



1949

**Ulozonsav-származékok átalakításai glikozilidén-spiromorfolinonokká és *O*-, *N*-, és *S*-glikozidokká Mitsunobu körülmények között**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Kánya Nándor**

Témavezető: Dr. Somsák László

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021.

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/5 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.*

*Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.*

*Debrecen, 2021. ....*

*.....  
a jelölt aláírása*

*Tanúsítom, hogy Kánya Nándor doktorjelölt 2016-2021 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.*

*Az értekezés elfogadását javasolom.*

*Debrecen, 2021. ....*

*.....  
a témavezető aláírása*



**Ulozonsav-származékok átalakítása glikozilidén-spiro-morfolinonokká  
és *O*-, *N*-, és *S*-glikozidokká Mitsunobu körülmények között**

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

Kémia tudományágban

Írta: Kánya Nándor, okleveles gyógyszervegyész-mérnök

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája

(K/5 programja) keretében

Témavezető: Dr. Somsák László

Az értekezés bírálói:

Dr. ....

Dr. ....

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. ....

tagok: Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Az értekezés védésének időpontja: 20... ..

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni *Prof. Dr. Somsák László* és *Prof. Dr. Kurtán Tibor* tanszékvezető egyetemi tanároknak, hogy lehetővé tették a kutatómunkám elvégzését a Debreceni Egyetem Szerves Kémia Tanszékén.

Külön köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy kutatómunkámat folyamatos figyelemmel kísérte és irányt mutatott a szénhidrátkémia sűrű útvesztőjében.

Köszönöm *Dr. Kun Sándor* egyetemi adjunktusnak a kutatómunka során nyújtott folyamatos szakmai segítségét és a felmerülő gyakorlati problémák megoldásához való hozzájárulását.

Köszönetet mondok a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport tagjainak – *Dr. Juhász László* és *Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta* egyetemi docenseknek, *Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva* és *Dr. Bokor Éva* adjunktusoknak – illetve az E422 és E421 laboratóriumokban dolgozó munkatársaimnak – *Kiss Mariannak*, *Kacsir Istvánnak*, *Homolya Leventének*, *József Jánosnak*, *Dr. Szennyés Eszternek*, *Dr. Szabó Erzsébet Katalinnak* és *Dr. Kaszás Tímeának* – a mindennapi segítségükért és a kellemes munkakörnyezetért.

Köszönöm *Nagy Károlyné*, *Kulcsár Andrea* és *Kiss György Attila* vegyésztechnikusoknak a laboratóriumi munkavégzés feltételeinek biztosításában nyújtott segítségüket.

Hálával tartozom *Prof. Dr. Batta Gyula* egyetemi tanárnak az elvégzett NMR spektroszkópiai mérésekért, illetve *Dr. Kiss Attila* docensnek és *Szabados Annának* az ESI-MS spektrumok, valamint *Prof. Dr. Gáspár Attila* egyetemi tanárnak, *Nagy Cynthiának* és *Pesti Annának* a HRMS spektrumok felvételéért.

Köszönöm *Dr. Docsa Tibor* adjunktusnak, illetve *Dr. Ulf Nilssonnak*, a Lund University professzorának az újonnan előállított vegyületekkel végzett biológiai vizsgálatokat.

Köszönettel tartozom családom és barátaim részére, akik végtelen türelmet tanúsítva mindvégig mellettem álltak, támogattak és biztattak a PhD hallgatói élet időnként stresszes mindennapjai során.

A kutatómunka az NKFI-FK132222 és a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 pályázatok támogatásával valósulhatott meg.

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Irodalmi áttekintés .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Nem szénhidrát alapú bioaktív spiro-morfolin származékok .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Nem szénhidrát alapú, kondenzált gyűrűrendszert tartalmazó spiro-morfolin-származékok .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3. Szénhidrát alapú bioaktív spiro-morfolin származékok .....</b>	<b>6</b>
2.3.1. Természetes szénhidrát-spiro-morfolin képviselők .....	6
2.3.2. Szintetikus szénhidrát-spiro-morfolin képviselők .....	9
<b>2.4. Morfolinszármazékok előállításának irodalmi előzményei .....</b>	<b>11</b>
2.4.1. Szintézisstratégiák morfolin gyűrű kialakítására .....	11
2.4.2. Morfolin egységet tartalmazó származékok spirociklizációja .....	14
2.4.3. Szénhidrát egységet tartalmazó szintetikus spiro-morfolinok előállítása .....	17
2.4.4. Természetes eredetű glikozilidén-spiro-pirrolomorfolinok totálszintézise .....	20
2.4.5. A Mitsunobu-reakció alkalmazása szénhidrátok anomer centrumának módosítására .....	27
<b>3. Saját kísérletek .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Célkitűzés .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2. A célvegyületek retroszintetikus analízise .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. Morfolin egység kialakításával kapcsolatos kísérletek .....</b>	<b>37</b>
3.3.1. <i>N</i> -Hidroxietyl- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ - <i>D</i> -glükopiranozil)formamid ( <b>147</b> ) előállítása és gyűrűzárási kísérletei .....	37
3.3.2. <i>C</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ - <i>D</i> -glikopiranozil)formamid típusú intermedierek ( <b>152-153</b> ) szintézise és gyűrűzárása .....	39
3.3.3. <i>C</i> -(Per- <i>O</i> -acil-1-alliloxi- $\alpha$ - <i>D</i> -glikozil)formamid típusú intermedierek ( <b>160-161, 165</b> ) előállítása és ozonolízise .....	40
3.3.4. <i>C</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzoil-1-hidroxi- $\beta$ - <i>D</i> -glükopiranozil)formamid ( <b>158</b> ) spirociklizációjával kapcsolatos vizsgálatok .....	46
3.3.5. <i>C</i> -(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzoil-1-alliloxi- $\alpha$ - <i>D</i> -glükopiranozil)formamid ( <b>160</b> ) gyűrűzárása jóddal .....	48
3.3.6. További kísérletek <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-alliloxi- $\alpha$ - <i>D</i> -glükopiranozil)-formamid ( <b>160</b> ) és propargil-analógjának ( <b>178</b> ) gyűrűzárására .....	49
<b>3.4. Glikozilidén-spiro-morfolin típusú vegyületek továbbalakításai .....</b>	<b>50</b>
3.4.1. A hidroxilcsoport oxidációja: spiro-morfolin-dion típusú intermedierek előállítása .....	50

3.4.2.	A hidroxil-csoport eliminációja: spiro-(2 <i>H</i> )-1,4-oxazin-3(4 <i>H</i> )-on típusú intermedierek előállítása .....	51
3.4.3.	(1' <i>S</i> )-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-jódmetil-morfolin-3-on ( <b>177</b> ) továbbalakítása telítetlen spiro-morfolinná .....	53
3.4.4.	Az észter védőcsoportok eltávolítása Zemplén-dezacilezéssel .....	56
3.4.5.	A morfolin gyűrű nitrogénatomjának arilezésére tett kísérletek .....	58
<b>3.5.</b>	<b>Benzoxazin egységet tartalmazó spirociklusok szintézise</b> .....	<b>59</b>
3.5.1.	Metil <i>C</i> -[2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-(2-nitroariloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]-formiátok ( <b>209-211</b> ) előállítása és gyűrűzárási reakciói .....	59
3.5.2.	Metil <i>C</i> -[2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-(2-aminoaril)tio- $\alpha$ -D-glükopiranozil]-formiátok ( <b>220-221</b> ) előállítása és gyűrűzárási reakciói .....	64
3.5.3.	Spiro-benzoxazinok és -tiazinok védőcsoportjainak eltávolítása .....	66
<b>3.6.</b>	<b>A Mitsunobu-reakció vizsgálata további O-, N-, S- és C-nukleofilekkel</b> .....	<b>67</b>
3.6.1.	Metil <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát ( <b>204b</b> ) reakciója O-nukleofilekkel .....	68
3.6.2.	Metil <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát ( <b>204b</b> ) reakciója N-nukleofilekkel .....	70
3.6.3.	Metil <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát ( <b>204b</b> ) reakciója S- és C-nukleofilekkel .....	75
3.6.4.	A termékek anomer konfigurációjának megállapítása .....	76
3.6.5.	Metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra- <i>O</i> -acetyl-3,5-didezoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>galak-to</i> -2-nonulopiranozonát ( <b>128</b> ) Mitsunobu-reakcióinak vizsgálata .....	79
<b>4.</b>	<b>Biológiai vizsgálatok</b> .....	<b>82</b>
<b>5.</b>	<b>Kísérleti rész</b> .....	<b>85</b>
<b>5.1.</b>	<b>A morfolin gyűrű kialakításához szükséges prekursorok szintézise</b> .....	<b>86</b>
5.1.1.	Általános eljárások <i>C</i> -(per- <i>O</i> -acil-1-alkiloxi-D-glikozil)formamid típusú vegyületek előállítására .....	87
<b>5.2.</b>	<b><i>C</i>-(Per-<i>O</i>-acil-1-alkiloxi-D-glikozil)formamid típusú intermedierek gyűrűzárási reakciói spiro-morfolin származékokká</b> .....	<b>89</b>
5.2.1.	Általános eljárás <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glikopiranozil)formamidok gyűrűzárása .....	89
5.2.2.	Általános eljárás <i>C</i> -(per- <i>O</i> -acil-1-(alliloxi)-D-glikozil)formamidok ozonolízisére .....	90
<b>5.3.</b>	<b>Az előállított glikozilidén-spiro-morfolin típusú intermedierek továbbalakításai</b> ..	<b>92</b>
5.3.1.	Általános eljárás glikozilidén-spiro-morfolin-dionok előállítása .....	92
5.3.2.	Általános eljárás telítetlen glikozilidén-spiro-morfolinok előállítása .....	94
<b>5.4.</b>	<b>2-Fenilmorfolin-3-on származékok előállítása DL-mandulasavból</b> .....	<b>96</b>

5.5. Általános eljárások metil <i>C</i> -[2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-(2-nitroariloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiátok és tioanalógjaik előállítására .....	97
5.6. Glikozilidén-spiro-benzoxazin és -benzotiazin származékok előállítása .....	100
5.6.1. Általános eljárás 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[ <i>b</i> ][1,4]-oxazinonok előállítására .....	100
5.6.2. Általános eljárás 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[ <i>b</i> ][1,4]-tiazinonok előállítására .....	101
5.7. Általános eljárás az észter típusú védőcsoportok eltávolítására .....	102
5.8. Általános eljárás metil (3,4,5,7-tetra- <i>O</i> -benzoil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozonáttal (204b) végzett Mitsunobu-glikozilezésre .....	109
6. Összefoglalás .....	117
7. Summary .....	119
8. Irodalomjegyzék .....	121
9. Publikációs lista .....	129

## 1. Bevezetés

A szénhidrátok a természetes vegyületek egyik legfontosabb családját képezik, hiszen nem kizárólag energiahordozóként és vázanyagként szolgálnak, hanem szerepet játszanak a sejtek közti kommunikációban, a gyulladássos és bakteriális vagy virális fertőzési folyamatokban is. Ezen biológiai funkciók felismerése és feltárása jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben, ami elérhetővé tette a szénhidrát vakcinák és glikomimetikumok gyógyszerként való alkalmazását.<sup>1-2</sup> Ez utóbbi családba azokat a vegyületeket soroljuk, melyek a szénhidrátok természetes biológiai funkcióit utánozva képesek bizonyos fehérjékhez kötődni, és ezáltal módosítani azok aktivitását, mely hatás kihasználható különböző terápiás területeken. Ezen tudományág robbanásszerű fejlődése folyamatos nyomást gyakorol a szintetikus szénhidrátkémiai kutatásokra is.

A szénhidrátszármazékok egyik speciális alcsoportját a glikozilidén-spiroheterociklusok képezik, mely vegyületekben a cukorgyűrűhöz egy heterociklus kapcsolódik oly módon, hogy az anomer centrum a két gyűrű közös pontja (spiro-szénatom).<sup>3</sup> Ezen származékok közül néhány képviselő a természetben is előfordul, ugyanakkor újabb és újabb szintetikus származékok előállítása és vizsgálata folyamatosan a kutatók figyelmének központjában állnak kémiai, biológiai és orvostudományi területeken egyaránt. A természetes származékok közé tartoznak az antibiotikus hatású orthosomycinek,<sup>4</sup> a herbicid hidantocidin<sup>5</sup> illetve két benzoanellált spiroketál egységet tartalmazó vegyületcsalád, a ftalán-C-glikozidok közé tartozó antifungális papulacandinok,<sup>6-7</sup> és a jelenleg biológiai eredményekkel nem rendelkező pinnatifinosidok.<sup>8</sup>

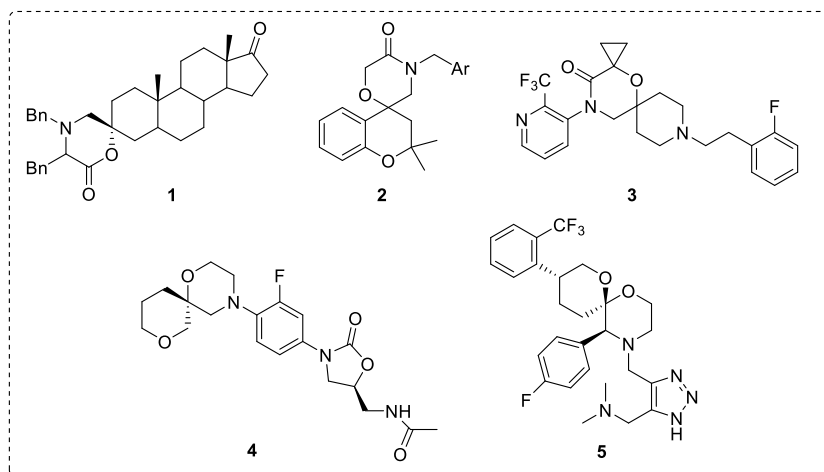
Szintetikus spirovegyületeket főleg a cukorháztartásban kulcsszerepet játszó fehérjék, úgymint a glikogén-foszforyláz (GP) enzim vagy a nátrium-függő glükóz kotranszporter (SGLT) gátlása céljából szintetizáltak. Amennyiben egy szénhidrátszármazék jelentős gátló hatást mutat ezen célpontokkal szemben, úgy e vegyületek a kettes típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésére használhatók fel. Talán a legjelentősebb képviselő ezen a téren a tofogliflozin nevű hatóanyag, amelyet 2013 óta alkalmaznak antidiabetikumként.<sup>9</sup>

Kutatócsoportunk már több, mint két évtizede foglalkozik glikozilidén-spiroheterociklusok szintézisével, melyek között különböző szubsztitúciós mintázattal rendelkező (tio)hidantoinok,<sup>10</sup> imidazolok,<sup>11</sup> oxatiazolok,<sup>12</sup> oxazolok,<sup>13-14</sup> izoxazolok<sup>15</sup> és tiazolok<sup>16-17</sup> szerepelnek, melyek közül jó néhány származék hatékony glikogén-foszforiláz inhibitornak bizonyult. E vegyületek közös jellemzője, hogy ugyanarra a néhány, csoportunkban gyakran alkalmazott kiindulási anyagra vezethető vissza az előállításuk. Hattagú aglikon gyűrűt tartalmazó spirovegyületekkel kapcsolatban azonban lényegesen kevesebb eredménnyel rendelkezik a csoportunk, ezért saját kutatómunkám során célul tűztem ki ezen glikozilidén-spiroheterociklusok tárházának bővítését. Választásom olyan új típusú, morfolingyűrűt tartalmazó spirovegyületek előállítására esett, melyek az irodalomban ez idáig nem ismert szerkezettel rendelkeznek. Célom volt a morfolingyűrű kialakításának vizsgálata monoszacharidok anomer centrumán ismert, illetve új szintézisstratégiák alkalmazásával, valamint az előállított vegyületeket biológiai aktivitásukra irányuló vizsgálatoknak is alá kívántam vetni. A szintézisek kidolgozása során néhány intermedier esetében a Mitsunobu-reakció alkalmazása volt szükséges, melynek kiterjesztése, általánosítása e doktori értekezés további célja.

## 2. Irodalmi áttekintés

A morfolingyűrű rendkívül gyakran előforduló egység a gyógyszerkémiaiában, és kimagaslóan nagy számú gyógyszermolekulában előfordul, mely vegyületek a legkülönbözőbb terápiás területeken alkalmazhatóak. Így például az analgetikus hatású fenadoxon és dextromoramid, a vérnyomáscsökkentő timolol, az antidepresszáns moklobemid és reboxetin, az antibiotikumként használt linezolid és finafloxacin, valamint a rákellenes hatású gefitinib mind morfolin-egységet tartalmazó hatóanyagok. Nem meglepő módon a bioaktív morfolinszármazékok irodalma óriási, azonban az évek során egyre több kitűnő összefoglaló tanulmány készült ebben a témakörben.<sup>18-20</sup> Amennyiben a tárgyalást spiro-gyűrűrendszert tartalmazó morfolinszármazékokra szűkítjük, úgy már lényegesen kevesebb bioaktív képviselőt találunk.

### 2.1. Nem szénhidrát alapú bioaktív spiro-morfolin származékok



**1. ábra:** Nem szénhidrát alapú bioaktív spiro-morfolin származékok

Az **1** szeránvázás spiro-morfolin-származékot Djigoué és munkatársai fedezték fel 2015-ben.<sup>21</sup> A vegyületet a kereskedelmi forgalomban kapható androszteronból kiindulva állították elő, majd vizsgálták 3. típusú hidroxiszteroid-

dehidrogenáz (17 $\beta$ -HSD3) enzim gátló hatását, amely egy androgén tesztoszteron módosulat kialakulásáért felelős: 1  $\mu$ M koncentráció esetén 90%-os gátló hatást mértek, ami ígéretes eredmény lehet prosztaták kialakulásának megelőzésében szerepet játszó gyógyszerek fejlesztésében.

A **2** spiro-benzopirán származékok családját Breschi és munkatársai írták le 2008-ban.<sup>22</sup> A vegyületbankot félszintetikus módszerrel, kereskedelmi forgalomban kapható benzopirán származékokból szintetizálták. A kapott vegyületek hatékony  $K_{ATP}$  receptor agonistának bizonyultak, azaz az ATP-dependens kálium csatornákat nyitják meg, így ezek a vegyületek iszkémia esetén megvédhetik a szívet az aritmiától és fibrillációtól.

A **3** spiro-piperidin egységet tartalmazó származék felfedezése García és munkatársai nevéhez fűződik, melyet 2020-ban publikáltak.<sup>23</sup> A szintézis összesen 9 lépést igényelt, majd ezt követően a vegyületet igen extenzív és alapos biológiai vizsgálatok sorozatának vetették alá, melyből csupán a legfontosabb eredményt emelném ki: a **3** vegyület duális receptor antagonistának bizonyult, mely két különböző mechanizmus útján is képes a fájdalomcsillapításra, ugyanis kiválóan kötődik a  $\sigma_1$ - ( $K_i=58$  nM) és  $\mu$ -receptorokhoz ( $K_i=175$  nM) is, így ígéretes analgetikus hatású gyógyszerjelölt.

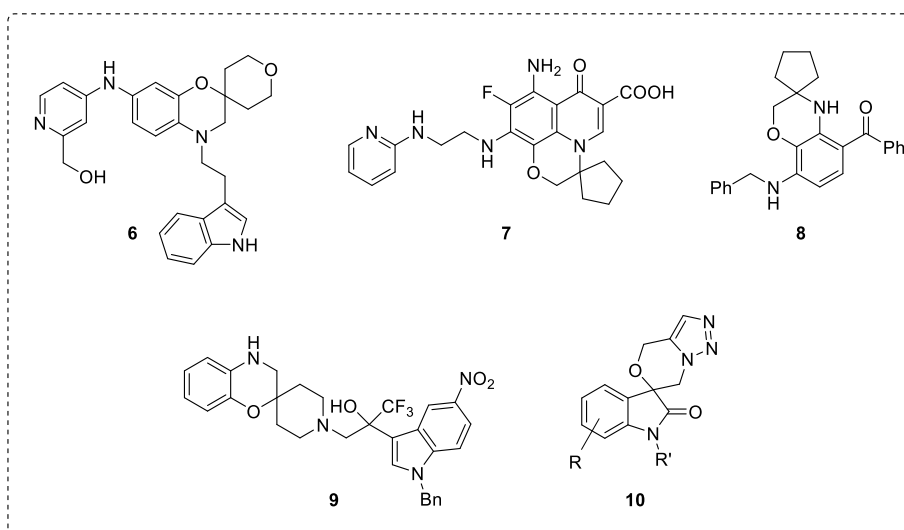
A **4** spiro-tetrahidropirán származékot Sun és munkatársai írták le 2019-ben.<sup>24</sup> Ez a vegyület a linezolidhoz hasonló szerkezeti tulajdonságokkal rendelkezik, és az antibiotikus hatása is ahhoz hasonló. Előnyös tulajdonsága, hogy *in vitro* vizsgálatokban nem váltott ki nemkívánatos mitokondriális proteinszintézis inhibíciót, ezért kedvezőbb mellékhatás-profilja miatt ígéretes antibiotikum jelölt lehet.

Az **5** vegyület szintén egy spiro-tetrahidropirán származék, melyet Seward és munkatársai szintetizáltak 2002-ben.<sup>25</sup> A totálszintézis kidolgozását követően a vegyületet *in vitro* vizsgálatokban kiváló humán-NK<sub>1</sub> receptor antagonistának találták ( $IC_{50}=1,1$  nM), amely hatékonyan csillapíthatja a kemoterápiás kezelésekkor kialakuló akut rosszullétet és hányingert. Ugyanennek a vegyületnek kimutatták antidepresszáns hatását is, amelyből egy szabadalom is született.<sup>26</sup>

## 2.2. Nem szénhidrát alapú, kondenzált gyűrűrendszert tartalmazó spiro-morfolin-származékok

Az anellált gyűrűrendszert tartalmazó morfolinszármazékokról is elmondható, hogy rendkívül széles körű irodalommal rendelkeznek, ám spirogyűrűt tartalmazó bioaktív képviselőkre már jóval kevesebb példa található.

A **6** benzoxazin származék szintéziséről és bioaktivitásáról Storck számolt be 2012-ben született szabadalmában.<sup>27</sup> A vegyület *in vitro* vizsgálatokban antiproliferatív hatást mutatott: a P53 és MDM-2 fehérjék közti interakciót blokkolja, így meggátolva egyes tumortípusok kialakulását vagy terjedését.



**2. ábra:** Kondenzált gyűrűrendszerrel rendelkező bioaktív spiro-morfolin származékok

A **7** kinolin gyűrűrendszerrel kondenzált morfolinszármazék szintézisét és vizsgálatát Cociorva és munkatársai valósították meg 2011-ben.<sup>28</sup> A vegyület glikogén-szintáz-kinázra (GSK-3) mutatott igen alacsony, 12 nM-os IC<sub>50</sub> értéket, mely enzimet összefüggésbe hozták a kettes típusú cukorbetegség, az Alzheimer-kór és különböző szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásával, így a GSK-inhibitorok fontos potenciális gyógyszerjelöltek.

A **8** spiro-benzoxazin származék Largeron és munkatársai nevéhez fűződik,<sup>29</sup> akik a vegyület szintézisének kidolgozása után újszülött egerekben végzett *in vivo* vizsgálatok során felfedezték annak neuroprotektív hatását: a vegyület hipoxia által indukált ATP-szint csökkenés megelőzésére volt alkalmas.

A **9** piperidingyűrűt tartalmazó spirovegyület gyulladáscsökkentő hatásáról egy szabadalom született 2010-ben,<sup>30</sup> ez a származék a glükokortikoid-receptorokhoz kötődve fejt ki gyulladáscsökkentő hatását.

A **10** spiro-morfolin származék szerkezetileg igencsak érdekes, hiszen nem benzoxazin egységet, hanem triazolomorfolin gyűrűrendszert tartalmaz, így ritka és különleges képviselője a bioaktív spiro-morfolin származékoknak. A szerzők egy 20 vegyületből álló bankot állítottak elő, és vizsgálták sejtnövekedés gátló hatásukat humán adenokarcinóma- (MCF-7) és prosztatatarák (DU-145) sejtekre. A legígéretesebb eredményt az *N*-etil származék produkálta (R=H, R'=Et), mely mindkét sejtre IC<sub>50</sub><10μM értéket mutatott.<sup>31</sup>

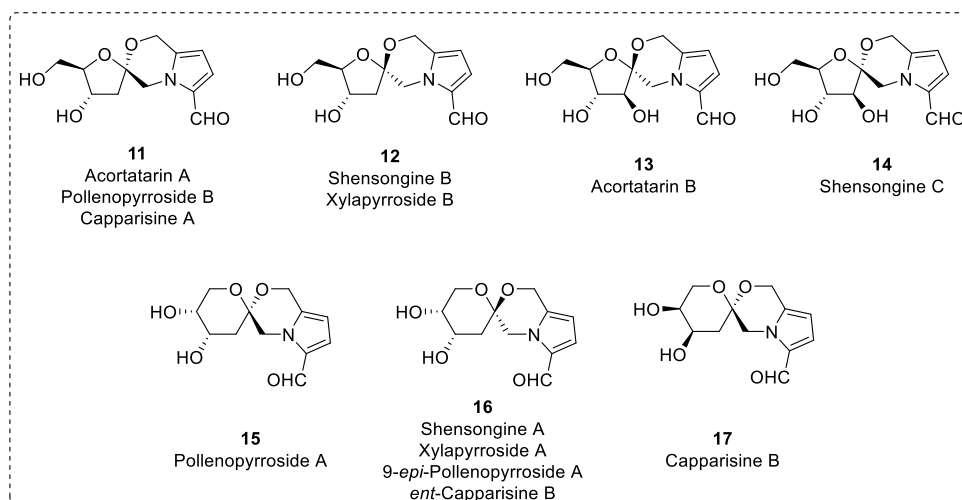
### **2.3. Szénhidrát alapú bioaktív spiro-morfolin származékok**

A szénhidrát egységet tartalmazó spiro-morfolin származékok tárháza már lényegesen limitáltabb, mint a szénhidrát egység nélkülieké. A természetes képviselők mind ugyanannak a vegyületcsaládnak a tagjai (2-formilpirrolomorfolinok), más szerkezeti kategóriába tartozó természetes képviselő nem található az irodalomban a szénhidrát tartalmú spiro-morfolinok körében. E dolgozat elkészültéig mindössze négy bioaktív szintetikus származékot írtak le, melyek közül két esetben nem az anomer centrum a spiro-szénatom. Néhány további képviselő előfordul az irodalomban, de ezekhez nem tartoznak biológiai vizsgálatok, ezek csupán egyéb származékok intermedierjei, vagy a szintézis melléktermékei (lásd: 2.4.3. fejezet).

#### **2.3.1. Természetes szénhidrát-spiro-morfolin képviselők**

A természetben mai ismereteink szerint egy glikozilidén-spiro-morfolin család található, melyek a morfolin gyűrűhöz kondenzált pirrol-2-karbaldehyd egységet tartalmaznak (3. ábra, **11-17**). E vegyületcsalád képviselőinek izolálásáról, szerkezetvizsgálatáról, biológiai hatásairól és totálszintéziséről két összefoglaló

tanulmány is született a közelmúltban.<sup>32-33</sup> Az első felfedezett képviselők az Acortatarin A (**11**) és B (**13**) voltak, melyet 2010-ben izoláltak a vegyületek névadójának tekinthető törpe kálmos (*Acorus Tatarinowii*) gyöktörzséből (rizómájából)<sup>34</sup> (1. táblázat, 1. bejegyzés). Ennek a növénynek a gyógyászati alkalmazása már 2005-ben is ismert volt, a központi idegrendszer működési zavarainak kezelésében (pl. epilepszia ellen) alkalmazták.<sup>35</sup> Az Acortatarinok felfedezését követő hónapokban és néhány évben több kutatócsoport foglalkozott a vegyületcsalád többi képviselőjének izolálásával (lásd: 1. táblázat).<sup>36-40</sup> Egyes esetekben ugyanazt a vegyületet több, egymástól független kutatócsoport is sikeresen izolálta különböző természetes forrásokból, ezért az irodalomban előfordul, hogy többféle név alatt fut egy adott vegyület (**11**, **12**, **16**), melyeket egymástól különböző szerkezetűnek vélték eredetileg. A 2010-es évek végére azonban befejeződött az izolált származékok szerkezeteinek teljes spektroszkópai felderítése, így megszűnt a redundancia annak ellenére, hogy a korábban alkalmazott vegyületnevek továbbra is használatban maradtak.<sup>41</sup>



**3. ábra:** Természetes szénhidrát-spiro-morfolin képviselők

**1. táblázat:** Természetes szénhidrát-spiro-morfolinok előfordulása és izolálása

	Természetes forrás	Izolált vegyületek (eredeti, publikációban szereplő nevükkel)	Publikáció éve
1.	<i>Acorus Tatarinowii</i> rizóma	Acortatarin A ( <b>11</b> ) és B ( <b>13</b> )	2010. <sup>34</sup>
2.	Méhek által gyűjtött <i>Brassica Campestris</i> pollen <sup>a</sup>	Pollenopyrroside A ( <b>15</b> ) és B ( <b>11</b> )	2010. <sup>36</sup>
3.	<i>Capparis Spinosa</i> termése <sup>b</sup>	Capparisine A ( <b>11</b> ) és B ( <b>17</b> )	2010. <sup>37</sup>
4.	Teljes kiőrlésű kenyér héja	Acortatarin A ( <b>11</b> )	2013. <sup>38</sup>
5.	„Shensong Yangxin” kapszula <sup>c</sup>	Shensongine A ( <b>16</b> ), B ( <b>12</b> ) és C ( <b>14</b> ), Pollenopyrroside B ( <b>11</b> )	2015. <sup>39</sup>
6.	<i>Xylaria Nigripes</i> gombafaj <sup>d</sup>	Xylapyrroside A ( <b>16</b> ) és B ( <b>12</b> ) Pollenopyrroside A ( <b>15</b> ) és B ( <b>11</b> )	2015. <sup>40</sup>
<sup>a</sup> A <i>Brassica Campestris</i> (vad-réparepce) egy Dél-Kínában gabonaként termesztett növény. <sup>b</sup> A <i>Capparis Spinosa</i> (tövises kapri) termése a gasztronómiában fűszerként is alkalmazott kapribogyó. <sup>c</sup> Hagyományos kínai készítmény, mely 12 gyógynövényt tartalmaz és szívritmuszavar ellen alkalmazható. <sup>42-44</sup> <sup>d</sup> Ennek a gombának a kivonatát korábban már diuretikumként, nyugtatóként, valamint álmatlanság illetve traumák kezelésére alkalmazták. <sup>45</sup>			

A természetes pirrolomorfolinok izolálását azok biológiai vizsgálatai követték. Az első ilyen vizsgálatot az Acortatarin A és B (**11**, **13**) származékokkal hajtották végre, melynek során magas glükózkoncentráció általi oxidatív stressz kezelését vizsgálták meg. Az ún. reaktív oxigén közttermékek (Reactive Oxygen Species, ROS), így például különböző szabadgyökök vagy peroxidok keletkezését a szervezetben a hiperglikémia is okozhatja, és jelenlétüket összefüggésbe hozták rákos megbetegedésekkel, cukorbetegség okozta szövödményekkel, illetve szív- és érrendszeri megbetegedésekkel.<sup>34</sup> Ezért a ROS-ok kialakulásának gátlása fontos terápiás terület. Az Acortatarinokkal végzett vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy amennyiben a sejteket **11** és **13** oldatával előkezelték a glükóz hozzáadása előtt, úgy az Acortatarin A 10 $\mu$ M, míg a B 50 $\mu$ M koncentráció esetén elérte a maximális ROS termelés gátlást, mely mindkét vegyület esetén mintegy 40%-kal csökkent a sejtekben a spirovegyületek nélküli kontroll kísérletekhez képest.<sup>34</sup>

A Shensongine A, B és C (**12**, **16**, **14**) származékok kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt pozitív hatását sikerült igazolni. Ehhez patkány szívizomsejtek akciós potenciál idejét (API) mérték, elsőként a spirovegyületek jelenléte nélkül, majd kísérletenként folyamatosan növekvő koncentrációjú Shensongine hozzáadásával. A Shensongine A (**16**) esetében 10  $\mu\text{M}$  koncentráció esetén már maximális volt az API csökkenés, míg a Shensongine C (**14**) esetén 100  $\mu\text{M}$  volt szükséges ugyanehhez (a Shensongine B (**12**) nem mutatott szignifikáns API csökkentő hatást). Az eredmények alapján a vegyületek potenciálisan kálium-csatorna agonisták, ezáltal kardioprotektív hatásúak lehetnek, de ezzel kapcsolatos további vizsgálatokat nem végeztek.<sup>39</sup>

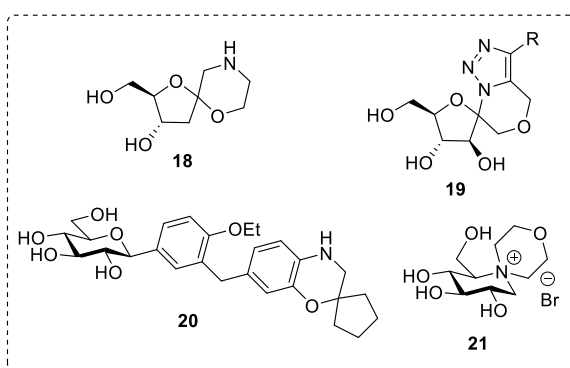
Ugyanebben az évben dolgozta ki egy másik kutatócsoport a Shensongine A és B vegyületek izolálását egy másik természetes forrásból, illetve leírták totálszintézisüket is, azonban ezek a szerzők a Xylapyrroside A és B neveket adták ugyanezeknek a vegyületeknek, utalva a természetes előfordulásukra (*Xylaria Nigripes*, 1. táblázat 6. bejegyzés). Ez a gombafaj az Acortatarin A-t (**11**) is tartalmazta, melyet szintén sikeresen izoláltak a kutatók. Mivel az Acortatarinok antioxidáns hatása ebben az időben már ismert volt, ezért a szerzők egy új kísérletet terveztek az izolált származékok hatásának vizsgálatára. Egy kontroll kísérlet során patkány vaszkuláris simaizom sejtekhez adott *tert*-butil-hidroperoxiddal szimulálták a ROS-ok jelenlétét, mely a sejtek 40%-ának pusztulását eredményezte. Xylapyrroside A (**16**) jelenlétében ez az érték 5%-ra, Xylapyrroside B (**12**) esetén 10%-ra, míg Acortatarin A (**11**) mellett ~0%-ra csökkent.<sup>40</sup>

A Capparisine A és B (**11**, **17**) származékok izolálását követően vizsgálták a két vegyület májsejt védő hatását is, ám szignifikáns apoptózis-csökkenést nem tapasztaltak a vegyületek jelenlétében, összehasonlítva a kontroll kísérletekkel.<sup>37</sup>

### 2.3.2. Szintetikus szénhidrát-spiro-morfolin képviselők

Mint fentebb említettem, jelenleg összesen négyféle szintetikus, szénhidrátalapú spiro-morfolin-származék található az irodalomban (4. ábra). Szerkezetileg a legegyszerűbb képviselő a **18** 2-dezoxi-ribofuranozilidén-spiro-morfolin, mely vegyületet ugyancsak reaktív oxigén köztitermékek keletkezésének

gátlásával kapcsolatos vizsgálatoknak vetettek alá, azonban hatása elmaradt a természetes vegyületeknél tapasztaltaktól ( $IC_{50} > 200 \mu M$ ).<sup>46</sup> A másik, irodalomban fellelhető bioaktív anomer-spiro-morfolin származékot (**19**) Cobb és munkatársai írták le, mely egy triazolgyűrűvel kondenzált arabinozilidén-spiro-morfolin származék.<sup>47</sup> Ezt a vegyületet egér 17Cl-1 sejtekkel végzett *in vitro* vizsgálatoknak vetették alá: a sejteket a spirocukor oldatával előkezelték, majd MHV-vel (Murine Hepatitis Vírus) befertőzték. 2 mM-os spirocukor oldattal való előkezelés esetén a vegyület kvantitatív módon megvédte a sejteket a vírusterjedéstől.



**4. ábra:** Szintetikus bioaktív glikozilidén-spiro-morfolin származékok

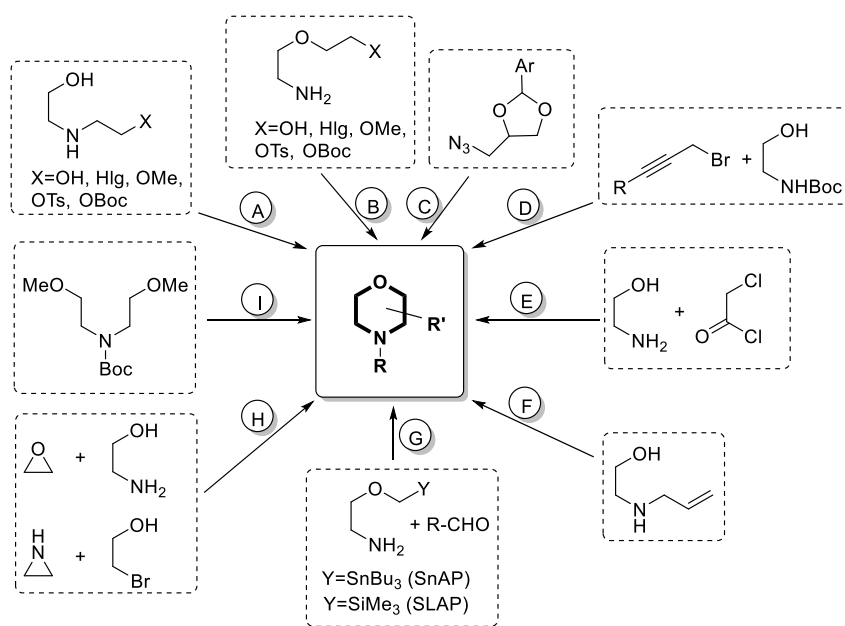
Az irodalomban található további két szénhidrát-tartalmú spiro-morfolin származék (**20**, **21**), melyekben nem az anomer centrum a spiro-szénatom, viszont rendelkeznek biológiai aktivitással. A **20** C-aryl-glikozid az egyetlen szénhidrát-tartalmú bioaktív spiro-benzoxazin származék az irodalomban, melyet Beberitz publikált 2011-ben egy szabadalom formájában.<sup>48</sup> Eszerint a vegyület hatékony gátlószere a nátrium-függő glükóz kotranszporternek (SGLT-2). A **21** iminocukor származék szintézisét és biológiai vizsgálatait 2016-ban közölte D'Orazio és csoportja.<sup>49</sup> E vegyületet három különböző glikozidáz enzim gátlására vizsgálták ( $\alpha$ -mannozidáz,  $\alpha$ -glükozidáz és amiloglükozidáz), mindhárom esetben közepesnek mondható aktivitást tapasztaltak, 500  $\mu M$  koncentrációnál 70-85%-os enzimgátlási értékekkel.

## 2.4. Morfolinszármazékok előállításának irodalmi előzményei

### 2.4.1. Szintézisstratégiák morfolin gyűrű kialakítására

A morfolin gyűrű rendkívül gyakori előfordulása miatt a szintézisével kapcsolatos irodalmak tárháza is óriási. Eltekintve néhány igazán egzotikus stratégiától, melyek alkalmazása igen csak limitált, a morfolingyűrű kialakítására vonatkozó leggyakoribb módszereket két összefoglaló tanulmány is rendszerezte a közelmúltban.<sup>50-51</sup> E stratégiák általános összefoglalása látható az 5. ábrán.

Az **A** és **B** jelű módszerek tekinthetők a legrégebbi, egyúttal a legegyszerűbb, s ezáltal leggyakrabban alkalmazott gyűrűzárási reakciónak, melynek során egy *O*- vagy *N*-alkilezés történik intramolekulárisan. Az *X* távozó csoport kialakítása után a gyűrűzárás egy bázis jelenlétében végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval megvalósítható.



**5. ábra:** A morfolingyűrű kialakításának lehetőségei

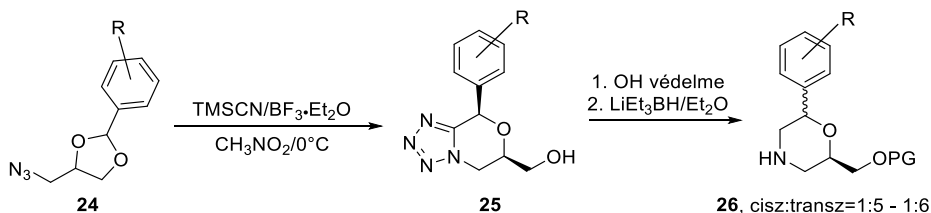
Trivialitásukra való tekintettel ezeket a stratégiákat nem tárgyalom részletesen. Kivételként azonban kiemelném a **23** vegyületet, melyet Mitsunobu körülmények között alakítottak morfolinszármazékká (6. ábra). E módszer előnye, hogy a **22**

dihidroxi-származék esetében nem szükséges külön lépés a távozó csoport kialakításához, a reakció a két szabad hidroxilcsoport részvételével megy végbe, mely közvetlenül a kívánt **23** morfolinszármazékot eredményezi.<sup>52</sup>



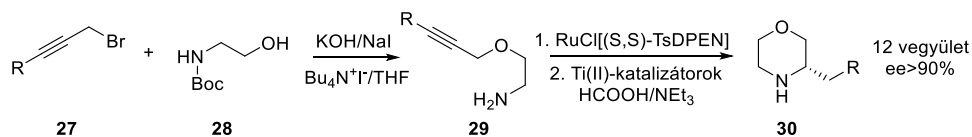
**6. ábra:** Morfolin gyűrű kialakítása Mitsunobu-reakcióval

A **C** módszer esetében aromás gyűrűn szubsztituált benzilidénacetálok azidometil származékaiból (**24**) képeztek két lépésben morfolingyűrűt Duchamp és munkatársai (7. ábra). Az első lépésben TMS-cianiddal végzett Lewis-sav katalizált reakcióban tetrazolomorfolin (**25**) keletkezett, majd ezt redukzív fragmentációnak vetették alá, így nyerték a **26** aromás gyűrűn szubsztituált morfolin családot.<sup>53</sup>



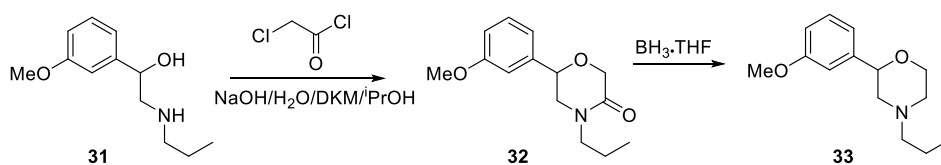
**7. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása azido-klikk reakciót követő fragmentációval

A **D** módszerre példa a Lau és csoportja által kidolgozott *N*-alkinilezés és gyűrűzárás (8. ábra).<sup>54</sup> Összesen 12 szubsztituált alkinszármazékot (**27**) reagáltattak védett etanolammal (**28**), majd az így kapott **29** intermedierek gyűrűzárását ruténium tartalmú katalizátorral végezték el. A keletkező telítetlen morfolinszármazékok transzferhidrogénezés segítségével sztereoselektíven telített morfolinokká (**30**) alakíthatóak különböző királis, titán(II)-tartalmú katalizátorok jelenlétében.



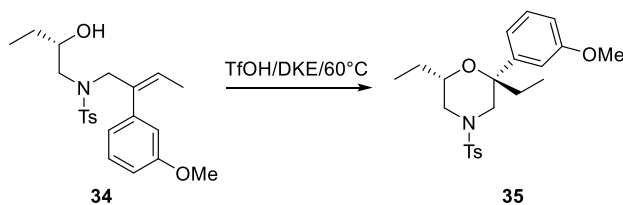
**8. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása aminocsoport alkinre történő addíciójával

Az **E** módszert Blagg és csoportja használta fel a **33** D3-receptor agonista morfolinszármazék szintézisére 2007-ben (9. ábra).<sup>55</sup> A reakció két előnye, hogy a savklorid egység a **31** intermedier aminocsoportjával reagált szelektíven, illetve egyedény-reakció lévén az *O*-alkilezési lépés is lejátszódik. A **32** vegyületben a karbonilcsoport eltávolítható például borán-THF komplex-szel.



**9. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása *N*-acilezést követő intramolekuláris *O*-alkilezéssel

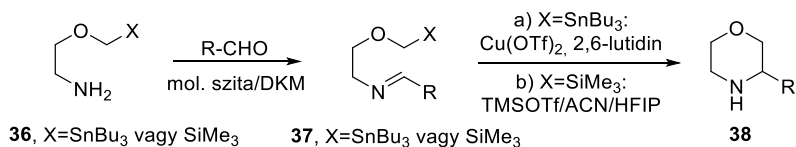
Az **F** módszert többek között Huh és munkatársai alkalmazták a **35** morfolingyűrűt tartalmazó származék sztereoszelektív módon történő előállítására (10. ábra).<sup>56</sup> Ebben az esetben a **34** kulcsintermediert trifluorometán-szulfonsav-katalízissal vitték gyűrűzárási reakcióba, de hasonló átalakításokat Lewis-savak jelenlétében is végeztek.<sup>57</sup>



**10. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása hidroxilcsoport olefinre való addíciójával

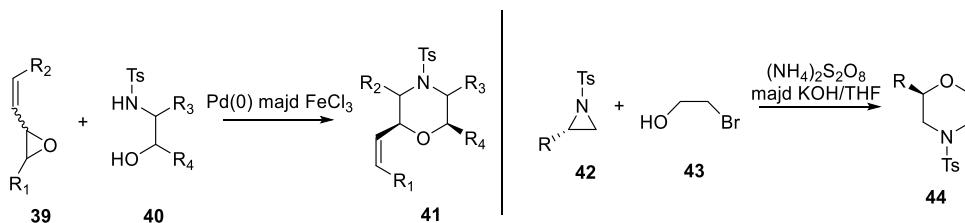
A **G** stratégia kétféleképpen is megvalósítható: elsőként az ón-amin protokoll („SnAP”) nevű módszert használták ki morfolinszintézisére,<sup>58</sup> később azonban elterjedt ennek a reakciónak a szilícium-analógja, a szilícium-amin protokoll

(„SLAP”), mely környezetbarátabb megvalósítást tesz lehetővé.<sup>59</sup> Mindkét módszer első lépése a **36** amin aldehidekkel történő reakciója, majd az így kapott **37** iminek katalitikus gyűrűzárása következik a **38** morfolinszármazékokká (11. ábra).



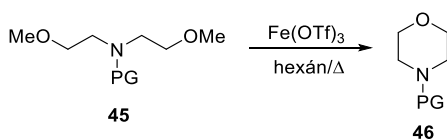
**11. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása ón- és szilícium-amin protokoll szerint

A **H** módszer esetében az első lépésben epoxidok (**39**) illetve aziridinek (**42**) alkalmasan megválasztott alkoholokkal (**40** 2-amino- vagy **43** 2-haloalkohol) történő gyűrűnyitása történik, majd a **41**, **44** morfolinszármazékok kialakítása intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval megvalósítható. A két lépés összevonható, és egyedény-reakcióként is elvégezhető (12. ábra).<sup>60-61</sup>



**12. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása epoxidok és aziridinek gyűrűnyitásával

Az **I** módszer az ún. „vaskatalizált alifás éter metatézis reakció”, melynek során egy dimetil-éter molekula lép ki a **45** intermedierből, amely közvetlenül a **46** morfolinszármazékot eredményezi (13. ábra).<sup>62</sup>

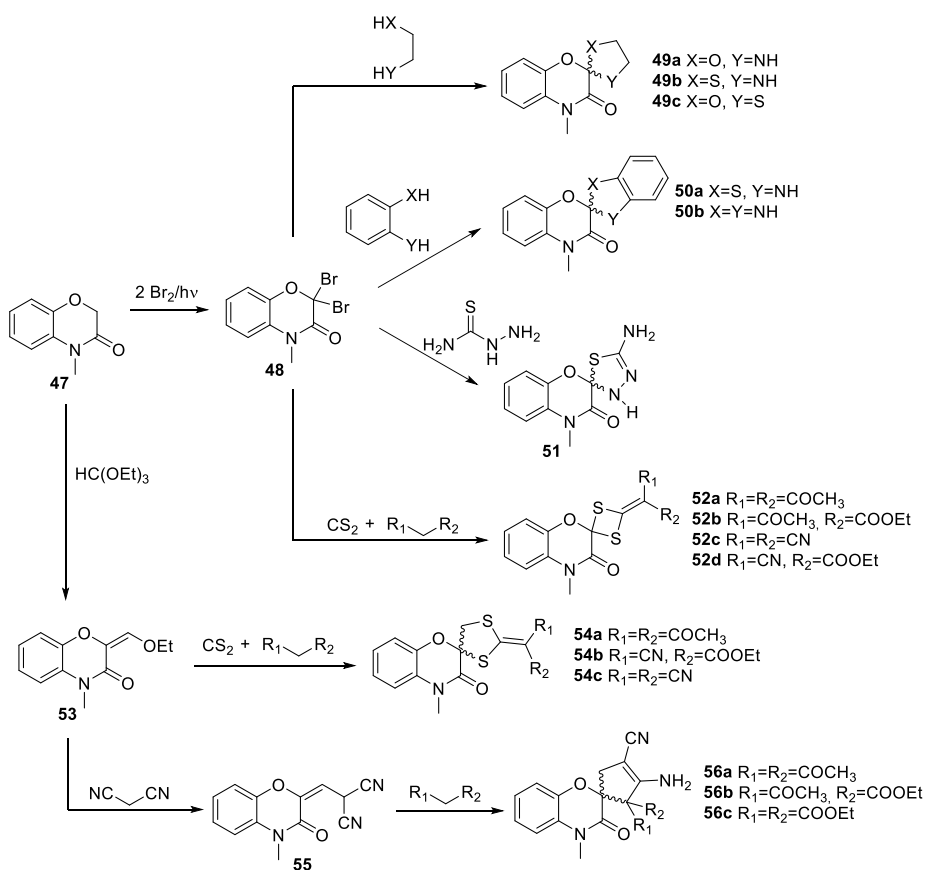


**13. ábra:** Morfolingyűrű kialakítása alifás éter metatézis reakcióval

#### 2.4.2. Morfolin egységet tartalmazó származékok spirociklizációja

A spiro-morfolin egységet tartalmazó származékok szintézisének leggyakoribb módja, hogy elsőként a morfolingyűrű kerül kialakításra az előző fejezetben

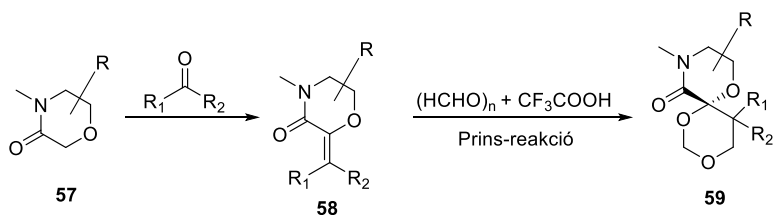
ismertetett módszerek valamelyikével, majd az így kapott származékokon alakítanak ki újabb, ciklizációra alkalmas alegységeket. Az egyik ilyen funkcionálizálási lehetőség a halogénezés, mely benzoxazin származékokon (pl. **47**) könnyen megvalósítható, hiszen egyetlen reaktív pozíciót tartalmaznak. Erről a stratégiáról Moustafa készített egy kitűnő összefoglaló tanulmányt, melynek vázлата a 14. ábrán látható. Ezek a módszerek a **49-52** spirovegyületek szintézisére voltak alkalmasak.<sup>63</sup> Ugyanez a közlemény kitér továbbá **47** trietil-ortoformiát reagenssel történő funkcionálizálására, majd az így kapott **53** enoléter spirociklizációjára is, melyek az **54, 56** spirovegyületekhez vezetnek.



