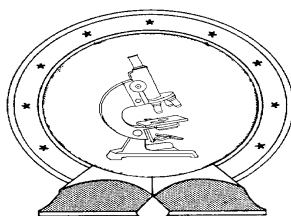


**DE-TTK**



**1949**

# **Kísérletek glikozilidén-spiro-heterociklusok előállítására**

Doktori (PhD) értekezés

**Páhi András**

Témavezető: Dr. Somsák László

Debreceni Egyetem

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2014

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

*Debrecen, 2014. június 22.*

.....  
*Páhi András*

*jelölt*

*Tanúsítom, hogy Páhi András doktorjelölt 2009-2012 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.*

*Debrecen, 2014. június 22.*

.....  
*Dr. Somsák László*

*témavezető*

# Kísérletek glikozilidén-spiro-heterociklusok előállítására

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a kémia tudományágban

**Írta:** Páhi András  
Okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája  
*Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* alprogramja  
keretében

**Témavezető:** Dr. Somsák László

## A doktori szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Kéki Sándor .....  
Tagok: Dr. Bozó Éva .....  
Dr. Kövér Katalin .....

**A doktori szigorlat időpontja:** 2013. március 26.

## Az értekezés bírálói:

Dr. ....  
Dr. ....

## A bírálóbizottság:

Elnök: Dr. ....  
Tagok: Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....

**Az értekezés védésének időpontja:** 2014. ....

## Köszönetnyilvánítás

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

Köszönöm **Dr. Patonay Tamás** tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy doktori munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén lehetővé tette.

Szeretném megköszönni **Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta** és **Dr. Juhász László** egyetemi adjunktusoknak, **Dr. Bokor Éva**, **Dr. Kun Sándor**, **Dr. Czifrák Katalin** tudományos munkatársaknak és **Dr. Szócs Bélának** a munkám során nyújtott szakmai segítségüket.

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

Köszönöm **Dr. Kövér Katalin**, **Dr. Batta Gyula** egyetemi tanárnak, **Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita** egyetemi tanársegédnek és **Timári István** PhD hallgatónak az NMR mérések során nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Nagy Lajos** és **Dr. Kiss Attila** egyetemi adjunktusoknak, **Nagy Tibor** és **Antal Borbála** PhD hallgatóknak a tömegspektroszkópiás mérések során nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Gergely Pál** egyetemi tanárnak és **Dr. Docsa Tibor** tudományos munkatársnak az enzimkinetikai vizsgálatokban nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Kónya Krisztina** egyetemi adjunktusnak és **Kondor Zoltán** PhD hallgatónak a mikrohullámú kísérletekben nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Borbás Anikó** tanszékvezető egyetemi docensnek, **Dr. Gulácsi Katalin** egyetemi adjunktusnak és **Dr. Csávás Magdolna** egyetemi tanársegédnek a szakmai segítségüket.

Köszönöm az E422-es labor PhD hallgatóinak, **Kaszás Tímeának**, **Polyák Máriának**, **Szabó Katának**, **Szennyes Eszternek**, **Szilágyi Bencének** és a további munkatársaknak hasznos tanácsaikat és baráti támogatásukat.

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

# Tartalomjegyzék

1	Bevezetés .....	1
2	Irodalmi áttekintés .....	3
2.1	Spiroheterociklusok szénhidrát vázon.....	3
2.2	Röviden a diabéteszről, alkalmazott terápia módszerek .....	5
2.3	A glikogén-foszforiláz enzim és szabályozó mechanizmusa .....	8
2.4	A glikogén foszforiláz ismert inhibitorai .....	10
2.5	Anomer spirociklusok válogatott szintézismódszerei .....	15
3	Saját vizsgálatok .....	34
3.1	Célkitűzés .....	34
3.2	Célvegyület retroszintetikus analízise .....	36
3.3	1 <i>R</i> -1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- <i>D</i> -glucitol-spiro-[1.5]-2-imino- -1,3-tiazolidin-4-on előállításának vizsgálata (Ia retroszintetikus út) .....	39
3.4	1 <i>R</i> -1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- <i>D</i> -glucitol-spiro-[1.5]-2-imino- -1,3-tiazolidin-4-on acilezési reakciói.....	43
3.5	(Glikulopiranozil-bromid)onsav származékok reakcióinak vizsgálata S-nukleofilekkel (Ib retroszintetikus út) .....	44
3.6	<i>N</i> -Tioacil-2,6-anhidro-aldonsavamidok előállítása (II retroszintetikus út).....	48
3.7	<i>N</i> -Tioacil-2,6-anhidro-aldonsavamid átalakításai .....	50
3.8	Kísérletek 2-tio-glikulozonsav származékok előállítására (III retroszintetikus út) .....	54
3.9	Tioacil csoport dezacetilezése .....	55
3.10	( <i>D</i> - <i>Gliiko</i> -hept-2-ulo-piranozil)onamidok reakciói ketonokkal és aldehidekkel .....	56
3.11	(Glikulopiranozil-bromid)onamid és onsav-metilészter reakcióinak vizsgálata aromás bifunkciós vegyületekkel .....	60
4	Az új vegyületek glikogén foszforiláz gátló hatása, szerkezet-hatás összefüggések .....	63
4.1	1 <i>R</i> -1,5-Anhidro- <i>D</i> -glucitol-spiro-[1,5]-2-szubsztituált-1,3- -tiazolidin-4-on származékok gátló hatása .....	63
4.2	5-(β- <i>D</i> -glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazol vegyületek gátló hatása.....	64
4.3	(1' <i>S</i> )-1',5'-Anhidro- <i>D</i> -glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin- 4-on ( <b>231-236</b> ) és (1' <i>R</i> )-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil-1',5'-anhidro- <i>D</i> - glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4 <i>H</i> )-on (242) gátló hatása.....	64
5	Kísérleti rész.....	65

5.1	Javított eljárás az 1 <i>R</i> -1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on ( <b>82</b> ) előállítására .....	65
5.2	I. Általános eljárás: Az 1 <i>R</i> -1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acil(vagy szulfonil)imino-1,3-tiazolidin-4-onok előállítása ( <b>187-190</b> ).....	66
5.3	II. Általános eljárás: A benzoil védőcsoportok eltávolítása (Zemplén-féle átészteresítés).....	66
5.4	III. Általános eljárás: Az <i>N</i> -tioacil- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-β-D-glükopiranozil)formamidok előállítása ( <b>203, 205-207</b> ) .....	66
5.5	IV. Általános eljárás: Az 5-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása ( <b>213-217</b> ).....	67
5.6	V. Általános eljárás: Az (1' <i>S</i> )-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-onok előállítása ( <b>225-230</b> ).....	67
5.7	Metil-(1 <i>R</i> -2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-dezoxi-1-tio-β-D-glükopiranozil)formiát; (3,4,5,7-tetra- <i>O</i> -benzoil-2-tio-β-D- <i>glüko</i> -hept-2-ulopiranoz)onsav-metilészter ( <b>177</b> ) .....	67
5.8	Etil- <i>C</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-formimidát; (3,4,5,7-tetra- <i>O</i> -benzoil-2-bróm-β-D- <i>glüko</i> -hept-2-ulopiranoz)onimidát ( <b>184</b> ).....	68
5.10	Metil(1 <i>R</i> -2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-acetiltio-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát; (2- <i>S</i> -acetyl-3,4,5,7-tetra- <i>O</i> -benzoil-2-tio-β-D- <i>glüko</i> -hept-2-ulopiranoz)onsav-metilészter ( <b>198</b> ) .....	72
5.11	Metil(1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabinohex-1-enopiranozil)formiát; Metil-4,5,7-tri- <i>O</i> -benzoil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D- <i>arabino</i> -hept-2-enonát ( <b>200</b> ).....	73
5.12	Metil(1 <i>RS</i> -2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil-1-dezoxi-1-piperidinkarbodi-tioát-β-D-glükopiranozil)formiát; Metil[(3 <i>RS</i> -4,5,7,8-tetra- <i>O</i> -benzoil-3-dezoxi-D- <i>glüko</i> -okt-2-ulopiranozil)-2-piperidinkarbo-ditioát]onsav-észter ( <b>201</b> ).....	73
6	Összefoglalás .....	86
7	Zusammenfassung .....	88
8	Rövidítések .....	90
9	Irodalomjegyzék .....	91
10	Függelék .....	103

# 1 Bevezetés

1900-ban a kémiai Nobel-díjas Baeyer publikálta először a biciklusos szénhidrogének nevezéktanát. Az ő nevéhez fűződik a spirociklus elnevezés is, melyben a gyűrűk egy közös szénatomon keresztül kapcsolódnak.<sup>[1]</sup> Később ezt a nevezéktant vette át és bővítette ki az International Union of Pure and Applied Chemistry (Tiszta és Alkalmazott Kémia Nemzetközi Uniója, IUPAC) is.<sup>[2]</sup>

A spiro szénatom egyedülálló szerkezetének köszönhetően új tulajdonsággal ruházza fel a molekulát. Ezen vegyületek számos képviselőjét izolálták a természetből, illetve állították elő mesterségesen. A spiroszármazékokat gyakran használja fel az optikai, az elektronikai és a gyógyszeripar.

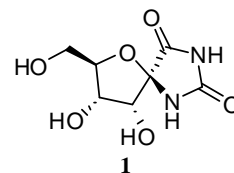
Az optikai felhasználást az a megfigyelés tette lehetővé, hogy bizonyos vegyületek fény vagy hő hatására reverzibilisen elveszítik színüket.<sup>[3]</sup> Az 1940-es években kezdtek el mélyrehatóbban foglalkozni ilyen vegyületekkel, majd 1950-ben Hirshberg ezt a tulajdonságot fotokromizmusnak nevezte el.<sup>[4]</sup> Két évvel később, 1952-ben fedezték fel, hogy spiroszármazékok is rendelkezhetnek fotokromizmussal.<sup>[5]</sup> Ezt a tulajdonságot alkalmazzák a fényre sötételő lencsék tervezésekor, valamint a szupramolekuláris kémiában enzimek „ki” és „bekapcsolására”, legújabbban pedig a 3D optikai adattárolás területén hasznosítják a kutatásokat.<sup>[6]</sup>

Az elektronikai felhasználás kis molekulatömegű, kettő vagy több  $\pi$ -elektronrendszert tartalmazó részek spirociklizációján alapul.<sup>[7]</sup> Ezen kutatások nyomán kezdett terjedni az ipari felhasználás is. Szerves fényemittáló eszközök (OLED), napelemek, nem felejtő memóriák, fotoérzékeny eszközök, térvezérlésű tranzisztorok, különböző biológiai és kémiai szenzorok gyártásánál használnak fel spiroszármazékokat.<sup>[8]</sup>

A gyógyászati szempontból fontos természetes és szintetikus anyagok között is számos spirovegyület fordul elő. Az első ismert vegyületek egyike a histrionicotoxin, melyet a nyílméregbéka bőréből izoláltak, és erős nikotin receptor antagonistának bizonyult.<sup>[9]</sup> Robert Noble és munkatársai figyelték meg azt, hogy a madagaszkári meténgből (Madagascar periwinkle) főzött tea csökkenti a fehérvérsejtszámot. Ez vezetett a vinblasztin izolálásához, majd alkalmazásához a limfóma kezelésében. A vinblasztinban található spiro-oxindol gyűrű számos hatóanyagban megtalálható, melyeket kemoterápiás kezeléseknél, baktérium- és vírusellenes szereknél, antibiotikus anyagoknál

hasznosítanak.<sup>[10] [11]</sup> Aza-spiroszarmazékokat eredményesen alkalmaztak depresszió, szorongás és migrén ellen.<sup>[12]</sup> A benzopirán és a szukcinimid spiroheterociklusos szarmazékai aldóz reduktáz inhibitorok, melyekkel kezelhetőek a cukorbetegség szövődményei.<sup>[13] [14]</sup> A hidantocidint (**1**) a *Streptomyces hygroscopicus* baktériumból izolálták, mely egy anomer-spiroszarmazék. Ez a vegyület irányította a spiroszénhidrát szarmazékokra a figyelmet és indított el számos kutatást.

Kiderítették, hogy erős herbicid tulajdonsággal is rendelkezik, ugyanakkor nem volt toxikus az állatvilágra, ezért gyomirtóként is alkalmazható.<sup>[15]</sup> Hatásmechanizmusa az adenilszukcinát szintáz



enzim gátlásán alapul, mely fontos szerepet játszik a purin előállításában.<sup>[16]</sup> Ezek hatására a későbbiekben számos spiro-hidantoin szarmazékot állítottak elő, és vizsgálták, hogy milyen gyógyászati lehetőséget biztosítanak a módosított szarmazékok.<sup>[17]</sup>

A hasonló szerkezettel rendelkező D-glükopiranozilidén-spiro-hidantoin szarmazék glikogén foszforiláz gátló hatással rendelkezik, így előnyösen használható a cukorbetegség kezelésében.<sup>[18]</sup>

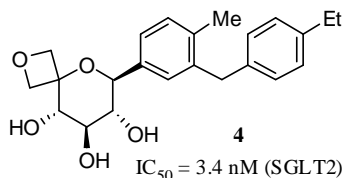
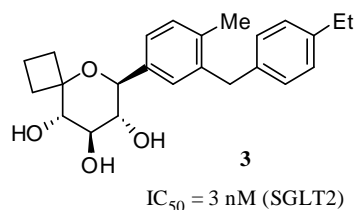
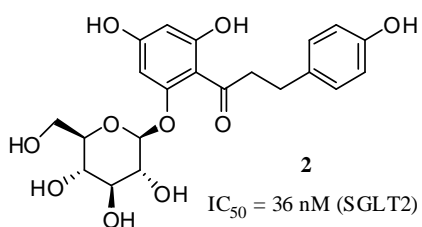
Ez a kutatási irány, miszerint a glikogén foszforiláz enzim gátlásával a cukorbetegség kezelhető, a 90-es években vált népszerűvé. Erre alapozva kutatócsoportunk bekapcsolódott a nemzetközi kutatásokba, majd e vizsgálatok mentén kezdtem el magam is a doktori munkámat.

## 2 Irodalmi áttekintés

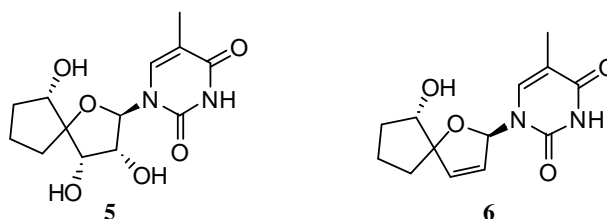
### 2.1 Spiroheterociklusok szénhidrát vázon

Jelen fejezetben néhány biológiailag és orvosilag is érdekes cukor spirovegyületet mutatunk be. A kiragadott példák csupán tájékoztató jellegűek abból a célból, hogy betekintést nyújtsanak a spiroszerkezet különböző típusaiba. Attól függően, hogy a cukorgyűrűben hogyan helyezkedik el a spiro szénatom, beszélhetünk C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' spiroszarmazékokról.<sup>[19]</sup>

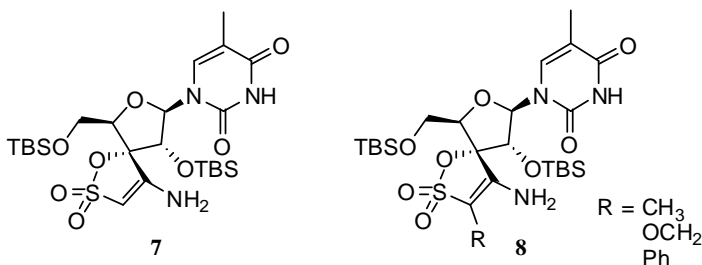
A C-5' spirocukor szarmazékokat elsősorban SGLT2-inhibítorként alkalmazzák. A glükóz-szállító fehérjék (SGLT) a vese lumenális oldalán a proximális tubulusokban találhatóak, ezek felelősek a glükóz visszajuttatásáért az elsődleges vizeletből a vérbe. Ezen fehérjék gátlásával az étkezés utáni megemelkedett vércukorszint kezelhető. További előny, hogy súlycsökkenés is felléphet anélkül, hogy kalóriát veszítene a szervezet. Kevés kivétellel<sup>[20]</sup> elmondható, hogy az SGLT2-inhibitorokat a természetes forrásból izolált phlorizin (2) alapján tervezték.<sup>[21]</sup> Ez a vegyület mint vezérmolekula szolgált a későbbi szarmazékok előállításánál. Habár a vegyület önmagában is hatásos inhibitor, a későbbi C-5' spiroszarmazékok (3, 4) egy nagyságrenddel jobb inhibitoroknak bizonyultak.<sup>[22]</sup>



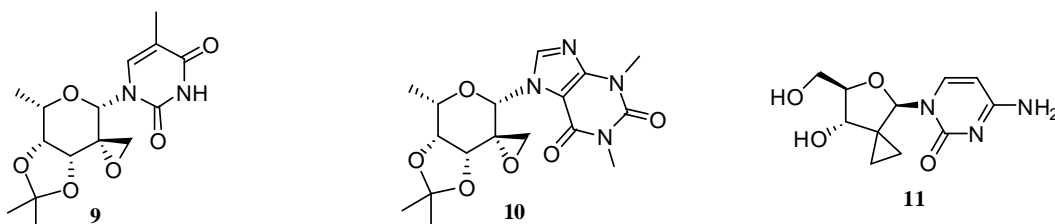
A C-4' spirozárnyakok előállítására Paquette és munkatársai értékel jelentős eredményeket. Vírusfertőzések esetében szükség lehet a nukleinsavak feldolgozásában résztvevő enzimek szabályozására. Ennek érdekében a C-4' spirocukor anomer centrumára nukleobázist kapcsolnak (5).<sup>[23]</sup> Ennek továbbfejlesztett származéka a 6 vegyület, mely alacsony citotoxicitás mellett szelektív és erős gátló hatással rendelkezik a humán koronavírus ellenében.<sup>[24]</sup>



C-3' spirozárnyakok előállításával foglalkoztak Camarasa és munkatársai.<sup>[25]</sup> Új HIV-ellenes szereket hoztak létre, melyek közül a legjobbnak a TSAO (7) bizonyult, szelektív inhibíciót mutatva a HIV-1 ellen. Később ezen molekulából kiindulva megpróbálták módosítani a szerkezetét úgy, hogy a vírusellenes hatás ne változzon, viszont a citotoxicitás csökkenjen, azonban a kutatások nem jártak sikerrel (8).<sup>[26]</sup>

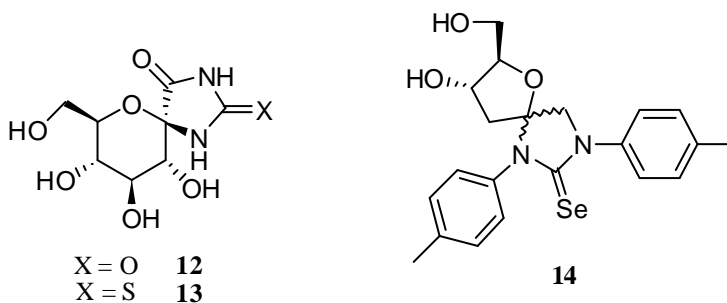


A C-2' spirovegyületeket mint vírus- és rákellenes hatású szereket az elmúlt 30 évben fejlesztették ki. Az első ilyen típusú vegyületek 6-dezoxi-L-hexopiranozil származékok voltak (9, 10).<sup>[27]</sup> Mivel ezek a vegyületek a leukémia ellen *in vivo* eredményesnek bizonyultak,<sup>[28]</sup> ezért számos hasonló vegyületet szintetizáltak.



Később daganatellenes hatásukat is tanulmányozták és felfedezték, hogy a ribonukleotid reduktáz enzimet gátolják, így akadályozva a rákos sejtek és a vírusos genom bioszintézisét.<sup>[29] [30]</sup> A szerkezeti hasonlóságok alapján szintetizáltak többféle spirovegyületet is, melyek mind értékes gyógyászati lehetőségekkel rendelkeznek. Ilyen a **11** is, mely a HCVNS5BRNA-függő RNS polimeráz inhibitora. Ezen vegyület nem mutatott citotoxikus hatást, ugyanakkor a hepatitis-C ellen is hatásosnak bizonyult.<sup>[31]</sup>

Sokat vizsgált terület a C-1' spiroszármazékok köre, mely egyben az anomer centrumon kialakítandó spirovegyületeket is jelenti. A hidantocidin (**1**) analógiájára előállított glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (**12**) jó gátló tulajdonságúnak bizonyult a glikogén foszforiláz (GP) enzimmel szemben.<sup>[18]</sup> Ezt követően számos különböző cukorgyűrűt tartalmazó molekulát szintetizáltak, például glükofuranozilidén-,<sup>[17]</sup> ramnospiranozilidén-,<sup>[32]</sup> lixofuranozilidén-,<sup>[33]</sup> ribofuranozilidén-spiro-hidantoint.<sup>[34]</sup> Számos tioanalóg származékot (**13**) is előállítottak, mivel ezek hasonlóan jó GP gátló hatással rendelkeznek.<sup>[35] [36]</sup>



Az első szelén-tartalmú spiroszármazék a **14** vegyület volt, mely a hidantocidinhez (**1**) hasonló spiroheterociklust tartalmaz.<sup>[37]</sup>

## 2.2 Röviden a diabéteszről, alkalmazott terápiás módszerek

A cukorbetegség (diabetes mellitus) napjaink egyik leggyorsabban terjedő népbetegsége. 1985-ben 30 millió cukorbeteget regisztráltak a világon, majd 2005-re ez a szám már elérte a 230 milliót. Az akkori előrejelzések a 2020-2030-as évekre 300-350 millió cukorbetegét jósoltak.<sup>[38]</sup> Ez a becslés túl optimistának bizonyult, mivel 2012-ben a világszerte cukorbetegséggel küzdő betegek száma meghaladta a 370 millió főt.<sup>[39]</sup> 7 év alatt tehát 60%-os növekedés következett be. Feltételezhető, hogy az érintett emberek fele nem is tud róla, hogy ilyen betegsége van.

A diabetes mellitust két fő típusra oszthatjuk:

### **I. típus:** Inzulinfüggő diabetes mellitus (IDDM)

Ez egy autoimmun betegség, melynél a hasnyálmirigyben lévő Langerhans szigetek  $\beta$ -sejtjei elpusztulnak, ezért nem termelnek inzulint. Ennek hiányában a sejtek nem tudják felvenni a vérből a glükózt, ami így felhalmozódik, és hyperglükémia jön létre. Kialakulásának oka nem teljesen ismert, részben genetikai, részben környezeti tényezőkre vezetik vissza. Kezelése inzulininjekciókkal és/vagy vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel történik. Mivel jelenleg nem gyógyítható, ezért a hosszú távú szövődmények jelentik a fő kockázatot. Az I. típusú cukorbetegségben szenvedőknek folyamatosan mérniük kell a vércukorszintjüket, és ennek alapján kell gondoskodniuk a megfelelő inzulinbevitelről. Az IDDM-be tartozik a cukorbeteg  $\sim 10\%$ -a.<sup>[40]</sup>

### **II. típus:** Nem inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM)

A cukorbeteg  $\sim 90\%$ -a e típusba sorolható. Ennél a betegségnél a szervezet képes szintetizálni az inzulint, ennek ellenére a sejtek a vérben lévő glükózt nem, vagy csak késleltetve tudják felvenni. Ilyenkor a betegség lassabban alakul ki és nehezebb kezelni. A fő problémát ez esetben is a hosszú távú szövődmények jelentik.<sup>[41]</sup> Ilyenek lehetnek az idegrendszeri-, a vese-, szív- és érrendszeri-, illetve a szemfenék-elfajulási megbetegedések. Mindezek mellett megnő a szívroham, valamint a végtagüszkösödés és amputáció kockázata is. Kialakulásának oka itt sem ismert, ezért oki gyógymód sincs rá, viszont az orvostudomány egyetért abban, hogy tüneti kezelésként elsősorban a megemelkedett vércukorszintet kell kezelni, így egyensúlyban lehet tartani a betegséget. A legtöbb ma kapható, cukorbetegség elleni, szájon át szedhető gyógyszer számos mellékhatással rendelkezik és a betegek 30-40%-ának esetében hatástalannak bizonyul. További gondot jelent, hogy idővel a hatásos szerek sem fejtik ki kedvező hatásukat, tolerancia alakul ki. Az 1. táblázatban összefoglalva láthatóak a II-es típusú cukorbetegség kezelésében használt terápiás módszerek.<sup>[21] [42]</sup>

1. táblázat: Gyógyszeres kezelés a II típusú cukorbetegségben szenvedők esetében<sup>[21] [42]</sup>

Gyógyszer típus	Célfehérje	Hatás helye	Előnyök	Hátrányok
<b>Metformin</b>	ismeretlen	máj, bélcsatorna, hasnyálmirigy	nem változik a testsúly, olcsó	emésztőrendszeri megbetegedés (hasmenés, hányinger), tejsav-acidózis, B <sub>12</sub> vitaminszint csökkenés
<b>Tiazolidindion</b>	PPAR $\gamma$	máj, zsírszövet, csont, izom	Lipidprofil javul	súlygyarapodás, folyadék visszatartás
<b>Szulfonil-karbamid</b>	szulfonil-karbamid receptor	hasnyálmirigy	olcsó	súlygyarapodás, hypoglikémia
<b>Meglitin</b>	K-ATP csatorna	hasnyálmirigy	rövid kezelés	súlygyarapodás, hypoglikémia
<b>GLP-1 analógok</b>	GLP-1 receptor	hasnyálmirigy	fogyás, nem okoz hypoglikémiát	émelygés, hányás, hasmenés
<b>Glinidek</b>	DPP-4	bélcsatorna, hasnyálmirigy	rövid kezelés	felsőlégtúti és húgyúti fertőzés
<b><math>\alpha</math>-glikozidáz inhibitor</b>	$\alpha$ -glikozidáz enzim	vékonybél, hasnyálmirigy	nem hat a testsúlyra, nem okoz hypoglikémiát	bélrendszeri intolerancia, puffadás, napi háromszori adagolás
<b>Gliflozinok</b>	SGLT2	vese	testsúlycsökkenés, érvédő hatású	bélrendszeri intolerancia, húgyúti fertőzés
<b>Inzulin</b>	inzulin-receptor	máj, izom	olcsó, nincs dóziskorlát	súlygyarapodás, hypoglikémia, injekciók

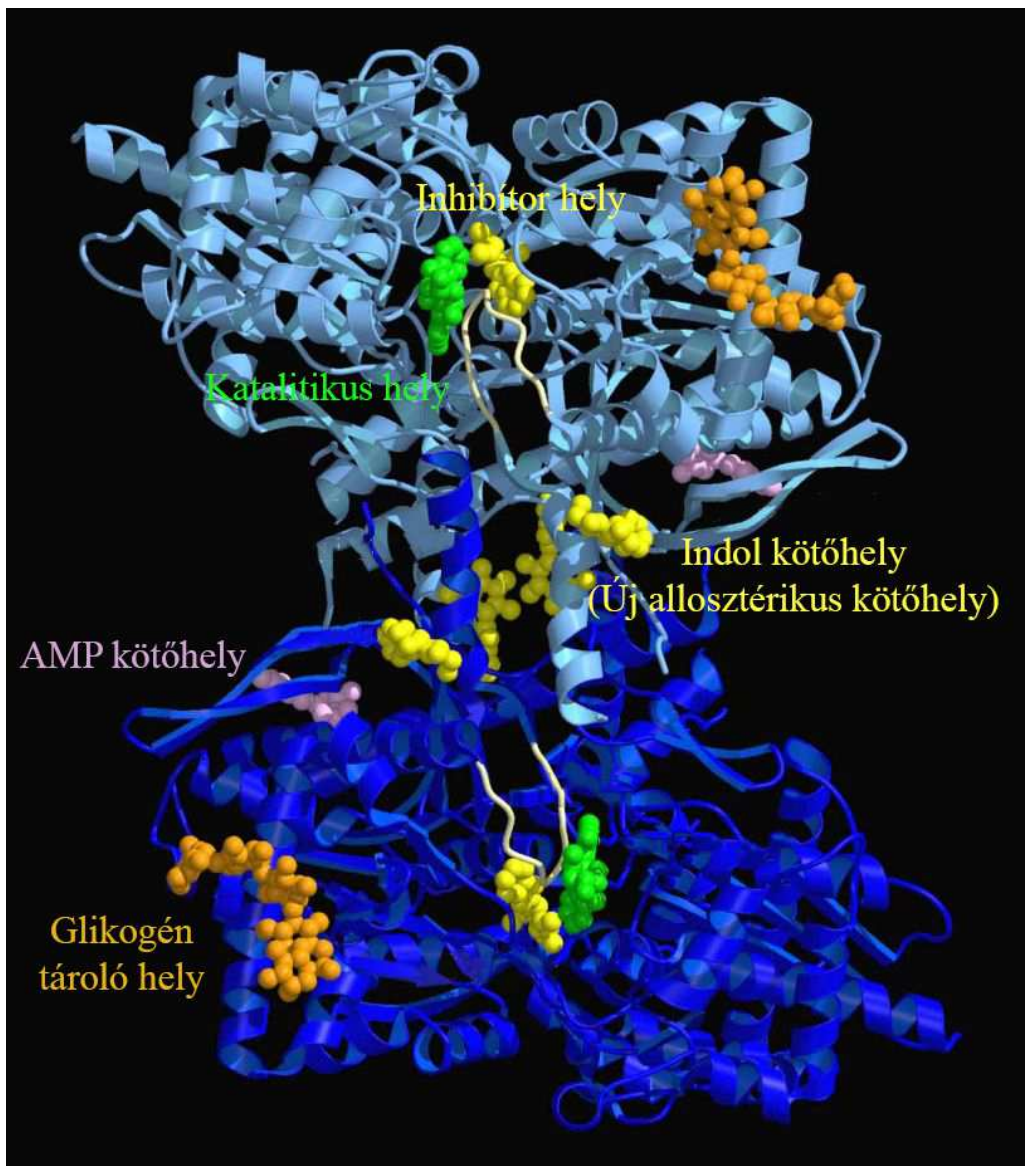
Fehér: inzulin érzékenység növelők

Sárga: inzulin termelést serkentők

Szürke: egyéb



kináz (PKA) és a protein foszfatáz (PP-1G és PP-2A). Fontos még megemlíteni, hogy az enzimek egymást is szabályozzák. A glükóz-6-foszfát például allosztérikus aktivátora a glikogén szintetáz *b*-nek (GS*b*), a glikogén foszforiláz *a* (GP*a*) pedig allosztérikus gátlószere a máj-specifikus glikogén-kapcsolt protein foszfatáz-1-nek (PP-1G<sub>L</sub>).<sup>[47]</sup> A glikogén foszforiláz enzim gátlásával formálisan a glikogenolízis folyamatát lehet gátolni, de kísérletekben kimutatták, hogy a glükoneogenezisben keletkezett glükóz is áthalad a glikogenolízisen,<sup>[48]</sup> így egyszerre mindkét folyamatba be lehet avatkozni. Ha a glikogénből nem tud glükóz-1-foszfát (Glc-1-P) keletkezni, akkor csökken a vérben lévő glükóz szintje, ezáltal lehetőség nyílik a cukorbetegség kezelésére.



2. ábra: Glikogén-foszforiláz enzim és kötőhelyei

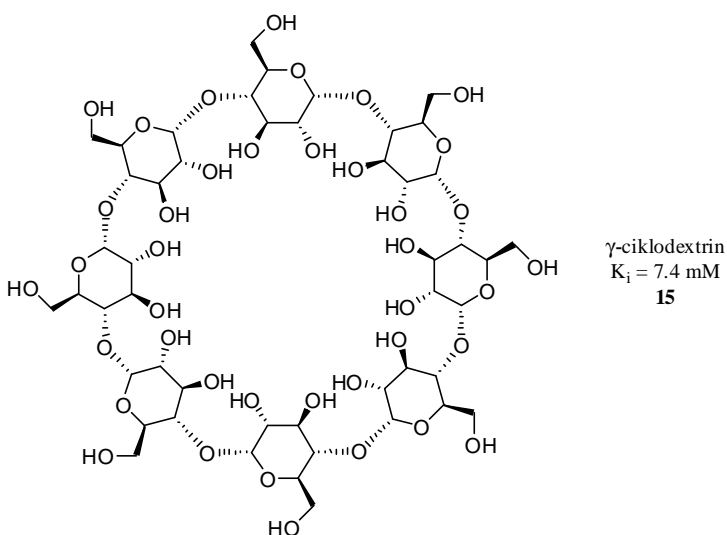
Az emlősökben három fajta glikogén foszforiláz enzim ismert, melyeket az izomból, az agyból és a májból izoláltak.<sup>[49]</sup> Mindegyik enzim ugyanazt a reverzibilis folyamatot katalizálja, az  $\alpha$ -1,4-típusú glikozidos kötések hasítását. Mivel az emberi szervezetben található enzim korlátozottan hozzáférhető, ezért a legtöbb vizsgálatot a nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz enzimmal (RMGP) végezték. Ez az enzim az emberi májból származó enzimmal (HLGP) összevetve 72%-ban mutat azonosságot és a katalitikus helyük szerkezete megegyezik.<sup>[50]</sup> Maga a GP molekula egy homodimer szerkezet, mely két azonos alegységből épül fel és C-2 szimmetriájú ( $M = 2 \times 96500$  Da). Ez a negyedleges szerkezet teszi lehetővé a különféle kötőhelyek kialakulását (2. ábra).

## 2.4 A glikogén foszforiláz ismert inhibitorai

Jelenleg öt különböző kötőhelyet ismerünk a GP molekulán.<sup>[51]</sup>

### 2.4.1 Glikogén tároló hely

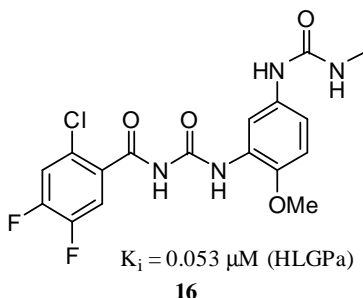
Egy kisebb és egy nagyobb részből tevődik össze. A nagyobb helyen 5 egységnyi glükóz helyezkedhet el, míg a kisebb részen 2 egységnyi. Részletes inhibíciós vizsgálatokat folytattak a ciklodextrinekkel (CD), melyben kiderült, hogy ezek a vegyületek a millimólos nagyságrendben gátolnak ( $\alpha$ -CD  $K_i = 47.1$  mM,  $\beta$ -CD  $K_i = 14.1$  mM,  $\gamma$ -CD (**15**)  $K_i = 7.4$  mM).<sup>[52]</sup>



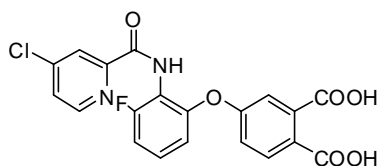
## 2.4.2 Allosztérikus vagy AMP-kötőhely

Az allosztérikus helyre kötődik a klasszikus allosztérikus aktivátor, az adenosin-monofoszfát (AMP), és az allosztérikus inhibitor, a glükóz-6-foszfát (Glc-6-P). Többfajta inhibitor is kifejlesztettek erre a helyre:

Az acil-karbamid származékok egyik fontos képviselője a **16** vegyület, melynél már állatkísérletekre is sor került. Megfigyelték, hogy eredményesen csökkentette a Wistar patkány glükagon indukált hiperglikémiás csúcsát.<sup>[53]</sup>

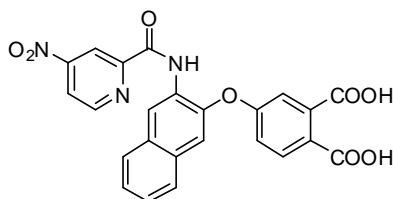


A ftálsav származékok két csoportra bonthatók, attól függően, hogy benzol (**17**) vagy naftalin (**18**) vázat tartalmaznak. A **17** vegyületet *in vivo* kísérletekben tesztelték, melyekben szignifikáns eltérés mutatkozott a glükagon kezelés előtti és utáni vércukorszintben.<sup>[54]</sup>



$K_i = 0.01 \mu\text{M}$  (HLPG)  
 $K_i = 0.06 \mu\text{M}$  (HMPG)

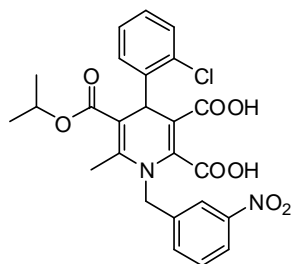
**17**



$K_i = 0.001 \mu\text{M}$  (HLPG)  
 $K_i = 0.003 \mu\text{M}$  (HMPG)

**18**

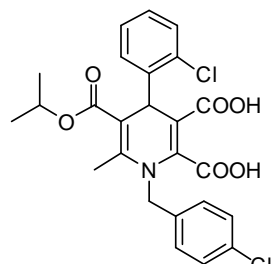
A dihidropiridin-dikarbonsav származékok fontos tulajdonsága, hogy a piridin és a benzol gyűrű közötti gátolt rotáció következtében atrop izoméria lép fel. Emiatt a két gyűrű közel merőlegesen helyezkedik el, mely elengedhetelen az inhibíciós hatás kialakulásához. Ezen származékok legjobb képviselői a **19** és a **20** vegyületek.<sup>[55]</sup>



$K_i = 0.005 \mu\text{M}$  (HLPGa)

$K_i = 0.01 \mu\text{M}$  (HMPGa)

**19**

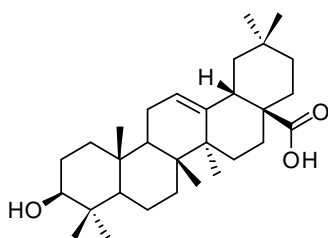


$K_i = 0.002 \mu\text{M}$  (HLPG)

$K_i = 0.006 \mu\text{M}$  (HMPG)

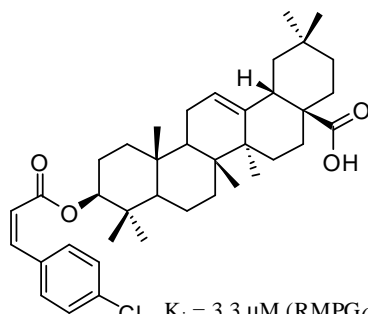
**20**

A triterpenoid származékok közé tartozik az oleanolsav (**21**), koroszolsav és a maslinsav. Az említett származékok az egész növényvilágban jelen vannak, és gyulladási- illetve vérsírszint-csökkentő szerekként forgalmazzák azokat Kínában és az USA-ban. Mivel nem toxikusak, felhasználják kozmetikumok és egyéb egészségmegőrző szerek gyártásánál. Kutatások folynak a tumorelles, baktériumölő és májvédő hatásaikról.<sup>[56]</sup> Ezen kedvező tulajdonságaik mellett még GP inhibítorként is eredményesek (**22**).<sup>[57]</sup>



$K_i = 14 \mu\text{M}$  (RMPGa)

**21**

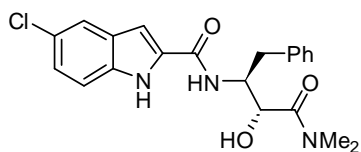


$K_i = 3,3 \mu\text{M}$  (RMPGa)

**22**

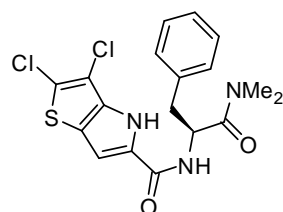
### 2.4.3 Indol kötőhely vagy új allosztérikus kötőhely

Ennek felfedezése röntgenkristallográfiával történt, mikor az indol-karboxamid kötődését vizsgálták.<sup>[58]</sup> A kötőhely két részre tagolható, egy hidrofób és egy poláros részre. A hidrofób üregben helyezkedik el a molekula indol része, míg a polárosban a karboxamid egység.<sup>[59]</sup> Jó gátló tulajdonsággal rendelkező képviselői ezen vegyületsaládnak például a **23** és a **24** vegyületek.<sup>[51]</sup>



$K_i = 0,13 \mu\text{M}$  (HLGPa)

**23**

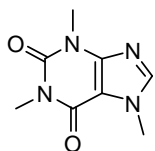


$K_i = 0,005 \mu\text{M}$  (HLGPa)

**24**

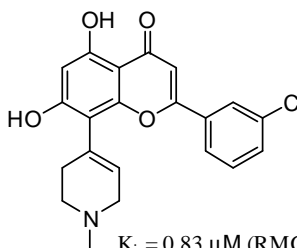
#### 2.4.4 Inhibítor hely

Ezt a kötőhelyet számos molekula foglalhatja el, melyek a normál emberi szervezetben is megtalálhatóak: nukleozidok, nukleotidok, purin vázas vegyületek, mint például a koffein (**25**).<sup>[50]</sup> Ezen vegyületek szerkezeti azonosságait felhasználva szintetizáltak különböző inhibítorokat, melyek közül a legjobbak a flavopiridolok családjába tartoznak (**26**).<sup>[51]</sup>



$K_i = 0,1-0,2 \text{ mM (RMGPb)}$

**25**

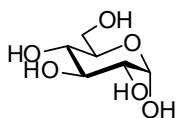


$K_i = 0,83 \text{ }\mu\text{M (RMGPb)}$

**26**

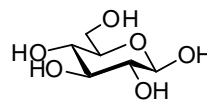
#### 2.4.5 Katalitikus hely

Ehhez a kötőhelyhez kapcsolódik a glükóz is, mely gyenge fiziológiás inhibítora a GP enzimnek. A kötőhelyet igen intenzíven tanulmányozták és miként a többi esetben is, röntgenkrisztallográfiás felvételek segítségével határozták meg a felépítését. Maga a kötőhely nem a felszínen helyezkedik el, hanem körülbelül 15 Å mélyen az enzimben. A glükóz 2-6 hidroxilcsoportjai szükségesek az inhibíciós tulajdonság kialakulásához. Ezek helye meghatározott a katalitikus helyen, elhagyásuk, helyettesítésük más csoportokkal az inhibíciós tulajdonság jelentős csökkenéséhez vezethet.<sup>[60] [61]</sup> Az anomer centrumon található csoportok helyzete viszont nem kötött, és ez a tulajdonság vezetett a glükózanalóg inhibítorok kifejlesztéséhez.



