-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére savkloriddal toluolban

Perbenzoilezett glükopiranozil-tetrazolt (**88**) oldunk vízmentes toluolban (100 mg/ml), majd egy részletben hozzáadjuk a savkloridot. Az elegyet forraljuk és a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követjük (eluens: hexán-EtOAc = 1:1 vagy 2:1). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően az elegyet bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

5.3.3. Általános eljárás 5-szubsztituált-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére DCC-vel aktivált karbonsavval

A megfelelő karbonsavat (1 mmol) feloldjuk vízmentes toluolban (7 ml), hozzáadjuk a DCC-t (1 mmol), majd a **88** tetrazolt (1 mmol). A reakcióelegyet a megadott ideig forraljuk, az előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követjük (hexán-EtOAc = 1:1). A kiindulási tetrazol teljes átalakulását követően az elegyet bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával vagy kristályosítással tisztítjuk.

5-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (90c)

Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (100 mg, 0.15 mmol), benzoesavból (0.15 mmol) és DCC-ből (0.15 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Etanolból kristályosítva fehér kristályos anyag. Kitermelés: 62 mg (56 %). Op: 186-187 °C; $[\alpha]_D = -195$ (c 0.21, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.06-7.26 (25H, m, Ar), 6.11, 6.01, 5.88 (3H, 3 pt, *J* = 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.29 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.71 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, H-6'a), 4.54 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, ddd, *J* = 9.3, 5.3, 2.6 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 166.0, 165.9, 165.6, 165.1, 164.8 (CO, oxadiazol), 162.0 (oxadiazol), 133.5-123.3 (Ar), 77.1, 73.6, 71.9, 70.3, 69.0 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'); Elemanalízis: C₄₂H₃₂N₂O₁₀ (724.73); Számolt: C, 69.61; H, 4.45; N, 3.87; Talált: C, 69.52; H, 4.11; N, 3.99.

5-(4-Metilfenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (90f)

Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (500 mg, 0.77 mmol) és 4-metilbenzoil-kloridból (0.95 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Etanolból kristályosítva fehér kristályos anyag. Kitermelés: 379 mg (70 %). Op: 170-172 °C; $[\alpha]_D = -200$ (c 0.19, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05–7.80 (m, 10H, Ar), 7.57–7.29 (m, 14H, Ar), 6.10, 6.02, 5.87 (3H, 3 pt, 1H, *J* = 10.6, 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.27 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.70 (1H, dd, *J* = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 4.54 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.38 (1H, ddd, *J* = 10.6, 5.3, < 1 Hz, H-5'), 2.41 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.2, 164.9 (CO), 160.7, 142.7 (oxadiazol C-2, C-5), 133.6–120.6 (Ar), 77.0, 73.7, 71.9, 70.2, 69.1 (C-1' - C-5'), 63.0 (C-6'), 21.6 (CH₃); Elemanalízis: C₄₃H₃₄N₂O₁₀ (738.76); C, 69.91; H, 4.64; N, 3.79; Talált: C, 69.99; H, 4.57; N, 3.72.

5-(4-Metoxifenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (90g)

Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (500 mg, 0.77 mmol) és 4-metoxibenzoil-kloridból (1.54 mmol). Reakcióidő: 1 óra. Lehűlés után telített NaHCO₃ oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 1:1), szintelen szirupot kapunk. Kitermelés: 235 mg (40 %). R_f = 0.45 (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -261$ (c 0.19, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05–7.80 (m, 10H, Ar), 7.36–7.27 (m, 12H, Ar), 6.97–6.95 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, Ar), 6.12, 6.04, 5.89 (3H, 3 pt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.28 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.71 (1H, dd, *J* = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, ddd, *J* = 9.3, 5.3, 2.6 Hz, H-5'), 3.80 (3H, s, OMe); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.0, 165.8, 165.6, 165.1 (CO), 162.5, 160.4 (oxadiazol C-2, C-5), 133.5–114.3 (Ar), 77.0, 73.6, 71.8, 70.2, 69.0 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'), 55.3 (OMe); Elemanalízis: C₄₃H₃₄N₂O₁₁ (754.76); C, 68.43; H, 4.54; N, 3.71; Talált: C, 68.34; H, 4.61; N, 3.63.

5-(4-Nitrofenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (90h)

Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (850 mg, 1.31 mmol) és 4-nitrobenzoil-kloridból (1.57 mmol). Reakcióidő: 4.5 óra. A reakcióelegy bepárlását követően a nyersterméket etanolból kristályosítjuk, sárga kristályokat kapunk. Kitermelés: 635 mg (63 %). Op: 158-161 °C; $[\alpha]_D = -297$ (c 0.17, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36–7.29 (24 H, m, Ar), 6.13, 5.95, 5.89 (3H, 3 pt, *J* = 10.6, 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.29 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.70 (1H, dd, *J* = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 4.53 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.9 Hz, H-6'b), 4.41 (1H, ddd, *J* = 9.3, 3.9 < 1 Hz, H-5'); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.0, 165.6, 165.1, 165.0 (CO), 164.1, 162.0 (oxadiazol C-2, C-5), 149.7 (Ar) 133.7–128.2 (Ar), 77.2, 73.3, 71.8, 70.4, 68.9 (C-1' - C-5'), 62.8 (C-6'); Elemanalízis: C₄₂H₃₁N₃O₁₂ (769.73); C, 65.54; H, 4.06; N, 5.46; Talált: C, 65.48; H, 4.12; N, 5.52.

5-(4-Acetoxifenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (90i)

Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (500 mg, 0.15 mmol), 4-acetoxibenzoésavból (0.77 mmol) és DCC-ből (0.77 mmol). Reakcióidő: 7 óra. A

reakcióelegyet bepárlást követően oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 2:1), fehér amorf szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 247 mg (41 %). R_f = 0.27 (hexán-EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D$ = -174 (c 0.17, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09–7.81 (m, 10H, Ar), 7.56–7.23 (m, 14H, Ar), 6.10, 5.99, 5.87 (3H, 3 pt, J = 10.6, 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.26 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 4.71 (1H, dd, J = 11.9, 2.6 Hz, H-6'a), 4.53 (1H, dd, J = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.38 (1H, ddd, J = 9.3, 5.3, 2.6 Hz, H-5'), 2.33 (3H, s, OAc); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8 (C=O), 166.1, 165.7, 165.2, 165.1 (CO), 164.8, 161.0 (oxadiazol C-2, C-5), 153.4, 133.6–120.8 (Ar), 77.0, 73.5, 71.8, 70.2, 69.0 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'), 21.1 (COCH₃); Elemanalízis: C₄₄H₃₄N₂O₁₂ (782.77); C, 67.52; H, 4.38; N, 3.58; Talált: C, 67.58; H, 4.30; N, 3.64.

2-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-etinil-1,3,4-oxadiazol (90j)

Propiolsavat (220 mg, 3.14 mmol) feloldunk 2 ml vízmentes toluolban és DCC-t (320 mg, 1.57 mmol) adunk hozzá. 1-2 perc alatt fehér diciklohexil-karbamid (DCU) válik ki, ezt keveréssel vagy ultrahangos fürdőbe helyezéssel gyorsíthatjuk. A kivált DCU-t üvegszűrőn kiszűrjük, 2 ml toluollal mossuk, a szűrletet a **88** tetrazol (1 g, 1.57 mmol) toluolos (10 ml) oldatához adjuk, majd az elegyet forráshőmérsékletre melegítjük. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán-EtOAc = 7:3) etanolból kristályosítva kapjuk a fehér kristályos terméket. Termelés: 615 mg (59 %). R_f = 0.75 (hexán-EtOAc = 1:1); Op: 132–135 °C; $[\alpha]_D$ = -151 (c 0.18, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.05–7.81 (8H, m Ar), 7.57–7.25 (12H, m, Ar), 6.09 (1H, pt, J = 9.3, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.87–5.81 (2H, m, J = 9.3, 10.6 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.22 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 11.9, 2.6 Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, J = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, J = 9.3, 5.3, 2.6 Hz, H-5'), 3.57 (1H, s, etinil-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.3, 165.1, 164.6, 164.4 (CO), 162.0, 150.0 (oxadiazol C-2, C-5), 133.9–128.0 (Ar), 90.9 (C $\equiv$ CH), 75.1, 73.2, 70.4, 69.6, 68.6 (C-1' - C-5'), 66.7 (C $\equiv$ CH), 62.6 (C-6'). Elemanalízis: C₃₈H₂₈N₂O₁₀ (672.65); C, 67.85; H, 4.20; N, 4.16; Talált: C, 67.78; H, 4.15; N, 4.10.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (40f)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **90f** 1,3,4-oxadiazolból (288 mg, 0.39 mmol). Reakcióidő: 2,5 óra. A nyersterméket éterrel eldörzsölve fehér kristályos anyag. Kitermelés: 83 mg (67 %). Op: 185–188 °C; $[\alpha]_D$ = +19 (c 0.14, H₂O); ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 7.77 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 4.72 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-1'), 3.92 (1H, dd, J = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 3.86–3.55 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'b), 2.34 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, D₂O) δ (ppm): 166.8, 164.0 (oxadiazol C-2, C-5), 144.7, 130.5, 127.5, 119.9 (Ar), 81.2, 77.3, 73.2, 72.2, 69.9 (C-1' - C-5'), 61.3 (C-6'), 21.4 (CH₃); Elemanalízis: C₁₅H₁₈N₂O₆ (322.32); C, 55.90; H, 5.63; N, 8.69; Talált: C, 55.82; H, 5.55; N, 8.61.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (40g)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint a **90g** 1,3,4-oxadiazolból (220 mg, 0.29 mmol). Reakcióidő: 3 óra. A nyersterméket éterrel eldörzsölve halványsárga amorf szilárd anyag. Kitermelés: 64 mg (65 %). R_f = 0.50 (CHCl₃-MeOH = 1:1); $[\alpha]_D$ = +15 (c 0.16, H₂O); ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 7.68 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 4.71 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 3.95 (1H, dd, J = 11.9, < 1

Hz, H-6'a), 3.86-3.81 (5H, m, H-2'vagy H-3' vagy H-4', H-6'b, OMe), 3.69-3.64 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-5'), 3.57 (1H, pt, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-2'vagy H-3' vagy H-4'); ^{13}C NMR (90 MHz, D_2O) δ (ppm): 166.3, 163.8 (oxadiazol C-2, C-5), 129.4-115.1 (Ar), 81.2, 77.5, 73.2, 72.3, 69.9 (C-1' - C-5'), 61.4 (C-6'), 56.1 (OMe); Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ (338.32); C, 53.25; H, 5.36; N, 8.28; Talált: C, 53.19; H, 5.30; N, 8.35.

5-(β -D-Glükopiranozil)-2-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (40h)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint a **90h** 1,3,4-oxadiazolból (500 mg, 0.65 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl_3 -MeOH = 9:1) sárga kristályos anyag. Kitermelés: 174 mg (76 %). $R_f = 0.67$ (CHCl_3 -MeOH = 7:3); Op: 124-126 °C; $[\alpha]_D = +22$ (c 0.52, DMSO); ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.44 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar), 8.30 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar), 5.44 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 5.24 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 5.14 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 4.63-4.58 (2H, m, H-1', OH), 3.74-3.37 (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); ^{13}C NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 164.8, 163.1 (oxadiazol C-2, C-5), 149.3, 128.6, 128.1, 124.7 (Ar), 81.9, 77.2, 72.7, 71.8, 69.9 (C-1' - C-5'), 61.0 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_8$ (353.29); C, 47.60; H, 4.28; N, 11.89; Talált: C, 47.69; H, 4.34; N, 11.80.

5-(β -D-Glükopiranozil)-2-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol (40k)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint a **90i** 1,3,4-oxadiazolból (180 mg, 0.23 mmol). Reakcióidő: 4 óra. A nyerterméket éterrel eldörzsölve halványsárga amorf szilárd anyag. Kitermelés: 34 mg (45 %). $R_f = 0.27$ (CHCl_3 -MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +20$ (c 0.20, MeOH); ^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.84 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 6.97 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 3.98 (1H, dd, $J = 11.9, < 1$ Hz, H-6'a), 3.91-3.79 (3H, m, H-1' és/vagy H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5', H-6'b), 3.73-3.68 (2H, m, H-1' és/vagy H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5', H-6'b), 3.60 (1H, pt, $J = 9.2$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'); ^{13}C NMR (90 MHz, D_2O) δ (ppm): 163.7, 160.4 (oxadiazol C-2, C-5), 129.9-114.9 (Ar), 81.1, 77.3, 73.2, 72.2, 69.9 (C-1' - C-5'), 61.4 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ (324.29); C, 51.85; H, 4.97; N, 8.64; Talált: C, 51.79; H, 4.91; N, 8.71.

5-(β -D-Glükopiranozil)-2-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol (40l)

A **40h** 1,3,4-oxadiazolt (60 mg, 0.17 mmol) vízmentes EtOAc (2 ml) és MeOH (2 ml) elegyében oldjuk, Raney-Ni katalizátort adunk hozzá és 60 °C-on H_2 gázt buborékoltatunk keresztül az oldaton. Reakcióidő: 8 óra. Szűrés és bepárlás után a nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl_3 -MeOH = 4:1), sárga kristályos anyagot kapunk. Kitermelés: 28 mg (51 %). $R_f = 0.20$ (CHCl_3 -MeOH = 4:1); Op: 124-126 °C; $[\alpha]_D = +16$ (c 0.12, DMSO); ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.68 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 6.70 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 5.98 (2H, s, NH_2), 5.39 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 5.21 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 5.13 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 4.64 (1H, dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, OH), 4.47 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 3.74-2.20 (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); ^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.74 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar), 6.74 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, Ar), 4.57 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, $J = 10.6, < 1$ Hz, H-6'a), 3.79 (1H, pt, $J = 9.3, 9.3$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.70 (1H, dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, H-6'b), 3.54-3.34 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR (90 MHz,

CD₃OD) δ (ppm): 167.8, 164.3 (oxadiazol C-2, C-5), 154.1, 129.7, 115.2, 111.7 (Ar), 82.9, 79.2, 74.7, 73.4, 71.3 (C-1' - C-5'), 62.7 (C-6'); Elemanalízis: C₁₄H₁₇N₃O₆ (323.31); C, 52.01; H, 5.30; N, 13.00; Talált: C, 50.94; H, 5.22; N, 13.10.

5.4. 1-Aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítás

1-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)etin (149) és 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,2-*O*-[1'-(feniletinil)etilidén]- α -D-glükopiranoz (150)

Peracetilezett α -D-glükopiranozil-bromidot (45, 100 mg, 0.24 mmol) és bisz-feniletinil-higanyt¹⁵³ (98 mg, 0.24 mmol) oldunk vízmentes nitro-metánban és 50 °C-on kevertetjük 18 órán át. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot diklórmetánban oldjuk, és 1M kálium-bromid oldattal majd vízzel extraháljuk. A szerves fázist szárítás után bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 3:1).

1-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)etin (149)

Szintelen szirup. Kitermelés: 12 mg (11 %); R_f = 0.31 (hexán-EtOAc = 2:1); Az ¹H és ¹³C NMR adatok megegyeznek a Zelinski és Meyer módszere szerint előállított vegyületével.¹³⁹

3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*O*-[1'-(feniletinil)etilidén]- α -D-glükopiranoz (150)

Szintelen szirup. Kitermelés: 7 mg (7 %); R_f = 0.35 (hexán-EtOAc = 2:1); Az ¹H és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel.¹⁵⁴

1-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil)etin (152)

Peracetilezett α -D-galaktopiranozil-bromidot (151, 200 mg, 0.48 mmol) és bisz-feniletinil-higanyt¹⁵³ (196 mg, 0.48 mmol) oldunk vízmentes nitro-metánban és 50 °C-on kevertetjük 18 órán át. A reakcióelegyet bepároljuk, diklórmetánban oldjuk, és 1M kálium-bromid oldattal, majd vízzel extraháljuk. A szerves fázist szárítás után bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 3:1). Szintelen szirup. Kitermelés: 21 mg (10 %); R_f = 0.42 (hexán-EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D$ = +171 (c 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7.50-7.48 (2H, m, Ar), 7.37-7.33 (3H, m, Ar), 5.50 (1H, dd, J = 2.4, <1 Hz, H-4), 5.42 (1H, dd, J = 10.5, 3.3 Hz, H-3), 5.31 (1H, d, J = 5.8 Hz, H-1), 5.25 (1H, dd, J = 10.4, 5.8 Hz, H-2), 4.48 (1H, ddd, J = 6.6, 6.5, <1 Hz, H-5), 4.19-4.08 (2H, m, H-6, H-6'), 2.16, 2.11, 2.05, 2.01 (4 $\times$ 3H, 4 s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.4 (CO), 170.2 (2 $\times$ CO), 170.0 (CO), 132.0, 129.1, 128.4, 121.5 (Ar), 89.7, 81.6 (Ph-C $\equiv$ C), 69.6, 68.8, 67.8, 67.1, 66.6 (C-1' - C-5'), 61.6 (C-6'), 20.8 (CH₃); 20.7 (3 $\times$ CH₃); Elemanalízis: C₂₂H₂₄O₉ (432.42); Számolt: C, 61.11; H, 5.59; Talált: C, 61.19; H, 5.62.

5.4.1. Általános eljárás per-*O*-acilezett vagy per-*O*-benzilezett 1-aril-4- β -D-glükopiranozil-1,2,3-triazolok szintézisére aromás azidokból

Az alkint feloldjuk vízmentes diklórmetánban (0.1 mmol/ml), hozzáadjuk az aromás azidot majd a CuOCOPr(PPh₃)₂-t, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a megadott ideig. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követjük (eluens: hexán: EtOAc = 4:1 (benzil-védett származékok

esetén) vagy 1:1 (acetyl-védett származékok esetén)), miután az összes alkin átalakult a reakciót bepároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

5.4.2. Általános eljárás per-*O*-acilezett vagy per-*O*-benzilezett 1-aril-4-β-D-glükopiranozil-1,2,3-triazolok szintézisére aril-boronsavakból előállított azidokból CuSO₄-ból L-aszkorbinsavval *in situ* generált Cu(I) katalízissel

Az aromás boronsavat (1 ekvivalens) metanolban oldjuk (5 ml/mmol), hozzáadjuk a nátrium-azidot (1.2 ekvivalens) és a CuSO₄·5H₂O-t (0.1 ekvivalens), 18 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. Desztillált vizet és diklórmétánt adunk az elegyhez (mindkettőből 10 ml/mmol mennyiséget a boronsavra vonatkoztatva), majd az alkint (0.3 ekvivalens), az L-aszkorbinsavat (0.5 ekvivalens), és 50 °C-on a megadott ideig kevertetjük a reakcióelegyet. Az alkin teljes konverziója után (VRK, eluens: hexán: EtOAc = 4:1 (benzil-védett származékok esetén) vagy 1:1 (acetyl-védett származékok esetén)) az elegyet diklórmétánnal és vízzel hígítjuk, a fázisok elválasztását követően a vizes fázist kétszer diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

5.4.3. Általános eljárás per-*O*-benzilezett 1-aril-4-β-D-glükopiranozil-1,2,3-triazolok szintézisére aril-boronsavakból előállított azidokból CuOCOPr(PPh₃)₂ katalizátort alkalmazva

Az aromás boronsavat metanolban oldjuk (5 ml/mmol), hozzáadjuk a nátrium-azidot és a CuSO₄·5H₂O-t, és 18 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A metanolt lepároljuk, a visszamaradó szirupról vízmentes toluolt párolunk le. A maradékot vízmentes diklórmétánban (6 ml/mmol) oldjuk, hozzáadjuk az alkint, a CuOCOPr(PPh₃)₂-t, és szobahőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet a megadott ideig. Amennyiben nem teljes a konverzió, újabb adag katalizátort adunk. Az alkin teljes átalakulását követően az elegyet bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

1-Fenil-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (153a)

Előállítás az 5.4.1. általános eljárás szerint szerint 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-etinből (**129**, 153 mg, 0.28 mmol), fenil-azidból (33 mg, 0.28 mmol) és CuOCOPr(PPh₃)₂-ből (2 mg, 0.003 mmol). Reakcióidő: 20 perc. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 2:1 gradiens) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 145 mg (78 %). *R*_f = 0.56 (hexán-EtOAc = 2:1); Op: 160-162 °C; [α]_D = -16 (c 0.53, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7.81 (1H, s, triazol H-5), 7.66-6.99 (25H, m, Ar), 4.98, 4.93 (2 × 1H, 2 d, *J* = 11.1 Hz, PhCH₂), 4.88, 4.60 (2 × 1H, 2 d, *J* = 10.7 Hz, PhCH₂), 4.69, 4.40 (2 × 1H, 2d, *J* = 10.9 Hz, PhCH₂), 4.57, 4.52 (2 × 1H, 2d, *J* = 12.1 Hz, PhCH₂), 4.61 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 3.98, 3.86 (2H, 2 pt, *J* = 9.4, 8.8 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.79-3.70 (3H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'a, H-6'b), 3.66 (1H, ddd, *J* = 9.4, 3.5, 2.4 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 146.4 (C-4), 138.5-136.9 (Ar), 129.6-127.5 (Ar), 120.9 (triazol C-5), 120.4 (Ar), 86.9, 81.5, 79.4, 78.1, 74.0 (C-1' – C-5'), 75.5, 75.0, 74.7, 73.4 (4 × PhCH₂), 69.0 (C-6'); Elemanalízis: C₄₂H₄₁N₃O₅ (667.79); Számolt: C, 75.54; H, 6.19; N, 6.29; Talált: C, 75.40; H, 6.23; N, 6.27.