**14. ábra:** Benzoxazin származékok spirociklizációjának lehetőségei

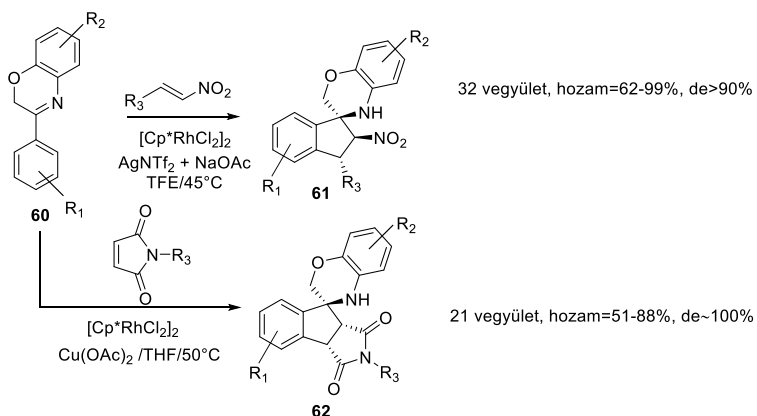
A fenti módszerek mellett további 3 közlemény szól különböző morfolinszármazékok spirociklizációjáról. Manchoju és munkatársai 2015-ben írták

le alkilidénmorfolinok (**58**) Prins-reakcióval történő sztereoszelektív gyűrűzárását (15. ábra).<sup>64</sup> A közlemény összesen 11 spiro-morfolin-származékot tartalmaz, melyek szintézisének első lépése az **57** morfolin és különböző ketonok közti Knoevenagel-kondenzáció, majd az így kapott **58** intermediert paraformaldehid segítségével savkatalizált reakcióban alakították át az **59** spirovegyületté diasztereoszelektív módon.



**15. ábra:** Morfolin spirociklizációja Prins-reakcióval

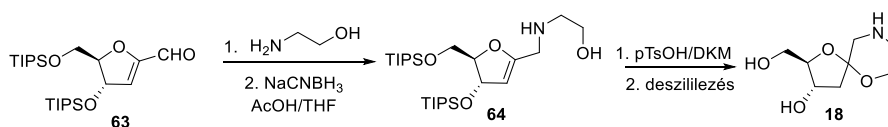
A morfolin gyűrűn belüli telítetlenséget tartalmazó benzoxazin származékok (**60**) cikloaddíciós reakcióit két kutatócsoport is vizsgálta a közelmúltban (16. ábra). Egyrészt Mishra és munkatársai valósították meg a spirociklizációt terminális nitroalkénnel,<sup>65</sup> másrészt Zhu és csoportja írt le egy érdekes [3+2]-annulációs reakciót *N*-szubsztituált maleimidekkel.<sup>66</sup> A két reakció közös tulajdonsága, hogy ródiumtartalmú katalizátor jelenlétében játszódtak le, és kiváló sztereoszelektivitással szolgáltatták a kívánt **61-62** spiro-morfolin származékokat.



**16. ábra:** Morfolin spirociklizációja nitroalkénnel és maleimidekkel

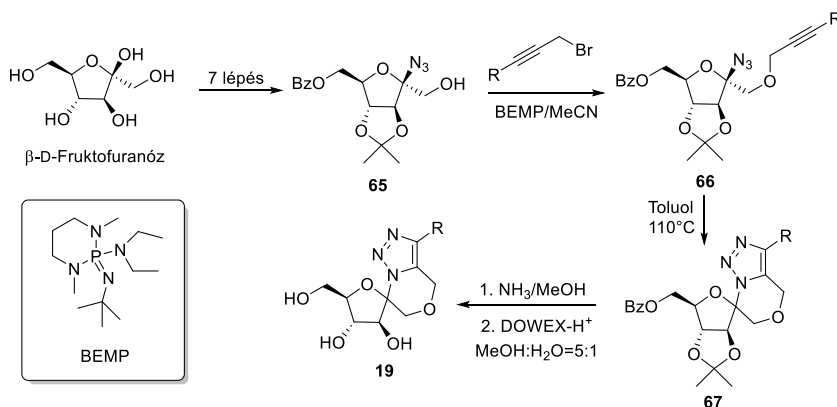
### 2.4.3. Szénhidrát egységet tartalmazó szintetikus spiro-morfolinok előállítása

A 2.3.2. fejezetben négy szintetikus, bioaktív glikozilidén-spiro-morfolin típusú vegyületet említettem, melyek előállítását az alábbiakban szemléltetem. A **18** 2-dezoxiribofuranozilidén-spiro-morfolin származék szintézise a **63** glikáaldehidből viszonylag egyszerűen, mindössze 4 lépésben megvalósítható (17. ábra).<sup>46</sup> A gyűrűzárási reakció kulcsintermediere a **64** glikál származék, melynek spirociklizációja a 2.4.1. fejezetben bemutatott **F** módszernek feleltethető meg leginkább.



17. ábra: A **18** spiro-morfolin származék előállítása

A **19** triazolomorfolin-származék totálszintézise már lényegesen bonyolultabbnak bizonyult. A **65** azidocukor ismert vegyület az irodalomban, ám előállítása  $\beta$ -D-fruktofuranózból igencsak komplikált védőcsoport manipulációkat igényel, ezért ezt a folyamatot külön nem ismertetem. A szintézis kulcs lépése a szabadon maradt hidroxil-csoport propargilezése, majd a **66** intermedier azid-csoportjával végzett klikk-reakció, ami a **67** spiro-morfolin származékot eredményezte. Végül a védőcsoportok eltávolítása után jutottak a kívánt **19** célvegyülethez (18. ábra).<sup>47</sup>

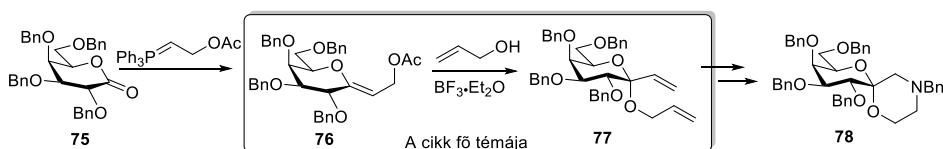


18. ábra: A **19** spiro-triazolomorfolin előállítása



A **72** és **74a-e** glükóz alapú spiro-morfolinok szintézisét és alkalmazási lehetőségeit Wang és munkatársai vizsgálták 2008-ban.<sup>67</sup> A morfolin egység kialakítása a 2.4.1. fejezetben bemutatott „E módszer” szerint történt. Összesen hat vegyület szintézisét végezte el a csoport, melyek összefoglalása a 20. ábrán látható. A **68** intermedier *N*-acilezésével, majd **69** bázis jelenlétében végzett gyűrűzárásával jutottak a **70** spiro-morfolin származékhoz, melyből **72** előállítása már csak két további lépést igényelt. Ezzel analóg módon történt a **73** intermedierek spirociklizációja is. A szintézist követően vizsgálták a kapott termékek organokatalitikus hatását olefinek sztereoszelektív epoxidálási reakciójában, mely reakciók közepes-kiváló hozamot (43-94%) és jelentős sztereoszelektivitást (60-88% ee) mutattak.

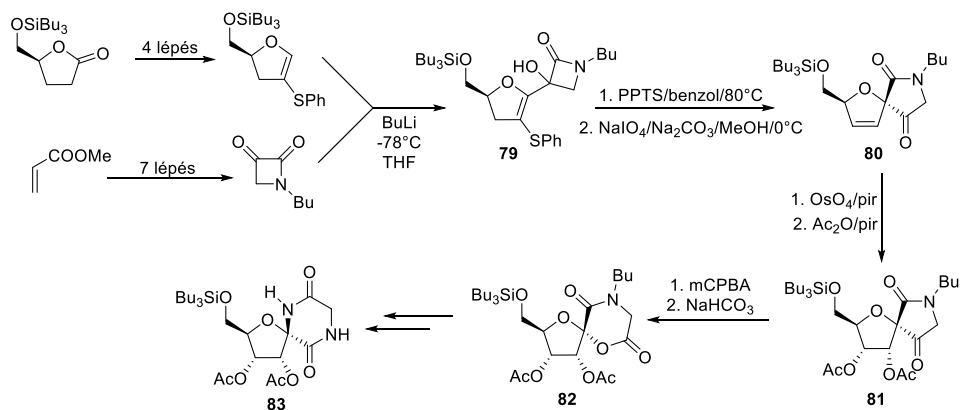
A **78** galaktozilidén-spiro-morfolin származék Hui-Chang 2003-ban kiadott közleményében szerepel, mely *C*-szubsztituált *exo*-glikálokkal (**76**) történő, Ferrier-típusú átrendeződéssel járó glikozilezési reakciókat mutat be, melynek szintézise a **75** lakton Wittig-reakciójával történik (21. ábra). A **78** spiro-morfolin származék szintézisével kapcsolatban csupán annyit említenek a szerzők, hogy a **77** intermedier ozonolízisét követően redukzív aminálási reakció segítségével sikerült megvalósítani **78** előállítását, de a szintézis részleteit nem tárgyalják, illetve a védőcsoportok eltávolítását sem végezték el.<sup>68</sup>



**21. ábra:** Hui-Chang közleményében szereplő átalakítások

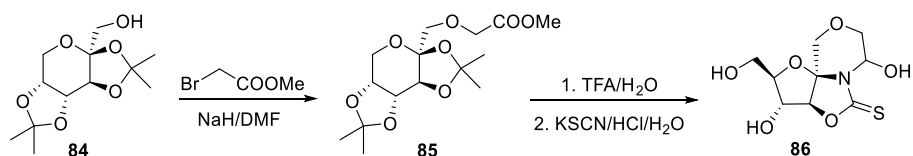
A **82** ribozilidén-spiro-morfolin-diont Paquette és munkatársai írták le 1999-ben.<sup>69</sup> A szintézis érdekes tulajdonsága, hogy a ribo-konfigurációt a **80** dihidro-pirán egységet tartalmazó intermedier sztereoszelektív oxidációjával, míg a morfolingyűrűt az így kialakított spiro-pirrolidin (**81**) Baeyer-Villiger oxidációjával állították elő (22. ábra). Ebben az esetben sem ez a vegyület volt a szerzők célja, csupán egy másik spirovegyület, a **83** ribozilidén-spiro-diketopiperazin szintéziséhez használták fel.

Nem meglepő tehát, hogy a spiro-morfolin-származék védőcsoportjainak eltávolítását és biológiai vizsgálatait nem végezték el a szerzők.



**22. ábra:** A **82** ribozilidén-spiro-morfolin szintézise

Tatibouët és munkatársai 2005-ben megjelent publikációjukban közöltek egy érdekes, oxazolidin-tion gyűrűvel anellált szénhidrátalapú morfolinszármazékot (**86**).<sup>70</sup> A termék szintézise meglepően egyszerű reakciókkal, mindössze 3 lépésben megvalósítható a **84** diizopropilidén-fruktopiranozból, mely olcsón elérhető a kereskedelemben (23. ábra). E vegyület *O*-alkilezését követően **85** védőcsoportjait trifluoecetsavval eltávolították, majd a kondenzált gyűrűrendszert kálium-tiocianát segítségével alakították ki.



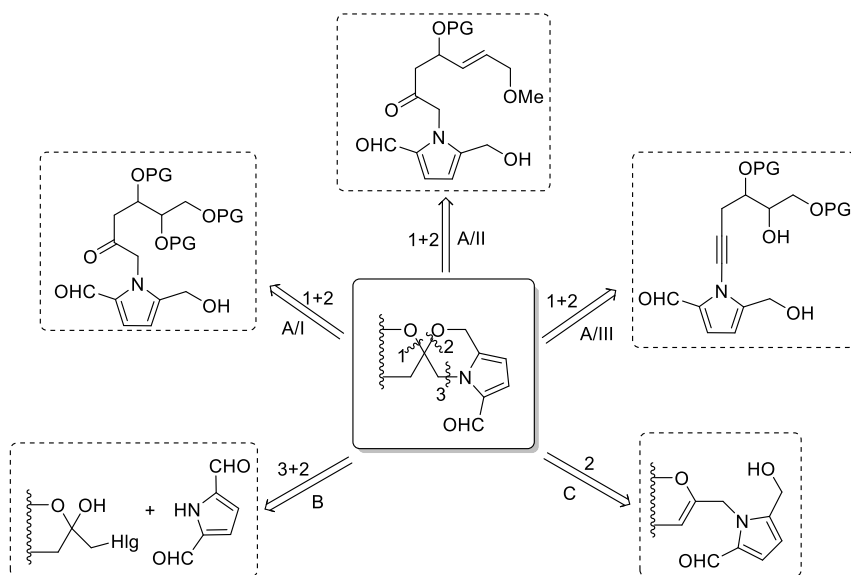
**23. ábra:** A **86** spiro-morfolin származék szintézise

#### 2.4.4. Természetes eredetű glikozilidén-spiro-pirrolomorfolinok totálszintézise

A természetes glikozilidén-spiro-pirrolomorfolin származékok szintézisével kapcsolatban az elmúlt 3 évben két összefoglaló publikáció is készült, mely a **11-17** spiro-alkaloid-származékok totálszintézisének lehetőségeit mutatja be.<sup>32-33</sup> A 24.

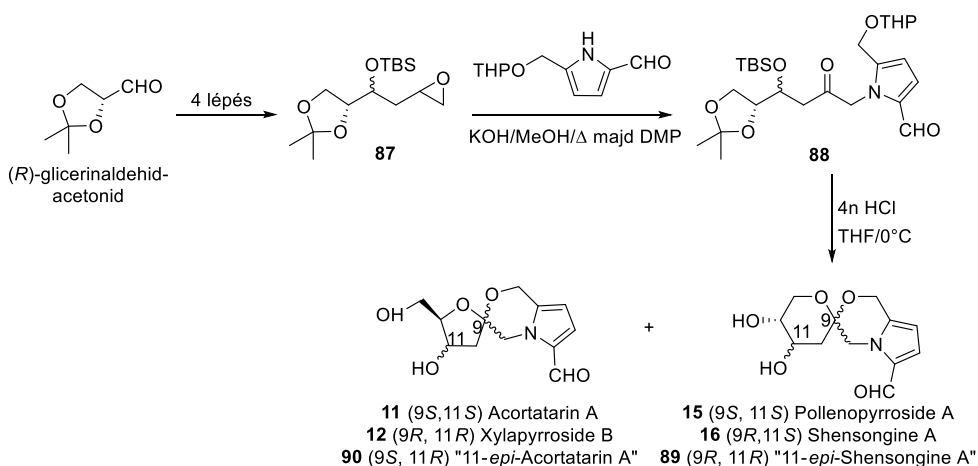
ábrán 1-3 számokkal jelölt kötések kialakításának szempontjából a jelenleg ismert stratégiákat 3 csoportba sorolhatjuk: A): az 1 és 2 számú kötés kialakítása védett trihidroxiketon- (A/I),  $\gamma,\delta$ -telítetlen hidroxiketon- (A/II) illetve trihidroxi-alkinil (A/III) oldallánccal szubsztituált *N*-alkil-pirrol származékból kiindulva; B): a 2 és 3 számú kötések kialakítása pirrolszármazékok glikozilezésén keresztül, halometil egységet tartalmazó szénhidrát-hemiketálok alkalmazásával; C): a 2 számú kötés kialakítása glikál típusú *N*-glikozilmetil-pirrolok spirociklizációja révén.

Az A/I módszert Ming és munkatársai használták fel (25. ábra), az általuk kidolgozott totálszintézis összesen 6 szénhidrát alapú spiro-alkaloid előállítására volt alkalmas.<sup>40</sup> E származékok közül kettő (**89**, **90**) nem fordul elő a természetben, így triviális névvel sem rendelkeznek, de elnevezhetők az irodalomban megszokott módon, ismert származékok 11C-epimereiként. A **87** epoxidot 4 lépésben irodalmi módszerek alapján előállították a kereskedelmi forgalomban beszerezhető (*R*)-glicerinaldehid-acetonidból kiindulva, majd a **88** *N*-szubsztituált 2-formilpirrol-származékká alakították. Az utolsó lépésben az izopropilidén-acetál, a szilil, és a tetrahidropiranil védőcsoportok eltávolíthatók sósav segítségével, ami a szénhidrát és morfolin egységek gyűrűzárási reakcióját is katalizálja.



**24. ábra:** Természetes eredetű spiro-pirrolomorfolinok szintézisének stratégiái

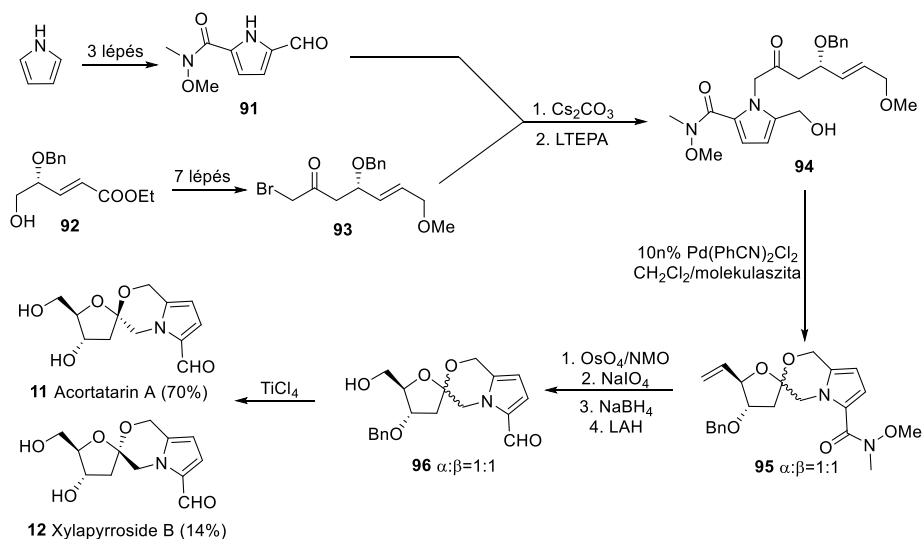
Mivel ezen reakciók közül egyik sem regio- vagy sztereoszelektív, ezért összesen hatféle termék (**11**, **12**, **15**, **16**, **89**, **90**) keletkezése lehetséges. A szintézis végtermékeit HPLC-PDA technikával, Flourphase-PFP kolonna segítségével sikerült elválasztani komponenseire. A módszer előnye, hogy több természetes származék szintézise egyszerre valósítható meg, hátránya a komplex termékelegy által megkövetelt bonyolult elválasztástechnikai eljárás fejlesztése volt.



**25. ábra:** Természetes spiro-morfolinok totálszintézise az A/I módszer szerint

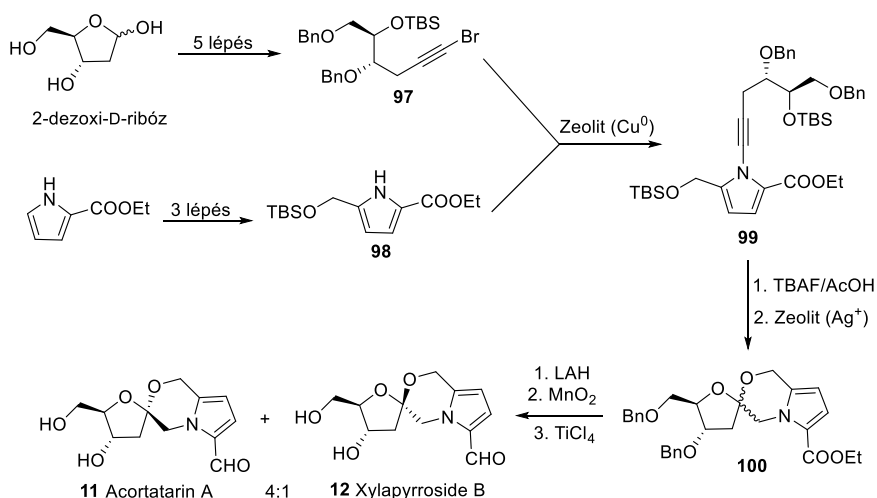
Az A/II módszert Borrero és munkatársai dolgozták ki 2012-ben (26. ábra), akik célul tűzték ki a **11** Acortatarin A, mint egyetlen célvegyület totálszintézisét.<sup>71</sup> Ez az eljárás egy konvergens szintézisstratégián alapul, melynek során a **91** pirrolszármazék (mely pirrolból 3 lépésben előállítható), és a **93** brómketon előállítására volt szükség. A szerzők által kiindulási anyagként használt **92**  $\alpha,\beta$ -telítetlen észter szintézisére nem térnek ki, mindössze megemlítik, hogy korábbi irodalmi módszer segítségével állították elő.<sup>72</sup> E származékból egy hatlépéses reakcióssal jutottak el a kutatók a **93** brómketonig, mellyel a **91** pirrolszármazékot alkilezték, így jutottak a **94** kulcsintermedierhez. Ezt követte a palládium-katalizált intramolekuláris ciklizáció, amely bár nem sztereoszelektíven játszódott le (1:1 arányú anomerkeverék keletkezett), de **95** izomerei egyszerű oszlopkromatográfia segítségével elválaszthatóak voltak. Az  $\alpha$ -izomerből (**95a**) tovább dolgozva a vinilcsoport oxidatív hasítása következett, melyet aztán hidroximetil-csoporttá alakítottak. Végül a Weinreb-amid egység redukcióját követően a **96** származék

benzil védőcsoportját titán(IV)-kloriddal távolították el, ám ennek hatására a termék részben anomerizálódott, így a termékelegy Acortatarin A-t (**11**) és Xylapyrroside B-t (**12**) is tartalmazott 5:1 arányban. Ezen eredmények láttán a kutatók a **95 $\beta$**  anomeren is elvégezték ugyanezeket az átalakításokat, és azt tapasztalták, hogy az utolsó lépésben  $\text{TiCl}_4$  hatására egy anomerizációs egyensúly áll be, ezért ebben a szintézisben is **11** keletkezik nagyobb mennyiségben.



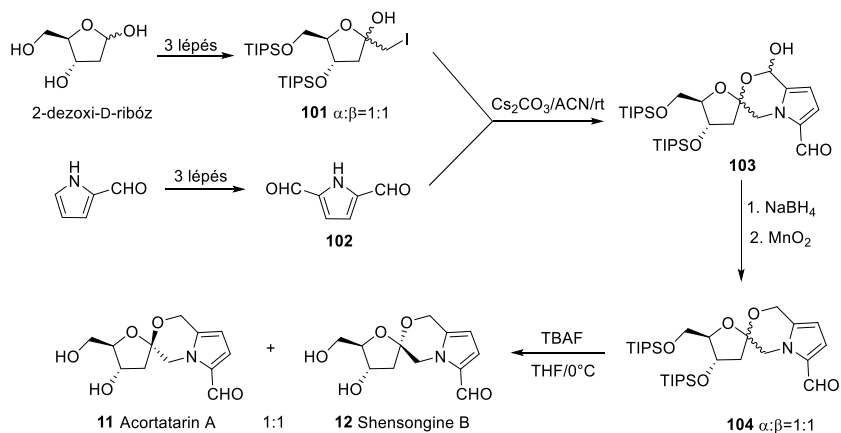
**26. ábra:** Természetes spiro-morfolinok totálszintézise az A/II módszer szerint

Az A/III stratégiát Wimmer és munkatársai alkalmazták, szintén **11** szintézisét tűzve ki célul (27. ábra).<sup>73</sup> Ez a módszer is konvergens szintézist alkalmaz, melynek során a **97** brómalkint és a **98** pirrolsruzármazékot 5 illetve 3 lépésben sikerült előállítania a szerzőknek kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokból. E két intermediert réztartalmú zeolit segítségével kapcsolták össze a **99** *N*-alkinil-pirrollá, majd a szililéter védőcsoport szelektív eltávolítása után a szénhidrát- és a morfolin gyűrű kialakítását ezüst(I)-tartalmú zeolit jelenlétében, egy lépésben végezték el, így jutottak a **100** védett spiro-morfolin-származékhoz. Ezt követte az aldehid funkció kialakítása, végül pedig a  $\text{TiCl}_4$  jelenlétében történő debenzilezés, melynek során ez a kutatócsoport is a A/II módszernél leírt anomerizációt tapasztalta, ezúttal a **11** Acortatarin A és **12** Xylapyrroside B 4:1 arányú keveréke keletkezett.



**27. ábra:** Természetes spiro-morfolinok totálszintézise az A/III módszer szerint

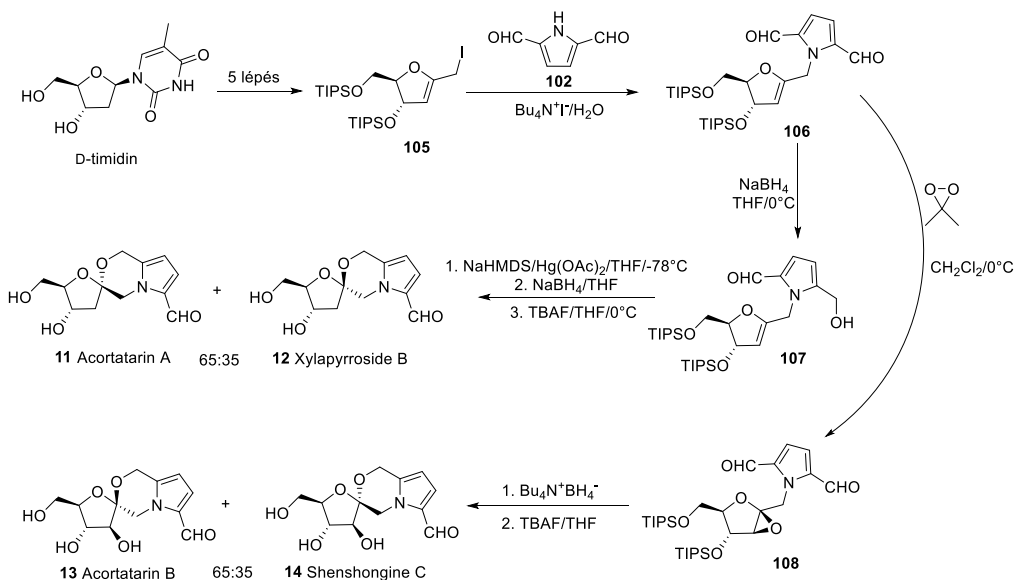
A B) stratégiát Cao és munkatársai dolgozták ki, szintén **11** szintézisét célozva (28. ábra).<sup>74</sup> Az előző módszerhez hasonlóan ez a kutatócsoport is 2-dezoxi-D-ribózt használt kiindulási anyagként, illetve a szintézishez szükséges **102** pirrol-2,5-dikarbaldehydet 3 lépésben, ismert irodalmi módszerek alapján állították elő a megvásárolható pirrol-2-karbaldehydből. A stratégia kulcsa a **101** jódmetil oldalkarral rendelkező származék előállítása és **102**-vel való reakciója, mely egy félacetál típusú hidroximorfolin származék (**103**) kialakulásához vezetett. A hidroxilcsoport nátrium-tetrahidrido-boráttal eltávolítható, majd a formilcsoport MnO<sub>2</sub>-dal visszanyerhető. Ebben a szintézisben szililéter típusú védőcsoportokat alkalmaznak, ezért az utolsó lépésben **104** védőcsoportjainak eltávolítása olyan reagenssel (tetrabutil-ammónium-fluoriddal) valósítható meg, amely nem befolyásolja az anomerarányt, így **11** és **12** között nem alakul ki egyensúly, a két termék aránya 1:1.



**28. ábra:** Természetes spiro-morfolinok totálszintézise a B módszer szerint

A C) stratégiát két közleményben is megtalálhatjuk, melyet ugyanaz a kutatócsoport publikált: elsőként az öttagú gyűrűs spiro-alkaloidok teljes családjának szintézisét valósították meg,<sup>75</sup> majd 5 évvel később a hattagú gyűrűs analógok előállítását is ismertették ezzel a stratégiával.<sup>76</sup>

Az öttagú gyűrűt tartalmazó család szintézise (29. ábra) az olcsón beszerezhető D-timidinből indult, melyből 5 lépéssel előállítható volt a **105** jódmethyl-glikál származék. A következő lépés ebben a szintézisben is a korábban bemutatott **102** pirrol-2,5-dikarbaldehidet alkalmazza, melynek alkilezése a **106** N-glikozilmetil-pirrol származékot eredményezte. Ebből a kulcsintermedierből valósítható meg a ribo- és 2-dezoxiribo egységet tartalmazó spiro-alkaloidok szintézise is. Elsőként a pirrolgyűrű egyik formil-csoportját óvatos redukciónak vetették alá, mely a **107** glikált eredményezte, majd a gyűrűzárási reakciót nátrium-bisz-trimetilszilil-amid és higany-acetát segítségével végezték el.

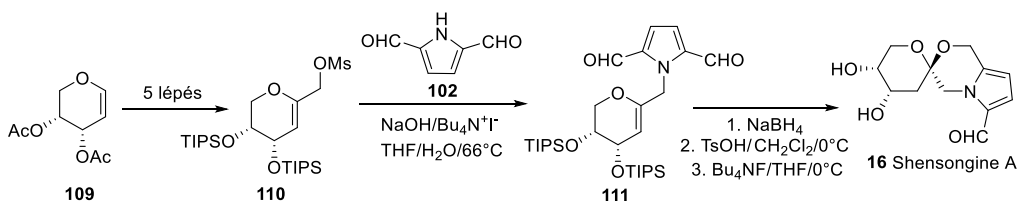


**29. ábra:** Furanóz alapú természetes spiro-morfolinok totálszintézise a C módszer szerint

A szintézis érdekessége, hogy a gyűrűzárt termékelegy 65:35 arányú feleslegben tartalmazta a védett Xylapyrroside B-t, ám a védőcsoportok eltávolítása után katalitikus mennyiségű sav jelenlétében a spiro-alkaloidok mutarotációja éppen a fordított összetételű egyensúlyi keverékhez vezetett, melyek kristályosítás segítségével elválaszthatóak voltak. Ezt követte a **106** kulcsintermedier epoxidációja a **108** származékká, melyet egy korábbihoz hasonló redukciós lépés követett. E reakcióban létrejövő hidroxilcsoport végezte el az epoxid gyűrűnyitását, így szolgáltatva a védett spiro-alkaloidokat. Ezen származékok esetében a védett Acortatarin B volt jelen 65:35 arányú feleslegben, mely a védőcsoportok eltávolítását követő savkatalizált mutarotáció útján sem módosult. A védőcsoportok eltávolítása után **13** és **14** az előzőekhez hasonlóan kristályosítással elválaszthatónak bizonyult.

A hattagú gyűrűt tartalmazó származékok szintézise az öttagúaknál látottakhoz hasonló elven történt, ezért minden lehetséges származék szintézisére nem térnék ki. Kiemelném azonban a **16** Shenshongine A-hoz vezető útvonalat (30. ábra), mely a **109** glikál származékból indult ki. A **110** szubsztituált glikál szintézise 4 lépést igényelt mely esetben a gyűrűzárási lépés 10 mol% *p*-toluolszulfonsav jelenlétében

több, mint 98%-os diasztereoselektivitással játszódtott le. A kutatócsoport ezt a jelenséget a **111**-ben jelen lévő, nagy térigényű, 3-as helyzetű axiális triizopropil-szilil csoport jelenlétével magyarázza, mely szterikusan meggátolja a hidroximetil oldalkar  $\alpha$ -oldalról történő támadását az anomer centrumra. A szililéter típusú védőcsoportok eltávolítása ez esetben sem módosította az anomerarányt, így kiváló sztereoselektivitással sikerült a csoportnak megvalósítani **16** totálszintézisét.



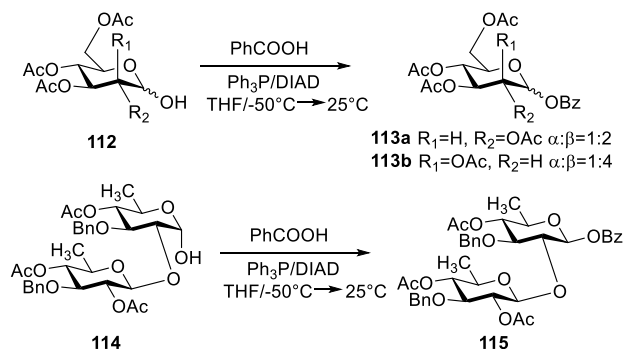
**30. ábra:** Példa egy piranóz alapú természetes spiro-morfolin szintézisére

#### 2.4.5. A Mitsunobu-reakció alkalmazása szénhidrátok anomer centrumának módosítására

A Mitsunobu-reakciót több, mint fél évszázaddal ezelőtt fedezték fel,<sup>77</sup> mely az évek során rendkívül sokoldalú módszerré nőtte ki magát. A reakció hidroxilcsoportok különböző nukleofilekre történő cseréjére alkalmas triszubsztituált foszfinok és azodikarbonsavészterek jelenlétében, és a szerves kémia legkülönbözőbb területein nyert alkalmazást.<sup>78-80</sup> Tekintettel a szénhidrátokban előforduló számos hidroxilcsoportra, kézenfekvő ennek a reakciónak az alkalmazása mono- vagy oligoszacharidok funkcionálizálására és glikozilezések megvalósítására. Szénhidrátok anomer centrumának Mitsunobu-körülmények között való módosításáról a közelmúltban született egy átfogó tanulmány,<sup>81</sup> de természetesen a gyűrű egyéb pozícióiban történő átalakításokra is alkalmas a módszer. Tekintettel arra, hogy e dolgozatban szereplő kísérletek során is az anomer centrum módosítására alkalmaztam a reakciót, ezért az irodalmi előzmények bemutatását is erre az esetre korlátozom.

A Mitsunobu-reakció egyik leggyakoribb szénhidrátkémiai alkalmazása az észter típusú védőcsoportok kialakítása karbonsavak, mint nukleofil partnerek segítségével. Különböző szénhidrátok (**112**, **114**) glikozidos hidroxilcsoportjának

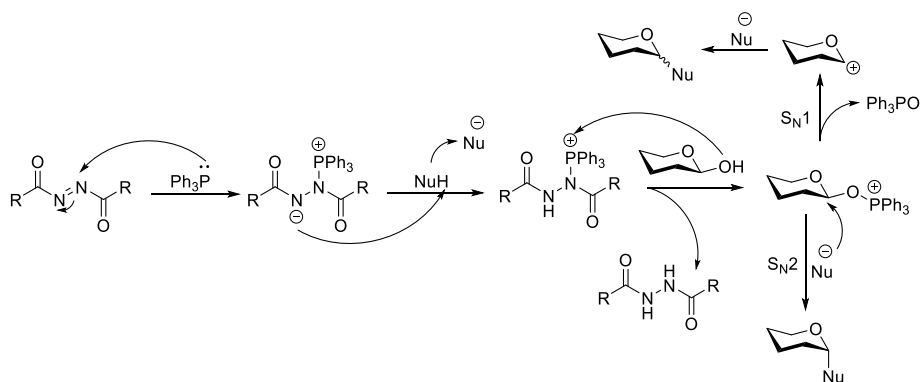
benzoilezését Smith és csoportja tanulmányozta Mitsunobu körülmények között (31. ábra).<sup>82</sup>



**31. ábra:** Szénhidrátok Mitsunobu-reakcióiban tapasztalt diasztereoselektivitás

Az eredmények azt mutatták, hogy az észteresítés sztereoselektivitása a szénhidrátok konfigurációjától függ leginkább (v.ö. **113a-b**), illetve a **114** diszacharid származék esetében a második cukorgyűrű által okozott szterikus gátlás miatt kizárólag a **115** diszacharid  $\beta$ -anomerje keletkezett.

A sztereoselektivitás problémájának tárgyalásához szót kell ejtenünk a reakció mechanizmusáról. A legtöbb szerves szubsztát esetében a reakció kulcslépésében egy  $S_N2$ -szerű szubsztitúció történik, azonban ha a reakciót szénhidrátok anomer centrumának átalakításához használjuk, úgy lehetőség nyílik egy második mechanisztikus útvonalra is, mely inkább  $S_N1$ -hez hasonlít (32. ábra).<sup>81</sup>



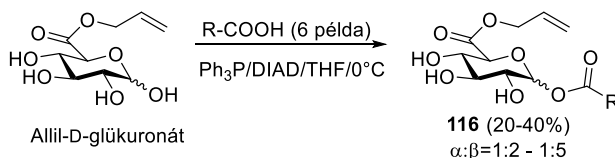
**32. ábra:** Mitsunobu-szubsztitúció mechanizmusa szénhidrátok anomer centrumán

Belátható, hogy ha egy szénhidrát glikozilium-ionja stabilabb (elektronküldő védőcsoportokkal rendelkezik), és/vagy az  $S_N2$  útvonalat gátolja egy nagyobb térigényű szubsztituens jelenléte (leggyakrabban a 2-es helyzetben), akkor az  $S_N1$  útvonal dominanciája miatt nagyobb az esély az anomer keverék keletkezésére. Logikus lenne tehát az a várakozás, hogy **115** esetében az  $S_N2$  útvonal gátoltsága miatt anomerkeverék keletkezik, azonban a második cukorgyűrű jelenléte még  $S_N1$  mechanizmus esetén is gátolhatja a nukleofil  $\alpha$ -oldali támadását.

A termékarányt a mutarotáció és a szomszédcsoport-részvétel is befolyásolhatja. A mutarotáció azonban gyakran csak viszonylag lassan játszódik le a Mitsunobu-szubsztitúcióhoz képest, egyes esetekben egyáltalán nem volt megfigyelhető.<sup>83</sup> 2-*O*-acil- illetve 2-*N*-acil csoportot tartalmazó szénhidrátok Mitsunobu-reakciója esetén írtak le szomszédcsoport-részvétel okozta sztereoselektivitást,<sup>84</sup> míg 2-dezoxi-cukrok esetében lényegesen kisebb feleslegben keletkezik a fő diasztereomer.<sup>85</sup>

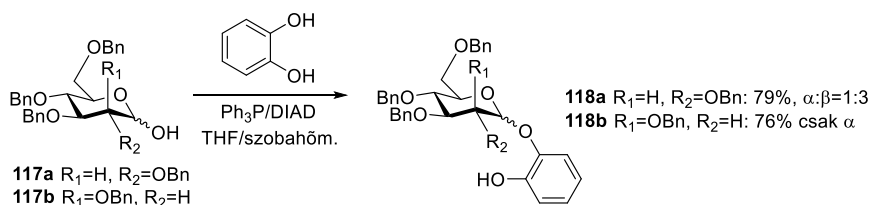
Mivel a mechanizmus része a foszfin-azodikarboxilát addukt protonálódása a nukleofil partner által, ezért a reakció sikerének fontos befolyásoló tényezője a reagens  $pK_a$  értéke.<sup>79</sup> Ha ez 14-nél nagyobb, akkor a nukleofil nem elegendően savas, ugyanakkor a legtöbb irodalmi forrás 11 alatt tekinti optimálisnak a  $pK_a$  értéket.

Tekintettel arra, hogy  $S_N1$  mechanizmusra a keletkező kation stabilitása miatt csak az anomer centrum részvételével van lehetőség, míg a gyűrű többi helyzetében csak az  $S_N2$  útvonal lehetséges, ezért nem meglepő, hogy a glikozidos hidroxilcsoport sokkal reaktívabb Mitsunobu-reakciókban, mint a többi pozícióban lévő csoport. Ezért 1-*O*-acil szubsztituált szénhidrátok, bár viszonylag alacsony hozammal, de előállíthatók védetlen származékokból is,<sup>86-88</sup> példaként a **116** származék előállítását tüntettem fel allil-*D*-glükuronátból kiindulva (33. ábra).



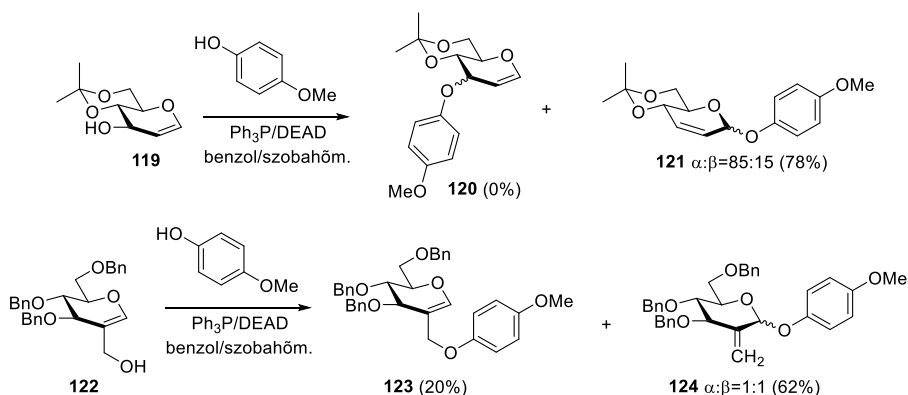
**33. ábra:** Az anomer centrum Mitsunobu-körülmények közötti kiemelt reaktivitása

A Mitsunobu-reakció másik gyakori szénhidrátkémiai alkalmazása az *O*-aril-glikozidok szintézise különböző fenolszármazékokkal, ennek irodalma rendkívül bőséges. Például a **118** katekol-glikozidok szintézisében alkalmazott reakció esetében a sztereoselektivitás, hasonlóan a Mitsunobu-észterítéshez, nagyban a kiindulási anyagként alkalmazott szénhidrát (**117**) konfigurációjának függvénye volt (34. ábra).<sup>89</sup>



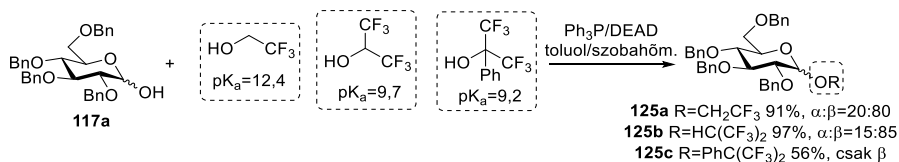
**34. ábra:** *O*-aril-glikozidok előállítása Mitsunobu-reakcióval

A **119** és **122** glikálszármazékok Mitsunobu-reakcióiban érdekes Ferrier-típusú átrendeződési reakciókat figyeltek meg (35. ábra),<sup>90</sup> ami a kationos mechanizmusra nyújt bizonyítékot, hiszen a hidroxilcsoport helyén kialakuló töltés rezonanciastabilizációja az anomer centrum részvételével valósul meg ebben a szubsztrátban, így az első reakcióban a várt **120** származék helyett kizárólagos termékként keletkezett a **121** *O*-aril-glikozid keletkezett. A második reakcióban a **123** 2-ariloximetil-glikál valószínűsíthetően az  $S_N2$  útvonal eredménye, amely primer helyzetű hidroxilcsoport jelenlétében könnyebben lejátszódik, mint az első reakció (**120**) esetében, ám még így is háttérbe szorul az  $S_N1$  mechanizmus sebességéhez képest, ami a **124** termékhez vezet.



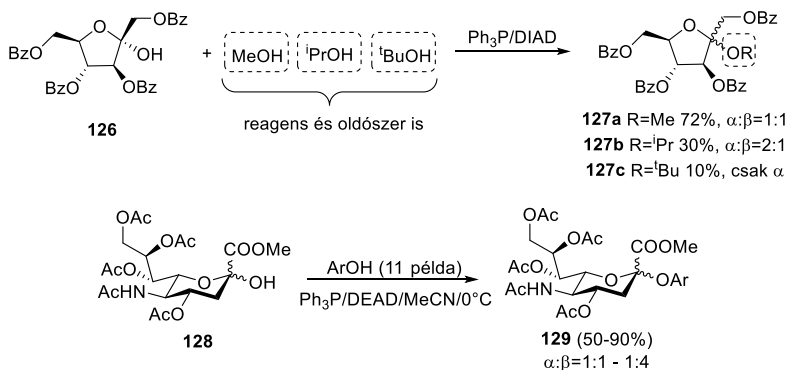
**35. ábra:** Glikálszármazékok Mitsunobu-reakciója során tapasztalt átrendeződések

Alifás alkoholokkal végzett Mitsunobu-reakciók igen ritkák az irodalomban a reagensek magas  $pK_a$  értéke miatt, de fluorozott alifás alkoholszármazékokkal írtak le glikozilezést.<sup>91</sup> A reagens alkoholok rendűségének növekedésével a termékek (**125a-c**) anomer aránya egyre inkább a  $\beta$ -glikozid felé tolódott el (36. ábra).



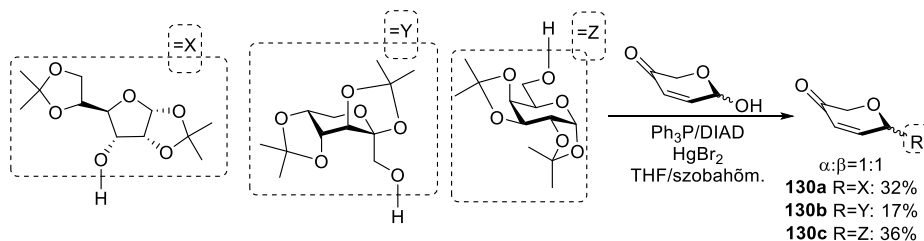
**36. ábra:** Mitsunobu-reakció fluorozott alifás alkoholok jelenlétében

Míg az aldózok karbonilcsoportjából keletkező glikozidos hidroxilcsoport a szekunder alkoholok szterikus viszonyaihoz hasonlít, addig a ketózok esetében ugyanez a csoport tercier alkohol jellegű. Régóta ismert, hogy tercier hidroxilcsoportok cseréje a szterikus gát miatt nehézkes, vagy egyáltalán nem lehetséges Mitsunobu körülmények között, így nem meglepő, hogy ketózok anomer szénatomján lévő hidroxilcsoport cseréjére csak két példa található az irodalomban (37. ábra). Egyrészt Bouali és csoportja 1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-fruktofuranózzal (**126**) hajtotta végre egyszerű alkoholok (metanol, izopropanol és terc-butanol) glikozilezését a **127a-c** származékok előállítására céljából,<sup>92</sup> míg a másik esetben Gao és munkatársai a **128** neuraminsav-származékot alakították a **129** *O*-aril-glikozidokká.<sup>93</sup>



**37. ábra:** Tercier hidroxil-csoportot tartalmazó szénhidrátok Mitsunobu-reakciói

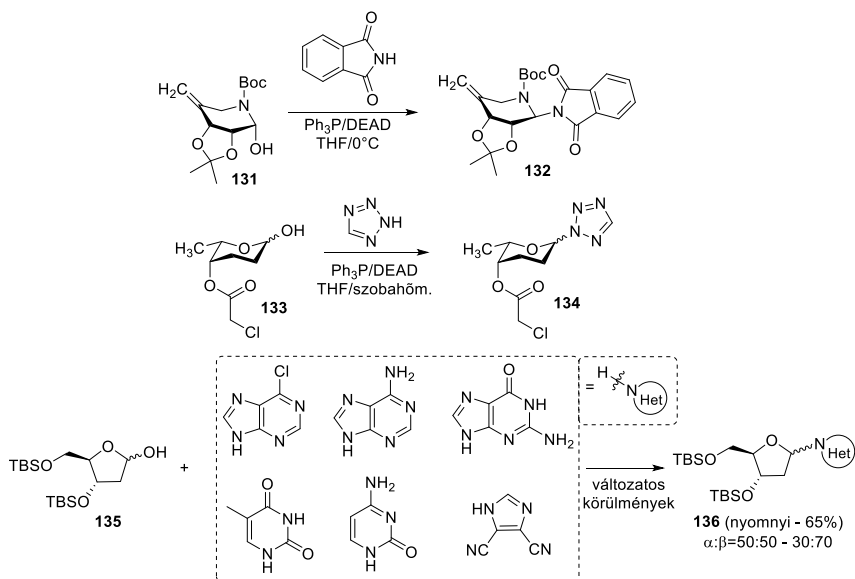
A Mitsunobu-reakció oligoszacharidok szintézisében is felhasználható. Ennek előnye, hogy nem szükséges távozócsoport kialakítása a glikozil-donoron, hátránya a viszonylag alacsony hozam és gyenge sztereoselektivitás. Grynkiewicz és munkatársai már 1978-ban alkalmazták a reakciót háromféle diszacharid (**130a-c**) előállítására, Hg(II)-promotált Mitsunobu-glikozilezési reakcióban (38. ábra).<sup>94</sup>



**38. ábra:** Diszacharid származékok előállítása Mitsunobu-glikozilezéssel

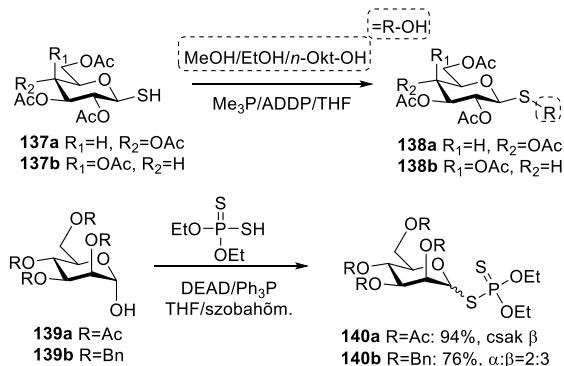
A Mitsunobu-reakcióban természetesen nem kizárólag O-nukleofilek lehetnek a reakciópartnerek. Megfelelően alacsony  $pK_a$  értékű N-nukleofilek szintén alkalmas reagensek, így például amidok, szulfonamidok, imidek, karbamátok, és NH-savas nitrogén-heterociklusok jelenlétében számos átalakítást valósítottak már meg Mitsunobu-körülmények között.<sup>78</sup> Szénhidrátok esetében a heterociklusok a legfontosabb reagencscsoport, hiszen ezek a vegyületek nukleozidok vagy nukleozid-analógok szintézisére használhatók fel. Például a **131** iminocukor és ftálimid reakcióját Nishimura,<sup>95</sup> a tetrazol **133** származékkal történő glikozilezését pedig Guo<sup>96</sup> demonstrálta Mitsunobu körülmények között, mely kísérletek rendre a **132** és **134** glikozidokat eredményezték. Seio és csoportja egy átfogó tanulmányt készített számos egyéb N-heterociklusokkal történő nukleozidképzésről a **135** 2-dezoxiribóz származék segítségével, melynek eredményeképp hat N-glikozil-heterociklushoz (**136**) jutottak (39. ábra).<sup>97</sup>

A Mitsunobu-protokoll alkalmas hidroxilcsoportok S-nukleofilekre való cseréjére is. A legtöbb esetben tiolok és benzoltiolok a reagensek,<sup>79</sup> de ezen terület szénhidrátkémiai alkalmazása limitált, hiszen S-glikozidok könnyebben előállíthatók glikozil-halogenidek vagy 1-O-acilezett szénhidrátok és tiolok vagy tiolátsók reakciójából.