$K_i = 1700 \text{ }\mu\text{M (RMGPb)}$

**27**

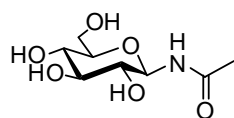


$K_i = 7400 \text{ }\mu\text{M (RMGPb)}$

**28**

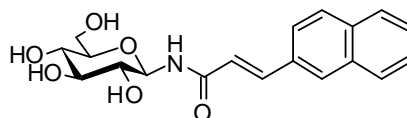
Az  $\alpha$ -D-glükóz (**27**) körülbelül négyszer erősebb inhibíciós hatással rendelkezik, mint a  $\beta$ -D-glükóz (**28**). Ennek oka, hogy az  $\alpha$ -hidroxilcsoport az enzim úgynevezett  $\alpha$ -csatornájában tud elhelyezkedni, ahol egyébként egy vízmolekula található. Így hidrogén híd kötést tud kialakítani, míg a  $\beta$ -hidroxilcsoport nem. Ez a csoport az enzim úgynevezett  $\beta$ -csatornájába mutat, ahol különféle poláris és apoláris csoportok

találhatóak. Ez a felfedezés indította el a  $\beta$ -D-glükopiranozil-típusú inhibitorok kutatását, megcélözva a minél jobb hatás elérését. Számos különböző szerkezettel rendelkező molekulát szintetizáltak, melyek közül a legjobb gátló tulajdonsággal az amidok (**29**, **30**),<sup>[62] [63]</sup> acil-karbamidok (**31**),<sup>[51] [64] [65]</sup> N-glikozil heterociklusok (**32**),<sup>[66]</sup> C-glikozil-heterociklusok (**33**, **34**),<sup>[67] [68] [69]</sup> iminocukrok (**35**)<sup>[48] [70] [71]</sup> és spiroszármazékok (**12**, **13**, **36**, **37**, **38**) rendelkeznek.<sup>[46] [72] [73] [74]</sup>



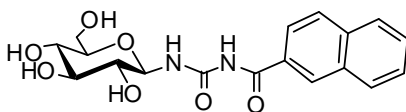
$$K_i = 32 \mu\text{M}$$

**29**



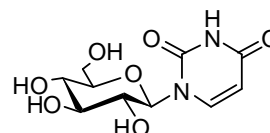
$$K_i = 3,5 \mu\text{M}$$

**30**



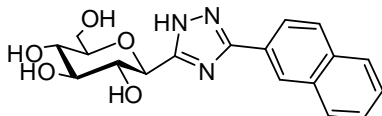
$$K_i = 0,35 \mu\text{M}$$

**31**



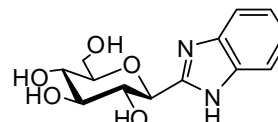
$$K_i = 6,1 \mu\text{M}$$

**32**



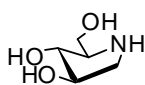
$$K_i = 0,41 \mu\text{M}$$

**33**



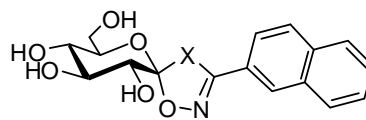
$$K_i = 9 \mu\text{M}$$

**34**



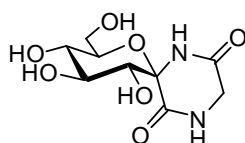
$$K_i = 0,392 \mu\text{M}$$

**35**



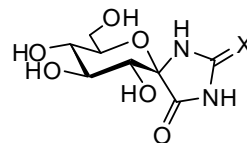
$$X = \text{CH}_2 \quad \text{36} \quad K_i = 0,63 \mu\text{M}$$

$$X = \text{S} \quad \text{37} \quad K_i = 0,16 \mu\text{M}$$



$$K_i = 59 \mu\text{M}$$

**38**



$$X = \text{O} \quad \text{12} \quad K_i = 3,1 \mu\text{M}$$

$$X = \text{S} \quad \text{13} \quad K_i = 5,1 \mu\text{M}$$

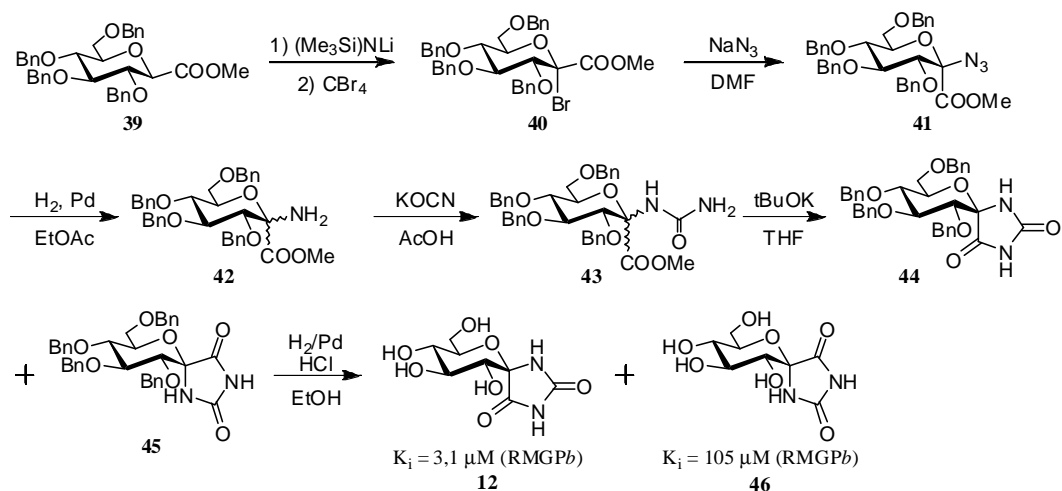
## 2.5 Anomer spirociklusok válogatott szintézismódszerei

Terjedelmi okok miatt jelen fejezetben csak a munkámhoz közvetlenül kapcsolódó, az anomer centrumon található (C-1') glikopiranozilidén-spiroszármazékok szintézisét mutatom be.

### 2.5.1 Glikogén foszforiláz gátló spirocukor származékok szintézise

#### 2.5.1.1 Glükopiranozilidén-spiro-hidantoin

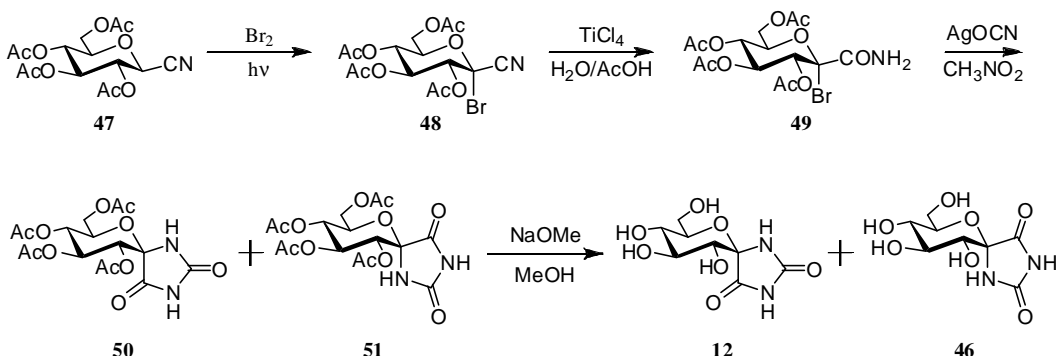
A Hidantocidin (**1**), melyet első alkalommal Sugainak és munkatársainak sikerült 1991-ben előállítaniuk,<sup>[75]</sup> fontos felfedezés volt. Jelentős vizsgálatokat indított el a spiroszármazékok szerkezetfelfedezésében és hatásmechanizmusának vizsgálatában. Ezeknek a szintetikus munkáknak a hatására 1995-ben Fleet és munkatársai publikáltak egy olyan reakciútutat, melynél az alapváz a D-glükóz volt (3. ábra).<sup>[18]</sup>



3. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-hidantoin szintézis I

Szén-tetrabromiddal brómozták a metilészter származékokat (**39**), majd nátrium aziddal a brómot lecserélték azidra (**41**). Aprotikus körülmények között redukálták az azidot aminná (**42**). Ezt követte a karbamid származék (**43**) képzése kálium-cianáttal. A gyűrűzárást kálium-*terc*-butiláttal végezve állították elő a védett hidantoint (**44**, **45**), majd etanolban hidrogénezést követően szintetizálták a glükózanalóg spiro-hidantoint (**12**, **46**).<sup>[18]</sup> Mindkét molekulának vizsgálták az inhibíciós tulajdonságait és azt tapasztalták, hogy a **12** több, mint harmincszor jobb inhibíciós tulajdonsággal rendelkezik, mint a **46** hidantoin.<sup>[35]</sup>

Később 1999-ben Ösz és munkatársai egy másik reakciót mutattak be, melynél kiindulásként cianid származékot (**38**) használtak (4. ábra).<sup>[35]</sup>

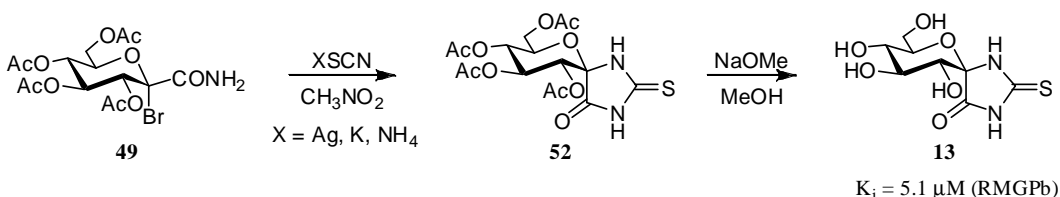


4. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-hidantoin szintézis II

Első lépésben gyökösen brómozták a cianidot (**47**). Ezt követően titán-tetraklorid jelenlétében hidratálták a cianidot (**49**), majd ezüst-cianáttal végezték a gyűrűzárást (**50**, **51**). A két izomer aránya **50** : **51** = 1:10 volt. Végül a védőcsoportot Zemplén körülmények között távolították el (**12**, **46**).<sup>[76]</sup> Hasonló reakcióúton D-galaktózból,<sup>[76]</sup> D-arabinózból<sup>[77]</sup> és D-xilózból<sup>[36]</sup> is állítottak elő hidantoin származékot.

#### 2.5.1.2 Glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin

A hidantoin származékok analógiájára tiohidantoin származékokat is előállítottak oly módon, hogy a cianátot tiocianátra cserélték. Ebben az esetben csak az R-konfigurációjú származék (**13**) keletkezett (5. ábra).<sup>[78]</sup>

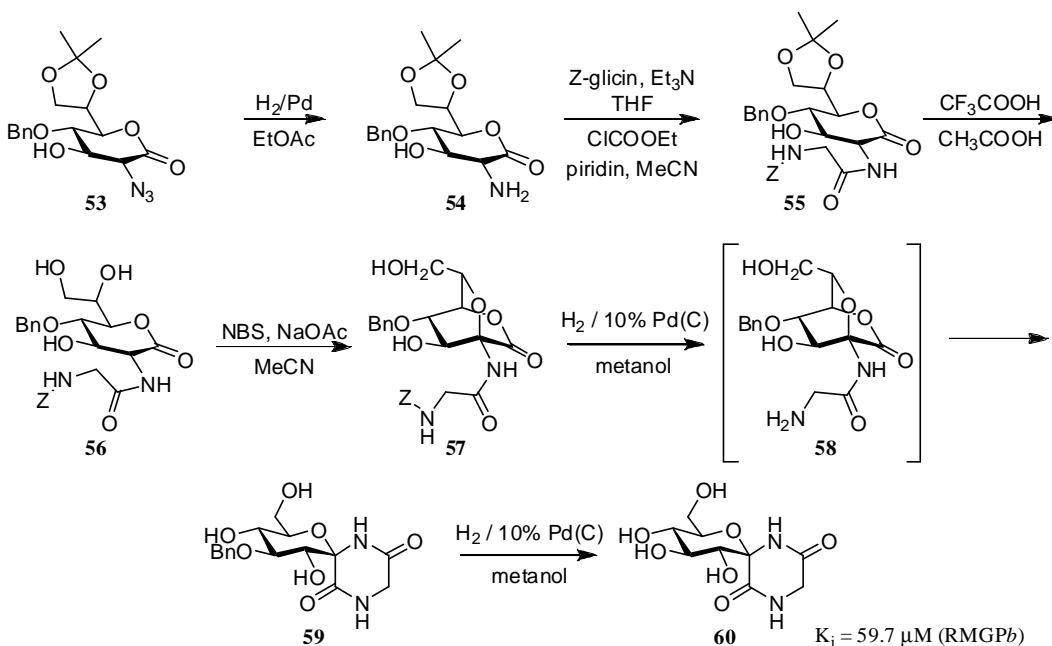


5. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin szintézis

A feltételezhetően  $S_N2$  mechanizmus szerint lejátszódó reakciót<sup>[36]</sup> sikeresen végrehajtották még D-galaktóz,<sup>[77]</sup> D-arabinóz,<sup>[77]</sup> D-xilóz,<sup>[36]</sup> és L-ramnóz<sup>[79]</sup> származékokból kiindulva. A tiohidantoin származék (**13**) gátlási állandója hasonló a hidantoin származék gátlási állandójához (**12**).<sup>[36]</sup>

### 2.5.1.3 Glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazin

Fleet és munkatársai lakton származékból (**53**)<sup>[80]</sup> kiindulva glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazint (**60**) állítottak elő. A korábbi spirovegyületek jó inhibíciós tulajdonságai miatt feltételezték, hogy ez a vegyület is hasonló képességgel fog rendelkezni (6. ábra).<sup>[73]</sup>

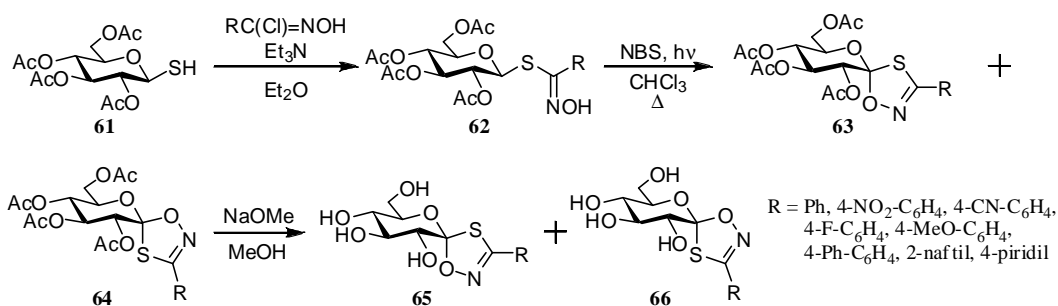


6. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazin szintézis

A kiindulási azidolaktontól (**53**) redukcióval előállították az aminolaktont (**54**), ezt követően Z-glicinből etil-klórformiáttal képzett vegyes anhidriddel végzett N-acilezéssel kapták a dipeptid származékot (**55**). A következő lépésben trifluorecetsavas közegben eltávolították az izopropilidén védőcsoportot (**56**), majd oxidatív körülmények között kialakították a biciklusos terméket (**57**). Ezek után hidrogénezéssel felszabadították az aminocsoportot (**58**), ez gyűrűt zárva hozta létre a diketopiperazint (**59**). A benzil védőcsoport eltávolítását követően kapták meg végül a glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazint (**60**). Később a reakcióutat megismélték D-mannóz<sup>[81]</sup> és L-ramnóz<sup>[32]</sup> esetében is. A **60** vegyület inhibíciós állandója elmarad a hidantoin-analógtól (**12**), melyet a karbonilcsoport és az enzim His377 csoportja közötti H-híd kötés hosszabbodásával és a spirogyűrű flexibilisebb tulajdonságával magyaráztak.<sup>[73]</sup>

#### 2.5.1.4 Glükopiranozilidén-spiro-oxatiazol

Praly és munkatársai korábbi, szabad gyökös gyűrűzárási kutatásaikat<sup>[82] [83]</sup> folytatva glükopiranozil-tiohidroximátokkal is gyűrűt zártak, mely így egy új típusú glikogén-foszforiláz enzim inhibitor eredményezett (7. ábra).<sup>[74]</sup>



7. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-oxatiazol szintézis

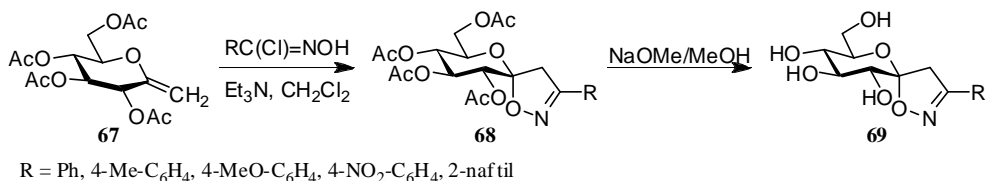
Védett tiolból (**61**) in situ képzett nitril-oxiddal állították elő a tiohidroximátot (**62**). Megvizsgálták, hogy bármelyik anomer származékból ( $\alpha$ - vagy  $\beta$ -2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-benzhidroximoil-1-tio-glükopiranoz) is történik a gyűrűzáras, fotolitikus körülmények között epimer ciklizációs termékek (**63**, **64**) keletkeznek, melyből az S-konfigurációjú termék (**63**) volt a főtermék. Az acetyl védőcsoportok eltávolítását Zemplén módszerrel valósították meg (**65**, **66**).<sup>[84]</sup> Később ezeket a kísérleteket kiterjesztették, számos szubsztituált származékot állítottak elő az oxatiazol családon belül annak érdekében, hogy minél jobb GP inhibitorokat szintetizáljanak.<sup>[85]</sup> A legjobb inhibitornak az a származék bizonyult, mely az R csoport helyén 2-naftilcsoportot tartalmaz. Gátlási állandója  $K_i = 0.16 \mu\text{M}$ . Ez már a nanomólos nagyságrendben gátol, amit a nagy térkitöltésű apoláris csoport jó elhelyezkedésével indokoltak a  $\beta$ -csatornában.<sup>[74]</sup>

#### 2.5.1.5 Glükopiranozilidén-spiro-izoxazolin

2006-ban Praly és munkatársai a glükopiranozilidén-spiro-oxatiazolhoz hasonló szerkezettel rendelkező spiro-izoxazolint (**69**) állítottak elő (8. ábra).<sup>[86]</sup>

Exoglikált (**67**) reagáltatva in situ képzett nitril-oxiddal kiváló hozammal, magas regio- és sztereoselektivitás mellett állítottak elő izoxazolin származékokat (**68**), majd Zemplén módszerrel eltávolították a védőcsoportokat (**69**).<sup>[86]</sup> Legjobb inhibitornak a

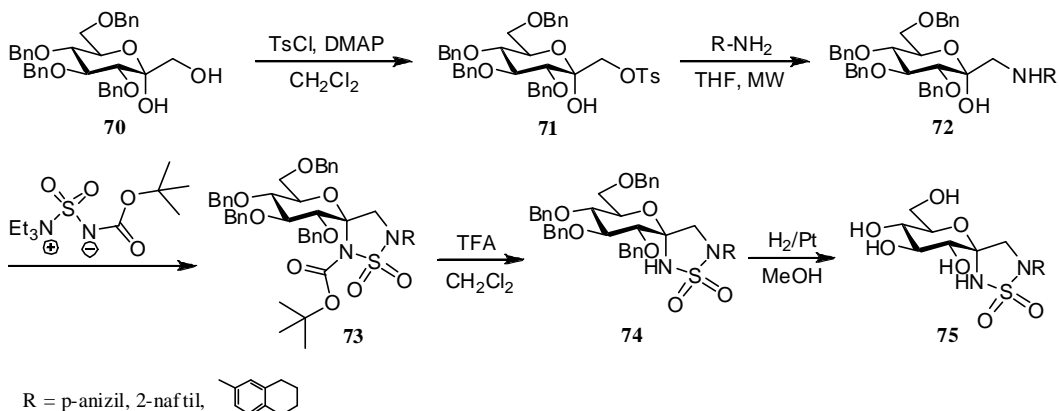
2-naftil származék mutatkozott  $K_i = 0.63 \mu\text{M}$  (RMGPb), mely összevethető az oxatiazol molekulákkal.<sup>[72]</sup>



**8. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-izoxazolin szintézis

### 2.5.1.6 Glükopiranozilidén-spiro-szulfamid

Mivel az oxatiazol és az izoxazolin már bizonyítottan a nanomólos nagyságrendben gátolta a GP enzimet,<sup>[72]</sup> Wadouachi és munkatársai a megszerzett ismereteket felhasználva hasonló szerkezeti egységgel rendelkező, spiro-szulfamid származékokat állítottak elő (9. ábra).<sup>[87]</sup>

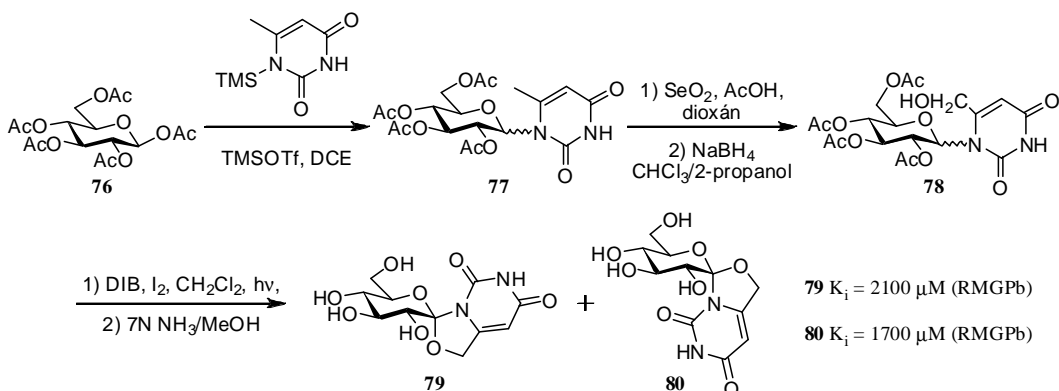


**9. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-szulfamid szintézis

Az első lépésekben a diol (70) primer hidroxilcsoportját tozilcsoporttal aktiválták (71), majd mikrohullám segítette nukleofil szubsztitúcióban aminra (72) cserélték. Ahhoz, hogy a spiro-származékokat előállítsák, Burgess-típusú reagenst alkalmaztak, mellyel szulfonilcsoportot is be tudtak építeni a gyűrűbe (73). Ezután a Boc védőcsoportot trifluoecetsavas közegben (74), majd a benzil védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel eltávolították (75). Az R = p-anizil származék esetében a gátlási állandó  $K_i = 15 \mu\text{M}$ . Ez az érték összemérhető a hidantoin (12) származékok gátlásával.<sup>[87]</sup>

### 2.5.1.7 Glükopiranozilidén-spiro-oxazolo[3,4-c]pirimidin

Mivel a glükopiranozil-pirimidin-nukleozidok jó inhibitorok, illetve a spirohidantoin is hasonló tulajdonsággal rendelkezik, ezért Gimisis és munkatársai e két tulajdonságot ötvözték. Előállítottak egy olyan származékot, amely spirocukorként nukleozidot is tartalmaz (10. ábra).<sup>[66]</sup>

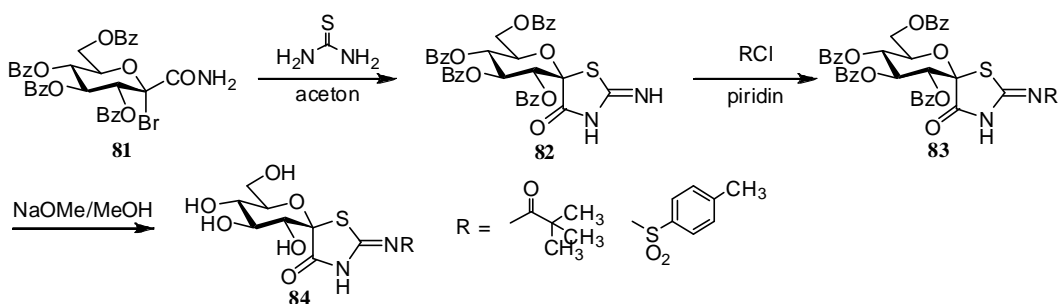


**10. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-oxazolo-pirimidin szintézis

Vorbrüggen-típusú N-glikozilezéssel acilezett glükózra (**76**) uracil származékot szubsztituáltak (**77**). Szelén-dioxiddal oxidálták az uracil aglikon metilcsoportját, majd a keletkező aldehidet rögtön redukálták (**78**). Gyűrűt zárni az in situ generált hipojodittal sikerült, majd eltávolították a védőcsoportokat (**79**, **80**). A két anomer származék 5:4 (**79**: **80**) arányban keletkezett. Az inhibíciós vizsgálatok kiderítették, hogy a D-glükózzal (**27**) analóg gátlási állandóval rendelkeznek a molekulák.<sup>[66]</sup>

### 2.5.1.8 Glükopiranozilidén-spiro-tiazolidin-4-on

Kutatócsoportunkban Deák Szabina diplomamunkájának keretei között állította elő a spiro-iminotiazolokat (11. ábra).<sup>[88]</sup>



**11. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-tiazolidin-4-on szintézis

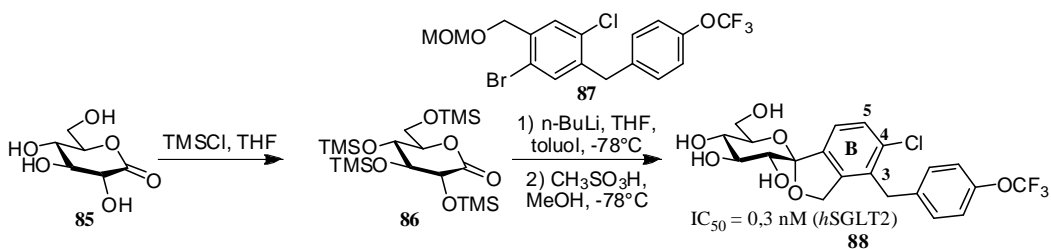
Védett (glükulopiranozil-bromid)onamid származékot (**81**) reagáltatott tiokarbamidral és így kapta a gyűrűzárt terméket (**82**). Az iminocsoport acilezése után (**83**) a védőcsoportokat Zemplen módszerrel távolította el (**84**).<sup>[88]</sup> Enzimvizsgálatokban a *tert*-butil származék gátlási állandója  $K_i = 137 \pm 15 \mu\text{M}$  (RMGPb), míg a toluilszulfonilcsoportot tartalmazó származék gátlási állandója  $K_i = 63 \pm 5 \mu\text{M}$  (RMGPb) lett.<sup>[89]</sup>

## 2.5.2 Nátrium-függő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok szintézise

Miként korábban a C-5' spirocukor származékoknál említettük, az SGLT2 fehérje gátlásával egy új útvonal jelenhet meg a szervezetben keletkező glükóz eltávolítására. Több típusa van ezeknek az inhibitoroknak, melyeket csoportosíthatunk aszerint, hogy az aglikon milyen atommal kapcsolódik a cukor részhez. Ezt figyelembe véve megkülönböztethetünk C-, N-, O-glikozidokat,<sup>[90]</sup> <sup>[91]</sup> illetve nem glikozid típusú vegyületeket.<sup>[92]</sup> Ezen felül számos spiro származékot állítottak elő, melyek hatékony gátlószerek bizonyultak.

### 2.5.2.1 Glükopiranozilidén-spiro-izobenzofurán

Huanwei és munkatársai számos SGLT2 inhibitorot állítottak elő. Ezek röntgenkristallográfiás vizsgálatai megerősítették, hogy az aglikon B-gyűrűjének közel merőlegesen kell elhelyezkednie a szénhidrát származékra, valamint e gyűrű hármas, négyes és ötös helyzetben lévő szubsztituenseinek meghatározó szerepük van a jó gátlási tulajdonság kialakításában (12. ábra).<sup>[93]</sup>



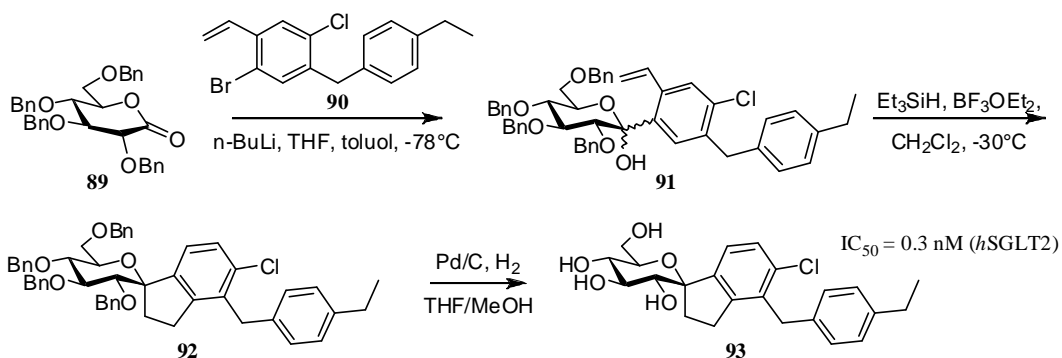
12. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-izobenzofurán szintézis

Mivel merőleges szerkezetet spiro származékokkal is lehet biztosítani, ezért szisztematikusan állították elő a megfelelő vegyületeket. Első lépésben a glükonolakton (**85**) hidroxilcsoportjait védtek le trimetilszililcsoportokkal (**86**), ezután addicionálták rá az aglikont (**87**), majd eltávolították a védőcsoportokat (**88**). Mivel ez a típusú reakció

könnyen, kevés lépésben kivitelezhető, ezért számos aglikon típust állítottak elő ezzel a módszerrel. Az előállított származékok a nanomólos nagyságrendben gátolnak, ezért sok származékukat egereken is tesztelték. Eredményük szerint 1-25 mg/kg szájon át való adagolásban már hatásosnak bizonyultak.<sup>[93]</sup> Ezen kísérleteket gyógyszercégek is támogatják, ezért szabadalommal is védettek.<sup>[91] [94]</sup>

### 2.5.2.2 Glükopiranozilidén-spiro-dihidroindén

Az izobenzofurán analógiájára kísérletet végeztek heteroatom nélküli spirovegyületek előállítására (13. ábra).<sup>[95]</sup>

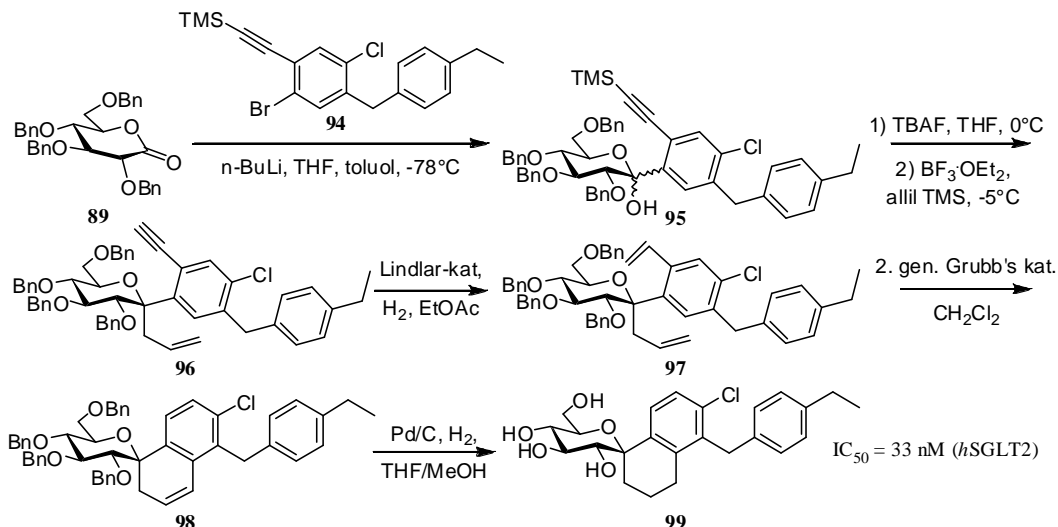


13. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-dihidroindén szintézis

A laktonra (89) alkil lítium jelenlétében addicionálták az aglikont (90), mely  $\alpha$  és  $\beta$  keveréket (91) eredményezett 1:10 arányban. Trietilszilán és bór-trifluorid dietil-éterát segítségével gyűrűzárás (92) következett, majd az izomereket preparatív LC-MS kromatográfiával választották el egymástól. A védőcsoport eltávolítása után megkapták az indén származékot (93), mely fehérjevizsgálatokban az izobenzofurán származékkal (88) összevethető gátlási állandóval rendelkezik.<sup>[95]</sup>

### 2.5.2.3 Glükopiranozilidén-spiro-tetrahidronaftalin

Az indén szerkezeti hasonlóságára alapozva Chen és munkatársai olyan spiroz származékot állítottak elő, mely 6 tagú gyűrűt tartalmazott (14. ábra).<sup>[95]</sup>



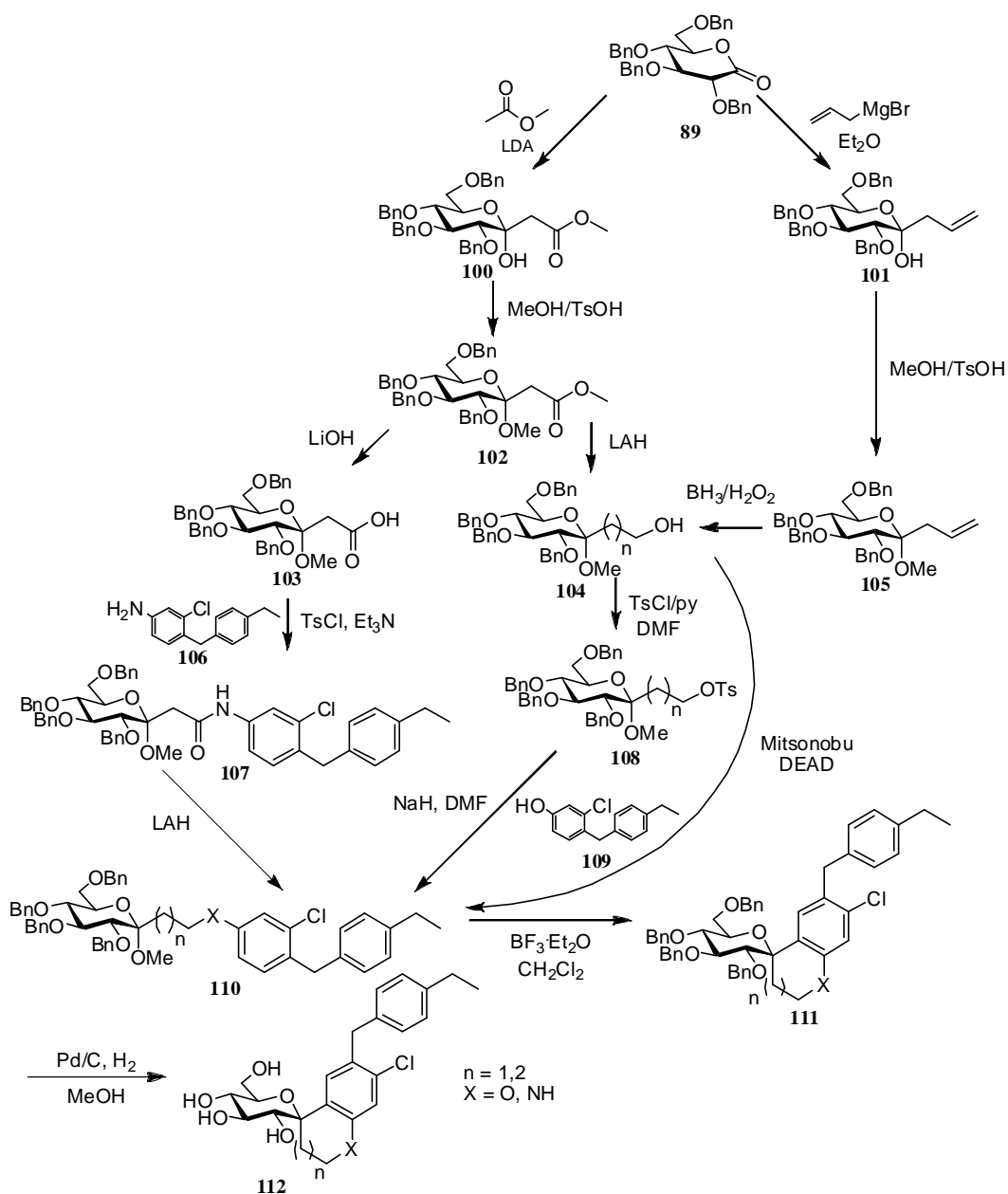
**14. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-tetrahidronaftalin szintézis

A **89**-es vegyületre addíciónálták *n*-butil lítium jelenlétében a **94**-es aglikont és 1:1 arányban kapták a laktolt (**95**). Ezt követően a trimetilszilil védőcsoportot tetra-*n*-butilammónium fluoriddal eltávolították, majd allilezés következett bór-trifluorid dietiléteráttal (**96**). A hármaskötést Lindlar-katalizátorral redukálták (**97**), majd második generációs Grubb's katalizátorral gyűrűt zártak (**98**). Ezután a védőcsoportokat palládium-szenes redukcióval eltávolították, ami magával vonta a kettőskötés telítését is (**99**). Ez a származék azonban 2 nagyságrenddel nagyobb gátlási állandóval rendelkezik, mint az indén származékok (**93**).<sup>[95]</sup>

#### 2.5.2.4 Glükopiranozilidén-spiro-kromán, oxepin és tetrahidrokinolin

Mivel az öt és hattagú spiro-származékok gátlási tulajdonságai a nanomólos nagyságrendbe estek, ezért 2007-ben a Theracos Inc. szabadalmi oltalom alá vette az általuk szintetizált vegyületeket (15. ábra).<sup>[96]</sup>

Kiindulási anyagjuk itt is a glükonolakton származék (**89**) volt. Hattagú spirogyűrű előállításánál metil-acetáttal reagáltatták a **89** vegyületet. A lakton oxocsoportjából képződött hidroxilcsoportot metoxicsoporttá alakították (**102**), majd lítium-alumínium hidrides redukcióval kialakították a 2-hidroxietil-csoportot ( $n = 1$ , **104**). Héttagú spirogyűrű esetén Grignard reakciókörülmények között kapcsolták a molekulára az allilcsoportot (**101**). Ezt követte itt is a hidroxilcsoport védelme (**105**), majd hidroborálással kialakították a 3-hidroxipropil-csoportot ( $n = 2$ , **104**).



15. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-kromán, -oxepin és -tetrahydrokinolin szintézis

A tozilcsoportos aktiválást (**108**) követően kapcsolták fel az aglikon (**109**) részt (**110** X=O). Nitrogént tartalmazó heterociklus esetében a metilésztert tartalmazó vegyületet (**102**) először karbonsavvá alakították (**103**), majd ehhez kapcsolták az aglikont (**106**). A keletkezett amidot (**107**) redukálták (**110** X=NH) és a gyűrűzárás bór-trifluorid dietil-éterátos közegben történt (**111**). Utolsó lépésben a védőcsoportokat távolították el (**112**). Mivel szabadalmi oltalom alatt álló molekulákról van szó, ezért csak annyi adat áll

rendelkezésre, hogy gátlási tulajdonságuk 1  $\mu\text{M}$ -nál kisebb és szelektívek az SGLT2 inhibitorra nézve.<sup>[91] [96]</sup>

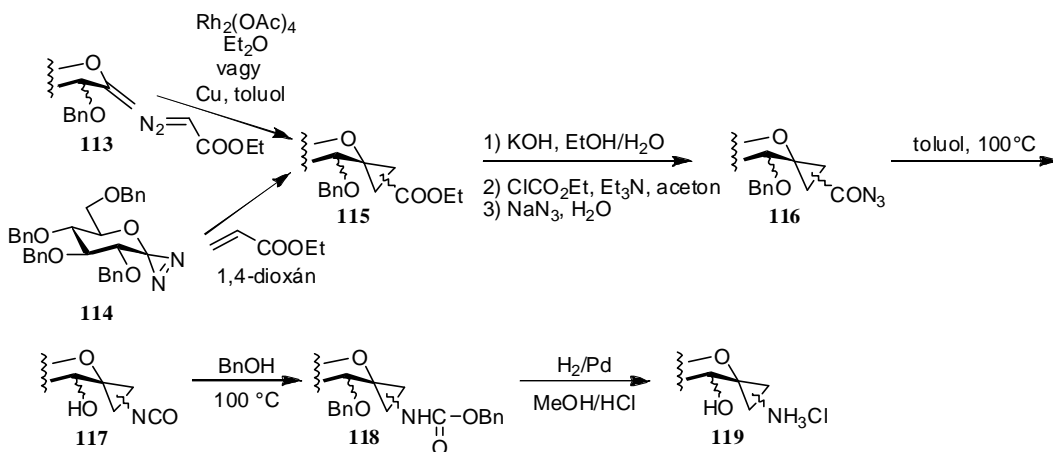
### 2.5.3 Glükózidáz inhibitorok szintézise

A glükózidáz gátlók hatásukat elsősorban a vékonybélben, az emésztés és felszívódás folyamatában fő szerepet játszó kefeszegély sejtjeire fejtik ki. Gátolják a szénhidrátok lebontásában kulcsszerepet játszó enzimek működését, mint például a maltáz, izomaltáz és szacharáz enzimeket. Így a komplex szénhidrátok nem tudnak lebomlani, ezáltal nem szívódnak fel, és az étkezés utáni vércukorszint nem emelkedik meg jelentősen. Mellékhatásként emésztőrendszeri panaszok (puffadás, hasmenés) fordulhatnak elő.<sup>[97]</sup>

A glükózidáz inhibitorok első képviselői már évek óta megvásárolhatóak Európában, így Magyarországon is. Először a Baeyer AG hozta forgalomba az akarbóz hatóanyagú gyógyszert Glucobay<sup>®</sup> néven (ugyanazt Precose<sup>®</sup> néven Észak-Amerikában és Prandase<sup>®</sup> néven Kanadában forgalmazzák).<sup>[98]</sup> A miglitol hatóanyag tartalmú Glyset<sup>®</sup> a Pfizer terméke,<sup>[99]</sup> illetve  $\alpha$ -glükózidáz inhibitor még a voglibose is, melyet számos néven forgalmazznak a Távols-Keleten, elsősorban Japánban, Kínában és Indiában.<sup>[100] [101]</sup>

#### 2.5.3.1 Glükopiranozilidén-spiro-ciklopropilammónium-klorid

Molekulamodellezési számítások alapján Vasella és munkatársai olyan spirozármazékokat állítottak elő, mely a *Sulfolobus solfataricus* baktérium  $\beta$ -glükózidáz enzim aktív centrumához kapcsolódik (16. ábra).<sup>[102]</sup>

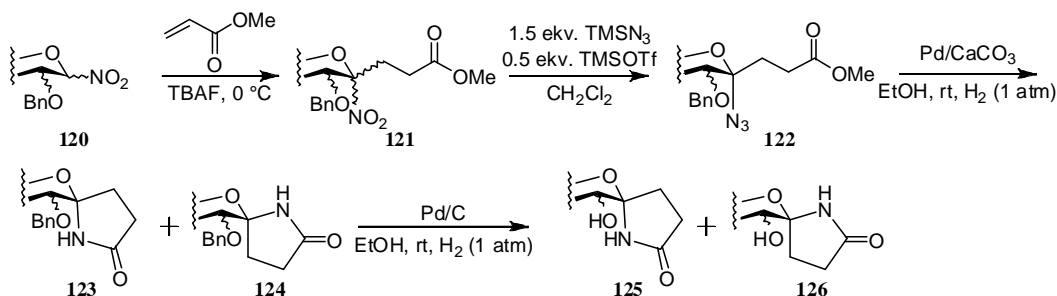


16. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-ciklopropilammónium-klorid szintézis

Kiindulásnak manno- és galaktopiranozilidén *exo*-glikálokat (**113**) vagy glükopiranozilidén-diazirint (**114**) használtak. Az *exo*-glikálok gyűrűzárásához etil-diazoacetátot használtak, így a karbén a reagensen keletkezett és a glikál kettőskötésére addíciónálódott. A diazirin származékoknál ez a mechanizmus fordítva történt, a karbén a cukorgyűrűn alakult ki és az etil-akrilát kettőskötésére addíciónálódott. A négyfajta ciklopropán-karbonsavészter izomer (**115**) szétválasztásához HPLC kromatográfiát használtak, melyeken ezek után külön-külön hajtották végre ugyanazokat a lépéseket. A kapott észtert elhidrolizálva keletkezett a megfelelő karbonsav, majd savklorid képzés és nátrium-aziddal való reakció után kapták az acil-azid (**116**) származékokat. Termolízist követően izocianát (**117**) keletkezett, melyet benziloxi-karbonil csoporttá alakítottak (**118**) és az utolsó lépésben az összes védőcsoportot eltávolították (**119**). Mindegyik származék IC<sub>50</sub> értéke 48-0.43 μM között szóródik, melyet több forrásból izolált α- és β-glükozidáz és galaktozidáz enzimmel is megmértek.<sup>[102]</sup>

### 2.5.3.2 Glükopiranozilidén-spiro-pirrolidin-2-on

Vankar és munkatársai vizsgálták, hogyan lehet funkcionalizálni az 1-nitro-cukorszármazékokat, majd ezekből további kísérleteket végeztek a nukleofil szubsztitúció, illetve a gyűrűzárás tanulmányozására (17. ábra).<sup>[103]</sup>



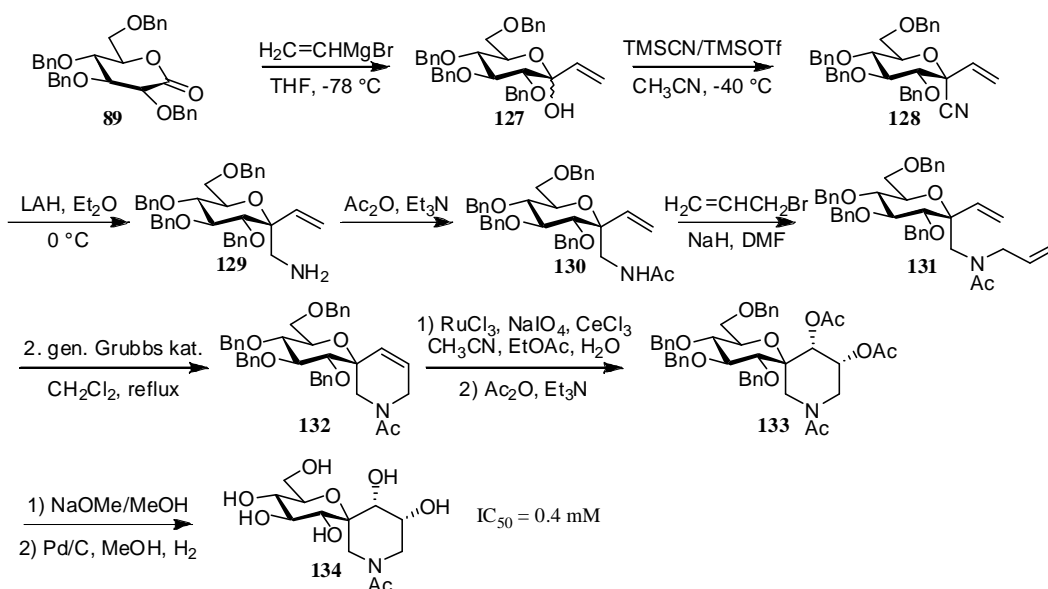
**17. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-pirrolidin-2-on szintézis

Kiindulási anyagként a D-glükóz és a D-mannóz nitroszármazékát (**120**) használták. Első lépésben metil-akriláttal reagáltatták a cukrot katalitikus mennyiségű tetra-*n*-butilammónium-fluorid mellett (**121**). Lewis sav katalizátort alkalmazva jó hozammal kapták az azid származékot (**122**). Palládiumos redukció után az amin gyűrűt zárt és megkapták a spiro-származékokat (**123**, **124**), majd reduktilvan eltávolították a védőcsoportokat (**125**, **126**). Inhibíciós vizsgálataikban végül megállapították, hogy a

szarvasmarhából izolált  $\beta$ -glükozidáz és mannozidáz enzimek ellen hatásos inhibitorok. Az  $IC_{50}$  értékük 160-400  $\mu$ M nagyságrendbe esett.<sup>[103]</sup>

### 2.5.3.3 Glükopiranozilidén-spiro-izofagomin

A nitrogén tartalmú heterociklust tartalmazó glükozidáz inhibitorok különösen érdekes területét képezik a molekuláknak. Számos glükozidáz, mannozidáz inhibitor került ki ezen származékok közül.<sup>[104]</sup> Vankar és munkatársai az eddigi eredményeket felhasználva szerkezetileg hasonló aglikon részt alakítottak ki a cukoryűrűn (18. ábra).<sup>[105]</sup>

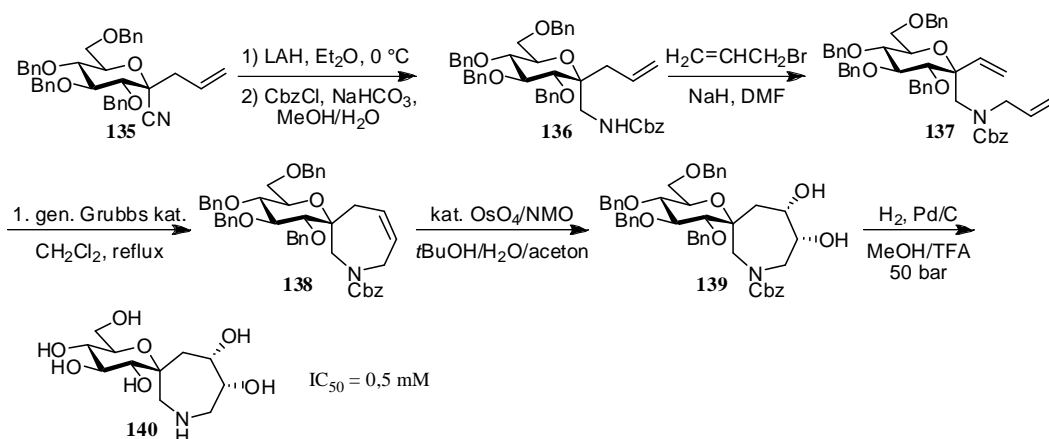


18. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-izofagomin szintézis

A D-glükono-1,5-laktont (**89**) vinil-magnézium-bromiddal reagáltatták Grignard-reakciókörülmények között. Az így keletkezett 1-C-vinil-hexopiranozt (**127**) glikozil-cianiddá (**128**) alakították. Lítium-alumínium-hidriddel redukálták primer-aminná (**129**). Acetilcsoporttal védték a szabad amint, majd az így keletkezett amidből (**130**) allil-bromiddal kialakították a diént (**131**). Második generációs Grubb's katalizátorral gyűrűt zártak (**132**), majd ruténium katalizált dihidroxilezés következett és ecetsavanhidriddel védték a két hidroxilcsoportot (**133**). Utolsó lépésként eltávolították a védőcsoportokat (**134**). Az így előállított izofagomin származék szelektív gátlást mutat a *Canavalia ensiformis*ből kivont  $\alpha$ -mannozidázra ( $IC_{50} = 0.4$  mM).<sup>[105]</sup>

#### 2.5.3.4 Glükopiranozilidén-spiro-azepán

Miként az izofagomin előállításánál, ebben az esetben is hasonló lépéseket használtak a cianid származék képzéséhez, azzal a különbséggel, hogy allil-magnézium bromidot addíciónáltak a laktonra (19. ábra).<sup>[105]</sup>

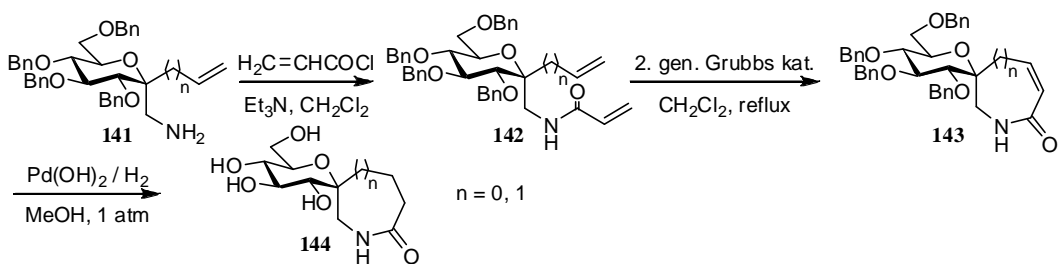


19. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-azepán szintézis

Az amin védelmére Cbz-kloridot használtak (136), majd N-allilezést követően (137) első generációs Grubb's katalizátorral zártak gyűrűt (138). Oxidálószerként ozmium-tetroxidot alkalmaztak (139), majd a védőcsoportokat redukítván eltávolították (140). A keletkezett vegyület ugyancsak szelektív gátlást mutat a *Canavalia ensiformis*ből kivont  $\alpha$ -mannozidázra (IC<sub>50</sub> = 0.5 mM).<sup>[105]</sup>

#### 2.5.3.5 Glükopiranozilidén-spiro-laktám

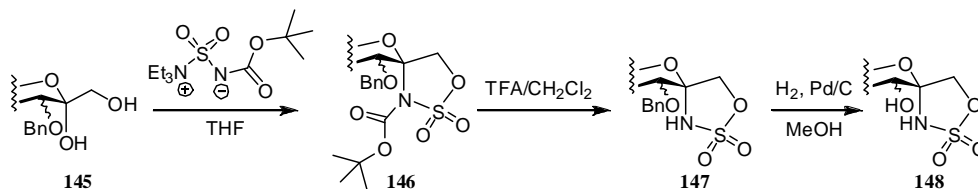
A kezdeti reakciólépések ez esetben ugyancsak hasonlóak az előbb bemutatott vegyületekhez (20. ábra).<sup>[105]</sup> A különbség abban áll, hogy az aminosoprotot akroilezték (142), emiatt a gyűrűzárt termékénél spiro-laktám gyűrűt kaptak (143). Mind a két származék (144) szelektív gátlást mutat a *Canavalia ensiformis*ből izolált  $\alpha$ -mannozidázra. A spiro-piperidin származék (144 n=0) IC<sub>50</sub> = 1.2 mM, míg az azepán származék (144 n=1) IC<sub>50</sub> = 2.7 mM-os értékkel rendelkezik.<sup>[105]</sup>



20. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-laktám szintézis

### 2.5.3.6 Spiro-szulfamidát

Wadouachi és munkatársai 2009-ben előállították a spiro-szulfamidát származékot. Mivel ilyen vegyületeket előttük kizárólag 2-dezoxi származékokkal szintetizáltak, ezért ők glükóz és mannóz származékokból (**145**) indultak ki (21. ábra).<sup>[106]</sup>

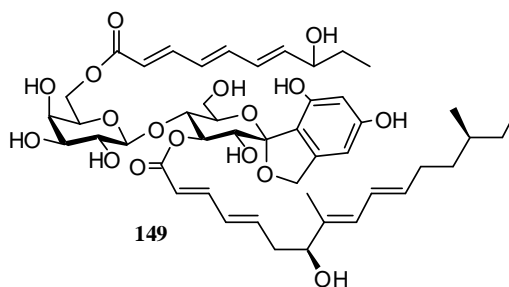


21. ábra: Spiro-szulfamidát szintézis

Metil-N-(triethyl-ammónium-szulfonil)karbamáttal megtörtént a gyűrűzárás (**146**) majd a *tert*-butiloxikarbonilt trifluorecetsavas közegben hasították le (**147**). A benzil védőcsoportokat redukciósan távolították el (**148**). A származék gátlási állandója  $\alpha$ -glikozidázzal szemben  $K_i = 190 \mu\text{M}$ .<sup>[106]</sup>

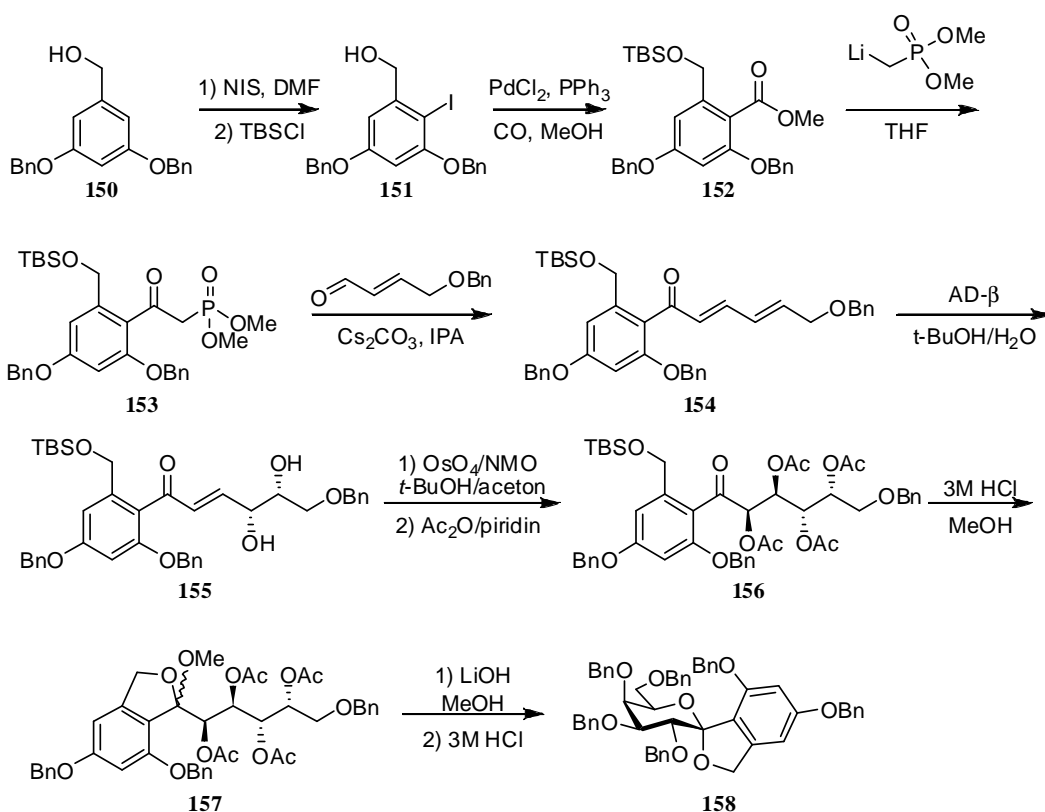
### 2.5.4 Gombaellenes szerek

A gombaellenes szerek fontos képviselője a papulakandin, melynek 4 típusa létezik (papulakandin A-D). Legaktívabb tagja a papulakandin C (**149**). Feltételezett hatásmechanizmusa szerint gátolja az 1,3- $\alpha$ -D-glükán szintáz, mely létfontosságú a gomba sejtfalának felépítésében, de nem található meg az emberi sejtben, így eredményesen használható beteg kezelésében.<sup>[107]</sup>



### 2.5.4.1 Papulakandin származék

A papulakandinban található spiro-izobenzofurán rész kulcsszerepet játszik a gombaellenes hatásban. Felfedezték, hogy ezek a molekulák a *P. carinii* pneumonia származékok ellen is hatásosak, melyek leggyakrabban az AIDS-es betegek szervezetét támadják meg. Miután a papulakandin D totálszintézisét Willardsen és munkatársai publikálták,<sup>[108]</sup> más cukoryűrűvel is szintetizáltak papulakandin származékokot (mannóz, allóz).<sup>[109]</sup> <sup>[110]</sup> Ezen reakciók hátránya, hogy hosszú reakcióutat és számos analóg származékokat eredményeznek, ezért O'Doherty és munkatársai egy rövidebb és szelektívebb utat találtak a galaktóz papulakandin szintéziséhez (22. ábra).<sup>[107]</sup>



AD- $\beta$  = 4% OsO<sub>4</sub>, 4.1% (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, 3 ekv. K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, 3 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 ekv. MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)

22. ábra: Papulakandin rész szintézis

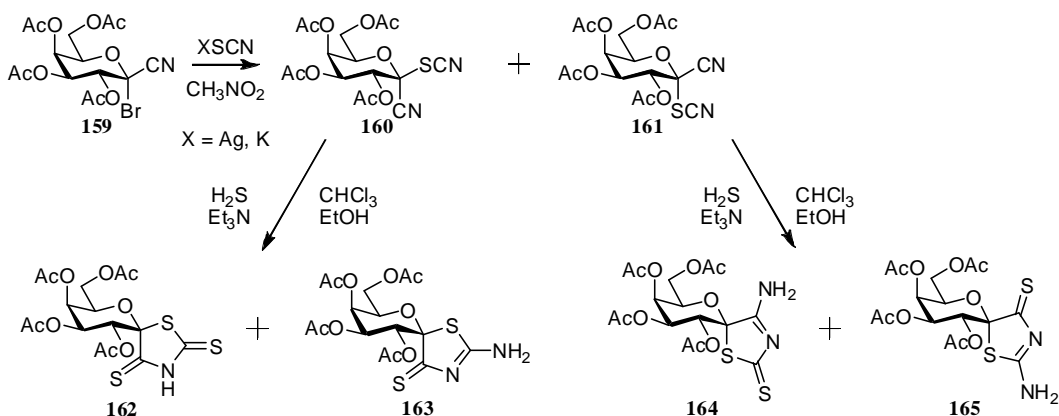
Ez a származékszintézis eltér az eddigi gyakorlattól, ugyanis ebben a szintézisben nem az aglikon részt alakítják ki utólag, hanem magát a cukor részt hozzák létre szintetikusán. Első lépésben a benzil-alkoholt (150) szelektíven jódoszzák N-jód-szukcinimiddel (151), majd a hidroxilcsoportot védik tributilszilil védőcsoporttal. A karbonilezési reakcióban palládium katalizátorral kialakítják a metilésztercsoportot (152),

majd lítium-trimetil-foszfáttal megkapják a  $\beta$ -ketofoszfát származékot (**153**). Ezután 4-benziloxibut-2-énallal reagáltatják a ketofoszfátot és jó hozammal kapják a dienon származékot (**154**). A következő lépésben Sharpless AD-keverékkel enantioszelektíven kialakítják a diolt (**155**). Up-John eljárással a kettőskötések helyén ugyancsak hidroxilcsoportokat hoznak létre, majd ezeket ecetsavanhidriddel levédik (**156**). A tributil-szilil csoportot szelektíven eltávolítják, majd sósavval gyűrűvé zárják (**157**). Az acetát csoportot lítium-hidroxidos közegben távolítják el, majd az ezt követő sósavas kezelés hatására megtörténik a cukor gyűrűvé zárása (**158**).<sup>[107]</sup> A papulacandin C (**149**) *in vitro* végzett gátlási tulajdonsága a módosított élesztőgombából kivont  $\beta$ -1,3-glükán szintáz ellen (pbr1-8)  $IC_{50} = 0.02 \mu\text{g/ml}$ .<sup>[111]</sup>

## 2.5.5 Egyéb származékok

### 2.5.5.1 Galaktopiranozilidén-spiro-tiazolin és tiazolidin

1999-ben Ösz és munkatársai számos kísérletet végeztek tiocianátok gyűrűzárásával kapcsolatban. Nekik sikerült először előállítani glikozil-tiocianátot kvaterner anomer centrumon, majd egyértelműen bizonyítani annak szerkezetét (23. ábra).<sup>[112]</sup>

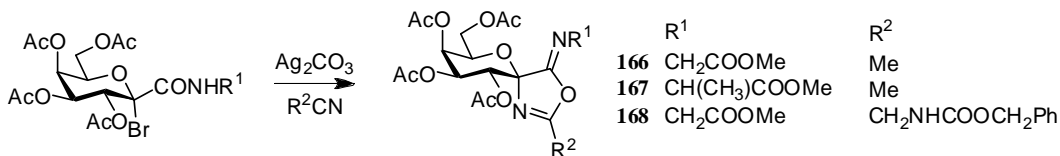


23. ábra: Galaktopiranozilidén-spiro-tiazolin és tiazolidin szintézis

Védett bróm-cianidból kiindulva (**159**) ezüst- és kálium-tiocianáttal mind a két epimer termék (**160**, **161**) létrejön, melyből a **160** a kinetikus termék, a **161** a termodinamikailag stabilabb termék. Végül kénhidrogén addíciójával, majd az ezt követő gyűrűzárással alakították ki a megfelelő termékeket (**162** - **165**).<sup>[112]</sup>

### 2.5.5.2 Galaktopiranozilidén-spiro-oxazolin

Oligopeptidet tartalmazó anomer  $\alpha$ -aminosavak szintézise közben Somsák és munkatársai 2011-ben előállítottak spiro-oxazolin vegyületeket (24. ábra).<sup>[113]</sup>

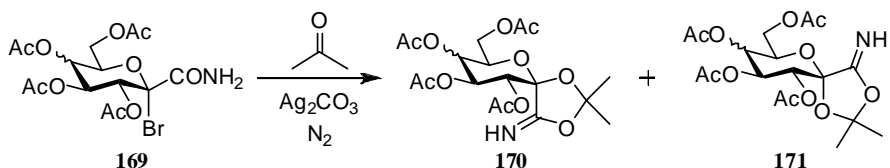


**24. ábra:** Galaktopiranozilidén-spiro-oxazolin szintézis

Brom-amid származékot reagáltattak ezüst karbonáttal, a **166** és a **167** esetében acetonitrilt, a **168** esetében nitrometán használva oldószerként. Míg a **166** és a **167** esetében közepes hozammal (65%, 43%) állították elő az oxazolint, addig a **168** esetében ugyanezt alacsony hozammal (29%) kapták meg. Mivel ezen reakciók célja az oligopeptidet tartalmazó aminosav szintézise volt, ezért ezek a származékok köztiterméként szerepeltek és a későbbiekben gyűrűnyitás következett.<sup>[113]</sup>

### 2.5.5.3 Glüko- és galaktopiranozilidén-spiro-1,3-dioxolán

1999-ben Somsák és munkatársai új típusú glikomimetikumok előállításában tapasztalták, hogy egy addig ismeretlen spiro-származék keletkezett (25. ábra).<sup>[114]</sup>

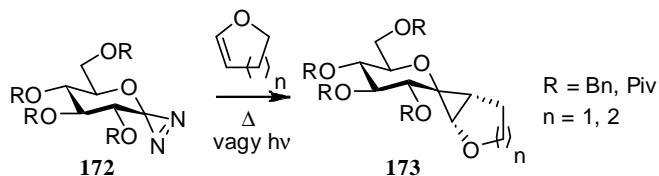


**25. ábra:** Spiro-1,3-dioxolán szintézis

Glükopiranozilidén és galaktopiranozilidén származékból (**169**) kiindulva Königs-Knorr féle reakcióban állítottak elő spiro-dioxolán származékot. **170** lett a főtermék, mely több mint 70%-ban keletkezett, a **171** mint melléktermék kevesebb, mint 10%-ban volt jelen.<sup>[114]</sup>

#### 2.5.5.4 Glükopiranozilidén-spiro-2-oxabiciklo[3.1.0]hexán és spiro-2-oxabiciklo[4.1.0]heptán

A nukleofil karakter tanulmányozása céljából vizsgálták Vasella és munkatársai a diazirinek reakcióját elektronban gazdag alkénekkal (26. ábra).<sup>[115]</sup>



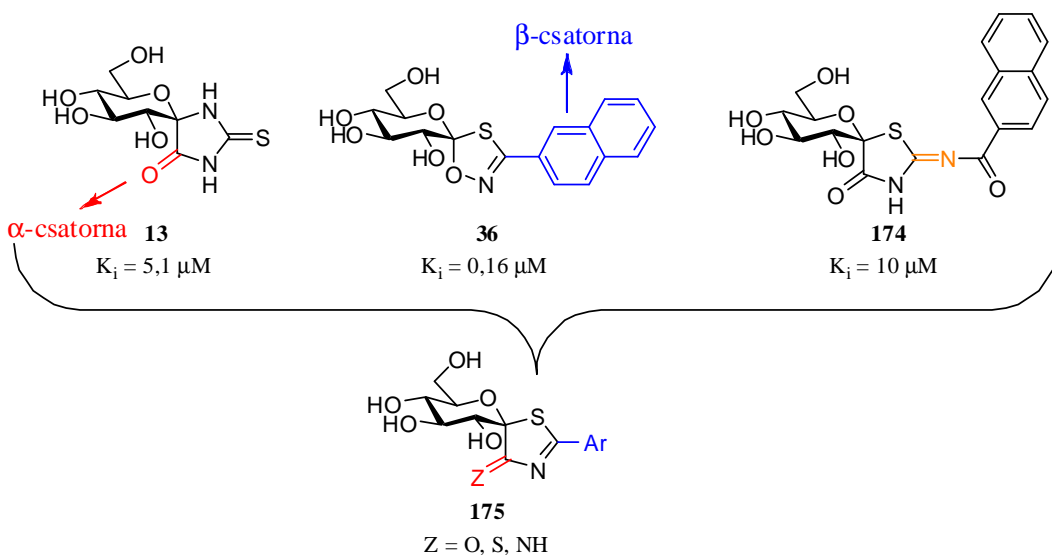
**26. ábra:** Glükopiranozilidén-spiro-oxabiciklus szintézis

Kísérleti tapasztalatukból arra a következtetésre jutottak, hogy fotolitikus (-20 °C és -40 °C között) körülmények között jobb hozammal mennek a reakciók, mint termolitikus (45 °C) körülmények között. Főtermékként a glükopiranozil-azin dimer származékát kapták, míg a kívánt molekulát (**173**) csak melléktermékként izolálták.<sup>[115]</sup>

## 3 Saját vizsgálatok

### 3.1 Célkitűzés

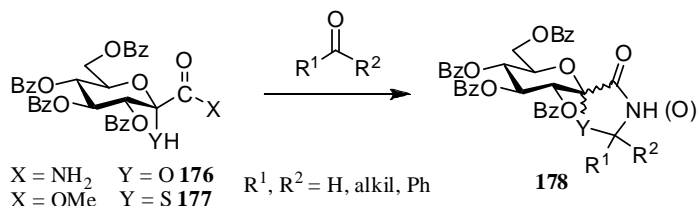
Irodalmi előzmények alapján megvizsgáltuk a jó gátló tulajdonsággal rendelkező spirocukor származékok szerkezetét és a GP enzimmel kialakított kölcsönhatásaikat. A tiohidantoin (**13**) **oxo-csoportja** az enzim  $\alpha$ -csatornájában helyezkedik el, így hidrogén híd kötést tud kialakítani. Emiatt csökken az inhibíciós állandó értéke, így ennek a csoportnak a megléte előnyös a kialakítandó szerkezeten. Az oxatiazolin (**36**) **nagy térkitöltésű, apoláris csoportja** a GP enzim  $\beta$ -csatornájában tud elhelyezkedni. Az itt található enzim oldalláncokkal van der Waals-típusú kölcsönhatások révén már a nagyon alacsony mikromólos tartományban gátol a **36**. Ez az orientáció még úgy is kedvezőnek bizonyult, hogy nincs  $\alpha$ -csatornában elhelyezkedő csoport a molekulán. A tiazolon származék (**174**) **imino csoportja** a  $\beta$ -csatorna irányába mutat. Ezen rész szubsztituálásával az apoláris csoportot tudjuk a molekulára kapcsolni. A **174** esetében azonban az apoláris csoport és a spirogyűrű közötti távolság nagy, a molekula nem illeszkedik megfelelően az enzim  $\beta$ -csatornájába és az erős gátlás elmarad. Az eredményeket összegezve célul tűztük ki olyan spirovegyületek (**175**) szintézisét, melyek az említett molekulák előnyös tulajdonságait ötvözni tudják, a GP enzim  $\alpha$ -, és  $\beta$ -csatornájában is el tudnak helyezkedni. A spirogyűrű esetében az  $\alpha$ -csatorna irányába néző rész lehet oxigén, kén és imino csoport is (27. ábra).



**27. ábra:** A tervezett molekulák szerkezeti képlete

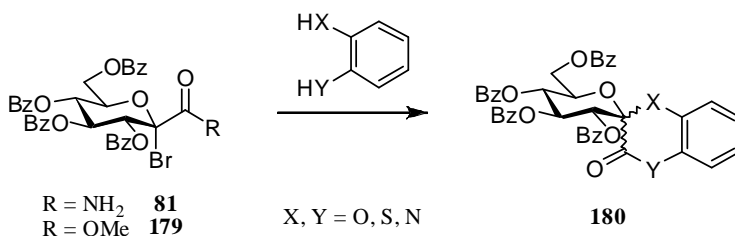
Vizsgálni kívántunk további spirociklizációs lehetőségeket is a **175** vegyület kiindulási anyagaiból (3.2 fejezet).