1-(1-Naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (153b)

Előállítás az 5.4.1. általános eljárás szerint szerint 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-etinből (**129**, 150 mg, 0.27 mmol), 1-azido-naftalinból (46 mg, 0.27 mmol) és CuOCOPr(PPh₃)₂-ből (2 mg, 0.003 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 4:1) barna amorf szilárd anyag. Kitermelés: 167 mg (85 %). R_f = 0.13 (EtOAc-hexán = 1:4); $[\alpha]_D$ = -2 (c 0.53, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7.92-7.89 (2H, m, Ar), 7.86 (1H, s, triazol H-5), 7.55-7.07 (25H, m, Ar), 4.99, 4.95 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, PhCH₂), 4.89, 4.61 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, PhCH₂), 4.79, 4.49 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, PhCH₂), 4.59, 4.54 (2 × 1H, 2 d, J = 12.2 Hz, PhCH₂), 4.70 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 4.16, 3.90 (2H, 2 pt, J = 9.4, 8.9 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.83-3.70 (4H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 145.2 (triazol C-4), 138.4-122.1 (Ar), 125.7 (triazol C-5), 86.4, 81.6, 79.4, 78.1, 73.8 (C-1' – C-5'), 75.5, 75.0, 74.9, 73.3 (4 × PhCH₂), 69.0 (C-6'); Elemanalízis: C₄₆H₄₃N₃O₅ (717.85); Számolt: C, 76.96; H, 6.04; N, 5.85; Talált: C, 77.00; H, 6.06; N, 5.89.

1-(2-Naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (153c)

A: Előállítás az 5.4.2. általános eljárás szerint szerint naftalin-2-boronsavból (52 mg, 0.30 mmol), CuSO₄·5H₂O-ból (8 mg, 0.03 mmol), nátrium-azidból (24 mg, 0.36 mmol), 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-etinből (**129**, 50 mg, 0.09 mmol) és L-aszkorbinsavból (27 mg, 0.15 mmol). Reakcióidő: 1.5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:7 → 1:6 gradiens). Kitermelés: 52 mg (79 %).

B: Előállítás az 5.4.3. általános eljárás szerint szerint naftalin-2-boronsavból (52 mg, 0.30 mmol), CuSO₄·5H₂O-ból (8 mg, 0.03 mmol), nátrium-azidból (24 mg, 0.36 mmol), 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-etinből (**129**, 50 mg, 0.09 mmol) és CuOCOPr(PPh₃)₂-ből (4 mg, 0.006 mmol). Reakcióidő: 30 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 7:1 → 6:1 gradiens). Kitermelés: 46 mg (71 %).

Fehér kristályos anyag. R_f = 0.23 (hexán-EtOAc = 4:1); Op: 140-141 °C; $[\alpha]_D$ = -19 (c 0.52, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.07-7.81 (5H, m, Ar), 7.92 (1H, s, triazol H-5), 7.59-7.53 (2H, m, Ar), 7.38-7.01 (20H, m, Ar), 4.99, 4.95 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, PhCH₂), 4.88, 4.61 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, PhCH₂), 4.71, 4.44 (2 × 1H, 2 d, J = 10.9 Hz, PhCH₂), 4.59, 4.53 (2 × 1H, 2 d, J = 12.2 Hz, PhCH₂), 4.65 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 3.99, 3.88 (2H, 2 pt, J = 9.4, 8.8 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.81-3.72 (3H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'a, H-6'b), 3.68 (1H, ddd, J = 9.4, 3.5, 1.3 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 146.4 (triazol C-4), 138.5-132.8 (Ar), 129.9-126.9 (Ar), 121.1 (triazol C-5), 118.9, 118.4 (Ar), 87.0, 81.4, 79.5, 78.2, 74.1 (C-1' – C-5'), 75.6, 75.1, 74.7, 73.4 (4 × PhCH₂), 69.1 (C-6'); Elemanalízis: C₄₆H₄₃N₃O₅ (717.85); Számolt: C, 76.96; H, 6.04; N, 5.85; Talált: C, 76.95; H, 6.04; N, 5.83.

1-(1-Naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (155b) és 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-il)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (155d)

A: Előállítás 1-(1-naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazolból (**153b**, 159 mg, 0.22 mmol), 16 mg 10%-os Pd(C) katalizátor alkalmazásával vízmentes etil-acetátban, H₂ atmoszférában 40 °C-on kevertetve 5 órán keresztül. A Pd(C) kiszűrését követően a szűrletet bepároljuk, a kapott szirupot 2.5 ml piridinben oldjuk, 1 ml ecetsav-anhidridet adunk hozzá, majd 3 órát 90 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 2:1). Kitermelés: **155b** (34 mg, 29 %), **155d** (3 mg, 3 %).

B: Az 5.4.1. általános eljárás szerint 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-etinből (**154**, 50 mg, 0.14 mmol), 1-azido-naftalinból (15 mg, 0.14 mmol) és CuOCOPr(PPh₃)₂-ből (0.6 mg, 0.001 mmol). Reakcióidő: 5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1 $\rightarrow$ 1:1 gradiens). Kitermelés: 67 mg (91 %).

155b: Fehér kristályos anyag. R_f = 0.30 (hexán-EtOAc = 1:1); Op: 195-197 °C; [α]_D = -29 (c 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.00 (1H, s, triazol H-5), 8.04-7.97 (2H, m, Ar), 7.60-7.55 (5H, m, Ar), 5.47-5.38 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.23 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.94 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 4.32 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, H-6'a), 4.18 (1H, dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, H-6'b), 3.95 (1H, ddd, *J* = 9.9, 4.7, 1.8 Hz, H-5'), 2.09, 2.07, 2.04, 1.99 (4 $\times$ 3H, 4 s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.6, 170.1, 169.6, 169.5 (CO), 144.1 (triazol C-4), 134.1, 133.4, 130.5, 128.2, 127.9, 127.0, 124.9, 123.6, 122.1 (Ar), 125.0 (triazol C-5), 76.3, 73.9, 73.4, 71.4, 68.4 (C-1' - C-5'), 62.1 (C-6'), 20.7 (CH₃), 20.6 (3 $\times$ CH₃); Elemanalízis: C₂₆H₂₇N₃O₉ (525.51); Számolt: C, 59.42; H, 5.18; N, 8.00; Talált: C, 59.44; H, 5.19; N, 8.04.

155d: színtelen szirup. R_f = 0.40 (hexán-EtOAc = 1:1); [α]_D = -49 (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7.75 (1H, s, H-5), 7.26-7.22 (2H, m, Ar), 7.12 (1H, m, Ar), 5.42-5.33 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.21 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.4 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.86 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 4.30 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, H-6'a), 4.16 (1H, dd, *J* = 12.5, < 1 Hz, H-6'b), 3.92 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.6, 1.9 Hz, H-5'), 2.86 (2H, pt, *J* = 5.8, 6.2 Hz, tetralin H-5''), 2.40 (2H, pt, *J* = 5.6, 6.2 Hz, tetralin H-8''), 2.08, 2.07, 2.02, 1.93 (4 $\times$ 3H, 4 $\times$ s, CH₃), 1.82-1.70 (4H, m, tetralin H-6'', H-7'');

1-(2-Naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**155c**)

A: 1-(2-Naftil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazolt (**153c**, 106 mg, 0.15 mmol) oldunk 4 ml vízmentes diklórmétánban és 4 ml ecetsav-anhidridben, majd -40 °C-ra hűtjük és trimetilszilil-triflátot (214 μ l, 1.18 mmol) adunk az elegyhez. Lassan engedjük felmelegedni, 24 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 24 órán át 50 °C-on. A kiindulási anyag teljes átalakulása után 0 °C-on 2 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd háromszor 5 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, bepároljuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 2:1). Kitermelés: 53 mg (68 %).

B: Előállítás az 5.4.2. általános eljárás szerint naftalin-2-boronsavból (80 mg, 0.47 mmol), CuSO₄·5H₂O-ból (12 mg, 0.05 mmol), nátrium-azidból (36 mg, 0.56 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-etinből (**154**, 50 mg, 0.14 mmol) és L-aszkorbinsavból (41 mg, 0.23 mmol). Reakcióidő: 1.5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-CH₂Cl₂-EtOAc = 5:4:1). Kitermelés: 59 mg (80 %).

Fehér kristályos anyag. $R_f = 0.31$ (hexán-EtOAc = 1:1); Op: 225-227 °C; $[\alpha]_D = -71$ (c 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.19 (1H, s, triazol H-5), 8.16 (1H, s, Ar), 8.01-7.85 (4H, m, Ar), 7.59-7.57 (2H, m, Ar), 5.45-5.38 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.23 (1H, pt, $J = 9.7, 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.90 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 4.33 (1H, dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, H-6'a), 4.17 (1H, dd, $J = 12.4, 1.4$ Hz, H-6'b), 3.94 (1H, ddd, $J = 9.9, 4.7, 1.6$ Hz, H-5'), 2.09, 2.08, 2.04, 1.96 (4 $\times$ 3H, 4 s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.6, 170.1, 169.6, 169.5 (CO), 144.9 (C-4), 134.1, 133.1, 132.9, 129.9, 128.2, 127.9, 127.5, 127.0, 118.8 (Ar), 120.6 (C-5), 76.3, 73.9, 73.2, 71.2, 68.4 (C-1' – C-5'), 62.1 (C-6'), 20.7 (CH₃), 20.6 (3 $\times$ CH₃); Elemanalízis: C₂₆H₂₇N₃O₉ (525.51); Számolt: C, 59.42; H, 5.18; N, 8.00; Talált: C, 59.48; H, 5.21; N, 7.98.

1-Fenil-4-(β -D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (156a)

1-Fenil-4-(2,3,4',6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazolt (**153a**, 137 mg, 0.21) oldunk 2 ml vízmentes etanol és 2 ml vízmentes etil-acetát elegyében, 13 mg 10%-os Pd(C)-et adunk hozzá és H₂ atmoszférában 72 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. A Pd(C)-t kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: CHCl₃-MeOH = 7:3). A termék szintelen szirup. Kitermelés: 58 mg (92 %). $R_f = 0.46$ (CHCl₃-MeOH = 7:3); $[\alpha]_D = +15$ (c 1.14, MeOH); ¹H NMR (D₂O, 360 MHz) δ (ppm): 8.30 (1H, s, triazol H-5), 7.50-7.48 (2H, m, Ar), 7.40-7.36 (3H, m, Ar), 4.55 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.91 (1H, dd, $J = 12.1, < 1$ Hz, H-6'a), 3.78-3.71 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'b), 3.64 (1H, pt, $J = 8.8, 8.2$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.58-3.55 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (D₂O, 90 MHz) δ (ppm): 145.6 (triazol C-4), 136.0, 129.9, 129.6, 120.8 (Ar), 123.1 (triazol C-5), 80.3, 77.4, 73.7, 73.2, 69.8 (C-1' – C-5'), 61.1 (C-6'). Elemanalízis: C₁₄H₁₇N₃O₅ (307.30); Számított: C, 54.72; H, 5.58; N, 13.67; Talált: C, 54.60; H, 5.60; N, 13.54.

1-(1-Naftil)-4-(β -D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (156b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **155b**-ből (79 mg, 0.15 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) halvány barna szirup. Kitermelés: 51 mg (94 %). $R_f = 0.37$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +7$ (c 0.42, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 8.37 (1H, s, H-5), 8.10-8.08 (1H, m, Ar), 8.02-8.00 (1H, m, Ar), 7.62-7.54 (1H, m, Ar), 4.59 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.93 (1H, dd, $J = 11.8, < 1$ Hz, H-6'a), 3.77-3.72 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'b), 3.62-3.50 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'b); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 147.6 (triazol C-4), 135.6, 134.8, 131.8, 129.8, 129.5, 129.0, 128.3, 126.2, 124.9, 123.2 (Ar), 127.5 (triazol C-5), 82.4, 79.6, 75.7, 75.1, 71.6 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'); Elemanalízis: C₁₈H₁₉N₃O₅ (357.36); Számolt: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76; Talált: C, 60.36; H, 5.30; N, 11.61.

1-(2-Naftil)-4-(β -D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (156c)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **155c**-ből (72 mg, 0.14 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 47 mg (96 %). $R_f = 0.35$ (CHCl₃-MeOH = 8:2); Op: 224-225 °C; $[\alpha]_D = +12$ (c 0.65, MeOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz) δ (ppm): 8.92 (1H, s, Ar), 8.45 (1H, s, triazol H-5), 8.17-8.01 (4H, m, Ar), 7.62 (2H, m, Ar), 4.36 (1H, d,

$J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.70 (1H, dd, $J = 11.6$, < 1 Hz, H-6'a), 3.59 (1H, dd, $J = 11.2$, < 1 Hz, H-6'b), 3.44 (1H, m, H-5'), 3.36-3.31 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.20 (1H, pt, $J = 9.0$, 8.9 Hz; H-2' vagy H-3' vagy H-4'); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 90 MHz) δ (ppm): 147.3 (triazol C-4), 134.3, 133.0, 132.4, 130.2, 128.4, 128.0, 127.7, 127.2, 122.3, 118.7, 117.8 (Ar), 81.4, 78.0, 74.3, 73.1, 70.3 (C-1' – C-5'), 61.3 (C-6'); Elemanálízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (357.36); Számolt: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76; Talált: C, 60.41; H, 5.39; N, 11.80.

5.5. 5-Aril-3-(β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

5.5.1. Általános eljárás *N*-benzil-arénkarboxamidok szintézisére

Kiizzított, CaCl_2 -os csővel ellátott háromnyakú lombikban benzilamint (1 ml, 9.16 mmol) és TEA-t (1.53 ml, 11 mmol) oldunk 5 ml megfelelő vízmentes oldószerben (a savklorid oldhatóságától függően CH_2Cl_2 vagy THF vagy toluol). Ebbe a kevertetett oldatba csepegtetjük be a savklorid (9.16 mmol) oldatát (5 ml vízmentes CH_2Cl_2 vagy THF vagy toluol) 0 °C-on. A reakcióelegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, így kevertetjük 2 órán át, majd hígítjuk és vízzel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a nyersterméket etanolból kristályosítjuk.

Az előállított vegyületek és hozamaik: *N*-benzil-benzamid¹⁸³ (**157a**, 64 %), *N*-benzil-4-metilbenzamid¹⁸⁴ (**157b**, 81 %), *N*-benzil-4-*terc*-butilbenzamid¹⁸⁵ (**157c**, 97 %), *N*-benzil-4-trifluorometilbenzamid¹⁸⁶ (**157d**, 76 %), *N*-benzil-4-nitrobenzamid¹⁸⁷ (**157e**, 77 %), *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamid¹⁸⁸ (**157g**, 98 %), *N*-benzil-(4-benziloxikarbonil)-benzamid (**157h**, 56%, mp: 127-129 °C), *N*-benzil-naftalin-2-karboxamid¹⁸⁹ (**157i**, 74 %). A vegyületek fizikai állandói és NMR spektrumai megegyeznek az irodalomban közöltekkel.

5.5.2. Általános eljárás per-*O*-acilezett 4-benzil-3-(β -D-glikopiranozil)-5-aril-1,2,4-triazolok szintézisére

Az *N*-benzil-arénkarboxamidot (**157**, 4.63 mmol, 3 ekvivalens) feloldjuk tionil-kloridban (20 ml), és 2 órát forraljuk. Miután a tionil-klorid feleslegét vákuumban eltávolítottuk, 20 ml vízmentes toluolt párolunk le a maradékról. Ezt vízmentes toluolban vagy *m*-xilolban (20 ml) oldjuk, hozzáadjuk a per-*O*-acilezett 5-(β -D-glikopiranozil)-tetrazolt (**88** vagy **147** vagy **148**, 1.54 mmol, 1 ekvivalens) és az elegyet forráshőmérsékleten kevertetjük, a reakciót vékonyréteg kromatográfián követjük (eluens: hexán-EtOAc = 1:1). A tetrazol teljes átalakulását követően az oldószert lepároljuk, és a nyersterméket oszlopkromatográfián tisztítjuk.

5.5.3. Általános eljárás benzil védőcsoportok eltávolítására

A benzilezett származékot (0.5 mmol) vízmentes metanolban oldjuk (25 ml), 10%-os Pd(C)-et (20 mg) adunk hozzá, és H_2 gázt buborékolatunk keresztül a reakcióelegyen 50 °C-on. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: CHCl_3 -MeOH = 7:3 vagy hexán-EtOAc = 1:1), miután a kiindulási anyag elfogyott a katalizátort kiszűrjük és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

4-Benzil-5-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160a)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (2.00 g, 3.08 mmol) és *N*-benzil-benzamidból (**157a**, 1.95 g, 9.25 mmol) toluolban. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) szintelen szirup. Kitermelés: 1.73 g (69 %). R_f = 0.15 (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -25$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.95-6.97 (30H, m Ar), 5.99-5.96 (2 $\times$ 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.67 (1H, pt, J = 10.6, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.53 (1H, d, J = 15.9 Hz, PhCH₂), 5.30 (1H, d, J = 15.9 Hz, PhCH₂), 5.16 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 4.49 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz, H-6'a), 4.33 (1H, dd, J = 12.2, 5.4 Hz, H-6'b), 4.19 (1H, ddd, J = 9.6, 5.4, 2.4 Hz, H-5'), ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.9, 165.7, 165.1, 164.8 (CO), 156.7, 149.8 (triazol C-3, C-5), 135.4-126.2 (Ar), 76.8, 73.8, 73.2, 70.0, 69.1 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'), 48.1 (PhCH₂). Elemanalízis: C₄₉H₃₉N₃O₉ (813.85); Számolt: C, 72.31; H, 4.83; N, 5.16; Talált: C, 72.47; H, 4.88; N, 5.03.

4-Benzil-5-(4-metilfenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160b)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (0.50 g, 0.77 mmol) és *N*-benzil-4-metilbenzamidból (**157b**, 0.52 g, 2.31 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) halványbarna amorf anyag. Kitermelés: 320 mg (49 %). R_f = 0.20 (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -4$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.97-6.98 (29H, m, Ar), 6.04, 5.98, 5.68 (3 $\times$ 1H, 3 pt, J = 9.5, 9.5 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.50 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.31 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.13 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.48 (1H, dd, J = 12.4, 2.6 Hz, H-6'a), 4.34 (1H, dd, J = 12.4, 5.4 Hz, H-6'b), 4.20 (1H, ddd, J = 9.8, 5.4, 2.6 Hz, H-5'), 2.33 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.7, 165.0, 164.6 (CO), 156.7, 149.7 (triazol C-3, C-5), 140.2, 135.4, 133.4-123.6 (Ar), 76.6, 73.8, 73.0, 69.9, 69.0 (C-1' – C-5'), 62.8 (C-6'), 47.9 (PhCH₂), 21.3 (CH₃); Elemanalízis: C₅₀H₄₁N₃O₉ (827.88); Számolt: C, 72.54; H, 4.99; N, 5.08; Talált: C, 72.65; H, 4.88; N, 5.20.