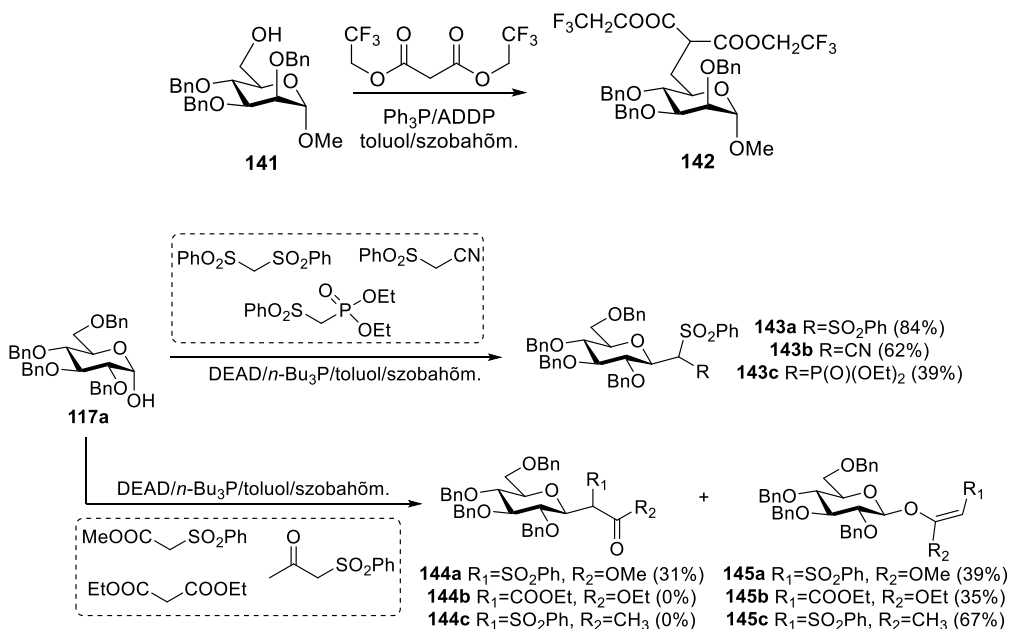
**39. ábra:** Szénhidrátok Mitsunobu-reakciója különböző N-nukleofilekkel

Az irodalomban két példa található szénhidrátok anomer centrumán kialakított C-S kötésre Mitsunobu-körülmények között (40. ábra). Az első esetben maga a monoszacharid (**137a-b**) az S-nukleofil, mely alifás alkoholokkal végzett reakcióban a **138a-b** termékekhez vezetett.<sup>98</sup> A másik esetben dietil-ditiofoszfátot alkalmaznak a **139a-b** mannóz származékok glikozidos hidroxilcsoportjának cseréje céljából, mely reakcióban jó hozammal keletkeztek a kívánt **140a-b** termékek.<sup>99</sup> Ez azért is lényeges eredmény, mert mannóz származékok  $\beta$ -anomerjeit legtöbbször nehéz előállítani a kettes helyzetű szubsztituens *cisz*-állása miatt.



**40. ábra:** Szénhidrátok Mitsunobu-reakciói S-nukleofilekkel

C-nukleofilek lényegesen ritkábban alkalmazhatók Mitsunobu reakciókban, a magas  $pK_a$  értékből adódó csökkent reaktivitásuk miatt. Az irodalomban két példa található szénhidrátkémiai alkalmazásra (41. ábra), melyek közül az egyik a **141** mannóz származék 6-os pozícióban történő lánchosszabbítási reakciója a **142** származékká,<sup>100</sup> a másik pedig 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranozával (**117a**) történő C-glikozilezés különböző C-nukleofilek segítségével.<sup>101</sup> Ez utóbbi reakció érdekessége, hogy tautomer alakkal nem rendelkező reagensek jelenlétében kizárólag a **143a-c** termékek keletkeztek, míg enolizálható reakciópartnerek esetében az enol alakból képződő *O*-glikozidok (**145a-c**), mint melléktermékek, vagy egyetlen termékek keletkezését figyelték meg, míg a kívánt vegyületek (**144a-c**) kisebb mennyiségben, vagy egyáltalán nem keletkeztek.

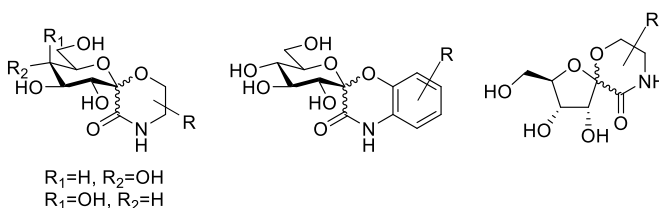


41. ábra: Szénhidrátok Mitsunobu-reakciói C-nukleofilekkel

### 3. Saját kísérletek

#### 3.1. Célkitűzés

A morfolinszármazékok irodalmi áttekintésekor láthattuk, hogy a természetes pirrolomorfolin-tartalmú szénhidrátok kivételével igen kevés bioaktív glikozilidén-spiro-morfolin származék szintézisét és biológiai vizsgálatát valósították meg eddig. Hasonló hiányosság a saját csoportunkon belül is megmutatkozik, hiszen annak ellenére, hogy kutatóink évtizedek óta szénhidrátalapú spirociklusok szintézisével foglalkoznak, hattagú aglikon gyűrűt tartalmazó származékok előállítására ez idáig kevés kísérletet tettünk. Doktori munkám során végzett kutatásaim egyik célja e rés áthidalása a 42. ábrán szemléltetett glikozilidén-spiro-morfolin származékok előállításával.



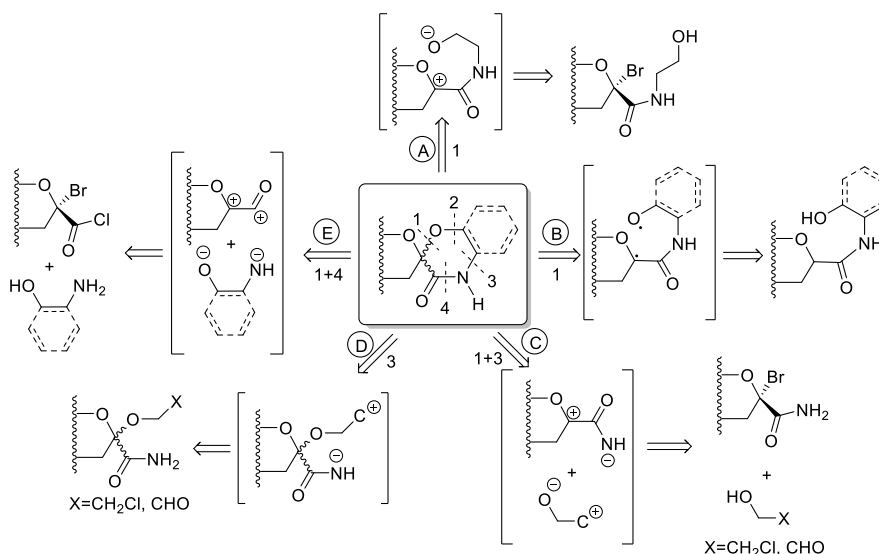
**42. ábra:** Az előállítani kívánt glikozilidén-spiro-morfolinok általános szerkezete

A szintézisek kidolgozása során tanulmányozni kívánom a morfolingyűrű kialakításának lehetőségeit különböző szénhidrátok (glükóz, galaktóz, ribóz) anomer centrumán, illetve a létrejövő morfolingyűrű átalakításait és funkcionálisálásának lehetőségeit is szeretném megvalósítani.

A kapott glüko-konfigurációjú végtermékeket glikogén-foszforiláz enzim gátlására irányuló vizsgálatokra, míg a galakto-konfigurációjú vegyületeket különböző galektinekhez való kötődési vizsgálatokra kívánjuk elküldeni. A ribóz egységet tartalmazó spiro-morfolin-származékokat adeniloszukcinát szintáz (AdSS) enzim gátlási tesztekre szeretnénk leadni, mely pozitív eredmények esetén potenciálisan *Helicobacter pylori* fertőzés ellen bizonyulhat alkalmazhatónak.

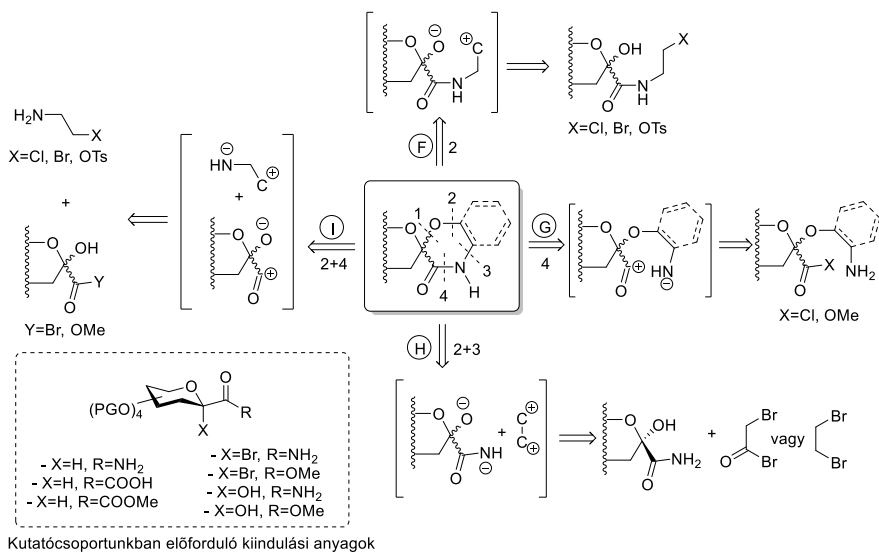
### 3.2. A célvegyületek retroszintetikus analízise

Az előállítani kívánt anyagok retroszintetikus analízisét a 43-44. ábrákon mutatom be, melyek tartalmazzák a célvegyületek szintézisének elméleti lehetőségeit az 1-4 jelű kötések kialakításának szempontjából, illetve a hozzájuk vezető, esetlegesen alkalmazható kulcsintermediereket. A kutatócsoportunkban korábban gyakorta alkalmazott kiindulási anyagok kiváló alapot szolgáltatnak e származékok előállításának vizsgálatához.



**43. ábra:** A célvegyületek retroszintetikus analízise I.

A 43-44. ábrákon szereplő elvi módszerek közül nem mindegyik valósítható meg a gyakorlatban. Néhány esetben a kísérletekhez szükséges szubsztrát vagy reagens instabil, vagy nem áll rendelkezésre. A **C** és **D** jelű módszerek egymáshoz hasonló elvi alapokon nyugszanak, azzal a különbséggel, hogy hány kötést alakítunk ki a gyűrűzárási lépésben. Szintetikus szempontból az bizonyult kézenfekvőnek, ha az 1 és 3 jelű kötések külön lépésben alakítom ki (**D** módszer), ezért a **C** módszert, melyben ugyanezen kötések egyidejű kialakítása történne, külön nem vizsgáltam. Az **E** módszerhez szükséges, anomer centrumon halogénezett savklorid származékokra ugyan található egy példa az irodalomban,<sup>102</sup> ám instabilitása miatt mind az előállítása, mind a vele való munkavégzés igencsak körülményes, ezért az **E** módszer vizsgálatát mellőztem.



#### 44. ábra: A célvegyületek retroszintetikus analízise II.

Megvizsgálva az **F** jelű módszerhez szükséges *N*-szubsztituált hidroxiamid származék szintézisének lehetőségeit, arra jutottam, hogy ennek a vegyületnek az előállítása rendkívül körülményes lenne, ezért erre nem tettem kísérletet. Végezetül, az **I** módszerben szereplő szintézisekhez szükséges anyagok, az anomer centrumon hidroxil-csoportot tartalmazó észter kivételével, szintén instabilak, a szükséges reagensek a kereskedelmi forgalomban nem kaphatók. Az **I** módszer csupán egy elvi lehetőség, mely kísérlettervezési szempontból nem került el figyelmünket, ám gyakorlati jelentősége csekély. A 43-44. ábrákon szereplő többi stratégiát (**A**, **B**, **D**, **G**, **H** módszerek) a következő fejezetekben fejtem ki részletesen.

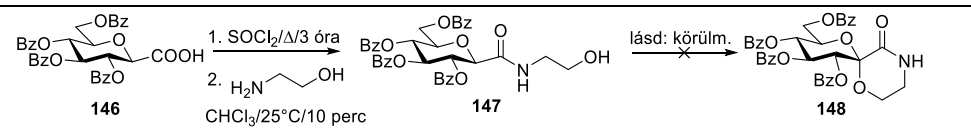
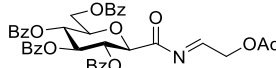
### 3.3. Morfolin egység kialakításával kapcsolatos kísérletek

#### 3.3.1. *N*-Hidroxiethyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formamid (147) előállítása és gyűrűzárási kísérletei

Elsőként a 3.2. fejezetben leírt **A** és **B** módszerrel kapcsolatos vizsgálatokat mutatom be, mely a 43. ábrán „1” számmal jelölt kötést hivatott kialakítani. E kísérletekhez a szükséges **147** kiindulási anyag a **146** glükopiranozil-hangyasavból<sup>102</sup>

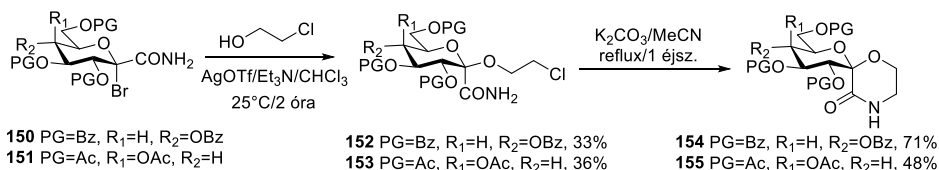
előállítható tionil-klorid jelenlétében végzett forralással, majd a savklorid nyerstermék etanolaminnal való reakciójával. Ezt a kulcsintermediert a 2. táblázatban bemutatottak szerint kísérletem meg spiro-morfolinná alakítani. Elsőként, tekintettel az anomer centrum kiemelt reaktivitására gyökös halogénezési körülmények között, elemi bróm jelenlétében fénybesugárással próbáltam meg halogénatom beépítését, előkészítendő az intramolekuláris gyűrűzárási lépést (**A** módszer), ám komplex termékelegy keletkezését tapasztaltam. Ezt okozhatta a hidroxil-etil oldalkar szénatomjainak halogéneződése, vagy a terminális hidroxil-metil egység oxidációja. Ezek után megkísérletem két további, irodalomban megtalálható oxidatív gyűrűzárási reakciót, melyet egyrészt jód és diacetoxi-jódbenzol (PIDA), illetve UV-fény jelenlétében,<sup>103-104</sup> másrészt ólom(IV)-acetát<sup>105-107</sup> segítségével végeztek (**B** módszer), ám a kívánt terméket egyik esetben sem tudtam izolálni. Egy alkalommal (4. bejegyzés) tapasztaltam izolálható termék képződését (**149**), ám a vegyület spektroszkópai adatai nem egyértelműek, a termék pontos szerkezetének meghatározását nem végeztem el. Kijelenthető tehát, hogy az **A** és **B** módszerrel kapcsolatos gyűrűzárási kísérletek nem jártak sikerrel.

**2. táblázat:** Spiro-morfolinok előállítására tett kísérletek az „**A** és **B** módszer” szerint

		
	Körülmények	Eredmény
1.	Br <sub>2</sub> /hv/THF/25°C	Komplex reakcióelegy
2.	PIDA/I <sub>2</sub> /hv/THF/25°C	Nincs konverzió
3.	Pb(OAc) <sub>4</sub> /hv/THF/25°C	Nincs konverzió
4.	Pb(OAc) <sub>4</sub> /THF/reflux	 <b>149</b> , feltételezett szerkezet, 43%

### 3.3.2. C-(2,3,4,6-Tetra-O-acil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glikopiranozil)formamid típusú intermedierek (152-153) szintézise és gyűrűzárása

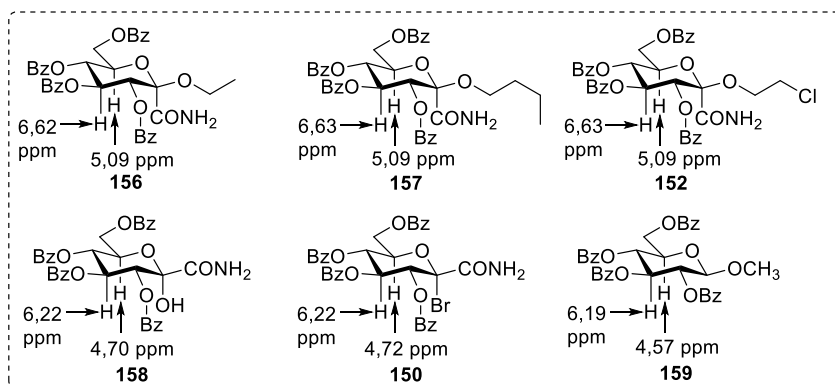
A 2.4.1. fejezetben szereplő, morfolin gyűrűzárási reakciókat bemutató **B** módszer esetében láthattuk, hogy 2-haloetil-éter típusú egységet tartalmazó vegyületek intramolekuláris *N*-alkilezési reakcióban morfolinná zárhatók bázis jelenlétében. Az ezzel kapcsolatos kísérletekhez kiindulási anyagként a **150** és **151** brómamidokat<sup>102, 108-109</sup> alkalmaztam, melyeket 2-klóretanollal reagáltatva a csoportunkban megszokott glikozilezési körülmények között<sup>110</sup> a **152** és **153** *O*-glikozidokhoz jutottam 33% és 36% hozammal. Ezt követően a klóretil oldalkar kálium-karbonát jelenlétében végzett gyűrűzárásával sikeresen előállítottam a **154** és **155** spiro-morfolin-származékokat, melyek rendre 71 és 48% izolált hozamot produkáltak (45. ábra). Ez a szintézis a 3.1. fejezetben bemutatott **D** stratégiának felel meg, mely sikeresnek bizonyult.



**45. ábra:** Klóretanol glikozilezése és a kapott *O*-glikozid gyűrűzárása

A glikozilezési reakció során kizárólag az  $\alpha$ -konfigurációjú anomer (axiális állású amidcsoportot tartalmazó izomer) keletkezett a szomszédcsoport-részvétel miatt, melynek igazolását a **152** glüko-konfigurációjú terméken keresztül szemléltetem. Ehhez két, a csoportunkban korábban előállított, hasonló szerkezetű *O*-glikozidot alkalmazok referencia vegyületként (**156** és **157**, 46. ábra)<sup>110</sup>. Ezekben az axiális állású karbonilcsoport igazolása az Egyetemünkön kidolgozott, ún. HSQMBC-NMR technika segítségével történt,<sup>111</sup> mely H-3 és az amid karbonilcsoportjának szénatomja közötti, három kötéses heteronukleáris csatolási állandó meghatározására alkalmas. Ekvatoriális karbonilcsoport esetén ez az érték 2,0-2,5 Hz, míg axiális állásnál >4,0 Hz.<sup>102</sup> Miután **156** és **157** anomerkonfigurációja ezzel a módszerrel igazolható volt, e vegyületek négyes és hatos helyzetű vázprotonjainak (H-4 és H-6) kémiai eltolódása összehasonlítható a saját kísérleteimben kapott termékével. Az

axiális karbonilcsoport jelenléte miatt ezek a protonok pozitívan polározott térben helyezkednek el, így szokatlanul magas kémiai eltolódási értéknél jelentkeznek. Ekvatoriális állású karbonilcsoportot tartalmazó vegyületekben (pl. **150** és **158** esetében), vagy az amidcsoport hiányában (**159**) ez az effektus nem tapasztalható, H-4 és H-6 is mintegy 0,4 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódást produkál.<sup>108</sup> Mivel a saját kísérletem során izolált **152** esetében mindkét vázproton kémiai eltolódása kiváló egyezést mutat az axiális karbonilcsoportot tartalmazó referencia vegyületekkel, ezért levonhatjuk a következtetést, hogy a klóretoxi csoport ekvatoriális állású.



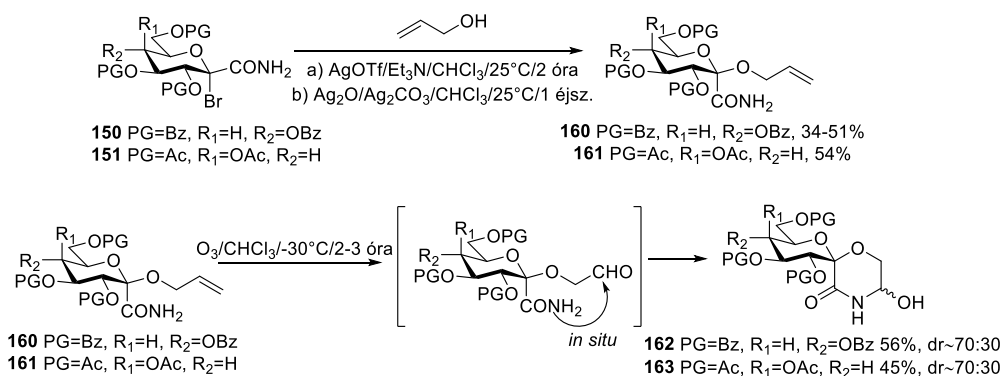
**46. ábra:** A **152** termék anomerkonfigurációjának igazolása

Végül, a fentebb említett HSQMBC-NMR technika segítségével Dr. Batta Gyula a **154** glüko-konfigurációjú spiro-morfolin származék esetében is meghatározta a H-3 és az amidcsoport szénatomja közötti három kötéses csatolási állandó értékét, mely 5,0 Hz-nek adódott, ami kielégítő módon bizonyítja a termék (1'S)-konfigurációját (axiális karbonilcsoport).

### 3.3.3. C-(Per-O-acil-1-alliloxi- $\alpha$ -D-glikozil)formamid típusú intermedierek (160-161, 165) előállítása és ozonolízise

A 3.2. fejezet **D** módszerében szereplő szintézis nem kizárólag 2-haloetil csoportot tartalmazó kulcsintermedier segítségével valósítható meg, az elektrofil szénatom karbonilcsoport kialakításával is biztosítható. A kívánt oldalkart alliloxi-csoport bevitelével, majd annak ozonolízisével alakítottam ki. Ennek alternatíváját, a

hidroxi-acetaldehid glikozilezési reakcióját két okból is kézenfekvő volt mellőzni. Egyrészt a formilcsoport érzékenysége miatt ez az anyag nehezen kezelhető, a glikozilezési reakció terméke várhatóan stabilitási problémákba ütközhetett volna. Másrészt az alliloxi-csoportot tartalmazó *O*-glikozid néhány későbbi kísérlethez is felhasználható, ezért fontos kulcsintermedierek tekinthető a glikozilidén-spiromorfolinok szintézisére irányuló vizsgálatokban. A kívánt származékok előállításának összefoglalása a 47. ábrán látható.



**47. ábra:** Allil-alkohol glikozilezése és a kapott *O*-glikozid ozonolízise

Kísérleteim során kiindulási anyagként ismét a **150-151** 2-brom-glikozil-formamidokat használtam. Az optimális körülmények megállapításához a glükokonfigurációjú brómamidot (**150**) reagáltattam allil-alkohollal, két különböző glikozilezési módszerrel,<sup>110</sup> az eredmények a 3. táblázatban láthatók.

**3. táblázat:** Az allilezési reakció körülményeinek optimalizálása

	<b>150</b> kiind. mennyisége	Körülmények	<b>160</b> izolált hozam	<b>158</b> izolált hozam
1.	100 mg	AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub> , 2 óra/25°C	43%	10%

2.	100 mg	AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub> / 4Å mol. szita (porított), 2 óra/25°C	34%	(nem izolált)
3.	1 g	AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub> , 6 óra/25°C	37%	(nem izolált)
4.	1 g	Ag <sub>2</sub> O/Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CHCl <sub>3</sub> , 24 óra/25°C	51%	nem detektált

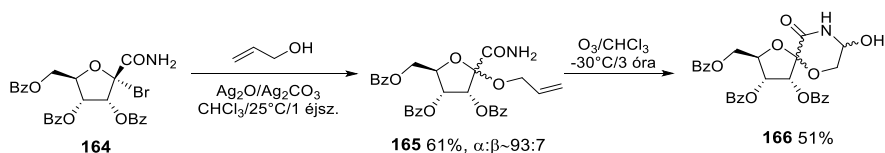
Főtermékként a korábbiakban tapasztaltakhoz hasonlóan minden esetben a várt **160**  $\alpha$ -(D)-kofigurációjú alliloxi-amidot kaptam, mint egyetlen anomer. Ennek igazolásához az előző fejezetben bemutatott módszert alkalmaztam, mely a négyes és hatos helyzetű proton kémiai eltolódásának referencia vegyületekkel való összehasonlításán alapult. Ez **160** esetében 6,60 ppm-nek (H-4) és ~5,12 ppm-nek (H-6) adódott, mely bizonyítja az alliloxi-csoport ekvatoriális állását.

Az ezüst-triflát jelenlétében végzett glikozilezési reakciók (3. táblázat, 1-3. bejegyzések) viszonylag gyorsan, teljes konverzióval lejáródtak, azonban a **158** hidrolízis termék minden esetben jelen volt a reakcióelegyben annak ellenére is, hogy az ezüst-triflát az 1. és 3. kísérletek során eredeti csomagolású, frissen bontott reagens volt. A **158** mellékterméket egy alkalommal izoláltam 10% hozammal, a másik két esetben csupán VRK segítségével detektáltam a jelenlétét. Ennek keletkezése az ezüst-triflát higroszkóposágára vezethető vissza, melynek víztartalmát 4Å pórusméretű, porított molekulaszita segítségével sem sikerült megkötni. A módszer további hátránya volt a méretnöveléskor tapasztalt hozamcsökkenés, ezért az 1 grammos reakciót megismételtem ezüst-oxid és ezüst-karbonát jelenlétében (3. táblázat, 4. bejegyzés), mely ugyan hosszabb időt vett igénybe, de segítségével elkerülhető a melléktermék keletkezése, és a hozam is növelhető. Ezért a **161** galakto-konfigurációjú *O*-glikozid előállításakor is ez utóbbi eljárást alkalmaztam, melynek során 54% hozammal izoláltam a terméket.

A kapott **160-161** allil-*O*-glikozidokat ezután ozonolízisnek vetettem alá, mely közvetlenül a gyűrűzárt származékokhoz (**162-163**) vezetett, a közti-termékként keletkező aldehid nem izolálható a reakcióelegyből. A gyűrűzárási lépés nem

sztereoszelektív, a formilcsoport szénatomjából új sztereogén centrum keletkezik, mely a lehetséges diasztereomerek ~70:30 arányú keverékét tartalmazza mindkét cukorkonfiguráció esetében, melyet az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokban látható jelek integrál arányából számítottam. A reakciók közepesnek mondható hozammal (45 és 56%) játszódtak le. A kapott termékek pontos sztereokémiájának meghatározásától eltekintettem, hiszen a szintézis későbbi lépéseinek célja a morfolin gyűrűn található sztereogén centrum megszüntetése, ezáltal sztereoegységes végtermék előállítására.

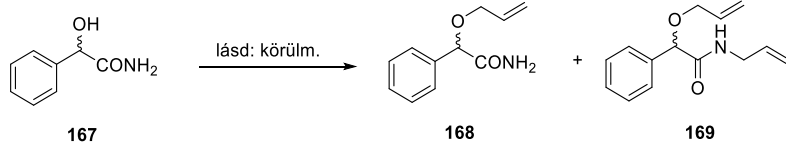
A fent tárgyalt kétlépéses reakciósort a **164** 1-bróm-ribofuranozil-formamiddal<sup>112-113</sup> is elvégeztem (48. ábra), ám az előzőekhez képest egy érdekes különbséget tapasztaltam: a várt **165** alliloxi-amid nem kizárólag  $\alpha$ -anomerként keletkezett, a termék  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában ~6-8%  $\beta$ -anomer is kimutatható volt. Furanóz egységet tartalmazó szubsztrátokkal végzett glikozilezési reakciókban hasonló eredményt korábban is megfigyeltek, például Kelly és munkatársai 2,3,5-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -L-arabinofuranozil-bromid fenollokkal végzett reakciójában tapasztaltak anomerkeverék keletkezését.<sup>114</sup> Az ő esetükben  $\text{S}_{\text{N}}1$  (fenol/higany-cianid/nitrometán) és  $\text{S}_{\text{N}}2$  (nátrium-fenolát/dimetoxietán) körülmények között is megfigyelhető volt mindkét anomer jelenléte. Saját kísérleteimben a főtermék oszlopkromatográfiás tisztítására tett kísérletek nem voltak sikeresek, a keverékből vett kis mennyiségű mintát összesen négyféle eluensben (hexán:EtOAc=4:1, hexán:aceton=5:1, toluol:acetonitril=10:1, 100% kloroform) próbáltam meg elválasztani százszoros mennyiségű szilikagélén, de a kapott termék  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában minden esetben jelen volt a  $\beta$ -anomer, ezért a keverékkel dolgoztam tovább. Az ozonolízis elvégzése után ebben az esetben is a várt **166** hidroxí-spiro-morfolin származék keletkezett 51% hozammal, a termékelegy mind a négy lehetséges diasztereomert tartalmazta. Annak ellenére, hogy ezen izomerek közül kettő csak kis mennyiségben van jelen, a keverékről készült  $^1\text{H-NMR}$  spektrum komplexitása mégsem tette lehetővé a diasztereomerek arányának számítását.



**48. ábra:** Allil-alkohol glikozilezése a **164**  $\alpha$ -bróm-ribofuranozil-formamiddal

Tekintettel arra, hogy 2-alliloxi-amidok ozonolízise, mint morfolingyűrű kialakítására irányuló stratégia nem szerepel az irodalomban, ezért további célom volt a szintézis általánosítása, és alkalmazhatóságának demonstrálása egy nem-szénhidrát szubsztrátumon is. Ehhez a DL-mandulasavamidot (**167**) választottam kiindulási anyagként, mely olcsón hozzáférhető a kereskedelemben. Ez a vegyület az amid  $\alpha$ -pozíciójában hidroxilcsoportot tartalmaz, melynek allilezésére irányuló kísérleteket a 4. táblázat foglalja össze.

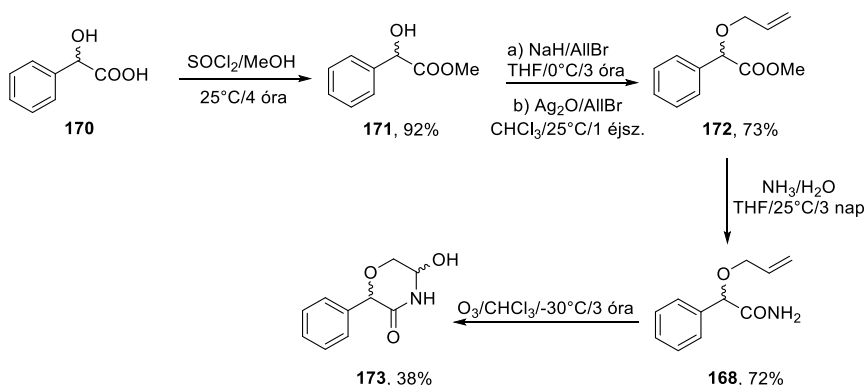
**4. táblázat:** Mandulasavamid (**167**) *O*-allilezésére tett kísérletek

				
	Körülmények	<b>168</b> izolált hozam	<b>169</b> izolált hozam	Megjegyzés
1.	1. NaH/THF/0°C 2. allil-bromid	---	57%	Teljes konverzió
2.	1. allil-alkohol+TsCl/CHCl <sub>3</sub> 2. <b>167</b> +K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /25°C	---	---	Nincs konverzió
3.	Allil-bromid+Ag <sub>2</sub> O CHCl <sub>3</sub> /25°C	14%	43%	~70-80% konverzió

Amennyiben a **167** mandulasavamidhoz nátrium-hidridet, majd allil-bromidot adtam (4. táblázat, 1. bejegyzés), úgy az amidcsoport nitrogénatomja is allileződik. Kezdetben 1,1 ekvivalens nátrium-hidridet adtam a mandulasav-amidhoz, így eleinte a konverzió nem volt teljes, hiszen a **169** diallil-származék keletkezéséhez legalább 2 ekvivalens bázisra lenne szükség. A reakciót VRK-val követve az volt látható, hogy a kiindulási anyag mellett csupán egy termék jelenik meg, a **168** *O*-allil származék nem volt detektálható. További NaH hozzáadására a kiindulási anyag teljes konverziója megvalósítható, és a termék 57%-os hozammal izolálható, ám szerkezete csak az izolálást követő spektroszkópai vizsgálatok során vált egyértelművé. Ezen eredmények láttán megkísértem a **167** mandulasavamidot *in situ* generált allil-

toziláttal alkilezni (4. táblázat, 2. bejegyzés), ám ebben az esetben nem tapasztaltam konverziót, valószínűleg a kálium-karbonát nem megfelelő báziserőssége miatt. Végül megkísértem a nukleofil anion generálása helyett az allil-bromidból történő elektrofil kation képzését is (4. táblázat, 3. bejegyzés), ebben az esetben ugyan izolálható volt a várt termék, de csupán igen alacsony hozammal, ebben az esetben is a **169** diallil-származék volt a főtermék.

Ezek után az *O*-allil-mandulasavamid (**168**) szintézisét kerülő úton, a **171** mandulasav-metilészterén keresztül kísértem meg (49. ábra). Az első két lépés az irodalomban már leírt módszerek alapján történt.<sup>115-116</sup>



**49. ábra:** Az ozonolízist alkalmazó morfolinszintézis általánosítása

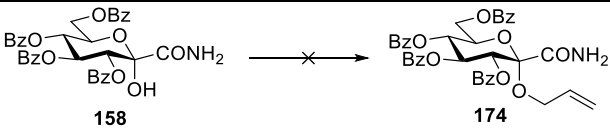
A **171** mandulasavészter allilezését kétféleképpen kísértem meg. A nátrium-hidrid jelenlétében végzett reakció esetében komplex elegyhez jutottam, aminek valószínűleg az az oka, hogy a feleslegben lévő nátrium-hidrid a várt **172** alliloxiészter Wittig-átrendeződését váltja ki, mely egy gyakori jelenség allil-benzil-éter típusú vegyületek esetén.<sup>117-118</sup> Ezért ismét a kationos mechanizmusú allilezési reakcióhoz fordultam, ami 73% hozammal szolgáltatotta **172**-t. Ezt a vegyületet ammónia segítségével amiddá alakítottam, majd ozonolízisnek vettem alá, ami 38% hozammal a várt szerkezetű **173** morfolinszármazékot eredményezte. Ebben a vegyületben két sztereogén centrum található, így összesen 4 diasztereomer lehetséges, de mivel ezek közül egy-egy pár enantiomer viszonyban áll egymással, így az NMR spektrumokban csak két jelsorozat jelenik meg, melyek intenzitása ~5:1 arányú. Végeredményben tehát megállapítható, hogy a morfolin gyűrű ozonolízis

útján történő kialakításának általánosítása sikeres volt, melynek eredményeképp egy, az irodalomban is újdonságnak minősülő morfolinszintézist sikerült kidolgozni.

### 3.3.4. C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formamid (158) spirociklizációjával kapcsolatos vizsgálatok

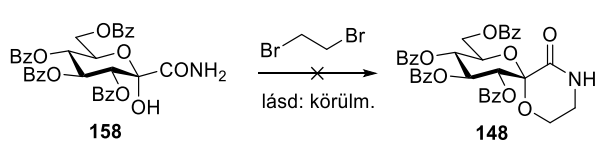
Megkíséreltem előállítani a **160** alliloxi-amid ellentétes anomerkonfigurációjú párját is (**174**), melyet a **158** hidroxiamid *O*-alkilezésével szerettem volna megvalósítani, mely előállítható a **151** brómamid ezüst-karbonát jelenlétében végzett hidrolízisével.<sup>108</sup> A kísérletek eredményeit az 5. táblázat foglalja össze. Az első bejegyzésben szereplő esetben komplex reakcióelegy keletkezett, míg a többi kísérletben nem tapasztaltam átalakulást, mely valószínűleg a terciér típusú hidroxil-csoport sztérikus viszonyaira vezethető vissza. K. Suzuki és munkatársai írták le egy **128**-hoz hasonló szerkezetű neuraminsavészter terciér hidroxil-csoportjának szililéterré alakítását követő *O*-allilezését.<sup>119</sup> Bár az *O*-szililezés **158** esetében is megvalósítható, a következő lépésben az *O*-allilezés helyett a **158** kiindulási anyag keletkezését tapasztaltam (5. táblázat, 6. bejegyzés).

**5. táblázat:** A **158** hidroxiamid *O*-allilezésére tett kísérletek

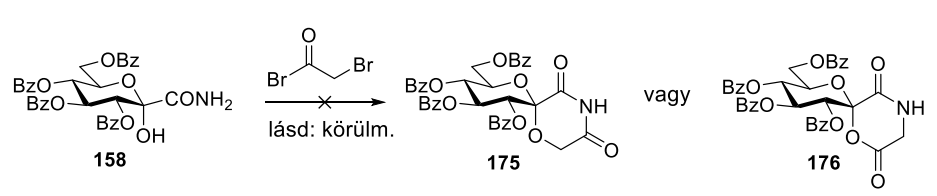
		
	Körülmények	Eredmény
1.	NaH/allil-bromid/THF/0°C	Komplex reakcióelegy
2.	1. allil-alkohol+Tf <sub>2</sub> O/0°C, 2. <b>158</b> +K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Nincs konverzió
3.	allil-bromid+AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub> /25°C	Nincs konverzió
4.	1. allil-alkohol+Cl <sub>3</sub> C-CN/NaH/Et <sub>2</sub> O/0°C 2. <b>158</b> +K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Nincs konverzió
5.	„Tsuji-Trost allilezés” <sup>120</sup> allil-bromid+Pd(dba) <sub>3</sub> /CHCl <sub>3</sub> /25°C	Nincs konverzió
6.	1. Me <sub>3</sub> Si-NEt <sub>2</sub> , 2. allil-bromid+C <sub>s</sub> F/DMF/0°C <sup>119</sup>	<b>158</b> (76%)

A 3.2. fejezetben bemutatott **H** módszert, melynek során egy amid 2-hidroxi-származéka reagál 1,2-dielektrofilrel, szintén megkísérleltem megvalósítani a **158** hidroxiamid származék segítségével. Amennyiben a reakciót brómacetil-bromid jelenlétében végezzük, úgy előfordulhat szelektivitásbeli probléma, hiszen az oxigén, vagy a nitrogén atom is acileződhet. Ezért elsőként az 1,2-dibrómetánt választottam reakciópartnernek, ám vagy **158** bomlását tapasztaltam, vagy semmilyen átalakulás nem történt (6. táblázat). Ezek után brómacetil-bromiddal is megkísérleltem a szintézist, ám a két lehetséges regioizomer közül egyik származék keletkezését sem tapasztaltam (7. táblázat). Megállapítható tehát, hogy a **158** hidroxiszter, feltételezhetően szterikus okokból, nem alakítható spiro-morfolin-származékká.

**6. táblázat:** Kísérletek **158** spirociklizációjára 1,2-dibrómetánnal

		
	Körülmények	Eredmény
1.	NaH/THF/25°C	Komplex reakcióelegy
2.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeCN/100°C	Nincs konverzió
3.	piridin/100°C	Nincs konverzió

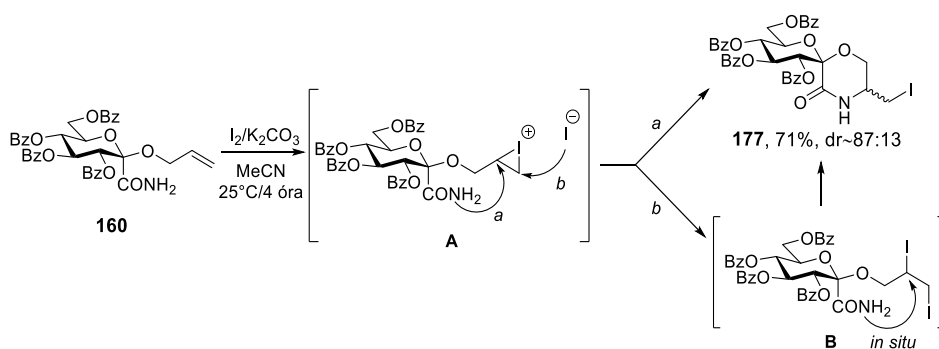
**7. táblázat:** Kísérletek **158** spirociklizációjára brómacetil-bromiddal

		
	Körülmények	Eredmény
1.	NaH/THF/25°C	Komplex reakcióelegy
2.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeCN/100°C	Nincs konverzió
3.	piridin/100°C	Nincs konverzió

### 3.3.5. C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-alliloxi- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formamid

#### (160) gyűrűzárása jóddal

A **160** *O*-allil-glikozid fontossága glikozilidén-spiro-morfolinok szintézisének szempontjából abban rejlik, hogy az allilcsoport többféleképpen alakítható elektrofil centrumot tartalmazó egységgé. Az ez idáig szemléltetett formilcsoport kialakítása helyett a szén-szén kettős kötés halogén addíciónak is alávethető, mely tapasztalatunk szerint közvetlenül a várt **177** jódmetil-spiro-morfolint eredményezi (50. ábra). Feltételezésünk szerint a reakció kétféle mechanizmus szerint is végbemehet, hiszen az **A** reaktív intermedier jodidionnal reagálva a **B** dijód-adduktot, vagy közvetlenül a nitrogénatommal kapcsolva a **177** várt terméket is eredményezheti. A **B** intermedier nem izolálható, jelenléte VRK segítségével sem volt kimutatható a konverzió követésekor, a reakcióelegyben végig csak **160** és **177** van jelen. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a mechanizmus kizárólag az „*a*” útvonal szerint zajlik, a másik, hogy a **B** intermedier intramolekuláris gyűrűzárása sokkal gyorsabb lépés, mint a jódaddeció.



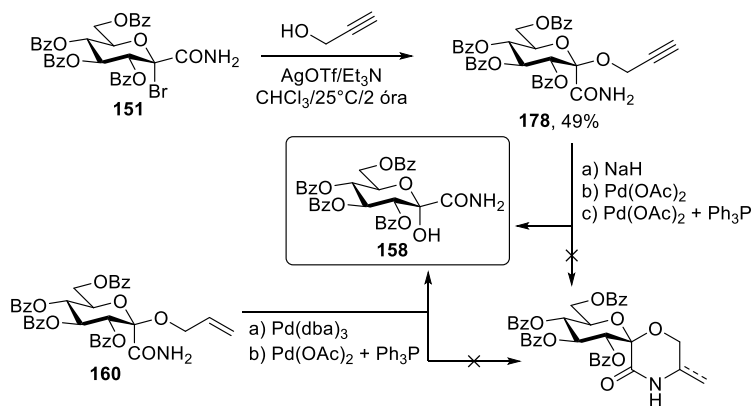
**50. ábra:** A **160** *O*-allil-glikozid gyűrűzárása elemi jód segítségével

Hasonló gyűrűzási reakciót valósított meg egy nem szénhidrátalapú szubsztráton Taylor és csoportja, azzal a különbséggel, hogy az ő kísérletükben nem amidra, hanem szekunder aminra történt a gyűrűzárás.<sup>121</sup> A reakció mind Taylor munkájában, mind az én esetemben egy lépésben és teljes regioszelektivitással játszódott le, azaz a héttagú oxazepin gyűrűt tartalmazó származék keletkezése nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség feltételezhetően a hettagú gyűrű gyorsabb képződésére vezethető vissza: egy March által összegyűjtött, irodalmi

reakciósebességi együtthatókat tartalmazó táblázat szerint a hattagú gyűrűk keletkezése mintegy 175-ször gyorsabb a héttagúakéhoz képest<sup>122</sup> (az adatok eredetileg Mandolinitól<sup>123</sup> és Gallitól<sup>124</sup> származnak). A reakció továbbá meglepően jó sztereoselektivitással is rendelkezik: a **177** termék 87:13 arányú diasztereomerkeverékként keletkezett. Tekintettel arra, hogy a vegyület későbbi továbbalakításának célja a sztereogén centrum megszüntetése, ezért arra irányuló vizsgálatokat nem végeztünk, hogy megállapítsuk **177** major komponensének pontos sztereokémiáját.

### 3.3.6. További kísérletek C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-alliloxi- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formamid (**160**) és propargil-analógjának (**178**) gyűrűzárására

További lehetőség az alliloxicsoport kihasználására az átmenetifém-katalizált intramolekuláris alkén-amid addíció, melynek alkinekkal végzett analógja is ismert, mely bázis hatására is végbemehet.<sup>125</sup> Annak érdekében, hogy e szintézis mindkét variánsát vizsgálni tudjam, a már rendelkezésre álló **160** O-allil-glikozid mellett a korábban bemutatott glikozilezésekkel analóg módon előállítottam a **178** propargiloxi-amidot is 49% hozammal (51. ábra). Ez utóbbi vegyületet kétféleképpen próbáltam gyűrűzárási reakcióba vinni. Egyrészt bázis jelenlétében végzett alkinamid addíciót kíséreltem meg, de kizárólag bomlástermékek komplex elegyét figyeltem meg. Másrészt megkíséreltem a propargilcsoport palládium-katalizált addícióját is az amid csoportra, ám a várt exometilén-származék egyik esetben sem keletkezett, helyette egy esetben izoláltam a **158** hidroxiamidot 41% hozammal. A **160** allilcsoportot tartalmazó vegyület esetében báziskatalizált reakciók nem alkalmazhatók, ezért ebben az esetben csupán palládium-katalizált variánsokkal próbálkoztam, de kizárólag **158** keletkezését tapasztaltam.



51. ábra: *O*-Allil- és -propargil-glikozidok gyűrűzárására irányuló kísérletek

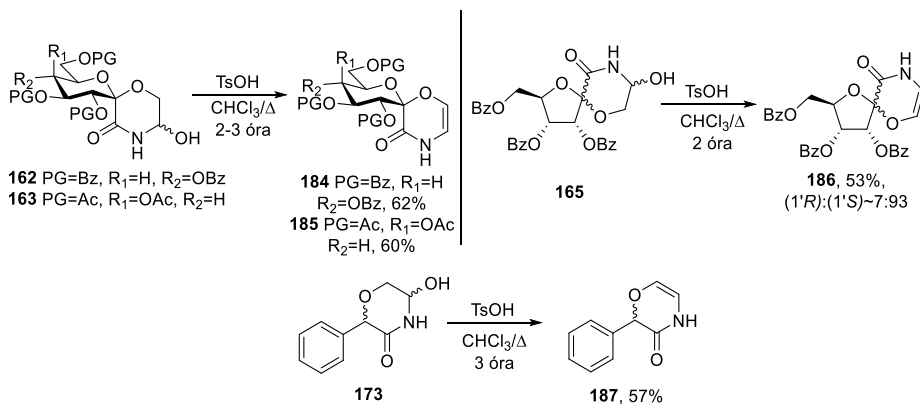
### 3.4. Glikozilidén-spiro-morfolin típusú vegyületek továbbalakításai

#### 3.4.1. A hidroxilcsoport oxidációja: spiro-morfolin-dion típusú intermedierek előállítása

Az előző fejezetben bemutatott gyűrűzárási reakciók termékei közül a **162**, **163** és **166** hidroxilcsoportot tartalmazó spiro-morfolin-származékok alakíthatók tovább legkönnyebben. Mivel az ozonolízis során új sztereogén centrum jön létre, így ezek a termékek nem sztereoegységesek. Ezért célul tűztem ki a sztereogén centrum megszűnésével járó reakciók megvalósítását, melyek közül az első a hidroxilcsoport oxidációja volt karbonilcsoporttá, melyet króm-trioxid és piridin jelenlétében, mindhárom hidroxil-spiro-morfolin származék esetében sikeresen végrehajtottam (52. ábra). A termékként nyert **179-180** glüko- és galakto-konfigurációjú vegyületek egyetlen sztereoizomerként, míg a **181** ribóz alapú vegyületek anomer keverékként [(1'*R*):(1'*S*)=7:93] keletkeztek, kielégítő hozamokkal (65-77%). Folytatva a szintézis általánosíthatóságának bemutatását, ezt a reakciót a **173** mandulasavamid alapú morfolinszármazékkal is elvégeztem, 65% izolált hozamot elérve.

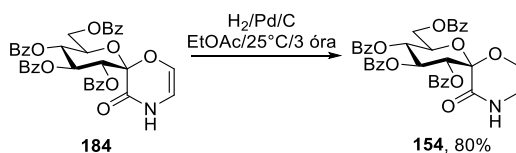


esetében is elvégeztem, katalitikus mennyiségű *para*-toluolszulfonsav jelenlétében történő forralással (54. ábra). A **184-187** várt termékeket közepesnek mondható hozamokkal (53-62%) izoláltam.



**54. ábra:** Hidroxilcsoportot tartalmazó morfolinszármazékok vízeliminációja

Az így kapott, telítetlen spiro-morfolin-származékok közül egyet (**184**) katalitikus mennyiségű csontszenes palládium jelenlétében végzett hidrogénezési reakciónak is alávettem (55. ábra). Mivel azonban ebben a reakcióban ugyanaz a termék keletkezik, mint amelyet a 3.2.2 fejezetben tárgyalt klóretoxi-amid (**152**) gyűrűzárási reakciójából is megkaptam, ezért ezt a kísérletet a többi telítetlen származékkal már nem ismételt meg, hiszen ezen termékek előállítása egyszerűbben, kevesebb lépésben és jobb hozammal kivitelezhető a klóretanol glikozilezésével. Ennek a kísérletnek a célja csupán a két szintézis hatékonyságának összehasonlítása, és a **184** telítetlen származék továbbalakíthatóságának demonstrálása volt.