Célunk volt tehát aldonsav származékok (**176**, **177**) keton vagy aldehid beépüléssel járó reakcióinak vizsgálata (28. ábra) és (ulozil-bromid)onsav reakcióinak vizsgálata bifunkciós aromás rendszerekkel (29. ábra).



**28. ábra:** Keton/aldehid beépüléssel járó vegyületek tervezett szerkezete

Bifunkciós aromás rendszerek vizsgálatára két hasonló reakció található az irodalomban. Az első esetben D-arabinopiranozil-bromid vegyületeket reagáltattak 2-nitrofenol származékokkal, majd redukciót követően kialakították a spirogyűrűt.<sup>[116]</sup> A másik esetben C-glikozil származékot reagáltattak 2-amino-tiofenollal, viszont ott gyűrűzárás nem történt.<sup>[117]</sup>

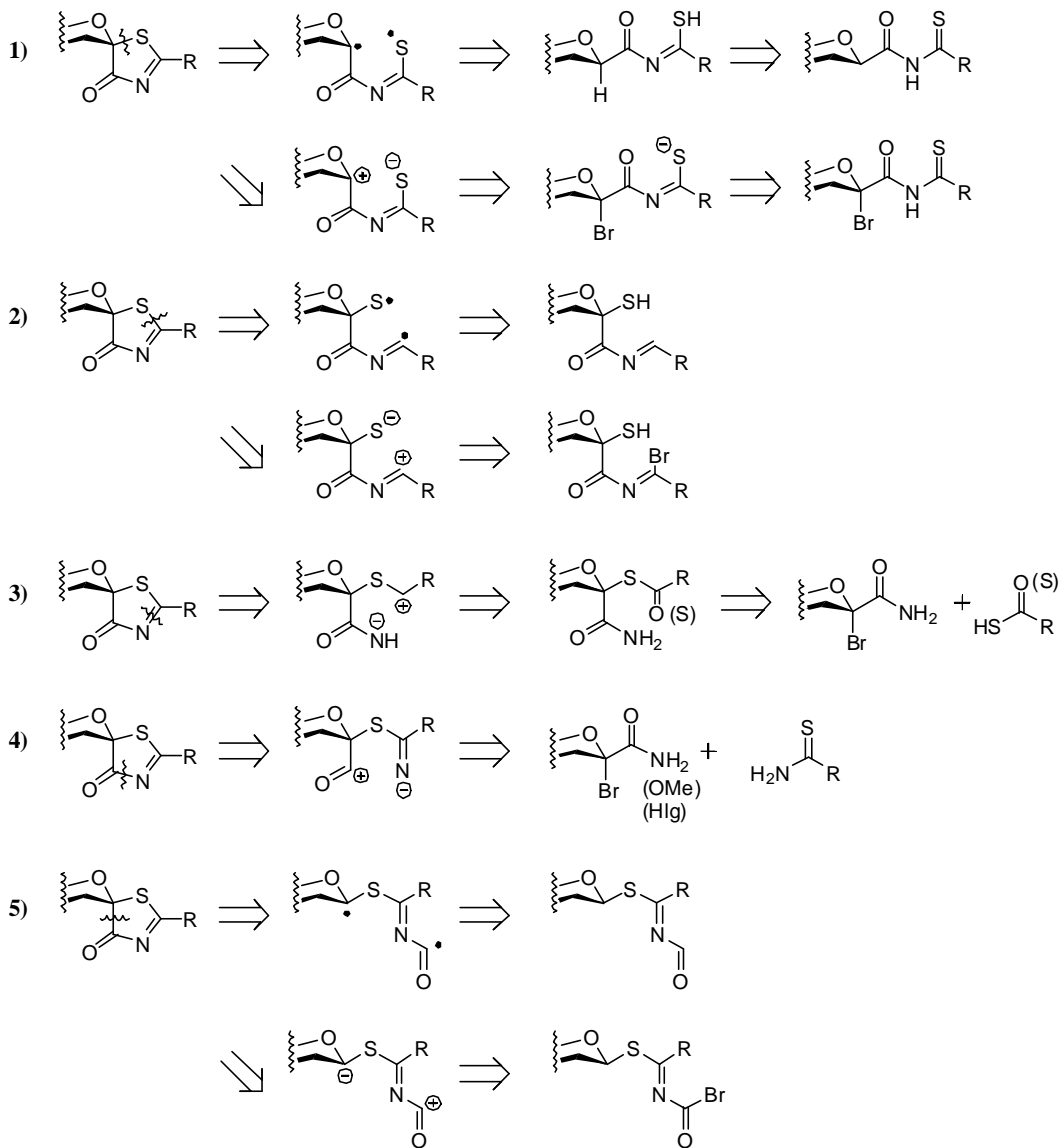


**29. ábra:** Bifunkciós aromás vegyületek tervezett gyűrűzárása

## 3.2 Célvegyület retroszintetikus analízise

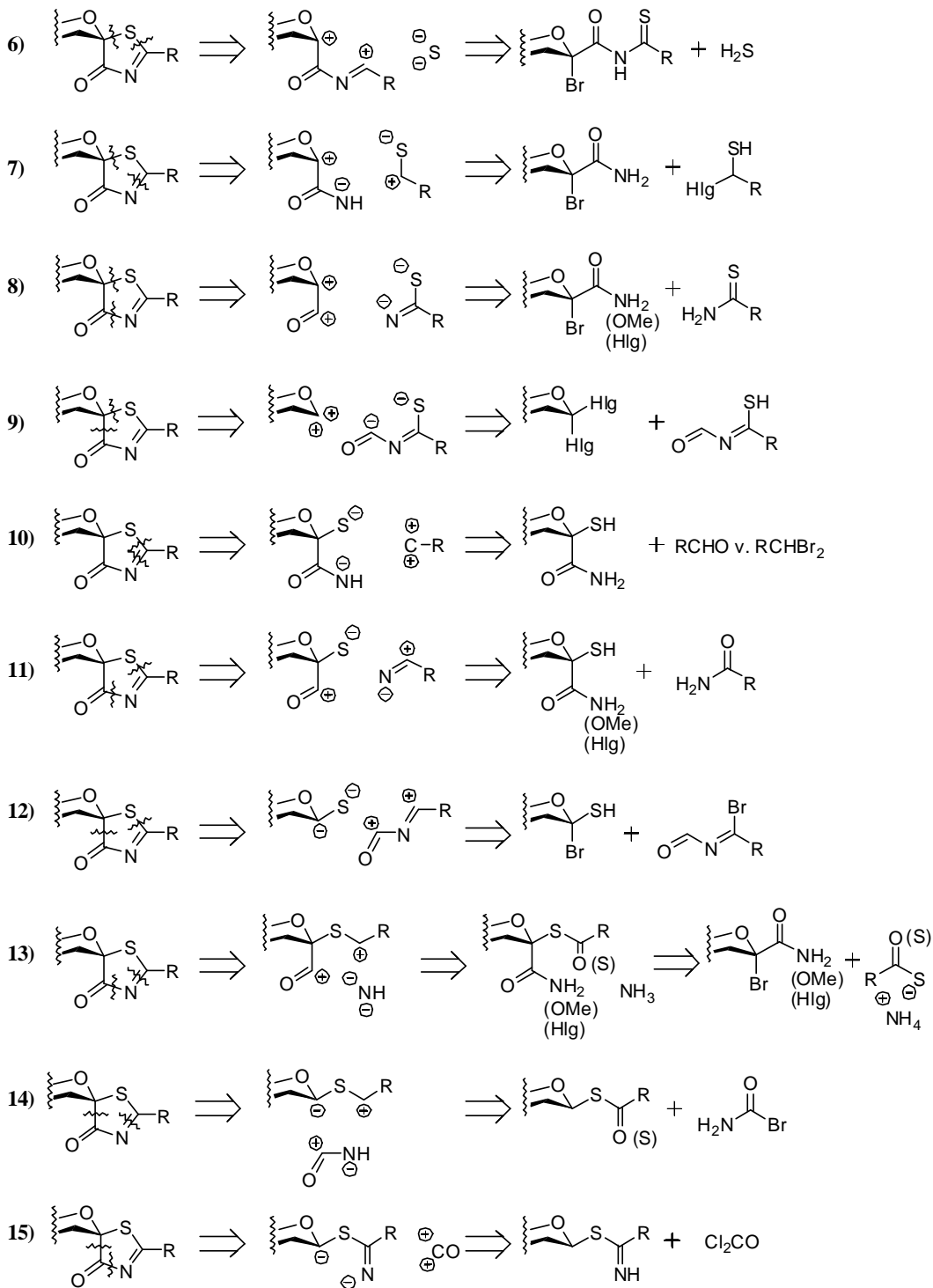
A 175-ös vegyület szerkezetének kialakításához felmértük a retroszintetikus utakat, melyek felírásánál kétféle mechanizmust vettünk számításba, a homo- és heterolitikus kötéselválasztást. Ezeket csoportosítottuk aszerint, hogy a kiindulási anyagok vázához egy vagy két kötés szétválasztása szükséges.

### 3.2.1 Egy kötés szétválasztása



30. ábra: Egy kötés szétválasztását bemutató retroszintetikus utak

### 3.2.2 Két kötés szétkapcsolása



31. ábra: Két kötés szétkapcsolását bemutató retroszintetikus utak

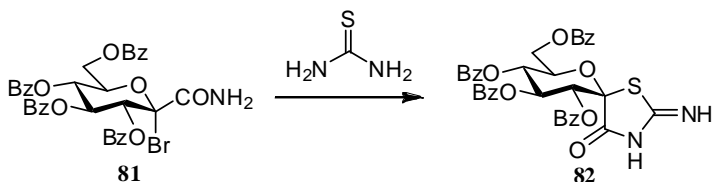
A lehetséges kiindulási anyagokat négy nagyobb csoportba soroltuk:

- I (Glikulopiranozil-bromid)onamid származékok: A 3), 4), 7), 8), 13) reakcióút. Ezen retroszintézisek végeredményét összesítve a szintézisutak két különböző kiindulási vegyületből származtathatóak:
- Ia 4), 8) reakcióutak a (glikulopiranozil-bromid)onamid (**81**) és tioamidok reakciójához vezetnek.
- Ib 3), 7), 13) reakcióutak a (glikulopiranozil-bromid)onamid (**81**) és tiokarbonsavak vagy ditiokarbonsavak reakciójához vezetnek.
- II N-tioacilezett-(glikulopiranozil-bromid)onamid származékok. Ebbe a csoportba tartozik az 1) és a 6) reakcióút. Ez a csoport némi átfedést mutat a I. csoporttal, mivel ezek a vegyületek is (glikulopiranozil-bromid)onamid származékokból (**81**) állíthatók elő, viszont míg a I. csoportnál közvetlenül az onamidból (**81**) történik a gyűrűzárás, addig itt egy köztitermék is előállításra kerül, majd ebből következik a gyűrűzárás.
- III 2-tio-glikulozonsav származékok. Ide tartozik a 2), 10), 11), 12) reakcióút. A 12) esetben viszont már a reakciótervezésnél megvalósíthatósági kérdések merülnek fel. Az anomer centrumon egyszerre található bróm és tiol csoport nagy valószínűséggel instabil és egy hidrogén-bromid eliminációt követően tiolakton képződésével stabilizálódhat. Másrészt az anomer centrum közvetlen brómozása úgy, hogy már tiol csoportot tartalmaz, nem lehetséges, dimer származék képződik.<sup>[118] [119]</sup> A 2) reakció esetében pedig irodalmi előzmény nélküli az egyazon atomhoz kapcsolódó tiol és N-alkilidén-amid funkciós csoportok kialakítása.
- IV Nagymértékben valószínűtlen: 5), 9), 14), 15) reakciók. Az 5), 14), 15) reakcióút esetében az anomer centrum negatív töltéssel rendelkezik. Ilyen részecskék képződése csak különleges feltételek mellett lehetséges.<sup>[120]</sup> Az 5) reakcióút esetében az imidotioát származék képzése is nehézségekbe ütközik. A 9) reakcióút dihalogén származékainak szintézise az irodalomban megtalálható,<sup>[121]</sup> viszont a reaktáns nem, ilyen vegyület előállítása nagymértékben valószínűtlen.

Mivel kutatócsoportunkban korábban eredményes vizsgálatokat folytattak 1,3-tiazolidin-4-on származék (82) előállítására, mely hasonló szerkezettel rendelkezik, mint a célvegyületünk (175), így e kutatások mentén kezdtem el kísérleteimet.

### 3.3 1*R*-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1.5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on előállításának vizsgálata (Ia retroszintetikus út)

A 82 vegyületet kutatócsoportunkban először Deák Szabina állította elő (11. ábra).<sup>[88]</sup> Az általa használt körülmények között (aceton, 1.5 ekv. tiokarbamid, reflux, 5 nap) a heterociklus előállításakor 72%-os konverzió mellett 82%-os kitermelés valósult meg. A konverzió javítása és a reakcióidő rövidítése érdekében különböző reakciókörülményeket vizsgáltunk meg (32. ábra).



Sor	Tiokarbamid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Konverzió*	Kitermelés*
1	1,5	100 W, 30 perc, 95 °C	etanol	40%	96%
2	1,5	150 W, 30 perc, 95 °C	aceton	41%	99%
3	1,5	100 W, 30 perc, 120 °C	etanol	95%	36%
4	1,5	100W, 30 perc, 170 °C	etanol	68%	70%
5	5	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	51%	96%
6	5	150 W, 60 perc, 120 °C	aceton	60%	89%
7	10	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	82%	97%
8	10	150 W, 60 perc, 120 °C	aceton	57%	99%
9	5	100 W, 60 perc, 170 °C	etanol	bomlás	
10	10	100 W, 60 perc, 170 °C	etanol	bomlás	
11	10	100 W, 60 perc, 120 °C, Ar	etanol	71%	60%
12	5+5x1	reflux, 11 nap	etanol	80%	81%
13	5+5x1	reflux, 11 nap	aceton	89%	86%
14	2	160 °C, olajfürdő, 15 perc	-	bomlás	
15	1,5	180 °C, MW, 5 perc	-	bomlás	

\* Függelék I

32. ábra: Spiro-imino-tiazolon előállításakor vizsgált reakciókörülmények

Oldószerként etanolt és acetont használtunk a reakciókban. Mivel ezek forráshőmérséklete normál körülmények között nem túl magas (etanol 78.3 °C, aceton 56.3 °C), ezért mikrohullámú technikát is alkalmaztunk. 3 hőmérsékleti tartományt

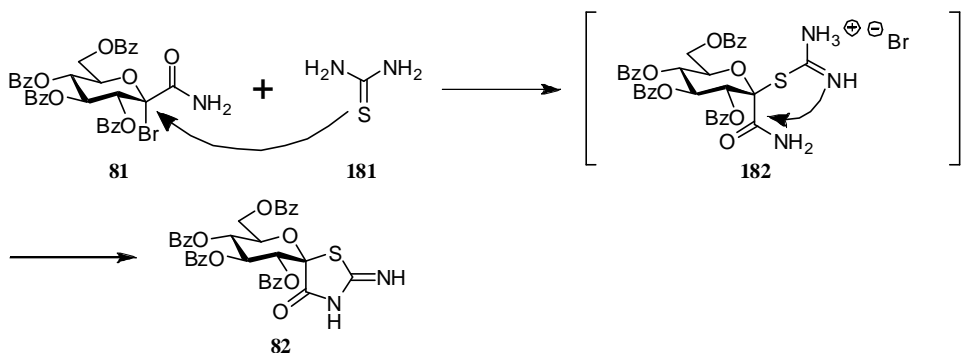
vizsgáltunk, a 95 °C, 120 °C és 170 °C-ot (32. ábra 1-4. sor). Ezek közül 120 °C-os hőmérsékleten valósult meg a legjobb konverzió – bár a melléktermékek nagy száma miatt a kitermelés lecsökkent – a későbbiekben ezen a hőmérsékleten végeztük a további kísérleteket. A konverzió elősegítése végett a reakcióidőt meghosszabbítottuk 60 percre. Megvizsgáltuk a tiokarbamid mennyiségének hatását a reakciónkra. 5 és 10 ekvivalens tiokarbamidot alkalmazva (5-8. sor) konverzió szempontjából a 10 ekvivalens tiokarbamid használata vezetett a legjobb eredményre. Mivel ez a változtatás sem vezetett teljes konverzióra, ezért 5 és 10 ekvivalens tiokarbamiddal magasabb hőmérsékleten is végrehajtottuk a reakciót (9-10. sor), itt viszont már bomlást tapasztaltunk.

Vizsgáltuk az oxigén hatását a reakciónkra és argon atmoszférában, oxigén kizárásával is megvalósítottuk az átalakulást, de ez esetben valamivel rosszabb konverziót értünk el (11. sor).

Normál körülmények között is megismételtük a reakciót úgy, hogy már kezdetben 5 ekvivalens tiokarbamiddal indítottuk el a reakciót, majd naponta plusz egy ekvivalens tiokarbamidot adtunk a rendszerhez (12-13. sor). Ezen körülmények között nőtt a konverzió, de a 11 napos reakcióidő túl hosszú volt.

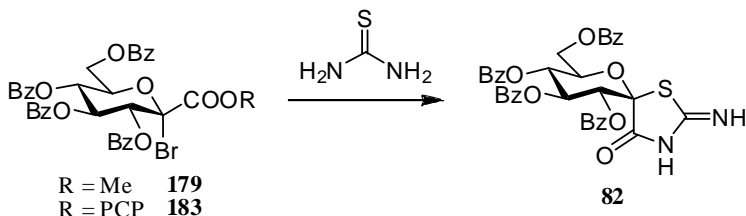
Kipróbálásra került olvasztásos technika is, oldószer nélkül mikrohullámú és normál reakciókörülmények között (14-15. sor). Mivel normál körülmények között az egész elegy 160 °C-on megolvadt, így ezen a hőmérsékleten tartottuk a reakciót. A reakcióelegyből percenként mintát véve 15 perc alatt tűnt el a kiindulási anyag, de termék nem keletkezett. Mikrohullámú reakciókörülmények között 180 °C-ra hevítettük fel a reakciót. Itt már 5 perc is elég volt a kiindulási anyag elreagálására, viszont a végén csak bomlástermékeket kaptunk.

További vizsgálatokat végeztünk a gyűrűzárás feltételezhető reakciómechanizmusából kiindulva (33. ábra).<sup>[123]</sup>



**33. ábra:** A tiokarbamid feltételezett gyűrűzárási mechanizmusa a **81** származékkal

Valószínűleg a tiokarbonil (**181**) kén atomja támad a (glikulopiranozil-bromid)onamid (**81**) anomer szenére, majd kialakul az izotiourónium só (**182**) és ennek imino csoportja gyűrűt zár az amid karbonil csoportjával. A reakció első lépésében hidrogén-bromid képződik, ezért úgy véltük, hogy bázis alkalmazásával a gyűrűzárás folyamatát elősegíthetjük. Ezen kísérletek azonban nem jártak értékelhető eredménnyel (Függelék II), így további vizsgálatainkat a kiindulási anyag szerkezetének változtatásával folytattunk (34. ábra).



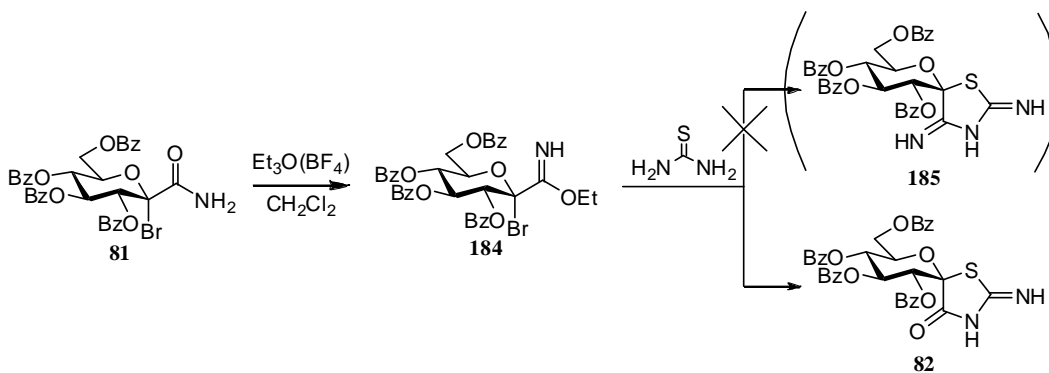
Sor	R	Tiokarbamid mennyiség (ekv.)	Reakcióköriülmények	Oldószer	Konverzió*	Kitermelés*
1	Me	1,5	150 W, 95 °C, 30 perc	aceton	41%	99%
2	Me	1,5	100 W, 95 °C, 30 perc	etanol	42%	99%
3	PCP	1,5	150 W, 95 °C, 30 perc	aceton	82%	55%
4	PCP	1,5	100 W, 95 °C, 30 perc	etanol	50%	99%

\* Függelék I

**34. ábra:** (Glikulopiranozil-bromid)onsav észter származékok reakciói tiokarbamiddal

A (glikulopiranozil-bromid)onsav metilészter származéknál (**179**) a konverzió (34. ábra 1-2. sor) nagyjából megegyezett az onamid származék (**81**) konverziójával (32. ábra 1-2. sor), nagyobb konverzió értéket a (glikulopiranozil-bromid)onsav pentaklórfenilészter származéknál (**183**) tapasztaltunk (3-4. sor). A 3. sorban viszont meglehetősen sok bomlástermék is keletkezett, mely lerontotta a kitermelést.

A kiindulási anyagokat tovább változtatva a következő kiindulási reagensünk a (glikulopiranozil-bromid)onimidát származék volt (35. ábra). A **81** vegyületből trietiloxónium-tetrafluoroboráttal előállítottuk az onimidát származékot (**184**). Mivel ez a vegyület bomlékony, ezért az oldószer eltávolítása után egyből reakcióba vittük a **184** molekulát. Várakozásaink szerint spiro-diimino-tiazolidin gyűrűs terméket (**185**) szeretünk volna izolálni, de az eddig alkalmazott mikrohullámú reakcióköriülmények között (35. ábra 1. sor) tiazolidin-4-ont (**82**) kaptunk. Lehetséges, hogy a reakció közben az onimidát (**184**) átalakult onsavészter származékká és ezzel reagált a tiokarbamid (**181**).



Sor	Tiokarbamid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmények
1	2	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	-	Konv*.: 68% Kit*.: 94% ( <b>82</b> )
2	2	250 W, 120 °C, 10 perc	THF	BuLi	bomlás
3	2	100 W, 10 perc, 120 °C 100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	piperidin	bomlás
4	2	100 W, 10 perc, 120 °C 100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	DIPEA	bomlás
5	2	100 W, 10 perc, 120 °C 100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	LDA	bomlás

\* Függelék I

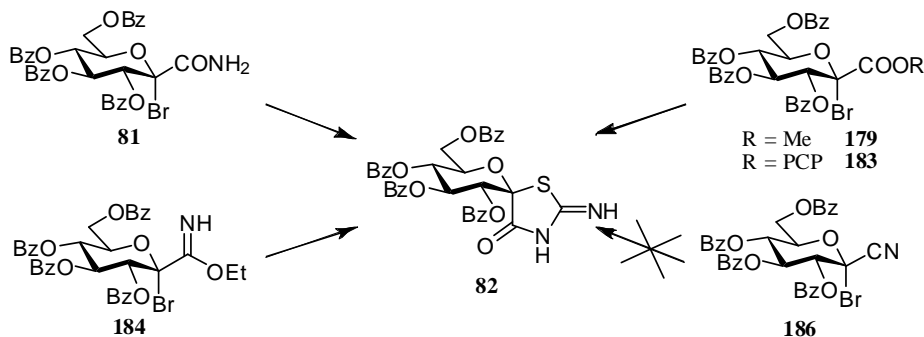
**35. ábra:** (Glikulopiranozil-bromid)onimidát származékok gyűrűzárási reakciókörülményei

A továbbiakban különböző bázisokat adtunk a rendszerhez, mely elősegíthette volna a reakciót (2-5. sor), de ez nem vezetett eredményre. Mikrohullámú körülmények között 10 perc után megvizsgáltunk a reakcióelegyet, és a bomlástermékek mellett még volt kiindulási anyag, ezért folytattuk tovább a reakciót. 1 órás reakcióidő után tűnt el teljesen a kiindulási anyag és a végére csak bomlásterméket tudtunk izolálni (3-5 sor).

Vizsgáltuk a (glikulopiranozil-bromid)onsavnitril (**186**) származékokkal is a gyűrűzárást (Függelék III), mivel hasonló szubsztituensekkel furanóz gyűrűn spiro-tiohidantoin terméket sikerült előállítani.<sup>[124]</sup> Ezen kísérleteink nem vezettek eredményre, mint ahogy a **184** reakciói izo(tio)cianát sókkal sem (Függelék IV).

Vizsgáltuk a különböző szubsztituált tioamid reagensek (tiobenzamid Függelék V és tioszemikarbamid Függelék VI) reakcióit az itt bemutatott kiindulási anyagokból (**81**, **179**, **184**), de ezek a reakciók nem voltak eredményesek, mint ahogyan a szubsztituált amidin származékokkal (Függelék VII) és ammónium-ditiokarbamáttal (Függelék VIII) sem tapasztaltunk termékképződést.

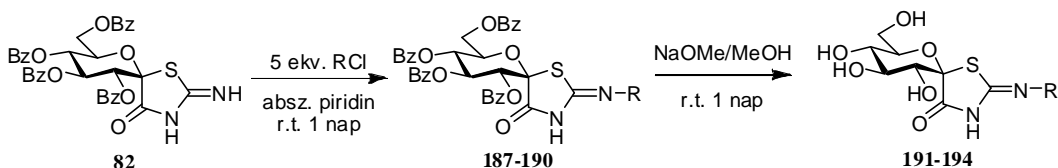
Összesítve az eredményeket (36. ábra) arra jutottunk, hogy a vizsgált reakciókörülmények között csak tiazolon származékot tudunk előállítani. A kiindulási anyagok terén az onamidból (**81**) történő előállítás a legelőnyösebb, mivel az észter képzés (**179**, **183**) két lépéssel több, mint a **81** előállítása, ezért az összhozamot számítva ez kedvezőbbnek mondható. A mikrohullámú reakciókörülmények között a 30. ábra 7. sora hozta a legjobb eredményeket, így a további anyagok előállításánál ezt tekintettük kiindulási értéknek.



36. ábra: Tiazolidin-4-on előállítása a vizsgált kiindulási vegyületekből

### 3.4 1R-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1.5]-2-imino -1,3-tiazolidin-4-on acilezési reakciói

Kutatócsoportunkban sikeresen acilezték a **82** vegyületet megfelelő származékokkal.<sup>[88]</sup> A szerkezet-hatás összefüggések felderítésére további acil, illetve szulfonil származékokkal egészítettük ki ezt a vegyületcsaládot (37. ábra).<sup>[89]</sup>



Sor	R	Vegyület	Kitermelés	Vegyület	Kitermelés
1	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO	<b>187</b>	53%	<b>191</b>	43%
2	Ph-SO <sub>2</sub>	<b>188</b>	55%	<b>192</b>	98%
3	1-naftil-SO <sub>2</sub>	<b>189</b>	45%	<b>193</b>	96%
4	2-naftil-SO <sub>2</sub>	<b>190</b>	62%	<b>194</b>	98%

37. ábra: Iminotiazolidin-4-on acilezése és védőcsoportjaik eltávolítása

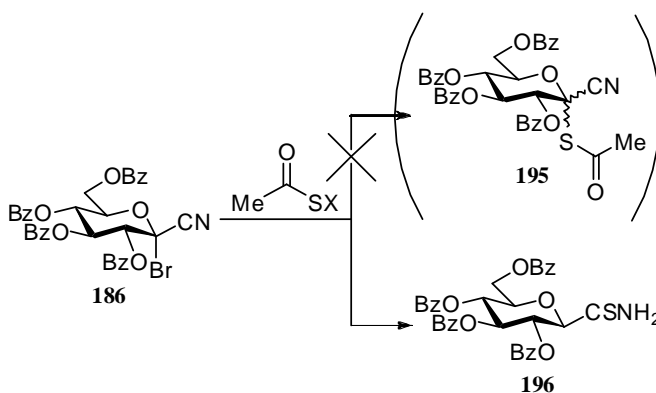
Vízmentes piridinben a megfelelő szulfonsav-klorid származékok (37. ábra 1-4 sor) nukleofil szubsztitúciós reakcióban közepes hozammal adták a célvegyületeinket (**188-190**). Ezek mellett még előállítottuk a 4-metilfenil-karbonil származékot (**187**) is,

mely a korábban szintetizált vegyületek sorából még hiányzott. Az így kapott vegyületek védőcsoportjait az enzimvizsgálatok elvégzéséhez Zemplén körülmények között távolítottuk el (**191-194**).<sup>[125]</sup>

### 3.5 (Glikulopiranozil-bromid)onsav származékok reakcióinak vizsgálata S-nukleofilekkel (Ib retroszintetikus út)

#### 3.5.1 Reakciók tioecetsavval és kálium-tioacetáttal

Az első esetben a tioecetsavat mint oldószert alkalmazva már 15 perc elteltével eltűnt a kiindulási anyag és megjelent egy új folt, amelyről a későbbiekben kiderült, hogy glükopiranozil-tioformamid származék (**196**) (38. ábra 1. sor). Mivel ezen származékot más módon könnyebben, jobb hozammal is elő lehet állítani,<sup>[126]</sup> ezért ezt a szintézis utat tovább nem vizsgáltuk.

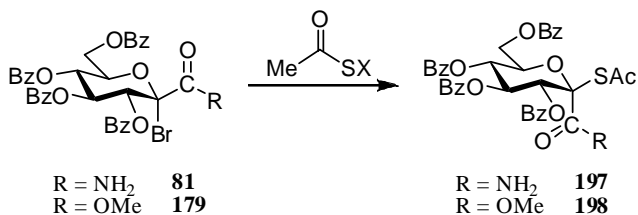


Sor	X	Reagens mennyiség (ekv.)	Reakció körülmények	Oldószer	Adalék	Eredmények
1	H	oldószer	r.t., 15 perc	-	-	Kit.: 53% ( <b>196</b> )
2	H	2	r.t., 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	komplex reakcióelegy
3	K	5	reflux, 2 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18-korona-6	nincs átalakulás
4	K	5	r.t., 30 perc	toluol	TBAB	bojlás

**38. ábra:** (Glikulopiranozil-bromid)onsavnitril reakciói tioecetsavval és kálium-tioacetáttal

Oldószerként acetont, bázisként kálium-karbonátot alkalmazva (2. sor) kísérletet végeztünk a tioecetsav kapcsolására, viszont ez nem járt sikerrel. A következő reakciókban áttértünk kálium-tioacetát alkalmazására (3-4. sor). Itt 18-korona-6-ot, mint fázistranszfer katalizátort használtunk diklórmetánban, majd toluolban tetrabutilammónium-bromidot alkalmaztunk. Egyik esetben sem tapasztaltuk termék képződését.

A kiindulási anyagok szerkezetét módosítottuk (glikulopiranozil-bromid)onamidra (**81**) és (glikulopiranozil-bromid)onsavészterre (**179**), így végezve el a további kísérleteket. (39. ábra).



Sor	R	X	Reagens mennyiség (ekv.)	Reakció körülmények	Oldószer	Adalék	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	K	5	reflux, 2 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	nincs átalakulás
2	NH <sub>2</sub>	K	5	r.t., 1 éjszaka	aceton	-	komplex reakcióelegy
3	NH <sub>2</sub>	K	5	r.t., 3 óra	DMF	-	komplex reakcióelegy
4	NH <sub>2</sub>	K	5	1 éjszaka r.t., majd 1 nap reflux	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18-korona-6	nincs átalakulás
5	NH <sub>2</sub>	K	5	reflux, 2 óra	toluol	TBAB	komplex reakcióelegy
6	NH <sub>2</sub>	H	oldószer	reflux, 1 éjszaka	-	-	komplex reakcióelegy
7	NH <sub>2</sub>	H	1.1	1 éjszaka r.t., majd 1 nap reflux	dioxán	DIPEA	nincs átalakulás
8	NH <sub>2</sub>	H	3	1 éjszaka r.t., majd reflux 1 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
9	NH <sub>2</sub>	H	2	r.t., 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	komplex reakcióelegy
10	OMe	K	10	reflux, 2 nap, Ar	aceton	18-korona-6	nincs átalakulás
11	OMe	K	10	reflux, 2 nap, Ar	DMF	18-korona-6	nincs átalakulás
12	OMe	K	5	r.t., 2 nap, Ar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18-korona-6	Konv*.: 48% Kit*.: 88% ( <b>198</b> )
13	OMe	H	2	r.t., 2 óra	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> **	Kit.: 67% ( <b>198</b> )

\* Függelék I

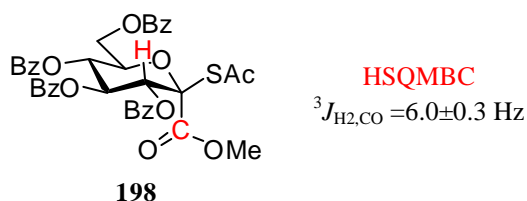
\*\* Kutatócsoportunkban ezt a reakciót először Czifrák Katalin végezte el.

**39. ábra:** (Glikulopiranozil-bromid)onamid és onsav-metilészter reakciói tioecetsavval és kálium-tioacetáttal

Vizsgálatainkat (glikulopiranozil-bromid)onamid származékkal (**81**) kezdtük el. Kálium-tioacetátot alkalmazva reagensként diklórmetánban, két nap alatt reflux hőmérsékleten nem tapasztaltunk átalakulás (39. ábra 1. sor), ezért oldószert váltottunk és acetonban illetve DMF-ben is reagáltattuk a két vegyületet (2-3 sor). Míg acetonban egy éjszaka kellett ahhoz, hogy a kiindulási anyag eltűnjön, addig DMF-ben 3 óra is elegendőnek bizonyult a kiindulási anyag elreagálására. Reakcióterméket nem sikerült izolálni, helyette sokfoltos reakcióelegyet kaptunk. Ezután visszatértünk a diklórmetánhoz, mint oldószerhez és fázistranszfer katalizátorként 18-korona-6-ot adtunk a reakcióelegyhez (4. sor). Ennek a koronaéternek a gyűrűmérete pont a kálium számára ideális, ezért feltételeztük, hogy sikeresen előre mozdítja a reakciónkat, de nem így történt. A magasabb forráspont végett toluolra váltottunk, majd ehhez is fázistranszfer katalizátort, a tetrabutil-ammonium-bromidot (5. sor) adtuk. Ez esetben éppúgy, mint az aceton és DMF esetében, csupán sokfoltos reakcióelegyet tapasztaltunk, miután elfogyott a kiindulási anyag. A következő kísérletekben már tioecetsavat alkalmaztunk reagensként (6. sor). Első lépésben ezt oldószerként alkalmazva csak komplex reakcióelegy keletkezett. Oldószerként dioxánt és diklórmetánt, majd acetont alkalmazva bázis jelenlétében (7-9. sor) termék nem képződött.

Kiindulási anyagot cserélve onsav-metilészter származékkal (**179**) folytattuk a kísérleteket. Kálium-tioacetáttal végezve a reakciót acetonban és N,N-dimetilformamidban 18-korona-6 fázistranszfer katalizátor jelenlétében átalakulás nem következett be (10-11. sor). Az oldószert diklórmetánra cserélve viszont már megfigyelhető volt termékképződés, ugyanakkor a konverzió nem volt teljes (12. sor). Acetonban kálium-karbonátot alkalmazva bázisként már sikeresen, teljes konverzióval előállítottuk a **198**-as származékot.

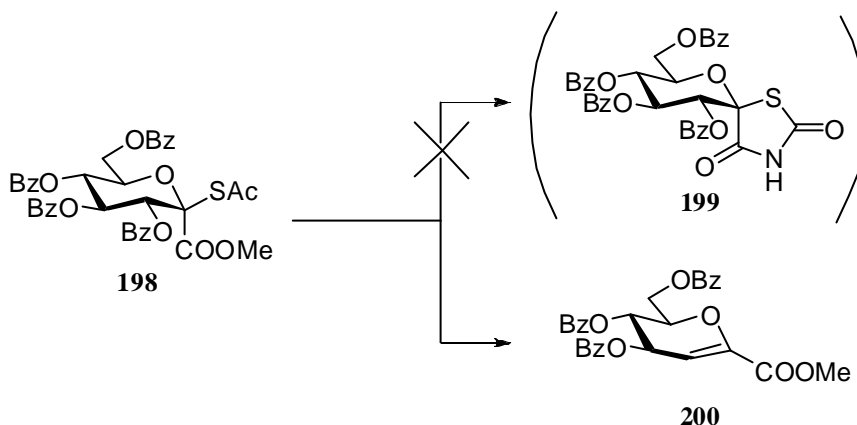
Az anomer konfiguráció meghatározásához HSQMBC módszerrel megállapítottuk a 3 kötéses csatolási állandót a **H-2** és a **karbonil C** között, ami  $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 6.0 \pm 0.3$  Hz-nek adódott. Ez az érték a transz helyzetet valószínűsíti, ezért a konfigurációja 1R (40. ábra).



**40. ábra:** (Glikulopiranozil tioacetil)onsav-metilészter konfiguráció meghatározása

### 3.5.2 (Glikulopiranozil tioacetil)onsav-metilészter közvetlen gyűrűzárási kísérlete

A **198** származékot ammónium-acetáttal kíséreltük meg gyűrűbe zárni. Sikeres reakció esetén a **199** spirotermék képződését vártuk. A gyakorlatban viszont elimináció történt, ami a **200** glikál származékot eredményezte (41. ábra).



Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmények
1	r.t., 15 perc	DMF	1,2 ekv. NH <sub>4</sub> OAc	Kit.: 86% ( <b>200</b> )
2	r.t., 5 perc	DMF	5 ekv. NH <sub>4</sub> OAc	Kit.: 88% ( <b>200</b> )

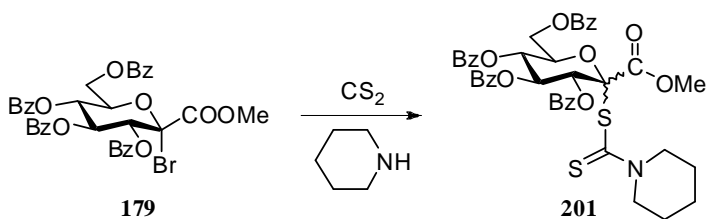
**41. ábra:** (Glikulopiranozil tioacetil)onsav-metilészter származék reakciója ammónium-acetáttal

Ez a származék nem ismert az irodalomban, ezért a **200** spektrumát összehasonlítottuk a hasonló szerkezettel rendelkező metil 4,5,7,8-tetra-*O*-benzoil-2,6-anhidro-3-dezoxi-*D*-manno-okt-2-enonáttal<sup>[127]</sup> és jó egyezést mutatott. Mivel a **200** vegyület bázis hatására gyorsan és jó hozammal keletkezett, így a továbbiakban a bázis katalizált gyűrűzárással helyett megvizsgáltuk a tioacetil csoport dezacetilezését, majd az így keletkező szabad tiolból végeztünk kísérleteket a gyűrűzárásra (3.9 fejezet).

### 3.5.3 Reakciók vizsgálata szén-diszulfid reagenssel

Mivel xantogenát származékokkal különféle oldószerekben sem onamid (**81**), sem onsav-metilészter (**179**) vegyületekből kiindulva sem sikerült kapcsolást létrehozni<sup>[128]</sup> (Függelék IX), ezért a hasonló szerkezeti egységet adó, szén-diszulfiddal való reakciókat vizsgáltuk a továbbiakban (42. ábra). Az irodalmi leírás alapján megbizonyosodtunk róla, hogy már végeztek védett galaktopiranozil-bromid származékon hasonló kapcsolást.<sup>[127] [129]</sup> Piperidint reagáltatva szén-diszulfid oldószerben történt átalakulás (42. ábra 1. sor), de a rossz oldhatóság miatt új oldószereket próbáltunk

ki. Absz. diklórmetánt alkalmazva az oldódással már nem volt problémánk, viszont az összhozam leromlott (2. sor).



Sor	Reaktáns	Reakció körülmények	Oldószer	Eredmények
1	piperidin	r.t., 1 hét	CS <sub>2</sub>	Konv.: 41%, * Kit.: 83%**
2	piperidin	r.t., 1 hét	absz. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Konv.: 54%, * Kit.: 53%**
3	piperidin	r.t., 1 hét	absz. THF	Kit.: 55%**

\* Függelék I

\*\* anomer keverék

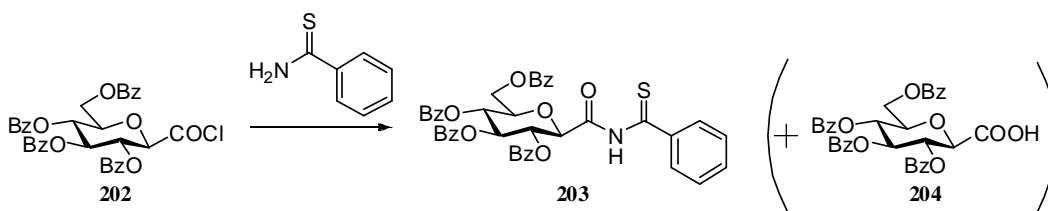
**42. ábra:** (Glikulopiranozil bromid)onsav-metilészter származék reakciói szén-diszulfiddal

Absz. THF-re váltva (3. sor) az összes kiindulási anyag elfogyott, és közepes hozammal izoláltuk a terméket (**201**), melyről a későbbi vizsgálatok kiderítették, hogy anomer keverékről van szó. Ezekután irodalmi előzmények alapján<sup>[130]</sup> tiofenollal is megpróbáltuk ezt a reakciótípust, viszont a kipróbált reakciókörülmények között nem tapasztaltunk átalakulást (Függelék X).

### 3.6 N-Tioacil-2,6-anhidro-aldonsavamidok előállítása (II retroszintetikus út)

Vizsgálatainkat a II retroszintetikus út szerint folytattuk. Mintareakcióként savklorid (**202**) és tiobenzamid reakcióját vizsgáltuk. Az első reakciókban acetont használtunk oldószerként és mivel a reakció HCl kihalással jár, ezért ennek megkötésére bázist is alkalmaztunk. Piridin és DMAP esetében (43. ábra 1-2. sor) tapasztaltuk a savklorid hidrolízis termékét, a sav (**204**) képződését, mely mellett még két reakcióterméket izoláltunk. Ezeket azonban egymástól elkülöníteni nem tudtuk, így további kísérleteket végeztünk a melléktermékek megszüntetésére. A bázist lecserélve Et<sub>3</sub>N-ra a helyzet nem javult, sőt láthatóan romlott, mivel a két termék helyett itt már három keletkezett (3. sor). Az oldószert ezért lecseréltük piridinre, mely egyben bázisként is funkcionált. Ebben az esetben csak a hidrolízis terméket izoláltuk (4. sor). Toluolban végezve a reakciót piridin jelenlétében nem sikerült redukálni a melléktermékek mennyiségét (5. sor), ezért bázis nélkül is végigvittük a reakciót (6. sor). Itt már sikerült a megfelelő terméket (**203**) izolálni, de a kitermelés a számos melléktermék képződése miatt továbbra is alacsony maradt, így újabb utakat kerestünk. Acetonitrilt és

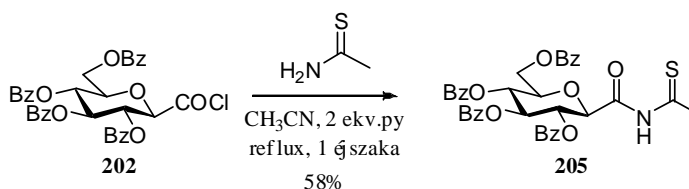
diklórmetánt alkalmazva (7-8. sor) jó hozammal sikerült izolálni a terméket (**203**), így a későbbiekben az acetonitriles előállítását alkalmaztuk a jobb kitermelés céljából.



Sor	Tiobenzamid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis (ekv.)	Eredmények
1	1	rt., majd reflux 2 éjszaka	absz. aceton	piridin (1)	2 termék+ <b>204</b>
2	1	r.t., 1 éjszaka	absz. aceton	DMAP (1)	2 termék+ <b>204</b>
3	1	r.t., 1 éjszaka	absz. aceton	Et <sub>3</sub> N (1)	3 termék+ <b>204</b>
4	1	r.t., majd reflux, 1 éjszaka	absz. piridin	-	<b>204</b>
5	1	r.t., 1 éjszaka	absz. toluol	piridin (1)	2 termék+ <b>204</b>
6	1	r.t., 1 éjszaka	absz. toluol	-	Kit.: 25%+ <b>204</b>
7	2	reflux, éjszaka	absz. CH <sub>3</sub> CN	piridin (2)	Kit.: 71% ( <b>203</b> )
8	2	reflux, 1 éjszaka	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	sat. NaHCO <sub>3</sub> (2)	Kit.: 65% ( <b>203</b> )

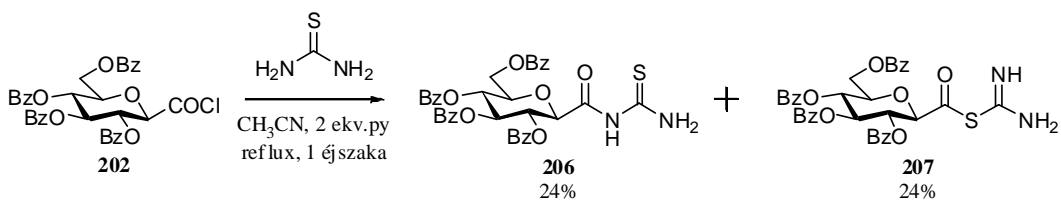
**43. ábra:** Glükopiranozil-formil klorid és tiobenzamid reakciói

Miután tiobenzamiddal sikerült olyan körülményeket találni, melyben jó hozammal, egyszerűen előállítható a termék, ezért tioacetamiddal is reagáltattuk a **202** savkloridot (44. ábra).



**44. ábra:** Glükopiranozil-formil klorid és tioacetamid reakcióinak körülményei

Tiokarbamid reakciójakor viszont két termék keletkezett. Valószínűsíthetően ezek a **206** és **207** vegyületnek megfelelő szerkezeti képlettel rendelkeznek (45. ábra), de irodalmi adatok alapján ezt nem lehetett egyértelműen eldönteni, ezért megpróbáltuk gyűrűbe zárni a két vegyületet. Arra számítottunk, hogy két teljesen különböző heterociklushoz jutunk, melyeket már szerkezetbizonyítási módszerekkel meg lehetett volna különböztetni, viszont a gyűrűzárás nem sikerült, ami feltehetőleg a két amin egység meglétével magyarázható (Függelék XI).



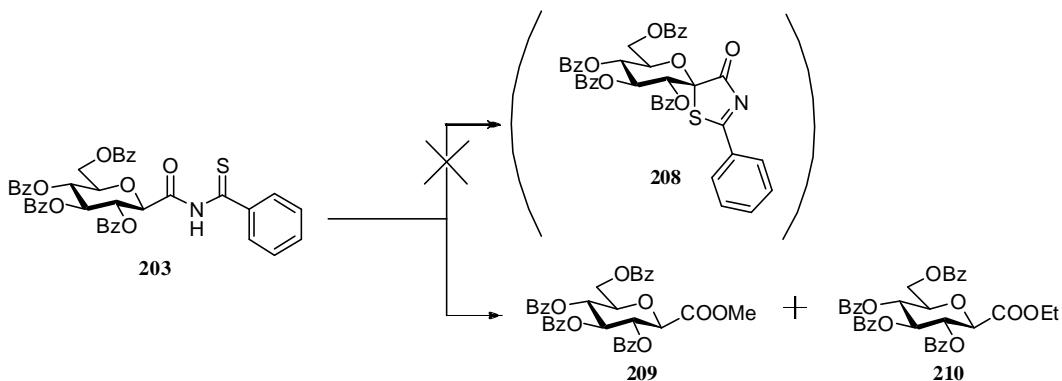
**45. ábra:** Glükopiranozil-formil klorid és tiokarbamid reakciója

Szerkezetfelderítés és reakciómechanizmus céljából kísérleteket végeztünk N-acil-2,6-anhidro-aldontioamid előállítására is, melyben így a C=S és a C=O csoportok fordított helyzetben találhatóak. Ezek a reakciók nem jártak eredménnyel (Függelék XII). Valószínűsíthetően a glükopiranozil-formil klorid nagyobb reakcióképessége játszott szerepet az előbb említett reakciók sikerességében (43., 44., 45. ábra), ugyanakkor az utóbbiak esetében az N-acil-2,6-anhidro-aldontioamid előállításánál használt benzooesav-klorid csökkent reakcióképessége már nem volt elegendő.

### 3.7 N-Tioacil-2,6-anhidro-aldonsavamid átalakításai

#### 3.7.1 Kísérletek spirothiazol-4-on gyűrű kialakítására

Első lépésben oxidálószerként PIDA-val próbáltunk gyűrűt zárni. Előzetes várakozásunk szerint a gyűrűzárás végterméke a **208** vegyületet eredményezi. Ilyen terméket azonban egyszer sem sikerült izolálni (46. ábra), helyette metilészter (**209**) és etilészter (**210**) származékokat kaptunk végeredményül (1. sor). NBS-t alkalmazva első körben sötétben, ionos körülmények között (2. sor) csak a metilészter származékot (**209**) izoláltuk. Gyökös körülmények között ugyanezt a folyamatot megismételve (3. sor) rosszabb kitermeléssel, de ugyanazt a terméket (**209**) kaptuk. Ólom-acetáttal vagy DBU-val végrehajtva a kísérletet (4. és 7. sor) bomlást tapasztaltunk,<sup>[131]</sup> míg közvetlenül brómozva a kiindulási anyagot, illetve fotoiniciátort használva komplex reakcióeleggyel szembesültünk (5-6. sor). Ezen kísérleti eredményeket részben magyarázhatja, hogy a **203** vegyület savra érzékeny, előállítása során már szilikagélen oszlopozva bomlás következik be.



Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Reaktáns	Eredmények
1	r.t., 2 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PIDA	Kit.: 23% ( <b>209</b> ) és 16% ( <b>210</b> )
2	r.t., 1 nap, sötét	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NBS	Kit.: 64% ( <b>209</b> )
3	r.t., hv, 3 óra	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NBS	Kit.: 33% ( <b>209</b> )
4	r.t., majd 80 °C, 4 óra	jégecet	Pb(OAc) <sub>4</sub>	bomlás
5	reflux, hv, 2 óra	CHCl <sub>3</sub>	Br <sub>2</sub>	komplex reakcióelegy
6	pyrex lámpa, 15+20 perc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	fotoiniciátor*	komplex reakcióelegy
7	r.t., 1 nap	DMF	DBU, Ru-komplex**	bomlás

\* 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon

\*\* Klór-(pentametil-ciklopenta-dienil)-bis-(trifenilfoszfin)-ruténium(II)

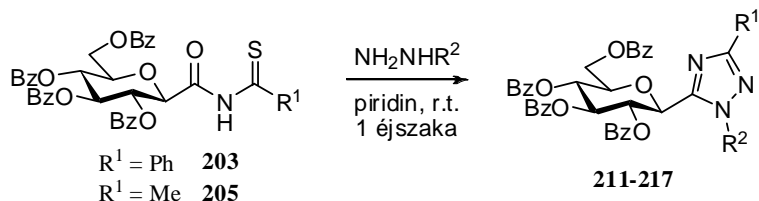
**46. ábra:** Kísérleti körülmények *N*-tioacil-2,6-anhidro-aldonsavamid gyűrűzárására

### 3.7.2 Trisubsztituált 1,2,4-triazolok előállítása

A **203**, **205** vegyületek lehetőséget kínálnak C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítására. A C=O és C=S csoportok várhatóan eltérő reaktivitása a trisubsztituált 1,2,4-triazolok regioselektív szintézisét is előrevetítette (47. ábra).<sup>[132]</sup>

Az irodalomban csupán néhány említést találunk trisubsztituált triazolok előállításáról. Ezen reakcióknál 1,3,5-trisubsztituált-1,2,4-triazolokat állítottak elő glikozil-cianidok 1-aza-2-azoniaallének sóival történő reakcióban<sup>[133]</sup> vagy hidrazonil-kloridokkal Yb(OTf)<sub>3</sub> jelenlétében.<sup>[134]</sup>

Reakcióinkat először a **203** vegyülettel kezdtük és megvizsgáltuk, hogy hidrazinnal gyűrűt zár-e piridines közegben. Ez sikerült, és bár a kitermelés csekély volt, a **211** vegyületet tisztán lehetett izolálni (47. ábra 1. sor). A metil származékon (**205**) is megismételtük ezt a kísérletet és itt már jobb hozammal sikerült izolálni a **212** származékot (2. sor). Ezek a vegyületek azonosnak bizonyultak a más módszerrel előállítottakkal.<sup>[135]</sup>



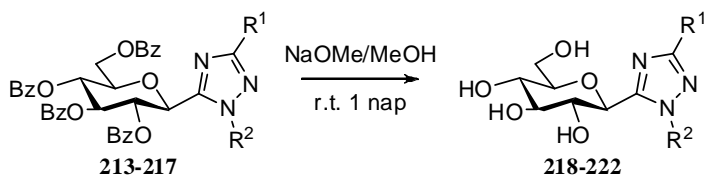
Sor	Kiindulási vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Termék	Eredmények
1	<b>203</b>	Ph	H	<b>211</b>	Kit.: 35%
2	<b>205</b>	Me	H	<b>212</b>	Kit.: 57%
3	<b>203</b>	Ph	Ph	<b>213</b>	Kit.: 90%
4	<b>205</b>	Me	Ph	<b>214</b>	Kit.: 65%
5	<b>203</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OH	<b>215</b>	Kit.: 90%
6	<b>203</b>	Ph	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	nincs átalakulás
7	<b>203</b>	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub>	<b>211</b>	Kit.: 62%*
8	<b>203</b>	Ph	<sup>t</sup> Bu	<b>216</b>	Kit.: 60%
9	<b>203</b>	Ph	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>217</b>	Kit.: 72%

\* Diszubsztituált triazol, levált a tozil csoport, a végtermékben R<sup>2</sup> = H

#### 47. ábra: Trisubsztituált triazol előállításának reakciókörülményei

Fenil-hidrazinnal már jobb eredményeket értünk el mind fenil (**203**), mind metil származék (**205**) esetében (**213**, **214**, 3-4. sor). 2-Hidroxietil-, terc-butil- és 3-klórfenil-hidrazin esetében is (5, 8, 9. sor) jó hozammal izoláltuk a termékeket (**215**, **216**, **217**). 4-Nitrofenil-hidrazin esetében átalakulást nem tapasztaltunk, minden bizonnyal a nitro csoport elektronszívó tulajdonsága miatt (6. sor). Tozil-hidrazin esetében pedig a tozil csoport mint távozó csoport levált a molekuláról, és izolálni már csak a 3,5-diszubsztituált triazolt tudtuk (7. sor), amely megegyezett az 1. sor termékével (**211**).

A biológiai vizsgálatokhoz eltávolítottuk a védőcsoportokat (48. ábra).<sup>[125]</sup>



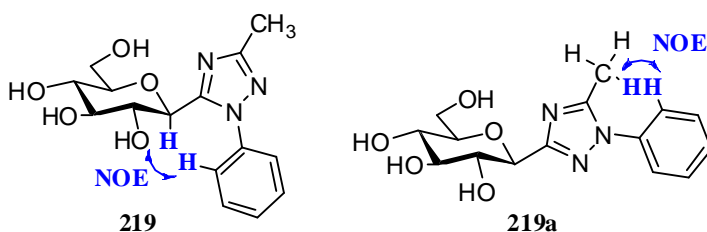
Sor	Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Kitermelés
1	<b>218</b>	Ph	Ph	83%
2	<b>219</b>	Me	Ph	96%
3	<b>220</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OH	98%
4	<b>221</b>	Ph	<sup>t</sup> Bu	99%
5	<b>222</b>	Ph	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99%

#### 48. ábra: Trisubsztituált triazolok védőcsoport eltávolításainak eredményei

Mivel a **211** és **212**-es vegyületeket már másik úton szintetizálták és ott teljeskörűen megvizsgálták, beleértve a biológiai vizsgálatokat is<sup>[135]</sup> így ezek

védőcsoportjainak eltávolításával nem foglalkoztunk (48. ábra). Az átészteresítési lépés jó hozammal ment az összes reakció esetében (**218-222**).

Annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy melyik regioizomer 1,2,4-triazol keletkezett a reakcióban, ROESY NMR spektroszkópiát alkalmaztunk. Amennyiben a **219** szerkezettel rendelkező molekula keletkezett, a **fenil csoport hidrogénje** és a **glükóz hidrogénje** kerül közel egymáshoz, NOE effektus lép fel, és keresztcsúcsot látunk. Ha a **219a** szerkezettel rendelkező molekula keletkezett, akkor a **metil-csoport hidrogénje** kerül közel a **fenil-csoport hidrogénjéhez**. Ebben az esetben itt lép fel a NOE effektus és itt kellene keresztcsúcsot látnunk a spektrumban (49. ábra). Megvizsgálva a 2D spektrumot keresztcsúcsot láttunk a glükóz és a fenil csoport hidrogénjei között és hiányzott a keresztcsúcs a metil és a fenil-csoport között. Így a **219** vegyület szerkezete volt a megfelelő. A **219** kizárólagos képződése úgy értelmezhető, hogy az erősebb nukleofil, a hidrazin NH<sub>2</sub> csoportja reagált az *N*-acil-2,6-anhidro-aldonsavtioamid elektrofilebb C=S csoportjával.



**49. ábra:** ROESY NMR vizsgálatnál a lehetséges szerkezetek keresztcsúcsainak ábrázolása

Mind a védett származékok esetében (**213-217**), mind pedig a védetlen származékok esetében (**219-222**) összehasonlítottuk a közvetlenül érintett <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR értékeket (2. táblázat).

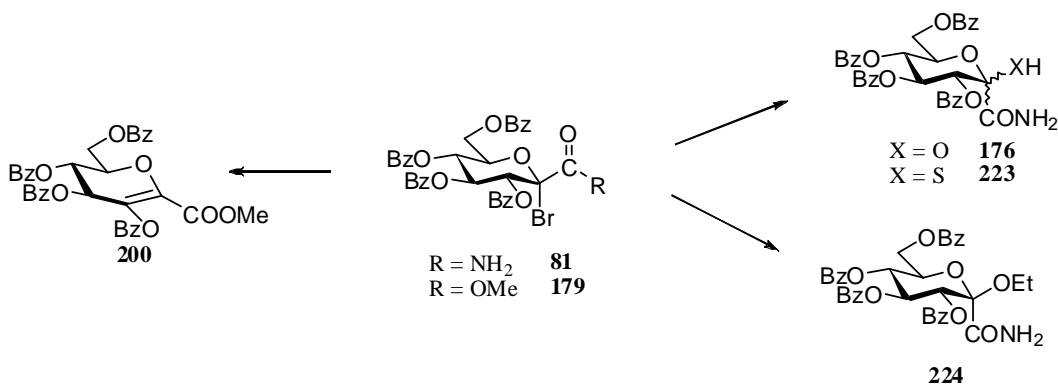
**2. táblázat:** Triszubsztituált 1,2,4-triazolok kiválasztott NMR értékeinek összehasonlító táblázata

	<b>213</b>	<b>214</b>	<b>215</b>	<b>216</b>	<b>217</b>
H-1'	4.98	4.95	5.27	5.25	5.00
C-1'	76.9	76.8	77.2	76.7	76.9
triazol C-3 vagy C-5	161.9	160.9	161.3	158.8	162.1
triazol C-3 vagy C-5	150.5	149.9	150.8	149.6	150.6
	<b>218</b>	<b>219</b>	<b>220</b>	<b>221</b>	<b>222</b>
H-1'	4.44	4.33	4.70	4.68	4.42
C-1'	80.9	83.4	81.8	80.7	81.1
triazol C-3 vagy C-5	162.1	162.7	161.9	159.1	162.4
triazol C-3 vagy C-5	154.5	156.0	155.9	153.4	154.6

A **213-217** benzoilezett származékok esetében a H-1' protonban mutatkozó eltérés ~0.3 ppm. A C-1' szénatomnál ez az eltérés ~0.5 ppm. A triazol C-3 vagy C-5 szeneknél ez az eltérés rendre ~3.3 ppm és ~1.2 ppm. A védetlen származékok esetében (**218-222**) a H-1' protonban található eltérés ~0.4 ppm, míg a C-1' szénatomnál ~2.7 ppm. A triazol C-3 vagy C-5 szénatomnál található eltérések ~3.6 ppm és ~2.6 ppm. Látható, hogy az NMR értékek jó egyezést mutatnak egymással, így a származékok hasonlítanak egymáshoz.

### 3.8 Kísérletek 2-tio-glikulozonsav származékok előállítására (III retroszintetikus út)

Az első reakció absz. DMF-ben zajlott argon atmoszféra alatt. Sajnálatos módon a későbbi tömegspektrometriás vizsgálat kimutatta, hogy a **176** és **223** vegyület 1:1 arányú elegye keletkezett a reakciótermékben, függetlenül a kiindulási anyagok szarításától (50. ábra 1. sor). Oldószercserére után acetonitrilben végezve a reakciót csak a **176** terméket kaptuk (2. sor). Dioxánban nem tapasztaltunk átalakulást (3. sor). A következő reakciókban megváltoztattuk a reaktánst nátrium-tiofoszfátra és etanolban végeztük a reakciót.



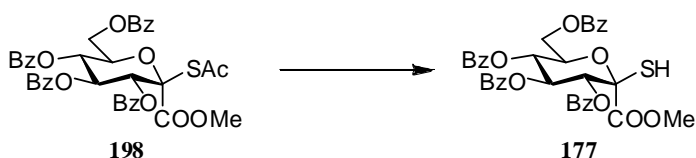
Sor	R	Reakciókörülmények	Oldószer	Reaktáns	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	reflux, 5 óra, Ar	DMF	NaSH	Kit.: 87% ( <b>176, 223</b> )
2	NH <sub>2</sub>	reflux, 1 éjszaka	CH <sub>3</sub> CN	NaSH	Kit.: 45% ( <b>176</b> )
3	NH <sub>2</sub>	reflux, 2 nap	dioxán	NaSH	nincs átalakulás
4	NH <sub>2</sub>	reflux, 1 nap	EtOH	Na <sub>3</sub> SPO <sub>3</sub>	Kit.: 69% ( <b>224</b> )
5	NH <sub>2</sub>	r.t., majd reflux, 2 nap	CH <sub>3</sub> CN	Na <sub>3</sub> SPO <sub>3</sub>	nincs átalakulás
6	NH <sub>2</sub>	r.t., majd reflux, 2 nap	aceton	Na <sub>3</sub> SPO <sub>3</sub>	nincs átalakulás
7	NH <sub>2</sub>	reflux, 3 nap	EtOH	P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	komplex reakcióelegy
8	OMe	reflux, 1 nap	EtOH	NaSH	komplex reakcióelegy
9	OMe	reflux, 3 óra	DMF	NaSH	Kit.: 33% ( <b>200</b> )

50. ábra: A 2-tio-glikulozonsav származékok előállításának reakciókörülményei

Ebben az esetben szubsztitúció játszódott le az oldószer és a bróm között, végeredményben az etoxi-onamid (**224**) származékkal lettünk gazdagabbak (4. sor).<sup>[136]</sup> A következő kísérletekben sorra vizsgáltuk az oldószer hatását, de termékképződést nem tapasztaltuk (5-6 sor). Ekkor a reaktánst ismét lecseréltük és foszfor-pentaszulfiddal hajtottuk végre a reakciót. Itt komplex reakcióelegy képződését tapasztaltuk (7. sor). Az utolsó lépésben a kiindulási anyagot onsav-metilészter származéokra (**179**) változtattuk. Nátrium-szulfidos reaktáns mellett etanolban és DMF-ben végezve a reakciót az előbbi esetben komplex reakcióelegy képződését tapasztaltuk (8. sor)<sup>[137]</sup>, míg utóbbi esetben hidrogén-bromid elimináció történt és a **200** termék keletkezett (9. sor).

### 3.9 Tioacil csoport dezacetilezése

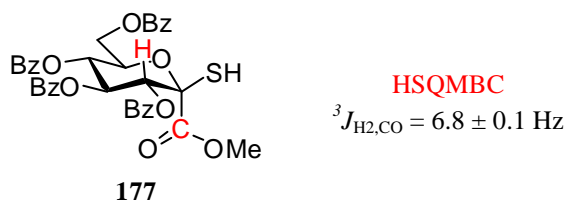
Ahhoz, hogy a tioacetyl csoportról az acetyl részt leválasszuk, először kálium-karbonátos körülményeket használtunk (51. ábra 1. sor)<sup>[138]</sup>. Ez nem vezetett eredményre, ezért Zemplén körülmények között<sup>[125]</sup> is megismételtük a kísérletet (2. sor). A benzoil-csoportok sérülékenysége miatt -20 °C-on folytattuk a reakciót, mely meghozta a várt eredményt és megkaptuk a **177** származékot.



Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Reaktáns	Eredmények
1	r.t., 10 perc	MeOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	komplex reakcióelegy
2	-20 °C, 1 éjszaka	MeOH	NaOMe	Kit.: 68%

51. ábra: A dezacetilezés reakciókörülményei

A képződött terméknek HSQMBC módszerrel meghatároztuk az anomer konfigurációját, ami  $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 6.8 \pm 0.1$  Hz-nek adódott (52. ábra). Ez közelítőleg megegyezik a **198** termék  $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 6.0 \pm 0.3$  Hz-es értékével, így konfigurációváltozás nem következett be, maradt az 1R.

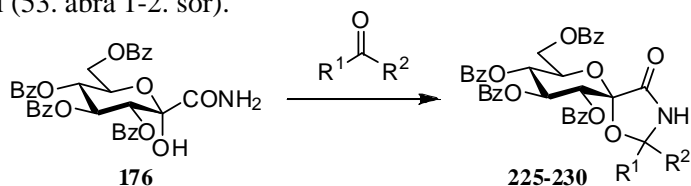


52. ábra: (2-tio-glikulopiranozil)onsav-metilészter konfiguráció meghatározása

Ezt követően a **177**-es származékkal próbáltunk gyűrűt zárni. Benzonitrillel bázikus közegben (Függelék XIII), ciklohexanonnal mint ketonnal savas közegben (Függelék XIV) az irodalomban ismert módszereket próbáltunk ki<sup>[139]</sup> <sup>[140]</sup>, azonban ezek nem vezettek eredményre.

### 3.10 (D-Gliko-hept-2-ulopiranozil)onamidok reakciói ketonokkal és aldehidekkel

Mivel a **177** vegyület gyűrűzárása ketonokkal savas körülmények között nem sikerült, megvizsgáltuk a **176** reakcióit. Első lépésként para-toluol-szulfonsavval kísérleteztünk,<sup>[140]</sup> de ciklohexanonnal nem történt átalakulás, valamint acetonban is mindössze nyomokban tartalmazott a reakcióelegy egy új anyagot, melyet ekkor nem sikerült izolálni (53. ábra 1-2. sor).



Sor	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Reakciókörülmények	Oldószer	Sav (1 ekv.)	Eredmények
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		reflux, 2 nap	Toluol	pTSA	nincs átalakulás
2	Me	Me	reflux, 2 nap	aceton	pTSA	nyomokban <b>(225)</b>
3	Me	Me	reflux, 1 éjszaka	aceton	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H*	Kit.: 58% ( <b>225</b> )
4	Me	Me	reflux, 1 éjszaka	aceton	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 89% ( <b>225</b> )
5	Et	Me	reflux, 1 éjszaka	etil- metil- keton	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 92%** <b>(226)</b>
6	Et	Et	reflux, 1 éjszaka	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 69% ( <b>227</b> )
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		reflux, 1 éjszaka	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 86% ( <b>228</b> )
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		reflux, 1 éjszaka	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 69% ( <b>229</b> )
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		reflux, 1 éjszaka	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	Kit.: 71% ( <b>230</b> )
10	Me	Ph	reflux, 1 éjszaka	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	bomlás
11	Me	Ph	reflux, 1 éjszaka	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	bomlás
12	Ph	Ph	reflux, 1 éjszaka	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	bomlás
13	Ph	Ph	reflux, 1 éjszaka	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	bomlás
14	Et	H	reflux, 3 nap	propion- aldehid	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
15	Pentil	H	reflux, 3 nap	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
16	Pentil	H	reflux, 3 nap	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
17	Ph	H	r.t., majd reflux, 2 nap	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
18	Ph	H	reflux, 3 nap	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	bomlás
19	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	r.t., 1 nap	H <sub>2</sub> O	PHPB	bomlás
20	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	reflux, 3 nap	MeOH	PHPB	nincs átlalkulás

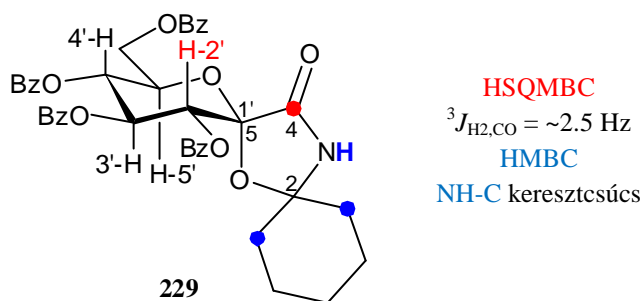
\* 0,1 ekv.

\*\* epimer keverék

**53. ábra:** (D-gliko-hept-2-ulopiranozil)onamidok és ketonok/aldehidek reakciói

Ezt követően erősebb savra, a trifluormetán-szulfonsavra váltottunk, és alifás ketonokkal végeztünk átalakításokat (3-6 sor). E kísérletek már eredményesnek mutatkoztak és a megfelelő termékeket jó hozammal szolgáltatták. A savat először csak 10%-ban adtuk az elegyhez (3. sor), majd ekvivalensnyi mennyiségben alkalmaztuk (4. sor). Mivel ez utóbbi jobb kitermeléssel párosult, így ezt használtuk a továbbiakban. Pentán-3-on esetében a ketont már nem oldószerként reagáltattuk, mivel ennek a forrtpontja már túl magas lett volna a feldolgozhatóság szempontjából, így áttértünk tetrahydrofuran alkalmazására (6. sor). A továbbiakban gyűrűs ketonok kapcsolására került sor, melynél magasabb forráspontú oldószerként toluolt alkalmaztunk (7-9. sor). Ezen reakciók termékét jó hozammal kaptuk. A továbbiakban alifás-aromás és aromás-aromás ketonokkal is megkíséreltük a gyűrűzárást, de ezek a kísérletek sem THF-ben, sem pedig toluolban nem működtek (10-13. sor). Aromás és alifás aldehidekkel is végeztünk kísérleteket mind alacsonyabb (THF), mind pedig magasabb hőmérsékleten (toluol), de ezek eredménytelennek bizonyultak (14-18. sor). Egy újfajta savval, a piridínium-hidrobromid-perbromiddal<sup>[141]</sup> is kísérletet tettünk (19-20. sor), de terméket izolálni nem sikerült.

A **229** esetében HSQMBC és HMBC szerkezetbizonyítási kísérleteket végeztünk. HSQMBC módszerrel megállapítottuk a 3 kötések csatolási állandót a **H-2'** és a **karbonil C** között, ami  $^3J_{H_2,CO} = \sim 2.5$  Hz-nek adódott. Ez az érték a cisz helyzetet valószínűsíti a két atom között, amely miatt a konfigurációja 1'S. A **229** HMBC spektrumában jól látszanak az **NH** és a ciklohexil gyűrű két **szén**atomja közötti keresztcsúcsok, mely az oxazolidin szerkezetet bizonyítja (54. ábra).



**54. ábra:** HSQMBC és HMBC eredmények és molekulaszámolás az (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoil-1',5'-anhidro-*D*-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-ciklohexán esetében

A továbbiakban összehasonlítottuk az érintett atomok  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR értékeit (3. táblázat):

**3. táblázat:** Oxazolidin kiválasztott NMR értékeinek összehasonlító táblázata

	<b>225</b>	<b>226</b>	<b>227</b>	<b>228</b>	<b>229</b>	<b>230</b>
H-2'	5.96	5.99/5.97	6.00	5.97	6.00	5.98
H-3'	6.09	6.10/6.09	6.10	6.08	6.10	6.08
H-5'	4.66	4.63/4.63	4.64	4.63	4.69	4.66
H-4'	5.73	5.72/5.71	5.70	5.73	5.71	5.70
C-[1',5]	100.5	100.3/100.35	100.2	100.7	100.1	100.1
C-2	92.4	94.9/94.5	97.1	100.1	93.5	97.2
C-4	166.0	166.4/166.1	166.6	166.1	166.4	166.1

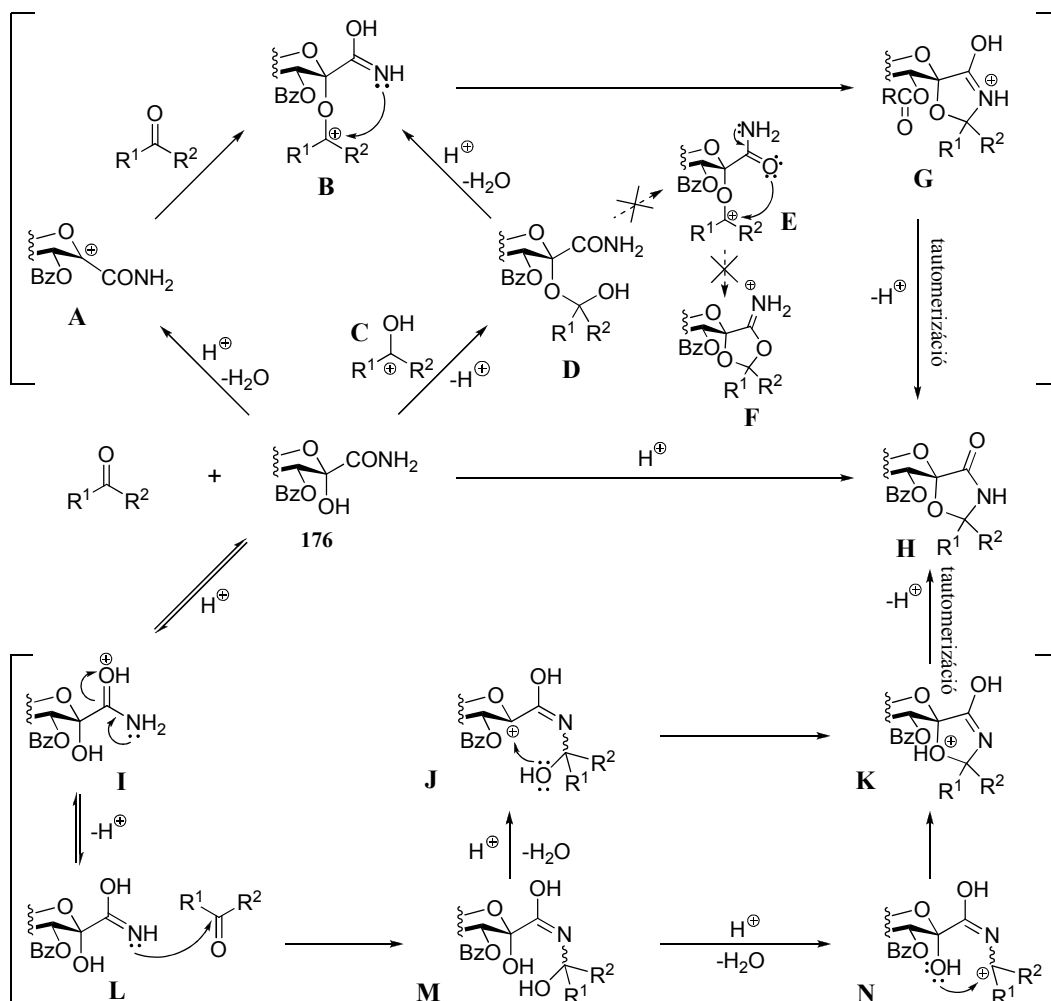
A **225-230** származékok esetében a cukorváz protonjai között (H-2', H-3', H-4', H-5') kevesebb mint 0.1 ppm eltérés tapasztalható, míg a cukorváz szénatomjai közötti eltérés kevesebb, mint 8 ppm. Ezek alapján látható, hogy az NMR értékek jó egyezést mutatnak egymással, így a származékok hasonlítanak egymáshoz.