4-Benzil-5-(4-*tert*-butilfenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160c)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (700 mg, 1.08 mmol) és *N*-benzil-4-*tert*-butilbenzamidból (**157c**, 930 mg, 3.23 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) halványsárga kristályos anyag. Kitermelés: 570 mg (61 %). R_f = 0.28 (hexán-EtOAc = 1:1); Op: 231-233 °C; $[\alpha]_D = -43$ (c 0.37, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.97-7.00 (29H, m, Ar), 6.00, 5.97, 5.65 (3 $\times$ 1H, 3 pt, J = 9.6, 9.6 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.51 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.33 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.11 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.49 (1H, dd, J = 12.2, 1.9 Hz, H-6'a), 4.32 (1H, dd, J = 12.2, 5.3 Hz, H-6'b), 4.17 (1H, ddd, J = 9.6, 5.2, 1.9 Hz, H-5'), 1.29 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.9, 165.7, 165.1, 164.7 (CO), 156.7, 153.4 (triazol C-3, C-5), 149.7, 135.5, 133.5-123.7 (Ar), 76.7, 73.9, 73.1, 69.9, 69.1 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'), 48.0 (PhCH₂), 34.2 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃); Elemanalízis: C₅₃H₄₇N₃O₉ (869.95); Számolt: C, 73.17; H, 5.45; N, 4.83; Talált: C, 73.11; H, 5.36; N, 4.91.

4-Benzil-5-(4-trifluormetilfenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160d)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (600 mg, 0.93 mmol) és *N*-benzil-4-trifluormetilbenzamidból (**157d**, 780 mg, 2.78 mmol) toluolban. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 1:1 gradiens) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 720 mg (88 %). $[\alpha]_D = -26$ (c 0.54, CHCl₃); Op: 213-215 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.94-6.95 (29H, m, Ar), 6.06-5.98 (2 × 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.70 (1H, pt, *J* = 9.2, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.60 (1H, d, *J* = 16.4 Hz, PhCH₂), 5.29 (1H, d, *J* = 16.4 Hz, PhCH₂), 5.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-1'), 4.50 (1H, dd, *J* = 12.3, < 1 Hz, H-6'a), 4.34 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.23 (1H, ddd, *J* = 9.2, 4.8, < 1 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.7, 165.1, 164.8 (CO), 155.4, 150.3 (triazol C-3, C-5), 134.9-125.0 (Ar), 132.0 (²*J*_(C, F) = 34.6 Hz, C-CF₃), 123.5 (¹*J*_(C, F) = 271.3 Hz, CF₃), 76.8, 73.7, 73.2, 69.9, 68.9 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 48.2 (PhCH₂). Elemanalízis: C₅₀H₃₈F₃N₃O₉ (881.85); Számolt: C, 68.10; H, 4.34; N, 4.77; Talált: C, 68.23; H, 4.41; N, 4.63.

4-Benzil-5-(4-nitrofenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160e)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (500 mg, 0.77 mmol) és *N*-benzil-4-nitrobenzamidból (**157e**, 590 mg, 2.31 mmol) toluolban. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 250 mg (38 %). *R*_f = 0.28 (hexán-EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D = -41$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.18 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.92-7.19 (25H, m, Ar), 6.95 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, Ar), 6.05, 6.00, 5.72 (3 × 1H, 3 pt, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.66 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.31 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.26 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 4.51 (1H, dd, *J* = 12.1, < 1 Hz, H-6'a), 4.35 (1H, dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, H-6'b), 4.27 (1H, ddd, *J* = 9.5, 5.1, 2.2 Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.6, 165.1, 164.9 (CO), 154.6, 150.7 (triazol C-3, C-5), 148.6, 134.6-123.7 (Ar), 76.8, 73.6, 73.2, 70.1, 68.9 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 48.4 (PhCH₂); Elemanalízis: C₄₉H₃₈N₄O₁₁ (858.85); Számolt: C, 68.52; H, 4.46; N, 6.52. Talált: C, 68.64; H, 4.52; N, 6.43.

4-Benzil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160g)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (500 mg, 0.77 mmol) és *N*-benzil-3,4,5-trimetoxibenzamidból (**157g**, 700 g, 2.31 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 8 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:3) halványsárga szirup. Kitermelés: 450 mg (65 %). *R*_f = 0.15 (hexán-EtOAc = 3:2); $[\alpha]_D = -33$ (c 0.60, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.96-7.00 (25H, m, Ar), 6.62 (2H, s, Ar), 6.10-5.99 (2 × 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.70 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.3 Hz, H-2' or H-3' or H-4'), 5.55 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, PhCH₂), 5.31 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, PhCH₂), 5.22 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.45 (1H, dd, *J* = 10.8, < 1 Hz, H-6'a), 4.32-4.24 (2 × 1H, m, H-6'b, H-5'), 3.83 (3H, s, OMe), 3.59 (6H, s, 2 × OMe); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.7, 165.0, 164.7 (CO), 156.5, 153.2, 150.0 (triazol C-3, C-5, 3,4,5-(MeO)₃Ph C-3, C-5), 135.7-121.5, 106.1 (2) (Ar), 76.7, 73.8, 73.1, 70.0, 68.9 (C-1' – C-5'), 62.8 (C-6'), 60.8 (OMe), 55.8 (2 × OMe), 48.1 (PhCH₂);

Elemanalízis: C₅₂H₄₅N₃O₁₂ (903.93); Számolt: C, 69.09; H, 5.02; N, 4.65; Talált: C, 69.19; H, 4.96; N, 4.51.

4-Benzil-5-(4-benziloxikarbonilfenil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160h)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (300 mg, 0.46 mmol) és *N*-benzil-(4-benziloxikarbonil)-benzamidból (**157h**, 480 mg, 1.39 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 1:1 gradiens) halványbarna amorf anyag. Kitermelés: 300 mg (69 %). R_f = 0.23 (hexán-EtOAc = 1:1); [α]_D = -26 (c 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.07-6.94 (34H, m, Ar), 6.01-5.99 (2 × 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.68 (1H, pt, *J* = 9.4, 8.6 Hz, H-2' or H-3' or H-4'), 5.57 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.35 (2H, s, PhCH₂), 5.29 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.18 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-1'), 4.49 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz, H-6'a), 4.33 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, H-6'b), 4.20 (1H, ddd, *J* = 9.5, 5.3, 2.0 Hz, H-5'), ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.7, 165.5, 165.0, 164.8 (CO), 155.8, 150.3 (triazol C-3, C-5), 135.6-126.0 (Ar), 76.8, 73.7, 73.2, 70.0, 68.9 (C-1' - C-5'), 67.0 (COOCH₂Ph), 62.8 (C-6'), 48.2 (PhCH₂); Elemanalízis: C₅₇H₄₅N₃O₁₁ (947.98); Számolt: C, 72.22; H, 4.78; N, 4.43. Talált: C, 72.28; H, 4.91; N, 4.34.

4-Benzil-5-(2-naftil)-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (160j)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint a **88** tetrazolból (600 mg, 0.93 mmol) és *N*-benzil-naftalin-2-karboxamidból (**157j**, 0.73 g, 2.78 mmol) toluolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1 → 2:3 gradiens) halványsárga szilárd anyag. Kitermelés: 410 mg (52 %). R_f = 0.25 (hexán-EtOAc = 1:1); [α]_D = -33 (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.96-7.01 (32H, m, Ar), 6.08, 6.02, 5.70 (3 × 1H, 3 pt, *J* = 9.3, 9.3 Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.58 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, PhCH₂), 5.38 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, PhCH₂), 5.19 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.49 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, H-6'a), 4.35 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, H-6'b), 4.23 (1H, ddd, *J* = 9.3, 5.3, 2.6 Hz, H-5'), ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.7, 165.0, 164.7 (CO), 156.6, 149.9 (triazol C-3, C-5), 135.4-123.9 (Ar), 76.7, 73.8, 73.0, 69.9, 69.0 (C-1' - C-5'), 62.8 (C-6'), 48.2 (PhCH₂); Elemanalízis: C₅₃H₄₁N₃O₉ (863.91); Számolt: C, 73.68; H, 4.78; N, 4.86. Talált: C, 73.80; H, 4.69; N, 4.97.

4-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol (161a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160a**-ból (820 mg, 1.00 mmol). Reakcióidő: 4 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 9:1 → 4:1 gradiens) halványsárga szirup. Kitermelés: 290 mg (73 %). R_f = 0.55 (CHCl₃-MeOH = 7:3); [α]_D = -15 (c 0.60, MeOH); ¹H NMR (D₂O) δ (ppm): 7.50-6.94 (10H, m, Ar), 5.31 (2H, s, PhCH₂), 4.48 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-1'), 3.98 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.3 Hz, H-2' or H-3' or H-4'), 3.67-3.47 (4 × 1H, m, H-6'a, H-6'b, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.34 (1H, m, H-5'); ¹³C NMR (D₂O) δ (ppm): 156.9, 153.2 (triazol C-3, C-5), 135.2, 131.2, 129.3 (2), 129.1 (2), 129.0 (2), 128.3, 126.4 (2), 125.4 (Ar), 80.3, 77.2, 72.1, 71.8, 69.4 (C-1' - C-5'), 60.8 (C-6'), 47.6 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₁H₂₃N₃O₅ (397.42); Számolt: C, 63.46; H, 5.83; N, 10.57; Talált: C, 63.32; H, 5.75; N, 10.68.

4-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol (161b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160b**-ből (520 g, 0.63 mmol). Reakcióidő: 2 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 9:1 → 4:1 gradiens) színtelen szirup. Kitermelés: 250 mg (94 %). R_f = 0.35 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = -4 (c 0.50, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.34-7.23 (7H, m, Ar), 7.00 (2H, d, J = 6.6 Hz, Ar), 5.41 (1H, d, J = 16.9 Hz, PhCH₂), 5.34 (1H, d, J = 16.9 Hz, PhCH₂), 4.34 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 3.92 (1H, pt, J = 9.1, 8.9 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.75 (1H, dd, J = 12.0, < 1 Hz, H-6'a), 3.63-3.54 (2H, m, H-6'b, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.43-3.72 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'), 2.34 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 157.4, 155.0 (triazol C-3, C-5), 142.4, 136.9, 130.7 (2), 130.1 (2), 130.0 (2), 129.2, 127.5(2), 124.7 (Ar), 82.5, 79.3, 74.2, 73.6, 71.1 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 47.7 (PhCH₂), 21.5 (CH₃); Elemanalízis: C₂₂H₂₅N₃O₅ (411.45); Számolt: C, 64.22; H, 6.12; N, 10.21; Talált: C, 64.37; H, 6.19; N, 10.10.

4-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-(4-terc-butilfenil)-1,2,4-triazol (161c)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160c**-ből (490 mg, 0.56 mmol). Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 250 mg (98 %). R_f = 0.31 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = -3 (c 0.31, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.45 (2H, d, J = 8.3 Hz, Ar), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz, Ar), 7.23 (3H, m, Ar), 6.99 (2H, d, J = 6.4 Hz, Ar), 5.40 (1H, d, J = 16.8 Hz, PhCH₂), 5.33 (1H, d, J = 16.8 Hz, PhCH₂), 4.31 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 3.89 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.74 (1H, dd, J = 12.1, 2.6 Hz, H-6'a), 3.56 (1H, dd, J = 12.1, 5.3 Hz, H-6'b), 3.41-3.34 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.25 (1H, ddd, J = 9.8, < 1 Hz, H-5'), 1.27 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 157.3, 155.4, 155.1 (triazol C-3, C-5, 4-tBuPh C-4), 136.9-124.7 (Ar), 82.5, 79.3, 74.2, 73.6, 71.1 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 48.7 (PhCH₂), 35.8 (C(CH₃)₃), 31.6 (C(CH₃)₃); Elemanalízis: C₂₅H₃₁N₃O₅ (453.53); Számolt: C, 66.21; H, 6.89; N, 9.27; Talált: C, 66.27; H, 6.78; N, 9.39.

4-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-(4-trifluormetilfenil)-1,2,4-triazol (161d)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160d**-ből (500 mg, 0.57 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 160 mg (61 %). Op: 208-210 °C; [α]_D = -18 (c 0.48, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.77-7.05 (9H, m, Ar), 5.51 (1H, d, J = 16.9 Hz, PhCH₂), 5.45 (1H, d, J = 16.9 Hz, PhCH₂), 4.48 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 3.99 (1H, m, H-2' or H-3' or H-4'), 3.82 (1H, dd, J = 11.7, < 1 Hz, H-6'a), 3.65 (1H, dd, J = 11.7, < 1 Hz, H-6'b), 3.47-3.37 (3 x 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 156.0, 155.6 (triazol C-3, C-5), 136.6 (Ar), 133.4 (²J_(C, F) = 31.7 Hz, C-CF₃), 131.7-127.0 (Ar), 125.2 (¹J_(C, F) = 271.3 Hz, CF₃), 82.5, 79.3, 74.2, 73.6, 71.1 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 48.9 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₂H₂₂F₃N₃O₅ (465.42); Számolt: C, 56.77; H, 4.76; N, 9.03; Talált: C, 56.69; H, 4.71; N, 9.14.

4-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-(4-nitrofenil)-1,2,4-triazol (161e)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160e**-ből (230 mg, 0.27 mmol). Reakcióidő: 6 óra. A termék kikristályosodott a reakcióelegyből, a kiszűrését követően további tisztítás nélkül használtuk fel. Kitermelés: 110 mg (91 %), halványsárga tűs kristályok. Op: 153-155 °C; [α]_D = -20 (c 0.50, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar), 7.28 (3H, m, Ar), 7.05 (2H, d, J = 6.3 Hz, Ar), 5.54 (1H, d, J = 16.8 Hz, PhCH₂), 5.48 (1H, d, J = 16.8 Hz, PhCH₂), 4.48

(1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.98 (1H, pt, $J = 8.9, 8.9$ Hz, H-2' or H-3' or H-4'), 3.82 (1H, dd, $J = 11.9, < 1$ Hz, H-6'a), 3.65 (1H, dd, $J = 12.0, 5.4$ Hz, H-6'b), 3.50-3.43 (2 $\times$ 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.72 (1H, m, H-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ (ppm): 155.9, 155.5 (triazol C-3, C-5), 150.4, 136.5, 133.9, 131.4 (2), 130.2 (2), 129.3, 127.7 (2), 125.0 (2) (Ar), 82.6, 79.4, 74.2, 73.7, 71.2 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'), 49.0 (PhCH_2); Elemanalízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ (442.42); Számolt: C, 57.01; H, 5.01; N, 12.66; Talált: C, 56.87; H, 5.11; N, 12.54.

4-Benzil-3-(β -D-glükopiranozil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazol (161g)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160g**-ból (420 mg, 0.46 mmol). Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl_3 -MeOH = 9:1 $\rightarrow$ 4:1 gradiens) szintelen szirup. Kitermelés: 200 mg (91 %). $R_f = 0.42$ (CHCl_3 -MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -17$ (c 0.53, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.38-7.28 (3H, m, Ar), 7.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar), 6.69 (2H, s, Ar), 5.50 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, PhCH_2), 5.42 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, PhCH_2), 4.45 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 4.00 (1H, pt, $J = 8.6, 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.80 (1H, dd, $J = 12.0, < 1$ Hz, H-6'a), 3.77 (4H, m, H-6'b, 1 $\times$ OMe), 3.63 (7H, m, H-6'b, 2 $\times$ OMe), 3.50-3.43 (2 $\times$ 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.63 (1H, m, H-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ (ppm): 157.2, 155.2 (triazol C-3, C-5), 154.9 (2), 141.0, 137.4, 130.2 (2), 129.1, 127.4 (2), 122.8, 107.5 (2) (Ar), 82.5, 79.3, 74.2, 73.6, 71.1 (C-1' – C-5'), 62.8 (C-6'), 61.1 (OMe), 56.6 (2 $\times$ OMe), 48.8 (PhCH_2); Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$ (487.50); Számolt: C, 59.13; H, 6.00; N, 8.62; Talált: C, 59.22; H, 6.09; N, 8.49.

4-Benzil-3-(β -D-glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-triazol (161j)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **160j**-ből (500 mg, 0.58 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl_3 -MeOH = 9:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 220 mg (85 %). Op: 243-245 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -19$ (c 0.51, MeOH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.03-7.02 (12H, m, Ar), 5.48 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, PhCH_2), 5.42 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, PhCH_2), 4.35 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 3.86 (1H, pt, $J = 9.3, 9.3$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.62 (1H, dd, $J = 11.9, < 1$ Hz, H-6'a), 3.42 (1H, dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, H-6'b), 3.31-3.17 (3 $\times$ 1H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 154.3, 153.3 (triazol C-3, C-5), 136.1-124.6 (Ar), 81.2, 78.0, 72.3, 71.4, 69.8 (C-1' – C-5'), 61.0 (C-6'), 46.8 (PhCH_2); Elemanalízis: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ (447.48); Számolt: C, 67.10; H, 5.63; N, 9.39; Talált: C, 67.02; H, 5.74; N, 9.27.

5-Fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (114a)

A **160a** vegyületet (107 mg, 0.13 mmol) feloldjuk vízmentes EtOAc-ban (10 ml), 10%-os Pd(C)-et (11 mg) adunk hozzá, és H_2 gázt buborékoltatunk keresztül a reakcióelegyen 60 $^\circ\text{C}$ -on. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (4 óra, vékonyréteg kromatográfiával követve, EtOAc-hexán 1:1) a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel. Kitermelés: 71 mg (75 %) szintelen szirup. Op: 219-221 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +14$ (c 0.22, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 12.70 (1H, s, triazol NH), 7.93-7.11 (25H, m, Ar), 6.32, 6.15, 6.00 (3 $\times$ 1H, 3 pt, $J = 10.6, 9.2$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.38 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-1'), 4.63-4.55 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 4.42 (1H, ddd, $J = 10.6, 5.3, 2.6$ Hz, H-5'); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 166.1, 165.3, 165.1 (CO), 158.0, 157.7

(triazol C-3, C-5), 133.4-126.4 (Ar), 76.7, 74.5, 74.2, 71.3, 69.6 (C-1' – C-5'), 63.3 (C-6'). (C-6).

5-(4-Karboxifenil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (114i)

A **160h** vegyületet (560 mg, 0.59 mmol) feloldjuk vízmentes EtOAc-ban (35 ml), 10%-os Pd(C)-et (55 mg) adunk hozzá, és H₂ gázt buborékkoltatunk keresztül a reakcióelegyen 50°C-on. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (6 óra, vékonyréteg kromatográfiával követve, EtOAc-hexane 1:1) a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc). Kitermelés: 340 mg (75 %) színtelen szirup. R_f = 0.58 (AcOH-toluol = 1:3); [α]_D = -33 (c 0.48, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.02-7.12 (24H, m, Ar), 6.24 (1H, pt, J = 9.5, 9.5 Hz, H-3'), 6.08 (1H, pt, J = 9.6, 9.5 Hz, H-2'), 5.95 (1H, pt, J = 9.5, 9.5 Hz, H-4'), 5.38 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-1'), 4.66-4.58 (3H, m, H-6'a, H-6'b, H-5'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 169.2 (COOH), 167.6, 167.2, 166.7, 166.4 (CO), 134.7-127.4 (Ar), 77.7 (C-5'), 75.7 (C-3'), 74.8 (C-1'), 73.1 (C-2'), 71.1 (C-4'), 64.6 (C-6'); Elemanalízis: C₅₀H₃₉N₃O₁₁ (857.86); Számolt: C, 70.00; H, 4.58; N, 4.90; Talált: C, 70.14; H, 4.47; N, 5.02.

3-(β-D-Glükopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol (115a)

A: Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161a-ből** (200 mg, 0.50 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 130 mg (85 %).