**55. ábra:** A **184** telítetlen spiro-morfolin származék hidrogénezése

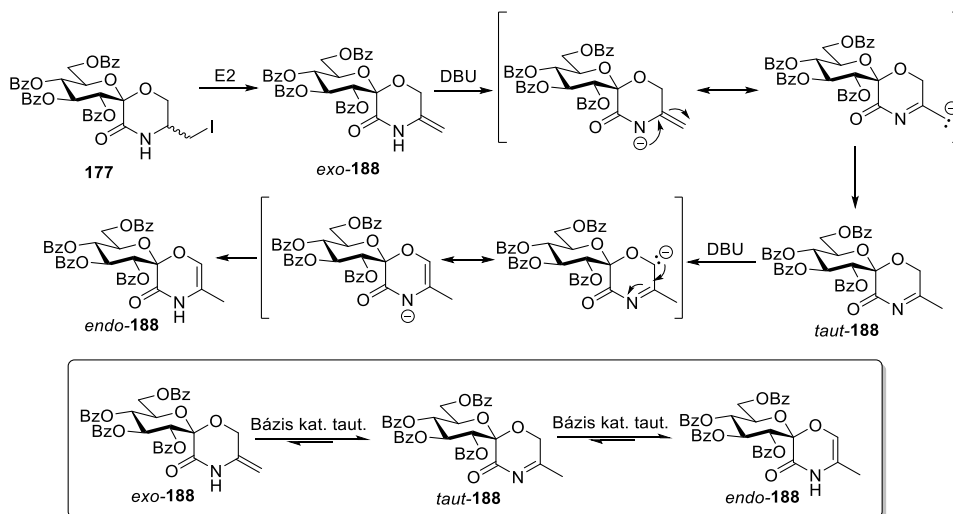
3.4.3. (1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-jódmetil-morfolin-3-on (177) továbbalakítása telítetlen spiro-morfolinná

A **162-163** illetve **166** hidrox-spiro-morfolin származékok és a **177** jódmetil oldalkarral rendelkező spirovegyület közös tulajdonsága, hogy a gyűrűzárasi lépésben új sztereogén centrum keletkezik. Ahogy azt a korábbi vizsgálataim során is tettem, ezúttal is sztereoeegyes termék előállítását tűztem ki célul, ami ez esetben egy bázis jelenlétében végzett hidrogén-jodid eliminációval valósítható meg. Az erre irányuló kísérleteket a 8. táblázat foglalja össze. Elsőként kálium-karbonátot alkalmaztam, ám konverziót még az acetonitriles oldat forralása esetében sem tapasztaltam (magas hőmérsékleten **177** lassú bomlása volt megfigyelhető). Ez után kálium-*terc*-butoxid jelenlétében kísértem meg a reakciót, ám ez túl erős bázisnak bizonyult, ami a szubsztrát gyors bomlásához és komplex reakcióelegyhez vezetett. Végül a kívánt eredményt a DBU alkalmazása hozta meg, azonban az izolálást követő spektroszkópai analízis során kiderült, hogy nem a várt exometilén származék keletkezett, a kettőskötés a gyűrűn belülre vándorolt. Erre három spektroszkópai tény is utal. Egyrészt a <sup>13</sup>C-NMR spektrumban 13,5 ppm-nél látható jel egyértelműen metilcsoport jelenlétéről árulkodik. Másrészt, a 60-65 ppm közötti tartományban csak egy jel látható, ami a glükóz egység hatos helyzetű szénatomja. *Exo-188* keletkezése esetén ugyanebben a tartományban látnánk a morfolingyűrű hatos helyzetű szénatomjának (OCH<sub>2</sub>) jelét is. Végül, a termékben az aglikon gyűrű két sp<sup>2</sup>-es szénatomjainak jelei közül az egyik felfelé (C-2), a másik lefelé (C-3) mutat (*J*-modulált <sup>13</sup>C-NMR spektrum), míg *exo-188* esetén mindkét szénatom jele lefelé állna.

### 8. táblázat: A jódmetil csoport HI-eliminációja

	Körülmények	Eredmény
1.	$K_2CO_3/MeCN/25^\circ C$ majd reflux/6 óra	nincs konverzió (lassú bomlás)
2.	$KO^tBu/THF/25^\circ C/15$ perc	komplex reakcióelegy (gyors bomlás)
3.	$DBU/THF/25^\circ C/1,5$ óra	51% <i>endo-188</i>

Az átrendeződés feltételezett mechanizmusát az 56. ábra mutatja be. Valószínűsíthetően először valóban az *exo-188* keletkezik a reakcióban, melynek kettőskötés-vándorlását a feleslegben jelen lévő DBU katalizálja az amid nitrogén deprotonálásával. Az így keletkező anion egy másik rezonancia határszerkezeti formával is rendelkezik, mely egy imin típusú intermedierhez (*taut-188*) vezet. Ez a szerkezet *exo-188* és *endo-188* közös tautomerének tekinthető, ezért a két lehetséges termék közül a termodinamikailag várhatóan stabilabb, endociklusos kettőskötést tartalmazó származék keletkezése felé tolódik el az egyensúly. Tekintettel arra, hogy az NMR-spektrumok alapján kizárólag az *endo-188* van jelen a termékben, ezért az átrendeződési reakció akár egyirányú folyamatként is értelmezhető.



**56. ábra:** *Endo-188* keletkezésének feltételezett mechanizmusa

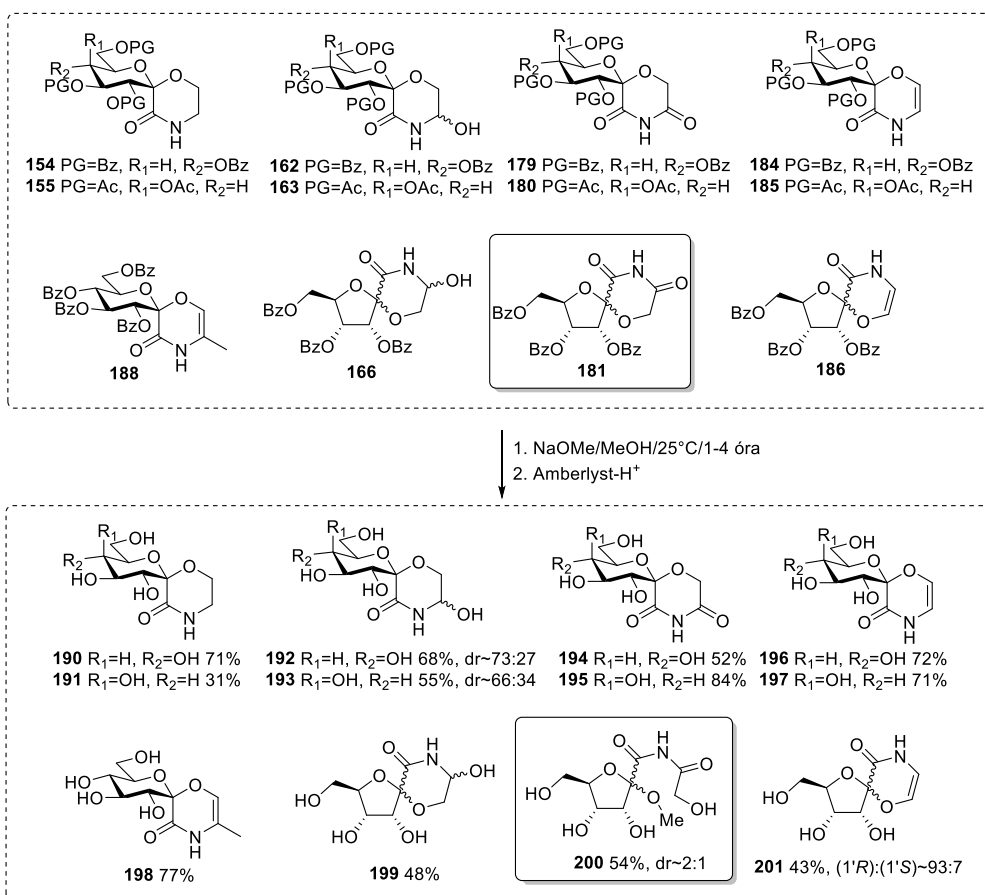
A jódmetil-oldalkar kialakítása a spiro-morfolin-származékok aglikon gyűrűjén lehetőséget teremt a **11-17** természetes spiro-alkaloidokhoz hasonló vegyületek (**189b**) szintézisének megkísérlésére. A **177** jódmetil-spiro-morfolin származék alkinilezési reakcióját követően egy alkin-amid addíció segítségével a morfolingyűrűn egy kondenzált dihidropirrol egység kialakítását szerettem volna megvalósítani a **189a** alkinszármazékon keresztül. Sajnálatos módon a szintézisterv már az első lépésben kudarcot vallott, hiszen a jódmetil-csoport fenilacetilénnel való kapcsolási reakcióját több kísérlettel sem sikerült véghezvinni (9. táblázat).

**9. táblázat:** Kísérletek **177** alkinilezésére

	Körülmények	Eredmény
1.	Fenilacetilén + Pd(OAc) <sub>2</sub> + Ph <sub>3</sub> P/THF/25°C	Nincs konverzió
2.	Réz(II)-bisz-fenilacetilén/THF/25°C	Nincs konverzió
3.	Lítium-fenilacetilid/THF/25°C	Komplex reakcióelegy

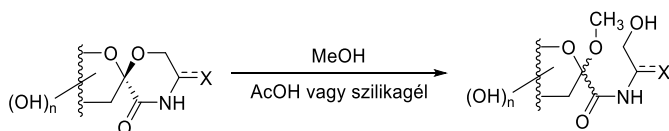
### 3.4.4. Az észter védőcsoportok eltávolítása Zemplén-dezacilezéssel

Munkám során összesen 12 új, irodalomban ismeretlen glikozilidén-spiro-morfolin származékot állítottam elő, melyek közül 5 glükopiranoz, 4 galaktopiranoz, és 3 ribofuranóz egységet tartalmaz. Az így kapott spirociklusokat különböző biológiai vizsgálatoknak kívántuk alávetni, amelyhez a védőcsoportok eltávolítása volt szükséges. Mind a benzoil, mind az acetil védőcsoportok Zemplén körülmények között, katalitikus mennyiségű nátrium-metoxid jelenlétében metanol oldószerben eltávolíthatók voltak. A reakciók összefoglalva az 57. ábrán láthatóak.



**57. ábra:** Az előállított glikozilidén-spiro-morfolinok védőcsoportjainak eltávolítása

Első kísérleteim során a dezacilezési reakciók feldolgozásakor és a termékek oszlopkromatográfiás tisztítása során megfigyeltem, hogy a termékek savas katalízis hatására reakcióba léphetnek az oldószerként vagy eluensként jelen lévő metanollal, mely egy nem kívánt gyűrűnyílási reakcióhoz vezet. A jelenséget általánosítva az 58. ábra mutatja be, a termék egy hidroxil-etil vagy hidroxil-acetil oldalkarral szubsztituált amid metil-glikozidja. Ezért a kísérletsorozat elején előfordult, hogy az oszlopkromatográfia utáni termék NMR-spektrumában két vegyülethez tartozó jelsoport volt jelen. Amennyiben azonban az eluenshez 0,5% trietilamint adunk, vagy a szilikagél nátrium-karbonát oldattal előkezeljük, úgy a termékek nagy része megvédhető a metanoladdíciótól. Két esetben azonban továbbra is fennállt a probléma: a **195** galakopiranozil-spiro-morfolin-dion esetében a várt termék mellett továbbra is ~15% metil-glikozidot tartalmaz a termékelegy, míg a **181** ribofuranozilidén-spiro-morfolin a Zemplén-reakciót követően kvantitatív módon a nyíltláncú terméké alakult át oszlopkromatográfia során, így az 57. ábrán bekeretezett vegyületek kivételesnek tekinthetők, hiszen semmilyen módszerrel nem tudtam elkerülni a metil-glikozid keletkezését.

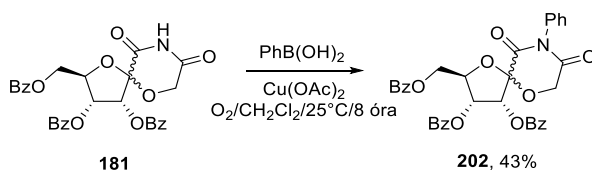


**58. ábra:** Spiro-morfolin-dion típusú vegyületek gyűrűnyílása metanol jelenlétében

A glükózegységet tartalmazó vegyületek (**190, 192, 194, 196, 198**) esetében trietilamin-tartalmú eluens alkalmazása után a várakozásoknak megfelelően, közepes-jó hozamokkal (52-77%) sikerült előállítani a kívánt származékokat. A galakto-konfigurációjú termékek (**191, 193, 195, 197**) esetében változó, 31-84%-os hozamokat értem el, míg a **199** és **201** ribóz-alapú vegyületeket 48 és 43% hozammal izoláltam. A **200** nyíltláncú termék esetében az izolált hozam 54% volt, melyben a spiro-morfolin egységet tartalmazó célvegyület nem volt detektálható.

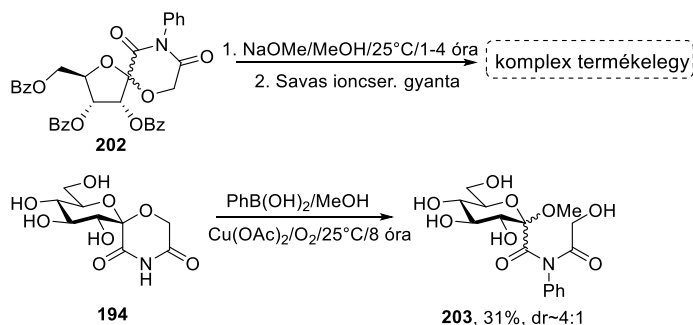
### 3.4.5. A morfolin gyűrű nitrogénatomjának arilezésére tett kísérletek

A **194-195** spiro-morfolin-dion származékok nitrogénatomja az imidekkel analóg szerkezetű. Ilyen szubsztrátumokon Jing-Bo és munkatársai valósítottak meg *N*-arilezési reakciókat fenilboronsav-származékok és réz(II)-acetát jelenlétében.<sup>126</sup> Az eddig előállított morfolinszármazékok diverzifikálhatóságát bemutatandó, a **181** védett ribofuranozilidén-spiro-morfolin-dionon, mint példavegyületen keresztül szemléltettem ezen átalakítást, a reakció 43% hozammal produkálta a **202** *N*-fenil-spiro-morfolin-diont (59. ábra).



**59. ábra:** A **181** spiro-morfolin-dion nitrogén atomjának arilezése

Az így kapott **202** *N*-aril-spiro-morfolin származék védőcsoportjainak eltávolítása komplex reakcióelegyet eredményezett, a várt dezacilezett termék izolálása nem volt lehetséges. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a korábbi származékokkal ellentétben ez a vegyület nem tartalmaz savas NH egységet, melyet a nátrium-metoxid deprotonálni tudna. A nitrogén atomon lévő negatív töltés jelenléte fontos lehet a Zemplén-reakcióban, hiszen ez védheti meg az aglikon-gyűrű karbonilcsoportjait a metoxid-anion nukleofil támadásával szemben. Mivel **202** esetében ilyen deprotonálás nem lehetséges, ezért ebben az esetben különböző metanol-adduktok keletkezésére nyílik lehetőség, ami szeparálhatatlan komplex termékelegyhez vezetett. Ezen eredmények láttán megkísértem a Zemplén- és az *N*-arilezési reakció sorrendjének felcserélését, azaz egy védetlen származékon is megkísértem a fenilboronsavval végzett reakciót. A választásom ezúttal a **194** glükozilidén-spiro-morfolin-dionra esett, melynek nitrogén atomja valóban arilezhető, azonban a korábban bemutatott metil-glikozid keletkezésével járó gyűrűnyílás is lejátszódik ezen körülmények között. Kísérletet tettem az oldószer megváltoztatására, de mivel **194** kizárólag metanolban oldódott, ezért végül a védetlen *N*-aril-spiro-morfolin-dion származékok előállítása kudarcba fulladt.



**60. ábra:** *N*-Arilezett spiro-morfolin Zemplén-reakciója és **194** arilezése

### 3.5. Benzoxazin egységet tartalmazó spirociklusok szintézise

A 3.2. fejezetben bemutatott **G** módszer a szénhidrát egység anomer centrumán található acil szénatom és az *O*-glikozid oldalkarján lévő nitrogénatom közötti kötés létrehozását vizsgálja (44. ábra „4” jelű kötése). Ezen stratégia tanulmányozásához szükséges kulcsintermedier előállítása a korábban bemutatott módszerekkel analóg módon történhet, azaz egy alkalmasan megválasztott *O*-nukleofil glikozilezése szükséges egy anomer centrumon halogénezett glikozildonorral. Tekintettel a nitrogén atom kiváló nukleofilitására, ehhez a reakcióhoz nem célszerű az etanolamin, vagy azzal analóg szerkezetű, vicinális helyzetű *O,N*-dinukleofilek alkalmazása, hiszen ekkor a glikozilezési reakció kemoszelektivitása kérdéses lenne. Ezért a morfolin gyűrű kialakításához szükséges nitrogénatomot nitrocsoporthoz célszerű a vegyületbe vinni, majd a glikozilezési lépés után redukálni azt aminocsoporttá, végül megvalósítani a gyűrűzárást a „4” kötés kialakításával. Ezekhez a kísérletekhez 2-nitrofenol és 2-nitronaftol típusú reagenseket választottam, melynek oka, hogy ilyen módon lehetőségem nyílt a kutatócsoportunkban folyó glikozilidén-spiro-benzoxazinok előállításával kapcsolatos kísérletsorozathoz csatlakozni, hozzájárulva a kívánt vegyületünk szintéziséhez.

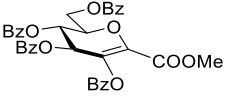
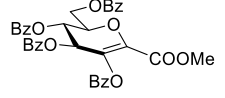
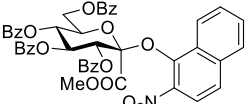
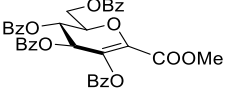
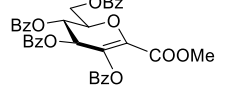
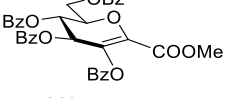
#### 3.5.1. Metil C-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-(2-nitroariloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]-formiátok (**209-211**) előállítása és gyűrűzárási reakciói

A célként kitűzött spiro-benzoxazinok előállításának első lépéseként a 10. táblázatban bemutatott glikozilezési reakciókat valósítottam meg. A **204a** brómészter

szintéziséhez a korábban már tárgyalt **146** glükopiranozil-hangyasav használható, melyet diazometánnal észteressítve, majd az anomer centrumot gyökös körülmények között halogénezve **204a** előállítható.<sup>102</sup>

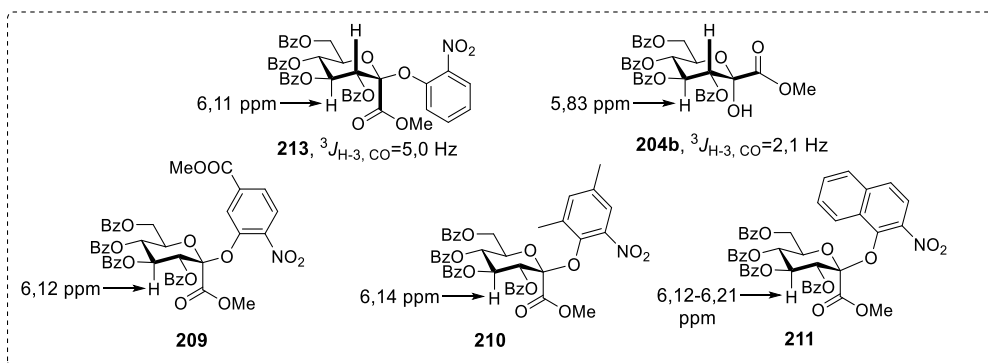
**10. táblázat:** *O*-Aril-glikozidok előállításával kapcsolatos kísérletek

	X=	Reakciópartner	Körülmények	Főtermék
<p> <math>\text{BzO} \begin{array}{c} \text{OBz} \\ \text{BzO} \end{array} \text{COOMe} + \begin{array}{c} \text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{COOMe} \\ \text{O}_2\text{N} \end{array} \text{205}</math>  <math>\text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{CH}_3</math>  <math>\text{O}_2\text{N}</math> <b>206</b>  <math>\text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{NO}_2</math>  <math>\text{O}_2\text{N}</math> <b>207</b>  <math>\text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{NO}_2</math>  <math>\text{O}_2\text{N}</math> <b>208</b> </p> <p> <math>\xrightarrow[\text{(b/c/d)}]{\text{lásd: körülm.}}</math> <math>\text{BzO} \begin{array}{c} \text{OBz} \\ \text{BzO} \end{array} \text{COOMe} \text{---} \text{OAr}</math>  <b>209-211</b> </p> <p> <b>204a</b> X=Br  <b>204b</b> X=OH         </p>				
1.	Br	<b>205</b>	b)	<p><b>209</b> 60%</p>
2.	Br	<b>205</b>	c)	<p><b>209</b> 53%</p>
3.	Br	<b>206</b>	b)	<p><b>212</b> 34%</p>
4.	Br	<b>206</b>	c)	<p><b>212</b> 30%</p>
5.	OH	<b>206</b>	d)	<p><b>210</b> 76%</p>

6.	Br	<b>207</b>	b)	 <b>212</b> (nem izolált)
7.	Br	<b>207</b>	c)	 <b>212</b> (nem izolált)
8.	OH	<b>207</b>	d)	 <b>211</b> 87%
9.	Br	<b>208</b>	b)	 <b>212</b> (nem izolált)
10.	Br	<b>208</b>	c)	 <b>212</b> (nem izolált)
11.	OH	<b>208</b>	d)	 <b>212</b> (nem izolált)
<sup>a</sup> Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/víz/80°C, <sup>b</sup> AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25°C, <sup>c</sup> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/25°C, <sup>d</sup> DEAD/Ph <sub>3</sub> P/THF/25°C				

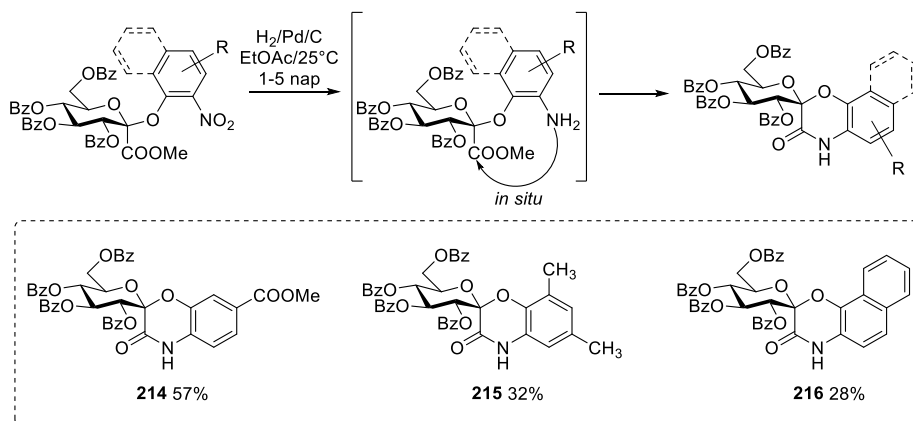
A **209** származék előállítására mind az ezüst-triflátot, mind a kálium-karbonátot alkalmazó módszer segítségével sikeres volt, a két kísérlet hasonló hozamot eredményezett. A **210-211** aril-glikozidok esetében ugyanezek a módszerek már nem vezettek eredményre, feltételezhetően a fenolszármazék szterikus zsúfoltsága miatt, a **206-207** reagensek ugyanis a hidroxilcsoport mindkét *orto*-helyzetében szubsztituáltak. Ezekben a kísérletekben egyedüli termékként a **212** glikálszármazékot sikerült csupán izolálni. A kívánt eredményt a Mitsunobu-reakció alkalmazása hozta meg, melyhez először a kiindulási anyagban lévő brómatomot hidroxilcsoportra volt szükséges cserélni, melyet a csoportunkban korábban leírt módszerrel hajtottam végre.<sup>102</sup> A **210-211** aril-glikozidokat ebben a kísérletben jó

hozammal sikerült izolálni. Végül kísérletet tettem a **208** pikrinsavból történő glikozidképzésre is, de a három módszer közül egyik esetben sem keletkezett a kívánt termék. Ezekben az esetekben szintén a **212** glikál keletkezését tapasztaltam, melyet VRK segítségével detektáltam, de ezekben a kísérletekben már nem izoláltam. A termékek anomerkonfigurációjának igazolása a 3.2.2. fejezetben leírtakhoz hasonlóan történt. Jelen esetben referencia vegyületként a **213** *O*-glikozidot alkalmaztam, melyben H-3 és a karbonil-szén közötti három kötéses csatolási állandó 5,0 Hz-nek bizonyult,<sup>127</sup> így az észtercsoport axiális állása bizonyítható volt. Felhasználva e vegyület H-4 protonjának kémiai eltolódását, melyet a **204b** hidroxieszterével<sup>102</sup> is összehasonlítottam, kijelenthető, hogy saját vegyületeimben is axiális állású a karbonilcsoport (61. ábra). A **211** vegyület esetében H-4 jele egybeesik egy másik vázprotonnal, így annak kémiai eltolódását tartományként adtam meg. Érdekes módon ezen vegyületekben a H-6 vázproton nem volt alkalmas ilyen összehasonlításra, mert hasonló szerkezetű vegyületekben (*O*-aril-glikozidok) ennek a magnak a kémiai eltolódás értékei meglepően nagy tartományon belül (4,44-5,06 ppm) szórnak anomerkonfigurációtól függetlenül.



**61. ábra:** A kapott *O*-aril-glikozidok anomerkonfigurációjának igazolása

Az így előállított, összesen háromféle terméket katalitikus hidrogénezés segítségével alakítottam spiro-benzoxazin származékokká (62. ábra). A reakcióban előbb a nitrocsoport aminná történő redukciója történik meg, majd az észtercsoporttal történő gyűrűzárás is lejátszódik ugyanezen körülmények között. A kívánt benzoxazin-származékok tehát egyedény-reakcióban előállíthatók a nitrocsoport redukációjával.



**62. ábra:** A 209-211 *O*-aryl-glikozidok redukzív gyűrűzárása

A csoportunkban egy korábban előállított vegyület (**213**) gyűrűs hidroxámsavvá való alakítását is megkíséréltem irodalmi módszerek alapján,<sup>128-130</sup> melynek eredményét a 11. táblázat tartalmazza. A legjobb hozam a katalitikus mennyiségű csontszenes palládiummal végzett hidrogénezéssel volt elérhető, mely hasonló reakció, mint az előbb említett redukzív gyűrűzárás. A különbség az oldószer megválasztásában rejlik: az etil-acetát helyett piridint alkalmazva az oldószer katalizátorméregként is funkcionál, ami meggátolja a teljes redukciót, így kielégítő hozammal állítható elő a **217** spiro-hidroxámsav származék.

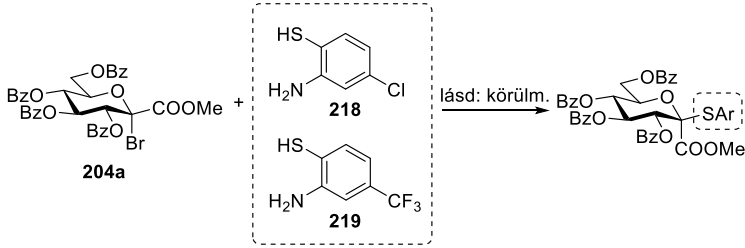
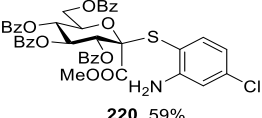
**11. táblázat:** A **217** spiro-hidroxámsav előállítása

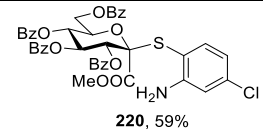
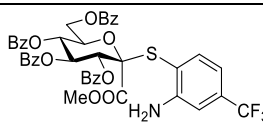
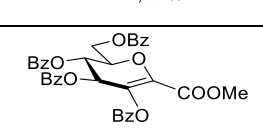
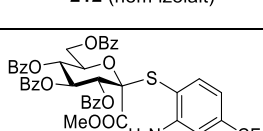
	Körülmények	<b>217</b> izolált hozam	<b>218</b> izolált hozam
1.	Zn/NH <sub>4</sub> Cl/MeOH/0°C/8 ó.	15%	11%
2.	NaBH <sub>4</sub> /Pd/C/dioxán/víz/0°C/24 ó.	44%	0%
3.	H <sub>2</sub> /Pd/C/piridin/25°C/1 éjsz.	57%	0%

3.5.2. Metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(2-aminoaril)tio- $\alpha$ -D-glükopiranozil]-formiátok (220-221) előállítása és gyűrűzárási reakciói

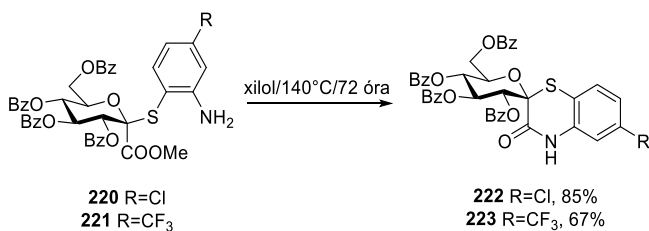
Kutatócsoportunkban a fenti kísérletekkel párhuzamosan zajlottak a spiro-benzoxazin származékok tio-analógjainak szintézisei, melyekhez különböző benzoltiol származékokat alkalmaztunk. Ezek glikozilezése a **204a** brómészterrel két fontos különbséget mutat a fenolszármazékokkal végzett reakciókhoz képest. Egyrészt a kénatom jelentős argentofil karaktere miatt ezüst-promotált glikozilezési reakciók benzoltiolok jelenlétében nem alkalmazhatók. Másrészt a reagensekben a szulfanilcsoport orto-pozíciójában nem nitrocsoportot, hanem aminocsoportot érdemes választani, hiszen a fentebb tárgyalt redukív gyűrűzárási reakciók a kénatom katalizátormérgező hatása miatt várhatóan nem lettek volna sikeresek. Az így megjelenő aminocsoport ugyan nukleofil karakterű, azonban a korábban említett, O,N-dinukleofilokkal kapcsolatos kemoszelektivitási probléma jelen esetben nem várható, hiszen a kénatom jobb nukleofil, mint az oxigén és nitrogén atomok. Várakozásaink szerint az *S*-aril-glikozidok előállítása ilyen módszerrel megvalósítható, majd az aminocsoport és az észter közti intramolekuláris gyűrűzárás egyszerű forralással elvégezhető. Szem előtt tartva ezeket a megfontolásokat, a **204a** brómésztert két benzoltiol-származékkal (**218-219**) reagáltattam a 12. táblázatban foglaltak szerint.

**12. táblázat:** *S*-Aril-glikozidok (**220-221**) előállítása

			
	Reagens	Körülmények	Főtermék
1.	<b>218</b>	$K_2CO_3$ /aceton/ $25^\circ C$	 <b>220, 59%</b>

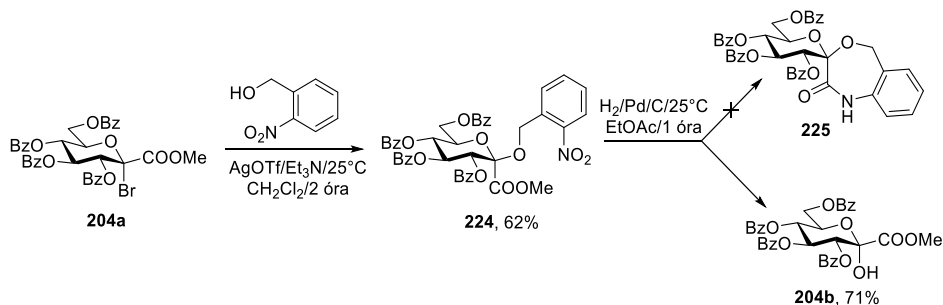
2.	<b>218</b>	1. NaOMe+ <b>218</b> 2. <b>204a</b> /aceton/25°C	 <p><b>220</b>, 59%</p>
3.	<b>219</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/25°C reakcióidő >2 hét	 <p><b>221</b>, 34%</p>
4.	<b>219</b>	1. NaOMe+ <b>219</b> 2. <b>204a</b> /aceton/25°C	 <p><b>212</b> (nem izolált)</p>
5.	<b>219</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/reflux <b>219</b> kis részletekben beadagolva 3 óra alatt	 <p><b>221</b>, 48%</p>

A **220** klóratomot tartalmazó *S*-glikozid esetében a benzoltiol közvetlen hozzáadása a reakcióelegyhez ugyanazt a hozamot produkálta, mint ha a tiolból előbb nátriumsót képeztem, és ezt adtam hozzá a bázist nem tartalmazó reakcióelegyhez (12. táblázat, 1-2. bejegyzés). A trifluorometil-csoportot tartalmazó vegyület (**221**) esetében a tiolt és kálium-karbonátot alkalmazó módszer esetében a reakció több, mint 2 hetet vett igénybe, és a hozam is viszonylag alacsony volt (3. bejegyzés). Ha a tiolból nátriumsót képeztem, akkor a várt termék nem volt detektálható, helyette a **212** glikálszármazék keletkezett, melyet ebben a kísérletben nem izoláltam (4. bejegyzés). Közepes hozamot sikerült azonban elérni akkor, ha a kálium-karbonátot tartalmazó reakcióelegyet forraltam, és a **219** tiolt apránként adtam hozzá a reakcióelegyhez. Az így előállított **220-221** *S*-aril-glikozidok xilolos oldatát forralva a kívánt spirobenzotiazin-származékok (**222-223**) keletkeztek 85 és 67% hozamokkal (63. ábra).



**63. ábra:** *S*-Aril-glikozidok (220-221) gyűrűzárása

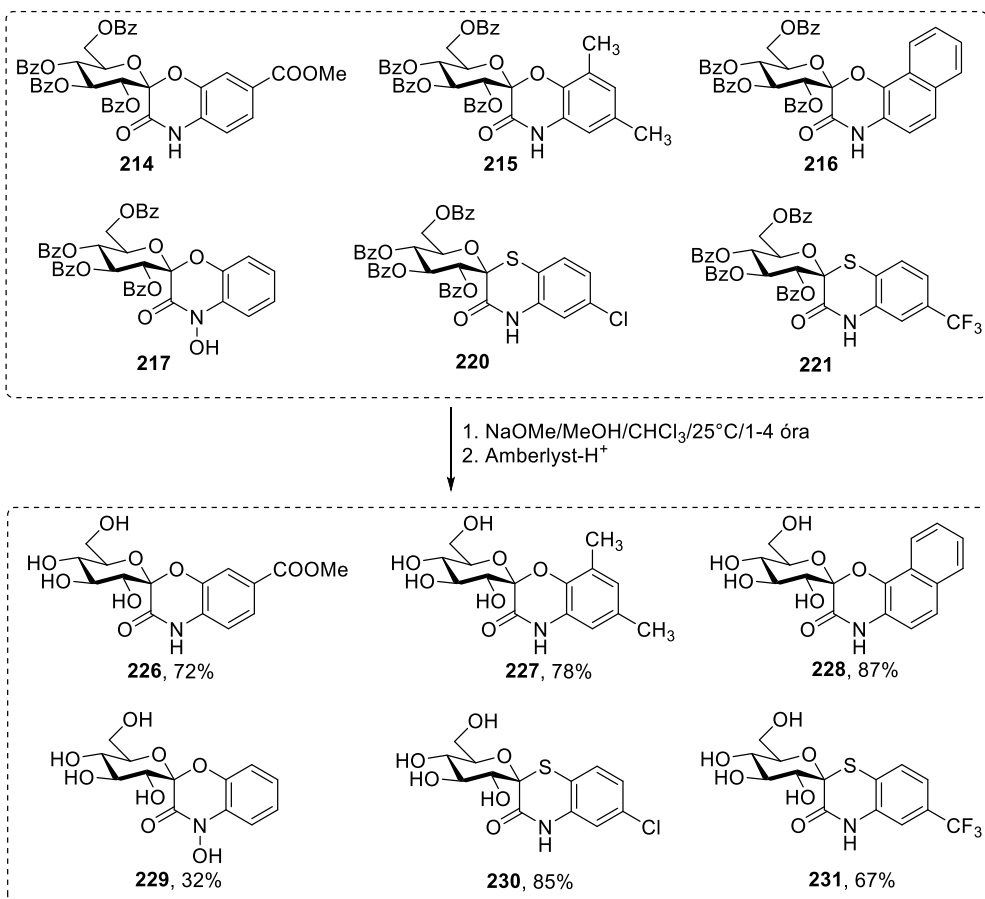
Végül megkíséreltem a spiro-benzoxazin származékok héttagú aglikon-gyűrűt tartalmazó analógjainak előállítását is, amelyhez 2-nitrobenzil-alkohol glikozilezési reakcióját hajtottam végre ezüst-triflát segítségével. A termék katalitikus hidrogénezése azonban nem a várt spirovegyülethez vezetett, hanem a 2-nitrobenzil-csoport lehasadása történt meg (64. ábra).



**64. ábra:** Kísérletek héttagú aglikon gyűrűt tartalmazó spirovegyület előállítására

### 3.5.3. Spiro-benzoxazinok és -tiazinok védőcsoportjainak eltávolítása

Az előzőekben bemutatott, összesen hat spiro-benzoxazin vagy -benzotiazin típusú vegyületet (214-217, 220-221) a szokott módon Zemlén-féle debenzoilezési reakciónak vettem alá, melyet a 65. ábrán foglaltam össze. Ezek az anyagok kevésbé oldódtak metanolban, mint a spiro-morfolin típusú vegyületek, ezért néhány cm<sup>3</sup> vízmentes kloroformot is adtam a reakcióelegyekhez. A 217 hidroxámsavszármazék esetben 32% izolált hozamot értem el, a többi vegyület esetében a védőcsoportok jó hozammal eltávolíthatóak voltak.



**65. ábra:** Az előállított benzoxaninok és benzotiazinok védőcsoportjainak eltávolítása

### 3.6. A Mitsunobu-reakció vizsgálata további O-, N-, S- és C-nukleofilekkel

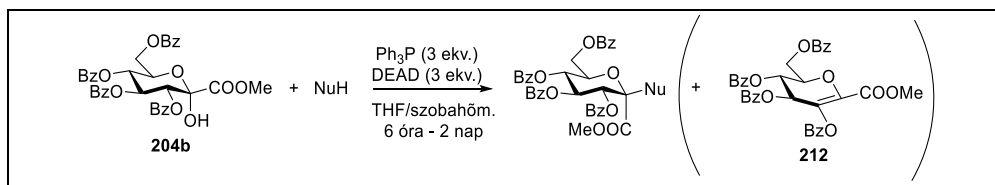
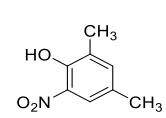
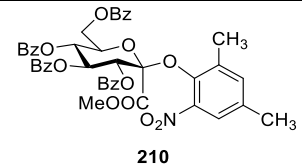
Az előző fejezetben láthattuk, hogy a **204b** hidroxiszter segítségével bizonyos fenolszármazékok glikozilezhetőek Mitsunobu-körülmények között annak ellenére, hogy mind a szubsztrát, mind a nukleofil szterikusan igencsak zsúfoltak. Ez azért is meglepő eredmény, mert az irodalmi áttekintésben említettek szerint ketózból kialakuló terciér jellegű hidroxil-csoport szubsztitúciójára csupán két példa található az irodalomban (lásd: 2.4.5. fejezet). Az egyik példában háromféle alifás alkohol, a másikban fenolszármazékok voltak a reakciópartnerek, de sem egyéb O-nukleofileket, sem bármilyen N-, S-, vagy C-nukleofilt nem alkalmaztak még

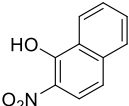
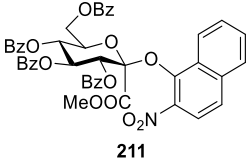
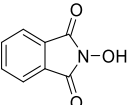
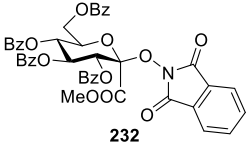
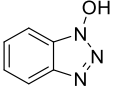
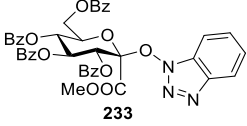
szénhidrátok terciér típusú hidroxilcsoportjának Mitsunobu-szubsztitúciójában. Ezért doktori munkám során további célul tűztem ki az eddig tárgyalt spirovegyületek előállítását mellett annak vizsgálatát is, hogy milyen feltételei vannak a reakció alkalmazhatóságának terciér hidroxilcsoportot tartalmazó szubsztrát esetében. Ennek vizsgálatához kiindulási anyagként a **204b** hidroxiszter, illetve a Gao és csoportja által használt neuraminsav-származékot (**128**)<sup>93</sup> alkalmaztam. Vizsgálataim célja, hogy átfogó összképet alkossak a reagensek pK<sub>a</sub> értékének és szterikus viszonyainak a reakcióra gyakorolt hatásáról, és feltérképezem a Mitsunobu-szubsztitúció alkalmazásának korlátait.

### 3.6.1. Metil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formiát (**204b**) reakciója O-nukleofilekkel

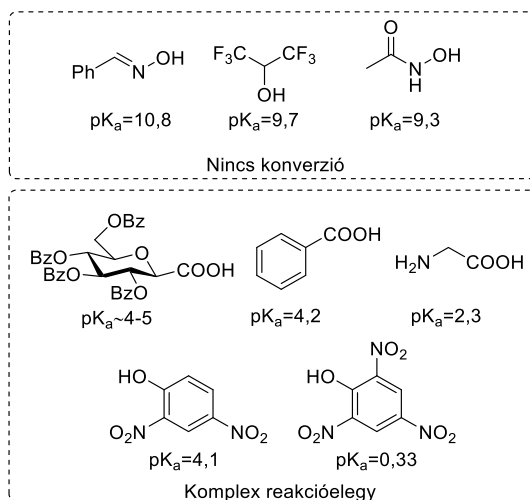
Elsőként a **204b** hidroxiszter reakcióit vizsgáltam meg különböző O-nukleofilekkel. Ezekhez a kísérletekhez ugyanazokat a körülményeket alkalmaztam, melyeket a spiro-benzoxazinokhoz vezető O-aril-glikozidok előállításához is használtam. A sikeres kísérleteket a 13. táblázat tartalmazza, a többi, sikertelenül alkalmazott O-nukleofil pedig a 66. ábrán tüntettem fel. A pK<sub>a</sub> értékek minden esetben az adott vegyület ScienceFinder adatlapjáról származnak.

**13. táblázat:** A **204b** hidroxiszter sikeres reakciói O-nukleofilekkel

				
	NuH	pK <sub>a</sub>	Termék	Hozam (%)
1.		7,8		76

2.		6,1		87
3.		6,1		51
4.		7,4		42*

\*80% konverzióra korrigálva.



**66. ábra:** Sikertelen O-nukleofilek

Az elvégzett kísérletek alapján megállapítható, hogy a reagensek  $pK_a$  értéke nagyban befolyásolja a megvalósíthatóságot. A 8 feletti értékkel rendelző reakciópartnerek nem bizonyultak kellően reaktívnak, ugyanakkor a túlságosan savas jelleg sem kedvező, az 5 alatti  $pK_a$  értékkel rendelkező anyagok **204b** bomlását okozták és komplex reakcióelegyhez vezettek. Levonható tehát az a konklúzió, hogy az általam alkalmazott szubsztrát esetében a reagensek optimális  $pK_a$  érték tartománya 5-8 között helyezkedik el. Ebbe a tartományba összesen négy reakciópartner esett,

melyek közül kettő a korábban bemutatott fenol- vagy naftolszármazék (13. táblázat, 1-2. bejegyzés), míg a másik kettő nitrogén-heterociklusok *N*-hidroxi-szubsztituált származékai (13. táblázat, 3-4. bejegyzés).

3.6.2. Metil C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (204b) reakciója N-nukleofilekkel

A következő vizsgált reagenscsoport az NH-savas nitrogénatomot tartalmazó vegyületek voltak. Elsőként ftálimiddel valósítottam meg a reakciót, kezdve az *O*-nukleofileknél alkalmazott körülményekkel (13. táblázat, 1. bejegyzés), mely mindössze 30% hozamot eredményezett. Ezért kísérletet tettem a foszfin, az azodikarboxilát, az oldószer, a hőmérséklet és az adagolási sorrend módosítására, mely kísérleteket szintén a 14. táblázat foglalja össze (az eredeti körülménytől való eltérést aláhúzással jelöltem). Mivel szignifikáns hozamnövekedést egyik kísérlet sem produkált, így a későbbi kísérletek során maradtam az eredetileg alkalmazott módszernél.

**14. táblázat:** N-Nukleofilekkel végzett Mitsunobu-reakció optimalizálási kísérletei


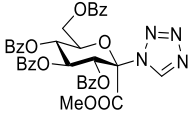
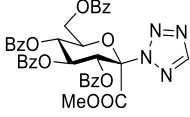
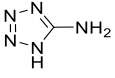
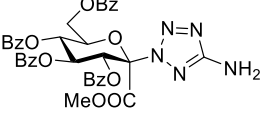
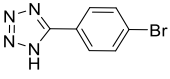
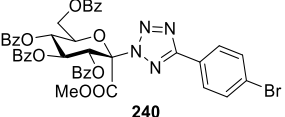
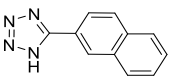
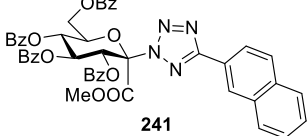
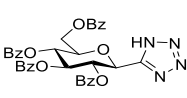
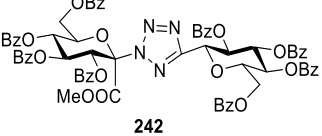
	R	R'	Oldószer	Hőmérséklet	Reakcióidő	Hozam (%)
	<p style="text-align: center;"> <chem>CCOC(=O)C1OC(O)C(OC(=O)c2ccccc2)C(OC(=O)c2ccccc2)C1OC(=O)c2ccccc2</chem> + <chem>O=C1OC(=O)c2ccccc21</chem> <math>\xrightarrow{(R_3P, (R'OCO)_2N_2)}</math> <chem>CCOC(=O)C1OC(OC(=O)c2ccccc2)C(OC(=O)c2ccccc2)C1OC(=O)c2ccccc2N2C(=O)c3ccccc3C2=O</chem> </p>					
1.	Ph	Et	THF	25°C	1 éjszaka	30
2.	Ph	Et	THF	<u>-5°C</u>	48 óra	28
3.	Ph	<u><i>i</i>-Pr</u>	THF	25°C	1 éjszaka	27
4.	Ph	<u>Bn</u>	THF	25°C	1 éjszaka	26
5.	<u><i>n</i>-Bu</u>	Et	THF	25°C	1 éjszaka	nyomnyi
6.	Ph	Et	<u>toluol</u>	25°C	1 éjszaka	30
7.	Ph	Et	<u>MeCN</u>	25°C	1 éjszaka	29
8.	Ph	Et	THF	<u>reflux</u>	3 óra	<b>204b</b> bomlik
9.*	Ph	Et	THF	25°C	1 éjszaka	33

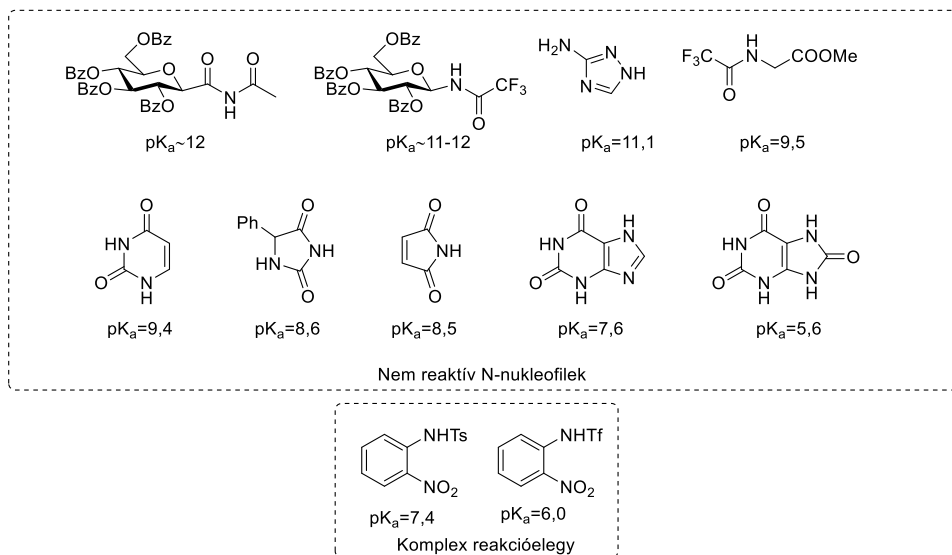
\*Adagolási sorrend: foszfin, azodikarboxilát, 10 perc kevertetés után ftálimid, majd **204b**.

Ezek után összesen 20 N-nukleofil reakciópartner jelenlétében kísértem meg a megfelelő *N*-glikozidok előállítását, melyek közül 9 esetben izoláltam a várt termékeket, 30-42% közötti hozamokkal. A sikeres kísérleteket a 15. táblázat, míg a nem reaktív nukleofileket a 67. ábra tartalmazza. Ebben a kísérletsorozatban is hasonló  $pK_a$ -érték tartomány bizonyult optimálisnak, mint az O-nukleofileknél, hiszen a sikeres reakciókban a reagensek 4,0-8,3 közötti értékekkel rendelkeztek. Kiemelendő, hogy a nem reaktív nukleofilek közül a xantin és a húgysav a megfelelő  $pK_a$  érték ellenére nem bizonyult alkalmas reagensnek, feltételezhetően a molekula méretéből adódó szterikus gát miatt. További két, szulfonamid típusú reagens esetében a **204b** kiindulási anyag bomlása volt megfigyelhető, így ezekben a kísérletekben sem tudtam izolálni a várt *N*-glikozidokat.