Az izolált 1',5'-anhidro-D-glicitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-onok kialakulására a következő mechanizmus javaslatot tettük (55. ábra):<sup>[142]</sup>

A három különböző funkciós csoport protonálódása miatt ezen javaslat egy kissé összetett (55. ábra). A legkézenfekvőbb lehetőségként a glikozidos hidroxil csoporton történik meg a protonálódás, és vízkilépés mellett keletkezik a glikozíliumion (**A**). Erre az ionra (**A**) támad a keton és a **B** köztitermék keletkezik. Itt azonban figyelembe kell venni az epimer terméket is. Ezen epimerizációs lehetőség miatt ez a reakcióút kevésbé valószínű mivel, a reakció végén csak a **H** epimer termék volt megfigyelhető. A **B** termék epimerizáció nélkül is keletkezhet a keton protonálódása (**C**), majd az abból keletkező vegyes hemiketál (**D**) dehidratációja során. Ez esetben a protonált keton (**C**) a glikozidos hidroxil csoportra nukleofil addícióval kapcsolódik. A továbbiakban gyűrűzárásként az amid oxigénje nukleofil támadásban (**E**) kialakíthatna egy imino-dioxolán gyűrűt (**F**), de ebben a reakcióban ilyet nem tapasztaltunk, melyre két magyarázat lehetséges:

- 1) Első lépésben imino-dioxolán gyűrű (**F**) keletkezik, majd sav hatására átalakul oxazolidin-4-on gyűrűvé (**H**).
- 2) A gyűrűzárás N-nukleofil támadás hatására történik meg (**B**), az amid tautomerizációja miatt a hidroxiimid tautomer (**B**) végzi a gyűrűzárást.

Az 1) eset kizárására kísérletet végeztünk és a kutatócsoportunkban Czifrák Katalin által más módon előállított imino-dioxolánt<sup>[142]</sup> ugyanolyan körülmények között reagáltattuk, mint amilyenben az oxazolidin-4-on gyűrű keletkezett. Acetonban, reflux hőmérsékleten, 1 ekv. trifluor-metánszulfonsav jelenlétében 24 órán keresztül kevertettük a reakcióelegyet, de átalakulást nem tapasztaltunk, csak a kiindulási anyag volt megfigyelhető a VRK-n. Emiatt a 2) lehetőség valószínűsíthető, amit az is alátámaszt, hogy az amidok tautomerizációja savas körülmények között végbemegy.<sup>[143]</sup> Ezért a **B** vegyület zár gyűrűt és protonált hidroxi-oxazolin (**G**) keletkezik, mely deprotonálódás és tautomerizáció során alakul át az izolált **H** molekulává.

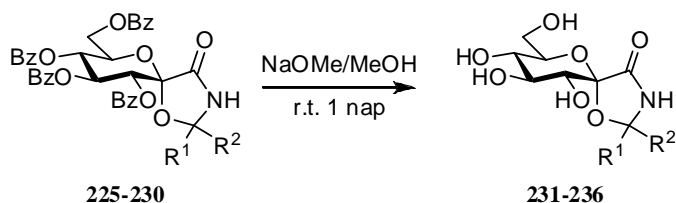


55. ábra: (D-glüko-hept-2-ulo)piranóz)onamid lehetséges gyűrűzárási mechanizmusai

Az  $\alpha$ -hidroxi-karboxamidok és a karbonil csoportok savas körülmények között oxazolonkat eredményeznek. A Fisher-féle oxazol szintézis<sup>[144]</sup> legelfogadottabb

mechanizmusa ebben az esetben is magyarázatul szolgálhat. A **176**-os vegyület amid oxigénje protonálódhat (**I**), majd tautomerizálódhat (**L**),<sup>[143]</sup> mely támadhat a ketonra (vagy annak protonált formájára **C**) mint N-nukleofil és az **M** köztiterméket szolgáltatja. Az **M** vegyület hidroxil csoportjának protonálódásával vízelimináció történik és mindkét karbokation kialakulására lehetőség van (**J**, **N**). Mindkét vegyület gyűrűt zárhat, amikor a megmaradt hidroxil-csoportjuk nukleofil támadásban a pozitív töltöttségű szén atomhoz kapcsolódik, kialakítva a **K** származékot. A három elektronküldő csoportjának köszönhetően az **N** vegyület karbokationja sokkal stabilisabb származék, mint a **J** glikozíliumion, ennélfogva a **K** vegyület keletkezésének reakcióútja az **N** köztiterméken keresztül preferáltabb. Ez szintén egy lehetséges útvonal a **H** izomer kialakulására. Utolsó lépésként egy deprotonálódáson és egy tautomerizáción keresztül vezet az út a **H** izolált vegyülethez.<sup>[142]</sup>

Ahhoz, hogy az így előállított vegyületekkel biológiai vizsgálatokat is lehessen végezni, eltávolítottuk a benzoil védőcsoportokat (56. ábra).<sup>[125]</sup> Ezek a reakciók jó hozammal mentek végbe (**231-236**).



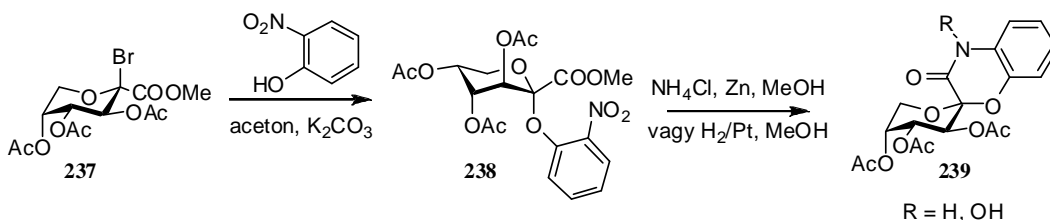
Sor	Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Kitermelés
1	<b>231</b>	Me	Me	94%
2	<b>232</b>	Et	Me	96%
3	<b>233</b>	Et	Et	91%
4	<b>234</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		91%
5	<b>235</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		96%
6	<b>236</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		77%

56. ábra: Védőcsoportok eltávolítása a glucitol-spiro-oxazolin vegyületekről

### 3.11 (Glikulopiranozil-bromid)onamid és onsav-metilészter reakcióinak vizsgálata aromás bifunkciós vegyületekkel

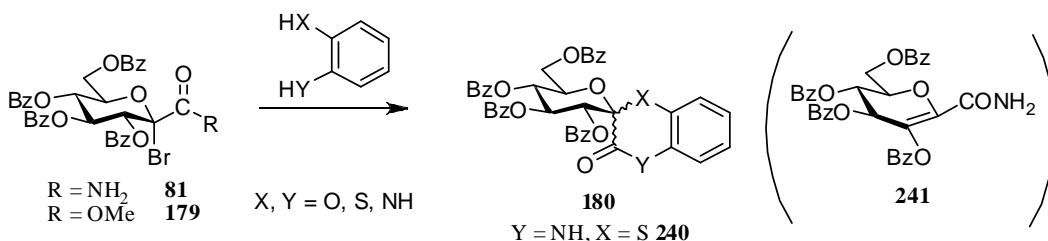
Andersch és munkatársai metil(3,4,5-tri-*O*-acetyl-β-D-arabino-hex-2-ulopiranozil)onsav-bromidokat (**237**) reagáltattak 2-nitrofenollal, oldószerként acetont, bázisként kálium-karbonátot alkalmazva. A szubsztitúció lejátszódása után (**238**) a nitro csoportot

redukálták, amely gyűrűt zárt a karbonil szénnel, így alakítva ki a spiro-benzoxazin származékokat (57. ábra).<sup>[116]</sup>



**57. ábra:** (hex-2-ulo-piranozil)onsav-bromid származék gyűrűzárása 2-nitrofenollal

A kísérleteinkben megvizsgáltunk néhány bifunkciós aromás vegyület alkalmazhatóságát. Reakcióinkat a 2-amino-tiofenol és a (glikulopiranozil bromid) onamid származékkal kezdtük el (58. ábra 1-3 sor).<sup>[117]</sup>



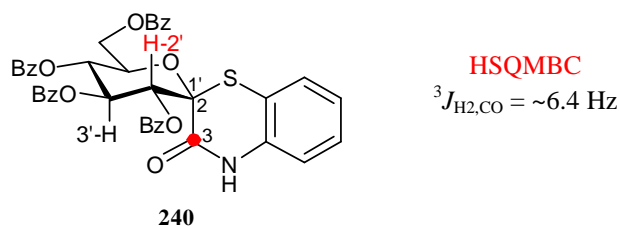
Sor	R	X	Y	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	S	NH	r.t., 3 óra	EtOH	NaOEt	bomlás
2	NH <sub>2</sub>	S	NH	reflux, 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kit.: 19% ( <b>240</b> )
3	NH <sub>2</sub>	S	NH	r.t., 5 óra	MeOH	NaOMe	komplex reakcióelegy
4	NH <sub>2</sub>	O	NH	r.t., Ar, 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	bomlás
5	NH <sub>2</sub>	O	NH	r.t., 1 óra, sötét	DMF	NaOMe	bomlás
6	NH <sub>2</sub>	O	NH	reflux, 2 nap, Ar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	nincs átalakulás
7	NH <sub>2</sub>	NH	NH	reflux, 2 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	nincs átalakulás
8	NH <sub>2</sub>	NH	NH	r.t., sötét, 1 nap, Ar	toluol	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	komplex reakcióelegy
9	NH <sub>2</sub>	NH	NH	reflux, Ar, 2 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	nincs átalakulás
10	NH <sub>2</sub>	NH	NH	reflux, Ar, 2 nap	toluol	-	nincs átalakulás
11	NH <sub>2</sub>	O	Br	90 °C, 1 nap, CuI, 1,10 fenantrolin	dioxán	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Konv*.: 70% Kit*.: 40% ( <b>241</b> )
12	OMe	NH	NH	reflux, 2 nap	toluol	-	nincs átalakulás
13	OMe	NH	NH	olvasztás, 1 óra	-	-	komplex reakcióelegy
14	OMe	NH	NH	r.t., Ar, 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	bomlás
15	OMe	O	NH	r.t., Ar, 1 nap	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	bomlás
16	OMe	S	NH	r.t., 5 óra	aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kit.: 51% ( <b>240</b> )

\* Függelék I

**58. ábra:** (Glikulopiranozil bromid)onamid és onsav metilészter származékok és bifunkciós aromás vegyületek reakcióinak körülményei

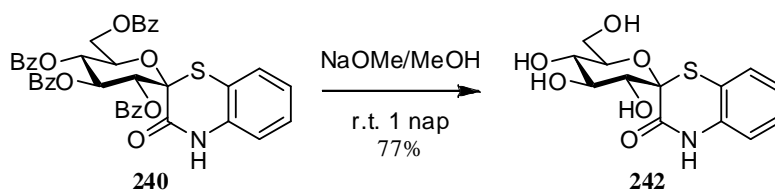
Mind oldószert, mind pedig bázisok tekintetében változtattunk a reakció összetételén, majd aceton és kálium-karbonát esetében tudtunk terméket (**240**) izolálni. Az alacsony hozam miatt (2. sor), tovább folytattuk a kísérletezést, és mind a reaktáns, mind a reagens oldalról további vizsgálatokat végeztünk. 2-Amino-fenollal végezve az átalakítást nem tapasztaltuk termék képződését (4-6. sor), miként fenilén-diamin esetében sem (7-10. sor). Ettől fogva megkíséreltük halogént tartalmazó aromás származékot kapcsolni az onamid (**81**) egységre<sup>[145]</sup> (11. sor). Ebben az esetben hidrogén-bromid elimináció történt és glikál (**241**) származék volt izolálható. Valószínűsíthető, hogy az alkalmazott reakciókörülmények túl bázikusak voltak, ez segítette elő a hidrogén-bromid távozását. A kiindulási anyagon változtatva onsav-metilészter származékot (**179**) reagáltattunk az aromás vegyületekkel (12-16. sor). Az onamid (**81**) esetében termékhez (**180**) vezető reakciókörülmények között (14-16. sor) csak a 2-amino-tiofenol reagált, viszont ezt már közepes hozammal sikerült izolálni (16. sor).

Az anomer konfiguráció meghatározásához HSQMBC módszerrel megállapítottuk a **240** vegyület 3 kötési csatolási állandóját a H-2' és a karbonil C között, ami  $^3J_{H_2,CO} = \sim 6.4$  Hz-nek adódott. Ez az érték a transz helyzetet valószínűsíti, ezért a konfigurációja 1R (59. ábra).



**59. ábra:** (1'R)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-on molekulaszámozása és HSQMBC csatolása

Ennek a vegyületnek is eltávolítottuk a védőcsoportjait az enzimvizsgálatokhoz, mely reakció jó hozammal teljesült (60. ábra).



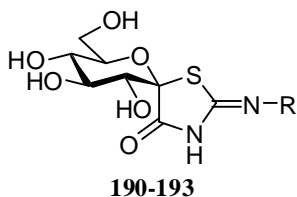
**60. ábra:** Benzotiazin származék debenzoilezése

## 4 Az új vegyületek glikogén foszforiláz gátló hatása, szerkezet-hatás összefüggések

Az emberi szervezetben található máj-glikogén foszforiláz enzim biológiai vizsgálatok szempontjából korlátozottan hozzáférhető, így a legtöbb vizsgálatot a nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz *b* enzimmel (RMGP*b*) végezték el. Ez az enzim az emberi májból származó enzimmel (HLGP) összevetve 72%-ban mutat azonosságot és a katalitikus helyük szerkezete megegyezik<sup>[50]</sup>. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében végezték el. A kísérletekben az enzim-inhibitor komplex disszociációs állandóit ( $K_i$ ) határozták meg. Minél kisebb a disszociációs állandó értéke, annál hatásosabb az inhibitor, tehát annál jobban kötődik az enzimhez. Ezen szám ismeretében tehát összehasonlíthatóvá válnak a különböző gátlószerek.

### 4.1 1*R*-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-szubsztituált-1,3-tiazolidin-4-on származékok gátló hatása

A kapott gátlási állandók összehasonlíthatósága érdekében egyéb szubsztituált 1,3-tiazolidin-4-on vegyületeket is feltüntetünk a táblázatban (61. ábra).<sup>[89]</sup>



Vegyület	R	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	Vegyület	R	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>240*</b>	Ph-CO	$9 \pm 0.6$	<b>191</b>	Ph-SO <sub>2</sub>	$143 \pm 21$
<b>190</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO	$35 \pm 3.1$	<b>244*</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub>	$63 \pm 5$
<b>241*</b>	1-naftil-CO	$15 \pm 1.1$	<b>192</b>	1-naftil-SO <sub>2</sub>	$29 \pm 3.7$
<b>242*</b>	2-naftil-CO	$10 \pm 1$	<b>193</b>	2-naftil-SO <sub>2</sub>	$153 \pm 23$
<b>243*</b>	H	$24 \pm 1.7$	<b>245*</b>	tBu-CO	$137 \pm 15$

\*<sup>[89]</sup>

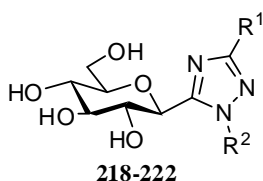
**61. ábra:** 1*R*-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-szubsztituált-1,3-tiazolidin-4-on gátlási állandói

Látható, hogy a megfelelő karbonil- és szulfonil-csoportokat tartalmazó vegyületek közül az előbbi származékok jobb gátló tulajdonsággal rendelkeznek. A szulfonil csoportok esetében a kén tetraéderez szerkezetének köszönhetően valószínűsíthető, hogy a  $\beta$ -csatornában nem tud optimálisan elhelyezkedni, ezért a  $K_i$  értékek romlanak. A szulfonil csoportot tartalmazó származékok közül az 1-naftil-SO<sub>2</sub> (**190**) rendelkezik a legalacsonyabb gátlási állandóval. Ez meglepő, mivel a legjobb

gátlási értékekkel a 2-nafil származékok szoktak rendelkezni<sup>[51]</sup>. Ez is valószínűsíthetően a kén tetraédes szerkezetével magyarázható.

#### 4.2 5-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazol vegyületek gátló hatása

Az RMGPb enzimmel szembeni vizsgálatokban hatástalannak bizonyultak ezek a vegyületek (62. ábra). A korábban előállított diszubsztituált triazolokhoz képest<sup>[135]</sup> (245, 246) ez jelentős visszaesés. Mivel a 220-224 vegyületek csak az R<sup>2</sup> csoportjukban térnek el, ezért ez a csoport kedvezőtlen térhelyzetben található a katalitikus hely szempontjából.



Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	K <sub>i</sub> (μM)
220	Ph	Ph	nem gátol*
221	Me	Ph	nem gátol*
222	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OH	nem gátol*
223	Ph	<sup>t</sup> Bu	nem gátol*
224	Ph	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	nem gátol*
245**	Me	H	499
246**	Ph	H	7

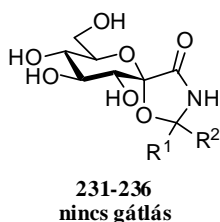
\* max. 625 μM koncentrációig mérve

\*\* [135]

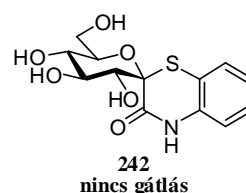
62. ábra: 1,3,5-triszubsztituált-1,2,4-triazolok gátlási állandói

#### 4.3 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-on (231-236) és (1'R)-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-on (242) gátló hatása

Ezek a vegyületek nem mutatnak gátló hatást az RMGPb enzimmel szemben (625 μM koncentrációig). A 231-236 vegyületeknél az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> szubsztituensek kedvezőtlen térállása játszhat szerepet, mivel ezek az enzim α-csatornája felé néznek, és ez a csatorna túl kicsi lehet ezen szubsztituensek számára. A 242 vegyület esetében pedig a kondenzált benzol gyűrű nem tud megfelelően elhelyezkedni a β-csatornában.



Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
233	Me	Me
234	Et	Me
235	Et	Et
236	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
237	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
238	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	



## 5 Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrígalatlanok, melyeket Kofler típusú olvadáspontmérővel határoztunk meg. Az optikai forgatóképesség értékeit szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 polariméter alkalmazásával mértük. Az NMR spektrumokat Bruker 360 (360/90 MHz  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ), Bruker 400 (400/100 MHz  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) vagy Avance DRX 500 (500/125 MHz for  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) spektrométerekkel rögzítettük. A kémiai eltolódás értékeit TMS-re, illetve a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva határoztuk meg. Az ESI-MS méréseket Bruker micrOTOF-Q és Thermo Accela LTQ XL készülékekkel végeztük. A mikrohullámú kísérleteket CEM Explorer mikrohullámú készülékkel hajtottuk végre. A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz DC-Alurolle Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat UV-fény segítségével, illetve óvatos melegítéssel, szükség esetén kénsavas előhívó alkalmazásával tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz Kieselgel 60 (Merck, 0.063-0.200 mm szemcseméretű) szilikagélt használtunk. Munkánk során at. és alt. minőségű vegyszereket alkalmaztunk. A felhasznált szerves oldószereket a szokásos desztillációs eljárásokkal tisztítottuk. A szerves oldatokat vízmentes MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk, és csökkentett nyomáson 40-50 °C-os vízfürdőn pároltuk be.

A kiindulási anyagokat, a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**81**)<sup>[78]</sup>, a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**176**)<sup>[78]</sup>, a metil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiátot (**179**)<sup>[146]</sup>, a pentaklórfenil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiátot (**183**)<sup>[146]</sup>, a 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianidot (**186**)<sup>[78]</sup>, a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-formilkloridot (**202**)<sup>[146]</sup>, irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.

### 5.1 Javított eljárás az 1*R*-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on (**82**) előállítására

A **81** vegyületet (0.10 g, 0.14 mmol) feloldjuk absz. etanolban (5 ml), majd hozzáadunk tiokarbamidot (0.10 g, 1.4 mmol). Mikrohullámú reaktorban (100W, 120 °C) 60 percig kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd oszlopkromatográfiásan (eluens, hexán : EtOAc 1:1) tisztítjuk. 18 mg **81** (konv.: 82%), 0.08 g **82** (Kit.: 97%).

## 5.2 I. Általános eljárás: Az 1*R*-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acil(vagy szulfonil)imino-1,3-tiazolidin-4-onok előállítása (187-190)

Absz. piridinben (10 ml/0.3 mmol **82**) oldjuk az 1*R*-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-ont (**82**) és a savkloridot (5 ekv.). Szobahőmérsékleten kevertetjük az elegyet a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK-án követjük a reakció előrehaladtát. Futtatóelegy, hexán : etil-acetát 1:1). Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd kétszer toluolt (2x5 ml) párolunk le róla és az így kapott olajat oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

## 5.3 II. Általános eljárás: A benzoil védőcsoportok eltávolítása (Zemplén-féle átészterezés)

A benzoilezett vegyületet (100 mg) vízmentes metanolban (5 ml) oldjuk (pár csepp vízmentes kloroformot adunk az elegyhez, ha az oldódás nem teljes), majd katalitikus mennyiségű nátrium-metilátot adunk hozzá (~1 M koncentrációjú absz. metanos oldat formájában). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartjuk és a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel (eluens, kloroform : metanol 9:1 vagy 8:2) követjük. Az átalakulást követően a reakcióelegyet Amberlyst 15 kationcserélő gyantával semlegesítjük, szűrjük, majd bepároljuk. Szükség esetén a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

## 5.4 III. Általános eljárás: Az *N*-tioacil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidok előállítása (203, 205-207)

A *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-formil kloridot (**202**) (0.2 mmol) absz. acetonitrilben (10 ml) oldjuk. Ehhez az oldathoz csepegtetjük hozzá az előzőleg absz. acetonitril (10 ml) és absz. piridin (2 ekv.) elegyében feloldott tioamidot (2 ekv.). A reakcióelegyet 1 éjszakán keresztül reflux hőmérsékleten kevertjük. Miután lejátszódott a reakció (VRK-án követjük a reakció előrehaladtát. Futtatóelegy, hexán : EtOAc 2:1), kloroformmal hígítjuk, vízzel extraháljuk, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk és kétszer toluolt (2x5 ml) párolunk le róla. A kapott szirupot éterből kristályosítjuk.

### 5.5 IV. Általános eljárás: Az 5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása (213-217)

Az *N*-tiobenzoil- vagy az *N*-tioacetyl-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidot (**203**, **205** 0.20 mmol) feloldjuk absz. piridinben (10 ml), majd hozzáadjuk a hidrazint (1,2 ekv.). Szobahőmérsékleten kevertetjük a reakciót 1 éjszakán keresztül (VRK-án követjük a reakció előrehaladtát. Futtatóelegy, hexán : EtOAc 2:1). Mikor lejártszódot a reakció, kloroformmal hígítjuk, majd sósavval (1M), telített NaHCO<sub>3</sub>-al és vízzel extraháljuk, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk és bepároljuk. A kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

### 5.6 V. Általános eljárás: Az (1'*S*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-onok előállítása (225-230)

A C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidot (**176**) feloldjuk magában a ketonban vagy absz. THF-ben illetve toluolban, és hozzáadjuk a ketont (5 ekv.) majd a TfOH-at (1 ekv.). Az elegyet reflux hőmérsékleten kevertetjük, míg a kiindulási anyag el nem fogy (VRK-án követjük a reakció előrehaladtát. Futtatóelegy, kloroform : aceton 9:1). A reakció végén az elegyet hígítjuk kloroformmal, telített NaHCO<sub>3</sub>-tal, majd vízzel mossuk, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (kloroform : aceton 18:1).

### 5.7 Metil-(1*R*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát; (3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-tio- $\beta$ -D-glükó-hept-2-ulopiranoz) onsav-metilészter (177)

A **198** vegyületet (0.15 g, 0.21 mmol) vízmentes metanolban (5 ml) oldjuk, majd katalitikus mennyiségű nátrium-metilátot adunk hozzá (~1 M koncentrációjú absz. metanolos oldat formájában). A reakcióelegyet -20 °C tartjuk egy éjszakán keresztül. Az átalakulást követően a reakcióelegyet Amberlyst 15 kationcserélő gyantával semlegesítjük, szűrjük, majd bepároljuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 7:3) Kitermelés: 0.09 g (68 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.90$  (kloroform : éter 9:1);  $[\alpha]_D +60$  (c 0.89, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.06-7.26 (m, 20H, ArH), 6.19 (t, 1H,  $J$  9.4 Hz,  $J$  9.4 Hz, H-3 vagy H-4), 5.83 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.4 Hz, H-1),

5.76 (t, 1H,  $J$  9.4 Hz,  $J$  9.4 Hz, H-3 vagy H-4), 4.65 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  14.3 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-6), 4.48 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  14.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.9 Hz, H-6'), 4.44 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  14.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.9 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-5), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.14 (s, 1H, SH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 167.4, 166.0, 165.3, 165.1, 165.0 (CO), 133.6-126.2 (ArC), 85.6 (C-1), 74.1, 74.0, 71.4, 69.2 (C-2 - C-5), 63.1 (C-6), 53.5 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>S (Molekulatömeg: 670.68, pontos tömeg: 670.15); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 693.140 [M+H]<sup>+</sup>, 1363.286 [2M+Na]<sup>+</sup>.

## 5.8 Etil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-formimidát; (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-bróm-β-D-glükohépt-2-ulopiranóz)onimidát (184)

Vízmentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban feloldunk C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**81**, 0.2 g, 0.28 mmol) és Et<sub>3</sub>O(BF<sub>4</sub>)-et (0.16 g, 0.84 mmol), majd argon atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten kevertetjük az elegyet (a reakció előrehaladását VRK-án követjük. Futtatóelegy, hexán : EtOAc 1:1). Mikor lejátszódott a reakció (~ 1 nap), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel hígítjuk, NaHCO<sub>3</sub>-tal, majd vízzel mossuk és a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A keletkező sárgás amorf terméket a bomlékonysága miatt további tisztítás nélkül, azonnal felhasználtuk a későbbi reakciókban. Kitermelés: 0.18 g (87%), sárga olaj;  $R_f$  = 0.80 (hexán : etil-acetát 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 8.05-7.27 (m, 21H, ArH, NH), 6.17 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 5.82 (t, 1H,  $J_{3,4}$  9.3,  $J_{4,5}$  = 10.0 Hz, H-4), 5.63 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz, H-2), 4.81 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  2.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.72 (dd, 1H,  $J_{5,6'}$  3.1 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 4.60 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  2.6 Hz,  $J_{5,6'}$  3.1 Hz, H-5), 4.07 (q, 2H,  $J$  6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, 3H,  $J$  6.7 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.4, 164.9 164.7 (CO, CNH), 133.6-128.2 (ArC), 91.5 (C-1), 74.3, 72.1, 70.8, 67.7 (C-2 - C-5), 63.3 (C-6), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>);

### 5.9.1 1R-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-4-metilbenzozilimino-1,3-tiazolidin-4-on (187)

A **82** vegyületből (0.30 g, 0.44 mmol) és 4-metilbenzoil-kloridból (0.30 mg, 2.20 mmol) előállítva az I. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, hexán : acetón 2:1). Kitermelés: 0.19 g (53 %), sárga olaj,  $R_f$  = 0.88 (hexán : etil-acetát 1:2);  $[\alpha]_D$  +40 (c 0.41, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 8.62 (s, 1H, NH), 8.02-7.04 (m, 24H, ArH), 6.83 (pszeudo t, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  8.0 Hz, H-3), 6.15 (d, 1H,

$J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 5.93 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-4), 5.36 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{5,6}$  2.3 Hz,  $J_{5,6'}$  3.6 Hz, H-5), 4.64 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6}$  2.3 Hz, H-6), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6'}$  3.6 Hz, H-6'), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 181.6, 176.8, 175.3, 166.2, 165.8, 165.1 164.6 (CO, C=N), 149.0-123.9 (ArC), 89.7 (C-1), 71.9, 71.1, 70.8, 69.9 (C-2 - C-5), 62.6 (C-6), 50.2 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>44</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S (Molekulatömeg: 798.81, pontos tömeg: 798.19); Számított: C, 66.16; H, 4.29; N, 3.51. Talált: C, 65.99; H, 4.13; N, 3.55; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 821.182 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.9.2 1R-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-fenilszulfonilimino-1,3-tiazolidin-4-on (188)

A **82** vegyületből (0.25 g, 0.37 mmol) és benzolszulfonsav-kloridból (0.28 ml, 1.85 mmol) előállítva az I. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, hexán : aceton 1:1). Kitermelés: 0.14 g (55 %), sárga olaj,  $R_f$  = 0.21 (hexán : etil-acetát 1:2);  $[\alpha]_D^{+48}$  (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.18 (s, 1H, NH), 8.04-7.14 (m, 25H, ArH), 6.72 (pszeudo t, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 6.06 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 5.86 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-4), 5.32 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{5,6'}$  3.1 Hz,  $J_{5,6}$  1.2 Hz, H-5), 4.59 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6}$  1.2 Hz, H-6), 4.43 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 180.6, 169.6, 166.1, 165.5, 165.0, 164.5 (CO, C=N), 138.8-124.7 (ArC), 88.5 (C-1), 72.6, 71.1, 70.8, 68.5 (C-2 - C-5), 62.3 (C-6); Analízis: C<sub>42</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 820.84, pontos tömeg: 820.14); Számított: C, 61.46; H, 3.93; N, 3.41. Talált: C, 61.56; H, 4.03; N, 3.21; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 843.131 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.9.3 1R-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-(1-naftilszulfonilimino)-1,3-tiazolidin-4-on (189)

A **82** vegyületből (0.24 g, 0.35 mmol) és 1-naftilszulfonil-kloridból (0.40 g, 1.75 mmol) előállítva az I. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, hexán : etil-acetát 1:2). Kitermelés: 0.14 g (45 %), sárga olaj,  $R_f$  = 0.30 (hexán : etil-acetát 1:2);  $[\alpha]_D^{+65}$  (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.94 (s, 1H, NH), 8.48-7.12 (m, 27H, ArH), 6.57 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 6.02 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 5.87 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-4), 5.15 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{5,6'}$  3.1 Hz,  $J_{5,6}$  1.5 Hz, H-5), 4.62 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  1.5 Hz, H-6), 4.42 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  3.1 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 183.6, 169.9, 166.1, 165.2, 165.0, 164.3 (CO, C=N), 134.7-123.9 (ArC), 88.4 (C-1), 73.3, 70.9, 70.6, 68.1 (C-2 - C-

5), 62.2 (C-6); Analízis: C<sub>46</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 870.90, pontos tömeg: 870.16); Számított: C, 63.44; H, 3.94; N, 3.22. Talált: C, 63.59; H, 4.01; N, 3.38; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 893.141 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.9.4 1*R*-1,5-Anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-(2-naftil-szulfonilimino)-1,3-tiazolidin-4-on (190)

A **82** vegyületből (0.24 g, 0.35 mmol) és 2-naftilszulfonil-kloridból (0.40 g, 1.75 mmol) előállítva az I. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, hexán : etil-acetát 1:2). Kitermelés: 0.19 g (62 %), sárga olaj,  $R_f = 0.17$  (hexán : etil-acetát 1:2);  $[\alpha]_D +40$  (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 10.3 (s, 1H, NH) 8.36-7.28 (m, 27H, ArH), 6.57 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 6.03 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 5.88 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.7 Hz, H-4), 5.22 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.7 Hz,  $J_{5,6}$  3.7 Hz,  $J_{5,6}$  2.5 Hz, H-5), 4.65 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  2.5 Hz, H-6), 4.46 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  3.7 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 180.2, 170.3, 166.1, 165.3, 165.0, 164.3 (CO, C=N), 135.7-121.8 (ArC), 88.4 (C-1), 73.4, 71.2, 70.5, 68.2 (C-2 - C-5), 62.3 (C-6); Analízis: C<sub>46</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 870.90, pontos tömeg: 870.16); Számított C, 63.44; H, 3.94; N, 3.22. Talált: C, 63.56; H, 3.84; N, 3.33; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 893.141 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.9.5 1*R*-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidin-4-on (191)

A **187** vegyületből (0.19 g, 0.23 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, kloroform : metanol 7:3). Kitermelés: 0.04 g (43 %), fehér kristályos vegyület. O.p.: 149-152°C;  $R_f = 0.66$  (kloroform : metanol 7:3);  $[\alpha]_D +52$  (c 0.37, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.03 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz, ArH), 7.23 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz, ArH), 4.34 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.3 Hz,  $J_{5,6'}$  4.9 Hz,  $J_{5,6}$  1.1 Hz, H-5), 4.20 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 3.80 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  1.1 Hz, H-6), 3.66 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz, H-2), 3.63 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  4.9 Hz, H-6') 3.35 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.3 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-4), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 181.0, 179.1, 176.5 (CO, C=N), 145.2-130.1 (ArC), 92.9 (C-1), 78.3, 75.2, 74.3, 70.9 (C-2 - C-5), 62.8 (C-6), 21.7 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (Molekulatömeg: 382.39, pontos tömeg: 382.08); Számított: C, 50.26; H, 4.74; N, 7.33. Talált: C, 50.37; H, 4.63; N, 7.45; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 405.075 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.9.6 1R-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-fenilszulfonilimino-1,3-tiazolidin-4-on (192)

A **188** vegyületből (0.16 g, 0.19 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, kloroform : metanol 7:1). Kitermelés: 0.08 g (98 %), fehér kristályos vegyület. O.p.: 156-159°C;  $R_f = 0.30$  (kloroform : metanol 7:3);  $[\alpha]_D^{25} +82$  (c 0.41, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.93-7.90 (m, 2H, ArH), 7.56-7.47 (m, 3H, ArH), 4.35 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.3 Hz,  $J_{5,6'}$  4.9 Hz,  $J_{5,6}$  1.4 Hz, H-5), 4.28 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 3.75 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz,  $J_{5,6}$  1.4 Hz, H-6), 3.70 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.3 Hz, H-2), 3.62 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz,  $J_{5,6'}$  4.9 Hz, H-6'), 3.34 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.3 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-4); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 182.0, 173.8 (CO, C=N), 143.8-127.8 (ArC), 98.1 (C-1), 77.8, 74.9, 74.3, 71.0 (C-2 - C-5), 62.8 (C-6); Analízis: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 404.42, pontos tömeg: 404.03); Számított: C, 41.58; H, 3.99; N, 6.93. Talált: C, 41.65; H, 3.89; N, 7.05; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 427.026 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.9.7 1R-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-(1-naftilszulfonilimino)-1,3-tiazolidin-4-on (193)

A **189** vegyületből (0.13 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, kloroform : metanol 7:3). Kitermelés: 0.06 g (96 %), fehér kristályos vegyület. O.p.: 169-172 °C;  $R_f = 0.22$  (kloroform : metanol 7:3);  $[\alpha]_D^{25} +71$  (c 0.49, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.69-7.56 (m, 7H, ArH), 4.26 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.2 Hz,  $J_{5,6'}$  5.5 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-5), 4.16 (t, 1H,  $J_{2,3}$  9.2 Hz,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.80 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-6), 3.71 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.2 Hz, H-2), 3.64 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6'}$  5.5 Hz, H-6'), 3.37 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.2 Hz,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-4); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 178.4, 171.2 (CO, C=N), 137.2-125.3 (ArC), 94.2 (C-1), 79.1, 75.1, 74.4, 70.5 (C-2 - C-5), 62.6 (C-6); Analízis: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 454.47, pontos tömeg: 454.05); Számított: C, 47.57; H, 3.99; N, 6.16. Talált: C, 47.53; H, 4.11; N, 6.32; ESI-MS (pozitív mód) m/z: 477.043 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.9.8 1R-1,5-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-(2-naftilszulfonilimino)-1,3-tiazolidin-4-on (194)

A **190** vegyületből (0.19 g, 0.21 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens, kloroform : metanol 7:3). Kitermelés: 0.10 g (98 %), fehér kristályos vegyület. O.p.: 168-171 °C;  $R_f = 0.22$  (kloroform : metanol 7:3);  $[\alpha]_D^{25}$

+68 (c 0.35, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz): δ (ppm) 8.47-7.58 (m, 7H, ArH), 4.34 (ddd, 1H, *J*<sub>4,5</sub> 9.3 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 4.7 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 2.1 Hz, H-5), 4.26 (pseudo t, 1H, *J*<sub>2,3</sub> 9.3 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 9.1 Hz, H-3), 3.74 (dd, 1H, *J*<sub>6,6'</sub> 11.7 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 2.1 Hz, H-6), 3.69 (d, 1H, *J*<sub>2,3</sub> 9.3 Hz, H-2), 3.60 (dd, 1H, *J*<sub>6,6'</sub> 11.7 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 4.9 Hz, H-6'), 3.42 (pseudo t, 1H, *J*<sub>4,5</sub> 9.3 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 9.1 Hz, H-4); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz): δ (ppm) 182.1, 174.6 (CO, C=N), 140.7-123.9 (ArC), 98.2 (C-1), 77.8, 74.9, 74.3, 71.0 (C-2 - C-5), 62.8 (C-6); Analízis: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (Molekulatömeg: 454.47, pontos tömeg: 454.05); Számított: C, 47.57; H, 3.99; N, 6.16. Talált: C, 47.66; H, 3.87; N, 6.25; ESI-MS (positive mode) m/z: 477.043 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.10 Metil(1*R*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-acetiltio-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát; (2-*S*-acetil-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-tio-β-D-glük-hept-2-ulopiranóz)onsav-metilészter (198)

Vízmentes acetonban (5 ml) feloldjuk a **179** vegyületet (0.10 g, 0.14 mmol), hozzáadunk K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (0.02 g, 0.28 mmol), kihevített molekulaszitát, majd hozzácepegetjük a tioecetsavat (0.02 ml, 0.28 mmol). A reakcióelegyet ~2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük és VRK-n ellenőrizzük a reakció előrehaladtát (futtatóelegy, hexán : etil-acetát 1:1). Mikor lejártszódot a reakció, kloroformmal hígítjuk, majd sorban vízzel, NaHCO<sub>3</sub>-tal, majd ismét vízzel extraháljuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens, hexán : etil-acetát 3:1). Kitermelés: 0.06 g (67%), sárga olaj; *R*<sub>f</sub> = 0.34 (hexán : etil-acetát 2:1); [α]<sub>D</sub> +22 (c 0.69, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 8.10-7.15 (m, 20H, ArH), 6.15 (d, 1H, *J*<sub>2,3</sub> 8.9 Hz, H-2), 6.05 (t, 1H, *J* 8.9 Hz, *J* 8.9 Hz, H-3 vagy H-4), 5.90 (t, 1H, *J* 8.9 Hz, *J* 8.9 Hz, H-3 vagy H-4), 5.20 (ddd, 1H, *J*<sub>4,5</sub> 8.9 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 4.1 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.9 Hz, H-5), 4.66 (dd, 1H, *J*<sub>6,6'</sub> 12.3 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 2.9 Hz, H-6'), 4.47 (dd, 1H, *J*<sub>6,6'</sub> 12.3 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 4.1 Hz, H-6), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 191.4, 167.8, 166.1, 165.3, 164.9, 164.5 (CO, <sup>3</sup>*J*<sub>H2-CO</sub> = 6.0 ± 0.3 Hz, HSQMBC, 125 MHz), 133.6-128.3 (ArC), 88.5 (C-1), 74.1, 71.1, 70.1, 68.4 (C-2 - C-5), 63.0 (C-6), 53.5 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>S (Molekulatömeg: 712.72, pontos tömeg: 712.16); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 735.152 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.11 Metil(1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabinohex-1-enopiranozil)formiát; Metil 4,5,7-tri-O-benzoil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-arabinohept-2-enonát (200)

Vízmentes DMF-ben (5 ml) feloldjuk a **198** vegyületet (0.1 g, 0.14 mmol) és hozzáadunk ammónium-acetátot (0.05 g, 0.7 mmol), majd 5 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. VRK-n ellenőrizzük a reakció lejátszódását (futtatóelegy, hexán : EtOAc 1:1). Miután lejátszódott a reakció, kloroformmal hígítjuk, majd 1M HCl-dal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens, hexán : etil-acetát 2:1). Kitermelés: 0.06 g (88%), sárga amorf vegyület;  $R_f = 0.24$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D -50$  (c 0.46, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.15-7.38 (m, 15H, ArH), 6.32 (d, 1H,  $J_{2,3}$  4.2 Hz, H-2), 5.83 (m, 2H, H-3 és H-4), 4.90 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  8.8 Hz,  $J_{5,6}$  5.7 Hz,  $J_{5,6'}$  1.3 Hz, H-5), 4.77 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz,  $J_{5,6}$  6.0 Hz, H-6), 4.69 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz,  $J_{5,6'}$  4.5 Hz, H-6'), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.0, 165.4, 164.9, 161.9 (CO, COOMe), 145.0 (C-1), 133.6-128.5 (ArC), 106.3 (C-2), 74.8, 67.1, 66.9, (C-3 - C-5), 61.4 (C-6), 52.7 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub> (Molekulatömeg: 516.49, pontos tömeg: 516.14); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 539.133 [M+Na]<sup>+</sup>, 1055.276 [2M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.12 Metil(1RS-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-1-piperidinkarboditioát- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát; Metil[(3RS-4,5,7,8-tetra-O-benzoil-3-dezoxi-D-glüko-okt-2-ulopiranozil)-2-piperidinkarboditioát]onsav-észter (201)

Vízmentes THF-ben (5 ml) feloldjuk a szén-diszulfidot (0.01 ml, 0.21 mmol) és a piperidint (0.01 ml, 0.17 mmol) majd 15 percig kevertetjük. Ezek után a **179** vegyületet (0.10 g, 0.14 mmol), hozzáadjuk és 1 héten keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük a reakcióelegyet, VRK-n ellenőrizzük a reakció előrehaladtát (futtatóelegy, hexán : EtOAc 1:1). Miután lejátszódott a reakció, kloroformmal hígítjuk, majd NaHCO<sub>3</sub>-tal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens, hexán : etil-acetát 3:1). Kitermelés: 0.06 g (55%), sárga olaj;  $R_f = 0.34$  (hexán : etil-acetát 2:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.09-7.26 (m, 20H, ArH), 6.18, 5.13 (d, 1H,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 6.02, 6.00 (t, 1H,  $J$  8.6 Hz,  $J$  8.6 Hz, H-3 vagy H-4), 5.87, 5.80 (t, 1H,  $J$  8.6 Hz,

$J$  8.6 Hz, H-3 vagy H-4), 5.51, 5.50 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  8.6 Hz,  $J_{5,6}$  3.0 Hz,  $J_{5,6'}$  1.2 Hz, H-5), 4.68, 4.67 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz,  $J_{5,6'}$  3.0 Hz, H-6'), 4.48, 4.47 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz,  $J_{5,6}$  1.2 Hz, H-6), 3.88, 3.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.65-1.50 (m, 10H,  $CH_2$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 188.0, 187.8 (CS) 168.7, 168.6, 166.2, 166.1, 165.6, 165.3, 165.1, 164.4 (CO), 133.6-128.2 (ArC), 94.3, 90.5 (C-1), 73.9, 71.4, 71.3, 71.1, 70.4, 69.9, 69.3, 68.9 (C-2 - C-5), 63.7, 62.9 (C-6), 54.3, 53.4 ( $CH_2$ ), 29.7, 24.0 ( $CH_3$ ); Analízis:  $C_{42}H_{39}NO_{11}S_2$  (Molekulatömeg: 797.89, pontos tömeg: 797.20); ESI-MS (pozitív mód)  $m/z$ : 820.185  $[M+Na]^+$ .