B: Az 5.1.3 általános eljárás szerint **114a-ből** (250 mg, 0.35 mmol). Reakcióidő: 3 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 70 mg (62 %). R_f = 0.48 (CHCl₃-MeOH = 7:3); [α]_D = +31 (c 0.20, H₂O); ¹H NMR (D₂O) δ (ppm): 7.66 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 7.38-7.36 (3H, m, Ar), 4.45 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 3.87 (1H, dd, J = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 3.77-3.69 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'b), 3.64-3.54 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (D₂O) δ (ppm): 159.1, 157.8 (triazol C-3, C-5), 130.9, 129.3 (2), 126.9, 126.5 (2) (Ar), 80.2, 77.2, 74.7, 72.8, 69.5 (C-1' – C-5'), 61.0 (C-6'); Elemanalízis: C₁₄H₁₇N₃O₅ (307.30); Számolt: C, 54.72; H, 5.58; N, 13.67; Talált: C, 54.85; H, 5.45; N, 13.54.

3-(β-D-Glükopiranozil)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-triazol (115b)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161b-ből** (200 mg, 0.49 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) fehér amorf szilárd anyag. Kitermelés: 140 mg (90 %). R_f = 0.51 (CHCl₃-MeOH = 7:3); [α]_D = +6 (c 0.45, MeOH); ¹H NMR (D₂O) δ (ppm): 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 6.93 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 4.36 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.83 (1H, dd, J = 11.9, < 1 Hz, H-6'a), 3.72 (1H, dd, J = 11.9, 3.1 Hz, H-6'b), 3.66 (1H, pt, J = 9.2, 8.9 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.59-3.50 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'), 2.06 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (D₂O) δ (ppm): 159.5, 157.5 (triazol C-3, C-5), 141.9, 130.0 (2), 126.6 (2), 123.8 (Ar), 80.5, 77.6, 75.2, 73.3, 69.9 (C-1' – C-5'), 61.4 (C-6'), 21.1 (CH₃); Elemanalízis: C₁₅H₁₉N₃O₅ (321.33); Számolt: C, 56.07; H, 5.96; N, 13.08; Talált: C, 55.98; H, 5.85; N, 12.96.

5-(4-terc-Butilfenil)-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (115c)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161c**-ből (200 mg, 0.44 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) szintelen szirup. Kitermelés: 130 mg (79 %). $R_f = 0.22$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +8$ (c 0.55, DMSO); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.90 (2H, d, $J = 8.0$, Ar), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$, Ar), 4.48 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, $J = 11.5$, < 1 Hz, H-6'a), 3.77-3.73 (2H, m, H-6'b, H-2' or H-3' or H-4'), 3.59-3.51 (3H, m, H-2', és/vagy H-3', és/vagy H-4', H-5'), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 161.6, 158.1 (triazol C-3, C-5), 154.7, 127.4 (2), 126.9 (2) (Ar), 82.0, 79.1, 76.3, 74.3, 71.1 (C-1' – C-5'), 62.6 (C-6'), 35.7 (C(CH₃)₃), 31.6 (C(CH₃)₃); Elemanalízis: C₁₈H₂₅N₃O₅ (363.41); Számolt: C, 59.49; H, 6.93; N, 11.56; Talált: C, 59.60; H, 6.84; N, 11.47. MS-ESI m/z : 386.169 [M+Na]⁺

3-(β -D-Glükopiranozil)-5-(4-trifluormetilfenil)-1,2,4-triazol (115d)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161d**-ből (85 mg, 0.18 mmol). Reakcióidő: 1.5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 52 mg (77 %). $R_f = 0.20$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +13$ (c 0.52, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.09 (2H, br s, Ar), 7.66 (2H, br s, Ar), 4.40 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 3.80 (1H, dd, $J = 10.7$, < 1 Hz, H-6'a), 3.66-3.20 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'b); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 160.2, 159.1 (triazol C-3, C-5), 134.9, 132.3 (² $J_{(C,F)} = 34.6$ Hz, C-CF₃), 127.9 (2), 126.8 (2) (Ar), 125.6 (¹ $J_{(C,F)} = 271.3$ Hz, CF₃), 82.3, 79.2, 75.9, 74.6, 71.2 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'); Elemanalízis: C₁₅H₁₆F₃N₃O₅ (375.30); Számolt: C, 48.00; H, 4.30; N, 11.20; Talált: C, 48.12; H, 4.35; N, 11.07.

5-(4-Aminofenil)-3-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (115f)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161e**-ből (40 mg, 0.09 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 4:1) sárga amorf anyag. Kitermelés: 24 mg (82 %). $R_f = 0.59$ (CHCl₃-MeOH = 1:1); $[\alpha]_D = +9$ (c 1.46, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 6.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 5.51 (2H, br s, NH₂), 4.98, 4.79, 4.53 (4H, 3 br s, OH), 4.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1'), 3.70-3.64 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'a), 3.42-3.16 (4H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5', H-6'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.3, 155.0 (triazol C-3, C-5), 150.3, 127.1 (2), 114.7, 113.6 (2) (Ar), 81.4, 78.3, 75.7, 72.4, 70.2 (C-1' – C-5'), 61.3 (C-6'); Elemanalízis: C₁₄H₁₈N₄O₅ (322.32); Számolt: C, 52.17; H, 5.63; N, 17.38; Talált: C, 52.21; H, 5.55; N, 17.26; MS-ESI m/z : 345.118 [M+Na]⁺.

3-(β -D-Glükopiranozil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2,4-triazol (115g)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161g**-ből (180 mg, 0.37 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl₃-MeOH = 9:1) szintelen szirup. Kitermelés: 140 mg (92 %). $R_f = 0.37$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +5$ (c 0.44, MeOH); ¹H NMR (D₂O) δ (ppm): 6.64 (2H, s, Ar), 4.57 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.05 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz, H-6'a), 3.92 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz, H-6'b), 3.88-3.72 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'), 3.65-3.64 (9H, m, 3 $\times$ OMe); ¹³C NMR (D₂O) δ (ppm): 159.8, 157.4 (triazol C-3, C-5), 152.6 (2), 138.3, 122.7, 103.2 (2) (Ar), 80.5, 77.5, 75.0, 73.4, 70.0 (C-1' – C-5'), 61.5 (C-6'), 61.2 (OMe), 56.1 (2 $\times$ OMe); Elemanalízis: C₁₇H₂₃N₃O₈ (397.38); Számolt: C, 51.38; H, 5.83; N, 10.57; Talált: C, 51.25; H, 5.94; N, 10.64.

3-(β -D-Glükopiranozil)-5-(4-karboxifenil)-1,2,4-triazol (115i)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **114i**-ből (240 mg, 0.32 mmol). Reakcióidő: 5 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl_3 -MeOH = 1:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 100 mg (86 %). $R_f = 0.55$ (toluol-AcOH-MeOH = 1:1:1); $[\alpha]_D = +6$ (c 0.54, MeOH); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.10-8.04 (4H, m, Ar), 4.33 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.74-3.65 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-6'a), 3.47 (1H, ddd, $J = 8.9, 5.3, < 1$ Hz, H-5'), 3.37-3.25 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-6'b), 3.20 (1H, pt, $J = 9.0, 8.9$ Hz, H-2' or H-3' or H-4'); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 168.7 (COOH), 158.4, 157.8 (triazol C-3, C-5), 134.1, 133.1, 129.9 (2), 125.7 (2) (Ar), 81.6, 78.1, 74.5, 72.6, 70.2 (C-1' – C-5'), 61.3 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$ (351.31); Számolt: C, 51.28; H, 4.88; N, 11.96; Talált: C, 51.15; H, 4.96; N, 11.89.

3-(β -D-Glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-triazol (115j)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **161j**-ből (102 mg, 0.23 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens CHCl_3 -MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 57 mg (70 %). $R_f = 0.68$ (CHCl_3 -MeOH = 7:3); $[\alpha]_D = +24$ (c 0.21, DMSO); ^1H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 8.50 (1H, s, Ar), 8.08-8.06 (1H, m, Ar), 7.96-7.87 (3H, m, Ar), 7.53-7.51 (2H, m, Ar), 4.47 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1'), 3.88 (1H, dd, $J = 11.9, < 1$ Hz, H-6'a), 3.74-3.63 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'b), 3.54-3.47 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 158.4, 158.2 (triazol C-3, C-5), 133.4, 133.0, 128.7, 128.6, 127.9, 127.4, 127.0 (2), 125.3, 123.7 (Ar), 81.6, 78.2, 74.6, 72.7, 70.2 (C-1' – C-5'), 61.4 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (357.36); Számolt: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76; Talált: C, 60.63; H, 5.48; N, 11.69.

4-Benzil-5-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,2,4-triazol (162a)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint **147**-ből (480 mg, 1.20 mmol) és *N*-benzil-benzamidból (**157a**, 760 g, 3.59 mmol) toluolban. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán-aceton = 3:2) barna szilárd amorf anyag. Kitermelés: 440 mg (65 %). $R_f = 0.38$ (hexán-aceton = 1:1); $[\alpha]_D = -13$ (c 0.60, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.47-6.97 (10H, m Ar), 5.69 (1H, pt, $J = 10.1, 10.1$ Hz, H-2'), 5.49 (2H, m, PhCH_2 , H-4'), 5.32 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, PhCH_2), 5.14 (1H, dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, H-3'), 4.78 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-1'), 3.96 (1H, ddd, $J = 6.9, 5.7, < 1$ Hz, H-5'), 3.88 (1H, dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, H-6'a), 3.80 (1H, dd, $J = 11.3, 6.9$ Hz, H-6'b), 2.11, 2.01, 1.99, 1.98 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.1, 170.0, 169.8, 169.5 (CO), 156.8, 149.9 (triazol C-3, C-5), 135.7-126.0 (Ar), 74.7, 73.4, 71.4, 67.4, 66.3 (C-1' – C-5'), 61.4 (C-6'), 48.0 (PhCH_2), 20.6 ($1 \times \text{CH}_3$), 20.5 ($3 \times \text{CH}_3$); Elemanalízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$ (565.57); Számolt: C, 61.59; H, 5.52; N, 7.43; Talált: C, 61.73; H, 5.58; N, 7.45.

4-Benzil-5-fenil-3-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (163a)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint **148**-ből (700 mg, 1.36 mmol) és *N*-benzilbenzamidból (**157a**, 860 mg, 4.08 mmol) toluolban. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán-EtOAc = 1:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 650 mg (68 %). Op: 230-231 °C; $[\alpha]_D = -33$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR

(CDCl₃) δ (ppm): 7.96-7.05 (25H, m, Ar), 6.02, 5.92 (2 $\times$ 1H, 2 pt, J = 9.5, 9.4 Hz, H-2', H-3'), 5.49 (1H, d, J = 16.3 Hz, PhCH₂), 5.41 (1H, ddd, J = 9.8, 9.4, 5.3 Hz, H-4'), 5.33 (1H, d, J = 16.3 Hz, PhCH₂), 4.94 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.46 (1H, dd, J = 11.1, 5.3 Hz, H-5'a), 3.60 (1H, pt, J = 10.8, 10.7 Hz, H-5'b); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.7, 165.4, 164.6 (CO), 156.4, 150.2 (triazol C-3, C-5), 135.3-126.3 (Ar), 73.3, 73.3, 69.8, 69.7 (C-1' – C-4'), 67.2 (C-5'), 48.0 (PhCH₂). Elemanalízis: C₄₁H₃₃N₃O₇ (679.72); Számolt: C, 72.45; H, 4.89; N, 6.18; Talált: C, 72.56; H, 4.94; N, 6.12.

4-Benzil-5-(4-*terc*-butilfenil)-3-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (163c)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint **148**-ból (1.00 g, 1.94 mmol) és *N*-benzil-4-*terc*-butilbenzamidból (**157c**, 1.56 g, 5.83 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán-EtOAc = 3:2) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 600 mg (42 %). Op: 234-236 °C; $[\alpha]_D$ = -18 (c 0.52, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.96-7.07 (24H, m, Ar), 6.00, 5.90 (2 $\times$ 1H, 2 pt, J = 9.4 Hz, H-2', H-3'), 5.47 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.41-5.33 (2H, m, H-4', PhCH₂), 4.89 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.44 (1H, dd, J = 11.2, 5.1 Hz, H-5'a), 3.57 (1H, pt, J = 10.7, 10.7 Hz, H-5'b), 1.30 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 165.4, 164.5 (CO), 156.5, 153.4 (triazol C-3, C-5), 150.0, 135.5-123.7 (Ar), 73.4, 73.2, 69.8, 69.7 (C-1' – C-4'), 67.2 (C-5'), 48.0 (PhCH₂), 34.8 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃); Elemanalízis: C₄₅H₄₁N₃O₇ (735.82); Számolt: C, 73.45; H, 5.62; N, 5.71; Talált: C, 73.50; H, 5.59; N, 5.67.

4-Benzil-5-(4-nitrofenil)-3-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (163e)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint **148**-ból (500 mg, 0.97 mmol) és *N*-benzil-4-nitrobenzamidból (**157e**, 747 mg, 2.92 mmol) toluolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán-EtOAc = 3:2 $\rightarrow$ 2:3 gradiens) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 367 mg (52 %). Op: 210-211 °C; $[\alpha]_D$ = -68 (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.21-7.01 (24H, m, Ar), 6.02, 5.96 (2 $\times$ 1H, m, H-2', H-3'), 5.63 (1H, d, J = 16.6 Hz, PhCH₂), 5.44 (1H, ddd, J = 10.4, 9.8, 5.7 Hz, H-4'), 5.35 (1H, d, J = 16.5 Hz, PhCH₂), 5.05 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.78 (1H, dd, J = 11.3, 5.5 Hz, H-5'a), 3.66 (1H, pt, J = 10.8, 10.8 Hz, H-5'b); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.7, 165.4, 164.8 (CO), 154.5, 151.1 (triazol C-3, C-5), 148.6 (NO₂-C₆H₄), 134.7-123.8 (Ar), 73.5, 73.2, 70.0, 69.7 (C-1' – C-4'), 67.4 (C-5'), 48.4 (PhCH₂); Elemanalízis: C₄₁H₃₂N₄O₉ (724.71); Számolt: C, 67.95; H, 4.45; N, 7.73; Talált: C, 67.93; H, 4.44; N, 7.69.

4-Benzil-5-(2-naftil)-3-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (163j)

Az 5.5.2. általános eljárás szerint **148**-ból (1.00 g, 1.94 mmol) és *N*-benzil-naftalin-2-karboxamidból (**157j**, 1.52 g, 5.82 mmol) *m*-xilolban. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 730 mg (52 %). Op: 226-227 °C; $[\alpha]_D$ = -39 (c 0.47, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.97-7.08 (27H, m, Ar), 6.04, 5.95 (2 $\times$ 1H, 2 $\times$ pt, J = 9.5, 9.4 Hz, H-2', H-3'), 5.55 (1H, d, J = 16.4 Hz, PhCH₂), 5.45-5.38 (2H, m, H-4', PhCH₂), 5.00 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.47 (1H, dd, J = 11.2, 5.3 Hz, H-5'a), 3.62 (1H, pt, J = 10.7, 10.7 Hz, H-5'b); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.7, 165.4, 164.7

(CO), 156.5, 150.3 (triazol C-3, C-5), 135.3-123.8 (Ar), 73.3, 73.2, 69.9, 69.7 (C-1' – C-4'), 67.2 (C-5'), 48.2 (PhCH₂); Elemanalízis: C₄₅H₃₅N₃O₇ (729.78); Számolt: C, 74.06; H, 4.83; N, 5.76; Talált: C, 74.11; H, 4.85; N, 5.72.

4-Benzil-5-fenil-3-(β-D-galaktopiranozil)-1,2,4-triazol (164a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **162a**-ból (443 mg, 0.78 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 243 mg (78 %). R_f = 0.33 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = -1 (c 0.62, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.49-7.44 (5H, m, Ar), 7.25-7.24 (3H, m, Ar), 7.00 (2H, d, J = 6.2 Hz, Ar), 5.52 (1H, d, J = 16.6 Hz, PhCH₂), 5.42 (1H, d, J = 16.6 Hz, PhCH₂), 4.42 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.33 (1H, pt, J = 9.4, 9.4 Hz, H-2'), 3.94 (1H, brs, H-3' vagy H-4' vagy H-5' vagy H-6'a vagy H-6'b), 3.66-3.57 (4H, m H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'a és/vagy H-6'b); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 157.4, 155.0 (triazol C-3, C-5), 136.9, 131.7, 130.1 (2), 130.0 (2), 129.9, 128.9, 127.8, 127.7 (2), (Ar), 81.2, 76.0, 75.0, 70.5, 70.4 (C-1' – C-5'), 62.6 (C-6'), 48.8 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₁H₂₃N₃O₅ (397.42); Számolt: C, 63.46; H, 5.83; N, 10.57; Talált: C, 63.40; H, 5.78; N, 10.60.

4-Benzil-5-fenil-3-(β-D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (165a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **163a**-ból (440 mg, 0.63 mmol). Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 210 mg (91 %). R_f = 0.46 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = -15 (c 0.50, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.49-7.41 (5H, m, Ar), 7.23-7.22 (3H, m, Ar), 6.94 (2H, d, J = 6.3 Hz, Ar), 5.38 (1H, d, J = 19.2 Hz, PhCH₂), 5.32 (1H, d, J = 18.2 Hz, PhCH₂), 4.31 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.86, 3.26 (2 × 1H, 2 pt, J = 9.1, 8.7 Hz, H-2', H-3'), 3.73 (1H, dd, J = 10.7, 5.8 Hz, H-5'a), 3.43 (1H, ddd, J = 5.8, < 1 Hz, H-4'), 3.16 (1H, pt, J = 10.7, 10.6 Hz, H-5'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 154.8, 153.5 (triazol C-3, C-5), 136.2, 130.2, 129.0 (2), 128.8 (2), 128.7 (2), 127.9, 127.3, 126.5 (Ar), 78.1, 73.3, 71.8, 69.5 (C-1' – C-4'), 70.2 (C-5'), 47.0 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.40); Számolt: C, 65.38; H, 5.76; N, 11.44; Talált: C, 65.38; H, 5.78; N, 11.45.

4-Benzil-5-(4-terc-butilfenil)-3-(β-D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (165c)

A **163c** 1,2,4-triazolt (530 mg, 0.63 mmol) oldjuk vízmentes MeOH-ban (4 ml), 1M NaOH/MeOH-t (3 ml) adunk az oldathoz és 1 órán át forraljuk. A NaOH feleslegét ecetsavval semlegesítjük. Bepárlás után a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1), fehér szilárd amorf anyagot kapunk. Kitermelés: 190 mg (63 %). R_f = 0.56 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = -15 (c 0.50, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.42 (4H, m, Ar), 7.26-7.24 (3H, m, Ar), 6.96 (2H, d, J = 6.5 Hz, Ar), 5.37 (1H, d, J = 18.1 Hz, PhCH₂), 5.32 (1H, d, J = 17.8 Hz, PhCH₂), 4.23 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.83, 3.21 (2 × 1H, 2 pt, J = 9.1, 8.7 Hz, H-2', H-3'), 3.72 (1H, dd, J = 10.6, 4.7 Hz, H-5'a), 3.40 (1H, ddd, J = 9.4, 4.9, < 1 Hz, H-4'), 3.12 (1H, pt, J = 10.7, 10.6 Hz, H-5'b), 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 154.6, 153.3 (triazol C-3, C-5), 152.8, 136.2, 128.8 (2), 128.4 (2), 127.8, 126.3 (2), 125.8 (2), 124.4 (Ar), 78.0, 73.3, 71.7, 69.4 (C-1' – C-4'), 70.1 (C-5'), 46.8 (PhCH₂), 34.7 (C(CH₃)₃), 31.0 (C(CH₃)₃); Elemanalízis: C₂₄H₂₉N₃O₄ (423.50); Számolt: C, 68.06; H, 6.90; N, 9.92; Talált: 68.19; H, 6.92; N, 9.91.