**15. táblázat:** A **204b** hidroxiszter sikeres reakciói N-nukleofilekkel

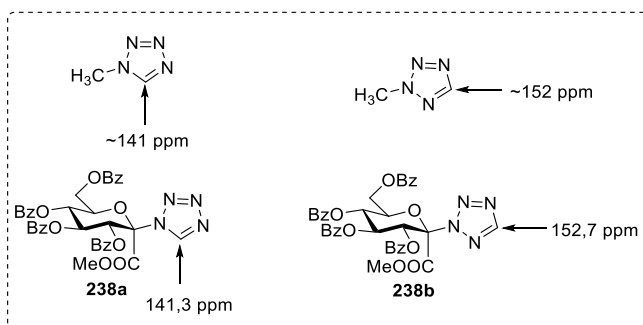
	NuH	$pK_a$	Termék	Hozam (%)
1.		8,3		30
2.		8,2		32
3.		7,5		31
4.		6,1		33

5.		4,9	 <p style="text-align: center;"><b>238a</b></p>	30
			 <p style="text-align: center;"><b>238b</b></p>	33
6.		6,0	 <p style="text-align: center;"><b>239</b></p>	32
7.		4,0	 <p style="text-align: center;"><b>240</b></p>	40
8.		4,5	 <p style="text-align: center;"><b>241</b></p>	42
9.		4,4	 <p style="text-align: center;"><b>242</b></p>	36



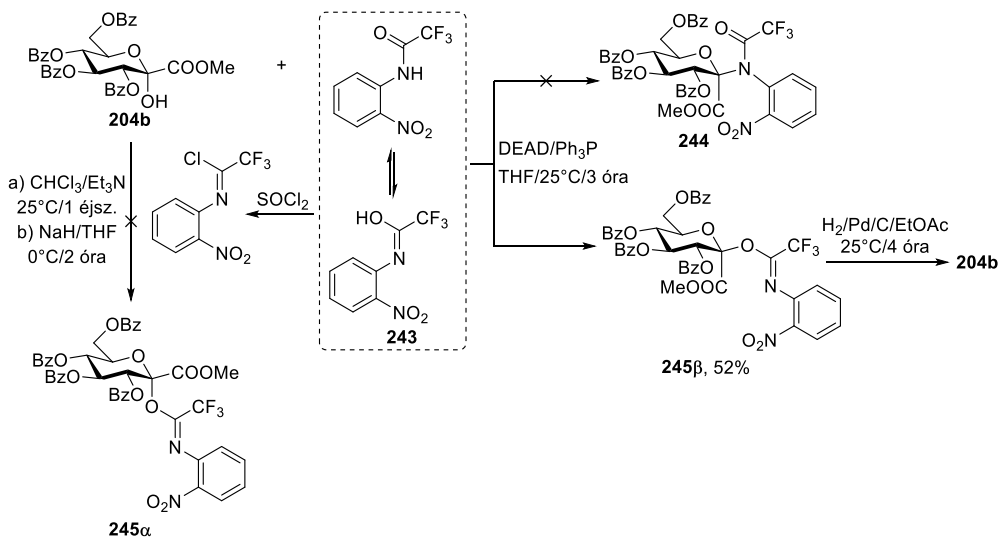
**67. ábra:** Sikertelen N-nukleofilek

Érdekes eredményt produkáltak a különböző tetrazolszármazékok jelenlétében végzett reakciók. A tetrazol származékok két tautomer alakkal, s ezáltal két reaktív centrummal rendelkeznek, azonban csak a szubsztituálatlan tetrazol esetében tapasztaltam kétféle termék keletkezését. Ebben a kísérletben ugyanis *1N*- illetve *2N*-szubsztituált glikozil-tetrazolt (**238a** és **238b**) is izoláltam, melyek szerkezetét  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuk alapján egyszerűen igazolni lehetett. Irodalmi adatok alapján ugyanis az *1N*-szubsztituált tetrazol származékok gyűrűs szénatomjának jele 141 ppm, míg *2N*-szubsztituált vegyületek esetén 152 ppm körül jelentkezik (68. ábra).<sup>131</sup> Azon reagensek esetében, amelyek gyűrűje a szénatomon szubsztituenst tartalmazott, kizárólag egy termék keletkezését tapasztaltam. Mivel ezeknek a származékoknak a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumában egyértelműen a 151-153 ppm tartományban voltak a tetrazolgyűrű szénatomjának jelei, ezért levonható a következtetés, hogy ezek a vegyületek *2N*-szubsztituált származékok.



**68. ábra:** *N*-Glikozil-tetrazolok (**238a-b**) szerkezetének igazolása

Érdekes eredményt produkált továbbá a **243** trifluoracetanilid-származékkal végzett kísérlet is. Eredetileg a célom a 69. ábrán látható **244** *N*-glikozid előállítása volt, melynek redukív gyűrűzárását terveztem megvalósítani hasonló módon, mint a korábban leírt 2-nitroaril-glikozidok esetében, mely jelen esetben új típusú glikozilidén-spiro-piperazin származékot eredményezett volna. A Mitsunobu-reakciót követő termék azonban nem a várokozásoknak megfelelő **244** volt, hanem a reagens tautomériája miatt ez a vegyület *O*-nukleofilként viselkedve a **245β** trifluoracetimidát típusú terméket eredményezett. Ez az eredmény azonban a szubsztitúciót követő hidrogénezési lépés során vált csak egyértelművé, melynek során nem a várt spirovegyület, hanem a **204b** hidroxiszter keletkezett, ami kizárólag úgy lehetséges, ha a Mitsunobu-reakcióban *O*-glikozid keletkezett. A szerkezet további igazolásához felvettem a reagens (**243**)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumát, melyben a karbonil szénatom kémiai eltolódása 155,0 ppm-nek adódott. A termék (**245β**) spektrumában azonban ez a jel 141,8 ppm-nél jelentkezett, ami megfelel az irodalomban korábban közölt trifluoracetimidát típusú *O*-glikozidoknak.<sup>132</sup> Meglepő módon az ellentétes anomerkonfigurációjú trifluoracetimidátot (**245α**) nem sikerült előállítani a **243** amid iminoil-kloriddá alakításával. Ezért ennek a kísérletnek tulajdonítható némi szénhidrátkémiai jelentőség annak ellenére, hogy spirovegyület szintézisére nem volt alkalmas a módszer, hiszen a trihaloacetimidát típusú szénhidrátok fontos glikozil-donorok, melyek előállítására ez idáig nem alkalmaztak trihaloacetamidokat Mitsunobu-körülmények között.



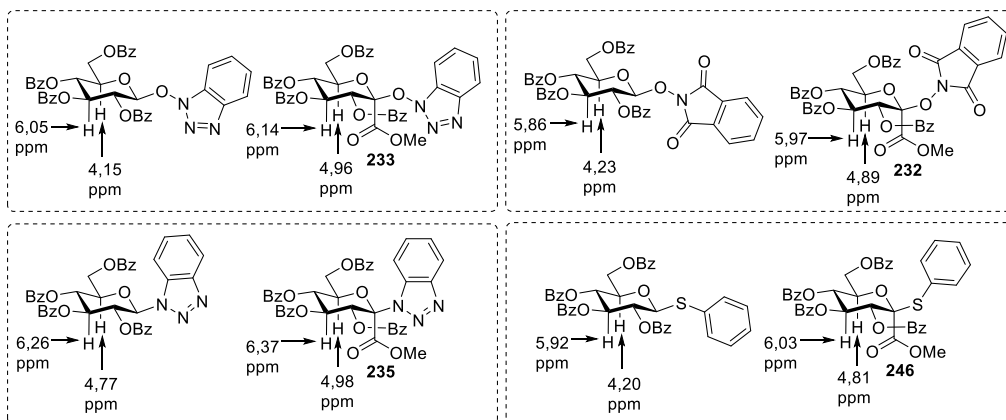
69. ábra: A **204b** hidroxiszter reakciója 2-nitro-trifluor-acetaniliddel

### 3.6.3. Metil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formiát (204b) reakciója S- és C-nukleofilekkel

Folytatva a nukleofiltípusok alkalmazhatóságának felderítését, a **204b** hidroxiszter-származékot 3 tiollal (70. ábra), és 10 CH-savas vegyülettel (71. ábra) reagáltattam. Ezen kísérletek közül csupán a benzoltiollal végzett reakcióban izoláltam a várt terméket (**246**) 39% hozammal, a többi esetben a reagensek magas pK<sub>a</sub> értékéből, illetve a CH-savas vegyületek gyengébb nukleofil karakteréből adódó csökkent reaktivitás miatt a **212** glikál volt az egyedüli termék. Néhány vegyület esetében (Meldrumsav, barbitursav-származékok) a sztérikus okok sem zárhatók ki mint a szubsztitúciót akadályozó tényezők, hiszen ezen vegyületek pK<sub>a</sub> értéke várhatóan megfelelő lett volna a sikeres reakcióhoz. A C-nukleofilek esetében a szokásos módszerrel ellentétben tributil-foszfint alkalmaztam, hiszen irodalmi források alapján a trifenil-foszfinnal végzett kísérletek nem vezettek eredményre C-nukleofilek esetében.<sup>101</sup>

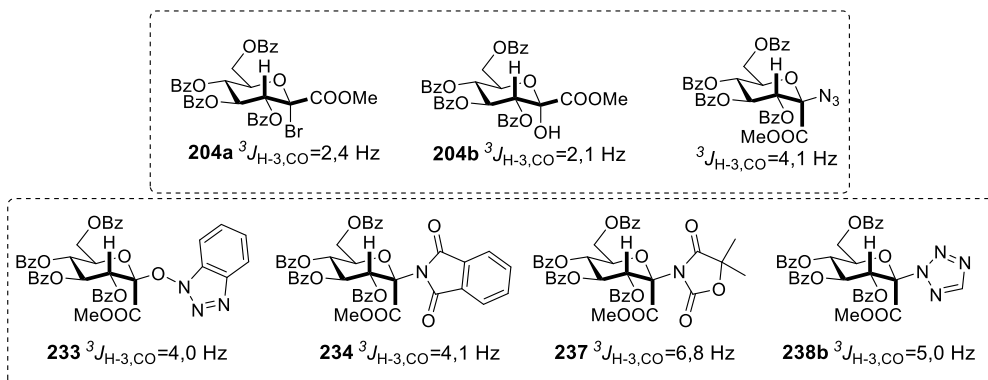


spektroszkópai módszerrel történő alátámasztása is szükséges. Az egyik lehetőség a 3.3.2. fejezetben már ismertetett módszer, mely a szénhidrátégység négyes és hatos helyzetű, axiális protonjának kémiai eltolódását vizsgálja. Ezúttal a saját vegyületeimet metoxikarbonil-csoportot nem tartalmazó referencia vegyületekkel hasonlítottam össze. Az irodalomban négy olyan származék található, melyek szerkezete analóg az általam kapott vegyületek egyikével, és spektrumaik rendelkeznek teljes jelhozrendeléssel,<sup>133-136</sup> ezeket a 72. ábrán foglaltam össze. A várakozásoknak megfelelően, minden metoxikarbonil-csoporttal szubsztituált vegyület esetében a H-4 proton ~0,1 ppm-mel, míg a H-6 proton **235** kivételével ~0,6-0,7 ppm-mel magasabb kémiai eltolódásnál jelentkezik a szubsztituálatlan származékhoz képest.



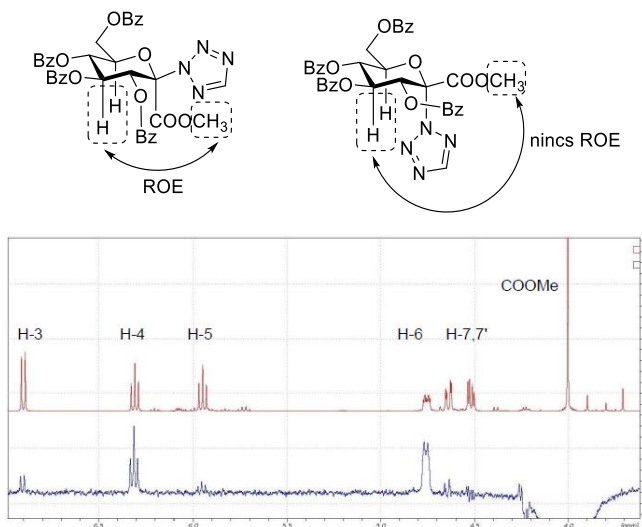
**72. ábra:** Néhány Mitsunobu-termék anomerkonfigurációjának vizsgálata I.

További lehetőség az anomerkonfiguráció igazolására a korábban már említett három kötési heteronukleáris csatolási állandó meghatározása H-3 és a karbonilcsoport között (HSQMBC-NMR technika).<sup>111</sup> A mérés hosszadalmassága miatt mindössze négy választott vegyület esetében (**232**, **233**, **237**, **238b**) határoztuk meg ezen csatolási állandó értékét, az eredmények 4,0-6,8 Hz tartományba estek, ami szintén a metoxikarbonil-csoport axiális állására utal. A jelenséget a 73. ábra szemlélteti, a felső sorban az összehasonlítás alapját képező referencia vegyületekkel.<sup>102</sup>



**73. ábra:** Néhány Mitsunobu-termék anomerkonfigurációjának vizsgálata II.

Végül, ugyanennek a négy vegyületnek felvettük az 1D-ROESY spektrumát is, mely egymáshoz térben közel álló protonok azonosítására alkalmas NMR technika.<sup>137</sup> Példaként a **238b** 2*N*-glikozil-tetrazol származék elméletileg lehetséges anomereit, illetve a mért <sup>1</sup>H és 1D-ROESY spektrumát tüntettem fel a 74. ábrán. Amennyiben a vártaknak megfelelően a metoxikarbonil-csoport axiális állású, úgy H-4 és H-6 a metoxicsoporttal azonos térrészben található, így várható közöttük ROE effektus, melyet sikeresen detektáltunk is.



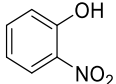
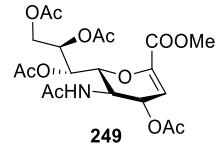
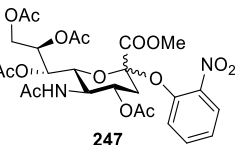
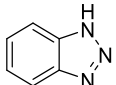
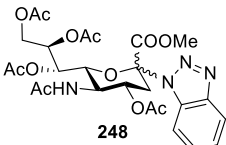
**74. ábra:** A **238b** termék <sup>1</sup>H-NMR és 1D-ROESY-NMR spektruma

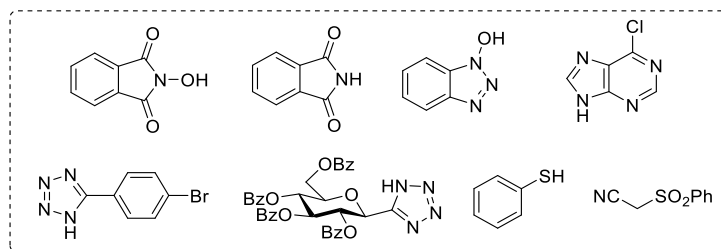
3.6.5. Metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-2-nonulopiranozonát (128) Mitsunobu-reakcióinak vizsgálata

Az irodalmi áttekintéskor említettem, hogy Gao és munkatársai már valósítottak meg Mitsunobu-szubsztitúciót egy neuraminsav-származék (128) terciér típusú hidroxilcsoportján (16. táblázat, 1-3. bejegyzés). Ez a vegyület az anomer centrumon ugyanazokat a szubsztituenseket tartalmazza, mint 204b, de mivel ez 2-dezoxi-cukor, így a szomszédcsoporthévível miatti sztereoselektivitás nem volt jelen Gao kísérleteiben.<sup>93</sup> A szerzők azonban kizárólag fenolszármazékokat alkalmaztak reagensként, így célul tűztem ki a korábban sikeresnek bizonyuló nukleofilek jelenlétében a 128 neuraminsavszármazékon is megvizsgálni a Mitsunobu-reakció lehetőségét. Az eredményeket a 16. táblázat 4-8. bejegyzése foglalja össze, míg a sikertelen reagensek listája a 75. ábrán látható.

16. táblázat: Kísérletek 128 Mitsunobu-szubsztitúciójára

	NuH	pK <sub>a</sub>	Körülm.	Termék	Hozamok [α:β]
1.		9,8	MeCN/0°C/ 3 óra		<b>129a:</b> 59% [59:41] <b>249:</b> 18% <sup>93</sup>
2.		10,4	MeCN/0°C/ 3 óra		<b>129b:</b> 28% [1:1] <b>249:</b> 22% <sup>93</sup>
3.		7,2	MeCN/0°C/ 3 óra		<b>129c:</b> 90% [55:45] <b>249</b> nyomokban <sup>93</sup>
4.			MeCN/ -30°C/8 óra DEAD cseppenként		<b>129c:</b> 78% [92:8] <b>249</b> nyomokban

5.		7,1	MeCN/0°C/ 3 óra	 249	45%
6.			THF/25°C/ 1 éjsz.		nem izol.
7.			MeCN/ -30°C/8 óra DEAD cseppenként	 247	<b>247:</b> 76% [92:8] <b>249</b> nyomokban
8.		8,2	MeCN/ -30°C/8 óra DEAD cseppenként	 248	<b>248:</b> 68% [~70:30] <b>249</b> nem detekt.

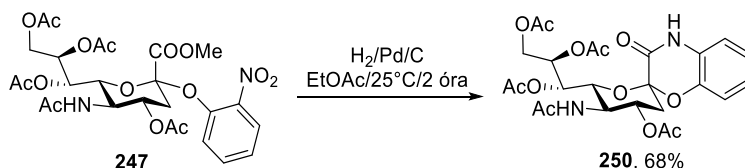


**75. ábra:** A **128** származékkal szembeni nem reaktív nukleofilek

A Gao és csoportja által végzett eredmények összefoglalása az 1-3. bejegyzésben látható. Elsőként az általuk leírt körülményeket alkalmazva megkíséréltem reprodukálni a 2-nitrofenol jelenlétében végzett reakciót, azonban az én esetemben ilyen körülmények között a **249** glikál volt a főtermék. Ugyanezt az eredményt kaptam akkor is, ha a 3.5.1. fejezetben bemutatott, saját kísérleteimben használt körülményekhez tértem vissza. A megoldást a hőmérséklet -30°C-ra való csökkentése, és az azodikarboxilát lassú becsepegtetése jelentette, így nem csupán a reakció reprodukciója bizonyult sikeresnek, hanem a sztereoselektivitás is lényegesen nagyobbak adódott, mint az eredeti publikációban. Későbbi kísérleteimet tehát ugyanezen körülmények között végeztem tovább. A fenolszármazékokon kívül kizárólag a benzotriazol bizonyult eredményes reakciópartnernek (16. táblázat, 8. bejegyzés), a többi kiválasztott nukleofil esetében a reakcióelegyben csak a **249** glikált

detektáltam. Konklúzióként levonható tehát, hogy mind a reakció sztereoszelektivitása, mind az alkalmazható reagensek tárháza nagyban függ a szubsztráttól, így általánosítható megállapítások nem tehetők. Az azonban egyértelmű, hogy a **128** és **204b** vegyületekhez hasonló szerkezetű, tercier hidroxilcsoportot tartalmazó hidroxi-észter típusú szénhidrátok Mitsunobu-körülmények között csak viszonylag savas karakterű ( $4 < pK_a < 8,5$ ) nukleofilekkel szubsztituálhatók.

Végezetül, a **247** *O*-aril-glikozidból kiindulva, a korábban bemutatott redukív gyűrűzárási módszerrel előállítottam a **250** spiro-neuraminsav-származékot 68% hozammal (76. ábra). Ennek a kísérletnek nem volt célja biológiai vizsgálatokra alkalmas vegyület előállítása, csupán demonstrálni kívántam a 2-nitroaril-glikozidokból történő spirociklus szintézis további alkalmazhatóságát. Ezért **250** Zemplén körülmények közt végzett védőcsoport-eltávolítását már nem vittem véghez.



**76. ábra:** A **247** Mitsunobu-termék redukív spirociklizációja

#### **4. Biológiai vizsgálatok**

A kutatómunkám során előállított glikozilidén-spiro-morfolin típusú célvegyületeket különböző biológiai vizsgálatoknak vetették alá partnereink. Glükóz egységet tartalmazó vegyületek esetén Dr. Docsa Tibor és csoportja a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében glikogén-foszforiláz gátlására irányuló vizsgálatokat végzett, melyhez nyúl vázizomból izolált glikogén-foszforilázt (RMGPb) alkalmaztak. Megjegyzendő, hogy a glikozilidén-spiro-morfolinok szintézisét eredetileg nem új GP-inhibitorok előállításának céljából valósítottuk meg, hiszen a jelenleg ismert szerkezet-hatás összefüggések alapján az előállított vegyületek nem mutatnak jelentős szerkezeti analógiát a ma ismert hatékony inhibitorokkal. Bár e vegyületek előállításának kidolgozásakor nem biológiai alkalmazásukat, hanem új szintetikus módszerek kidolgozását tartottuk szem előtt, mégis fontosnak tartottuk a GP-inhibíciós vizsgálatok elvégzését, hiszen nem volt kizárható akár egy új típusú interakció, vagy új szerkezet-hatás összefüggés felfedezése sem.

Galaktóz egységet tartalmazó vegyületeinket a svédországi Lund University Analitikai és Szintetikus Központjában (Centre for Analysis and Synthesis) Dr. Ulf Nilsson és csoportja különböző galektinekhez való kötődési vizsgálatoknak vetette alá. Ismét elmondható, hogy a szintézis célja nem a jelenleg ismert szerkezet-hatás összefüggések kielégítése volt. Spiro-morfolin típusú egységet tartalmazó galaktózszármazékokat korábban még sosem vizsgáltak galektinekhez való kötődési vizsgálatokban, így e kísérletsorozattal az volt a célunk, hogy esetlegesen új típusú interakciókat térképezzünk fel.

A ribóz egységet tartalmazó vegyületekkel kapcsolatos adeniloszukcinátszintáz (AdSS) gátlási vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak, melyeket a Varsói Egyetem kutatócsoportja fog végezni Dr. Agnieszka Bzowska vezetésével. Kedvező gátlási értékek esetén e vegyületcsalád tagjai potenciálisan *Helicobacter pylori* ellenes szerként lehetnek alkalmazhatóak a jövőben, azonban ezen kísérletek eredményei e doktori dolgozat elkészültekor még nem ismertek.

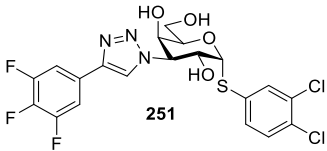
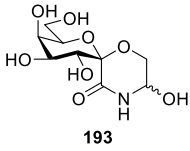
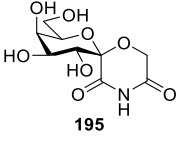
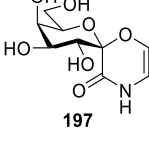
Kronológiai szempontból az elsőként előállított vegyületek a **226-231** spirobenzoxazinok és -benzotiazinok voltak, melyek 625 $\mu$ M koncentráció esetén 0-28%

gátlási értékeket mutattak RMGPb-vel szemben. Hasonlóan gyenge eredményeket mutattak a később előállított, kondenzált aromás gyűrűt nem tartalmazó spirovegyületek, melyek közül hármát (**192**, **194**, **196**) bocsátottunk a mérést végző csoport rendelkezésére. Mivel e vegyületek 16-27%-os értékekkel rendelkeztek 625 $\mu$ M koncentráció esetén, ezért a későbbiekben előállított, hasonló szerkezetű vegyületekkel már nem végeztettük el a mérést. Ugyanezen okból kifolyólag a vizsgált vegyületek  $K_{di}$  és  $IC_{50}$  értékeit sem határozták meg, hiszen e mérést csupán olyan vegyületek esetén célszerű elvégezni, melyek az előzetes gátlási vizsgálatok alapján ígéretesnek bizonyulnak (~100% inhibíció 625 $\mu$ M vagy kisebb koncentrációnál). Kijelenthető tehát, hogy egyik előállított vegyülettípus képviselői sem bizonyultak hatékony RMGPb gátló hatásúnak.

A **229** hidroxámsavhoz hasonló szerkezetű, szintén *N*-hidroxi-benzoxazinon egységet tartalmazó glikozidok a természetben is előfordulnak.<sup>138</sup> Egyes növényfajok úgy védekeznek a velük konkurens gyomnövények ellen, hogy gyökérzetükön keresztül hidroxámsav-származékokat juttatnak a talajba, mely meggátolja bizonyos magok csírázását<sup>139-140</sup>. Ezért az általam előállított hidroxámsav típusú spirovegyületet (**229**) dr. Makleit Péter csírázás gátlási vizsgálatoknak vetett alá a Debreceni Egyetem Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Karának Növénytudományi Intézetében. E kísérletben fehér mustár és kerti zsázsa magjaihoz adták **229** oldatát, azonban ebben a kísérletben sem tapasztaltak jelentős gátló hatást.

A galaktóz egységet tartalmazó spiro-morfolinokat (**193**, **195**, **197**) 3 különböző galektinhez való kötődési vizsgálatoknak vetett alá a svédországi Lund University kutatócsoportja. A számszerűsített eredményeket ( $K_{di}$  értékek,  $\mu$ M) a 17. táblázat tartalmazza, melynek első sorában feltüntettem egy ígéretes vezérmolekulát (**251**), melyet Dr. Ulf Nilsson csoportjában fedeztek fel és nanomolos tartományban lévő  $K_{di}$  értékkel rendelkezik galektin-3-ra nézve.<sup>141</sup> Sajnálatos módon az általam előállított vegyületek értékei több nagyságrenddel elmaradnak a jelenleg ismert hatékony galektin inhibitorokhoz képest.

**17. táblázat:** Néhány galakto-konfigurációjú végtermék kötődési vizsgálatának eredménye ( $K_{di}$  értékek,  $\mu\text{M}$ )

	Galektin-1	Galektin-3	Galektin-8N
 <p style="text-align: center;"><b>251</b></p>	3,7	0,037	83
 <p style="text-align: center;"><b>193</b></p>	1359	nem gátol	6578
 <p style="text-align: center;"><b>195</b></p>	1414	4482	5620
 <p style="text-align: center;"><b>197</b></p>	1798	4999	6479

## 5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, melyeket Kofler típusú, fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal határoztam meg. Az optikai forgatóképesség értékeket szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 típusú polariméter segítségével mértem. Az  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokat Bruker DRX 360 ( $^1\text{H}$ : 360 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 90 MHz) és Bruker DRX 400 ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz) készülékeken vettem fel, az 1D-ROESY és HSQMBC méréseket Dr. Batta Gyula Bruker Avance II 500 ( $^1\text{H}$ : 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 125 MHz) készüléken végezte. A kémiai eltolódások ( $\delta$ , [ppm]) értékeit  $\text{CDCl}_3$ -os minta esetén tetrametil-szilánra, egyéb esetben az adott oldószer jelére vonatkoztatva adtam meg. A tömegspektrumokat Dr. Kiss Attila Bruker micrOTOF-Q és Thermo Accela LTQ XL készülékekkel vette fel, míg a nagy felbontású tömegspektrumok (HRMS) Dr. Gáspár Attila csoportjában, Bruker maXis II UHR ESI-TOF spektrométerrel készültek.

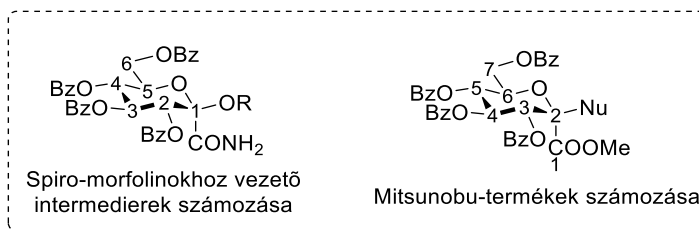
A vékonyréteg-kromatográfiához DC-Alurolle Kieselgel  $\text{F}_{254}$  (Merck) lemezeket használtam, a foltok detektálása UV-fényben ( $\lambda=254$  nm), illetve áizsaldehidet vagy vanilint tartalmazó kénsavas előhívó oldat segítségével, óvatos melegítéssel történt. Brómatomot tartalmazó vegyületek detektálásához a kromatogramot fluoreszcein etanolos oldatával, majd hidrogén-peroxid és jégecet elegyével permeteztem, majd hevítettem. Az oszlopkromatográfia során Kieselgel 60 (Merck, szemcseméret: 0,063-0,200 mm) típusú szilikagélt alkalmaztam. Az alkalmazott vegyszerek a.t. vagy a.l.t. minőségűek, az oldószerek tisztítása és vízmentesítése általános laboratóriumi eljárások szerint történt.

Az alábbi kiindulási anyagok szintézise irodalmi módszerek alapján történt:

- *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)hangyasav (**146**)<sup>102</sup>
- *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamid (**150**)<sup>108</sup>
- *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamid (**158**)<sup>108</sup>
- Metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**204a**)<sup>102</sup>
- Metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**204b**)<sup>102</sup>
- *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil)formamid (**151**)<sup>109</sup>
- *C*-(2,3,5-Tri-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -D-ribofuranozil)formamid (**164**)<sup>112-113</sup>
- Metil-(2-alliloxi-2-fenilacetát), azaz *O*-allilmandulasav-metilészter (**172**)<sup>115-116</sup>

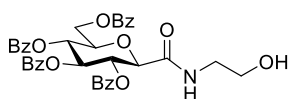
A **128** neuraminsav-származékot (metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-didezoxi-*D*-glicero-*D*-galakto-2-nonulopiranozonát) Dr. Bajza István (Glycom Hungary Kft.) bocsátotta rendelkezésünkre.

Az NMR adatok könnyebb értelmezése és összevetése miatt – a 3.6. fejezetben szereplő Mitsunobu-reakciókban keletkezett termékek kivételével – a vegyületek elnevezésekor a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil) formamidból levezethető neveket alkalmaztuk. A szénhidrátkémiai nomenklatura szerint a 3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glükó-hept-2-ulopiranozonamid használata lenne a szabályos. **Ezért a 3.3.2. fejezetekben tárgyalt szerkezetvizsgálati részben H-4-gyel jelölt vázprotonok a továbbiakban H-3 számozást kapnak, míg a Mitsunobu-termékek ugyanezen pozícióban lévő hidrogénjét továbbra is H-4 fogja jelölni.**



### 5.1. A morfolin gyűrű kialakításához szükséges prekursorok szintézise

#### *N*-(2-Hidroxietyl)-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formamid (**147**)



1,0 gramm (1,6 mmol) **146** glükopiranozil-hangyasavat 30 mL tionil-kloridban oldva 3 órán át kevertetés közben refluxáltattam, majd a tionil-kloridot vízsugár-szivattyúval elpárologtattam. Az így nyert nyers savkloridot 20 mL vízmentes kloroformban oldottam, és hozzáadtam 0,2 mL (~2 ekv.) 2-aminoetanolt. 10 perc kevertetés után az oldatot bepároltam, a kapott nyersterméket hexán:etil-acetát=3:1 elegyével oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Hozam: 610 mg (57%), halványsárga habszerű anyag.  $R_f=0,46$  (hexán:EtOAc=2:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,07 (2H, aromás), 7,92-7,97 (4H, aromás), 7,82 (2H, aromás), 7,80-7,25 (12H, aromás), 6,90 (t,  $J=5,56$  Hz, 1H, NH), 5,98 (t,  $J=9,50$  Hz, 1H), 5,71 (t,  $J=9,68$  Hz, 1H), 5,62 (t,  $J=9,69$  Hz, 1H) (H-2, H-3, H-4), 4,71 (dd,  $J=12,38, 2,47$  Hz, 1H, H-6a), 4,54 (dd,  $J=12,40, 5,19$  Hz, 1H, H-6b), 4,25 (d,  $J=9,77$  Hz, 1H, H-1), 4,20 (ddd,  $J=9,47, 5,05, 2,56$  Hz, 1H, H-5), 3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,48 (ddt,  $J=11,53, 9,05, 2,56$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,28 (ddt,  $J=13,53, 5,34, 3,76$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,84 (széles, 1H, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,66 (CONH), 167,62, 166,01, 165,80, 165,31 (4 $\times$ OCOPh),

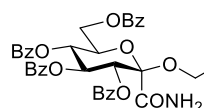
133,76-128,45 (aromás), 76,90 (C-1), 76,45, 73,41, 70,72, 69,18 (C-2 – C-5), 62,95, 61,43 (C-6, CH<sub>2</sub>O), 42,29 (CH<sub>2</sub>N).

### 5.1.1. Általános eljárások C-(per-O-acil-1-alkiloxi-D-glikozil)formamid típusú vegyületek előállítására

Általános eljárás I: Lángon kihevített gömblombikban 100-300 mg (szubsztráttól függően 0,14-0,66 mmol) brómamid (**150-151**, **164**) abszolútizált kloroformos oldatához (~1mL/0,1mmol) kevertetés közben 2 ekv. trietilamint, 20 ekv. alkoholt és 2 ekv. ezüst-triflátot adtam. A lombikot alufóliával betakartam. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem, melynek során az oldat bebarapult. Ez idő után a VRK-n nem volt detektálható kiindulási anyag. A reakcióelegyhez szilikagélt adtam és bepárooltam, a kapott száraz szilikagélt oszlopra töltve a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=4:1)

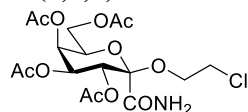
Általános eljárás II: Lángon kihevített gömblombikban 1,0 g (szubsztráttól függően 1,42-2,21 mmol) brómamid (**150-151**, **164**) abszolútizált kloroformos oldatához (~1mL/0,1mmol) 20 ekv. alkoholt, 2 ekv. ezüst-oxidot és 2 ekv. ezüst-karbonátot adtam. Egy éjszaka után a VRK-n nem volt látható kiindulási anyag. A reakcióelegyet celitágyon szűrtem, a szűrlethez szilikagélt adtam és bepárooltam. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után nyertem.

#### **C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formamid (152)**



Az I. általános eljárás alapján 300 mg (0,427 mmol) **150** brómamid, 220 mg (2 ekv.) ezüst-triflát, 0,1 mL trietilamin (~2 ekv.) és 0,57 mL (~20 ekv.) 2-klóretanol felhasználásával előállítva. Hozam: 100 mg (33%), színtelen olaj.  $R_f=0,34$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D^{25} = +54$  (c=0,50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,07 (2H, aromás), 7,95 (4H, aromás), 7,83 (2H, aromás), 7,59-7,25 (12H, aromás), 6,80 (d,  $J=3,16$  Hz, 1H, NH), 6,63 (t,  $J=9,30$  Hz, 1H, H-3), 5,92 (széles, 1H, NH), 5,83 (t,  $J=9,78$  Hz, 1H, H-4), 5,77 (d,  $J=9,20$  Hz, 1H, H-2), 5,09 (dt,  $J=10,09, 3,19$  Hz, 1H, H-5), 4,73 (dd,  $J=12,37, 2,78$  Hz, 1H, H-6a), 4,42 (dd,  $J=12,39, 3,66$  Hz, 1H, H-6b), 4,08 (ddd,  $J=15,91, 10,82, 5,84$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,62 (ddd,  $J=17,05, 11,30, 5,65$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 169,25 (CONH<sub>2</sub>), 166,18, 165,43 (2), 165,20 (4 $\times$ OCOPh), 133,73-128,36 (aromás), 97,71 (C-1), 72,67, 71,93, 69,74, 68,92 (C-2 – C-5), 63,05, 62,48 (C-6, OCH<sub>2</sub>), 43,13 (CH<sub>2</sub>Cl). HRMS (pozitív mód, m/z): 724,1557 (C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 724,1556).

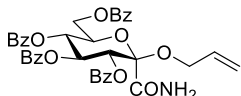
#### **C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)formamid (153)**



Az I. általános eljárás alapján 200 mg (0,44 mmol) **151** brómamid, 200 mg (2 ekv.) ezüst-triflát, 0,1 mL trietilamin (~2 ekv.) és 0,52 mL (~20 ekv.) 2-klóretanol felhasználásával előállítva. Hozam: 100 mg (36%), színtelen olaj.  $R_f=0,34$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D^{25} = +70$  (c=0,51, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6,74 (d,  $J=3,07$  Hz, 1H, NH), 5,90 (dd,  $J=10,45, 3,28$  Hz, 1H, H-3), 5,86 (széles, 1H, NH), 5,53 (dd,  $J=3,28, 1,20$  Hz, 1H, H-4), 5,47 (d,  $J=10,46$  Hz, 1H, H-

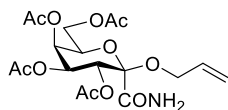
2), 4,87 (t,  $J=6,91$  Hz, 1H, H-5), 4,10 (d,  $J=6,57$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4,06 (dt,  $J=11,18$ , 5,22 Hz, 1H, H-6a), 3,98 (dt,  $J=10,74$ , 5,42 Hz, 1H, H-6b), 3,67 (m, 2H,  $CH_2Cl$ ), 2,17, 2,08, 2,04, 1,98 (s,  $4 \times 3H$ ,  $4 \times OCOCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,53, 170,05, 170,01, 169,80, 169,30 ( $4 \times OCOCH_3$ ,  $CONH_2$ ), 97,70 (C-1), 71,58, 69,88, 67,90, 66,95 (C-2 – C-5), 62,68, 61,45 (C-6,  $OCH_2$ ), 43,28 ( $CH_2Cl$ ), 20,90, 20,81, 20,78, 20,74 ( $4 \times OCOCH_3$ ).

### C-(1-Alliloxi-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formamid (160)



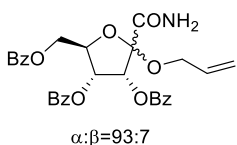
Az I. általános eljárás alapján 100 mg (0,142 mmol) **150** brómamid, 78 mg (2 ekv.) ezüst-triflát és 35  $\mu$ L (2 ekv.) trietilamin, valamint a II. általános eljárás alapján 1,0 g (1,42 mmol) **150** brómamid, 330 mg (2 ekv.)  $Ag_2O$  és 783 mg (2 ekv.)  $Ag_2CO_3$ , illetve mindkét esetben  $\sim 20$  ekv. allil-alkohol (0,2 ill. 2 mL) felhasználásával előállítva. Hozam: 45 mg (43%, I.), 540 mg (51%, II.), színtelen, finom porszerű anyag.  $R_f=0,16$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D = +49$  (c=0,48,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,08 (2H, aromás), 7,96 (4H, aromás), 7,85 (2H, aromás), 7,58-7,25 (12H, aromás), 6,79 (d,  $J=3,23$  Hz, 1H, NH), 6,60 (t,  $J=9,14$  Hz, 1H, H-3), 6,12 (d,  $J=3,20$  Hz, 1H, NH), 5,92-5,81 (m, 3H, H-2, H-4,  $-CH=$ ), 5,24 (dd,  $J=17,32$ , 1,48 Hz, 1H,  $=CH_2$ ), 5,14 (dd,  $J=10,86$ , 1,32 Hz, 1H,  $=CH_2$ ), 5,18-5,08 (összeolvadva az előző jellel, m, 1H, H-5), 4,73 (dd,  $J=12,31$ , 2,83 Hz, 1H, H-6a), 4,42 (dd,  $J=12,35$ , 3,60 Hz, 1H, H-6b), 4,36 (d,  $J=5,71$  Hz, 2H, allil- $OCH_2$ ).  $^{13}C$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,70 ( $CONH_2$ ), 166,19, 165,46, 165,42, 165,09 ( $4 \times OCOPh$ ), 133,61-128,33 (aromás és  $-CH=$ ), 117,96 ( $=CH_2$ ), 97,74 (C-1), 72,50, 72,17, 69,67, 68,99 (C-2 – C-5), 64,69, 62,69 (C-6, allil- $OCH_2$ ).

### C-(1-Alliloxi-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galaktopiranozil)formamid (161)



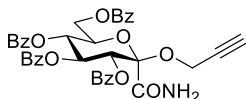
A II. általános eljárás alapján 1,0 g (2,20 mmol) **151** brómamid, 510 mg (2 ekv.)  $Ag_2O$ , 1,22 g (2 ekv.)  $Ag_2CO_3$  és 1,6 mL ( $\sim 20$  ekv.) allil-alkohol felhasználásával előállítva. Hozam: 513 mg (54%) , színtelen, finom porszerű anyag.  $R_f=0,48$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +56$  (c=0,44,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,72 (d,  $J=3,14$  Hz, 1H, NH), 6,25 (d,  $J=2,99$  Hz, 1H, NH), 5,89 (dd,  $J=10,40$ , 3,36 Hz, 1H, H-3), 5,96-5,86 (előző jel alá csúszva, m, 1H,  $-CH=$ ), 5,55 (d,  $J=10,45$  Hz, 1H, H-2), 5,52 (dd,  $J=3,20$ , 1,22 Hz, 1H, H-4), 5,29 (dd,  $J=17,19$ , 1,46 Hz, 1H,  $=CH_2$ ), 5,20 (dd,  $J=10,14$ , 1,43 Hz, 1H,  $=CH_2$ ), 4,88 (td,  $J=7,71$ , 6,77, 1,16 Hz, 1H, H-5), 4,34 (dd,  $J=11,99$ , 5,66 Hz, 1H, allil- $CH_2O$ ), 4,24 (dd,  $J=12,00$ , 6,05 Hz, 1H, allil- $CH_2O$ ), 4,13 (dd,  $J=11,15$ , 6,94 Hz, 1H, H-6a), 4,08 (dd,  $J=11,16$ , 6,37 Hz, 1H, H-6b), 2,17, 2,07, 2,04, 1,97 (s,  $4 \times 3H$ ,  $4 \times OCOCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,48, 170,03, 169,86, 169,82 (2) ( $4 \times OCOCH_3$ ,  $CONH_2$ ), 133,81 ( $-CH=$ ), 117,88 ( $=CH_2$ ), 97,64 (C-1), 71,31, 70,03, 67,50, 65,73 (C-2 – C-5), 63,98, 61,54 (C-6, allil- $CH_2O$ ), 20,84, 20,76, 20,72, 20,70 ( $4 \times OCOCH_3$ ).

### C-(1-Alliloxi-2,3,5-tri-O-benzoil-D-ribofuranozil)formamid (165)



A II. általános eljárás alapján 1,0 g (1,76 mmol) **164** brómamid, 410 mg (2 ekv.)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , 973 mg (2 ekv.)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  és 1,3 mL (~20 ekv.) allil-alkohol felhasználásával előállítva. Hozam: 585 mg (61%), színtelen olaj.  $R_f=0,26$  (hexán:aceton=3:1). **165a**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05 (2H, aromás), 7,95 (2H, aromás), 7,89 (2H, aromás), 7,57-7,25 (9H, aromás), 6,78 (d,  $J=3,12$  Hz, 1H, NH), 6,11 (d,  $J=3,00$  Hz, 1H, NH), 6,05 (dd,  $J=7,51, 4,65$  Hz, 1H, H-3), 5,97 (d,  $J=4,63$ , 1H, H-2), 5,87 (ddt,  $J=16,13, 10,86, 5,7$  Hz, 1H –CH=), 5,26 (dd,  $J=17,20, 1,43$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,14 (dd,  $J=10,60, 1,36$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,87 (ddd,  $J=7,14, 5,63, 3,89$  Hz, 1H, H-4), 4,75 (dd,  $J=12,12, 3,77$  Hz, 1H, H-5a), 4,57 (dd,  $J=12,12, 5,70$  Hz, 1H, H-5b), 4,23 (dd,  $J=12,01, 5,84$  Hz, 1H, allil-OCH<sub>2</sub>), 4,02 (dd,  $J=12,00, 5,31$  Hz, 1H, allil-OCH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,69, 166,24, 165,25, 164,58 (3×OCOPh, CONH<sub>2</sub>), 133,66-128,44 (aromás és –CH=), 117,81 (=CH<sub>2</sub>), 107,44 (C-1), 80,70, 76,29, 72,25 (C-2 – C-4), 65,46, 64,48 (C-5, allil-OCH<sub>2</sub>).

### C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-propargiloxi- $\alpha$ -D-glükopiranozil)formamid (178)



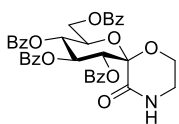
Az I. általános eljárás alapján 150 mg (0,214 mmol) **150** brómamid, 117 mg (2 ekv.) ezüst-triflát, 53  $\mu\text{L}$  trietil-amin (2 ekv.) és 0,25 mL (20 ekv.) propargil-alkohol felhasználásával előállítva. Hozam: 71 mg (49%), színtelen olaj.  $R_f=0,42$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D = +38$  ( $c=0,30$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,07 (2H, aromás), 7,95 (4H, aromás), 7,84 (2H, aromás), 7,59-7,28 (12H, aromás), 6,76 (d,  $J=3,10$  Hz, 1H, NH), 6,57 (t,  $J=9,09$  Hz, 1H, H-3), 5,84-5,78 (m, 3H, H-2, H-4, NH), 5,11 (dt,  $J=9,62, 3,44$  Hz, 1H, H-5), 4,71 (dd,  $J=12,34, 2,95$  Hz, 1H, H-6a), 4,54 (dd,  $J=2,57, 1,28$  Hz, 2H, propargil-OCH<sub>2</sub>), 4,46 (dd,  $J=12,36, 3,91$  Hz, 1H, H-6b), 2,42 (t,  $J=2,40$  Hz, 1H,  $\equiv\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168,97 (CONH<sub>2</sub>), 166,22, 165,43, 165,41, 165,04 (4×OCOPh), 133,72-128,37 (aromás), 97,68 (C-1), 78,56 ( $\equiv\text{CH}$ ), 75,13 (–C $\equiv$ ), 72,81, 71,85, 69,63, 68,79 (C-2 – C-5), 62,72 (C-6), 51,61 (propargil-OCH<sub>2</sub>).

## 5.2. C-(Per-O-acil-1-alkiloxi-D-glikozil)formamid típusú intermedierek gyűrűzárási reakciói spiro-morfolin származékokká

### 5.2.1. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-acil-1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glikopiranozil)formamidok gyűrűzárása

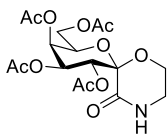
A 4.2. fejezetben előállított *O*-glikozid teljes mennyiségét vízmentes acetonitrilben oldottam (~1 mL/50  $\mu\text{mol}$ ), ehhez 2 ekv. kihevített kálium-karbonátot adtam, majd az oldatot egy éjszakán át 100 °C-os olajfürdőn kevertettem. Másnap a VRK-n kiindulási anyag nem volt kimutatható. A reakcióelegyet redős szűrőn leszűrtem, a szűrletet bepároltam és oszlopkromatográfiásan tisztítottam.

**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3-on (154)**



Az 5.2.1. általános eljárás alapján 100 mg (0,142 mmol) **152** klóretoxi-amid és 40 mg (2 ekv.) kálium-karbonát felhasználásával előállítva, 3 mL acetonitrilben. Hozam: 60 mg (71%), színtelen, amorf anyag.  $R_f=0,42$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D = +17$  ( $c=0,25$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05 (2H, aromás), 7,95 (4H, aromás), 7,82 (2H, aromás), 7,57-7,25 (12H, aromás), 6,70 (t,  $J=9,76$  Hz, 1H, H-3'), 6,50 (d,  $J=3,92$  Hz, 1H, NH), 5,81 (t,  $J=9,83$  Hz, 1H, H-4'), 5,68 (d,  $J=9,95$  Hz, 1H, H-2'), 4,97 (dt,  $J=9,99$ , 3,53 Hz, 1H, H-5'), 4,65 (dd,  $J=12,28$ , 2,91 Hz, 1H, H-6'a), 4,44 (dd,  $J=12,29$ , 4,14 Hz, 1H, H-6'b), 4,26 (td,  $J=11,91$ , 3,00 Hz, 1H, H-6a), 3,88 (dd,  $J=11,86$ , 3,84 Hz, 1H, H-6b), 3,49 (td,  $J=12,09$ , 4,24 Hz, 1H, H-5a), 3,23 (dt,  $J=12,21$ , 3,23 Hz, 1H, H-5b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,36 (C-3), 165,66, 165,46, 165,35, 165,17 (4×OCOPh), 133,54-128,34 (aromás), 97,49 (C-1'), 73,79, 72,44, 72,36, 69,54 (C-2' – C-5'), 63,10 (C-6'), 59,32 (C-6), 41,52 (C-5). HSQMBC-NMR:  $^3J_{\text{H-2', CO}}=5,0$  Hz; HRMS (pozitív mód,  $m/z$ ): 688,1790 (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 688,1789).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-galaktitol-spiro-[1',2]-morfolin-3-on (155)**

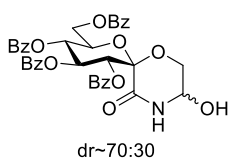


Az 5.2.1. általános eljárás alapján 100 mg (0,22 mmol) **153** klóretoxi-amid és 62 mg (2 ekv.) kálium-karbonát felhasználásával előállítva, 5 mL acetonitrilben. Hozam: 44 mg (48%), színtelen, amorf anyag.  $R_f=0,35$  (hexán:aceton=3:1).  $[\alpha]_D = +29$  ( $c=0,40$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,18 (széles, 1H, NH), 5,93 (dd,  $J=10,56$ , 3,48 Hz, 1H, H-3'), 5,52 (dd,  $J=3,51$ , 1,11 Hz, 1H, H-4'), 5,38 (d,  $J=10,56$  Hz, 1H, H-2'), 4,75 (pszeudo-td,  $J=6,69$ , 1,19 Hz, 1H, H-5'), 4,23 (td,  $J=12,05$ , 3,56 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,91 (dd,  $J=11,85$ , 4,04 Hz, 1H) (H-6'a, H-6'b, H-6a, H-6b), 3,58 (td,  $J=12,17$ , 4,18 Hz, 1H, H-5a), 3,27 (dt,  $J=12,42$ , 3,61 Hz, 1H, H-5b), 2,17, 2,09, 2,04, 1,96 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,47, 170,44, 170,06, 169,55 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 165,61 (C-3), 97,43 (C-1'), 71,48, 70,36, 70,07, 67,38 (C-2' – C-5'), 61,57, 59,15 (C-6, C-6'), 41,33 (C-5), 20,92, 20,82 (2), 20,76 (4×OCOCH<sub>3</sub>).

**5.2.2. Általános eljárás C-(per-O-acil-1-(alliloxi)-D-glikozil)formamidok ozonolízisére**

Lágon kihevített háromnyakú gömblombikban vízmentes kloroformban feloldottam 500-800 mg (szubsztráttól függően 0,8-1,4 mmol) alliloxi-amid származékot (~1mL/80μmol), majd az oldatot -30°C-ra hűtve kevertetem. Gázbevezető csomagtalaj segítségével az oldaton ózongenerátoron átvezetett oxigéngázt buborékolttam át 2-3 órán keresztül. A reakció lejátszódásának követéséhez a reakcióelegyből vett néhány csepp mintát kloroformmal hígítottam, és 1 csepp trietilamin hozzáadása után VRK lemezre vittem. A teljes konverzió elérése után abbahagytam a gázbevezetést és 2 ekv. trietilamint adtam az oldathoz, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószer bepárlása után a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=2:1).