### 5.13.1 *N*-tiobenzoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formamid (203)

A **202** vegyületből (0.2 g, 0.31 mmol) és tiobenzamidből (0,04 g, 0.75 mmol) előállítva a III. általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.16 g (71 %), piros kristályos vegyület, O.p.: 124-127°C;  $R_f$  = 0.54 (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D$  -204 (c 0.36,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 10.41 (s, 1H, NH), 8.04-7.23 (m, 25H, ArH), 6.00 (t, 1H,  $J$  9.3 Hz,  $J$  9.3 Hz, H-2 vagy H-3), 5.84 (t, 1H,  $J$  9.3 Hz,  $J$  9.3 Hz, H-2 vagy H-3), 5.78 (pszeudo t, 1H,  $J_{4,5}$  9.6 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-4), 4.78 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-6), 4.59 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  5.0 Hz, H-6'), 4.51 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.3 Hz, H-1), 4.31 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.6 Hz,  $J_{5,6'}$  5.0 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-5);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 202.0 (CS), 166.1, 165.5, 165.2, 165.0, 163.3 (CO), 141.7-127.4 (ArC), 76.5, 76.4, 73.1, 69.4, 68.5 (C-1 - C-5), 62.2 (C-6), Analízis:  $C_{42}H_{33}NO_{10}S$  (Molekulatömeg: 743.78, pontos tömeg: 743.18); ESI-MS (pozitív mód)  $m/z$ : 766.167  $[M+Na]^+$ .

### 5.13.2 *N*-tioacetil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -*D*-glükopiranozil)formamid (205)

A **202** vegyületből (0.2 g, 0.31 mmol) és tioacetamidből (0,02 g, 0.31 mmol) előállítva a III. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 3:1) Kitermelés: 0.12 g (58 %), sárga amorf vegyület.  $R_f$  = 0.46 (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D$  -146 (c 0.38,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 10.17 (s, 1H, NH), 8.09-7.25 (m, 20H, ArH), 6.00 (t, 1H,  $J$  9.3 Hz,  $J$  9.3 Hz, H-2 vagy H-3), 5.72 (t, 1H,  $J$  9.3 Hz,  $J$  9.3 Hz, H-2 vagy H-3), 5.70 (pszeudo t, 1H,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-4), 4.76 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6}$  2.7 Hz, H-6), 4.57 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6}$  5.1 Hz, H-6'), 4.37 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.3 Hz, H-1), 4.28 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6'}$  5.1 Hz,  $J_{5,6}$  2.7 Hz, H-5), 2,88 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 210.5 (CS), 166.1, 165.5, 165.3, 165.0, 163.2 (CO), 133.6-128.4 (ArC), 76.5, 76.4, 72.8, 69.7, 68.7 (C-1 - C-5), 62.4 (C-

6), 34.8 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>S (Molekulatömeg: 681.71, pontos tömeg: 681.17); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 704.154 [M+Na]<sup>+</sup>, 1385.328 [2M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.13.3 A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-formilklorid (202) reakciója tiokarbamid (206, 207)

A **202** vegyületből (0.2 g, 0.31 mmol) és tiokarbamidból (0,02 g, 0.31 mmol) előállítva a III. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 2:1)

#### Felső vegyület

Kitermelés: 0.05 g (24 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.29$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D -47$  (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.41 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.11-7.26 (m, 20H, ArH), 7.18 (s, 1H, NH) 5.97 (t, 1H,  $J$  9.2 Hz,  $J$  9.2 Hz, H-2 vagy H-3), 5.73 (t, 1H,  $J$  9.2 Hz,  $J$  9.2 Hz, H-2 vagy H-3), 5.70 (pseudo t, 1H,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-4), 4.75 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6}$  2.6 Hz, H-6), 4.57 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6}$  5.3 Hz, H-6'), 4.40 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.2 Hz, H-1), 4.29 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6'}$  5.3 Hz,  $J_{5,6}$  2.6 Hz, H-5); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 181.2 (CS), 166.6, 166.2, 165.5, 165.1, 164.9 (CO), 133.6-126.4 (ArC), 76.5, 76.3, 72.9, 69.3, 68.5 (C-1 - C-5), 62.3 (C-6); Analízis: C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (Molekulatömeg: 682.70, pontos tömeg: 682.16); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 705.155 [M+Na]<sup>+</sup>, 1387.317 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### Alsó vegyület

Kitermelés: 0.05 g (24 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.13$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D -49$  (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 11.38 (s, 1H, NH), 8.01-7.28 (m, 22H, ArH, NH<sub>2</sub>), 5.89 (t, 1H,  $J$  8.9 Hz,  $J$  8.9 Hz, H-2 vagy H-3), 5.68 (t, 1H,  $J$  8.9 Hz,  $J$  8.9 Hz, H-2 vagy H-3), 5.53 (pseudo t, 1H,  $J_{4,5}$  9.2 Hz,  $J_{3,4}$  8.9 Hz, H-4), 4.47 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-6), 4.33 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.9 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz, H-6'), 4.19 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  8.9 Hz,  $J_{5,6'}$  4.4 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-5); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 174.6 (CS), 165.9, 165.7, 165.5, 164.9, 164.8 (CO), 133.5-128.0 (ArC), 76.0, 75.9, 72.9, 69.4, 69.2 (C-1 - C-5), 62.3 (C-6); Analízis: C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (Molekulatömeg: 682.70, pontos tömeg: 682.16); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 705.155 [M+Na]<sup>+</sup>, 1387.317 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.14.1 1,3-Difenil-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (213)

A **203** vegyületből (0.15 g, 0.20 mmol) és fenilhidrazin-hidrokloridból (0,03 g, 0.24 mmol) előállítva a IV. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 3:1) Kitermelés: 0.14 g (90 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.49$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D +19$  (c 0.38,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.09-7.22 (m, 30H, ArH), 6.42 (pszeudo t, 1H,  $J_{1',2'}$  9.8 Hz,  $J_{2',3'}$  9.6 Hz, H-2'), 5.94 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz,  $J$  9.6 Hz, H-3' vagy H-4'), 5.73 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz,  $J$  9.6 Hz, H-3' vagy H-4'), 4.98 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  9.8 Hz, H-1'), 4.72 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.0 Hz, H-6'a), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.6 Hz, H-6'b), 4.30 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.6 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.0 Hz, H-5');  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.1, 165.8, 165.2, 164.4 (CO), 161.9, 150.5 (triazol C-3, C-5), 136.9-124.9 (ArC), 76.9, 74.2, 71.5, 70.5, 69.5 (C-1' - C-5'), 63.4 (C-6'); Analízis:  $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_9$  (Molekulatömeg: 799.82, pontos tömeg: 799.25); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 800.26  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1621.54  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.14.2 1-fenil-3-metil-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glüko)-1,2,4-triazol (214)

A **205** vegyületből (0.14 g, 0.21 mmol) és fenilhidrazinból (0,02 g, 0.25 mmol) előállítva a IV. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 3:1) Kitermelés: 0.10 g (65 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.29$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D +47$  (c 0.345,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.06-7.25 (m, 25H, ArH), 6.21 (pszeudo t, 1H,  $J_{1',2'}$  9.7 Hz,  $J_{2',3'}$  9.5 Hz, H-2'), 5.91 (t, 1H,  $J$  9.5 Hz,  $J$  9.5 Hz, H-3' vagy H-4'), 5.70 (t, 1H,  $J$  9.5 Hz,  $J$  9.5 Hz, H-3' vagy H-4'), 4.95 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  9.7 Hz, H-1'), 4.69 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.5 Hz, H-6'a), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.4 Hz, H-6'b), 4.27 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.4 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.5 Hz, H-5'), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.0, 165.7, 165.1, 164.1 (CO), 160.9, 149.9 (triazol C-3, C-5), 136.7-124.9 (ArC), 76.8, 74.1, 71.3, 70.8, 69.4 (C-1' - C-5'), 63.4 (C-6'), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ); Analízis:  $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$  (Molekulatömeg: 737.75, pontos tömeg: 737.24); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 738.29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1475.50  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5.14.3 3-fenil-1-(2-hidroxietyl)-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (215)

A **203** vegyületből (0.10 g, 0.13 mmol) és 2-hidroxietyl-hidrazinból (0,01 g, 0.15 mmol) előállítva a IV. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 2:1) Kitermelés: 0.09 g (90 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.45$  (hexán : etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D +4$  (c 0.305,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.10-7.28 (m, 25H, ArH), 6.11 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.95 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.87 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.27 (d, 1H,  $J_{1,2'}$  9.7 Hz, H-1'), 4.79 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.4 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.5 Hz, H-6'a), 4.64 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  12.4 Hz,  $J_{5',6'b}$  4.7 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.5 Hz, H-5'), 4.51 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.4 Hz,  $J_{5',6'b}$  4.7 Hz, H-6'b), 4.34 (t, 2H,  $J$  7.1 Hz,  $J$  7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 (t, 2H,  $J$  7.1 Hz,  $J$  7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 (br s, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.1, 165.8, 165.5, 165.2 (CO), 161.3, 150.8 (triazol C-3, C-5), 133.6-126.2 (ArC), 77.2, 73.9, 73.5, 71.5, 71.4, 68.9 (C-1' - C-5',  $\text{CH}_2$ ), 64.8 (C-6'), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ); Analízis:  $\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}$  (Molekulatömeg: 767.78, pontos tömeg: 767.25); ESI-MS (positive mode) m/z: 768.83  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1534.53  $[2\text{M}]^+$ .

### 5.14.4 1-*terc*-butil-3-fenil-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (216)

A **203** vegyületből (0.15 g, 0.20 mmol) és *terc*-butil-hidrazinból (0,03 g, 0.24 mmol) előállítva a IV. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 2:1) Kitermelés: 0.09 g (60 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.57$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D +12$  (c 0.485,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.00-7.22 (m, 25H, ArH), 6.58 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz,  $J$  9.6 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.04 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz,  $J$  9.6 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.74 (t, 1H,  $J$  9.6 Hz,  $J$  9.6 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.25 (d, 1H,  $J_{1,2'}$  9.6 Hz, H-1'), 4.65 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.3 Hz, H-6'a), 4.49 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.9 Hz, H-6'b), 4.38 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  12.2 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.9 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.3 Hz, H-5'), 1.71 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.2, 166.1, 165.3, 164.4 (CO), 158.8, 149.6 (triazol C-3, C-5), 133.5-126.2 (ArC), 76.7, 74.5, 72.5, 70.9, 69.6 (C-1' - C-5'), 63.7 (C-6'), 61.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1 (3) ( $\text{CH}_3$ ); Analízis:  $\text{C}_{46}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$  (Molekulatömeg: 779.83, pontos tömeg: 779.28); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 780.32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5.14.5 3-fenil-1-(3-klórphenil)-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (217)

A **203** vegyületből (0.15 g, 0.20 mmol) és 3-klórphenil-hidrazinból (0,04 g, 0.24 mmol) előállítva a IV. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, hexán : etil-acetát 3:1) Kitermelés: 0.12 g (72 %), sárga amorf vegyület.  $R_f = 0.50$  (hexán : etil-acetát 2:1);  $[\alpha]_D +27$  (c 0.425,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.05-7.21 (m, 29H, ArH), 6.39 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.97 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.76 (t, 1H,  $J$  9.7 Hz,  $J$  9.7 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.00 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  9.7 Hz, H-1'), 4.72 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.3 Hz, H-6'a), 4.46 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.2 Hz, H-6'b), 4.33 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.2 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.3 Hz, H-5');  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.1, 165.8, 165.2, 164.4 (CO), 162.1, 150.6 (triazol C-3, C-5), 137.9-122.7 (ArC), 76.9, 74.1, 71.6, 70.5, 69.4 (C-1' - C-5'), 63.4 (C-6'); Analízis:  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9\text{Cl}$  (Molekulatömeg: 834.27, pontos tömeg: 833.21); ESI-MS (pozitív mód)  $m/z$ : 834.26  $[\text{M}^{-35}\text{Cl}+\text{H}]^+$ , 836.24  $[\text{M}^{-37}\text{Cl}+\text{H}]^+$ .

#### 5.14.6 1,3-difenil-5-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (218)

A **213** vegyületből (0.14 g, 0.18 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, kloroform : metanol 9:1) Kitermelés: 0.05 g (83 %), fehér amorf vegyület.  $R_f = 0.28$  (kloroform : metanol 18:1);  $[\alpha]_D +7$  (c 0.47, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.13-7.45 (m, 10H, ArH), 4.44 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  9.3 Hz, H-1'), 4.03 (t, 1H,  $J$  9.3 Hz,  $J$  9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.85-3.36 (m, 5H, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és H-5' és H-6'a és H-6'b);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 162.1, 154.5 (triazol C-3, C-5), 137.1-126.0 (ArC), 80.9, 78.2, 73.2, 72.7, 69.7 (C-1' - C-5'), 61.7 (C-6'); Analízis:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  (Molekulatömeg: 383.40, pontos tömeg: 383.15); ESI-MS (pozitív mód)  $m/z$ : 406.137  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 789.286  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.14.7 1-fenil-5-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-3-metil-1,2,4-triazol (219)

A **214** vegyületből (0.10 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, kloroform : metanol 18:1) Kitermelés: 0.04 g (96 %), fehér amorf vegyület.  $R_f = 0.27$  (kloroform : metanol 9:1);  $[\alpha]_D +7$  (c 0.31, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.64-7.53 (m, 5H, ArH), 4.33 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  9.3 Hz, H-1'), 3.91-3.33 (m, 6H, H-2' és H-3' és H-4' és H-5' és H-6'a és H-6'b);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 162.7, 156.0 (triazol C-3, C-5), 139.1, 132.1, 132.0 (2), 127.9 (2) (ArC), 83.4, 80.4, 75.2, 74.7, 72.2 (C-1' - C-5'), 64.1 (C-6'); Analízis:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$  (Molekulatömeg: 321.33, pontos tömeg: 321.13); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 344.121  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 665.256  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.14.8 3-fenil-5-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-1,2,4-triazol (220)

A **215** vegyületből (0.09 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, kloroform : metanol 9:1) Kitermelés: 0.04 g (98 %), fehér amorf vegyület.  $R_f = 0.10$  (kloroform : metanol 9:1);  $[\alpha]_D +1$  (c 0.35, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.03 (d, 2H, ArH), 7.43 (m, 3H, ArH), 4.70 (d, 1H,  $J_{1,2'}$  9.6 Hz, H-1'), 4.52-4.34 (m, 2H, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'a és/vagy H-6'b), 3.99-3.32 (m, 8H, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5' és/vagy H-6'a és/vagy H-6'b és 2xCH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 161.9, 155.9 (triazol C-3, C-5), 131.5, 130.2, 129.4 (2), 127.1 (2) (ArC), 81.8, 78.8, 74.3, 73.8, 70.5 (C-1' - C-5'), 62.3 (C-6'), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>); Analízis:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$  (Molekulatömeg: 351.35, pontos tömeg: 351.14); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 374.131  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 725.277  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.14.9 1-*terc*-butil-3-fenil-5-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (221)

A **216** vegyületből (0.09 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, kloroform : metanol 18:1) Kitermelés: 0.04 g (99 %), fehér amorf vegyület.  $R_f = 0.23$  (kloroform : metanol 9:1);  $[\alpha]_D +15$  (c 0.295, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.02 (d, 2H, ArH), 7.41 (m, 3H, ArH), 4.68 (d, 1H,  $J_{1,2'}$  9.3 Hz, H-1'), 4.12 (t, 1H,  $J$  9.3,  $J$  9.3, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.88-3.34 (m, 5H, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és H-5' és H-6'a és H-6'b), 1.75 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 159.1, 153.4 (triazol C-3, C-5), 131.2, 129.4, 128.8 (2), 126.6 (2) (ArC), 80.7, 77.9, 74.0, 73.2, 69.7 (C-1' - C-5'), 61.7 (C-6'), 61.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 30.5 (3) (CH<sub>3</sub>); Analízis:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  (Molekulatömeg: 363.41, pontos tömeg: 363.18); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 386.169  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 749.349  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.14.10 3-fenil-5-(β-D-glükopiranozil)-1-(3-klórphenil)-1,2,4-triazol (222)

A **217** vegyületből (0.12 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (eluens, kloroform : metanol 18:1) Kitermelés: 0.06 g (99 %), fehér amorf vegyület.  $R_f = 0.26$  (kloroform : metanol 9:1);  $[\alpha]_D +9$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.12-7.45 (m, 9H, ArH), 4.42 (d, 1H,  $J_{1',2'} 9.3$  Hz, H-1'), 4.05 (t, 1H,  $J 9.3$ ,  $J 9.3$ , H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.89-3.39 (m, 5H, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és H-5' és H-6'a és H-6'b);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 162.4, 154.6 (triazol C-3, C-5), 138.2-124.1 (ArC), 81.1, 78.3, 73.2, 72.8, 69.8 (C-1' - C-5'), 61.7 (C-6'); Analízis:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$  (Molekulatömeg: 417.84, pontos tömeg: 417.11); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 429.240  $[\text{M}-^{35}\text{Cl}+\text{Na}]^+$ , 431.241  $[\text{M}-^{37}\text{Cl}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.15.1 (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-dimetil-oxazolidin-4-on (225)

A **176-os** vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és acetontól (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.09 g (89 %), fehér kristály. Op.: 104-107°C;  $R_f = 0.74$  (kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D +45$  (c 0.40,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.70 (s, 1H, NH), 7.99-7.20 (m, 20H, ArH), 6.09 (t, 1H,  $J_{2',3'} 9.8$  Hz,  $J_{3',4'} 9.8$  Hz, H-3'), 5.96 (d, 1H,  $J_{2',3'} 9.8$  Hz, H-2'), 5.73 (t, 1H,  $J_{4',5'} 9.8$  Hz,  $J_{3',4'} 9.8$  Hz, H-4'), 4.66 (ddd, 1H,  $J_{4',5'} 9.8$  Hz,  $J_{5',6'b} 5.5$  Hz,  $J_{5',6'a} 2.4$  Hz, H-5'), 4.58 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b} 12.3$  Hz,  $J_{5',6'a} 2.4$  Hz, H-6'a), 4.47 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b} 12.3$  Hz,  $J_{5',6'b} 5.5$  Hz, H-6'b), 1.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.0 (C-4), 165.8, 165.7, 165.1, 164.3 (CO), 133.4-128.1 (ArC), 100.5 (C-1'), 92.4 (C-2), 71.8, 70.1, 69.4, 68.3 (C-2' - C-5'), 63.2 (C-6'), 29.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ); Analízis:  $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$  (Molekulatömeg: 679.67, pontos tömeg: 679.21); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 702.192  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1381.402  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ .

#### 5.15.2 (1'S,2RS)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-etil-2-metil-oxazolidin-4-on (226)

A **176-os** vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és butanonból (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.1 g (92 %), elválaszthatatlan epimer keverék, fehér kristály.  $R_f = 0.58$  (Kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D +22$  (c 0.42,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.89 (s, 1H, NH), 8.05-7.24 (m, 20H, ArH), 6.10, 6.09 (t, 1H,  $J_{2',3'}$

10.4 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-3'), 5.99, 5.97 (d, 1H,  $J_{2',3'}$  10.4 Hz, H-2'), 5.72, 5.71 (t, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-4'), 4.63 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{5',6'b}$  5.5 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.4 Hz, H-5'), 4.59 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.4 Hz, H-6'a), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  5.5 Hz, H-6'b), 1.89, 1.85 (2q, 2H,  $J$  7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.65, 1.56 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98, 0.95 (2t, 3H,  $J$  7.5 Hz CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.4, 166.1 (C-4), 165.9, 165.6, 165.1, 164.3 (CO), 133.4-128.1 (ArC), 100.3 (C-1'), 94.9, 94.5 (C-2), 71.7, 70.3, 69.9, 69.4, 69.3, 68.6, 68.4 (C-2' - C-5'), 63.2 (C-6'), 34.9, 33.7 (CH<sub>2</sub>), 27.3, 26.1 (CH<sub>3</sub>), 8.0, 7.5 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>11</sub> (Molekulatömeg: 693.70, pontos tömeg: 693.22); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 716.209 [M+Na]<sup>+</sup>, 1409.435 [2M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.15.3 (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-dietil-oxazolidin-4-on (227)

A **176**-os vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és pentán-3-onból (82 µl, 0.75 mmol) absz. THF-ben (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.07 g (69 %), fehér kristály. Op.: 101-103°C;  $R_f$  = 0.66 (Kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D^{+27}$  (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.07 (s, 1H, NH), 8.00-7.17 (m, 20H, ArH), 6.10 (t, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-3'), 6.00 (d, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz, H-2'), 5.70 (t, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-4'), 4.64 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.7 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.4 Hz, H-5'), 4.60 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  2.4 Hz, H-6'a), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.7 Hz, H-6'b), 1.86, 1.75 (2q, 4H,  $J$  7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 0.89, 0.85 (2t, 6H,  $J$  7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.6 (C-4), 165.9, 165.6, 165.1, 164.3 (CO), 133.4-128.1 (ArC), 100.2 (C-1'), 97.1 (C-2), 71.6, 70.2, 69.4, 68.6 (C-2' - C-5'), 63.3 (C-6'), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH<sub>3</sub>), 7.3 (CH<sub>3</sub>); Analízis: C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>11</sub> (Molekulatömeg: 707.72, pontos tömeg: 707.24); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 730.225 [M+Na]<sup>+</sup>, 1437.464 [2M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.15.4 (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-ciklopentán (228)

A **176**-os vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és ciklopentanonból (70 µl, 0.75 mmol) absz. THF-ben (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.08 g (86 %), fehér kristály. Op.: 180-182°C;  $R_f$  = 0.72 (Kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D^{+49}$  (c 0.62, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 8.84 (s, 1H, NH), 8.04-7.28 (m, 20H, ArH), 6.08 (t, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-3'), 5.97 (d, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz, H-2'), 5.73 (t, 1H,  $J_{4',5'}$  9.2 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-4'), 4.63 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  9.2 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.1 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1

Hz, H-5'), 4.58 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1 Hz, H-6'a), 4.47 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.1 Hz, H-6'b), 2.08-1.71 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.1 (C-4), 165.9, 165.7, 165.1, 164.3 (CO), 133.4-128.1 (ArC), 100.7 (C-1'), 100.1 (C-2), 71.8, 70.2, 69.4, 68.3 (C-2' - C-5'), 63.2 (C-6'), 39.9, 37.7, 23.1, 22.6 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>11</sub> (Molekulatömeg: 705.71, pontos tömeg: 705.22); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 728.210 [M+Na]<sup>+</sup>, 1433.435 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.5 (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-ciklohexán (229)

A **176**-os vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és ciklohexanonból (80 µl, 0.75 mmol) absz. toluolban (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.07 g (69 %), fehér kristály. Op.: 178-181°C;  $R_f$  = 0.78 (Kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D^{+52}$  (c 0.46, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.00 (s, 1H, NH), 8.12-7.30 (m, 20H, ArH), 6.10 (t, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-3'), 6.00 (d, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz, H-2'), 5.71 (t, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-4'), 4.69 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.7 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1 Hz, H-5'), 4.63 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1 Hz, H-6'a), 4.45 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.7 Hz, H-6'b), 1.92-1.32 (m, 10H, 5 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.4 (C-4, <sup>3</sup> $J_{H-2',C-4}$  = 2.5 Hz, HSQMBC. 125 MHz), 166.0, 165.7, 165.2, 164.3 (C'O), 133.4-128.2 (ArC), 100.1 (C-1'), 93.5 (C-2), 71.8, 70.3, 69.4, 68.3 (C-2' - C-5'), 63.3 (C-6'), 39.0, 37.6, 24.3, 22.9, 22.6 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>41</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>11</sub> (Molekulatömeg: 719.73, pontos tömeg: 719.24); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 742.222 [M+Na]<sup>+</sup>, 1462.462 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.6 (1'S)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-cikloheptán (230)

A **176**-os vegyületből (0.1 g, 0.15 mmol) és cikloheptanonból (81 µl, 0.75 mmol) absz. toluolban (5 ml) előállítva az V. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.08 g (71 %), fehér kristály. Op.: 124-126 °C;  $R_f$  = 0.55 (Kloroform : aceton 9:1);  $[\alpha]_D^{+59}$  (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 9.31 (s, 1H, NH), 8.00-7.18 (m, 20H, ArH), 6.08 (t, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-3'), 5.98 (d, 1H,  $J_{2',3'}$  9.8 Hz, H-2'), 5.70 (t, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{3',4'}$  9.8 Hz, H-4'), 4.66 (ddd, 1H,  $J_{4',5'}$  9.8 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.8 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1 Hz, H-5'), 4.61 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'a}$  3.1 Hz, H-6'a), 4.44 (dd, 1H,  $J_{6'a,6'b}$  12.3 Hz,  $J_{5',6'b}$  6.8 Hz, H-6'b), 2.12-1.45 (m, 12H, 6 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 166.1 (C-4), 165.9, 165.6, 165.1, 164.2 (CO), 133.3-128.1 (ArC), 100.1 (C-1'),

97.2 (C-2), 71.8, 70.1, 69.4, 68.3 (C-2' - C-5'), 63.2 (C-6'), 42.4, 41.2, 28.2, 28.1, 21.4, 21.1 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>11</sub> (Molekulatömeg: 733.76, pontos tömeg: 733.25); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 756.240 [M+Na]<sup>+</sup>, 1490.498 [2M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.7 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-dimetil-oxazolidin-4-on (231)

A **225** vegyületből (0.14 g, 0.2 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.05 g (94 %), fehér kristály. Op.: 97-99°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +50 (c 0.28, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.90-3.67 (m, 5H, H-2', H-3' vagy H-4', H-5', H-6' ab), 3.51 (pszeudo t, 1H, J<sub>=</sub> 8.7 Hz, 7.7 Hz, H-3' vagy H-4'), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.4 (C-4), 102.3 (C-1'), 92.6 (C-2), 74.1, 73.6, 69.7, 69.4 (C-2' - C-5'), 60.6 (C-6'), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>); Analízis C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 263.24, pontos tömeg: 263.10); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 286.088 [M+Na]<sup>+</sup>, 549.192 [2M+Na]<sup>+</sup>, 812.290 [3M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.8 (1'S,2RS)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-etil-2-metil-oxazolidin-4-on (232)

A **226** vegyületből (0.17 g, 0.25 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.06 g (96 %), fehér kristály. R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +53 (c 0.46, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.82-3.44 (m, 6H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' ab), 1.79-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51, 1.48 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90, 0.86 (2t, 3H, J 7.5 Hz CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.9, 168.6 (C-4), 102.2, 101.9 (C-1'), 95.2, 94.7 (C-2), 74.3, 73.9, 73.5, 69.8, 69.7, 69.5, 69.3 (C-2' - C-5'), 60.5 (C-6'), 34.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>), 26.4, 25.3 (CH<sub>3</sub>), 7.3, 6.9 (CH<sub>3</sub>); Analízis C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 277.27, pontos tömeg: 277.12); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 300.104 [M+Na]<sup>+</sup>, 577.225 [2M+Na]<sup>+</sup>, 854.342 [3M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.9 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-dietyl-oxazolidin-4-on (233)

A **227** vegyületből (0.14 g, 0.2 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.05 g (91 %), fehér kristály. Op.: 70-72°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +48 (c 0.44, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.82-3.61 (m, 5H, H-2', H-3' vagy H-4', H-5', H-6' ab), 3.44 (t, 1H, J<sub>=</sub> 7.6 Hz, 7.6 Hz, H-3' vagy H-4') 1.82-1.75 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 0.89, 0.87 (2t, 6H, J 7.5 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.9, (C-4), 101.9 (C-1'), 97.3 (C-2), 74.1, 73.5, 69.9, 69.4, (C-2' - C-5'), 60.5

(C-6'), 31.4, 30.7 (CH<sub>2</sub>), 7.1, 6.9 (CH<sub>3</sub>); Analízis C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 291.30, pontos tömeg: 291.13); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 314.120 [M+Na]<sup>+</sup>, 605.255 [2M+Na]<sup>+</sup>, 896.387 [3M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.10 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-ciklopentán (234)

A **228** vegyületből (0.19 g, 0.27 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.07 g (91 %), fehér kristály. Op.: 112-115°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +46 (c 0.43, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.82-3.62 (m, 5H, H-2', H-3' vagy H-4', H-5', H-6'ab), 3.44 (pszeudo t, 1H, J = 7.8 Hz, 7.3 Hz, H-3' vagy H-4') 1.94-1.69 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.6, (C-4), 101.9, 101.8 (C-1', C-2), 74.2, 73.6, 69.6, 69.3, (C-2' - C-5'), 60.5 (C-6'), 39.3, 36.9 22.8, 22.2 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 289.28, pontos tömeg: 289.12); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 312.104 [M+Na]<sup>+</sup>, 601.222 [2M+Na]<sup>+</sup>, 890.335 [3M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.11 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-ciklohexán (235)

A **229** vegyületből (0.18 g, 0.25 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.07 g (96 %), fehér kristály. Op.: 123-126°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +42 (c 0.32, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.86-3.62 (m, 5H, H-2', H-3' vagy H-4', H-5', H-6'ab), 3.48 (pszeudo t, 1H, J<sub>e</sub> = 8.9 Hz, 7.9 Hz, H-3' vagy H-4') 1.87-1.37 (m, 10H, 5 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.6, (C-4), 101.8 (C-1'), 93.6 (C-2), 74.3, 73.6, 69.7, 69.4, (C-2' - C-5'), 60.6 (C-6'), 38.5, 36.6, 23.9, 22.6, 22.2 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 303.31, pontos tömeg: 303.13); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 326.120 [M+Na]<sup>+</sup>, 629.253 [2M+Na]<sup>+</sup>, 932.384 [3M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5.15.12 (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-4-oxo-oxazolidin-spiro-[2,1'']-cikloheptán (236)

A **230** vegyületből (0.19 g, 0.26 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.06 g (77 %), fehér kristály. Op.: 116-119°C; R<sub>f</sub> = 0.3 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> +48 (c 0.30, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 360 MHz): δ (ppm) 3.88-3.67 (m, 5H, H-2', H-3' vagy H-4', H-5', H-6'ab), 3.50 (pszeudo t, 1H, J<sub>e</sub> = 7.4 Hz, 7.2 Hz, H-3' vagy H-4') 2.14-1.52 (m, 12H, 6 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 90 MHz): δ (ppm) 168.4, (C-4), 101.9 (C-1'), 97.4 (C-2), 74.2, 73.6, 69.8, 69.4, (C-2' - C-5'), 60.6 (C-6'), 41.8, 40.6, 28.3, 28.2,

21.1, 21.0 (CH<sub>2</sub>); Analízis C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (Molekulatömeg: 317.33, pontos tömeg: 317.15); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 340.136 [M+Na]<sup>+</sup>, 657.287 [2M+Na]<sup>+</sup>, 974.436 [3M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.16.1 (1'R)-2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-on (240)

Vízmentes acetonban (5 ml) feloldjuk a **179** vegyületet (0.10 g, 0.14 mmol), hozzáadjuk az orto-aminotiofenolt (30 µl, 0.28 mmol) és vízmentes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (0.25 g, 0.7 mmol), majd szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (~5 óra). VRK-n követjük a reakció előrehaladtát (futtatóelegy, hexán : éter 1:1). Mikor lejátszódott a reakció, leszűrjük az oldatot, kloroformmal hígítjuk, majd telített NaHCO<sub>3</sub>-tal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens, hexán : etil-acetát 4:1). Kitermelés: 0.05 g (51%), sárga olaj; R<sub>f</sub> = 0.3 (hexán : éter 1:1); [α]<sub>D</sub> +33 (c 0.39, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): δ (ppm) 10.43 (s, 1H, NH), 7.94-7.05 (m, 24H, ArH), 5.96 (d, 1H, J<sub>2',3'</sub> 9.6 Hz, H-2'), 5.75 (t, 1H, J 9.6 Hz, J 9.6 Hz, H-3' vagy H-4'), 4.54 (dd, 1H, J<sub>6'a,6'b</sub> 12.8 Hz, J<sub>5',6'a</sub> 4.0 Hz, H-6'a), 4.51 (t, 1H, J 9.6 Hz, J 9.6 Hz, H-3' vagy H-4') 4.48 (dd, 1H, J<sub>6'a,6'b</sub> 12.8 Hz, J<sub>5',6'b</sub> 2.3 Hz, H-6'b), 4.38 (ddd, 1H, J<sub>4',5'</sub> 9.6 Hz, J<sub>5',6'a</sub> 4.0 Hz, J<sub>5',6'b</sub> 2.3 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz): δ (ppm) 165.8, 165.5, 165.4, 165.3, 161.6 (CO <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>,CO</sub> = ~6.4 Hz, HSQMBC, 125 MHz), 133.8-116.1 (ArC), 82.3 (C-1'), 73.6, 72.2, 71.3, 69.9 (C-2' - C-5'), 63.2 (C-6'); Analízis: C<sub>41</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>S (Molekulatömeg: 729.75, pontos tömeg: 729.17); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 752.156 [M+Na]<sup>+</sup>, 1481.333 [2M+Na]<sup>+</sup>.