4-Benzil-5-(4-nitrofenil)-3-(β-D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (165e)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **163e**-ből (284 mg, 0.39 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) szintelen szirup. Kitermelés: 109 mg (68 %). $R_f = 0.50$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -3$ (c 1.23, MeOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.78 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.18-7.16 (3H, m, Ar), 6.92 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, Ar), 5.45 (2H, m, PhCH₂), 4.40 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.88, 3.30 (2 × 1H, 2 pt, $J = 9.3, 8.8$ Hz, H-2', H-3'), 3.76 (1H, dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, H-5'a), 3.44 (1H, ddd, $J = 14.6, 9.7, 5.2$ Hz, H-4'), 3.21 (1H, pt, $J = 10.8, 10.7$ Hz, H-5'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 154.5, 153.3 (triazol C-3, C-5), 148.4 (NO₂-C₆H₄), 135.7, 133.5, 130.1 (2), 128.9 (2), 128.1, 126.8 (2), 124.2 (2) (Ar), 78.1, 73.4, 71.9, 69.6 (C-1' – C-4'), 70.3 (C-5'), 47.4 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₀H₂₀N₄O₆ (412.40); Számolt: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.59; Talált: C, 58.31; H, 4.94; N, 13.49.

4-Benzil-5-(2-naftil)-3-(β-D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (165j)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **163j**-ből (340 mg, 0.47 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 150 mg (76 %). $R_f = 0.40$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -14$ (c 0.50, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.04-6.97 (12H, m Ar), 5.49 (1H, d, $J = 18.3$ Hz, PhCH₂), 5.44 (1H, d, $J = 18.3$ Hz, PhCH₂), 4.39 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 3.91, 3.29 (2 × 1H, 2 pt, $J = 9.1, 8.8$ Hz, H-2', H-3'), 3.78 (1H, dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, H-5'a), 3.45 (1H, ddd, $J = 9.6, 9.0, 5.1$ Hz, H-4'), 3.13 (1H, pt, $J = 10.8, 10.8$ Hz, H-5'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 154.7, 153.8 (triazol C-3, C-5), 136.3-124.7 (Ar), 78.1, 73.4, 71.8, 69.5 (C-1' – C-4'), 70.2 (C-5'), 47.2 (PhCH₂); Elemanalízis: C₂₄H₂₃N₃O₄ (417.46); Számolt: C, 69.05; H, 5.55; N, 10.07; Talált: C, 68.99; H, 5.49; N, 10.12.

5-Fenil-3-(β-D-galaktopiranozil)-1,2,4-triazol (166a)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **164a**-ból (195 mg, 0.49 mmol). Reakcióidő: 5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 4:1) szintelen szirup. Kitermelés: 122 mg (81 %). $R_f = 0.17$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = +35$ (c 0.39, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.97-7.96 (2H, m, Ar), 7.47-7.45 (3H, m, Ar), 4.44 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 4.07 (1H, pt, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-2'), 3.98 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-4'), 3.83 (1H, dd, $J = 12.4, 8.6$ Hz, H-5' vagy H-6'a vagy H-6'b), 3.75-3.74 (2H, m, H-5' és/vagy H-6'a és/vagy H-6'b), 3.67 (1H, dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, H-3'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 131.1, 129.9 (2), 127.4, (Ar), 81.1, 76.7, 75.9, 71.6, 71.0 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'); Elemanalízis: C₁₄H₁₇N₃O₅ (307.30); Számolt: C, 54.72; H, 5.58; N, 13.67; Talált: C, 54.83; H, 5.54; N, 13.54.

5-Fenil-3-(β-D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (167a)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **165a**-ból (200 mg, 0.54 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 140 mg (91 %). $R_f = 0.30$ (CHCl₃-MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -24$ (c 0.48, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 7.90 (2H, brs, Ar), 7.40 (3H, m, Ar), 4.37 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 4.00 (1H, dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, H-5'a), 3.80 (1H, brs, H-5'b), 3.68 (1H, ddd, $J = 10.1, 9.0, 5.3$ Hz, H-4'), 3.49, 3.36 (2 × 1H, 2 pt, $J = 10.8, 9.0$ Hz, H-2', H-3'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 163.0, 156.9 (triazol C-3, C-5), 131.1, 129.9, 127.5 (Ar), 79.5, 77.2, 74.2, 71.1 (C-1' – C-4'), 71.5 (C-5').

Elemanalízis: $C_{13}H_{15}N_3O_4$ (277.28); Számolt: C, 56.31; H, 5.45; N, 15.15; Talált: C, 56.43; H, 5.49; N, 15.07.

5-(4-*terc*-Butilfenil)-3-(β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (167c)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **165c**-ből (180 mg, 0.43 mmol. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: $CHCl_3$ -MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 110 mg (77 %). R_f = 0.43 ($CHCl_3$ -MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -24$ (c 0.49, MeOH); 1H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.88 (2H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 4.38 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.01 (1H, dd, J = 11.1, 5.3 Hz, H-5'a), 3.83 (1H, pt, J = 8.6, 8.3 Hz, H-5'b), 3.68 (1H, ddd, J = 10.0, 9.2, 5.3 Hz, H-4'), 3.50, 3.37 (2 $\times$ 1H, 2 pt, J = 11.0, 9.0 Hz, H-2', H-3'), 1.29 (9H, s, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ (ppm): 162.1, 158.4 (triazol C-3, C-5), 154.6, 127.4 (2), 126.9 (2) (Ar), 79.5, 77.3, 74.2, 71.1 (C-1' – C-4'), 71.5 (C-5'), 35.6 ($C(CH_3)_3$), 31.6 ($C(CH_3)_3$); Elemanalízis: $C_{17}H_{23}N_3O_4$ (333.38); Számolt: C, 61.25; H, 6.95; N, 12.60; Talált: C, 61.20; H, 6.96; N, 12.54.

5-(4-Aminofenil)-3-(β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (167f)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **165e**-ből (99 mg, 0.24 mmol. Reakcióidő: 48 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: $CHCl_3$ -MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 55 mg (79 %). R_f = 0.14 ($CHCl_3$ -MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -64$ (c 0.25, MeOH); 1H NMR (DMSO-*d*6) δ (ppm): 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 6.62 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 4.12 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 3.77 (1H, dd, J = 10.7, 5.0 Hz, H-5'a), 3.46-3.40 (2H, m, H-4', H-5'b), 3.25-3.14 (2H, m, H-2', H-3'); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ (ppm): 161.0, 155.8 (triazol C-3, C-5), 150.4 ($H_2N-C_6H_4$), 127.4 (2), 115.2, 113.8 (2) (Ar), 78.2, 76.1, 72.4, 69.8 (C-1' – C-4'), 70.2 (C-5'); Elemanalízis: $C_{13}H_{16}N_4O_4$ (292.29); Számolt: C, 53.42; H, 5.52; N, 19.17; Talált: C, 53.50; H, 5.55; N, 19.15.

5-(2-Naftil)-3-(β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (167j)

Az 5.5.3. általános eljárás szerint **165j**-ből (140 mg, 0.33 mmol. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: $CHCl_3$ -MeOH = 9:1) fehér szilárd amorf anyag. Kitermelés: 100 mg (90 %). R_f = 0.44 ($CHCl_3$ -MeOH = 4:1); $[\alpha]_D = -22$ (c 0.47, MeOH); 1H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 8.36 (1H, s Ar), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.78-7.69 (3H, m, Ar), 7.38-7.35 (2H, m, Ar), 4.40 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.00 (1H, dd, J = 11.0, 5.3 Hz, H-5'a), 3.84 (1H, pt, J = 8.9, 8.7 Hz, H-5'b), 3.71 (1H, ddd, J = 9.9, 9.5, 5.3 Hz, H-4'), 3.51, 3.37 (1H, pt, J = 10.8, 8.9 Hz, H-2', H-3'); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ (ppm): 160.7, 159.0 (triazol C-3, C-5), 138.8, 135.3, 134.4, 129.7, 129.5, 128.7, 128.1, 127.7, 127.2, 124.5 (Ar), 79.5, 77.2, 74.3, 71.1 (C-1' – C-4'), 71.5 (C-5'); Elemanalízis: $C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327.33); Számolt: C, 62.38; H, 5.23; N, 12.84; Talált: C, 62.40; H, 5.19; N, 12.80.

5.6. 2-(β -D-Glükopiranozil)-5-(1-szubsztituált-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

5.6.1. Általános eljárás 1,4-diszubsztituált-1H-1,2,3-triazolok szintézisére aromás azidokból

A megfelelő alkint oldjuk diklórmetánban (7 ml/mmol), ekvimoláris mennyiségű azidot, desztillált vizet (a diklórmetánnal azonos térfogatot), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ -ot (5 mol

%), L-aszkorbinsavat (15 mol %) adunk és az elegyet 50 °C-on kevertetjük a megadott ideig, a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: hexán:EtOAc = 1:1). A kiindulási anyagok teljes átalakulását követően a reakcióelegyet vízzel és diklórmetánnal hígítjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kétszer diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

5-(1-Fenil-1,2,3-triazol-4-il)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (168a)

A: Az 5.6.1. általános eljárás szerint **90j**-ből (150 mg, 0.22 mmol) és fenil-azidból. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 7:3), majd etanolból kristályosítva fehér kristályos anyag. Kitermelés: 128 mg (73 %).

B: Az 5.4.2. általános eljárás szerint fenil-azidból (fenil-boronsavból *in situ* előállítva (27 mg, 0.22 mmol)) és **90j**-ből. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 7:3), majd etanolból kristályosítva fehér kristályos anyag. Kitermelés: 40 mg (68 %).

$R_f = 0.58$ (hexán-EtOAc = 1:1); Op: 137-140 °C; $[\alpha]_D = -194$ (c 0.16, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.65 (1H, s, triazol-H), 8.04-7.77 (10H, m, Ar), 7.58-7.28 (15H, m, Ar), 6.14, 6.02, 5.89 (3 × 1H, 3 pt, $J = 10.5, 9.3$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.33 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.69 (1H, dd, $J = 11.9, < 1$ Hz H-6'a), 4.56 (1H, dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, H-6'b), 4.42 (1H, brs, H-5'), ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.1, 164.9 (CO), 161.3, 159.2 (oxadiazol), 136.1 (triazol C-4), 134.0-122.9 (Ar), 120.8 (triazol C-5), 77.1, 73.5, 71.8, 70.5, 69.00 (C-1' – C-5'), 63.1 (C-6'); Elemanalízis: C₄₄H₃₅N₅O₁₀ (791.76); Számolt: C, 66.7; H, 4.20; N, 8.85; Talált: C, 66.82; H, 4.15; N, 8.91.

5-[1-(1-Naftil)-1,2,3-triazol-4-il]-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (168b)

Az 5.6.1. általános eljárás szerint **90j**-ből (150 mg, 0.22 mmol) és 1-azidonaftalinból. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1) halványbarna szirup. Kitermelés: 149 mg (82 %). $R_f = 0.29$ (hexán-EtOAc 6:4); $[\alpha]_D = -174$ (c 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.57 (1H, s, triazol-H), 8.09-7.85 (10H, m, Ar), 7.63-7.26 (17H, Ar), 6.14, 6.03, 5.88 (3 × 1H, 3 pt, $J = 10.6, 9.3$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.33 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.70 (1H, dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, H-6'b), 4.42 (1H, ddd, $J = 9.3, 5.3, 2.6$ Hz, H-5'); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.1, 164.9 (CO), 161.3, 159.3 (oxadiazol), 134.1 (triazol C-4), 133.5-121.8 (Ar, triazol C-5), 77.1, 73.5, 71.8, 70.6, 69.0 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'); Elemanalízis: C₄₈H₃₇N₅O₁₀ (843.86); Számolt: C, 68.32; H, 4.42; N, 8.30; Talált: C, 68.43; H, 4.31; N, 8.39.

5-[1-(2-Naftil)-1,2,3-triazol-4-il]-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (168c)

Az 5.4.2. általános eljárás szerint 2-azidonaftalinból (2-naftilboronsavból *in situ* előállítva (70 mg, 1.07 mmol)) és **90j**-ből. Reakcióidő: 1.5 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1), majd etanolból kristályosítva halványzöld szilárd anyag. Kitermelés: 288 mg (77 %). $R_f = 0.60$ (hexán-EtOAc 1:1); $[\alpha]_D = -238$ (c 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ

(ppm): 8.76 (1H, s, triazol-H), 8.24-7.82 (12H, m, Ar), 7.62-7.26 (15H, m, Ar), 6.13, 6.02, 5.88 (3 × 1H, 3 pt, $J = 9.3$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 5.31 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.69 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz, H-6'a), 4.56 (1H, dd, $J = 11.9$, 3.9 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, brs, H-5'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.1, 164.9 (CO), 161.3, 159.2 (oxadiazol) 134.1-118.7 (Ar), 77.2, 73.6, 71.9, 70.6, 69.0 (C-1' – C-5'), 63.1 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{10}$ (843.86); Számolt: C, 68.32; H, 4.42; N, 8.30; Talált: C, 68.36; H, 4.39; N, 8.35.

5-[1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (168d)

Az 5.6.1. általános eljárás szerint 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-azidból (**170**, 166 mg, 0.44 mmol) és **90j**-ből. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 417 mg (91 %). $R_f = 0.45$ (hexán-EtOAc = 2:3); Op: 224-225 °C; $[\alpha]_D = -207$ (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 8.77 (1H, s, triazol-H), 7.27-8.03 (20H, Ar), 6.13 (1H, pt, $J = 10.6$, 9.3 Hz), 6.01 (2H, m), 5.87 (1H, pt, $J = 9.3$, 10.6 Hz), 5.55 (2H, m), 5.36 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 13.2$, 5.3 Hz), 4.43 (1H, ddd), 4.30 (1H, dd, $J = 13.2$, 5.30 Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz), 4.10 (1H, ddd), 2.09 (3H, s, CH_3) 2.05 (6H, 2 × CH_3), 1.89 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 170.4, 169.8, 169.3, 168.7, 166.0, 165.6, 165.0, 164.8 CO, 161.3, 158.9 (oxadiazol), 133.9-128.2 (Ar, triazol C-4), 123.9 (triazol C-5), 85.9, 76.9, 75.1, 73.5, 72.4, 71.6, 70.4, 70.3, 68.9, 67.4 (C-1' – C-5', C-1'' – C-5''), 63.0, 61.3 (C-6', C-6''), 20.5, 20.4, 20.3, 20.0 (CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{52}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{19}$ (1045.95); Számolt: C, 59.71; H, 4.53; N, 6.70; Talált: C, 59.73; H, 4.53; N, 6.77.

5-(1-Fenil-1,2,3-triazol-4-il)-2-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (169a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **168a**-ból (249 mg, 0.31 mmol). Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl_3 -MeOH = 9:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 100 mg (85 %). $R_f = 0.39$ (CHCl_3 -MeOH = 4:1); Op: 219-221 °C; $[\alpha]_D = +28$ (c 0.22, DMSO); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm): 9.78 (1H, s, triazol-H), 8.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.66 (2H, pt, $J = 7.9$, 6.6 Hz, Ar), 7.57 (1H, pt, $J = 6.6$, 7.9 Hz, Ar), 5.45 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 5.22 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 5.14 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 4.66 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 4.61 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-1'), 3.73-3.18 (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 90 MHz) δ (ppm): 163.7, 158.1 (oxadiazol), 135.9 (triazol C-4), 120.5 (triazol C-5), 133.4-124.5 (Ar), 81.8, 77.2, 72.6, 71.8, 69.8 (C-1' – C-6'), 60.9 (C-6'); Elemanalízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$ (375.12); Számolt: C, 51.20; H, 4.57; N, 18.66; Talált: C, 51.15; H, 4.53; N, 18.59.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-[1-(1-naftil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (169b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **168b**-ből (350 mg, 0.42 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl_3 -MeOH = 9:1) halványsárga szilárd anyag. Kitermelés: 161 mg (91 %). $R_f = 0.35$ (CHCl_3 -MeOH = 8:2); $[\alpha]_D = +19$ (c 0.17, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 360 MHz) δ (ppm): 9.12 (1H, s, triazol-H), 8.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 8.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.71-7.55 (5H, m, Ar), 4.72 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-1'), 3.94-3.85 (2H, m, H-6'a, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.66-3.48 (4H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5', H-6'b); ^{13}C NMR

(CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 165.6, 160.2 (oxadiazol), 135.6-123.1 (Ar), 82.5, 79.1, 74.5, 73.4, 71.3 (C1' – C-5'), 62.7 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₁₉N₅O₆ (425.13); Számolt: C, 56.47; H, 4.50; N, 16.46; Talált: C, 56.42; H, 4.48; N, 16.42.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-[1-(2-naftil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (169c)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **168c**-ből (220 mg, 0.26 mmol). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 9:1) halványzöld szilárd anyag. Kitermelés: 88 mg (79 %). R_f = 0.32 (CHCl₃-MeOH = 4:1); [α]_D = +8 (c 0.14, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz) δ (ppm): 9.90 (1H, s, triazol-H), 8.68 (1H, s, Ar), 8.22 (2H, m, Ar) 8.09 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.66 (2H, m, Ar), 5.51 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, OH), 5.29 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, OH), 5.20 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, OH), 4.70 (1H, t, *J* = 5.3 Hz, OH), 4.65 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-1'), 3.79-3.66 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 3.54-3.26 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz) δ (ppm): 163.8, 158.1 (oxadiazol), 133.5-118.6 (Ar), 81.8, 77.3, 72.6, 71.8, 69.9 (C-1' – C-5'), 60.9 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₁₉N₅O₆ (425.13); Számolt: C, 56.47; H, 4.50; N, 16.46; Talált: C, 56.43; H, 4.50; N, 16.47.

2-(β -D-Glükopiranozil)-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (169d)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **168d**-ből (240 mg, 0.23 mmol). Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: CHCl₃-MeOH = 3:2) színtelen szirup. Kitermelés: 98 mg (93 %). R_f = 0.31 (CHCl₃-MeOH = 2:3); [α]_D = +24 (c 0.20, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 9.04 (1H, s, triazol-H), 5.78 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 4.70 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1''), 4.01-3.47 (12H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''a, H-6''b); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm): 165.5, 160.2 (oxadiazol), 134.3 (triazol C-4), 126.9 (triazol C-5), 89.8, 81.2, 78.7, 78.2, 74.4, 74.1, 73.4, 71.2, 70.7 (C-1' – C-5', C-1''-C-5''), 62.7, 62.3 (C-6', C-6''); Elemanalízis: C₁₆H₂₃N₅O₁₁ (461.14); Számolt: C, 41.56; H, 5.02; N, 15.18; Talált: C, 41.64; H, 5.01; N, 15.18.

5.7. 2-Aril-5-[1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolok előállítása

2-Fenil-5-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (171a)

Az 5.6.1. általános eljárás szerint **170**-ből (300 mg, 0.80 mmol) és 2-etinil-5-fenil-1,3,4-oxadiazolból. Reakcióidő: 28 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 1:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 360 mg (87 %). R_f = 0.24 (hexán-EtOAc = 1:1); [α]_D = -139 (c 0.17, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.68 (1H, s, triazol-H), 8.19 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, Ar), 7.58-7.52 (3H, m, Ar), 6.03 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-1'), 5.52-5.50 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.32 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.5 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.35 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, H-6'a), 4.21 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.3 Hz, H-6'b) 4.10 (1H, ddd, *J* = 9.7, 4.9, 1.3 Hz, H-5'), 2.11, 2.10, 2.05, 1.92 (4 $\times$ 3H, 4 s, 4 $\times$ CH₃) ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.4, 169.8, 169.3, 168.9 (CO), 164.8, 157.6 (oxadiazol), 134.6, 132.0, 129.1, 127.2, 123.3, 123.2 (Ar), 86.0, 75.4, 72.3, 70.5, 67.5 (C-1' - C-5'), 61.4 (C-6'), 20.6, 20.5, 20.4, 20.0 (CH₃); Elemanalízis:

C₂₄H₂₅N₅O₁₀ (543.16); Számolt: C, 53.04; H, 4.64; N, 12.89; Talált: C, 53.00; H, 4.61; N, 12.81.