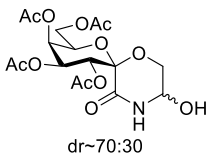
### (1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-hidroxi-morfolin-3-on (162)



Az 5.2.2. általános eljárás alapján 540 mg (0,795 mmol) **160** alliloxi-amid felhasználásával előállítva, 10 mL kloroformban, a teljes konverzió után 0,2 mL (~2 ekv.) trietilamin hozzáadásával. Hozam: 294 mg (56%), színtelen, finom eloszlású porszerű anyag, a diasztereomerek aránya ~70:30.  $R_f=0,28$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +10$  (c=0,34,  $\text{CHCl}_3$ );

(Mivel az NMR spektrumokban a minor diasztereomer jelei nem minden esetben láthatóak külön, ezért csak a major komponens jeleit sorolom fel.)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,06 (2H, aromás), 7,93 (2H, aromás), 7,83 (4H, aromás), 7,56-7,05 (12H, aromás), 6,74 (t,  $J=9,81$  Hz, 1H, H-3'), 5,83 (pszeudo-t,  $J=9,83$  Hz, 1H, H-4'), 5,71 (d,  $J=10,00$  Hz, 1H, NH), 5,20 (pszeudo-dd,  $J=8,15, 5,96$  Hz, 1H, H-5'), 4,95 (d,  $J=9,82$  Hz, 1H, H-2'), 4,75 (széles, 1H, OH), 4,70 (dd,  $J=13,10, 3,07$  Hz, 1H, H-6'a), 4,45 (td,  $J=12,38, 3,77$  Hz, 1H, H-5), 4,43 (dd,  $J=12,33, 3,73$  Hz, 1H, H-6'b), 4,06 (dd,  $J=11,28, 8,30$  Hz, 1H, H-6a), 3,97 (dd,  $J=11,67, 4,84$  Hz, 1H, H-6b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,80, 166,33, 165,82, 165,39, 165,08 (4×OCOPh, C-3), 133,58-128,37 (aromás), 96,28 (C-1'), 74,01, 73,82, 72,44, 71,98, 69,25 (C-2' – C-5', C-5), 64,05, 62,88 (C-6, C-6').

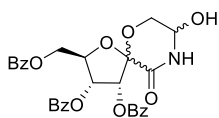
### (1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-galaktitol-spiro-[1',2]-5-hidroxi-morfolin-3-on (163)



Az 5.2.2. általános eljárás alapján 600 mg (1,39 mmol) **161** alliloxi-amid felhasználásával előállítva, 20 mL kloroformban, a teljes konverzió után 0,4 mL (~2 ekv.) trietilamin hozzáadásával. Hozam: 270 mg (45%), színtelen, finom eloszlású porszerű anyag, a diasztereomerek aránya ~70:30.  $R_f=0,21$

(hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +7$  (c=0,29,  $\text{CHCl}_3$ ); (Mivel az NMR spektrumokban a minor diasztereomer jelei nem minden esetben láthatóak külön, ezért csak a major komponens jeleit sorolom fel.)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,54 (d,  $J=6,12$  Hz, 1H, NH), 5,93 (dd,  $J=10,58, 3,49$  Hz, 1H, H-3'), 5,48 (dd,  $J=3,44, 1,11$  Hz, 1H, H-4'), 5,38 (d,  $J=10,58$  Hz, 1H, H-2'), 5,17 (pszeudo-dd,  $J=8,16, 5,22$  Hz, 1H, H-5'), 4,66 (dt,  $J=6,95, 1,26$  Hz, 1H, H-5), 4,33 (széles, 1H, OH), 4,14 (dd,  $J=6,59, 3,30$  Hz, 2H, H-6a,b), 4,00 (dd,  $J=11,75, 4,87$  Hz, 1H, H-6'a), 3,92 (dd,  $J=11,73, 8,50$  Hz, 1H, H-6'b), 2,18, 2,06, 2,04, 1,97 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,81, 170,50, 170,47, 169,52 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 165,42 (C-3), 96,29 (C-1'), 73,89, 71,10, 70,12, 70,02, 67,28 (C-2' – C-5', C-5), 63,90, 61,64 (C-6, C-6'), 20,90, 20,81 (3) (4×OCOCH<sub>3</sub>).

### 1',4'-Anhidro-2',3',5'-tri-O-benzoil-D-ribitol-spiro-[1',2]-5-hidroxi-morfolin-3-on (166)

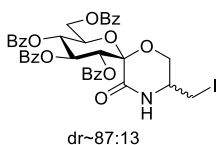


Az 5.2.2. általános eljárás alapján 750 mg (1,37 mmol) **165** alliloxi-amid felhasználásával előállítva, 20 mL kloroformban, a teljes konverzió után 0,4 mL (~2 ekv.) trietilamin hozzáadásával. Hozam: 382 mg (51%), színtelen olaj.  $R_f=0,23$

(hexán:aceton=2:1). A négy lehetséges diasztereomer jelenléte miatt a  $^1\text{H-NMR}$  spektrum rendkívül komplex, a jelhozárrendelések nem adhatók meg. Azonban, a  $^{13}\text{C}$ -

NMR spektrumban az (1'S) anomer jelei, valamint a Zemplén-dezacilezést követő végtermékről (199) készült HRMS, illetve a későbbi intermedierek (181, 186) spektrumai egyértelműen igazolják e vegyület szerkezetét. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (1'S)-166, (3S):(3R)=1:1 jelpárok) δ (ppm): 166,34, 166,30, 166,26, 165,70, 165,63, 163,60 (3×OCOPh), 164,36, 163,49 (C-3), 133,72-128,56 (aromás), 102,98, 102,92 (C-1'), 81,50, 81,23, 77,82, 75,73, 74,48, 74,20, 71,94, 71,71 (C-5, C-2' – C-4'), 64,95, 64,77, 63,93, 63,84 (C-6, C-5').

### (1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-jódmetil-morfolin-3-on (177)



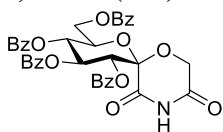
Lángon kihevített gömblombikban 0,72 g (1,06 mmol) 160 alliloxi-amidot és 0,81 g (3 ekv.) jódot oldottam 20 mL vízmentes acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,44 g (3 ekv.) kihevített kálium-karbonátot. Szobahőmérsékleten 4 óra kevertetés után kvantitatív volt a konverzió VRK alapján. A reakcióelegyet 40 mL kloroformmal hígítottam, ~5%-os nátrium-szulfit oldattal, majd kétszer 30 mL vízzel extraháltam. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, majd leszűrtem és bepároltam. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=3:1). Hozam: 605 mg (71%), halványsárga olaj.  $R_f=0,38$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +20$  (c=0,48, CHCl<sub>3</sub>); (Mivel az NMR spektrumokban a minor diasztereomer jelei nem minden esetben láthatóak külön, ezért csak a major komponens jeleit sorolom fel.) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,06 (2H, aromás), 7,94 (4H, aromás), 7,81 (2H, aromás), 7,56-7,22 (13H, aromás, NH), 6,74 (t,  $J=9,74$  Hz, 1H, H-3'), 5,79 (t,  $J=9,83$  Hz, 1H, H-4'), 5,72 (d,  $J=9,68$  Hz, 1H, H-2'), 4,98 (dt,  $J=9,52, 3,67$  Hz, 1H, H-5'), 4,64 (dd,  $J=11,87, 2,34$  Hz, 1H, H-6'a), 4,48 (dd,  $J=12,17, 4,40$  Hz, 1H, H-6'b), 3,96 (m, 2H, H-6a,b), 3,65 (pseudo-pent,  $J=5,95$  Hz, 1H, H-5), 3,13 (dd,  $J=10,70, 4,89$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>I), 3,30 (dd,  $J=10,75, 6,88$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>I). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,25, 165,71, 165,67, 165,41, 165,12 (4×OCOPh, C-3), 133,59-128,33 (aromás), 96,55 (C-1'), 73,43, 72,41, 72,31, 69,45 (C-2' – C-5'), 64,11, 63,08 (C-6, C-6'), 51,86 (C-5), 2,96 (-CH<sub>2</sub>I).

### 5.3. Az előállított glikozilidén-spiro-morfolin típusú intermedierek továbbalakításai

#### 5.3.1. Általános eljárás glikozilidén-spiro-morfolin-dionok előállítása

Lángon kihevített gömblombikban 0,5-0,8 mmol hidroxilidén-spiro-morfolint feloldottam vízmentes kloroformban (1 mL/0,1 mmol), az oldatot jeges fürdővel 0°C-ra hűtöttem és hozzáadtam 5 ekv. piridint, majd 5 ekv. króm-trioxidot. Hagytam szobahőmérsékletre melegedni és egy éjszakán át kevertettem. Másnap a VRK teljes konverziót mutatott, barnásfekete csapadék jelent meg. Az oldatot ~20 mL kloroformmal hígítottam, leszűrtem és bepároltam, majd néhány mL toluolt is pároltam le róla. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=4:1 – 3:1).

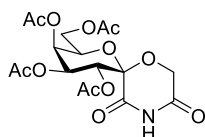
**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (179)**



Az 5.3.1. általános eljárás alapján 500 mg (0,734 mmol) **162** hidroxil-spiro-morfolin, 370 mg (5 ekv.) króm-trioxid és 0,3 mL (5 ekv.) piridin felhasználásával előállítva. Hozam: 354 mg (71%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f=0,50$  (hexán:aceton=2:1).

$[\alpha]_D = +21$  (c=0,51,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,29 (s, 1H, NH), 8,02 (2H, aromás), 7,94 (4H, aromás), 7,81 (2H, aromás), 7,80-7,25 (12H, aromás), 6,71 (t,  $J=9,82$  Hz, 1H, H-3'), 5,85 (d,  $J=10,06$  Hz, 1H, H-2'), 5,82 (t,  $J=9,68$  Hz, 1H, H-4'), 4,73 (d,  $J=16,98$  Hz, 1H, H-6a), 4,69 (dd,  $J=12,28, 2,69$  Hz, 1H, H-6'a), 4,50 (ddd,  $J=9,90, 4,32, 2,87$  Hz, 1H, H-5'), 4,44 (dd,  $J=12,72, 4,58$  Hz, 1H, H-6'b), 4,41 (d,  $J=17,03$  Hz, 1H, H-6b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,66, 166,16, 165,60, 165,32, 164,93, 164,65 (4 $\times$ OCOPh, C-3, C-5), 133,81-128,43 (aromás), 95,81 (C-1'), 72,50, 72,37, 71,71, 69,00 (C-2' – C-5'), 62,28, 62,12 (C-6, C-6').

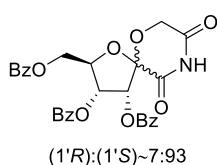
**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-galaktitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (180)**



Az 5.3.1. általános eljárás alapján 500 mg (0,734 mmol) **163** hidroxil-spiro-morfolin, 370 mg (5 ekv.) króm-trioxid és 0,3 mL (5 ekv.) piridin felhasználásával előállítva. Hozam: 364 mg (77%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f=0,50$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +24$  (c=0,45,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,79

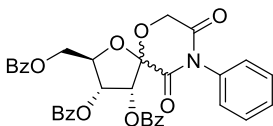
(s, 1H, NH), 5,91 (dd,  $J=10,68, 3,47$  Hz, 1H, H-3'), 5,55 (dd,  $J=3,36, 1,01$  Hz, 1H, H-4'), 5,51 (d,  $J=10,70$  Hz, 1H, H-2'), 4,68 (d,  $J=17,04$  Hz, 1H, H-6a), 4,41 (d,  $J=17,02$  Hz, 1H, H-6b), 4,30 (pseudo-td,  $J=6,45, 1,03$  Hz, 1H, H-5'), 4,18 (dd,  $J=10,82, 6,34$  Hz, 1H, H-6'a), 4,13 (dd,  $J=10,47, 6,86$  Hz, 1H, H-6'b), 2,19, 2,08, 2,05, 1,99 (s, 12H, 4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,45, 170,22, 169,93, 169,42 (4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>), 168,14, 164,53 (C-3, C-5), 95,61 (C-1'), 71,40, 69,41, 69,08, 66,92 (C-2' – C-5'), 61,79, 61,19 (C-6, C-6'), 20,28, 20,70 (2), 20,64 (4 $\times$ OCOCH<sub>3</sub>).

**1',4'-Anhidro-2',3',5'-tri-O-benzoil-D-ribitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (181)**



Az 5.3.1. általános eljárás alapján 300 mg (0,548 mmol) **166** hidroxil-spiro-morfolin, 275 mg (5 ekv.) króm-trioxid és 0,2 mL (5 ekv.) piridin felhasználásával előállítva. Hozam: 194 mg (65%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f=0,57$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = -23$  (c=0,62,  $\text{CHCl}_3$ ); **(1'S)-181**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,63 (s, 1H, NH), 8,08 (2H, aromás), 8,00 (4H, aromás), 7,60-7,34 (9H, aromás), 6,04 (d,  $J=5,44$  Hz, 1H, H-2'), 5,97 (t,  $J=5,65$  Hz, 1H, H-3'), 5,01 (dt,  $J=5,81, 4,01$  Hz, 1H, H-4'), 4,82 (dd,  $J=12,41, 3,28$  Hz, 1H, H-5'a), 4,59 (d,  $J=16,89$  Hz, 1H, H-6a), 4,56 (dd,  $J=12,25, 4,21$  Hz, 1H, H-5'b), 4,33 (d,  $J=16,93$  Hz, 1H, H-6b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168,51, 166,15, 165,54, 165,24, 163,53 (3 $\times$ OCOPh, C-3, C-5), 133,75-128,58 (aromás), 100,98 (C-1'), 82,51, 75,95, 71,60 (C-2' – C-4'), 63,50, 62,38 (C-6, C-5').

**1',4'-Anhidro-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-D-ribitol-spiro-[1',2]-*N*-fenil-morfolin-3,5-dion (202)**



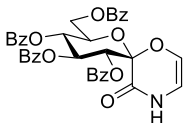
(1'R):(1'S)-7:93

65 mg (0,12 mmol) 1',4'-anhidro-2',3',5'-tri-*O*-benzoil-D-ribitol-spiro-[1',6]-morfolin-3,5-dion (**181**), 44 mg (3 ekv.) fenilboronsavat és 5 mg (23 mol%) réz(II)-acetátot 3 mL vízmentes diklórmetánban kevertetem oxigéngáz átbuborékolatása közben szobahőmérsékleten. Reakcióidő: 8 óra. A reakcióelegyet szűrtem, bepároltam és oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=4:1). Hozam: 32 mg (43%), szintelen, habszerű anyag.  $R_f=0,63$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = -37$  ( $c=0,17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); (**1'S**)-**202**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,11 (2H, aromás), 7,97 (4H, aromás), 7,60 (t,  $J=7,42$  Hz, 1H, aromás), 7,55-7,29 (11H, aromás), 7,13 (dd,  $J=7,95$ , 1,63 Hz, 2H, aromás), 6,09 (d,  $J=5,49$  Hz, 1H, H-2'), 6,00 (t,  $J=6,13$  Hz, 1H, H-3'), 5,09 (dt,  $J=6,07$ , 3,62 Hz, 1H, H-4'), 4,88 (dd,  $J=12,26$ , 3,34 Hz, 1H, H-5'a), 4,83 (d,  $J=16,82$  Hz, 1H, H-6a), 4,61 (dd,  $J=12,22$ , 4,21 Hz, 1H, H-5'b), 4,57 (d,  $J=16,79$  Hz, 1H, H-6b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168,06, 166,19, 165,59, 165,37, 163,78 (3 $\times$ OCOPh, C-3, C-5), 133,77-128,42 (aromás), 102,09 (C-1'), 82,41, 76,12, 71,54 (C-2' – C-4'), 63,46, 63,13 (C-6, C-5').

**5.3.2. Általános eljárás telítetlen glikozilidén-spiro-morfolinok előállítására**

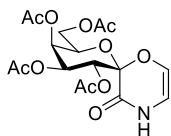
0,2-0,5 mmol hidroxispiro-morfolin származékot vízmentes kloroformban oldottam (~1 mL/35 $\mu$ mol), hozzáadtam ~15-20 mol% *para*-toluolszulfonsavat, és az oldatot egy gömblombikban kevertetve 2-3 órát forraltam, ami után a VRK teljes konverziót mutatott. Az oldat bepárlása után a terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után nyertem (hexán:aceton=3:1).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-(2*H*-1,4-oxazin-3[4*H*]-on) (184)**



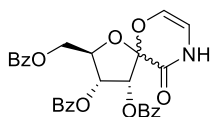
Az 5.3.2. általános eljárás alapján 290 mg (0,425 mmol) **162** hidroxispiro-morfolin és 15 mg (20 mol%) *para*-toluolszulfonsav felhasználásával előállítva. Hozam: 174 mg (62%), szintelen, porszerű anyag.  $R_f=0,46$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +29$  ( $c=0,50$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,40 (d,  $J=4,81$  Hz, 1H, NH), 7,96 (2H, aromás), 7,82 (4H, aromás), 7,72 (2H, aromás), 7,67-7,34 (12H, aromás), 6,68 (t,  $J=9,59$  Hz, 1H, H-3'), 6,36 (d,  $J=3,84$  Hz, 1H, H-6), 6,00 (t,  $J=4,44$  Hz, 1H, H-5), 5,78 (t,  $J=9,64$  Hz, 1H, H-4'), 5,73 (d,  $J=9,90$  Hz, 1H, H-2'), 4,48 (m, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 165,29, 164,98, 164,68, 164,41 (4 $\times$ OCOPh), 158,42 (C-3), 134,04-128,22 (aromás), 125,83 (C-6), 106,70 (C-5), 97,06 (C-1'), 72,64, 72,51, 72,01, 68,82 (C-2' – C-5'), 62,49 (C-6').

**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-galaktitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (185)**



Az 5.3.2. általános eljárás alapján 150 mg (0,346 mmol) **163** hidroxispiro-morfolin és 10 mg (17 mol%) *para*-toluolszulfonsav felhasználásával előállítva. Hozam: 86 mg (60%), színtelen, porszerű anyag.  $R_f=0,51$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +40$  (c=0,33, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,78 (d,  $J=4,98$ Hz, 1H, NH), 6,19 (dd,  $J=4,27, 1,40$  Hz, 1H, H-6), 6,01 (dd,  $J=10,65, 3,56$  Hz, 1H, H-5), 5,82 (t,  $J=4,84$  Hz, 1H, H-3'), 5,53 (m, 2H, H-2, H-4'), 4,31 (dt,  $J=6,63, 1,28$  Hz, 1H, H-5'), 4,16 (dd,  $J=10,51, 5,35$  Hz, 1H, H-6'a), 4,11 (dd,  $J=10,50, 6,85$  Hz, 1H, H-6'b), 2,19, 2,08, 2,03, 1,98 (s, 12H, 4×OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170,39, 170,35, 169,35, 169,71 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 159,30 (C-3), 126,76 (C-6), 105,65 (C-5), 98,10 (C-1'), 71,99, 70,17, 69,68, 67,12 (C-2' – C-5'), 61,18 (C-6'), 20,96, 20,80, 20,78, 20,74 (4×OCOCH<sub>3</sub>)

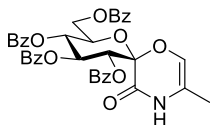
**1',4'-Anhidro-2',3',5'-tri-O-benzoil-D-ribitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (186)**



(1'R):(1'S)~7:93

Az 5.3.2. általános eljárás alapján 115 mg (0,210 mmol) **166** hidroxispiro-morfolin és 5 mg (14 mol%) *para*-toluolszulfonsav felhasználásával előállítva. Hozam: 59 mg (53%), színtelen, porszerű anyag.  $R_f=0,40$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = -38$  (c=0,47, CHCl<sub>3</sub>); **(1'S)-186** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,07 (2H, aromás), 7,95 (3H, aromás, NH), 7,88 (2H, aromás), 7,56-7,31 (9H, aromás), 6,09 (dd,  $J=4,40, 1,49$  Hz, 1H, H-6), 6,06 (d,  $J=5,08$  Hz, 1H, H-2'), 5,96 (dd,  $J=7,11, 5,15$  Hz, 1H, H-3'), 5,66 (t,  $J=4,49$  Hz, 1H, H-5), 5,01 (pseudo-dt,  $J=12,12, 4,77$  Hz, 1H, H-4'), 4,80 (dd,  $J=12,17, 3,94$  Hz, 1H, H-5'a), 4,59 (dd,  $J=12,22, 4,77$  Hz, 1H, H-5'b). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166,20, 165,43, 165,11 (3×OCOPh), 159,33 (C-3), 133,71-128,51 (aromás), 127,06 (C-6), 107,40 (C-5), 104,26 (C-1'), 81,26, 73,74, 71,26 (C-2' – C-4'), 63,89 (C-5').

**(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-(5-metil-2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (endo-188)**



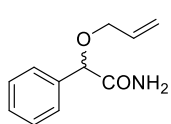
Lángon kihevített gömblombikban 140 mg (0,174 mmol) **177** jódmetil-spiro-morfolint 5 mL vízmentes THF-ben oldottam, majd kevertetés közben hozzáadtam 52  $\mu$ L (2 ekv.) DBU-t. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem, fél óránként VRK-val követve a konverziót, mely 2 óra után teljes volt. A reakcióelegyhez 1 csepp jégecetet adtam és bepárooltam, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:aceton=3:1). Hozam: 60 mg (51%), színtelen olaj.  $R_f=0,33$  (hexán:aceton=2:1).  $[\alpha]_D = +32$  (c=0,31, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,28 (s, 1H, NH), 8,03 (2H, aromás), 7,93 (2H, aromás), 7,93 (4H, aromás), 7,56-7,21 (12H, aromás), 6,82 (t,  $J=9,71$  Hz, 1H, H-3'), 5,98 (s, 1H, H-6), 5,85 (d,  $J=9,86$  Hz, 1H, H-2'), 5,80 (t,  $J=9,76$  Hz, H-4'), 4,57 (m, 2H, H-5', H-6'a), 4,48 (dd,  $J=11,72, 4,57$  Hz, 1H, H-6'b), 1,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166,17, 165,66, 165,42, 165,14 (4×OCOPh), 160,10 (C-3), 133,54-128,36 (aromás), 122,37 (C-6), 114,27 (C-5), 97,16 (C-1'), 72,74, 72,60,

72,51, 69,64 (C-2' – C-5'), 63,01 (C-6'), 13,59 (-CH<sub>3</sub>). HRMS (pozitív mód, m/z): 700,1781 (C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 700,1789).

#### 5.4. 2-Fenilmorfolin-3-on származékok előállítása DL-mandulasavból

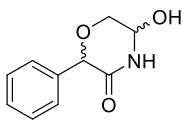
A kiindulási anyagként használt metil-(2-alliloxi-2-fenilacetát) (**172**) előállítása a kereskedelmi forgalomban beszerezhető DL-mandulasavból (2-hidroxi-2-fenilecetsav) irodalmi módszerek alapján történt<sup>115-116</sup>.

##### 2-Alliloxi-2-fenilacetamid (168)



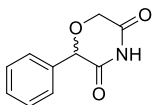
3,0 g (14,5 mmol) metil-(2-alliloxi-2-fenilacetát)-ot (**172**) 15 mL THF-ben oldottam, hozzáadtam 25 mL 25%-os vizes ammóniaoldatot, a kapott kétfázisú rendszert szobahőmérsékleten 2 napon át intenzíven keverttem, ami után a VRK teljes konverziót mutatott. A reakcióelegyet 40 mL vízzel hígítottam, a vizes fázist 3x20 mL etil-acetáttal extraháltam, majd az egyesített szerves oldószeres fázisokat kihevített MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, majd leszűrtem és bepároltam. A kapott nyertermék NMR spektrumai alapján az anyag egységes, további tisztítási lépések nem voltak szükségesek. Hozam: 2,0 g (72%), halványságra olaj. R<sub>f</sub>=0,38 (hexán:aceton=2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,42-7,29 (m, 5H, aromás), 6,72 (széles, 1H, NH), 6,63 (széles, 1H, NH), 5,89 (dddd, J=17,18, 10,53, 6,00, 5,37 Hz, 1H, -CH=), 5,26 (pseudo-dq, J=17,26, 1,60, 1,56 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,21 (pseudo-dq, J=10,43, 1,21, 1,19 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,76 (s, 1H, Ph-CH-O), 4,03 (ddt, J=12,72, 5,22, 1,42 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3,94 (ddt, J=12,75, 5,97, 1,26 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 174,03 (CONH<sub>2</sub>), 137,01, 133,67, 128,64 (2), 128,57, 127,23 (2) (aromás, -CH=), 117,97 (=CH<sub>2</sub>), 81,14 (Ph-CH-O), 70,19 (OCH<sub>2</sub>).

##### 5-Hidroxi-2-fenilmorfolin-3-on (173)



Az 5.2.2. általános eljárással analóg módon, 2,0 g (10,4 mmol) 2-alliloxi-2-fenilacetamid felhasználásával (**168**) előállítva. Hozam: 769 mg (38%), halványsárga olaj. R<sub>f</sub>=0,25 (hexán:aceton=3:2). Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=3:1. A termék 4 diasztereomert tartalmaz, de ebből 2-2 enantiomer viszonyban áll egymással, így az NMR spektrumokban 2 jelsorozat jelentkezik, ~5:1 intenzitás aránnyal. **173a** (major diasztereomerek): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,56 (s, 1H, NH), 7,38-7,30 (5H, aromás), 6,17 (d, J=7,76 Hz, 1H, OH), 5,03 (s, 1H, H-2), 4,94 (dddd, J=7,70, 5,67, 3,67, 2,36 Hz, 1H, H-5), 3,84 (dd, J=11,83, 3,64 Hz, 1H, H-6a), 3,46 (dd, J=11,82, 5,43 Hz, 1H, H-6b). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 168,28 (C-3), 137,36, 128,23, 128,08 (2), 127,96 (2) (aromás), 77,74, 73,29 (C-2, C-5), 66,22 (C-6). HRMS (pozitív mód, m/z): 216,0630 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Na összegképletre számított érték: 216,0631).

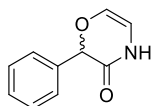
##### 2-Fenilmorfolin-3,5-dion (182)



Az 5.3.1. általános eljárással analóg módon, 310 mg (1,60 mmol) 5-hidroxi-2-fenilmorfolin-3-on (**173**), 830 mg (5 ekv.) króm-trioxid és 2 mL (~5 ekv.) piridin felhasználásával előállítva. Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=3:1. Hozam: 198 mg

(65%), halványsárga olaj.  $R_f=0,27$  (hexán:aceton=2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,04 (s, 1H, NH), 7,43-7,37 (m, 5H, aromás), 5,28 (s, 1H, H-2), 4,32 (d,  $J=2,84$  Hz, 2H, H-6a, H-6b).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,21, 170,11 (C-3, C-5), 132,87, 129,49, 128,98 (2), 127,71 (2) (aromás), 78,07 (C-2), 64,91 (C-6). HRMS (pozitív mód, m/z):  $[M+\text{Na}]$  kis intenzitású jel, az oldószer miatt a minta a mérés során metanollal adduktot képzett,  $[M+\text{MeOH}+\text{Na}]$  csúcsot is detektáltuk.  $[M+\text{Na}]$ : 214,0474 ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{Na}$  összegképletre számított érték: 214,0475) és  $[M+\text{MeOH}+\text{Na}]$ : 246,0736 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$  összegképletre számított érték: 246,0737).

### 2-Fenil-2H-1,4-oxazin-3(4H)-on (187)



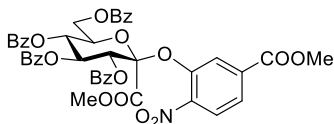
Az 4.4.2. általános eljárással analóg módon, 340 mg (1,76 mmol) 5-hidroxi-2-fenilmorfolin-3-on (**173**) és 45 mg (15 mol%) *para*-toluolszulfonsav felhasználásával előállítva. Hozam: 176 mg (57%), halványsárga olaj.  $R_f=0,41$  (hexán:aceton=2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,40 (s, 1H, NH), 7,47-7,37 (m, 5H, aromás), 6,19 (dd,  $J=4,16, 1,18$  Hz, 1H, H-6), 5,68 (pseudo-t,  $J=4,44$  Hz, 1H, H-5), 5,46 (s, 1H, H-2).  $^{13}\text{C-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,36 (C-3), 135,45, 129,11, 129,02, 128,72 (2), 127,21 (2) (aromás, C-6), 106,46 (C-5), 78,47 (C-2). HRMS (pozitív mód, m/z):  $[2M+\text{Na}]$  csúcsot detektáltuk, 373,1145 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  összegképletre számított érték: 373,1154).

## 5.5. Általános eljárások metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(2-nitroariloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiátok és tioanalógjaik előállítására

Általános eljárás I: Lángon kihevített gömblombikba 200-500 mg (0,15-0,4 mmol) **204a** brómésztert mértem és vízmentes acetonban oldottam (~1mL/30 $\mu$ mol). Kevertetés mellett hozzáadtam **204a**-val egyenlő tömegű 4Å porúsméretű porított molekulaszitát, 5 ekv. kihevített kálium-karbonátot és 5 ekv. fenol- vagy benzoltiol származékot. Szobahőmérsékleten kevertettem a kvantitatív konverzió eléréséig, majd a reakcióelegyet celitágyon szűrtem, a szűrletet bepároltam, és a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:EtOAc=4:1 – 3:1).

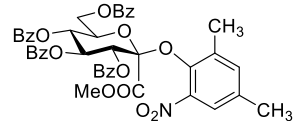
Általános eljárás II: 100-600 mg (0,15-0,92 mmol) **204b** hidroxiesztert THF-ben oldottam (~1mL/50 $\mu$ mol), majd 3 ekv. fenolszármazékot és 3 ekv. trifenilfoszfint adtam hozzá. Szobahőmérsékleten addig kevertettem az elegyet, amíg az anyagok feloldódtak, majd hozzáadtam 3 ekv. DEAD-ot. A reakció lejátszódása után az oldószert bepároltam, és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (toluol:EtOAc=100:0  $\rightarrow$  100:10).

### Metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(4-metoxikarbonil-2-nitrofenoxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil] formiát (209)



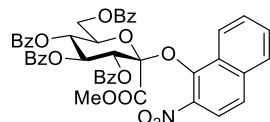
Az 5.1.1./I. általános eljárás alapján 500 mg (0,70 mmol) **204a** brómészter, 540 mg (4 ekv.) metil (3-hidroxi-4-nitrobenzoát), 360 mg (2 ekv.) AgOTf és 58 $\mu$ L (3 ekv., az általános eljáráshoz képest módosított mennyiségű) trietilamin, valamint az 5.5./I. általános eljárás alapján 500 mg (0,70 mmol) **204a** brómészter, 480 mg (5 ekv.) káliumkarbonát és 675 mg (5 ekv.) metil (3-hidroxi-4-nitrobenzoát) felhasználásával előállítva. Hozam: 349 mg (60%, I.) illetve 308 mg (53%, II.), sárga olaj.  $R_f = 0,37$  (hexán:EtOAc=2:1);  $[\alpha]_D = -69$  (c=0,30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,03-7,85 (8H, m, aromás), 7,65-7,57 (3H, m, aromás), 7,53-7,31 (12H, m, aromás), 6,12 (1H, dd,  $J = 9,6, 7,9$  Hz, H-3), 6,03-5,98 (2H, m, H-2, H-4), 5,02 (1H, ddd,  $J = 2,6, 3,9, 9,7$  Hz, H-5), 4,90 (1H, dd,  $J = 12,5, 2,6$  Hz, H-6a), 4,43 (1H, dd,  $J = 12,5, 4,2$  Hz, H-6b), 3,82 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3,73 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,7, 165,7, 165,5, 164,9, 164,5, 164,1 (CO), 146,1, 144,7, 134,2, 133,8-128,3, 124,8, 124,7, 121,6 (aromás), 100,7 (C-1), 73,7, 72,9, 71,8, 67,8 (C-2 – C-5), 62,2 (C-6), 53,6, 52,7 (COOCH<sub>3</sub>).

### Metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(4,6-dimetil-2-nitrofenoxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiát (210)



Az 5.5./II. általános eljárás alapján 600 mg (0,92 mmol) **204b** hidroxiészter és 310 mg (2 ekv.) 4,6-dimetil-2-nitrofenol felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 nap. Hozam: 443 mg (76%),  $R_f = 0,37$  (hexán:EtOAc=2:1);  $[\alpha]_D = -5,0$  (c=3,10, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,02-7,88 (8H, m, aromás), 7,56-7,26 (14H, m, aromás), 7,09 (1H, m, aromás), 6,14 (1H, t,  $J = 9,6$  Hz, H-3), 6,01 (1H, d,  $J = 10,0$  Hz, H-2), 5,75 (1H, t,  $J = 9,6$  Hz, H-4), 4,54 (1H, dd,  $J = 11,7, 2,4$  Hz, H-6a), 4,45-4,37 (2H, m, H-5, H-6b), 3,86 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 2,22 (6H, 2  $\times$  s, 2  $\times$  ArCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,9, 165,8, 165,5, 165,0, 164,9 (CO), 145,6, 140,7, 135,7, 135,3, 135,1, 133,5-128,2, 122,9 (aromás), 100,6 (C-1), 72,8, 72,7, 71,6, 68,8 (C-2 – C-5), 62,4 (C-6), 53,2 (COOCH<sub>3</sub>), 20,5, 17,2 (2 $\times$ ArCH<sub>3</sub>).

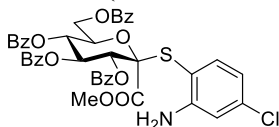
### Metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(2-nitronaftalin-1-iloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiát (211)



Az 5.5./II. általános eljárás alapján 600 mg (0,92 mmol) **204b** hidroxiészter és 350 mg (2 ekv.) 2-nitronaftalin-1-ol felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 nap. Hozam: 657 mg (87%), sárga olaj.  $R_f = 0,23$  (hexán:EtOAc=2:1);  $[\alpha]_D = -37$  (c=0,26, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,23 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, aromás), 8,08 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, aromás), 7,89-7,25 (23H, m, aromás), 6,21-6,12 (2H, m, H-2, H-3), 5,73 (1H, pseudo-t,  $J = 9,7, 9,1$  Hz, H-4), 4,51 (1H, dd,  $J = 11,9, 2,6$  Hz, H-6a), 4,44 (1H, ddd,  $J = 10,0, 4,8, 2,8$  Hz, H-5), 4,37 (1H, dd,  $J = 12,0, 4,9$  Hz, H-6b), 3,60 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,9, 165,5, 165,4, 165,0, 164,9 (CO), 141,8 (2), 135,6, 133,6-128,2, 127,7,

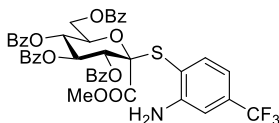
127,6, 125,9, 124,4 120,4 (aromás), 101,3 (C-1), 73,1, 72,5, 71,6, 68,7 (C-2 – C-5), 62,4 (C-6), 53,0 (COOCH<sub>3</sub>).

### **Metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(2-amino-4-klórphenil)tio- $\alpha$ -D-glükopiranozil]-formiát (220)**



Készült az 5.5./II. általános eljárás módosított változata alapján az alábbi módon: 155 mg (1,40 mmol) 2-amino-4-klórbenzoltiolból és 1,10 mL 1 mol/dm<sup>3</sup> koncentrációjú metanolos NaOMe oldatból tiolátsó-oldatot készítettem, ezt az oldatot adtam hozzá 500 mg (0,70 mmol) **204a** brómészter 15 mL vízmentes acetonnal készült oldatához, majd szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. Reakcióidő: 2 óra. Hozam: 327 mg (59%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,50$  (hexán:EtOAc=2:2),  $[\alpha]_D = +10$  (c=0,30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,03-7,81 (8H, m, aromás), 7,62-7,25 (13H, m, aromás), 6,55 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, aromás), 6,42 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz, aromás), 5,94 (1H, pseudo-t,  $J = 9,3$  Hz, H-3), 5,82 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, H-2), 5,64 (1H, t,  $J = 9,4$  Hz, H-4), 4,73-4,66 (2H, m, H-5, H-6a), 4,54 (2H, széles, NH<sub>2</sub>), 4,39 (1H, dd,  $J = 12,1, 4,8$  Hz, H-6b), 3,78 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,8, 166,1, 165,5, 165,0, 164,8 (CO), 153,3, 140,3, 138,1, 133,6-128,3, 118,1, 114,9, 108,7 (aromás), 91,1 (C-1), 74,2, 71,7, 70,8, 68,7 (C-2 – C-5), 62,7 (C-6), 53,1 (COOCH<sub>3</sub>).

### **Metil C-{2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-[2-amino-4-(trifluorometil)fenil]tio- $\alpha$ -D-glükopiranozil}formiát (221)**



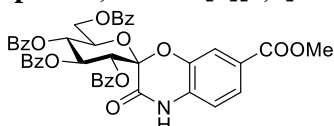
Készült az 5.5./II. általános eljárás módosított változata szerint az alábbi módon: 720 mg (1,0 mmol) **204a** brómészter 30 mL vízmentes acetonnal készült oldatához 1,0 g (7,0 mmol) kihevített kálium-karbonátot és 600 mg molekulaszitát adtam. Az oldat refluxáltatása közben 650 mg (3,0 mmol) 2-amino-4-trifluorometilbenzoltiol-hidrokloridot adtam kis részletekben, óránként adagolva, 8 órán át. A reakcióelegyet további egy napon át forraltam. Hozam: 399 mg (48%), sárga olaj.  $R_f = 0,30$  (hexán:acetón=3:1);  $[\alpha]_D = -38$  (c=0,26, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,04-8,00 (8H, m, aromás), 7,62-7,26 (13H, m aromás) 6,76 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, aromás), 6,68 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz, aromás), 5,94 (1H, t,  $J = 9,6$  Hz, H-3), 5,83 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, H-2), 5,65 (1H, dd,  $J = 10,1, 8,8$  Hz, H-4), 4,72 (1H, dd,  $J = 12,3, 2,5$  Hz, H-6a), 4,68-4,64 (3H, m, H-5, NH<sub>2</sub>), 4,42 (1H, dd,  $J = 12,3, 5,3$  Hz, H-6b), 3,75 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,5, 166,1, 165,5, 166,0, 164,8 (CO), 151,5, 139,8, 133,6-128,3, 114,0, 113,9, 111,6 (aromás), 91,3 (C-1), 74,3, 71,6, 70,9, 68,7 (C-2 – C-5), 62,8 (C-6), 53,1 (COOCH<sub>3</sub>).

## 5.6. Glikozilidén-spiro-benzoxazin és -benzotiazin származékok előállítása

### 5.6.1. Általános eljárás 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]-oxazinonok előállítására

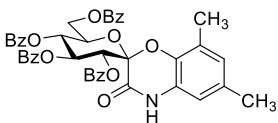
Egy gömblombikban a szubsztrát tömegéhez viszonyítva 10 m/m% csontszén palládiumot vízmentes etil-acetátban (10 mL) szuszpendáltam, majd hozzáadtam az *O*-glikozidot (0,4-0,7 mmol) és szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. Gázbüretta segítségével a lombikot hidrogén atmoszféra alatt tartottam a teljes konverzió eléréséig, majd a reakcióelegyet celit ágyon leszűrtem, a szűrletet bepároltam, a terméket oszlopkromatográfiás tisztítással kaptam meg (hexán:EtOAc=2:1).

#### **(1'*R*)-7-Metoxikarbonil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on} (214)**



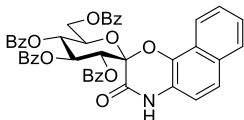
Az 5.6.1. általános eljárás alapján 349 mg (0,42 mmol) **209** felhasználásával, 35 mg Pd/C hozzáadásával előállítva. Reakcióidő: 3 nap. Hozam: 184 mg (57%), szintelen olaj.  $R_f = 0,35$  (hexán:EtOAc=1:1);  $[\alpha]_D = -35$  ( $c=0,40$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,02 (1H, s, NH), 7,95-7,3 (8H, m, aromás), 7,74 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, aromás), 7,54-7,19 (13H, m, aromás), 6,94 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, aromás), 6,89 (1H, pseudo-t,  $J=9,7$  Hz, H-3'), 6,09 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H-2'), 5,87 (1H, pseudo-t,  $J=9,7$  Hz, H-4'), 4,57 (1H, ddd,  $J = 10,0, 4,9, 3,1$  Hz, H-5'), 4,53 (1H, dd,  $J = 12,1, 3,0$  Hz, H-6'a), 4,41 (1H, dd,  $J = 12,2, 5,0$  Hz, H-6'b), 3,87 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,9, 165,8, 165,6, 165,3, 164,9 (CO), 160,5 (CONH), 139,9, 133,5-128,3, 126,5, 125,6, 119,5, 115,0 (aromás), 97,5 (C-1'), 72,6, 72,4, 72,3, 69,4 (C-2' – C-5'), 62,6 (C-6'), 52,2 (COOCH<sub>3</sub>).

#### **(1'*R*)-6,8-Dimetil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-on} (215)**



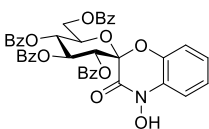
Az 5.6.1. általános eljárás alapján 535 mg (0,67 mmol) **210** felhasználásával, 53 mg Pd/C hozzáadásával előállítva. Reakcióidő: 5 nap. Oszlopkromatográfiás eluens: toluol:EtOAc=9:1. Hozam: 165 mg (32%), szintelen olaj.  $R_f = 0,24$  (toluol:EtOAc=5:1);  $[\alpha]_D = +41$  ( $c=0,23$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,31 (1H, széles, NH), 7,93-7,83 (8H, m, aromás), 7,52-7,18 (14H, m, aromás), 7,07 (1H, s, aromás), 6,85 (1H, pseudo-t,  $J = 9,7$  Hz, H-3'), 6,70 (1H, s, aromás), 6,11 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H-2'), 5,90 (1H, pseudo-t,  $J = 9,8$  Hz, H-4'), 4,63 (1H, dt,  $J = 9,72, 3,49$  Hz, H-5'), 4,47 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,2$  Hz, H-6'a), 4,38 (1H, dd,  $J = 12,3, 4,5$  Hz, H-6'b), 2,25 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 2,23 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,1, 165,6, 165,4, 165,0 (CO), 155,2 (CONH), 135,9, 133,5-128,4, 127,7, 126,9, 124,5, 111,3 (aromás), 98,9 (C-1'), 73,0, 72,7, 72,5, 69,4 (C-2' – C-5'), 62,6 (C-6'), 21,0, 15,4 (ArCH<sub>3</sub>).

**(1'R)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-nafto[1,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on} (216)**



Az 5.6.1. általános eljárás alapján 360 mg (0,44 mmol) **211** felhasználásával, 36 mg Pd/C hozzáadásával előállítva. Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=2:1. Hozam: 100 mg (28%), színtelen olaj.  $R_f = 0,37$  (hexán:aceton=2:1);  $[\alpha]_D = -41$  (c=0,25, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,25 (1H, s, NH), 8,25 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar), 7,97-7,74 (8H, m, aromás), 7,57-7,28 (14H, m, aromás), 7,14-7,09 (3H, m, aromás), 6,98 (1H, pseudo-t,  $J = 9,7$  Hz, H-3'), 6,28 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H-2'), 5,93 (1H, pseudo-t,  $J = 9,8$  Hz, H-4'), 4,67 (1H, ddd,  $J = 10,0, 5,0, 3,3$  Hz, H-5'), 4,50 (1H, dd,  $J = 12,3, 3,2$  Hz, H-6'a), 4,38 (1H, dd,  $J = 12,3, 5,1$  Hz, H-6'b). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,9, 165,6, 165,3, 165,0 (CO), 160,6 (CONH), 134,4, 133,5-128,2, 127,7, 126,9, 125,7, 124,8, 123,8, 121,1, 119,1, 115,0 (aromás), 97,9 (C-1'), 72,7 (2), 72,6, 69,6 (C-2' – C-5'), 62,9 (C-6').

**(1'R)-4-Hidroxi-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo-[b]-[1,4]oxazin-3(4H)-on} (217)**



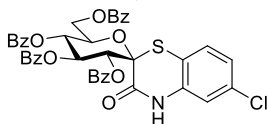
Készült az 5.6.1. általános eljárás módosított verziója alapján az alábbi módon: 500 mg (0,70 mmol) metil C-[2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-(2-nitrofenoxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiátot (**213**) vízmentes piridinben oldottam, és 50 mg csontszénés palládiumot adtam hozzá. Egy éjszakán át hidrogén atmoszféra alatt kevertettem. A konverzió követéséhez a VRK lemezt 3% FeCl<sub>3</sub>-ot tartalmazó 10%-os sósavoldattal kezeltem, a **217** hidroxámsav vörös színű foltot adott. A reakció teljes lejátszódása (24 óra) után az elegyet 50 mL EtOAc-tal hígítottam, celit ágyon szűrtem, 25 mL vízzel és 25 mL 10%-os sósavoldattal kétszer-kétszer, végül telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal extraháltam, a szerves fázist kihevített MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, leszűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:EtOAc=2:1). Hozam: 254 mg (57%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,28$  (hexán:EtOAc=2:1), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,93-7,82 (8H, m, aromás), 7,52-7,21 (14H, m, aromás), 7,13 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, aromás), 7,07 (2H, m,  $J = 6,8$  Hz, aromás), 6,87 (1H, t,  $J = 9,7$  Hz, H-3'), 6,08 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H-2'), 5,87 (1H, t,  $J = 9,7$  Hz, H-4'), 4,61 (1H, m, H-5'), 4,47 (1H, dd,  $J = 12,1, 2,4$  Hz, H-6'a), 4,41 (1H, dd,  $J = 12,3, 4,6$  Hz, H-6'b). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,1, 165,7, 165,3, 165,1 (CO), 155,0 (CONOH), 139,9, 133,6-128,4, 125,3, 125,1, 123,9, 117,7, 113,2 (aromás), 99,1 (C-1'), 72,9, 72,8, 72,37, 69,4 (C-2' – C-5'), 62,7 (C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 752,1739 (C<sub>41</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>12</sub>Na összegképletre számolt érték: 752,1744).

5.6.2. Általános eljárás 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]-tiazinonok előállítására

Egy gömblombikban ~0,4 mmol S-aril-glikozidot 10 mL vízmentes xilolban oldottam, 150°C-os olajfűdön, kevertetés közben 72 órán át forraltam az oldatot. A

reakció követéséhez vanilintartalmú kénsavas előhívót használtam, melyben a termék feltja narancssárga színnel jelentkezett. A teljes konverzió elérése után az oldatot bepároltam, a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (hexán:EtOAc=4:1).

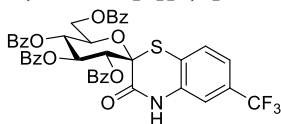
**(1'R)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-6-klór-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on} (222)**



Az 5.6.2. általános eljárás alapján 320 mg (0,40 mmol) **220** felhasználásával előállítva. Hozam: 262 mg (85%), halványsárga, habszerű anyag.  $R_f = 0,33$  (hexán:EtOAc=2:1);  $[\alpha]_D = +9$  (c=0,29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,00 (1H, széles, NH), 7,94-7,79 (8H, m, aromás), 7,56-7,25 (12H, m aromás), 7,03-6,92 (3H, m, aromás, H-3'), 5,91 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, H-2'), 5,69 (1H, t,  $J = 9,7$  Hz, H-4'), 4,50 (1H, dd,  $J = 12,0, <1$  Hz, H-6'a), 4,43 (1H, ddd,  $J = 9,7, 7,2, <1$  Hz, H-5'), 4,34 (1H, dd,  $J = 11,7, 7,1$  Hz, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,0, 165,8, 165,6, 165,5, 161,2 (CO, CONH), 134,9, 133,8-128,4, 124,5, 116,6, 114,9 (aromás), 82,2 (C-1'), 74,0, 72,1, 71,5, 69,9 (C-2' – C-5'), 63,4 (C-6').

**(1'R)-6-Trifluormetil-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on} (223)**



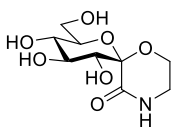
Az 5.6.2. általános eljárás alapján 350 mg (0,42 mmol) **221** felhasználásával előállítva. Hozam: 226 mg (67%), halványsárga, habszerű anyag.  $R_f = 0,48$  (hexán:EtOAc=2:1);  $[\alpha]_D = -58,0$  (c=0,21, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,39 (1H, s, NH), 7,93-7,83 (8H, m, aromás), 7,56-7,22 (15H, m, aromás), 6,99 (1H, t,  $J = 9,6$  Hz, H-3'), 5,95 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, H-2'), 5,76 (1H, t,  $J = 9,7$  Hz, H-4'), 4,53-4,48 (2H, m, H-5', H-6'a), 4,37 (1H, dd,  $J = 12,6, 6,7$  Hz, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 165,9, 165,6, 165,4, 165,3, 160,9 (CO), 134,1, 133,7-128,3, 124,8, 122,0, 121,0, 120,8, 113,1 (aromás), 82,1 (C-1'), 74,1, 71,9, 71,4, 69,6 (C-2' – C-5'), 63,1 (C-6').