2-(1-Naftil)-5-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (171b)

Az 5.6.1. általános eljárás szerint **170**-ból (300 mg, 0.80 mmol) és 2-etinil-5-(1-naftil)-1,3,4-oxadiazolból. Reakcióidő: 16 óra. Etanolból kristályosítva fehér kristályos anyag. Kitermelés: 365 mg (77 %). *R_f* = 0.38 (hexán-EtOAc 1:1); Op: 181-182 °C; [α]_D = -140 (c 0.21, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 9.29 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar), 8.76 (1H, s, triazol-CH), 8.31 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar), 8.02 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.91 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.70 (1H, pt, *J* = 7.8, 7.5 Hz Ar), 7.58 (2H, m, Ar), 6.10 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 5.59-5.50 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.35 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.4 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.37 (1H, dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, H-6'a), 4.22 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.6 Hz, H-6'b), 4.14 (1H, ddd, *J* = 9.9, 4.9, 1.6 Hz, H-5'), 2.11, 2.10, 2.06, 1.94 (4 × 3H, 4 s, 4 × CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.4, 169.8, 169.2, 168.8 (CO), 164.6, 157.1 (oxadiazol), 134.6-119.7 (Ar), 85.9, 75.2, 72.2, 70.5, 67.5 (C-1' - C-5'), 61.3 (C-6'), 20.6, 20.5, 20.4, 20.0 (CH₃); Elemanalízis: C₂₈H₂₇N₅O₁₀ (593.18); Számolt: C, 56.66; H, 4.59; N, 11.80; Talált: C, 56.58; H, 4.53; N, 11.77.

2-(2-Naftil)-5-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (171c)

Az 5.6.1. általános eljárás szerint **170**-ból (300 mg, 0.80 mmol) és 2-etinil-5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazolból. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens: hexán-EtOAc = 2:1) fehér kristályos anyag. Kitermelés: 355 mg (74 %). *R_f* = 0.38 (hexán-EtOAc 2:3); Op: 210-214 °C; [α]_D = -134 (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.75 (1H, s, Ar), 8.68 (1H, s, Ar), 8.23 (1H, d, *J* = 1.6, 8.6 Hz, Ar), 7.96 (2H, m, Ar), 7.90 (1H, m, Ar), 7.58 (2H, m, Ar), 6.06 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 5.53 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.35 (1H, pt, *J* = 9.3 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 4.37 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.3 Hz, H-6'a), 4.22 (1H, dd, *J* = 13.2, 1.9 Hz, H-6'b), 4.12 (1H, ddd, *J* = 9.3, 5.3, 1.9 Hz, H-5'), 2.11, 2.10, 2.05, 1.93 (4 × 3H, 4 s, 4 × CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 170.4, 169.8, 169.3, 168.9 (CO), 164.9, 157.6 (oxadiazol), 137.7-120.4 (Ar), 86.0, 75.4, 72.3, 70.5, 67.5 (C-1' - C-5'), 61.4 (C-6'), 20.6, 20.5, 20.4, 20.1 (CH₃); Elemanalízis: C₂₈H₂₇N₅O₁₀ (593.18); Számolt: C, 56.66; H, 4.59; N, 11.80; Talált: C, 56.61; H, 4.50; N, 11.74.

2-Fenil-5-[(1-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (172a)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **171a**-ból (146 mg, 0.27 mmol). Reakcióidő: 17 óra. A termék a reakcióelegyből szűréssel izolálható, fehér, amorf, szilárd anyag. Kitermelés: 100 mg (99 %). *R_f* = 0.60 (CHCl₃-MeOH = 7:3); [α]_D = -23 (c 0.19, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz) δ (ppm): 9.32 (1H, s, triazol-CH), 8.09 (m, 2H, Ar), 7.64 (m, 3H, Ar), 5.69 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-1'), 3.87, 3.30 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.3, 7.9 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.6, < 1 Hz, H-6'a), 3.48 (3H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5', H-6'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz) δ (ppm): 163.7, 157.9 (oxadiazol), 132.6, 132.6, 132.1, 129.4, 126.6, 132.1 (Ar), 88.11, 80.12, 76.83, 72.27, 69.50 (C-1' - C-5'), 60.73 (C-6');

Elemanalízis: C₁₆H₁₇N₅O₆ (375.12); Számolt: C, 51.20; H, 4.57; N, 18.66; Talált: C, 51.25; H, 4.55; N, 18.68.

2-(1-Naftil)-5-[(1-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (172b)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **171b**-ből (202 mg, 0.34 mmol). Reakcióidő: 4 óra. A termék a reakcióelegyből szűréssel izolálható, fehér, amorf, szilárd anyag. Kitermelés: 142 mg (98 %). $R_f = 0.50$ (CHCl₃-MeOH = 7:3); $[\alpha]_D = -8$ (c 0.18, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz) δ (ppm): 9.42 (1H, s, triazol-CH), 9.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar), 8.33 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar), 8.24 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 8.11 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.80-7.67 (3H, m, Ar), 5.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1'), 3.91, 3.32 (2 × 1H, 2 pt, $J = 9.1$, 8.9 Hz H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.75 (1H, dd, $J = 10.7$, < 1 Hz, H-6'a), 3.57-3.44 (3H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5', H-6'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz) δ (ppm): 163.6, 157.5 (oxadiazol), 133.4, 132.8, 132.7, 129.1, 128.9, 128.8, 128.3, 126.9, 126.0, 125.4, 119.4 (Ar), 87.9, 80.1, 76.6, 72.2, 69.4 (C-1' - C-5'), 60.7 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₁₉N₅O₆ (425.13); Számolt: C, 56.47; H, 4.50; N, 16.46; Talált: C, 56.46; H, 4.54; N, 16.52.

2-(2-Naftil)-5-[(1-β-D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol (172c)

Az 5.1.3. általános eljárás szerint **172c**-ből (182 mg, 0.31 mmol). Reakcióidő: 2 óra. A termék a reakcióelegyből szűréssel izolálható, fehér, amorf, szilárd anyag. Kitermelés: 128 mg (98 %). $R_f = 0.60$ (CHCl₃-MeOH = 7:3), $[\alpha]_D = -11$ (c 0.20, DMSO); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 360 MHz) δ (ppm): 9.43 (1H, s, triazol-H), 8.76 (1H, s, Ar), 8.23 (3H, m, Ar), 8.10 (1H, m, Ar), 7.11 (2H, m, Ar), 5.78 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 3.93, 3.35 (2 × 1H, 2 pt, $J = 9.3$, 9.3 Hz, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.79 (1H, dd, $J = 11.9$, < 1 Hz), 3.60-3.47 (3H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5', H-6'b); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz) δ (ppm): 163.9, 157.9 (oxadiazol), 134.2, 132.7, 132.4, 129.3, 128.9, 128.3, 127.9, 127.4, 127.1, 125.9, 122.8, 120.4 (Ar), 87.9, 80.1, 76.6, 72.2, 69.4 (C-1' - C-5'), 60.7 (C-6'); Elemanalízis: C₂₀H₁₉N₅O₆ (425.13); Számolt: C, 56.47; H, 4.50; N, 16.46; Talált: C, 56.50; H, 4.54; N, 16.53.

5.8. Etil-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát szintézise és átalakítási lehetőségeinek vizsgálata

Etil-3-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-3-oxopropanoát (173)

Cinkpor (392 mg, 6 mmol) szuszpenziójához 5 ml vízmentes THF-ben argon atmoszféra alatt forráshőmérsékleten néhány csepp brómecetsav-etilésztert adunk, 15-20 percig forraljuk, amíg a cink felülete zöldes színű nem lesz. Egy részletben hozzáadjuk a **87** nitril (605 mg, 1 mmol) oldatát (2 ml vízmentes THF-ben), majd 1.5 óra alatt kis részletekben becsepegtetjük a brómecetsav-etilésztert (433 μl, 4 mmol), közben a reakciót forrásban tartjuk. A brómecetsav-etilészter hozzáadását követően még 15 percig forraljuk a reakciót, majd 0 °C-ra hűtjük és 4 ml 10%-os HCl-at csepegtetünk be, 15 percig kevertetjük. Az elegyhez EtOAc-ot adunk, vízzel, majd telített NaHCO₃ oldattal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1 → 3:1 gradiens), fehér, amorf, szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 190 mg (27 %). $R_f = 0.45$ (EtOAc-hexán = 1:2); $[\alpha]_D = +31$ (c 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 8.06-7.82 (8H, m, Ar), 7.58-7.24 (12H, m, Ar), 5.96, 5.73, 5.72 (3 × 1H, 3 pt, $J = 9.7$, 9.4 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.69 (1H, dd, $J = 12.4$, 2.4 Hz, H-6), 4.50 (1H, dd, J

= 12.3, 4.9 Hz, H-6'), 4.37 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-1), 4.22 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.9, 2.4$ Hz, H-5), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 3.80, 3.65 (2H, 2d, $J = 16.2$ Hz, CH_2), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 197.8 (CO, keton), 166.5, 165.9, 165.7, 165.1, 165.0 (CO, észter), 133.5-128.3 (Ar), 80.9, 76.3, 73.6, 69.1, 68.9 (C-1 – C-5), 62.7, 61.3 (C-6, OCH_2CH_3), 45.1 (CH_2), 13.9 (OCH_2CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{O}_{12}$ (694.68); Számolt: C, 67.43; H, 4.93; Talált: C, 67.43; H, 4.94.

1-Fenil-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-on (174)

A **173** β -ketoésztert (238 mg, 0.34 mmol), feloldjuk 5 ml jégecetben, hozzáadjuk a fenilhidrazint (34 μl , 0.34 mmol) és forráshőmérsékletre melegítjük az elegyet. A reakciót vékonyréteg kromatográfiásan követjük (hexán-EtOAc = 2:1). A kiindulási anyag teljes konverzióját (15 perc) követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a kiváló terméket kiszűrjük. Kitermelés: 159 mg (63 %). Fehér kristályos anyag. $R_f = 0.23$ (hexán-EtOAc = 2:1); Op: 245-247 °C; $[\alpha]_D = -6$ (c 0.22, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 8.05-7.84 (8H, m, Ar), 7.59-7.20 (17H, m, Ar), 6.06, 5.75, 5.59 (3 $\times$ 1H, 3 pt, $J = 9.8, 9.6$ Hz, H-2', H-3', H-4'), 4.69 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, H-6'a), 4.66 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1'), 4.48 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.26 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.1, 2.5$ Hz, H-5'), 3.80, 3.59 (2H, 2d, $J = 23.7$ Hz, pirazonon CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 170.2 (pirazonon C-5); 166.0, 165.7, 165.6, 165.1 (CO); 154.5 (pirazonon C-3); 137.5-118.9 (Ar); 76.8, 76.5, 73.3, 70.5, 69.1 (C-1' – C-5'); 62.8 (C-6'); 45.1 (pirazonon C-4); Elemanalízis: $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (738.74); Számolt: C, 69.91; H, 4.64; N, 3.79; Talált: C, 70.03; H, 4.67; N, 3.80.

Metil-(3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enopiranozil)-keton (175)

A **173** β -ketoésztert (50 mg, 0.07 mmol) feloldjuk 2 ml jégecetben és 5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet bepárlást követően oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: hexán-EtOAc = 4:1). A termék szintelen szirup. Kitermelés: 25 mg (69 %). $R_f = 0.56$ (hexán-EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D = -49$ (c 0.75, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 7.97-7.90 (6H, m, Ar), 7.51-7.31 (9H, m, Ar), 6.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-2), 5.79 (1H, pt, $J = 4.5, 4.0$ Hz, H-3), 5.73 (1H, pt, $J = 6.0, 5.5$ Hz, H-4), 4.76 (1H, ddd, $J = 5.8, 5.8, 4.2$ Hz, H-5), 4.70 (1H, dd, $J = 11.9, 6.2$ Hz, H-6), 4.61 (1H, dd, $J = 11.9, 3.9$ Hz, H-6'), 2.26 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 193.6 (CO, keton), 165.9, 165.5, 164.9 (CO, észter), 150.8 (C-1), 133.6-128.4 (Ar), 103.7 (C-2), 74.7, 67.3, 67.2 (C-3 – C-5), 61.4 (C-6), 25.9 (CH_3); Elemanalízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (500.50); Számolt: C, 69.59; H, 4.83; Talált: C, 69.70; H, 4.87.

6. Összefoglalás

A *diabetes mellitus* napjaink egyik központi egészségügyi problémája, 2012-es statisztikák szerint a világon 371 millió beteget tartanak nyilván, becslések szerint azonban az esetek körülbelül fele nem diagnosztizált. A *diabetes* a fiatal korosztály körében is megjelent, ami súlyos egészségügyi és gazdasági problémákat vetít előre. Mivel a betegség gyógyítása nem lehetséges, a kezelések célja a vér glükóz-koncentrációjának megfelelő szinten tartása. A kettes típusú cukorbetegség, tehát a betegek több, mint 90 %-a esetén ez komplex terápiát igényel, mely magában foglalja a számos mellékhatást okozó, továbbá a betegek 30-40 %-ánál hatástalannak bizonyuló hipoglikémiás szerek alkalmazását is. Megfigyelték, hogy a kettes típusú betegségben szenvedőknél megnő a máj glükóztermelése, ezért új terápiás lehetőségként felmerült a máj glükóztermeléséért felelős enzim, a glikogén foszforiláz (GP) szelektív gátlása.

Az *N*-acil- β -D-glükopiranozilaminok (**19**) és *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) a GP hatékony inhibitorai, az új gátlószerek tervezésének vezérszerkezetei. Munkám során e vegyületek NHCO egységeit helyettesítettem azol típusú bioizoszter heterociklusokkal, a vegyületek tervezésénél figyelembe véve a már ismert és hatékony inhibitorok szerkezet-hatás összefüggéseit.

Pirrol (**119**) arilezésével, illetve vinil-arének (**121**) és tozilmetil-izocianid reakciójában 2- és 3-arilpirrolokat (**120**, **122**) állítottunk elő. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-triklóracetimidáttal (**123**) elvégeztük a **119**, **120** és **122** pirrolok glükozilezését, így kaptuk rendre a 2-glükozil-pirrolt (**47**), az 5-aril-2-glükozil-pirrolokat (**125**) és a 3-aril-2-glükozil-pirrolokat (**127**). Az acetyl csoportokat Zemplén-féle eljárás szerint eltávolítva kaptuk a **124**, **126** és **128** nem védett származékokat.

Módosított irodalmi eljárással 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-etinből (**129**) és *N*-tozil-2-jódanilinből Pd katalizált keresztkapcsolást követő gyűrűzárással jutottunk a **131** védett indol származékhoz. A tozil majd a benzil csoportok hasításával kaptuk a 2- β -D-glükopiranozil-indol (**133**) célvegyületet.

Vizsgáltuk etinil-glikozil-kezonok szintézisének lehetőségeit per-*O*-acilezett C-(β -D-glikopiranozil)hangyasav-kloridokból (**134**, **137**). Az etinil-kezonok szintézisére általánosan alkalmazott bázikus reakciókörülmények között β -eliminációval képződő glikálokat kaptunk (**136**, **138**). Ón-acetilid reagens és Pd(PPh₃)₄ katalizátor alkalmazásával bázismentes körülmények között sikeresen izoláltuk a várt feniletinil-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-ketont (**135**). A **135** és **136** vegyületeket dinukleofilekkel reagáltatva C-glikozil heterociklusokat állítottunk elő. Hidrazinnal a **139** és **144** pirazolokat, hidroxilaminnal a **141** izoxazolt, *o*-fenilén-diaminnal a **143** benzodiazepin származékot kaptuk. A **139** és **141** vegyületek benzoil védőcsoportjait az enzimkinetikai vizsgálatok céljából eltávolítottuk.

Új reakciókörülmények között, trimetilszilil-azid és dibutilón-oxid reagensekkel valósítottuk meg az anhidro-aldononitrilekből (**87**, **145**, **146**) történő tetrazol szintézist. Az alkalmazott eljárás könnyen kivitelezhető, léptéke növelhető, és a termékek (**88**, **147**, **148**) kristályosítással izolálhatóak kiváló hozammal.

A **88** tetrazolt magas hőmérsékleten savkloridokkal vagy diciklohexil-karbodiimiddel aktivált karbonsavakkal acilezve jutottunk a **90c-i** aril-, illetve a **90j** etinil-1,3,4-oxadiazolokhoz. A **90** aril-1,3,4-oxadiazolok benzoil védőcsoportjait Zemplén-körülmények között eltávolítottuk. A **40h** 4-nitrofenil származékot redukálva jutottunk a **40l** 4-aminofenil-1,2,3-oxadiazolhoz.

Az 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok (**156**) szintézisét boronsavból előállított aromás azidból *one pot* módszer szerint, vagy izolált aromás azidokból valósítottuk meg per-*O*-benzilezett vagy per-*O*-acetilezett β -D-glükopiranozil-etinnel (**129** vagy **154**) történő réz(I) katalizált 1,3-dipoláros cikloaddícióval. Katalizátorként CuOCOPr(PPh₃)₂ komplexet vagy réz(II)-szulfátból L-aszkorbinsav jelenlétében *in situ* képződő Cu(I)-et alkalmaztunk. A **156a** fenil-1,2,3-triazolt a **153a** per-*O*-benzilezett származékból, a **156b,c** naftil-1,2,3-triazolokat a **155b,c** per-*O*-acetilezett származékokon keresztül szintetizáltuk, mivel a benzil védőcsoport eltávolítására alkalmazott redukzív körülmények között a naftil szubsztituens részleges telítődését is tapasztaltuk.

A **88** tetrazol és *N*-benzil-arénkarboxamidokból (**157**) képzett imidoil-kloridok reakcióiban 5-aril-4-benzil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-

1,2,4-triazolokat (**160**) állítottunk elő. A benzoil és benzil védőcsoportokat eltávolítva kaptuk az 5-aril-3-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolokat (**115**). Vizsgálatainkat kiterjesztettük galaktóz és xilóz származékok szintézisére is, azonos körülmények között előállítottuk az 5-fenil-3-(β -D-galaktopiranozil)-1,2,4-triazolt (**166a**) és több 5-aril-3-(β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazolt (**167**).

Elvégeztük az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**21**) mindkét amid egységének heterociklussal (1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-triazol) történő helyettesítését. A **90j** etinil-oxadiazolt réz(I) katalizált reakcióban aromás azidokkal és peracetilezett β -D-glükopiranozil-aziddal (**170**) reagáltva kaptuk a **168** 2-(β -D-glükopiranozil)-5-(1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolokat. A **170** peracetilezett β -D-glükopiranozil-azidból 2-aril-5-etinil-1,3,4-oxadiazolokkal történő cikloaddícióval [1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-1,3,4-oxadiazolokat (**171**) állítottunk elő. A vegyületek észter védőcsoportjait eltávolítva jutottunk a **169**, **172** vegyületekhez.

A **87** cianidból előállítottunk etil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-3-oxopropanoátot (**173**), melyből fenilhidrazinnal pirazolont (**174**) kaptunk. A **174** benzoil védőcsoportjainak megkísérelt eltávolítása során a vegyület bomlását tapasztaltuk.

Vizsgáltuk az új vegyületek glikogén foszforiláz gátló hatását. A **126** és **128** pirrolok, a **140** pirazol, a **142** izoxazol, a **40** 1,3,4-oxadiazolok, a **156** 1,2,3-triazolok, a **167** xilozil-1,2,4-triazolok, a **169** és **172** 2-(1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazolok gyakorlatilag nem gátolták az enzimet. A **115** glükozil-1,2,4-triazolok kiváló inhibítornak bizonyultak, a **115j** 2-naftil ($K_i = 0,41 \mu\text{M}$) és a **115f** 4-aminofenil ($K_i = 0,67 \mu\text{M}$) származékok nanomólos gátlási állandóval rendelkeznek.

7. Summary

Diabetes mellitus has become a major health problem affecting more and more people both in developed and developing countries. According to 2012 statistics, there are 371 million registered patients worldwide, but taking into consideration the estimated amount of undiagnosed cases, the actual number could be twice as many. Nowadays diabetes frequently occurs in younger age groups as well, which foreshadows severe health issues and economic problems in the future. As there is no cure for this disease, the primary goal of the treatment is to keep the blood sugar concentration at a desirable level. Over 90% of the patients suffer from *type 2 diabetes mellitus* (T2DM). In their case, sustaining the blood glucose level requires a complex therapy. Among other things, it includes hypoglycaemic medication, which – in addition to causing side effects – appears to be ineffective for roughly 30-40% of the patients. As an elevated hepatic glucose output has been observed in people afflicted with T2DM, selective inhibition of glycogen phosphorylase has emerged as a new possible treatment.

N-Acyl- β -D-glucopyranosylamines (**19**) and *N*-acyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl ureas (**21**) are efficient inhibitors of GP and serve as lead structures for new inhibitors. The aim of our work has been the replacement of NHCO moieties of these inhibitors with azole type heterocyclic bioisosters. The structure-activity relationships of known and efficient inhibitors had been taken into consideration and our compounds were designed accordingly.

Arylation of pyrrole (**119**), and reaction of vinyl-arenes (**121**) with tosylmethyl-isocyanide yielded 2- and 3-arylpyrroles (**120**, **122**). Glucosylation of **119**, **120** and **122** with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-trichloroacetimidate (**123**) provided 2-glucosyl-pyrrole (**47**), 5-aryl-2-glucosyl-pyrroles (**125**) and 3-aryl-2-glucosyl-pyrroles (**127**), respectively. Cleavage of the *O*-acetyl groups according to the Zemplén-procedure afforded unprotected derivatives **124**, **126** and **128**.

Applying a modified literature procedure, a Pd catalysed cross coupling of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl-ethyne (**129**) and *N*-tosyl-2-iodoaniline

followed by a ring closure gave the protected indole derivative **131**. Removal of the tosyl and benzyl groups resulted in 2- β -D-glucopyranosyl-indole **133**.

Synthesis of ethynyl-glycosyl-ketones from per-*O*-acylated C-(β -D-glucopyranosyl)formyl chloride (**134**, **137**) was investigated. Under the widely used basic conditions the formation of glycals **136**, **138** was observed. Use of a stannyl-acetylide reagent and Pd(PPh₃)₄ as catalyst under base free conditions provided phenylethynyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-ketone (**135**). Transformations of **135** and **136** with binucleophiles gave C-glycosyl heterocycles. Reaction with hydrazine, hydroxylamine and *o*-phenylene-diamine resulted in pyrazoles **139** and **144**, isoxazole **141** and benzodiazepine **143**, respectively. For the enzymatic measurements the *O*-benzoyl protecting groups of **139** and **141** were removed.

For the formation of tetrazoles from anhydro-aldononitriles new reaction conditions were applied. Cyanides **87**, **145** and **146** were converted to tetrazoles with azidotrimethylsilane and dibutyltin oxide. The method is scalable and the products (**88**, **147**, **148**) can be isolated by crystallization.

Acylation of tetrazole **88** with acid chlorides or with carboxylic acids activated by dicyclohexyl-carbodiimide provided **90c-i** aryl-, and **90j** ethynyl-1,3,4-oxadiazoles. The *O*-benzoyl protecting groups of aryl-1,3,4-oxadiazoles **90** were removed. Reduction of 4-nitrophenyl derivative **40h** resulted in 4-aminophenyl-1,2,3-oxadiazole **40l**.

Synthesis of 1-aryl-4- β -D-glucopyranosyl-1,2,3-triazoles (**156**) were carried out in a Cu(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of aromatic azides and per-*O*-benzylated or per-*O*-acetylated β -D-glucopyranosyl-ethyne (**129** or **154**). Azides were prepared and isolated previously or generated from boronic acids and used in the cycloaddition without isolation. The copper(I) catalyst was generated *in situ* from CuSO₄ in the presence of L-ascorbic acid or added to the reaction as a CuOCOPr(PPh₃)₂ complex. Phenyl-1,2,3-triazole (**156a**) was prepared from per-*O*-benzylated derivative **153a**, naphthyl-1,2,3-triazoles **156b,c** were made from per-*O*-acetylated derivatives **155b,c**, since the reductive cleavage of benzyl protecting groups resulted in a partial saturation of the naphthyl moieties.

N-benzyl-arenecarboxamides (**157**) were treated with thionyl chloride to yield the corresponding imidoyl chlorides whose reaction with tetrazole **88** resulted in the formation of 4-benzyl-5-aryl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-triazoles (**160**). 5-Aryl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-triazoles (**115**) were obtained by removal of the benzoyl and benzyl protecting groups of **160**. Applying the same reaction conditions, 5-phenyl-(3- β -D-galactopyranosyl)-1,2,4-triazole (**166a**) and several 5-aryl-3-(β -D-xylopyranosyl)-1,2,4-triazoles (**167**) were prepared.

Replacement of both NHCO moieties in *N*-acyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl ureas (**21**) with heterocycles (1,3,4-oxadiazole, 1,2,3-triazole) was accomplished. Copper(I) catalyzed reaction of ethynyl-oxadiazole **44j** with aromatic azides and per-*O*-acylated β -D-glucopyranosyl-azide (**170**) yielded 2-(β -D-glucopyranosyl)-5-(1,2,3-triazole-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles **168**. Cycloaddition of per-*O*-acylated β -D-glucopyranosyl-azide **170** with 2-aryl-5-ethynyl-1,3,4-oxadiazoles resulted in the formation [1-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazole-4-yl]-1,3,4-oxadiazoles (**171**). Removal of the ester protecting groups by the Zemplén procedure gave **169** and **172**, respectively.

Ethyl-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-3-oxopropanoate (**173**) was prepared from cyanide **87**. Treatment of **173** with phenylhydrazine yielded pyrazolone **174** which decomposed during the benzoyl deprotection.

The synthesised derivatives were evaluated as glycogen phosphorylase inhibitors. Pyrroles **126** and **128**, pyrazole **140**, isoxazole **142**, 1,3,4-oxadiazoles **40**, 1,2,3-triazoles **156**, xylosyl-1,2,4-triazoles **167**, 2-(1,2,3-triazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles **169** and **172** were inactive against the enzyme. 3-Aryl-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,4-triazoles **115** proved to be excellent inhibitors, the 2-naphthyl **115j** ($K_i = 0.41 \mu\text{M}$) and 4-aminophenyl **115f** ($K_i = 0.67 \mu\text{M}$) derivatives inhibited GP in the nanomolar range.

8. Irodalomjegyzék

1. IDF. International Diabetes Federation - Facts and Figures (<http://www.idf.org>).
2. Whiting, D. R.; Guariguata, L.; Weil, C.; Shaw, J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2011**, 94, 311-321.
3. Zimmet, P.; Alberti, K. G. M. M.; Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* **2001**, 414, 782-861.
4. Cheng, A. Y. Y.; Fantus, I. G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Can. Med. Assoc. J.* **2005**, 172, 213-226.
5. Krentz, A. J.; Bailey, C. J. Oral antidiabetic agents - Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **2005**, 65, 385-411.
6. Morral, N. Novel targets and therapeutic strategies for type 2 diabetes. *Trends Endocrin. Metab.* **2003**, 14, 169-175.
7. Wagman, A. S.; Nuss, J. M. Current Therapies and Emerging Targets for the Treatment of Diabetes. *Curr. Pharma. Design* **2001**, 7, 417-450.
8. Staehr, P.; Hother-Nielsen, O.; Beck-Nielsen, H. Hepatic glucose production: therapeutic target in type 2 diabetes? *Diabetes Obes. Metab.* **2002**, 4, 215-223.
9. Ádám, V. *Orvosi biokémia*. Medicina Könyvkiadó Rt.: **2001**.
10. Murray, R. K. *Harper's illustrated biochemistry*. McGraw-Hill Medical: New York, **2012**.
11. Andersen, B.; Rassov, A.; Westergaard, N.; Lundgren, K. Inhibition of glycogenolysis in primary rat hepatocytes by 1,4-dideoxy-1,4-imino-arabinitol. *Biochem. J.* **1999**, 342, 545-550.
12. Hellerstein, M. K.; Neese, R. A.; Linfoot, P.; Christiansen, M.; Turner, S.; Letscher, A. Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in humans. A stable isotope study. *J. Clin. Invest.* **1997**, 100, 1305-1319.
13. Oikonomakos, N. G. Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, 3, 561-586.
14. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, 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.
15. Chrysina, E. D.; Kosmopolou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardarakis, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. Kinetic and crystallographic studies on 2-(b-D-glucopyranosyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole, -benzothiazole, and -benzimidazole, inhibitors of muscle glycogen phosphorylase *b*. Evidence for a new binding site. *Protein Sci.* **2005**, 14, 873-888.
16. Treadway, J. L.; Mendys, P.; Hoover, D. J. Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2001**, 10, 439-454.
17. Kosmopoulou, M. N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Bischler, N.; Eisenbrand, G.; Sakarellos, C. E.; Paupit, R.; Oikonomakos, N. G. Binding of the potential antitumour agent indirubin-5-sulphonate at the inhibitor site of

- rabbit muscle glycogen phosphorylase *b* - Comparison with ligand binding to pCDK2-cyclin A complex. *Eur. J. Biochem.* **2004**, 271, 2280-2290.
18. 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. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 34566-34573.
 19. Hampson, L. J.; Arden, C.; Agius, L.; Ganotidis, M.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Elemes, Y.; Sakarellos, C.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G. Bioactivity of glycogen phosphorylase inhibitors that bind to the purine nucleoside site. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7835-7845.
 20. Ogawa, A. K.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Myers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. Glucose-lowering in a db/db mouse model by dihydropyridine diacid glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3405-3408.
 21. Kristiansen, M.; Andersen, B.; Iversen, L. F.; Westergaard, N. Identification, Synthesis, and Characterization of New Glycogen Phosphorylase Inhibitors Binding to the Allosteric AMP Site. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3537-3545.
 22. 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.
 23. Cheng, K. G.; Zhang, P.; Liu, J.; Xie, J.; Sun, H. B. Practical Synthesis of Bredemolic Acid, a Natural Inhibitor of Glycogen Phosphorylase. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1877-1880.
 24. Loughlin, W. A. Recent Advances in the Allosteric Inhibition of Glycogen Phosphorylase *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1139-1155.
 25. Lu, Z.; Bohn, J.; Bergeron, R.; Deng, Q.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Harris, G.; McCann, P. E.; McKeever, B.; Myers, R. W. A new class of glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4125-4128.
 26. 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.
 27. 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. *Chem. Biol.* **2000**, 7, 677-682.
 28. Whittamore, P. R. O.; Addie, M. S.; Bennett, S. N. L.; Birch, A. M.; Butters, M.; Godfrey, L.; Kenny, P. W.; Morley, A. D.; Murray, P. M.; Oikonomakos, N. G.; Otterbein, L. R.; Pannifer, A. D.; Parker, J. S.; Readman, K.; Siedlecki, P. S.; Schofield, P.; Stocker, A.; Taylor, M. J.; Townsend, L. A.; Whalley, D. P.; Whitehouse, J. Novel thienopyrrole glycogen phosphorylase inhibitors: Synthesis, in vitro SAR and crystallographic studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5567-5571.
 29. 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 α -D-Glucose. *Biochem.* **1982**, 21, 5364-5371.

30. Barford, D.; Schwabe, J. W. R.; Oikonomakos, N. G.; Acharya, K. R.; Hajdu, J.; Papageorgiou, A. C.; Martin, J. L.; Knott, J. C. A.; Vasella, A.; Johnson, L. N. Channels at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase *b*: Binding and Kinetic Studies with the β -Glycosidase Inhibitor D-Gluconhydroximo-1,5-lactone *N*-Phenylurethane. *Biochem.* **1988**, 27, 6733-6741.
31. 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 Cryst.* **1995**, D51, 458-472.
32. Felföldi, N. PhD Thesis. University of Debrecen, Debrecen, 2009.
33. Somsák, L.; Felföldi, N.; Kónya, B.; Hüse, C.; Telepó, K.; Bokor, É.; Czifrák, K. Assessment of synthetic methods for the preparation of *N*- β -D-glucopyranosyl-*N'*-substituted ureas, -thioureas and related compounds. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 2083-2093.
34. 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'*- β -D-glucopyranosyl urea and *N*-benzoyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase *b*: Kinetic and crystallographic studies. *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 1684-1696.
35. Felföldi, N.; Tóth, M.; Chrysina, E. D.; Charavgi, M. D.; Alexacou, K. M.; Somsák, L. Synthesis of new glycosyl biuret and urea derivatives as potential glycoenzyme inhibitors. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 208-213.
36. Somsák, L. Glucose derived inhibitors of glycogen phosphorylase. *Compt. Rend. Chimie* **2011**, 14, 211-223.
37. Oikonomakos, N. G.; Somsak, L. Advances in glycogen phosphorylase inhibitor design. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, 9, 379-395.
38. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 1-(D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171-1180.
39. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. Amide-1,2,3-triazole bioisosterism: the glycogen phosphorylase case. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 733-740.
40. Gimisis, T. Synthesis of *N*-Glucopyranosidic Derivatives as Potential Inhibitors that Bind at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1127-1138.
41. Praly, J. P.; Vidal, S. Inhibition of Glycogen Phosphorylase in the Context of Type 2 Diabetes, with Focus on Recent Inhibitors Bound at the Active Site *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1102-1126.
42. Gregoriou, M.; Noble, M. E. M.; Watson, K. A.; Garman, E. F.; Krülle, T. M.; Fuente, C.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Johnson, L. N. The structure of a glycogen phosphorylase glucopyranose spirohydantoin complex at 1.8 Å resolution and 100 K: The role of the water structure and its contribution to the binding. *Protein Sci.* **1998**, 7, 915-927.
43. 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)hydantoins and *N*-(D-Glucopyranosyl) Amides. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2843-2848.
44. 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. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 261-268.
 45. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. Novel design principle validated: glucopyranosylidene-spiro-oxathiazole as new nanomolar inhibitor of glycogen phosphorylase, potential antidiabetic agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5680-5683.
 46. Benltifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. Glucose-based Spiro-isoxazolines: A New Family of Potent Glycogen Phosphorylase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7368-7380.
 47. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. C-(β -D-glucopyranosyl) heterocycles as potential glycogen phosphorylase inhibitors. *Arkivoc* **2004**, (vii), 140-149.
 48. 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.; Papageorgiou, A. Design of Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: A Study of α - and β -C-Glucosides and 1-Thio- β -D-glucose Compounds. *Biochem.* **1994**, 33, 5745-5758.
 49. Benltifa, 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.
 50. Benltifa, 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 β -D-Glucopyranosyl Cyanides upon Cyclization of *O*-Acyl-amidoxime Intermediates. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
 51. Sundberg, R. J. Pyrroles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, **1984**; Vol. 4, pp 313-376.
 52. Sundberg, R. J. Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds. Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 2, pp 119-206.
 53. Bergman, J.; Janosik, T. Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds. Elsevier: Oxford, **2008**; Vol. 3, pp 269-351.
 54. Macdonald, S. J. F.; Huizinga, W. B.; McKenzie, T. C. Retention of Configuration in the Coupling of Aluminated Heterocycles with Glycopyranosyl Fluorides. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3371-3373.
 55. Yokoyama, M.; Toyoshima, H.; Shimizu, M.; Mito, J.; Togo, H. Simple synthesis of aromatic β -C-nucleosides via coupling of aryl Grignard reagents with sugar fluorides. *Synthesis* **1998**, 409-412.

56. Mukherjee, D.; Ray, P. K.; Chowdhury, U. S. Synthesis of glycosides via indium(III) chloride mediated activation of glycosyl halide in neutral condition. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7701-7704.
57. Armit, D. J.; Banwell, M. G.; Freeman, C.; Parish, C. R. C-Glycoside formation via Lewis acid promoted reaction of *O*-glycosylimidates with pyrroles. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2002**, 1743-1745.
58. Tram, K.; MacIntosh, W.; Yan, H. B. Synthesis of glycosyl dipyrromethanes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2278-2280.
59. González, F. G.; Sánchez, A. G. Reactions of amino sugars with β -dicarbonyl compounds. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 303-335.
60. Perez, J. A. G.; Caballero, R. B.; Ventula, A. C. Synthesis of D-Ribo-*C*-Nucleoside Analogs by Dehydration of New D-Allo-Pentitol-1-yl Heterocycles. *Carbohydr. Res.* **1985**, 143, 129-141.
61. Yet, L. Pyrazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds. Elsevier: **2008**; Vol. 5, pp 1-141.
62. Logue, M. W.; Sarangan, S. C-Nucleosides Via Glycosyl Alkynyl Ketones - Synthesis of 5(3)-Phenyl-3(5)-(β -D-Ribofuranosyl)Pyrazole. *Nucl. Nucl.* **1982**, 1, 89-98.
63. Nishiyama, Y.; Nishimura, N.; Kuroyanagi, N.; Maeba, I. Synthesis of 3- β -D-ribofuranosyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide. *Carbohydr. Res.* **1997**, 300, 283-288.
64. Maeba, I.; Suzuki, M.; Hara, O.; Takeuchi, T.; Iijima, T.; Furukawa, H. C-Nucleosides. 6. Synthesis of 5-Methoxy-5-(2,3,5-Tri-*O*-Benzoyl- β -D-Ribofuranosyl)Furan-2(5*H*)-One and Its Ring Transformation. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4521-4526.
65. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. C-Nucleosides. 21. Synthesis of Isoxazole C-Nucleoside from Furanone Glycoside Via Enaminone Glycoside. *Heterocycles* **1993**, 36, 1617-1623.
66. Hannick, S. M.; Kishi, Y. Improved Procedure for the Blaise Reaction - a Short, Practical Route to the Key Intermediates of the Saxitoxin Synthesis. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833-3835.
67. Prakash Rao, H. S.; Rafi, S.; Padmavathy, K. The Blaise reaction. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8037-8043.
68. Veronese, A. C.; Morelli, C. F. A new and efficient route to the synthesis of pyrazole and pyrimidine C-nucleoside derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3853-3856.
69. Michalik, D.; Feist, H.; Peseke, K. Synthesis of derivatives of C-nucleoside analogues using 'push-pull' functionalized monosaccharides. *Carbohydr. Res.* **2001**, 333, 197-201.
70. Klein, U.; Mohrs, K.; Wild, H.; Steglich, W. Chain Elongation of Carbohydrates - Synthesis of Pyrazoles from Optically-Active Carboxylic Acids. *Liebigs Ann.* **1987**, 485-489.
71. Klein, U.; Steglich, W. Chain Elongation of Carbohydrates - Synthesis of C-Glycosides and C-Nucleosides from Glyconic and Glycaric Acids. *Liebigs Ann.* **1989**, 247-254.
72. Tronchet, J. M. J.; Tronchet, J. F.; Barbalatrey, F. Synthesis of Pyrazole C-Glycosides by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines Formed by Lead-

- Tetraacetate Oxidation of *p*-Nitrophenylhydrazones of Aldehyde Sugars. *Heterocycles* **1993**, 36, 833-844.
73. Lang, S. A. J.; Lin, Y.-I. Isoxazoles and their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**; Vol. 6, pp 1-130.
 74. Giomi, D.; Cordero, F. M.; Machetti, F. Isoxazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds. Elsevier: **2008**; Vol. 4, pp 365-485.
 75. Baker, K. W. J.; Gibb, A.; March, A. R.; Paton, R. M. Generation and cycloaddition reactions of pyranose-1-carbonitrile oxides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4065-4068.
 76. Dondoni, A.; Giovannini, P. P. Formyl C-glycosides as precursors to glycosyl nitrile oxides and nitrones. *Synthesis* **2002**, 1701-1706.
 77. Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Massi, A. Assembling heterocycle-tethered C-glycosyl and alpha-amino acid residues via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2929-2932.
 78. Calvo-Flores, F. G.; Isac-Garcia, J.; Hernandez-Mateo, F.; Perez-Balderas, F.; Calvo-Asin, J. A.; Sanchez-Vaquero, E.; Santoyo-Gonzalez, F. 1,3-Dipolar cycloadditions as a tool for the preparation of multivalent structures. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2499-2502.
 79. Hill, J. 1,3,4-Oxadiazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**; Vol. 6, pp 427-446.
 80. Suwinski, J.; Szczepankiewicz, W. 1,3,4-Oxadiazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds. Elsevier: **2008**; Vol. 5, pp 398-466.
 81. Szabó, I. F.; Farkas, I.; Somsák, L.; Bognár, R. C-Nucleosides III. Synthesis of C-(2-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)benzothiazole and tetrazole and 5-(β -D-Arabinofuranosyl)tetrazole. Transformation of C-Glycosyl-Tetrazoles into 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, 106, 61-69.
 82. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773-4785.
 83. Rachwal, S.; Katritzky, A. R. 1,2,3-triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier: **2008**; Vol. 5, pp 1-158.
 84. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.
 85. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
 86. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. The growing applications of click chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249-1262.
 87. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128-1137.