**5.7. Általános eljárás az észter típusú védőcsoportok eltávolítására**

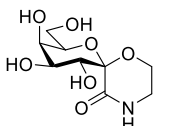
0,1-0,7 mmol védett spiro-morfolin-származékot kihevített gömblombikban, vízmentes metanolban oldottam (1 mL/~30-40  $\mu$ mol), majd a pH-t 1M NaOMe/MeOH oldattal ~10-11 értékre állítottam be (~10-15 csepp NaOMe oldat). A benzoxazin és -benzotiazin származékok rosszabb oldhatósága miatt néhány mL vízmentes kloroformot is adtam a reakcióelegyhez addig, amíg a kiindulási anyagok teljesen feloldódtak. A reakcióelegyeket 1-4 órán át szobahőmérsékleten keverttem, majd a teljes konverzió elérése után savas ioncserélő gyanta (Amberlyst 15<sup>®</sup>) segítségével a pH-t ~6-7 körüli értékre állítottam, majd leszűrtem, az oldott anyagot szilikagélre pároltam, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam (kloroform:metanol=8:1 – 3:1).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3-on (190)**



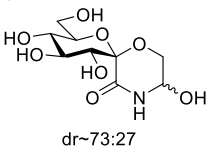
Az 5.7. általános eljárás alapján, 60 mg (90  $\mu$ mol) **154** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiás eluens:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH=4:1 +0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Hozam: 16 mg (71%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,32$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH=3:1),  $[\alpha]_D = +27$  ( $c=0,25$ , MeOH). Olvadáspont: 178-181 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,26 (dt,  $J=11,93$ , 3,33 Hz, 1H, H-6a), 4,24 (t,  $J=9,23$  Hz, 1H, H-3'), 4,04 (ddd,  $J=9,85$ , 5,67, 2,26 Hz, 1H, H-5'), 3,82 (dd,  $J=11,94$ , 2,62 Hz, 2H, H-6b, H-6'a), 3,63 (dd,  $J=12,96$ , 5,73 Hz, 1H, H-6'b), 3,55 (td,  $J=12,23$ , 4,44 Hz, H-5a), 3,28 (oldószerjellel részben egybeolvadva,  $J=9,54$  Hz, 2H, H-2', H-4'), 3,17 (dd,  $J=12,53$ , 2,30 Hz, 1H, H-5b).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 168,49 (C-3), 99,71 (C-1'), 77,98, 77,62, 74,49, 71,51 (C-2' – C-5'), 63,20 (C-6'), 59,96 (C-6), 41,98 (C-5). HRMS (m/z, pozitív mód): 272,0739 ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{Na}$  összegképletre számolt érték: 272,0741).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-galaktitol-spiro-[1',2]-morfolin-3-on (191)**



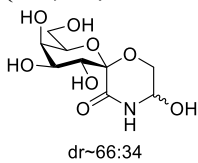
Az 5.7. általános eljárás alapján, 44 mg (0,105 mmol) **155** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiás eluens:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH=4:1 +0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Hozam: 8 mg (31%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,24$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH=3:1),  $[\alpha]_D = +52$  ( $c=0,14$ , MeOH). Olvadáspont: 142-145 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,36 (dd,  $J=9,91$ , 3,44 Hz, 1H, H-3'), 4,29 (td,  $J=5,80$ , 1,13 Hz, 1H, H-6a), 4,26 (td,  $J=11,56$ , 3,18 Hz, 1H, H-6b), 3,89 (dd,  $J=3,34$ , 1,13 Hz, 1H, H-4'), 3,82 (ddd,  $J=11,74$ , 3,45, 0,97 Hz, 1H, H-5'), 3,70 (m, 3H, H-2', H-6'a, H-6'b), 3,55 (td,  $J=12,19$ , 4,43 Hz, 1H, H-5a), 3,16 (ddd,  $J=12,45$ , 2,21, 0,93 Hz, 1H, H-5b).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 168,66 (C-3), 100,20 (C-1'), 77,04, 74,42, 72,54, 70,27 (C-2' – C-5'), 63,04, 59,82 (C-6, C-6'), 42,00 (C-5). HRMS (m/z, pozitív mód): 272,0740 ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{Na}$  összegképletre számolt érték: 272,0741).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-hidroximorfolin-3-on (192)**



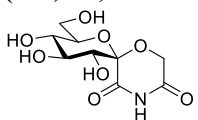
Az 5.7. általános eljárás alapján, 75 mg (0,11 mmol) **162** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiás eluens:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH=4:1 +0,5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Hozam: 20 mg (68%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,35$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH=1:1),  $[\alpha]_D = +14$  ( $c=0,10$ , MeOH). Olvadáspont: 207-212 °C. (Az NMR spektrumok komplex volta miatt csak a major diasztereomer jelsorozatának azonosítása volt lehetséges.)  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,37 (dd,  $J=12,26$ , 1,90 Hz, 1H, H-3'), 4,26 (t,  $J=8,97$  Hz, 1H, H-5), 3,96 (ddd,  $J=9,63$ , 5,62, 1,93 Hz, 1H, H-5'), 3,82 (dd,  $J=11,94$ , 1,91 Hz, 1H, H-4'), 3,74 (d,  $J=12,18$  Hz, 1H, H-2'), 3,62 (dd,  $J=12,01$ , 5,87 Hz, 1H, H-6'a), 3,38 (d,  $J=9,53$  Hz, 1H, H-6a), 3,13 (m, 2H, H-6b, H-6'b).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 167,47 (C-3), 99,22 (C-1'), 77,70, 77,54, 75,41, 74,89, 71,35 (C-5, C-2' – C-5'), 65,25, 62,97 (C-6, C-6'). HRMS (m/z, negatív mód): 264,0725 ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_8$  összegképletre számolt érték: 264,0725).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-galaktitol-spiro-[1',2]-5-hidroximorfolin-3-on (193)**



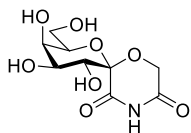
Az 5.7. általános eljárás alapján, 70 mg (0,16 mmol) **163** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=4:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 24 mg (55%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,16 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1), [α]<sub>D</sub> = +47 (c=0,18, MeOH). Olvadáspont: 155-162 °C. (Az NMR spektrumok komplex volta miatt csak a major diasztereomer jelsorozatának azonosítása volt lehetséges.) <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz) δ (ppm): 4,40 (dd, J=12,77, 2,91 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 4,23 (t, J=6,01 Hz, 1H, H-3'), 3,91 (m, J=2,66 Hz, 2H, H-5, H-5'), 3,76 (m, 4H, H-2', H-4', H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz) δ (ppm): 166,21 (C-3), 98,40 (C-1'), 75,49, 73,21, 73,09, 70,92, 68,81 (C-5, C-2' – C-5'), 63,79, 61,99 (C-6, C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 288,0690 (C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>8</sub>Na összegképletre számolt érték: 288,0690).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (194)**



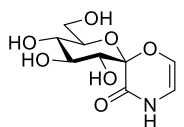
Az 5.7. általános eljárás alapján, 200 mg (0,29 mmol) **179** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=6:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 40 mg (52%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,25 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1), [α]<sub>D</sub> = +45 (c=0,13, MeOH). Olvadáspont: 186-188 °C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 4,98 (d, J=16,74 Hz, 1H, H-6a), 4,53 (d, J=16,74 Hz, 1H, H-6b), 4,49 (t, J=9,28 Hz, 1H, H-3'), 4,07 (d, J=9,79 Hz, 1H, H-2'), 3,84 (m, 2H, H-4', H-6'a), 3,66 (pseudo-d, J=9,61, <1 Hz, 1H, H-6'b), 3,53 (ddd, J=9,46, 5,15, 1,60 Hz, 1H, H-5'). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 171,71, 167,94 (C-3, C-5), 97,61 (C-1'), 77,68, 76,75, 76,25, 71,28 (C-2' – C-5'), 62,69, 62,62 (C-6, C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 286,0535 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub>Na összegképletre számolt érték: 286,0535).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-galaktitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (195)**



Az 5.7. általános eljárás alapján, 134 mg (0,31 mmol) **180** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=4:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 69 mg (84%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,27 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=4:1), [α]<sub>D</sub> = +71 (c=0,12, MeOH). Olvadáspont: 165-168 °C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 4,97 (d, J=16,72 Hz, 1H, H-6a), 4,61 (dd, J=9,74, 3,46 Hz, 1H, H-3'), 4,52 (d, J=16,71 Hz, 1H, H-6b), 4,11 (m, J=10,45 Hz, H-4', H-5'), 4,03-3,89 (m, J=9,76 Hz, H-2', H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 171,80, 168,10 (C-3, C-5), 98,07 (C-1'), 76,98, 73,65, 72,10, 70,11 (C-2' – C-5'), 62,86, 62,52 (C-6, C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 286,0533 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>8</sub>Na összegképletre számolt érték: 286,0533).

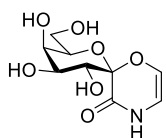
**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (196)**



Az 5.7. általános eljárás alapján 112 mg (0,17 mmol) **184** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=6:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 81 mg (72%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,32

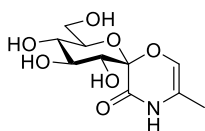
(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=4:1), [α]<sub>D</sub> = +26 (c=0,30, MeOH). Olvadáspont: 176-177 °C <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 6,16 (d, *J*=4,25 Hz, 1H, H-6), 5,78 (d, *J*=4,25 Hz, 1H, H-5), 4,31 (t, *J*=9,23 Hz, 1H, H-3'), 3,74 (dd, *J*=12,03, 2,18 Hz, 1H, H-6'a), 3,62 (dd, *J*=12,04, 4,95 Hz, 1H, H-6'b), 3,56 (ddd, *J*=9,88, 4,91, 2,20 Hz, 1H, H-5'), 3,41 (d, *J*=9,56 Hz, 1H, H-2'), 3,36 (t, *J*=9,33 Hz, 1H, H-4'). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 162,11 (C-3), 127,61 (C-6), 106,83 (C-5), 100,09 (C-1'), 78,20, 77,13, 75,93, 71,23 (C-2' – C-5'), 62,44 (C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 270,0581 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>Na összegképletre számolt érték: 270,0584).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-galaktitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (197)**



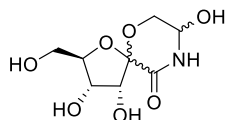
Az 5.7. általános eljárás alapján, 76 mg (0,18 mmol) **185** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 32 mg (71%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,20 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1), [α]<sub>D</sub> = +62 (c=0,21, MeOH). Olvadáspont: 132-136 °C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 6,21 (d, *J*=4,26 Hz, 1H, H-6), 5,81 (d, *J*=4,26 Hz, 1H, H-5), 4,88 (dd, *J*=9,97, 3,55 Hz, 1H, H-3'), 3,95 (dd, *J*=3,79, 0,99 Hz, 1H, H-4'), 3,86 (td, *J*=5,99, 0,95 Hz, 1H, H-5'), 3,83 (d, *J*=10,01 Hz, 1H, H-2'), 3,75-3,66 (m, 3H, H-6'a, H-6'b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 162,18 (C-3), 127,96 (C-6), 106,71 (C-5), 100,59 (C-1'), 77,39, 74,15, 72,79, 70,01 (C-2' – C-5'), 62,44 (C-6'). HRMS (m/z, pozitív mód): 270,0584 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>Na összegképletre számolt érték: 270,0584).

**(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',2]-(5-metil-2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (198)**



Az 5.7. általános eljárás alapján 85 mg (0,125 mmol) *endo*-**188** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=6:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N. Hozam: 30 mg (77%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,25 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=6:1), [α]<sub>D</sub> = +31 (c=0,26, MeOH). Olvadáspont: 162-164 °C. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 5,97 (d, *J*=1,41 Hz, 1H, H-6), 4,37 (t, *J*=9,23 Hz, 1H, H-3'), 3,79 (dd, *J*=11,89, 2,04 Hz, 1H, H-6'a), 3,67 (dd, *J*=11,98, 5,02 Hz, 1H, H-6'b), 3,61 (ddd, *J*=9,89, 4,99, 2,20 Hz, 1H, H-5'), 3,44 (d, *J*=9,58 Hz, 1H, H-2'), 3,40 (t, *J*=8,45 Hz, 1H, H-4'), 1,75 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H-2, Me</sub>=1,32 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 161,12 (C-3), 121,73 (C-6), 114,38 (C-5), 98,23 (C-1'), 77,62, 75,88, 74,47, 70,14 (C-2' – C-5'), 61,33 (C-6'), 13,54 (-CH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 284,0738 (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>Na összegképletre számolt érték: 284,0741).

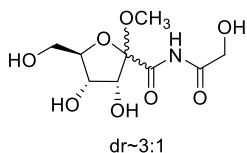
**1',4'-Anhidro-D-ribitol-spiro-[1',2]-5-hidroximorfolin-3-on (199)**



Az 5.7. általános eljárás alapján, 44 mg (80 μmol) **166** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 9 mg (48%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,17 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1), *A négy lehetséges diasztereomer jelenléte miatt a <sup>1</sup>H-NMR spektrum rendkívül komplex, a jelhozzárendelések nem adhatók meg. A <sup>13</sup>C-NMR spektrumban a (3S) és (3R) izomerek jelei nem különülnek el, csupán az*

(1'R) és (1'S) anomerpár ad két jelsorozatot. Azonban, az (1'S) anomer <sup>13</sup>C-NMR spektruma és a HRMS egyértelmű szerkezetigazolást tesz lehetővé. **(1'S)-199** <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz, δ (ppm): 169,50 (C-3), 104,78 (C-1'), 89,69, 78,58, 74,99, 74,30, 73,60 (C-5, C-2' – C-4'), 66,05, 63,95 (C-6, C-5'). HRMS (m/z, pozitív mód): 258,0583 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>Na összegképletre számolt érték: 258,0584).

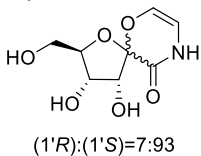
#### N-Hidroxiacetyl-C-(1-metoxi-D-ribofuranozil)formamid (200)



Ebben a kísérletben **181** Zemplén-dezacilezését követően egy metanoladdíció is történt az oszlopkromatográfia során,, melyet bázikus körülmények között sem tudtam kiküszöbölni. Az 5.7. általános eljárás alapján, 100 mg (0,18 mmol) **181** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra.

Oszlopkromatográfias eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N, vagy pH=8 Kieselgel [Merck] szilikagélen). Hozam: 23 mg (54%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,23 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1). [α]<sub>D</sub> = +20 (c=0,40, MeOH). **200/major** <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 4,29 (dd, J=8,04, 4,33 Hz, 1H, H-3), 4,23 (d, J=15,57 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4,20-4,13 (m, 1H, H-4), 4,10 (d, J=4,44 Hz, 1H, H-2), 4,00 (d, J=15,63 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,61 (dd, J=12,11, 6,45 Hz, 2H, H-5a, H-5b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 172,06, 171,77 (2×CONH), 109,65 (C-1), 86,67, 77,26, 72,11 (C-2 – C-4), 63,94, 61,99 (C-5, OCH<sub>2</sub>), 52,42 (OCH<sub>3</sub>).

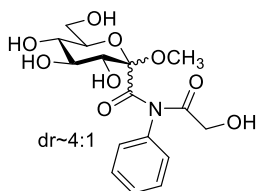
#### 1',4'-Anhidro-D-ribitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on) (201)



Az 5.7. általános eljárás alapján, 160 mg (0,30 mmol) **186** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfias eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N). Hozam: 28 mg (43%), fehér porszerű anyag. [α]<sub>D</sub> = -17 (c=0,11, MeOH). R<sub>f</sub>=0,28 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1). Olvadáspont: 171-172 °C.

**(1'S)-201** <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ (ppm): 6,20 (d, J=4,22 Hz, 1H, H-6), 5,83 (d, J=4,22 Hz, 1H, H-5), 4,29 (d, J=5,10 Hz, 1H, H-2'), 4,16 (t, J=5,19 Hz, 1H, H-3'), 4,12 (ddd, J=10,08, 5,23, 2,08 Hz, 1H, H-4'), 3,72 (dd, J=12,16, 3,62 Hz, 1H, H-5'a), 3,62 (dd, J=12,15, 5,10 Hz, 1H, H-5'b). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ (ppm): 163,94 (C-3), 128,55 (C-6), 107,37 (C-5), 104,81 (C-1'), 88,67, 77,26, 72,28 (C-2' – C-4'), 63,61 (C-5'). HRMS (m/z, pozitív mód): 240,0476 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>Na összegképletre számolt érték: 240,0479).

#### N-Hidroxiacetyl-N-fenil-C-(1-metoxi-D-glükopiranozil)formamid (203)

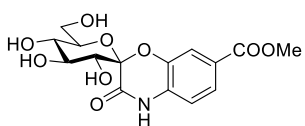


50 mg (0,19 mmol) (1'S)-1',5'-anhidro-D-galaktitol-spiro-[1',6]-morfolin-3,5-diont (**194**), 70 mg (3 ekv.) fenilboronsavat és 8 mg (20 mol%) réz(II)-acetátot oldottam 3 mL absz. metanolban, majd oxigéngáz átbuborékolatása mellett 8 órán át szobahőmérsékleten kevertetem. A reakcióelegyet szűrtem, a szűrlethez szilikagélt adtam és

bepároltam, a terméket oszlopkromatográfias tisztítás után nyertem. A reakcióban az N-arilezés mellett egy metanol molekula addíciója is lejátszódott az anomer centrumon. Oszlopkromatográfias eluens: CHCl<sub>3</sub>:MeOH=8:1 +0,5% Et<sub>3</sub>N. Hozam: 20 mg (31%), fehér porszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,70 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=3:1). [α]<sub>D</sub> = +17

( $c=0,26$ , MeOH). **203/major**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,60 (dd,  $J=8,61$ , 1,12 Hz, 2H, aromás), 7,33 (dd,  $J=8,91$ , 8,33 Hz, 2H, aromás), 7,14 (pseudo-t,  $J=7,42$  Hz, 1H, aromás), 3,96 (ddd,  $J=10,12$ , 5,04, 2,18 Hz, 1H, H-5), 3,90 (t,  $J=8,63$  Hz, 1H, H-3), 3,88 (d,  $J=2,48$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,85 (d,  $J=2,06$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,70 (dd,  $J=12,03$ , 5,09 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3,65 (d,  $J=8,56$  Hz, 1H, H-2), 3,52 (dd,  $J=10,01$ , 8,79 Hz, 1H, H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 172,91, 167,85 ( $2\times\text{CONH}$ ), 138,73, 129,86 (2), 125,75, 121,57 (2), (aromás), 100,63 (C-1), 78,31, 75,99, 75,26, 70,98 (C-2 – C-5), 62,67, 61,35 (C-6,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 52,68 ( $\text{OCH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ , negatív mód): 370,1147 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_9^-$  összegképletre számolt érték: 240,0479).

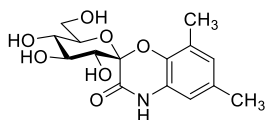
**Metil (1'R)-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on}-7-karboxilát (226)**



Az 5.7. általános eljárás alapján 250 mg (0,32 mmol) **214** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 5 óra. Hozam: 80 mg (72%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,21$   $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=4:1$ ;  $[\alpha]_D = -23$  ( $c=0,30$ , DMSO);

Olvadáspont: 249-254 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,60 (dd,  $J = 8,3$ , 1,8 Hz, 1H, aromás), 7,51 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, aromás), 7,01 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, aromás), 4,12 (pseudo-t,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-3'), 3,78 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,52 (dd,  $J = 12,1$ ,  $<1$  Hz, 1H, H-6'a), 3,46-3,41 (m, 2H, H-5', H-2'), 3,36 (dd,  $J = 11,9$ , 5,5 Hz, 1H, H-6'b), 3,18 (pseudo-t,  $J = 9,4$  Hz, 1H, H-4');  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 166,6, 161,7 ( $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{CONH}$ ), 141,0, 130,7, 125,2, 125,0, 118,2, 115,8 (aromás), 99,1 (C-1'), 78,2, 75,7, 74,4, 69,9 (C-2' – C-5'), 61,1 (C-6'), 53,0 ( $\text{COOCH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ , negatív mód): 354,33 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_9^-$  összegképletre számított érték: 354,09).

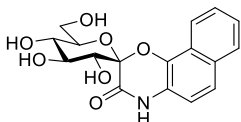
**(1'R)-6,8-Dimetil-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on} (227)**



Az 5.7. általános eljárás alapján 135 mg (0,17 mmol) **215** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Hozam: 55 mg (78%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,22$   $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=4:1$ ;  $[\alpha]_D = +12$  ( $c=0,26$ , acetone);

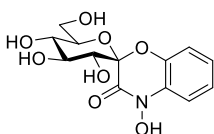
Olvadáspont: 150-155 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 6,65 (s, 1H, aromás), 6,55 (s, 1H, aromás), 4,44 (pseudo-t,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-3'), 3,73 (dd,  $J = 11,5$ , 1,3 Hz, 1H, H-6'a), 3,66-3,58 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'b), 3,42 (pseudo-t,  $J = 9,3$  Hz, 1H, H-4') 2,22 (s, 6H,  $2\times\text{ArCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 161,7 ( $\text{CONH}$ ), 137,0, 131,7, 125,9, 125,3, 124,9, 112,9 (aromás), 98,4 (C-1'), 76,4, 75,9, 74,6, 69,9 (C-2' – C-5'), 61,1 (C-6'), 19,4, 14,0 ( $2\times\text{ArCH}_3$ ). ESI-MS ( $m/z$ , negatív mód): 324,33 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_7^-$  összegképletre számolt érték: 324,12).

**(1'R)-{1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-nafto[1,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on}**  
**(228)**



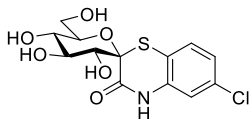
Az 5.7. általános eljárás alapján 95 mg (0,12 mmol) **216** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Hozam: 36 mg (87%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,18$   $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$ =4:1);  $[\alpha]_D = -47$  ( $c=0,22$ , DMF); Olvadáspont: 150-155 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, aromás), 7,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, aromás), 7,57 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, aromás), 7,52 (pseudo-t,  $J = 7,7, 7,4$  Hz, 1H, aromás), 7,41 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, aromás), 7,16 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, aromás), 4,20 (pseudo-t,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-3'), 3,60 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H, H-2'), 3,52-3,49 (m, 2H, H-5', H-6'a), 3,32 (dd,  $J = 12,1, 5,7$  Hz, 1H, H-6'b), 3,22 (pseudo-t,  $J = 9,3$  Hz, 1H, H-4').  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 161,2 (CONH), 134,3, 130,4, 128,2, 126,9, 125,3, 124,5, 122,8, 120,8, 120,7, 116,0 (aromás), 99,0 (C-1'), 77,9, 75,8, 74,3, 69,9 (C-2' – C-5'), 60,9 (C-6'). ESI-MS ( $m/z$ , negatív mód): 346,25 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_7$  összegképletre számolt érték: 346.10).

**(1'R)-4-Hidroxi-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-on}** **(229)**



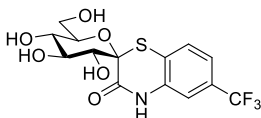
Az 5.7. általános eljárás alapján 214 mg (0,29 mmol) **217** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Hozam: 29 mg (32%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,44$   $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$ =2:1);  $[\alpha]_D = -128$  ( $c=0,21$ , DMSO);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,47 (széles, 1H, aromás), 7,09-7,03 (m, 3H, aromás), 4,50 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-3'), 3,75-3,55 (m, 4H, H-2', H-5', H-6'a, H-6'b), 3,47 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H, H-4').  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 158,3 (CONOH), 142,8, 128,9, 125,5, 123,9, 117,6, 114,9 (aromás), 101,7 (C-1'), 78,4, 77,5, 75,6, 71,1 (C-2' – C-5'), 62,6 (C-6'). ESI-MS ( $m/z$ , negatív mód): 312,17 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_8^-$  összegképletre számolt érték: 312.08).

**(1'R)-6-Klór-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4H)-on}**  
**(230)**



Az 5.7. általános eljárás alapján 130 mg (0,19 mmol) **222** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 3 óra. Hozam: 50 mg (85%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,19$   $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$ =4:1);  $[\alpha]_D = -56$  ( $c=0,24$ , MeOH). Olvadáspont: 230-232°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,32 (m, 1H, aromás), 7,02 (m, 2H, aromás), 4,12 (t,  $J=8,7$  Hz, 1H, H-3'), 3,42 (dd,  $J=12,00, <1\text{Hz}$ , 1H, H-6'a), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H) (H-2', H-4', H-5', H-6'b).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 161,1 (CONH), 137,2, 130,9, 129,0, 122,7, 116,9, 115,9 (aromás), 82,9 (C-1'), 79,1, 75,4, 74,7, 70,2 (C-2' – C-5'), 60,9 (C-6').

**(1'*R*)-6-(Trifluormetil)-{1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-1',2-benzo[*b*][1,4]tiazin-3(4*H*)-on} (231)**

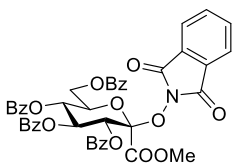


Az 5.7. általános eljárás alapján 270 mg (0,34 mmol) **223** felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 3 óra. Hozam: 85 mg (67%), fehér porszerű anyag.  $R_f = 0,24$   $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=4:1$ ;  $[\alpha]_D = -101$  ( $c=0,23$ , MeOH). Olvadáspont: 157-161°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,51 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, aromás), 7,30 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H, aromás), 7,25 (s, 1H, aromás), 4,14 (t,  $J=8,5$  Hz, 1H, H-3'), 3,40 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H, H-2'), 3,37 (pseudo-d,  $J=9,2$  Hz, 1H, H-4'), 3,32 (dd,  $J=12,1, 4,3$  Hz, 1H, H-6'a), 3,23-3,17 (m, 2H, H-5', H-6'b).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 162,7 (CONH), 136,3, 129,3 (aromás), 128,5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126,2, 123,5, 120,6, 113,5 (aromás), 83,2 (C-1'), 79,2, 75,4, 75,1, 70,4 (C-2' – C-5'), 61,2 (C-6').

**5.8. Általános eljárás metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozonáttal (204b) végzett Mitsunobu-glikozilezésre**

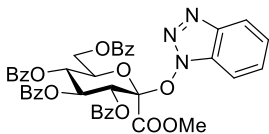
100 mg (0,153 mmol) **204b** hidroxizsért egy lángon kihevített gömblombikban 5 mL vízmentes THF-ben oldottam, hozzáadtam 120 mg (3 ekv.) trifenilfoszfint és 3 ekv. nukleofilt, és szobahőmérsékleten kevertettem, amíg az anyagok feloldódtak (~5-10 perc). Ezután 72  $\mu\text{L}$  dietil-azodikarboxilátot (3 ekv.) adtam hozzá, és 3-24 órán át szobahőmérsékleten kevertettem (VRK eluens: hexán:EtOAc=3:1 vagy toluol:EtOAc=10:1). A reakció lejátszódása után az oldatot bepároltam, és a terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után nyertem (toluol:EtOAc=10:0 $\rightarrow$ 10:1, lassú gradiens elúció).

***N*-[Metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranoziloxi)onát]-ftálimid (232)**



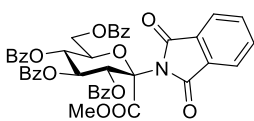
Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 76 mg *N*-hidroxiftálimid (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 6 óra. Hozam: 62 mg (51%), halvány sárga olaj.  $R_f = 0,52$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -23$  ( $c=1,02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03-7,89 (3 $\times$ d, 8H, aromás), 7,75-7,69 (m, 2H, aromás), 7,60 (t,  $J=7,4$  Hz, 1H, aromás), 7,51-7,25 (m, 12H, aromás), 6,64 (dd,  $J=10,8, 7,8$  Hz, 1H, H-5), 6,13 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H, H-3), 5,97 (dd,  $J=7,8, 4,2$  Hz, 1H, H-4), 4,89 (dt,  $J=10,7, 4,2$  Hz, 1H, H-6), 4,81 (dd,  $J=12,2, 3,9$  Hz, 1H, H-7a), 4,61 (dd,  $J=12,2, 4,6$  Hz, 1H, H-7b), 3,89 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,04, 165,36, 165,16, 164,71, 163,90 (4 $\times$ OCOPh, COOMe), 163,66 (2) (NCO), 134,80-124,00 (aromás), 102,68 (C-2), 72,99 (2), 71,91, 69,53 (C-3 – C-6), 63,42 (C-7), 53,66 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS ( $m/z$ , pozitív mód): 822,1795 ( $\text{C}_{44}\text{H}_{33}\text{NO}_{14}\text{Na}$  összegképletre számított érték: 822.1793).

### ***N*-[Metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glüko-hept-2-ulopiranozilo)onát]-benztriazol (233)**



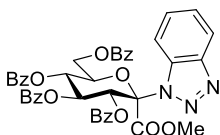
Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 63 mg *N*-hidroxibenztriazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 6 óra. (Ez a reakció nem érte el a kvantitatív konverziót, melegítés és újabb 1 hét reakcióidő után, illetve több reagens hozzáadása esetén sem. A termék és a **204b** hidroxizsztat hasonló  $R_f$  értéke miatt a teljes elválasztás sikertelen volt,  $^1\text{H-NMR}$  alapján a termékben ~20% **204b** található, ezért a hozamot 80% konverzióra vonatkoztattam.) Hozam: 40 mg (42%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,50$  (toluol:EtOAc=8:1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05-7,8 (3 $\times$ d+m, 10H, aromás), 7,65 (m, 1H, aromás), 7,59-7,28 (m, 14H, aromás), 7,13 (m, 2H, aromás), 6,31 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H, H-3), 6,14 (pszeudo-t,  $J=8,3, 8,3$  Hz, 1H, H-4), 5,89 (pszeudo-t,  $J=9,9, 8,5$  Hz, 1H, H-5), 4,96 (pszeudo-dt,  $J=9,9, 3,2, 3,2$  Hz, 1H, H-6), 4,64 (dd,  $J=12,5, 2,5$  Hz, 1H, H-7), 4,43 (dd,  $J=12,5, 4,0$  Hz, 1H, H-7'), 3,99 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165,80, 165,40, 164,91, 164,88, 164,08 (4 $\times$ OCOPh, COOMe), 143,04, 133,89-128,47, 124,76, 119,96, 110,29 (aromás), 105,02 (C-2), 73,73, 71,24, 69,95, 67,95 (C-3 – C-6), 62,34 (C-7), 53,91 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 794,1962 (C<sub>42</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Na összegképletre számított érték: 794,1957).

### ***N*-[Metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-ftálimid (234)**



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 68 mg ftálimid (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 6 óra. Hozam: 36 mg (30%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,34$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -17$  (c=1,06,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,09-7,69 (m, 13H, aromás), 7,56-7,23 (m, 14H, aromás), 6,88 (d,  $J=10,2$  Hz, 1H, H-3), 6,28 (pszeudo-t,  $J=10,0, 9,7$  Hz, 1H, H-4), 5,93 (pszeudo-t,  $J=9,7, 10,0$  Hz, 1H, H-5), 4,74 (ddd,  $J=10,1, 4,6, 2,8$  Hz, 1H, H-6), 4,61 (dd,  $J=12,3, 2,8$  Hz, 1H, H-7a), 4,49 (dd,  $J=12,4, 4,7$  Hz, 1H, H-7b), 3,98 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,44, 166,27, 165,59 (3), 165,24, 165,20 (4 $\times$ OCOPh, 2 $\times$ N-CO, COOMe), 134,68-128,34, 123,96 (aromás), 86,19 (C-2), 73,04, 71,38, 69,30, 69,11 (C-3 – C-6), 63,07 (C-7), 53,51 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 806,1846 (C<sub>44</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>13</sub>Na összegképletre számított érték: 806,1844).

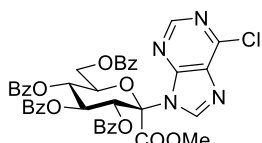
### ***N*-[Metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-benztriazol (235)**



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 55 mg benztriazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 24 óra. Hozam: 34 mg (32%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,35$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -19$  (c=1,01,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,06-7,71 (3 $\times$ d, 2 $\times$ m, 10H, aromás), 7,59-7,21 (m, 14H, aromás), 6,74 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H, H-3), 6,37 (pszeudo-t,  $J=8,3, 7,7$  Hz, 1H, H-4), 5,91 (dd,  $J=9,8, 7,7$  Hz, 1H, H-5), 4,98 (ddd,  $J=9,7, 4,5, 2,8$

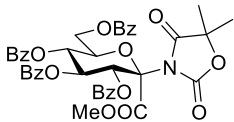
Hz, 1H, H-6), 4,86 (dd,  $J=12,7, 2,4$  Hz, 1H, H-7a), 4,58 (dd,  $J=12,4, 4,8$  Hz, 1H, H-7b), 3,87 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,07, 165,53, 165,28, 165,16, 164,22 (4×OCOPh, COOMe), 146,26, 133,76-128,44, 124,73, 120,36, 112,21 (aromás), 91,21 (C-2), 73,76, 71,02, 70,54, 68,77 (C-3 – C-6), 62,85 (C-7), 54,01 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 778,2005 (C<sub>42</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 778,2007).

### 6-Klór-9-[metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-purin (236)



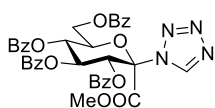
Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 71 mg 6-klórpurin (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 24 óra. Hozam: 38 mg (31%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,32$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -30$  (c=1,02, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,56 (s, 1H, purin-*H<sub>a</sub>*), 8,27 (s, 1H, purin-*H<sub>b</sub>*), 8,08-7,61 (4×d, 8H, aromás), 7,62-7,22 (m, 12H, aromás), 6,52 (pszeudo-t,  $J=8,4, 8,4$  Hz, H-4), 6,40 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H, H-3), 5,92 (t,  $J=9,2, 8,8$  Hz, 1H, H-5), 4,86-4,78 (m, 2H, H-6, H-7a), 4,60 (dd,  $J=12,3, 4,3$  Hz, 1H, H-7b), 3,86 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,11, 165,14 (2), 164,87, 164,57 (4×OCOPh, COOMe), 151,92, 151,50, 151,34, 142,25 (4×purin-C), 134,00-128,03 (aromás, purin-C), 88,36 (C-2), 73,96, 71,99, 70,93, 68,62 (C-3 – C-6), 62,33 (C-7), 54,08 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 813,1572 (C<sub>41</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 813,1570).

### 5,5-Dimetil-3-[metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-oxazolidin-2,4-dion (237)



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 59 mg 5,5-dimetiloxazolidin-2,4-dion (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 18 óra. Hozam: 39 mg (33%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,48$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -22$  (c=0,98, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,10-7,83 (3×d 8H, aromás), 7,57-7,23 (m, 14H, aromás), 6,54 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H, H-3), 6,36 (t,  $J=9,8$  Hz, 1H, H-4), 5,89 (t,  $J=9,5$  Hz, 1H, H-5), 4,64 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H, H-7a), 4,51 (d+m,  $J=9,3$  Hz, 2H, H-6, H-7b), 3,92 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 1,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 174,09, 166,14, 165,77, 165,43, 165,09, 164,04, 151,09 (4×OCOPh, COOMe, 2×N-CO), 133,80-128,28 (aromás), 86,78 (C-2), 82,98 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 73,13, 70,85, 69,40, 68,77 (C-3 – C-6), 62,55 (C-7), 53,65 (COOCH<sub>3</sub>), 23,36, 23,24 (2×CH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 788,1960 (C<sub>41</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>14</sub>Na összegképletre számított érték: 788,1650).

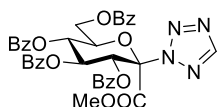
### 1-[Metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (238a)



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 32 mg tetrazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Hozam: 32 mg (30%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f = 0,25$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -27$  (c=0,99, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,99 (s, 1H, tetrazol-*CH*), 8,07, 8,05, 7,93, 7,91, 7,74, 7,72

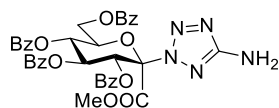
(3×d, 8H, aromás) 7,60-7,26 (m, 14H, aromás), 6,44 (pszeudo-t,  $J=8,6$ , 8,6 Hz, 1H, H-4), 6,30 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H, H-3), 5,87 (pszeudo-t,  $J=9,4$ , 8,4 Hz, 1H, H-5), 4,95 (ddd,  $J=9,8$ , 4,0, 2,5 Hz, 1H, H-6), 4,90 (dd,  $J=12,4$ , 4,2 Hz, 1H, H-7a), 4,55 (dd,  $J=12,4$  Hz, 4,0 Hz, 1H, H-7b), 3,91 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,18, 165,27, 165,03, 164,31, 164,28 (4×OCOPh, COOMe), 141,36 (tetrazol-C) 133,95-126,15 (aromás), 89,74 (C-2), 74,59, 71,65, 70,97, 68,07 (C-3 – C-6), 62,05 (C-7), 54,52 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 729,1803 (C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 729,1803).

## 2-[Metil (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (238b)



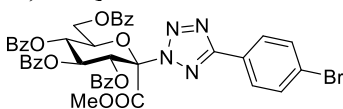
Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 32 mg tetrazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Hozam: 35 mg (33%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f = 0,53$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -29$  (c=1,00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,50 (tetrazol-CH), 8,03, 8,01, 7,90, 7,88, 7,87, 7,83, 7,81 (3×d, 8H, aromás), 7,54-7,28 (m, 14H, aromás), 6,86 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H, H-3), 6,19 (pszeudo-t,  $J=8,1$ , 8,1 Hz 1H, H-4), 5,91 (pszeudo-t,  $J=9,3$ , 8,2 Hz, 1H, H-5), 5,19 (ddd,  $J=9,3$ , 4,5, 2,9 Hz, 1H, H-6), 4,76 (dd,  $J=12,4$ , 2,8 Hz, 1H, H-7a), 4,57 (dd,  $J=12,5$ , 4,9 Hz, 1H, H-7b), 3,93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,08, 165,25, 165,00, 164,45, 163,80 (4×OCOPh, COOMe), 152,7 (tetrazol-CH) 133,89-128,25 (aromás), 91,57 (C-2), 74,18, 70,81, 70,12, 68,41 (C-3 – C-6), 62,93 (C-7), 54,28 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 729,1800 (C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 729,1803).

## 5-Amino-2-[metil (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (239)



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 39 mg 5-aminotetrazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. *Ebben a kísérletben a reagens oldhatósága miatt THF helyett 3 mL DMF-et alkalmaztam.* Reakcióidő: 8 óra. Hozam: 35 mg (32%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f = 0,21$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -25$  (c=1,02, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,04-7,83 (3×d, 8H, aromás), 7,57-7,16 (m, 12H, aromás), 6,79 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H, H-3), 6,04 (pszeudo-t,  $J=8,1$ , 7,2 Hz, 1H, H-4), 5,85 (dd,  $J=9,7$ , 7,1 Hz, 1H, H-5), 5,09 (ddd,  $J=9,6$ , 4,90, 3,00 Hz, 1H, H-6) 4,73 (dd,  $J=12,4$ , 2,90 Hz, 1H, H-7a), 4,55 (dd,  $J=12,40$ , 5,0 Hz, 1H, H-7b), 4,37 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,20, 165,87, 165,27, 165,07, 164,59, 163,86 (4×OCOPh, COOMe, tetrazol-C), 133,87-128,49 (aromás), 91,10 (C-2), 73,84, 70,88, 69,62, 68,58 (C-3 – C-6), 63,19 (C-7), 54,16 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 744,1911 (C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>Na összegképletre számított érték: 744,1912).

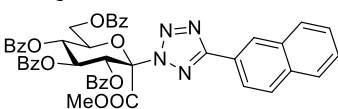
### 5-(4-Brómfenil)-2-[metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (240)



Az 5.8. általános eljárás alapján, 150 mg (0,230 mmol) **204b** és 155 mg 5-(4-brómfenil)tetrazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra.

Hozam: 72 mg (40%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f = 0,60$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -24$  ( $c=0,97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03-7,81 (m, 10H, aromás), 7,57-7,24 (m, 14H, aromás), 6,90 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H, H-3), 6,15 (pseudo-t,  $J=8,1$ , 7,5 Hz, 1H, H-4), 5,91 (dd,  $J=9,6$ , 7,2 Hz, 1H, H-5), 5,22 (ddd,  $J=9,7$ , 5,0, 3,0 Hz, 1H, H-6), 4,79 (dd,  $J=12,4$ , 2,8 Hz, 1H, H-7a), 4,59 (dd,  $J=12,5$ , 4,7 Hz, 1H, H-7b), 3,91 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,16, 165,24, 165,07, 164,60, 164,08, 163,89 (4 $\times$ OCOPh, COOMe, tetrazol-C), 133,99-125,24 (aromás), 91,71 (C-2), 74,12, 70,77, 70,00, 68,50 (C-3 – C-6), 63,07 (C-7), 54,32 ( $\text{COOCH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ , pozitív mód): 883,1219 és 885,1205 ( $\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_{11}\text{Na}$  összegképletre számított érték: 883,1221 és 885,1211).

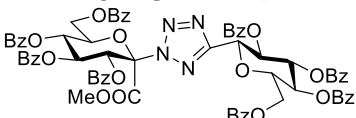
### 5-(2-Naftil)-2-[metil (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (241)



Az 5.8. általános eljárás alapján, 150 mg (0,230 mmol) **204b** és 135 mg 5-(2-naftil)tetrazol (3 ekv.) felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 5 óra.

Hozam: 75 mg (42%), színtelen, habszerű anyag.  $R_f = 0,58$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -30$  ( $c=1,08$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,58 (s, 1H, aromás), 8,11-7,86 (m, 12H, aromás), 7,59-7,24 (m, 15H, aromás), 7,03 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H, H-3), 6,26 (pseudo-t,  $J=8,0$ , 7,2 Hz, 1H, H-4), 6,01 (dd,  $J=9,6$ , 7,2 Hz, 1H, H-5), 5,31 (ddd,  $J=9,8$ , 5,2, 3,4 Hz, 1H, H-6), 4,87 (dd,  $J=12,5$ , 2,8 Hz, 1H, H-7a), 4,68 (dd,  $J=12,5$ , 4,7 Hz, 1H, H-7b), 3,97 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,15, 165,26, 165,04, 165,02, 164,70, 163,92 (4 $\times$ OCOPh, COOMe, tetrazol-C), 134,41-123,80, 91,67 (C-2), 74,09, 70,81, 70,10, 68,52 (C-3 – C-6), 63,07 (C-7), 54,27 ( $\text{COOCH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ , pozitív mód): 855,2271 ( $\text{C}_{47}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Na}$  összegképletre számított érték: 855,2273).

### 5-(2'',3'',4'',6''-Tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-2-[metil (3',4',5',7'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-tetrazol (242)

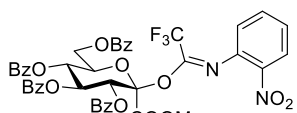


Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 100 mg (1 ekv.) 5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)tetrazol felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 4 óra. Hozam: 70 mg

(36%), színtelen olaj.  $R_f = 0,37$  (toluol:EtOAc=8:1);  $[\alpha]_D = -62$  ( $c=1,10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,00-7,66 (3 $\times$ d + m, 18H, aromás) 7,54-7,17 (m, 24H, aromás) 6,77 (d,  $J=8,02$  Hz, 1H, H-3'), 6,08-5,92 (m, 3H, H-4', H-2'', H-3''), 5,81-5,75 (m, 2H, H-5', H-4'') 5,18 (m, 1H, H-6'), 5,13 (d,  $J=9,87$  Hz, 1H, H-1''), 4,66-4,45 (m, 4H, H-7a', H-7b', H-6a'', H-6b''), 4,26 (m, 1H, H-5''), 3,61 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166,30, 166,15, 165,96, 165,28, 165,18, 164,99, 164,48, 164,39, 163,54 (8 $\times$ OCOPh, COOMe), 162,32 (tetrazol-C), 133,81-128,38 (aromás), 91,80 (C-2''), 77,16 (C-1''), 74,44, 74,05, 72,47, 71,14,

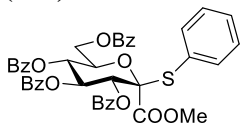
70,65, 69,65, 69,60, 68,47 (C-3' – C-6', C-2'' – C-5''), 63,48, 63,21 (C-7', C-6''), 54,01 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 1307,3381 (C<sub>71</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>Na összegképletre számított érték: 1307,3380).

**O-[Metil (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát]-N-(2-nitrofenil)-trifluoracetimidát (245β)**



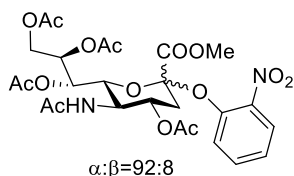
Az 5.8. általános eljárás alapján, 150 mg (0,23 mmol) **204b** és 168 mg (3 ekv.) 2-nitrotrifluoracetanilid felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 3 óra. Hozam: 105 mg (52%), sárga, habszerű anyag. R<sub>f</sub> = 0,50 (toluol:EtOAc=8:1); [α]<sub>D</sub> = -48 (c=1,05, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,06-7,89 (m, 9H, aromás), 7,61 (t, J=7,46 Hz, 1H, aromás), 7,54-7,26 (m, 13H, aromás), 7,14 (t, J=7,2 Hz, 1H, aromás), 6,66 (d, J=9,1 Hz, 1H, aromás), 6,07 (dd, J=9,4, 6,8 Hz, 1H, H-5), 6,02 (d, J=5,0 Hz, 1H, H-3), 5,90 (dd, J=6,7, 5,0 Hz, 1H, H-4), 5,18 (pseudo-dt, J=9,4, 3,8, 3,8 Hz, 1H, H-6), 4,93 (dd, J=12,3, 3,3 Hz, 1H, H-7a), 4,57 (dd, J=12,3, 4,3 Hz, 1H, H-7b), 3,78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166,15, 165,23, 165,19, 164,99, 163,91 (4×OCOPh, COOMe), 141,80 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=38,0 Hz, -C=N), 134,10-121,84 (aromás), 115,59 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=287,2 Hz, CF<sub>3</sub>), 98,75 (C-2), 73,33, 71,80, 71,30, 68,06 (C-3 – C-6), 62,73 (C-7), 53,64 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 893,1777 (C<sub>44</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>Na összegképletre számított érték: 893,1776).

**Metil (fenil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-tio-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onát (246)**



Az 5.8. általános eljárás alapján, 100 mg (0,153 mmol) **204b** és 47 μL (3 ekv.) benzoltiol felhasználásával előállítva. Reakcióidő: 6 óra. Hozam: 45 mg (39%), halvány sárga olaj. R<sub>f</sub> = 0,56 (toluol:EtOAc=8:1); [α]<sub>D</sub> = +14 (c=1,04, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,00 (t, J=7,6 Hz, 4H, aromás), 7,89 (d, J=7,4 Hz, 2H, aromás), 7,79 (d, J=7,3 Hz, 2H, aromás), 7,61-7,16 (m, 17H, aromás), 6,03 (pseudo-t, J=9,6, 9,5 Hz, 1H, H-4), 5,70 (d, J=9,6 Hz, 1H, H-3), 5,55 (pseudo-t, J=10,0, 9,4 Hz, 1H, H-5), 4,81 (ddd, J=10,0, 4,4, 2,5 Hz, 1H, H-6), 4,71 (dd, J=12,3, 2,4 Hz, 1H, H-7a), 4,43 (dd, J=12,3, 4,4 Hz, 1H, H-7b), 3,82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 167,42, 166,22, 165,63, 165,14, 164,84 (4×OCOPh, COOMe), 137,31-127,79 (aromás), 89,37 (C-2), 73,91, 71,91, 70,98, 68,90 (C-3 – C-6), 63,07 (C-7), 53,28 (COOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 769,1714 (C<sub>42</sub>H<sub>34</sub>O<sub>11</sub>SNa összegképletre számított érték: 769,1714).

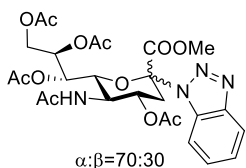
**Metil [2-(2-nitrofenil)-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-2-nonulopiranozil]onát (247)**



Készült az 5.8. általános eljárás módosított változata alapján az alábbi módon: 200 mg (0,407 mmol) neuraminsav-metilészter származékot (**128**) és 170 mg (3 ekv.) 2-nitrofenolt 5 mL vízmentes acetonitrilben oldottam, majd folyékony nitrogénnel hűtött acetonos fürdőbe állítva -30°C-ra hűtöttem. Kevertetés mellett

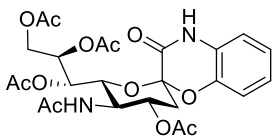
hozzáadtam 320 mg (3 ekv) trifenilfoszfint, majd apró részletekben 190  $\mu$ L (3 ekv.) DEAD-ot csepegtettem az oldathoz. Reakcióidő: 8 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=2,5:1 $\rightarrow$ 2:1). Hozam: 143 mg (76%), halványsárga olaj.  $R_f = 0,22$  (hexán:aceton=2:1);  $[\alpha]_D = -3,2$  ( $c=0,97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **247a**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,82 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H, aromás), 7,43 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H, aromás), 7,13 (dd,  $J=7,7, 4,5$  Hz, 2H, aromás), 5,58 (d,  $J=10,2$  Hz, 1H, NH), 5,49 (dt,  $J=11,0, 4,9$  Hz, 1H, H-4), 5,38 (m, 1H, H-7), 4,94 (széles, 1H, H-8), 4,65 (dd,  $J=12,5, 2,1$  Hz, 1H, H-9a), 4,32 (q,  $J=10,5$  Hz, 1H, H-5), 4,12 (m, 2H, H-6, H-9b), 3,77 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,70 (dd,  $J=12,9, 4,8$  Hz, 1H, H-3a), 2,17 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,13 (m, 1H, H-3b), 2,06, 2,04, 1,90 (3 $\times$ s, 3 $\times$ 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,75 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,75, 170,61, 170,57, 170,27, 169,96 (4 $\times$  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ), 166,66 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 146,71, 140,59, 134,23, 125,94, 122,74, 117,06 (aromás), 100,03 (C-2), 73,29, 71,09, 68,24, 67,91 (C-4, C-6 – C-8), 61,94 (C-9), 53,64 ( $\text{COOCH}_3$ ), 48,93 (C-5), 38,09 (C-3), 23,26 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 20,95, 20,91 (2), 20,82 (4 $\times$  $\text{OCOCH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ , pozitív mód): 635,1695 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{Na}$  összegképletre számított érték: 635,1700).

#### 1-[Metil (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-2-nonulopiranozil)onát]-benztriazol (248)



Készült az 5.8. általános eljárás módosított változata alapján az alábbi módon: 200 mg (0,407 mmol) neuraminsav-metilészter származékot (**128**) és 145 mg (3 ekv.) benztriazolt 5 mL vízmentes acetonitrilben oldottam, majd folyékony nitrogénnel hűtött acetonos fürdőbe állítva  $-30^\circ\text{C}$ -ra hűtöttem. Kevertetés mellett hozzáadtam 320 mg (3 ekv) trifenilfoszfint, majd apró részletekben 190  $\mu$ L (3 ekv.) DEAD-ot csepegtettem az oldathoz. Reakcióidő: 8 óra. Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=2,5:1 $\rightarrow$ 2:1). Hozam: 151 mg (68%), színtelen olaj.  $R_f = 0,17$  (hexán:aceton=2:1);  $[\alpha]_D = -7,1$  ( $c=1,02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). **248a**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,00 (dt,  $J=8,37, 0,99$  Hz, 1H, aromás), 7,53 (ddd,  $J=8,1, 7,1, 1,1$  Hz, 1H, aromás), 7,50 (m, 1H, aromás), 7,39 (ddd,  $J=8,1, 6,7, 1,3$  Hz, 1H, aromás), 5,81 (dt,  $J=10,9, 5,2$  Hz, 1H, H-4), 5,55 (d,  $J=10,4$  Hz, 1H, NH), 5,34 (dd,  $J=4,8, 2,3$  Hz, 1H, H-7), 4,94 (m, 1H, H-8), 4,73 (dd,  $J=12,6, 2,3$  Hz, 1H, H-9a), 4,43 (q,  $J=10,5$  Hz, 1H, H-5), 4,19 (dd  $J=12,6, 6,4$  Hz, 1H, H-9b), 3,75 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,49 (dd,  $J=10,7, 2,3$  Hz, 1H, H-6), 2,47 (dd,  $J=13,7, 11,2$  Hz, 1H, H-3), 2,19 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,09 – 2,07 (2 $\times$ s+1 széles, 7H, 2 $\times$  $\text{OCOCH}_3$  + H-3b), 1,84 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,57 (s, 3H,  $\text{NHCOCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170,79, 170,64 (2), 170,22, 170,01 (4 $\times$  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ), 166,04 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 146,56, 133,47, 129,11, 125,16, 120,44, 111,11 (aromás), 89,22 (C-2), 73,51, 71,60, 69,44, 67,91 (C-4, C-6 – C-8), 62,09 (C-9), 54,01 ( $\text{COOCH}_3$ ), 49,04 (C-5), 35,70 (C-3), 23,28 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 21,03, 20,95, 20,94, 20,62 (4 $\times$  $\text{OCOCH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ , pozitív mód): 615,1909 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}$  összegképletre számított érték: 615,1914).