88. Veiseh, O.; Gunn, J. W.; Zhang, M. Q. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2010**, *62*, 284-304.
89. Lutz, J. F. 1,3-dipolar cycloadditions of azides and alkynes: A universal ligation tool in polymer and materials science. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2007**, *46*, 1018-1025.
90. Zhang, L.; Chen, X. G.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. C. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
91. Aragao-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. Application of copper(I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475-9492.
92. Angell, Y. L.; Burgess, K. Peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.
93. Santoyo Gonzalez, F.; Hernandez-Mateo, F. Azide-alkyne 1,3-dipolar cycloadditions: a valuable tool in carbohydrate chemistry. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *7*, 133-177.
94. Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. Recent applications of the Cu(I) catalysed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in carbohydrate chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1006-1017.
95. Dondoni, A. Triazole: the keystone in glycosylated molecular architectures constructed by a click reaction. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 700-708.
96. Li, L. T.; Zhou, L. F.; Li, Y. J.; Huang, J.; Liu, R. H.; Wang, B.; Wang, P. Facile synthesis of 1,2,3-triazole analogs of SGLT2 inhibitors by 'click chemistry'. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 642-644.
97. Dondoni, A.; Marra, A. C-glycoside clustering on calix[4]arene, adamantane, and benzene scaffolds through 1,2,3-triazole linkers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7546-7557.
98. Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. B. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; Delft, F. L. v.; Rutjes, F. P. J. T. Expedient Synthesis of Triazole-Linked Glycosyl Amino Acids and Peptides. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123-3126.
99. Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Hawner, C.; ten Dam, J.; Quaedflieg, P.; Schoemaker, H. E.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. Cu-catalyzed formation of triazole-linked glycoamino acids and application in chemoenzymatic peptide synthesis. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 503-511.
100. Groothuys, S.; Kuijpers, B. H. M.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Roelen, H. C. P. F.; Wiertz, R. W.; Blaauw, R. H.; Delft, F. L. v.; Rutjes, F. P. J. T. Chemoenzymatic Synthesis of Triazole-Linked Glycopeptides. *Synthesis* **2006**, 3146-3152.
101. Vecchi, A.; Chambery, A.; Chiappe, C.; Marra, A.; Dondoni, A. Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions in Ionic Liquids under Amine-Free Conditions. *Synthesis* **2010**, 2043-2048.
102. van Kasteren, S. I.; Kramer, H. B.; Jensen, H. H.; Campbell, S. J.; Kirkpatrick, J.; Oldham, N. J.; Anthony, D. C.; Davis, B. G. Expanding the diversity of chemical protein modification allows post-translational mimicry. *Nature* **2007**, *446*, 1105-1109.

103. Polya, J. B. 1,2,4-Triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Potts, K. T., Ed. Pergamon: Exeter, **1984**; Vol. 5, pp 733-790.
104. Imamura, N.; Murata, M.; Yao, T.; Oiwa, R.; Tanaka, H.; Omura, S. Occurrence of 1,2,4-Triazole Ring in Actinomycetes. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1110-1111.
105. Garratt, P. J. 1,2,4-Triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds. Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 4, pp 127-163.
106. Huisgen, R.; Sauer, J.; Seidel, M. Die Synthese von 1,2,4-Triazolen aus 5-substituierten Tetrazolen und Carbonsäure-imidchloriden. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2885-2891.
107. Gilbert, B. E.; Knight, V. Biochemistry and Clinical-Applications of Ribavirin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 30, 201-205.
108. Katagiri, N.; Tabei, N.; Atsuumi, S.; Haneda, T.; Kato, T. Synthesis of C-Nucleosides by Ring Transformation of 1,3-Oxazine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 102-109.
109. Just, G.; Ramjeesingh, M. C-Nucleosides and Related Compounds. 5. The Synthesis of D,L-4(1 β -Ribofuranosyl)-3-carboxamidopyrazole (V), D,L-5(1 β -Ribofuranosyl)-2-amino-1,3,4-oxadiazole (VII) and D,L-5(1 β -Ribofuranosyl)-2-Amino-1,2,4-Triazole (IX). *Tetrahedron Lett.* **1975**, 985-988.
110. Vanek, T.; Farkas, J.; Gut, J. Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives - An Alternative Preparation of the C-Analogue of Ribavirin. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1979**, 44, 1334-1338.
111. Poonian, M. S.; Nowoswiat, E. F. Total Synthesis of C-Nucleoside Analogue of Virazole. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1109-1110.
112. Poonian, M. S.; Nowoswiat, E. F. Novel Precursor for the Synthesis of C-Nucleoside Analogues. Synthesis of the C-Nucleoside Analogues of Ribavirin, Bredinin, and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 203-208.
113. Shen, G. Y.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. Synthetic Studies on the Isomeric *N*-Methyl Derivatives of C-Ribavirin. *Nucl. Nucl.* **1991**, 10, 1707-1717.
114. Bokor, É.; Fekete, A.; Varga, G.; Szőcs, B.; Czifrák, K.; Komáromi, I.; Somsák, L. C-(β -D-Glucopyranosyl)formamidrazones, formic acid hydrazides and their transformations into 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles: a synthetic and computational study. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10391-10404.
115. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazoles as new potent inhibitors of glycogen phosphorylase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615.
116. Al-Masoudi, N.; Hassan, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Schmidt, P.; Gaafar, A.; Weng, M.; Marino, S.; Schoch, A.; Amer, A.; Jochims, J. C. Syntheses of C- and N-nucleosides from 1-aza-2-azoniaallene and 1,3-diaza-2-azoniaallene salts. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1998**, 947-953.
117. Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Ali, I. A. I. Synthesis of 1,2,4-triazole C-nucleosides from hydrazone chlorides and nitriles. *Nucl. Nucl. Nucl. Acids* **2007**, 26, 37-43.

118. Rieth, R. D.; Mankad, N. P.; Calimano, E.; Sadighi, J. P. Palladium-catalyzed cross-coupling of pyrrole anions with aryl chlorides, bromides, and iodides. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981-3983.
119. Smith, N. D.; Huang, D. H.; Cosford, N. D. P. One-step synthesis of 3-aryl- and 3,4-diaryl-(1*H*)-pyrroles using tosylmethyl isocyanide (TOSMIC). *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3537-3539.
120. Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. The synthesis of rhazinilam. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5179-5184.
121. Nishikawa, T.; Koide, Y.; Kanakubo, A.; Yoshimura, H.; Isobe, M. Synthesis of beta-analogues of C-mannosyltryptophan, a novel C-glycosylamino acid found in proteins. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1268-1277.
122. Kuhn, H.; Neumann, W. P. Investigations on the Stille Reaction Carried out with Polymer-Supported Organotin Reagents. *Synlett* **1994**, 123-124.
123. Naka, T.; Koide, K. A novel and simple method to prepare γ -hydroxy- α,β -(E)-alkenoic esters from γ -keto-alkynoic esters. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 443-445.
124. Cahiez, G.; Gager, O.; Moyeux, A.; Laboue-Bertrand, B. Efficient Preparation of Polyunsaturated and Functionalized Acetylenic Ketones from Alkynylmanganese Bromides. *Synthesis* **2010**, 4213-4220.
125. Suarez-Ortiz, G. A.; Sharma, P.; Amezcua-Valencia, M.; Arellano, I.; Cabrera, A.; Rosas, N. Ni(0) catalyzed one step synthesis of benzo[b][1,8]naphthyridin-5-ones from silyl- α -ketoalkynes in water. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1641-1643.
126. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S. Elemental iodine-catalyzed coupling of alkynylsilanes with acid chlorides: A facile synthesis of α,β -acetylenic ketones. *Synlett* **2003**, 1722-1724.
127. Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. Convenient Synthesis of 1-Alkynyl Ketones and 2-Alkynamides. *Synthesis* **1977**, 777-778.
128. Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. Room temperature palladium catalysed coupling of acyl chlorides with terminal alkynes. *Chem. Commun.* **2005**, 1037-1039.
129. Newman, H. Preparation of α,β -unsaturated aldehydes from acid chlorides. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2254-2255.
130. Sasaki, T.; Nakanishi, A.; Ohno, M. Synthesis of adamantane derivatives 59. Reactions of some electrophilic adamantane derivatives with unsaturated organosilanes. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3219-3224.
131. Takács, I. Várhatóan glikogén foszforiláz gátló C-glükopiranozil-izoxazolok szintézise. BSc. Szakdolgozat, Debreceni Egyetem, Debrecen, 2012.
132. Ried, W.; König, E. Reaktionen von Acetylenketonen mit nucleophilen Agenzien vom Typ des *o*-Phenylendiamins, *o*-Amino-thiophenols und *N*¹-disubstituierten Hydrazins. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 755, 24-31.
133. Ried, W.; Teubner, R. 3*H*-1,5-Benzodiazepine aus Ethynylketonen und *o*-Phenylendiaminen. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1978, 741-744.
134. Tsoleridis, C. A.; Pozarentzi, M.; Mitkidou, S.; Stephanidou-Stephanatou, J. An experimental and theoretical study on the regioselectivity of successive bromination sites of 7,8-dimethyl-2,4-diphenyl-3*H*-1,5-benzodiazepine. Efficient microwave assisted solventless synthesis of 4-phenyl-3*H*-1,5-benzodiazepines. *Arkivoc* **2008**, 193-U265.

135. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G. Dialkyltin Oxide-Mediated Addition of Trimethylsilyl Azide to Nitriles - a Novel Preparation of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4139-4141.
136. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Nguyen van Nhien, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourt, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. Synthesis of variously coupled conjugates of D-glucose, 1,3,4-oxadiazole, and 1,2,3-triazole for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1427-1438.
137. Somsák, L.; Bokor, É.; Tóth, M.; Juhász, L.; Czifrák, K.; Kónya, B.; Kun, S.; Páhi, A.; Szócs, B.; Varga, G.; Kóder, L.; Nagy, K.; Gergely, P.; Docsa, T. Glikogén foszforiláz inhibitorok (Glycogen phosphorylase inhibitors). *PCT/HU 2012/000116 international patent application*.
138. Povazanec, F.; Kovac, J.; Svoboda, J. Preparation of 2-Disubstituted and 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles from Tetrazoles and Carboxylic-acids. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, 45, 1299-1300.
139. Zelinski, R.; Meyer, R. E. Glucosylation of Acetylenes1. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 810-813.
140. Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. Alkynylation of Mixed Acetals with Organotin Acetylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2501-2505.
141. Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. Direct anomeric substitution of pyranyl esters using organocopper reagents. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6027-6030.
142. Leeuwenburgh, M. A.; Overkleeft, H. S.; vanderMarel, G. A.; vanBoom, J. H. A novel approach towards cis- and trans-fused pyranopyrans based on ring-closing metathesis reaction of carbohydrate derivatives. *Synlett* **1997**, 1263-1264.
143. Nishikawa, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. Synthesis of a α -C-mannosyltryptophan derivative, naturally occurring C-glycosyl amino acid found in human ribonuclease. *Synlett* **1999**, 123-125.
144. Tanaka, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. Epimerization of C-1 Alkynyl Group on Pyranose Ring through Dicobalt Hexacarbonyl Complexes. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5757-5760.
145. Lancelin, J.-M.; Zollo, P. H. A.; Sinaay, P. Synthesis and conversions of C-(alkyn-1-yl)- β -D-glucopyranosides. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4833-4836.
146. Alzeer, J.; Cai, C. Z.; Vasella, A. Oligosaccharide Analogs of Polysaccharides 1. Concept and Synthesis of Monosaccharide-Derived Monomers. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 242-264.
147. Lee, K. Y.; Lee, M. J.; Kim, J. N. Facile synthesis of α,β -acetylenic ketones and 2,5-disubstituted furans: consecutive activation of triple and double bond with ZnBr_2 toward the synthesis of furan ring. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8705-8710.
148. Ito, H.; Arimoto, K.; Sensul, H.-O.; Hosomi, A. Direct alkynyl group transfer from silicon to copper: New preparation method of alkynylcopper (I) reagents. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3977-3980.
149. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Parimala, G. InBr_3 -catalyzed alkynylation and allylation of acid chlorides: A facile synthesis of alkynyl and allyl ketones. *Synthesis* **2003**, 2390-2394.

150. Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. Alkynylation of mixed acetals with organotin acetylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2501-2505.
151. Desire, J.; Veyrieres, A. Synthesis and reactions of an (α -D-glucopyranosyl)phenylacetylene. *Carbohydr. Res.* **1995**, 268, 177-186.
152. Cahiez, G. R.; Duplais, C.; Moyeux, A. Iron-Catalyzed Alkylation of Alkenyl Grignard Reagents. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3253-3254.
153. Kleiner, F. G.; Neumann, W. P. Organozinnverbindungen, XIX. Zur Synthese von stannylierten Alkinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 716, 19-28.
154. Lubin-Germain, N.; Baltaze, J. P.; Coste, A.; Hallonet, A.; Laureano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Auge, J. Direct C-glycosylation by indium-mediated alkynylation on sugar anomeric position. *Org. Lett.* **2008**, 10, 725-728.
155. Gonda, Z.; Novák, Z. Highly active copper-catalysts for azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans* **2010**, 39, 726-729.
156. Tao, C. Z.; Cui, X.; Li, J.; Liu, A. X.; Liu, L.; Guo, Q. X. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3525-3529.
157. Alzeer, J.; Vasella, A. Oligosaccharide Analogs of Polysaccharides 2. Regioselective Deprotection of Monosaccharide-Derived Monomers and Dimers. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 177-193.
158. Dedola, S.; Hughes, D. L.; Nepogodiev, S. A.; Rejzek, M.; Field, R. A. Synthesis of α - and β -D-glucopyranosyl triazoles by CuAAC 'click chemistry': reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1123-1134.
159. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szöcs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. New synthesis of 3-C-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase. **2013**, *Eur. J. Med. Chem.* közlésre beküldve.
160. Bruché, L.; Zecchi, G. The intramolecular nitrile imine cycloaddition route to pyrazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7427-7432.
161. Broggin, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. A synthetic route to [1,2,4]triazolo[1,5-a][4,1]benzoxazepines. *Synthesis* **1995**, 1483-&.
162. Broggin, G.; Bruche, L.; Garanti, L.; Zecchi, G. Medium-Ring and Large-Ring Heterocyclic-Systems by Intramolecular Nitrile Imine Cycloadditions. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1994**, 433-438.
163. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, New Jersey, **2007**.
164. Shaltiel, S.; Fridkin, M. Thiolytic cleavage of dinitrophenylimidazoles and its use during synthesis of histidine peptides. *Biochem.* **1970**, 9, 5122-5127.
165. Takahashi, H.; Fukami, T.; Kojima, H.; Yamakawa, T.; Takahashi, H.; Sakamoto, T.; Nishimura, T.; Nakamura, M.; Yosizumi, T.; Niiyama, K.; Ohtake, N.; Hayama, T. Convenient synthesis of 2-alkylamino-6-carboxy-5,7-diarylcyclopenteno[1,2-b]pyridines via direct acylation with imidoyl chlorides. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3473-3481.
166. McFarland, J. W.; Yao, L. C. Chemistry of sulfonyl isocyanates. V. Reactions with aromatic compounds. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 123-125.
167. Sun, Y.; Wang, G.; Guo, W. Colorimetric detection of cyanide with *N*-nitrophenyl benzamide derivatives. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3480-3485.

168. 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1385-1390.
169. Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszky, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of *N*-(β -D-glucopyranosyl)- and *N*-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4861-4870.
170. Cer, R. Z.; Mudunuri, U.; Stephens, R.; Lebeda, F. J. IC₅₀-to-K_i: a web-based tool for converting IC₅₀ to K_i values for inhibitors of enzyme activity and ligand binding. *Nucl. Acids Res.* **2009**, 37, W441-W445.
171. Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.
172. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.; Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Organic Chemicals. In *Purification of Laboratory Chemicals (Fifth Edition)*, Butterworth-Heinemann: Burlington, **2003**; pp 80-388.
173. Somsák, L.; Nagy, V. A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 1719-1727. Corrigendum 2247.
174. Myers, R. W.; Lee, Y. C. Synthesis and characterization of some anomeric pairs of per-*O*-acetylated aldohexopyranosyl cyanides (per-*O*-acetylated 2,6-anhydroheptononitriles). On the reaction of per-*O*-acetylaldohexopyranosyl bromides with mercuric cyanide in nitromethane. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 61-85.
175. Dong, L.; Li, L.; Ma, L.; Zhang, L. Synthesis of derivatives of 3- β -D-xylopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles. *Chin. Chem. Lett.* **1992**, 3, 597-600.
176. Czifrák, K.; Szilágyi, P.; Somsák, L. Anomeric α -azido acid (2-azido-2-deoxy-hept-2-ulopyranosonic acid) derivatives en route to peptides incorporating sugar amino acids. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 127-141.
177. Paulsen, H.; Györgydeák, Z.; Friedmann, M. Exo-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycopyranosylaziden. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1568-1578.
178. Schmidt, R. R.; Jung, K. H. Oligosaccharide Synthesis with Trichloroacetimidates. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S., Ed. Marcel Dekker, Inc.: **1997**; p 296.
179. Wen, J.; Qin, S.; Ma, L.-F.; Dong, L.; Zhang, J.; Liu, S.-S.; Duan, Y.-S.; Chen, S.-Y.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q. Iron-Mediated Direct Suzuki-Miyaura Reaction: A New Method for the ortho-Arylation of Pyrrole and Pyridine. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2694-2697.
180. Pavri, N. P.; Trudell, M. L. An Efficient Method for the Synthesis of 3-Arylpyrroles. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2649-2651.
181. Zemplén, G.; Pacsu, E. Über die Verseifung acetylierter Zucker und verwandter Substanzen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)* **1929**, 62, 1613-1614.

182. Farkas, I.; Szabó, I. F.; Bognár, R. Conversion of acetylated glycosyl cyanides into C-glycosyl derivatives of benzothiazole and tetrazole. *Carbohydr. Res.* **1977**, 56, 404-406.
183. Katritzky, A. R.; Cai, C. M.; Singh, S. K. Efficient microwave access to polysubstituted amidines from imidoylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3375-3380.
184. Al-Masum, M.; Wai, M. C.; Dunnenberger, H. Solvent-Free C-Benzoylation and N-Benzoylation Reactions Using Microwave Heating. *Synth. Comm.* **2011**, 41, 2888-2898.
185. Kunishima, M.; Watanabe, Y.; Terao, K.; Tani, S. Substrate-specific amidation of carboxylic acids in a liquid-liquid two-phase system using cyclodextrins as inverse phase-transfer catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4535-4540.
186. Prosser, A. R.; Banning, J. E.; Rubina, M.; Rubin, M. Formal Nucleophilic Substitution of Bromocyclopropanes with Amides en route to Conformationally Constrained β -Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3968-3971.
187. Atanassov, P. K.; Zhou, Y. H.; Linden, A.; Heimgartner, H. Synthesis of bis(2,4-diarylimidazol-5-yl) diselenides from N-benzylbenzimidoyl isoselenocyanates. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1102-1117.
188. Baker, W.; Glockling, F. An Unambiguous Synthesis of 3-Aroylflavones and Their Reaction with Benzylamine. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2759-2764.
189. Ragnarsson, U.; Grehn, L.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. Reductive cleavage of N-substituted aromatic amides as *tert*-butyl acylcarbamates. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2002**, 97-101.