**(1'S)-4-Acetamido-3',6',7',8'-tetra-O-acetil-2',4'-didezoxi-spiro-{1',5'-anhidro-D-glicero-D-galakto-oktitol-1',2'-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on} (250)**



Az 5.6.1. általános eljárással analóg módon, 120 mg (0,196 mmol) **247** O-glikozid felhasználásával, 12 mg csontszeszes palládium jelenlétében előállítva. Reakcióidő: 2 óra. (A kiindulási anyagban 8%-ban jelen lévő  $\beta$ -anomerből keletkező gyűrűzárt termék az oszlopkromatográfia során

elvált a major anomertől, ezt nem izoláltam.) Oszlopkromatográfiás eluens: hexán:aceton=2,5:1→2:1. Hozam: 73 mg (68%), fehér, habszerű anyag.  $R_f = 0,19$  (hexán:aceton=2:1);  $[\alpha]_D = -11$  (c=1,08, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,19 (s, 1H, gyűrűs NH), 7,08-6,98 (m, 3H, aromás), 6,93 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H, aromás), 5,89 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H, N-acetil NH), 5,55 (dt,  $J=11,5, 5,2$  Hz, 1H, H-3'), 5,31 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H, H-6'), 4,38 (ddd,  $J=6,8, 4,0, 2,5$  Hz, 1H, H-7'), 4,26-4,16 (m, 2H, H-4, H-8'a), 4,06 (dd,  $J=12,3, 2,2$  Hz, 1H, H-8'b), 3,8 (dd,  $J=12,3, 7,4$  Hz, 1H, H-5'), 2,76 (t,  $J=12,4$  Hz, 1H, H-2'a), 2,42 (dd,  $J=13,6, 5,1$  Hz, 1H, H-2'b), 2,10, 2,07, 1,95, 1,92, 1,89 (5×s, 5×3H, 4×OCOCH<sub>3</sub>+NHCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 179,39 (gyűrűs CONH), 170,50, 170,46, 170,41, 170,22 (4×OCOCH<sub>3</sub>), 161,07 (NHCOCH<sub>3</sub>), 139,75, 126,56, 124,47, 123,83, 117,25, 116,21 (aromás), 97,32 (C-1'), 72,05, 71,83, 69,10, 67,81 (C-3', C-5' – C-7'), 62,04 (C-8'), 49,44 (C-4'), 33,61 (C-2'), 23,27 (NHCOCH<sub>3</sub>), 21,11, 21,06, 20,91, 20,77 (4×OCOCH<sub>3</sub>). HRMS (m/z, pozitív mód): 573,1691 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Na összegképletre számított érték: 573,1696).

## 6. Összefoglalás

A morfolingyűrűt tartalmazó vegyületek jelentősége a gyógyszerkémiaiában elvitathatatlan, hiszen számos bioaktív vegyületben megtalálható ez az egység. Spirogyűrűrendszert tartalmazó képviselőből azonban már jóval kevesebbet találunk, míg szénhidrátok anomer centrumán kialakított spiro-morfolin származékból alig néhány létezik. Céloom olyan szintézisek kidolgozása volt, melyek új típusú glikozilidén-spiro-morfolin származékokhoz vezetnek.

Munkám során *C*-(per-*O*-acil-1-bróm-1-dezoxi-*D*-glikozil)formamid típusú kiindulási anyagok (**150-151**, **164**) segítségével valósítottam meg klóretanol, allil- és propargil-alkohol glikozilezését. Az így kapott intermediereket különböző körülmények között kíséreltem meg intramolekuláris gyűrűzárási reakcióba vinni, melynek során összesen 6 új morfolin-3-on (**154-155**), 5-hidroximorfolin-3-on (**162-163**, **166**) és 5-jódmethylmorfolin-3-on (**177**) aglikon egységet tartalmazó szénhidrát spirociklushoz jutottam.

A hidroxil- és jódmethyl csoporttal szubsztituált származékok továbbalakítását is megvalósítottam, melynek célja a gyűrűzárási reakcióban keletkező sztereogén centrum megszüntetése. A hidroxil-csoport karbonilcsoporttá történő oxidációját, valamint vízeliminációját, illetve a jódmethyl-csoport HI-eliminációját vittem véghez, így morfolin-3,5-dion (**179-181**) és (*2H*)-1,4-oxazin-3(*4H*)-on (**184-186**) típusú spirociklusokat kaptam.

Fontos eredménye a kutatómunkának a 2-alliloxi-amidok ozonolízisével történő gyűrűzárási reakció felfedezése, hiszen ez a módszer ez idáig irodalomban nem ismert eljárás morfolin egység kialakítására. Ezért ezt a reakciót a **168** 2-alliloxi-2-fenilacetamiddal is megvalósítottam, mellyel sikeresen demonstráltam a szintézis általánosíthatóságát.

Megkíséreltem előállítani a **160** *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-alliloxi- $\alpha$ -*D*-glükopiranozil)formamid ellentétes anomerkonfigurációjú párját is, melyet a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formamid (**158**) *O*-alkilezésével kívántam megvalósítani, ám ezek a reakciók nem jártak sikerrel.

Kutatómunkám során metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formiát (**204a**) segítségével fenol- és benzoltiol-származékok

glikozilezését is véghez vittem, melynek eredményeképp 3 új *O*-aril-glikozidot (**209-211**) és 2 új *S*-aril-glikozidot (**220-221**) kaptam. Ezek közül két esetben (4,6-dimetil-2-nitrofenol, 2-nitronaftalin-1-ol) a hagyományos glikozilezési reakciók nem jártak sikerrel, azonban metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiátból (**204b**) kiindulva, Mitsunobu-körülmények között előállíthatóak voltak a kívánt *O*-glikozidok (**210** és **211**), így a csoportunkban eddig nem alkalmazott glikozilezési eljárást sikerült kidolgozni. A kapott termékeket redukív gyűrűzárásnak alávetve 4 új glikozilidén-spiro-benzoxazin (**214-217**) és 2 új glikozilidén-spiro-benzotiazin (**222-223**) típusú spirovegyületet állítottam elő.

További célul tűztem ki **204b** hidroxil-csoportjának Mitsunobu-reakcióval történő cseréjét olyan nukleofilek jelenlétében, melyeket tercier hidroxil-csoportot tartalmazó szénhidrátokkal ez idáig nem kíséreltek meg reakcióba vinni az irodalomban. E kísérletsorozatban összesen 47 reakciópartner jelenlétében végeztem el a reakciót, melyből 13 esetben keletkezett a várt termék. Megkíséreltem továbbá metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-2-nonulopiranozonát (**128**) hasonló körülmények közötti átalakítását is, ám e szubsztrát esetén csupán 3 nukleofil partner bizonyult eredményesnek. A kísérletsorozat fontos konklúziója, hogy a reakció sikerét a szubsztrát anyagi minősége mellett a nukleofil partner szterikus viszonyai és pK<sub>a</sub> értéke is jelentősen befolyásolja, ez utóbbi 4-8 között optimális.

Munkám során összesen 12 új típusú glikozilidén-spiro-morfolin, 4 spiro-benzoxazin és 2 spiro-benzotiazin szintézisét valósítottam meg, melyeken egy vegyület kivételével (**181**) az észter típusú védőcsoportok eltávolítását is sikeresen megalósítottam. Az így előállított glüko-konfigurációjú végtermékeket glikogén-foszforiláz gátlási vizsgálatokra, míg a galakto-konfigurációjú vegyületeket galektinekhez való kötődési vizsgálatokra küldtünk el, azonban sajnálatos módon egy esetben sem tapasztaltunk kedvező bioaktivitást. A ribo-konfigurációjú spiro-morfolinok biológiai vizsgálatait e dolgozat elkészültekor még folyamatban vannak.

## 7. Summary

The importance of molecules containing a morpholine ring is incontrovertible in pharmaceutical chemistry, as it appears in countless bioactive compounds. However, there are significantly less examples in the literature for molecules with a spiro-morpholine moiety, and even fewer than that are the spiro-compounds involving the anomeric position of a carbohydrate. The aim of this work was to design synthetic pathways leading to new glycosylidene-spiro-morpholine derivatives.

Glycosylations of 2-chloroethanol, allyl and propargyl alcohol were executed using different *C*-(per-*O*-acyl-1-bromo-1-deoxy-*D*-glycosyl)formamides (**150-151**, **164**). The resulting *O*-glycosides were subjected to several ring closure reactions, which gave a total of 6 new spiro-carbohydrates with morpholine-3-one (**154-155**), 5-hydroxymorpholine-3-one (**162-163**, **166**) and 5-iodomethylmorpholine-3-one (**177**) aglycon ring.

Further transformations of the compounds containing the hydroxyl- and the iodomethyl group were also carried out, aiming for the elimination of the stereogenic centre formed in the ring closure reaction. The hydroxyl group can be oxidized to carbonyl group, or the elimination of a water molecule can be performed, while the iodomethyl group can undergo HI-elimination. These reactions resulted in new spiro-morpholine-3,5-diones (**179-181**) and spiro-(2*H*)-1,4-oxazine-3(4*H*)-ones (**184-186**).

An important result of this research was the discovery that ozonolysis of 2-allyloxyamides results in the formation of the above mentioned hydroxymorpholinone moiety. This kind of ring closure is so far unprecedented in the literature, therefore a generalization of this method was demonstrated using 2-allyloxy-2-phenylacetamide (**168**) as an exemplary compound.

I have also attempted to synthesize the opposite anomeric pair of *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-allyloxy- $\alpha$ -*D*-glucopyranosyl)formamide (**160**), which I intended to perform via the *O*-alkylation of *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-hydroxy- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)formamide (**158**), however, these attempts have proven unsuccessful, assumably because of the steric hindrance of the hydroxyl group in **158**.

Glycosylations of various phenol- and benzenethiol derivatives were carried out using methyl C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-bromo-1-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formate (**204a**), resulting in 3 new *O*-aryl-glycosides (**209-211**) and 2 *S*-aryl-glycosides (**220-221**). In two experiments, namely the ones involving 4,6-dimethyl-2-nitrophenol and 2-nitronaphthalene-1-ol, the regular glycosylation conditions did not yield the desired products. However, Mitsunobu-substitution of methyl C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-hydroxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formate (**204b**) was successful in the presence of these two reagents, resulting in a new method of glycosylation previously unknown to our group. Reductive ring closure reactions of the *O*- and *S*-aryl-glycosides resulted in four new glycosylidene-spiro-benzoxazines (**214-217**) and two new glycosylidene-spiro-benzothiazines (**222-223**).

A further goal of this work was to extend the Mitsunobu protocol to nucleophiles which have not yet been examined under these conditions in the literature in the presence of a carbohydrate with a tertiary hydroxyl group. In this series of experiments, 47 nucleophilic reagents were subjected to **204b**, 13 of which proved successful. Also, methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonate (**128**) was examined for Mitsunobu-substitutions, in which case only 3 reactions yielded the expected products. The conclusion of these experiments were that this reaction greatly depends on the structure of the substrate, but the steric hindrance and  $pK_a$  of the nucleophile are also important, the latter being optimal between 4-8.

As a result of the above work, 12 new glycosylidene-spiro-morpholines, 4 glycosylidene-spiro-benzoxazines and 2 glycosylidene-spiro-benzothiazines were synthesized. These were then subjected to removal of the ester protecting groups, which, with one exception (**181**), resulted in the desired unprotected spiro-heterocycles. Products containing a gluco-configured carbohydrate moiety were examined for glycogen-phosphorylase inhibition, while compounds with a galactose unit were studied for binding to different galectins. Unfortunately, all of the tested compounds have proven to have very little bioactivity. Investigations of the ribosylidene-spiro-morpholines are currently in progress at the time of submitting this thesis.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Ernst, B.; Magnani, J. L., From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8* (8), 661-677.
2. Astronomo, R. D.; Burton, D. R., Carbohydrate vaccines: developing sweet solutions to sticky situations? *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9* (4), 308-324.
3. Somsák, L., Carbohydrate-Spiro-Heterocycles. Topics in Heterocyclic Chemistry. *Springer* **2019**, 57.
4. Wright, D. E., The orthosomycins, a new family of antibiotics. *Tetrahedron* **1979**, *35* (10), 1207-37.
5. Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Kinoshita, T.; Okazaki, T.; Kawakubo, K.; Shindo, M.; Honma, T.; Tohjigamori, M.; Haneishi, T., Hydantocidin: a new compound with herbicidal activity from *Streptomyces hygroscopicus*. *J. Antibiot.* **1991**, *44* (3), 293-300.
6. Rihs, G.; Traxler, P., X-ray structural analysis of a novel spirocyclic diglycoside, a degradation product of the antibiotics papulacandin A, B and C. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64* (5), 1533-9.
7. Traxler, P.; Gruner, J.; Auden, J. A., Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity, I. Fermentation, isolation, chemical and biological characterization of papulacandins A, B, C, D and E. *J. Antibiot (Tokyo)* **1977**, *30* (4), 289-96.
8. Chorley, D. F.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A., Synthesis of the Spiroketal Core of the Pinnatifinoside Family of Natural Products. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (2), 314-319.
9. Poole, R. M.; Prossler, J. E., Tofogliflozin: First Global Approval. *Drugs* **2014**, *74* (8), 939-944.
10. Ósz, E.; Sós, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Dinya, Z., A straightforward route to hydantocidin analogs with pyranose ring structure. *Tetrahedron* **1997**, *53* (16), 5813-5824.
11. Szabó, K. E.; Kyriakis, E.; Psarra, A.-M. G.; Karra, A. G.; Sipos, A.; Docsa, T.; Stravodimos, G. A.; Katsidou, E.; Skamnaki, V. T.; Liggri, P. G. V.; Zographos, S. E.; Mandi, A.; Kiraly, S. B.; Kurtan, T.; Leonidas, D. D.; Somsak, L., Glucopyranosylidene-spiroimidazolinones, a New Ring System: Synthesis and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors by Enzyme Kinetics and X-ray Crystallography. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (13), 6116-6136.
12. Elek, R.; Kiss, L.; Praly, J.-P.; Somsák, L.,  $\beta$ -D-Galactopyranosyl-thiohydroximates and D-galactopyranosylidene-spiro-oxathiazoles: synthesis and enzymatic evaluation against *E. coli* D-galactosidase. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340* (7), 1397-1402.
13. Somsák, L.; Kovács, L.; Gyollai, V.; Ósz, E., Novel glycosylidene-spiro-heterocycles from unprecedented solvent incorporation in Koenigs-Knorr-like reactions of C-(1-bromo-1-deoxy- $\beta$ -D-glycopyranosyl)formamides. *Chem. Commun. (Cambridge)* **1999**, (7), 591-592.
14. Czifrák, K.; Gyollai, V.; Kövér, K. E.; Somsák, L., Ritter-type reaction of C-(1-bromo-1-deoxy-D-glycopyranosyl)formamides and its application for the synthesis of oligopeptides incorporating anomeric  $\alpha$ -amino acids. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (14), 2104-2112.
15. Somsák, L.; Bokor, E.; Czibere, B.; Czifrák, K.; Koppány, C.; Kulcsár, L.; Kun, S.; Szilágyi, E.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P., Synthesis of C-xylopyranosyl- and xylopyranosylidene-spiro-heterocycles as potential inhibitors of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2014**, *399*, 38-48.
16. Czifrák, K.; Páhi, A.; Deák, S.; Kiss-Szikszai, A.; Kövér, K. E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Alexacou, K.-M.; Papakonstantinou, M.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Chrysin, E. D.; Somsák, L., Glucopyranosylidene-spiro-iminothiazolidinone, a new bicyclic ring system: Synthesis, derivatization, and evaluation for inhibition of glycogen phosphorylase by enzyme kinetic and crystallographic methods. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (15), 4028-4041.

17. Szabó, K. E.; Kun, S.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Somsák, L., Glucopyranosylidene-spiro-thiazolinones: synthetic studies and determination of absolute configuration by TDDFT-ECD calculations. *Molecules* **2017**, *22* (10), 1760/1-1760/15.
18. Brown, A. R., Morpholine: its properties and uses. *Manuf. Chem. Aerosol News* **1966**, *37* (12), 50-2.
19. Molodtsova, V. I.; Sizov, S. Y.; Slavinskaya, V. A.; Dziluma, E.; Korchagova, E. K., Synthesis and properties of morpholine and its derivatives. *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.* **1983**, (1), 3-13.
20. Kourounakis, A. P.; Xanthopoulos, D.; Tzara, A., Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40* (2), 709-752.
21. Djigoue, G. B.; Kenmogne, L. C.; Roy, J.; Maltais, R.; Poirier, D., Design, chemical synthesis and biological evaluation of 3-spiromorpholinone/3-spirocarbamate androsterone derivatives as inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (17), 5433-5451.
22. Breschi, M. C.; Calderone, V.; Digiaco, M.; Manganaro, M.; Martelli, A.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Testai, L.; Tonelli, F.; Balsamo, A., Spirocyclic Benzopyran-Based Derivatives as New Anti-ischemic Activators of Mitochondrial ATP-Sensitive Potassium Channel. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (21), 6945-6954.
23. Garcia, M.; Virgili, M.; Alonso, M.; Alegret, C.; Fernandez, B.; Port, A.; Pascual, R.; Monroy, X.; Vidal-Torres, A.; Serafini, M.-T.; Vela, J. M.; Almansa, C., 4-Aryl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecane derivatives as dual  $\mu$ -opioid receptor agonists and  $\sigma_1$  receptor antagonists for the treatment of pain. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (5), 2434-2454.
24. Sun, A. W.; Bulterys, P. L.; Bartberger, M. D.; Jorth, P. A.; O'Boyle, B. M.; Virgil, S. C.; Miller, J. F.; Stoltz, B. M., Incorporation of a chiral gem-disubstituted nitrogen heterocycle yields an oxazolidinone antibiotic with reduced mitochondrial toxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29* (18), 2686-2689.
25. Seward, E. M.; Carlson, E.; Harrison, T.; Haworth, K. E.; Herbert, R.; Kelleher, F. J.; Kurtz, M. M.; Moseley, J.; Owen, S. N.; Owens, A. P.; Sadowski, S. J.; Swain, C. J.; Williams, B. J., Spirocyclic NK<sub>1</sub> antagonists I: [4.5] and [5.5]-Spiroketal. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (18), 2515-2518.
26. Harrison, T.; Owen, S. N.; Seward, E. M.; Swain, C. J. Preparation of spiroketals as tachykinin antagonists. Patent Number: WO9620197A1, 1996.
27. Storck, P.-H.; Schoentjes, B.; Pietre, A. M. P.; Ermert, P.; Poncelet, V. S.; Csóka, I. C. F. Inhibitors of the interaction between MDM-2 and p53. US8288377B2, 2012.
28. Cociorva, O. M.; Li, B.; Nomanbhoy, T.; Li, Q.; Nakamura, A.; Nakamura, K.; Nomura, M.; Okada, K.; Seto, S.; Yumoto, K.; Liyanage, M.; Zhang, M. C.; Aban, A.; Leen, B.; Szardenings, A. K.; Rosenblum, J. S.; Kozarich, J. W.; Kohno, Y.; Shreder, K. R., Synthesis and structure-activity relationship of 4-quinolone-3-carboxylic acid based inhibitors of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (19), 5948-5951.
29. LARGERON, M.; MESPLES, B.; GRESSENS, P.; CECHELLI, R.; SPEDDING, M.; LE RIDANT, A.; FLEURY, M. B., The neuroprotective activity of 8-alkylamino-1,4-benzoxazine antioxidants. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *424* (3), 189-194.
30. Toshihiko S., Novel Fused Pyrrole Derivative, Patent Number: 20100190768 A1. **2010**.
31. Senwar, K. R.; Sharma, P.; Reddy, T. S.; Jeengar, M. K.; Nayak, V. L.; Naidu, V. G. M.; Kamal, A.; Shankaraiah, N., Spirooxindole-derived morpholine-fused-1,2,3-triazoles: Design, synthesis, cytotoxicity and apoptosis inducing studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 413-424.

32. Faisal, M.; Shahzad, D.; Larik, F. A.; Dar, P., Synthetic approaches to access acortatarins, shensongines and pollenopyrroside; potent antioxidative spiro-alkaloids with a naturally rare morpholine moiety. *Fitoterapia* **2018**, *129*, 366-382.
33. Wood, J. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A., 2-Formylpyrrole natural products: origin, structural diversity, bioactivity and synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36* (2), 289-306.
34. Tong, X.-G.; Zhou, L.-L.; Wang, Y.-H.; Xia, C.; Wang, Y.; Liang, M.; Hou, F.-F.; Cheng, Y.-X., Acortatarins A and B, Two Novel Antioxidative Spiroalkaloids with a Naturally Unusual Morpholine Motif from *Acorus tatarinowii*. *Org. Lett.* **2010**, *12* (8), 1844-1847.
35. Liao, W.-P.; Chen, L.; Yi, Y.-H.; Sun, W.-W.; Gao, M.-M.; Su, T.; Yang, S.-Q., Study of antiepileptic effect of extracts from *Acorus tatarinowii* Schott. *Epilepsia* **2005**, *46 Suppl 1*, 21-4.
36. Guo, J.-L.; Feng, Z.-M.; Yang, Y.-J.; Zhang, Z.-W.; Zhang, P.-C., Pollenopyrroside A and B, novel pyrrole keto-hexoside derivatives from bee-collected *Brassica campestris* pollen. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58* (7), 983-985.
37. Yang, T.; Wang, C.-h.; Chou, G.-x.; Wu, T.; Cheng, X.-m.; Wang, Z.-t., New alkaloids from *Capparis spinosa*: Structure and X-ray crystallographic analysis. *Food Chem.* **2010**, *123* (3), 705-710.
38. Jiang, D.; Peterson, D. G., Identification of bitter compounds in whole wheat bread. *Food Chem* **2013**, *141* (2), 1345-53.
39. Ding, B.; Dai, Y.; Hou, Y.-L.; Yao, X.-S., Spiroalkaloids from *Shensong Yangxin* capsule. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17* (5), 559-566.
40. Li, M.; Xiong, J.; Huang, Y.; Wang, L.-J.; Tang, Y.; Yang, G.-X.; Liu, X.-H.; Wei, B.-G.; Fan, H.; Zhao, Y.; Zhai, W.-Z.; Hu, J.-F., Xylapyrrosides A and B, two rare sugar-morpholine spiroketal pyrrole-derived alkaloids from *Xylaria nigripes*: isolation, complete structure elucidation, and total syntheses. *Tetrahedron* **2015**, *71* (33), 5285-5295.
41. Wood, J. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A., Synthesis of the 2-formylpyrrole spiroketal pollenopyrroside A and structural elucidation of xylapyrroside A, shensongine A and capparisine B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (32), 7659-7664.
42. Gu, C.-h.; Wu, Y.-l.; Tian, S.-y.; Gao, X.; Qi, X.; Jia, Z.; Yang, L.; Li, Y.; Xu, G., Effect of *shensong yangxin* capsule on ventricular premature beat and cardiovascular autonomic nervous function in patients with coronary heart disease. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, **2005**, *25* (9), 783-6.
43. Li, N.; Ma, K.-J.; Wu, X.-F.; Sun, Q.; Zhang, Y.-H.; Pu, J.-L., Effects of Chinese herbs on multiple ion channels in isolated ventricular myocytes. *Chin Med J (Engl)* **2007**, *120* (12), 1068-74.
44. Sun, L.-P.; Li, N.; Wu, Y.-L.; Pu, J.-L., Effects of *Shensong Yangxin* capsule on pacemaker channels encoded by human HCN4 gene. *Chin Med J (Engl)* **2010**, *123* (21), 3148-50.
45. Divate, R. D.; Wang, P. M.; Wang, C. C.; Chou, S. T.; Chang, C. T.; Chung, Y. C., Protective effect of medicinal fungus *Xylaria nigripes* mycelia extracts against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2017**, *30* (1), 105-112.
46. Tan, D. S.; Verano, A. Spiroketal antioxidants and uses thereof for treatment of diseases associated with oxidative stress. Patent Number: WO2018175844A1, 2018.
47. Cobb, A. J. A.; Dellisola, A.; Abdulsattar, B. O.; McLachlan, M. M. W.; Neuman, B. W.; Muller, C.; Shankland, K.; Al-Mulla, H. M. N.; Binks, A. W. D.; Elvidge, W., Synthesis and antiviral activity of novel spirocyclic nucleosides. *New J. Chem.* **2018**, *42* (22), 18363-18380.
48. Bebernitz, G., Glycoside derivatives and uses thereof, WIPO Patent, 2011048112 A1. **2011**.

49. D'Orazio, G.; Martorana, A. M.; Filippi, G.; Polissi, A.; De Gioia, L.; La Ferla, B., *N*-Spiro-fused Bicyclic Derivatives of 1-Deoxynojirimycin: Synthesis and Preliminary Biological Evaluation. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (10), 2444-2447.
50. Pal'chikov, V. A., Morpholines. Synthesis and biological activity. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (6), 787-814.
51. Tzara, A.; Xanthopoulos, D.; Kourounakis, A. P., Morpholine As a Scaffold in Medicinal Chemistry: An Update on Synthetic Strategies. *ChemMedChem* **2020**, *15* (5), 392-403.
52. Nishi, T.; Ishibashi, K.; Takemoto, T.; Nakajima, K.; Fukazawa, T.; Iio, Y.; Itoh, K.; Mukaiyama, O.; Yamaguchi, T., Combined tachykinin receptor antagonist: synthesis and stereochemical structure-activity relationships of novel morpholine analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (15), 1665-1668.
53. Duchamp, E.; Simard, B. D.; Hanessian, S., Reductive Fragmentation of Tetrazoles: Mechanistic Insights and Applications toward the Stereocontrolled Synthesis of 2,6-Polysubstituted Morpholines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 6593-6596.
54. Lau, Y. Y.; Zhai, H.; Schafer, L. L., Catalytic Asymmetric Synthesis of Morpholines. Using Mechanistic Insights To Realize the Enantioselective Synthesis of Piperazines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (19), 8696-8709.
55. Blagg, J.; Allerton, C. M. N.; Batchelor, D. V. J.; Baxter, A. D.; Burring, D. J.; Carr, C. L.; Cook, A. S.; Nichols, C. L.; Phipps, J.; Sanderson, V. G.; Verrier, H.; Wong, S., Design and synthesis of a functionally selective D3 agonist and its in vivo delivery via the intranasal route. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (24), 6691-6696.
56. Huh, C. W.; Bechle, B. M.; Warmus, J. S., Development of a scalable synthetic route towards a 2,2,6-trisubstituted chiral morpholine via stereoselective hydroalkoxylation. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (19), 1808-1812.
57. Deka, M. J.; Indukuri, K.; Sultana, S.; Borah, M.; Saikia, A. K., Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered 1,3- and 1,4-Heterocyclic Compounds via Intramolecular Hydroalkoxylation/Hydrothioalkoxylation of Alkenols/Thioalkenols. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (9), 4349-4359.
58. Luescher, M. U.; Vo, C.-V. T.; Bode, J. W., SnAP reagents for the synthesis of piperazines and morpholines. *Org. Lett.* **2014**, *16* (4), 1236-1239.
59. Jackl, M. K.; Legnani, L.; Morandi, B.; Bode, J. W., Continuous Flow Synthesis of Morpholines and Oxazepanes with Silicon Amine Protocol (SLAP) Reagents and Lewis Acid Facilitated Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2017**, *19* (17), 4696-4699.
60. Aubineau, T.; Cossy, J., A One-Pot Reaction toward the Diastereoselective Synthesis of Substituted Morpholines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (23), 7419-7423.
61. Sun, H.; Huang, B.; Lin, R.; Yang, C.; Xia, W., Metal-free one-pot synthesis of 2-substituted and 2,3-disubstituted morpholines from aziridines. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 524-529.
62. Biberger, T.; Makai, S.; Lian, Z.; Morandi, B., Iron-Catalyzed Ring-Closing C-O/C-O Metathesis of Aliphatic Ethers. *Angew Chem Int Ed Engl* **2018**, *57* (23), 6940-6944.
63. Moustafa, H. M., Synthesis of some new fused and spiro 1,4-benzoxazine derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180* (1), 205-216.
64. Manchoju, A.; Thorat, R. G.; Pansare, S. V., Enantioselective Synthesis of Functionalized Quaternary Stereocenters. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (27), 5939-5943.
65. Mishra, A.; Bhowmik, A.; Samanta, S.; Sarkar, W.; Das, S.; Deb, I., Diastereoselective Spirocyclization of Benzoxazines with Nitroalkenes via Rhodium-Catalyzed C-H Functionalization/Annulation Cascade under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2020**, *22* (4), 1340-1344.

66. Zhu, C.; Luan, J.; Fang, J.; Zhao, X.; Wu, X.; Li, Y.; Luo, Y., A Rhodium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of General Aromatic Aldimines/Ketimines and N-Substituted Maleimides. *Org. Lett.* **2018**, *20* (18), 5960-5963.
67. Wang, B.; Wong, O. A.; Zhao, M.-X.; Shi, Y., Asymmetric Epoxidation of 1,1-Disubstituted Terminal Olefins by Chiral Dioxirane via a Planar-like Transition State. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (24), 9539-9543.
68. Lin, H.-C.; Yang, W.-B.; Gu, Y.-F.; Chen, C.-Y.; Wu, C.-Y.; Lin, C.-H., Stereoselective Glycosylation of exo-Glycals Accelerated by Ferrier-Type Rearrangement. *Org. Lett.* **2003**, *5* (7), 1087-1089.
69. Paquette, L. A.; Brand, S.; Behrens, C., An Enantioselective Ring Expansion Route Leading to Furanose and Pyranose Nucleosides Featuring Spirodiketopiperazines at the Anomeric Position. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (6), 2010-2025.
70. Tatibouët, A.; Simao, A. C.; Rollin, P., Fused 1,3-oxazolidine-2-thiones on keto-hexose backbones: functional modulation processes. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2* (1), 47-50.
71. Borrero, N. V.; Aponick, A., Total Synthesis of Acortatarin A Using a Pd(II)-Catalyzed Spiroketalization Strategy. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (19), 8410-8416.
72. Steuer, B.; Wehner, V.; Lieberknecht, A.; Jaeger, V., (-)-2-*O*-benzyl-L-glyceraldehyde and ethyl (R,E)-4-*O*-benzyl-4,5-dihydroxy-2-pentenoate. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 1-12.
73. Wimmer, E.; Borghese, S.; Blanc, A.; Beneteau, V.; Pale, P., Zeolite-Based Organic Synthesis (ZeoBOS) of Acortatarin A: First Total Synthesis Based on Native and Metal-Doped Zeolite-Catalyzed Steps. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23* (7), 1484-1489.
74. Cao, P.; Li, Z.-J.; Sun, W.-W.; Malhotra, S.; Ma, Y.-L.; Wu, B.; Parmar, V. S., Cascade *N*-Alkylation/Hemiacetalization for Facile Construction of the Spiroketal Skeleton of Acortatarin Alkaloids with Therapeutic Potentiality in Diabetic Nephropathy. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2015**, *5* (1), 37-45.
75. Wurst, J. M.; Verano, A. L.; Tan, D. S., Stereoselective Synthesis of Acortatarins A and B. *Org. Lett.* **2012**, *14* (17), 4442-4445.
76. Verano, A. L.; Tan, D. S., Family-level stereoselective synthesis and biological evaluation of pyrrolomorpholine spiroketal natural product antioxidants. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (5), 3687-3693.
77. Mitsunobu, O.; Yamada, M., Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (10), 2380-2382.
78. Hughes, D. L., The Mitsunobu reaction. *Org. React. (N. Y.)* **1992**, *42*, 335-656.
79. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P., Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2009**, *109* (6), 2551-2651.
80. Fletcher, S., The Mitsunobu reaction in the 21st century. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (6), 739-752.
81. Hain, J.; Rollin, P.; Klaffke, W.; Lindhorst, T. K., Anomeric modification of carbohydrates using the Mitsunobu reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1619-1636.
82. Smith, A. B., III; Hale, K. J.; Rivero, R. A., An efficient synthesis of glycosyl esters exploiting the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (48), 5813-16.
83. Roush, W. R.; Lin, X.-F., Studies on the Synthesis of Aureolic Acid Antibiotics: Highly Stereoselective Synthesis of Aryl 2-Deoxy- $\beta$ -glycosides via the Mitsunobu Reaction and Synthesis of the Olivomycin A-B Disaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (8), 2236-50.
84. Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M., Di-tert-butylsilylene-Directed  $\alpha$ -Selective Synthesis of 4-Methylumbelliferyl T-Antigen. *Org. Lett.* **2005**, *7* (20), 4415-4418.
85. Gryniewicz, G., Synthesis of phenyl glycosides by direct replacement of anomeric hydroxyl group. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53* (7-8), 1571-9.

86. Juteau, H.; Gareau, Y.; Labelle, M., A convenient synthesis of  $\beta$ -acyl glucuronides. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (9), 1481-1484.
87. Kenny, J. R.; Maggs, J. L.; Meng, X.; Sinnott, D.; Clarke, S. E.; Park, B. K.; Stachulski, A. V., Syntheses and Characterization of the Acyl Glucuronide and Hydroxy Metabolites of Diclofenac. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (11), 2816-2825.
88. Takeuchi, H.; Fujimori, Y.; Ueda, Y.; Shibayama, H.; Nagaishi, M.; Yoshimura, T.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Furuta, T.; Kawabata, T., Solvent-Dependent Mechanism and Stereochemistry of Mitsunobu Glycosylation with Unprotected Pyranoses. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4754-4759.
89. Luo, S.-Y. J., Y.-J.; Liu, J.-Y.; Chu, C.-S.; Liao, C.-C.; Hung, S.-C., Carbohydrate-Templated Asymmetric Diels–Alder Reactions of Masked ortho-Benzoquinones for the Synthesis of Chiral Bicyclo-[2.2.2]oct-5-en-2-ones. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8202-8205.
90. Ramesh, N. G.; Balasubramanian, K. K., Mitsunobu reaction of 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-2-hydroxymethylhex-1-enitols and 1,5-anhydro-2-deoxy-4,6-*O*-protected-hex-1-enitols. A novel method for the synthesis of 2-*C*-methylene glycosides and a useful alternative to Ferrier rearrangement. *Tetrahedron* **1995**, *51* (1), 255-72.
91. Gueyrard, D.; Rollin, P.; Nga, T. T. T.; Ourevitch, M.; Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D., A convenient synthesis of fluoroalkyl and fluoroaryl glycosides using Mitsunobu conditions. *Carbohydr. Res.* **1999**, *318* (1-4), 171-179.
92. Bouali, A.; Descotes, G.; Ewing, D. F.; Grouiller, A.; Lefkidou, J.; Lespinasse, A.-D.; Mackenzie, G., Derivatization of 1,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\alpha$ -D-fructofuranose at the anomeric site: *O*-alkylation, *O*-acylation, *O*-arylation, amination, and selenation reactions. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11* (2), 159-69.
93. Gao, G.; Schwardt, O.; Ernst, B., Synthesis of aryl sialosides using Mitsunobu conditions. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339* (18), 2835-2840.
94. Gryniewicz, G.; Zamojski, A., The synthesis of 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onylhexoses, potential precursors of disaccharides. *Synth. Commun.* **1978**, *8* (7), 491-6.
95. Nishimura, Y.; Shitara, E.; Takeuchi, T., Enantioselective synthesis of a new family of  $\alpha$ -L-fucosidase inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (12), 2351-2354.
96. Guo, Y.; Sulikowski, G. A., Synthesis of the Hexasaccharide Fragment of Landomycin A: Application of Glycosyl Tetrazoles and Phosphites in the Synthesis of a Deoxyoligosaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (7), 1392-1397.
97. Seio, K.; Tokugawa, M.; Kaneko, K.; Shiozawa, T.; Masaki, Y., A Systematic Study of the Synthesis of 2'-Deoxynucleosides by Mitsunobu Reaction. *Synlett* **2017**, *28* (15), 2014-2017.
98. Falconer, R. A.; Jablonkai, I.; Toth, I., Efficient synthesis of thioglycosides via a Mitsunobu condensation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (49), 8663-8666.
99. Kulesza, A.; Frank, C. G.; Aebi, M.; Vasella, A., Synthesis of stable dolichylphosphomannose analogs. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87* (12), 3106-3118.
100. Clavel, C.; Barragan-Montero, V.; Montero, J.-L., Chain elongation of primary alcohols of carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (40), 7465-7467.
101. Pasetto, P.; Walczak, M. C., A Mitsunobu route to *C*-glycosides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (41), 8468-8477.
102. Czifrák, K.; Szilágyi, P.; Somsák, L., Anomeric  $\alpha$ -azido acid (2-azido-2-deoxy-hept-2-ulopyranosonic acid) derivatives en route to peptides incorporating sugar amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (1), 127-141.
103. Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E., Synthesis of chiral spiroacetals from carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (25), 4489-92.
104. Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E., Synthesis of Chiral Spiroacetals from Carbohydrates. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (12), 3999-4006.

105. Micovic, V. M.; Mamuzic, R. I.; Jeremic, D.; Mihailovic, M. L., Reactions with lead tetraacetate. I. Oxidation of saturated aliphatic alcohols. 1. *Tetrahedron Lett.* **1963**, (29), 2091-2095.
106. Mihailovic, M. L.; Konstantinovic, S.; Milovanovic, A.; Jankovic, J.; Cekovic, Z.; Jeremic, D., Reaction of lead tetraacetate with 2-cyclohexylethanol and 3-cyclohexyl-,3-cyclohex-1-enyl-, and 3-cyclohexylidene 1-propanol. *Chem. Commun.* **1969**, (5), 236-7.
107. Kitade, Y.; Makino, T.; Hirota, K.; Maki, Y., Oxidative cyclization of 2',3'-O-isopropylideneadenosines into 5'-O,8-cycloadenosines with lead tetraacetate: remarkable effect of N6-substituents on the oxidation. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11* (2-4), 365-72.
108. Somsák, L.; Nagy, V., A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spirothiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (8), 1719-1727.
109. Czifrák, K.; Somsák, L., Radical-mediated bromination of carbohydrate derivatives: searching for alternative reaction conditions without carbon tetrachloride. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (49), 8849-8852.
110. Nagy, V.; Czifrák, K.; Bényei, A.; Somsák, L., Synthesis of some O-, S- and N-glycosides of hept-2-ulopyranosonamides. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344* (7), 921-927.
111. Kövér, K. E.; Batta, G.; Fehér, K., Accurate measurement of long-range heteronuclear coupling constants from undistorted multiplets of an enhanced CPMG-HSQMBC experiment. *J. Magn. Reson.* **2006**, *181* (1), 89-97.
112. Harrington, P. M.; Jung, M. E. Process for the preparation of (+)-hydantocidin and herbicidal analogs thereof. Patent Number: US5354868A, 1994.
113. Harrington, P. M.; Jung, M. E., Stereoselective bromination of  $\beta$ -ribofuranosyl amide. Enantioselective synthesis of (+)-hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (29), 5145-8.
114. Kelly, M. A.; Sinnott, M. L.; Widdows, D., Preparation of some aryl- $\alpha$ -L-arabinofuranosides as substrates for arabinofuranosidase. *Carbohydr. Res.* **1988**, *181*, 262-6.
115. Valerio, V.; Madelaine, C.; Maulide, N., Steering Reaction Pathways: From Benzyl Claisen Rearrangements to Powerful Ionic Shifts. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (17), 4742-4745, S4742/1-S4742/95.
116. Vink, M: From Nitriles to Nitrogen Heterocycles., PhD értekezés, 2003.
117. Nakai, T.; Mikami, K., [2,3]-Wittig sigmatropic rearrangements in organic synthesis. *Chem. Rev.* **1986**, *86* (5), 885-902.
118. Schmidt, B.; Wildemann, H., A synthesis of densely functionalized 2,3-dihydropyrans using ring-closing metathesis and base-induced rearrangements of dihydropyran oxides. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (18), 3145-3163.
119. Suzuki, K.; Daikoku, S.; Son, S.-H.; Ito, Y.; Kanie, O., Synthetic study of 3-fluorinated sialic acid derivatives. *Carbohydr. Res.* **2015**, *406*, 1-9.
120. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L., Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1996**, *96* (1), 395-422.
121. Taylor, A. M.; Schreiber, S. L., Aziridines as intermediates in diversity-oriented syntheses of alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (26), 3230-3233.
122. J. March, M. B. S., *March's Advanced Organic Chemistry*. Sixth Edition.; Wiley: 2007.
123. Mandolini, L., Ring-closure reactions. 11. The activation parameters for the formation of four- to six-membered lactones from  $\omega$ -bromoalkanoate ions. The role of the entropy factor in small- and common-ring formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (2), 550-4.
124. Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P., Ring-closure reactions. 7. Kinetics and activation parameters of lactone formation in the range of 3- to 23-membered rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2591-7.
125. Zhao, F.; Li, P.; Liu, X.; Jia, X.; Wang, J.; Liu, H., Recent advances in the addition of amide/sulfonamide bonds to alkynes. *Molecules* **2019**, *24* (1), 164-186.

126. Lan, J.-B.; Zhang, G.-L.; Yu, X.-Q.; You, J.-S.; Chen, L.; Yan, M.; Xie, R.-G., A simple copper salt catalyzed *N*-arylation of amines, amides, imides, and sulfonamides with arylboronic acids. *Synlett* **2004**, (6), 1095-1097.
127. Kun, S.; Kányai, N.; Galó, N.; Páhi, A.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Makleit, P.; Veres, S.; Sipos, A.; Docsa, T.; Somsák, L., Glucopyranosylidene-spiro-benzo[b][1,4]oxazinones and -benzo[b][1,4]thiazinones: Synthesis and Investigation of Their Effects on Glycogen Phosphorylase and Plant Growth Inhibition. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67* (24), 6884-6891.
128. Goerlitzer, K.; Enge, C.; Jones, P. G.; Jomaa, H.; Wiesner, J., Benzo[c][2,7]naphthyridine-2-yl-, 5-yl- and 2,5-diyl novaldiamines - synthesis and investigation of anti-malarial activity. *Pharmazie* **2006**, *61* (12), 975-980.
129. Lu, H.; Kopcho, L.; Ghosh, K.; Witmer, M.; Parker, M.; Gupta, S.; Paul, M.; Krishnamurthy, P.; Lakshmaiah, B.; Xie, D.; Tredup, J.; Zhang, L.; Abell, L. M., Development of a RapidFire mass spectrometry assay and a fluorescence assay for the discovery of kynurenine aminotransferase II inhibitors to treat central nervous system disorders. *Anal. Biochem.* **2016**, *501*, 56-65.
130. Lima, W. G.; Jose dos Santos, F.; Soares, A. C.; Macias, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Ferreira, J. M. S.; Maximo de Siqueira, J., Synthesis and antimicrobial activity of some benzoxazinoids derivatives of 2-nitrophenol and 3-hydroxy-2-nitropyridine. *Synth. Commun.* **2019**, *49* (2), 286-296.
131. Butler, R. N. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5.: Five-membered Rings with Two or More Nitrogen Atoms, Chapter 4.13: *Tetrazoles*, Elsevier, **1984**; p 621-678, 905-1006.
132. Yu, B.; Tao, H., Glycosyl Trifluoroacetimidates. 2. Synthesis of Dioscin and Xiebai Saponin I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (25), 9099-9102.
133. Thadke, S. A.; Neralkar, M.; Hotha, S., Facile synthesis of aminoxy glycosides by gold(III)-catalyzed glycosidation. *Carbohydr. Res.* **2016**, *430*, 16-23.
134. Neralkar, M.; Mishra, B.; Hotha, S., Nucleofuge Generating Glycosidations by the Remote Activation of Hydroxybenzotriazolyl Glycosides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (21), 11494-11504.
135. Watt, J. A.; Gannon, C. T.; Loft, K. J.; Dinev, Z.; Williams, S. J., 'Click' Preparation of Carbohydrate 1-Benzotriazoles, 1,4-Disubstituted, and 1,4,5-Trisubstituted Triazoles and their Utility as Glycosyl Donors. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61* (11), 837-846.
136. Yuan, X.; Kou, Y.; Yu, L.; Zhang, Z.-X.; Xue, W., 2'-Cyanoethyl thioglycosides: effective nucleophiles for synthesis of (hetero)aryl thioglycosides under the catalysis of Cu. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (12), 1604-1607.
137. Boros, S.; Batta, G., Offset-compensated and zero-quantum suppressed ROESY provides accurate <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H distances in small to medium-sized molecules. *Magn Reson Chem* **2016**, *54* (12), 947-952.
138. Wouters, F. C.; Gershenzon, J.; Vassao, D. G., Benzoxazinoids: reactivity and modes of action of a versatile class of plant chemical defenses. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27* (8), 1379-1397.
139. Park, W. J.; Hochholdinger, F.; Gierl, A., Release of the benzoxazinoids defense molecules during lateral- and crown root emergence in *Zea mays*. *J. Plant Physiol.* **2004**, *161* (8), 981-985.
140. Etzerodt, T.; Mortensen, A. G.; Fomsgaard, I. S., Transformation kinetics of 6-methoxybenzoxazolin-2-one in soil. *J. Environ. Sci. Health, Part B* **2008**, *43* (1), 1-7.
141. Zetterberg, F. R.; Peterson, K.; Johnsson, R. E.; Brimert, T.; Hakansson, M.; Logan, D. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J., Monosaccharide Derivatives with Low-Nanomolar Lectin Affinity and High Selectivity Based on Combined Fluorine-Amide, Phenyl-Arginine, Sulfur- $\pi$ , and Halogen Bond Interactions. *ChemMedChem* **2018**, *13* (2), 133-137.

## 9. Publikációs lista

### *Az értekezés anyagából készült publikációk*

1. Kun, S., **Kánya, N.**, Galó, N., Páhi, A., Mándi, A., Kurtán, T., Makleit, P., Veres, S., Sipos, Á., Docsa, T., Somsák, L.: Glucopyranosylidene-spiro-benzo[b][1,4]oxazinones and -benzo[b][1,4]thiazinones: Synthesis and Investigation of Their Effects on Glycogen Phosphorylase and Plant Growth Inhibition. *J. Agric. Food Chem.*, 67 (24), **2019**, 6884-6891.
2. **Kánya, N.**, Kun, S., Batta, G., Somsák, L.: Glycosylation with ulosonates under Mitsunobu conditions: scope and limitations. *New J. Chem.* 44 (34), **2020**, 14463-14476.

### *Egyéb publikációk*

3. Kašáková, M., Bertolotti, B., Moravcová, J., Dong, L., Rousset, A., Vidal, S., **Kánya, N.**: 3-(2',3',4'-Tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-fucopyrano-syl)-prop-1-ene. Carbohydrate Chemistry: Ed.: Paul Kosma, Tanja M. Wrodnigg, Arnold Stütz, CRC Press, Boca Raton, 153-163, **2021**, (Proven Synthetic Methods; Vol. 5.) ISBN: 9780815367888
4. Rapi, Z., Ozohanics, O., Tóth, G., Bakó, P., Höfler, L., Nemcsok, T., **Kánya, N.**, Keglevich, G.: Syntheses and complexing ability of  $\alpha$ -D-gluco- and  $\alpha$ -D-xylofuranoside-based lariat ethers, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 85 (1-2), **2016**, 19-32.

### *Előadások*

5. S. Kun, **N. Kánya**, N. Galó, A. Mándi, P. Makleit, Sz. Veres, T. Kurtán, L. Somsák: Glucopyranosylidene-spiro- benzo[b][1,4]oxazinones and -benzo[b][1,4]thiazinones: synthesis, CD and biological studies, Annual meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences; Mátraháza, 2017.
6. **N. Kánya**, S. Kun, L. Somsák: A study for the application of the Mitsunobu-reaction on a heptulopyranosonic ester, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, Mátrafüred, 2019.
7. **Kánya N.**, Kun S., Somsák L.: Glikozilidén-spiro-morfolinok szintézise, MTA Szénhidrát-, Nukleinsav- és Antibiotikumkémiai Munkabizottság online ülése és szakmai előadónapja, 2021. 06. 14.

8. **Kánya N.**, Rapi Zs., Ozohanics O., Tóth G., Bakó P.: Glükofuranozid alapú koronaéterek szintézise és alkalmazása, XXXVIII. Szegedi Kémiai Előadói Napok (előadás), Absztrakt: Konferencia Füzet Kiadvány 230-233. oldal, 2015.

### **Poszterek**

9. Kun S., Szabó E. K., **Kánya N.**, Galó N., Páhi A., Mándi A., Kurtán T., Somsák L.: Glükopiranozilidén spirociklusok öt- és hattagú heterogyűrűvel: szintézis, CD vizsgálatok és glikogén-foszforiláz gátlás, MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2017. június 19-21. P-27, Absztrakt: 67. oldal.
10. S. Kun, K. E. Szabó, N. **Kánya**, N. Galó, A. Páhi, A. Mándi, T. Kurtán, L. Somsák: Glucopyranosylidene-spirocycles with five and six membered heterorings: synthesis, CD studies and inhibition of glycogen phosphorylase, 19th European Carbohydrate Symposium, Barcelona, Spain, 2017. July 2-6., P32, Book of abstracts p. 323.
11. **Kánya N.**, Kun S., Somsák L.: Heptulopiranozonsav-észterek átalakításai Mitsunobu-reakcióval, I. FKF Szimpózium Debrecen, Absztrakt kiadvány 84. old., 2019.
12. Sándor Kun, **Nándor Kánya**, Nóra Magos, László Somsák: Novel Bis-C,C-Glycosyl Derivatives: C-glycosides of Heptulosonic acids and their Spyrocyclisation, 20th European Carbohydrate Symposium, Leiden, The Netherlands, 2019. 06.30. - 07. 04. (P119)
13. **Nándor Kánya**, Sándor Kun, László Somsák: Modifications of Heptulopyranosonic Acid Esters Using the Mitsunobu-reaction, 20th European Carbohydrate Symposium, Leiden, The Netherlands, 2019. 06. 30 - 07. 04. (P164)
14. Tóth G., Ozohanics O., Rapi Zs., **Kánya N.**, Bakó P., Vékey K., Drahos L.: Lariat-éterek komplexképző tulajdonságainak vizsgálata és felhasználási lehetőségei, XXI. Bolyai Konferencia 2016.
15. G. Tóth, O. Ozohanics, Zs. Rapi, P. Bakó, **N. Kánya**, K. Vékey, L. Drahos: Synthesis of sugar-based crown ethers and investigation of complexing abilities with mass spectroscopy, XIII. „Students for Students” International Conference of Students and Young Scientists, 2016.