### 5.16.2 (1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-on (242)

A **240** vegyületből (0.10 g, 0.14 mmol) előállítva a II. általános eljárás szerint. Kitermelés 0.03 g (77 %), sárga amorf vegyület. R<sub>f</sub> = 0.4 (Kloroform : metanol 8:2); [α]<sub>D</sub> -146 (c 0.315, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD 360 MHz): δ (ppm) 6.50 (d, 1H, J 7.6 Hz, ArH), 6.39 (t, 1H, J 7.6 Hz, J 7.6 Hz, ArH), 6.23 (t, 1H, J 7.6 Hz, J 7.6 Hz, ArH), 6.19 (d, 1H, J 7.6 Hz, ArH), 3.61 (t, 1H, J 8.8 Hz, H-3' vagy H-4'), 2.82-2.55 (m, 5H, H-2' és H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz): δ (ppm) 163.6 (CO), 135.6, 128.0, 127.4, 124.0, 118.4, 117.2 (ArC), 82.8 (C-1'), 78.2, 76.0, 75.9, 70.6, (C-2' - C-5'), 61.7 (C-6'); Analízis C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S (Molekulatömeg: 313.33, pontos tömeg: 313.06); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 336.048 [M+Na]<sup>+</sup>, 649.112 [2M+Na]<sup>+</sup>, 962.176 [3M+Na]<sup>+</sup>.

## 6 Összefoglalás

Munkám fő célja volt megvizsgálni a glikogén-foszforiláz (GP) enzim  $\alpha$  és  $\beta$  csatornájába egyaránt illeszkedő glükopiranozilidén-spiroszármazékok szintézisét (**175**), spirovegyületek kialakítását keton vagy aldehid beépüléssel járó reakciók esetén (**178**) és megvizsgálni a bifunkciós aromás vegyületek kapcsolhatóságát spirociklusokká (**180**).

Az  $1R$ -1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on (**82**) szintézisét mikrohullámú körülmények között optimalizáltuk. Az eredetileg 5 napos reakcióidőt 60 percre rövidítettük, mely mellett a konverziót (72%  $\rightarrow$  82%) és a kitermelést (82%  $\rightarrow$  97%) is növelni tudtuk.

Az ismert tiazolidin származékok körét kibővítettük az  $1R$ -1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acil (vagy szulfonil) imino-1,3-tiazolidin-4-onokkal (**187-190**), majd a biológiai vizsgálatokhoz a védőcsoportokat Zemplén körülmények között eltávolítottuk, így kapva az  $1R$ -1,5-anhidro- $\beta$ -D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acil(vagy szulfonil)imino-1,3-tiazolidin-4-on vegyületeket (**191-194**). A vegyületek a mikromólos tartományban ( $K_i = 29-153 \mu\text{M}$ ) gátolják a GP enzimet. E vegyületek közül a leggyengébb inhibítornak a 2-naftil-szulfonilimino származék (**194**) bizonyult, ami meglepő, mivel egyéb esetekben a legjobb gátlószereket a 2-naftil-csoport eredményezi. Ez az eredmény összefügghet a kén atom tetraédes szerkezetével.

A metil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**179**) és *S*-nukleofilek reakciójában előállítottuk a metil( $1R$ -2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-acetiltio-1-dezoxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiátot (**198**) és a metil(*1R*S-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-1-piperidinkarboditioát- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiátot (**201**). Zemplén körülmények között  $-20^\circ\text{C}$ -on az *S*-acetyl csoportot eltávolítottuk, mely a metil-( $1R$ -2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**177**) vegyületet eredményezett. Ezen származék gyűrűzárási kísérlete sikertelen volt.

A *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-formil-kloriddal (**202**) absz. acetonitrilben, piridin bázist alkalmazva tiobenzamiddal kaptuk az *N*-tiobenzoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidot (**203**), tioacetamiddal az *N*-tioacetil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidot (**205**).

A **203** és **205** esetében hidrazin származékokkal gyűrűt zártunk és a megfelelő 5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazolokat (**213-217**) állítottuk elő. A reakcióban a C=O és C=S csoportok eltérő reaktivitása miatt csak egy regioizomer terméket kaptunk. Zemplén-féle debenzoilezéssel kaptuk az 5-( $\beta$ -D-

glükopiranozil)-1,3-diszubsztituált-1,2,4-triazolokat (**218-222**). A biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy ezek a származékok hatástalanok, amely valószínűleg annak tulajdonítható, hogy az R<sup>2</sup> szubsztituens nem illeszkedik megfelelően a GP β-csatornájába.

A C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**176**) absz. THF-ben vagy toluolban trifluormetánszulfonsav mellett ketonokkal reagáltatva előállítottuk az (1'*S*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-onokat (**225-230**). Ezen vegyületek gyűrűzárési mechanizmusaira javaslatot tettünk, majd itt is elvégeztük a védőcsoportok eltávolítását, megkapva az (1'*S*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-diszubsztituált-oxazolidin-4-onokat (**231-236**).

Vizsgáltuk a gyűrűzárési reakciót a metil-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (**179**) és a C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (**81**) illetve a 2-aminotiofenol, 2-aminofenol és az *orto*-fenilén-diamin között. A legjobb eredményt a **179** szolgáltatva a 2-aminotiofenollal acetonban és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében, melynél az (1'*R*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-ont (**240**) kaptuk. E származéknál is eltávolítottuk a védőcsoportot, mely az (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro[1',2]-1,4-benzotiazin-3(4H)-ont (**242**) eredményezte. A legutóbbi származékok (**231-236**, **242**) biológiai vizsgálata során kiderült, hogy a GP enzimet nem gátolják.

## 7 Zusammenfassung

Die Hauptziele meiner Arbeit waren die Untersuchungen zur Synthese von Glucopyranosylidene-Spiroderivate **175**, die im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kanal des Glycogen Phosphorylase (GP) Enzymes passen können, die Herstellung von Spiromolekülen **178** mit Ketonen oder Aldehyden und die Untersuchungen der Knüpfungen der bifunktionellen, aromatischen Verbindungen zu den Spirozyklen **180**.

Die Synthese von 1*R*-1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-imino-1,3-thiazolidin-4-on (**82**) wurde unter Mikrowellenumständen optimalisiert. Die ursprüngliche Reaktionszeit (5 Tage  $\rightarrow$  60 Minuten) wurde deutlich gekürzt und die Konversion (72%  $\rightarrow$  82%) und die Ausbeute (82%  $\rightarrow$  97%) wurden erhöht.

Die Zahlen der Derivate der bekannten Thiazolidin-Moleküle wurden mit 1*R*-1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acyl (oder sulfonyl) imino-1,3-thiazolidin-4-onen (**187-190**) ergänzt. Zur biologischen Untersuchungen wurden die Schutzgruppen unter Zemplén-Bedingungen entfernt, so wurden die 1*R*-1,5-anhydro-D-glucitol-spiro-[1,5]-2-acyl(oder sulfonyl)imino-1,3-thiazolidin-4-on Derivate (**191-194**) hergestellt. Die Verbindungen wiesen mikromolare Inhibitionskonstante gegen GP auf. Der schwächste Inhibitor war das 2-Naphthylsulfonylimino-Derivat, obwohl die 2-Naphthyl-Gruppe in anderen Fällen die besten Inhibitoren ergibt. Dieses Ergebnis soll mit dem tetraedrischen Struktur des Schwefelatoms zusammenhängen.

Mit den Reaktionen des Methyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formiates (**179**) und *S*-Nukleophile wurden Methyl(1*R*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-acetylthio-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formiat (**198**) und Methyl(1*R**S*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-desoxy-1-piperidincarbodithioat- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formiat (**201**) hergestellt. Unter Zemplén-Bedingungen bei -20 °C wurde die *S*-Acetylgruppe entfernt, wobei ist das Methyl-(1*R*-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-desoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formiat (**177**) entstanden ist. Die Experimente für Zyklisierung dieses Derivates waren erfolglos.

Die Reaktion von *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-formylchlorid (**202**) und Thiobenzamid wurde in abs. Acetonitril und Pyridin durchgeführt, wobei das *N*-thiobenzoyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formamid (**203**) entstanden ist. Mit Thioacetamid wurde das *N*-thioacetyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formamid (**205**) hergestellt.

Die Verbindungen **203** und **205** wurden mit Hydrazin-Derivaten zyklisiert und die 5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucoopyranosyl)-1,3-disubstituierte-1,2,4-triazolen (**213-217**) wurden synthetisiert. In diesen Reaktionen wurden lediglich die eine Regioisomer wegen der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der C=O und C=S Gruppen beobachtet. Unter Zemplén-Bedingungen wurden die Schutzgruppen von diesen Molekülen entfernt, somit wurden die 5-( $\beta$ -D-glucoopyranosyl)-1,3-disubstituierte-1,2,4-triazole (**218-222**) erhalten. Die biologischen Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Derivate unwirksam sind. Vermutlich der R<sup>2</sup>-Substituent passt nicht wohl in den  $\beta$ -Kanal des GP Enzymes.

Das C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-hydroxy- $\beta$ -D-glucoopyranosyl)formamid (**176**) wurde im abs. THF oder im Toluol in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure mit Ketonen umgesetzt, wobei (1'*S*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-disubstituierte-oxazolidin-4-one (**225-230**) synthetisiert wurden. Ein Mechanismus-Vorschlag wurde zur Zyklisierung dieser Moleküle gegeben. In diesem Fall wurden die Schutzgruppen auch entfernt und wurden die (1'*S*)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2,2-disubstituierte-oxazolidin-4-on (**231-236**) erhalten.

Die Zyklisierung von Methyl-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy- $\beta$ -D-glucoopyranosyl)formiat (**179**), C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-brom-1-desoxy- $\beta$ -D-glucoopyranosyl)formamid (**81**) mit 2-Aminothiophenol, 2-Aminophenol, *ortho*-Phenylene-diamin wurde auch untersucht. Das beste Ergebnis dieser Reaktionen wurde durch **179** und 2-Aminothiophenol im Aceton mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> erreicht, wobei das (1'*R*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoyl-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro[1',2]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (**240**) hergestellt wurde. In diesem Fall wurden die Schutzgruppen auch entfernt und wurde das (1'*R*)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro[1',2]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (**242**) erhalten. Die letzten Derivate (**231-236**, **242**) haben keine biologischen Wirkungen gegen das GP Enzym.

## 8 Rövidítések

absz.	abszolút	LDA	lítium-diizopropil-amid
AMP	adenozin monofoszfát	m	multipllett
ATP	adenozin-5'-trifoszfát	NBS	N-bróm-szukcinimid
boc	<i>tert</i> -butoxikarbonil	o.p.	olvadáspont
br	széles	PCP	pentaklórfenil
BuLi	butil-lítium	PHPB	piridínium-hidrobromid- perbromid
cAMP	ciklikus adenzin monofoszfát	PIDA	feniljodozónium-diacetát
cbz	benziloxi-karbonil	PK	foszforiláz kináz
d	dublett	PKA	protein kináz
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-én	PP	protein foszfatáz
DCC	<i>N,N'</i> -diciklohexilkarbodiimid	PP-1G	glikogén-kapcsolt protein foszfatáz-1
dd	dupla dublett	PP-1G <sub>L</sub>	máj specifikus glikogén-kapcsolt protein foszfatáz-1
ddd	dupla dupla dublett	PPAR $\gamma$	peroxiszóma proliferáció aktiválta gamma receptor
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil- <i>N</i> -etil-amin	ps	pszeudo
DMAP	4-(dimetilamino)piridin	pTSA	<i>para</i> -toluolszulfonsav
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid	RMGP	nyúl vázizomban található glikogén foszforiláz
DNS	deoxiribonukleinsav	RNS	ribonukleinsav
DPP-4	dipeptidil-peptidáz-4	s	szingulett
ekv.	ekvivalens	sat.	telített
Glc-1-P	glükóz-1-foszfát	SGLT	Nátrium-függő glükóz kotranszporter
GLP-1	glükagonszerű peptid-1	t	triplett
GP	glikogén foszforiláz	TBAB	tetrabutyl-ammónium bromid
GS	glikogén szintetáz	TBAHS	tetrabutyl-ammónium hidrogén- szulfát
GSK	glikogén szintetáz kináz	THF	tetrahydrofurán
HIV	emberi immunhiány-előidéző vírus	UDP-Glc	uridin-difoszfát-glükóz
HLGP	emberi májban található glikogén foszforiláz	VRK	vékonyréteg kromatográfia
HMGP	emberi izomban található glikogén foszforiláz		
HPLC	nagy teljesítményű folyadékromatográfia		
K <sub>i</sub>	enzim-inhibitor disszociációs állandó		
K-ATP	ATP-szelektív kálium csatorna		

## 9 Irodalomjegyzék

- [1] A. Baeyer, Systematics and nomenclature of bicyclic hydrocarbons, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1901**, *33*, 3771-3775.
- [2] IUPAC, Extension and Revision of the Nomenclature for Spiro Compounds, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/spiro/sp0n1.html#r1>, **1999**, megtekintés dátuma: 2014.02.13
- [3] H. Dürr, H. Bouas-Laurent, *Photochromism : molecules and systems*, Elsevier, Amsterdam ; Boston, **2003**.
- [4] Y. Hirshberg, Photochromy in the bianthrone series, *Compt. Rend.* **1950**, *231*, 903-904.
- [5] E. Fischer, Y. Hirshberg, Formation of colored forms of spirans by low-temperature irradiation, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4522-4524.
- [6] Photochromism, <http://en.wikipedia.org/wiki/Photochromism>, **2014**, megtekintés dátuma: 2014.05.14
- [7] J. Salbeck, New low molecular organic compounds with high glass transition temperature as materials for blue electroluminescence, *Wissenschaft und Technik* **1996**, 243-246.
- [8] T. P. I. Saragi, T. Spehr, A. Siebert, T. Fuhrmann-Lieker, J. Salbeck, Spiro Compounds for Organic Optoelectronics, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1011-1065.
- [9] J. W. Daly, I. Karle, C. W. Myers, T. Tokuyama, J. A. Waters, B. Witkop, Histrionicotoxins. Roentgen-ray analysis of the novel allenic and acetylenic spiroalkaloids isolated from a Colombian frog, *Dendrobates histrionicus*, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.* **1971**, *68*, 1870-1875.
- [10] T. Okita, M. Isobe, Synthesis of the Pentacyclic Intermediate for Dynemicin-a and Unusual Formation of Spiro-Oxindole Ring, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11143-11152.
- [11] M. J. Kornet, A. P. Thio, Oxindole-3-spiropyrrolidines and -piperidines. Synthesis and local anesthetic activity, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892-898.
- [12] R. Baker, N. R. Curtis, J. M. Elliott, T. Harrison, G. J. Hollingworth, P. S. Jackson, J. J. Kulagowski, N. M. Rupniak, E. M. Seward, C. J. Swain, B. J. Williams, Use of NK-1 receptor antagonists for treating bipolar disorders, US5977104A, **1999**
- [13] J. F. Egger, E. R. Larson, Preparation of spirocarbocycle- or spiroheterocycle-benzopyrans as aldose reductase inhibitors, US5039672A, **1991**
- [14] M. S. Malamas, T. C. Hohman, N-Substituted Spirosuccinimide, Spiropyridazine, Spiroazetidine, and Acetic Acid Aldose Reductase Inhibitors Derived from Isoquinoline-1,3-diones. 2, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2059-2070.
- [15] M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, Hydantocidin: a new compound with herbicidal activity from *Streptomyces hygrosopicus*, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293-300.

- [16] D. R. Heim, C. Cseke, B. C. Gerwick, M. G. Murdoch, S. B. Green, Hydantocidin: a possible pro-herbicide inhibiting purine biosynthesis at the site of adenylosuccinate synthetase, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1995**, *53*, 138-145.
- [17] T. W. Brandstetter, Y.-H. Kim, J. C. Son, H. M. Taylor, P. M. de Q. Lilley, D. J. Watkin, L. N. Johnson, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, Spirohydantoins of Glucofuranose: Analogues of Hydantocidin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2149-2152.
- [18] C. J. F. Bichard, E. P. Mitchell, M. R. Wormald, K. A. Watson, L. N. Johnson, S. E. Zographos, D. D. Koutra, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, Potent Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirohydantoin of Glucopyranose: First Pyranose Analogues of Hydantocidin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
- [19] R. G. Soengas, S. Silva, Spirocyclic nucleosides in medicinal chemistry: an overview, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 1485-1496.
- [20] W. Mederski, N. Beier, B. Cezanne, R. Gericke, M. Klein, C. Tsaklakidis, Preparation of of 3-aminoimidazo[1,2-A]pyridines as sodium glucose cotransporter inhibitors, WO2007147478A1, **2007**
- [21] L. Somsák, É. Bokor, K. Czifrák, L. Juhász, M. Tóth, in *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes* (Ed.: M. B. Zimring), InTech Open Access Publisher, Rijeka, **2011**, pp. 103-126.
- [22] R. P. Robinson, V. Mascitti, C. M. Boustany-Kari, C. L. Carr, P. M. Foley, E. Kimoto, M. T. Leininger, A. Lowe, M. K. Klenotic, J. I. MacDonald, R. J. Maguire, V. M. Masterson, T. S. Maurer, Z. Miao, J. D. Patel, C. Preville, M. R. Reese, L. She, C. M. Steppan, B. A. Thuma, T. Zhu, C-Aryl glycoside inhibitors of SGLT2: Exploration of sugar modifications including C-5 spirocyclization, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1569-1572.
- [23] L. A. Paquette, R. T. Bibart, C. K. Seekamp, A. L. Kahane, Spirocyclic Restriction of Nucleosides. Synthesis of the First Exemplary syn-1-Oxaspiro[4.4]nonanyl Member, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4039-4041.
- [24] L. A. Paquette, C. K. Seekamp, A. L. Kahane, Conformational Restriction of Nucleosides by Spirocyclic Annulation at C4' Including Synthesis of the Complementary Dideoxy and Didehydrodideoxy Analogues, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8614-8624.
- [25] M. J. Camarasa, M. J. Perez-Perez, A. San-Felix, J. Balzarini, C. E. De, 3'-Spiro nucleosides, a new class of specific human immunodeficiency virus type 1 inhibitors: synthesis and antiviral activity of [2', 5'-bis-O-(tert-butylidimethylsilyl)- $\beta$ -D-xylo- and -ribofuranose]-3'-spiro-5"-[4"-amino-1", 2"-oxathiole 2", 2"-dioxide] (TSAO) pyrimidine nucleosides, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2721-2727.
- [26] E. Lobaton, S. Velazquez, A. San-Felix, C. Chamorro, V. Tunon, A. Esteban-Gamboa, C. E. De, J. Balzarini, M. J. Camarasa, M. J. Perez-Perez, Novel TSAO derivatives modified at positions 3" and 4" of the spiro moiety, *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 675-676.

- [27] J. Herscovici, M. J. Egron, K. Antonakis, Synthesis of spiroepoxynucleosides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1297-1301.
- [28] I. Chouroulinkov, K. Antonakis, Antitumoral effects of keto nucleosides. Study of the effect of 7-(3'-O-acetyl-4',6'-dideoxy- $\beta$ -L-glycerohex-3'-enopyranosulosyl)theophylline and 1-(2',3'-O-isopropylidene- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosulos-4'-yl)thymine on L 1210 leukemia in mice, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **1977**, 285, 1021-1024.
- [29] G. W. Ashley, G. Harris, J. Stubbe, The mechanism of Lactobacillus leichmannii ribonucleotide reductase. Evidence for 3' carbon-hydrogen bond cleavage and a unique role for coenzyme B12, *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 3958-3964.
- [30] G. W. Ashley, J. Stubbe, Current ideas on the chemical mechanism of ribonucleotide reductases, *Pharmacol. Ther.* **1985**, 30, 301-329.
- [31] T. H. M. Jonckers, T.-I. Lin, C. Buyck, S. Lachau-Durand, K. Vandyck, H. S. Van, L. A. M. Vandekerckhove, L. Hu, J. M. Berke, L. Vijgen, L. L. A. Dillen, M. D. Cummings, K. H. de, M. Nilsson, C. Sund, C. Rydegard, B. Samuelsson, A. Rosenquist, G. Fanning, E. K. Van, K. Simmen, P. Raboisson, 2'-Deoxy-2'-spirocyclopropylcytidine Revisited: A New and Selective Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8150-8160.
- [32] J. C. Estevez, M. D. Smith, M. R. Wormald, G. S. Besra, P. J. Brennan, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, Mimics of L-Rhamnose: Analogues of Rhamnopyranose Containing a Constituent Alpha-Amino Acid at the Anomeric Position. A Rhamnopyranose Analogue of Hydantocidin, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 391-394.
- [33] Y. Bleriot, M. I. Simone, M. R. Wormald, R. A. Dwek, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, Sugar amino acids at the anomeric position of carbohydrates: synthesis of spirocyclic amino acids of 6-deoxy-L-lyxofuranose, *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 2276-2286.
- [34] Y. S. Agasimundin, M. W. Mumper, R. S. Hosmane, Inhibitors of Glycogen Phosphorylase b: Synthesis, Biochemical Screening, and Molecular Modeling Studies of Novel Analogues of Hydantocidin, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 911-923.
- [35] E. Ösz, L. Somsák, L. Szilágyi, L. Kovács, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, Efficient inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by a new glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1385-1390.
- [36] L. Somsák, L. Kovács, M. Tóth, E. Ösz, L. Szilágyi, Z. Györgydeák, Z. Dinya, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, Synthesis of and a Comparative Study on the Inhibition of Muscle and Liver Glycogen Phosphorylases by Epimeric Pairs of D-Gluco- and D-Xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoins and N-(D-Glucopyranosyl) Amides, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2843-2848.
- [37] S. Maza, O. Lopez, S. Martos, I. Maya, J. G. Fernandez-Bolanos, Synthesis of the First Selenium-Containing Acyclic Nucleosides and

- Anomeric Spiro-nucleosides from Carbohydrate Precursors, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5239-5246.
- [38] National Diabetes Statistics, <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.html>, **2005**, megtekintés dátuma: 2014.02.16.
- [39] IDF Diabetes Atlas, [http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf?utm\\_medium=email&utm\\_campaign=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update&utm\\_content=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update+Preview+CID\\_720a5262162f1f585ba9fc8ca39fef30&utm\\_source=campaignmonitor&utm\\_term=English](http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf?utm_medium=email&utm_campaign=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update&utm_content=IDF%20Diabetes%20Atlas%202012%20Update+Preview+CID_720a5262162f1f585ba9fc8ca39fef30&utm_source=campaignmonitor&utm_term=English), **2012**, megtekintés dátuma: 2014.02.13.
- [40] Cukorbetegség, 1-es típusú (inzulinfüggő diabetes), <http://www.egeszsegkalauz.hu/keresok/betegseg-es-tunet/cukorbetegseg-1-es-tipusu-inzulinfuggo-diabetes-102446.html>, **2009**, megtekintés dátuma: 2014.02.14.
- [41] J. Zsuga, A 2-es típusú cukorbetegség és tünetei, <http://www.webbeteg.hu/cikkek/cukorbetegseg/121/a-2-es-tipusu-cukorbetegseg-es-tunetei>, **2012**, megtekintés dátuma: 2014.02.14.
- [42] D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson, R. J. Heine, R. R. Holman, R. Sherwin, B. Zinman, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1963-1972.
- [43] R. A. DeFronzo, Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus, *Ann. Intern. Med.* **1999**, *131*, 281-303.
- [44] M. Bollen, S. Keppens, W. Stalmans, Specific features of glycogen metabolism in the liver, *Biochem. J.* **1998**, *336*, 19-31.
- [45] J. Radziuk, S. Pye, Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis, *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2001**, *17*, 250-272.
- [46] L. Somsák, V. Nagy, Z. Hadady, T. Docsa, P. Gergely, Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents: Recent developments, *Curr. Pharma. Design* **2003**, *9*, 1177-1189.
- [47] M. J. Doherty, G. Moorhead, N. Morrice, P. Cohen, P. T. W. Cohen, Amino acid sequence and expression of the hepatic glycogen-binding (GL)-subunit of protein phosphatase-1, *FEBS Lett.* **1995**, *375*, 294-298.
- [48] B. Andersen, A. Rassov, N. Westergaard, K. Lundgren, Inhibition of glycogenolysis in primary rat hepatocytes by 1,4-dideoxy-1,4-imino-arabinitol, *Biochem. J.* **1999**, *342*, 545-550.
- [49] C. B. Newgard, P. K. Hwang, R. J. Fletterick, The family of glycogen phosphorylases: structure and function., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1989**, *24*, 69-99.
- [50] N. G. Oikonomakos, Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy, *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586.
- [51] L. Somsák, K. Czifrák, M. Tóth, É. Bokor, E. D. Chrysina, K. M. Alexacou, J. M. Hayes, C. Tiraidis, E. Lazoura, D. D. Leonidas, S. E. Zografos, N. G. Oikonomakos, New inhibitors of glycogen

- phosphorylase as potential antidiabetic agents, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
- [52] N. Pinotsis, D. D. Leonidas, E. D. Chrysina, N. G. Oikonomakos, I. M. Mavridis, The binding of  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins to glycogen phosphorylase *b*: Kinetic and crystallographic studies, *Protein Sci.* **2003**, *12*, 1914-1924.
- [53] T. Klabunde, K. U. Wendt, D. Kadereit, V. Brachvogel, H. J. Burger, A. W. Herling, N. G. Oikonomakos, M. N. Kosmopoulou, D. Schmoll, E. Sarubbi, E. von Roedern, K. Schonafinger, E. Defossa, Acyl ureas as human liver glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6178-6193.
- [54] Z. Lu, J. Bohn, R. Bergeron, Q. Deng, K. P. Ellsworth, W. M. Geissler, G. Harris, P. E. McCann, B. McKeever, R. W. Myers, A new class of glycogen phosphorylase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4125-4128.
- [55] A. K. Ogawa, C. A. Willoughby, R. Bergeron, K. P. Ellsworth, W. M. Geissler, R. W. Myers, J. Yao, G. Harris, K. T. Chapman, Glucose-lowering in a db/db mouse model by dihydropyridine diacid glycogen phosphorylase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3405-3408.
- [56] J. Liu, Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid, *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *49*, 57-68.
- [57] X. Wen, H. Sun, J. Liu, K. Cheng, P. Zhang, L. Zhang, J. Hao, L. Zhang, P. Ni, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, K. M. Alexacou, T. Gimisis, J. M. Hayes, N. G. Oikonomakos, Naturally Occurring Pentacyclic Triterpenes as Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: Synthesis, Structure-Activity Relationships and X-ray Crystallographic Studies, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3541-3554.
- [58] N. G. Oikonomakos, V. T. Skamnaki, K. E. Tsitsanou, N. G. Gavalas, L. N. Johnson, A new allosteric site in glycogen phosphorylase *b* as a target for drug interactions, *Structure* **2000**, *8*, 575-584.
- [59] V. L. Rath, M. Ammirati, D. E. Danley, J. L. Ekstrom, E. M. Gibbs, T. R. Hynes, A. M. Mathiowetz, R. K. McPherson, T. V. Olson, J. L. Treadway, D. J. Hoover, Human liver glycogen phosphorylase inhibitors bind at a new allosteric site, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 677-682.
- [60] S. R. Sprang, E. J. Goldsmith, R. J. Fletterick, S. G. Withers, N. B. Madsen, Catalytic site of Glycogen Phosphorylase: Structure of the T State and Secificity for alpha-D-Glucose, *Biochem.* **1982**, *21*, 5364-5371.
- [61] I. P. Street, C. R. Armstrong, S. G. Withers, Hydrogen Bonding and Specificity. Fluorodeoxy Sugars as Probes of Hydrogen Bonding in the Glycogen Phosphorylase-Glucose Complex, *Biochem.* **1986**, *25*, 6021-6027.
- [62] K. A. Watson, E. P. Mitchell, L. N. Johnson, G. Cruciani, J. C. Son, C. J. F. Bichard, G. W. J. Fleet, N. G. Oikonomakos, M. Kontou, S. E. Zographos, Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: from Crystallographic Analysis to Drug Prediction using GRID Force-Field and GOLPE Variable Selection, *Acta Cryst.* **1995**, *D51*, 458-472.

- [63] Z. Györgydeák, Z. Hadady, N. Felföldi, A. Krakomperger, V. Nagy, M. Tóth, A. Brunyánszky, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, Synthesis of *N*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)- and *N*-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870.
- [64] V. Nagy, N. Felföldi, B. Kónya, J.-P. Praly, T. Docsa, P. Gergely, E. D. Chrysina, C. Tiraidis, M. N. Kosmopolou, K.-M. Alexacou, M. Konstantakaki, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, S. Kozmon, I. Tvaroška, L. Somsák, *N*-(4-Substituted-benzoyl)-*N'*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)ureas as inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis and evaluation by kinetic, crystallographic, and molecular modelling methods, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1801-1816.
- [65] N. G. Oikonomakos, M. Kosmopolou, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, L. Somsák, V. Nagy, J.-P. Praly, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely, Binding of *N*-acetyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl urea and *N*-benzoyl-*N'*- $\beta$ -D-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase *b*: Kinetic and crystallographic studies, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696.
- [66] T. Gimisis, Synthesis of *N*-Glucopyranosidic Derivatives as Potential Inhibitors that Bind at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1127-1138.
- [67] É. Bokor, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazoles As New Potent Inhibitors of Glycogen Phosphorylase, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 612-615.
- [68] Z. Hadady, M. Tóth, L. Somsák, *C*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) heterocycles as potential glycogen phosphorylase inhibitors, *Arkivoc* **2004**, (vii), 140-149.
- [69] E. D. Chrysina, M. N. Kosmopolou, C. Tiraidis, R. Kardarakis, N. Bischler, D. D. Leonidas, Z. Hadady, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, N. G. Oikonomakos, Kinetic and crystallographic studies on 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole, -benzothiazole, and -benzimidazole, inhibitors of muscle glycogen phosphorylase *b*. Evidence for a new binding site, *Protein Sci.* **2005**, *14*, 873-888.
- [70] P. Jakobsen, J. M. Lundbeck, M. Kristiansen, J. Breinholt, H. Demuth, J. Pawlas, M. P. Torres Candela, B. Andersen, N. Westergaard, K. Lundgren, N. Asano, Iminosugars: Potential Inhibitors of Liver Glycogen Phosphorylase, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733-744.
- [71] A. Lohse, K. B. Jensen, K. Lundgren, M. Bols, Synthesis and Deconvolution of the First Combinatorial Library of Glycosidase Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1965-1971.
- [72] M. Bentifa, J. M. Hayes, S. Vidal, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, J.-P. Praly, G. Kizilis, C. Tiraidis, K.-M. Alexacou, E. D. Chrysina, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, G. Archontis, N. G. Oikonomakos, Glucose-based Spiro-isoxazolines: A New Family of Potent Glycogen Phosphorylase Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.
- [73] T. M. Krülle, K. A. Watson, M. Gregoriou, L. N. Johnson, S. Crook, D. J. Watkin, R. C. Griffith, R. J. Nash, K. E. Tsitsanou, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, Specific Inhibition of Glycogen

- Phosphorylase by a Spirodiketopiperazine at the Anomeric Position of Glucopyranose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8291-8294.
- [74] L. Somsák, V. Nagy, S. Vidal, K. Czifrák, E. Berzsényi, J.-P. Praly, Novel design principle validated: glucopyranosylidene-spiro-oxathiazole as new nanomolar inhibitor of glycogen phosphorylase, potential antidiabetic agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5680-5683.
- [75] S. Mio, R. Ichinose, K. Goto, S. Sugai, S. Sato, Synthetic studies on (+)-hydantocidin (1): A total synthesis of (+)-hydantocidin, a new herbicidal metabolite from microorganism, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2111-2120.
- [76] P. M. Harrington, M. E. Jung, Process for the preparation of (+)-hydantocidin and herbicidal analogs thereof, US5354868A, **1994**
- [77] E. Ósz, E. Sós, L. Somsák, L. Szilágyi, Z. Dinya, A Straightforward Route to Hydantocidin Analogues with Pyranose Ring Structure, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5813-5824.
- [78] L. Somsák, V. Nagy, A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases, *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1719-1727. Corrigendum 2247.
- [79] A. A. Ghoneim, Synthesis of some nucleosides derivatives from L-rhamnose with expected biological activity, *Chem. Centr. J.* **2011**, *5*, 7.
- [80] J. R. Wheatley, A. R. Beacham, P. M. d. Q. Lilley, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, Ketals of L-rhamnoheptonolactones: potential mimics of L-rhamnose, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 2523-2534.
- [81] D. D. Long, R. J. Tennant-Eyles, J. C. Estevez, M. R. Wormald, R. A. Dwek, M. D. Smith, G. W. J. Fleet, Carbopeptoids: peptides and diketopiperazines incorporating the anomeric centre of mannopyranose, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2001**, 807-813.
- [82] J. P. Praly, G. Descotes, Photocyclization of hydroxyalkyl glycosides to glycosidic ortho esters, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 849-852.
- [83] J. P. Praly, G. Descotes, M. F. Grenier-Loustalot, F. Metras, Novel synthesis of D-glucosidic spiroorthoesters by the stereoselective photocyclization of hydroxyalkyl D-glucosides, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 21-35.
- [84] J.-P. Praly, S. Boye, B. Joseph, P. Rollin, Novel Cyclization of D-Glucopyranosyl-(Z)-Thiohydroximates leading to New Anomeric Spiro Oxathiazole Derivatives, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3419-3420.
- [85] V. Nagy, S. Vidal, M. Bentifa, E. Berzsényi, C. Teilhet, K. Czifrák, G. Batta, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, Glucose-based spiroheterocycles as potent inhibitors of glycogen phosphorylase, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707.
- [86] M. Bentifa, S. Vidal, D. Gueyrard, P. G. Goekjian, M. Msaddek, J.-P. Praly, 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.

- [87] T. Tite, L. Tomas, T. Docsa, P. Gergely, J. Kovensky, D. Gueyrard, A. Wadouachi, Synthesis of N-aryl spiro-sulfamides as potential glycogen phosphorylase inhibitors, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 959-961.
- [88] S. Deák, Glükopiranozilidén-spiro-tiazolidinek előállítása, Diplomamunka, Debreceni Egyetem (Debrecen), **2008**.
- [89] K. Czifrák, A. Páhi, S. Deák, A. Kiss-Szikszi, K. E. Kövér, T. Docsa, P. Gergely, K.-M. Alexacou, M. Papakonstantinou, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, E. D. Chrysina, L. Somsák, 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**, *Doi: 10.1016/j.bmc.2014.05.076*.
- [90] A. L. Handlon, Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2005**, *15*, 1531-1540.
- [91] W. N. Washburn, Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents, *Expert Opin. Ther. Patents* **2009**, *19*, 1485-1499.
- [92] A.-R. Li, J. Zhang, J. Greenberg, T. Lee, J. Liu, Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2472-2475.
- [93] B. Lv, B. Xu, Y. Feng, K. Peng, G. Xu, J. Du, L. Zhang, W. Zhang, T. Zhang, L. Zhu, H. Ding, Z. Sheng, A. Welihinda, B. Seed, Y. Chen, Exploration of O-spiroketal C-arylglucosides as novel and selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, *19*, 6877-6881.
- [94] L. Thomas, V. F. De, D. Hoerstermann, I. Lang, M. Mark, R. Seidler, 1-[(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[3-(r)-amino-piperidin-1-yl]-xanthine for the treatment of a metabolic disorder of a predominantly carnivorous non-human animal, WO2011117295A1, **2011**
- [95] B. Lv, Y. Feng, J. Dong, M. Xu, B. Xu, W. Zhang, Z. Sheng, A. Welihinda, B. Seed, Y. Chen, Conformationally Constrained Spiro C-Arylglucosides as Potent and Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 827-831.
- [96] M. J. Hadd, Y. Chen, Y. Feng, S. Sen, B. Seed, Preparation of spiro-heterocyclic glycosides for treating diseases and conditions which are affected by SGLT inhibition, US20080182802A1, **2008**
- [97] G. Laszlo, Új orális antidiabetikumok (a 2-es típusú diabetes mellitus terápiájának új szempontjai), *Lege Artis Medicinae* **2001**, *11*, 294-301.
- [98] Acarbose, <http://en.wikipedia.org/wiki/Acarbose>, **2013**, megtekintés dátuma: 2014.05.10.
- [99] Miglitol, <http://www.drugs.com/monograph/miglitol.html>, **2014**, megtekintés dátuma: 2014.05.10.
- [100] Voglibose, <http://www.drugs.com/international/voglibose.html>, **2014**, megtekintés dátuma: 2014.05.10.
- [101] Z. H. Israili, Advances in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Am. J. Therapeut.* **2011**, *18*, 117-152.

- [102] C. Bluechel, C. V. Ramana, A. Vasella, Synthesis of monosaccharide-derived spirocyclic cyclopropylamines and their evaluation as glycosidase inhibitors, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2998-3036.
- [103] P. A. P. John, Y. D. Vankar, Azidation of anomeric nitro sugars: application in the synthesis of spiroaminals as glycosidase inhibitors, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2519-2524.
- [104] V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553.
- [105] A. P. J. Pal, P. Gupta, R. Y. Suman, Y. D. Vankar, Synthesis of Fused Oxa-Aza Spiro Sugars from D-Glucose-Derived  $\delta$ -Lactone as Glycosidase Inhibitors, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6957-6966.
- [106] M. Benlifa, K. M. De, M. I. Garcia-Moreno, C. O. Mellet, D. Gueyraud, A. Wadouachi, Regioselective synthesis and biological evaluation of spiro-sulfamidate glycosides from exo-glycals, *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 1817-1823.
- [107] M. M. Ahmed, G. A. O'Doherty, De novo synthesis of a galactopapulacandin moiety via an iterative dihydroxylation strategy, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4151-4155.
- [108] A. G. M. Barrett, M. Pena, J. A. Willardsen, Total Synthesis and Structural Elucidation of the Antifungal Agent Papulacandin D, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1082-1100.
- [109] D. Balachari, G. A. O'Doherty, Sharpless asymmetric dihydroxylation of 5-aryl-2-vinylfurans: application to the synthesis of the spiroketal moiety of papulacandin D, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 863-866.
- [110] D. Balachari, G. A. O'Doherty, Enantioselective Synthesis of the Papulacandin Ring System: Conversion of the Mannose Diastereoisomer into a Glucose Stereoisomer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4033-4036.
- [111] I. M. Martins, J. C. G. Cortes, J. Munoz, M. B. Moreno, M. Ramos, J. A. Clemente-Ramos, A. Duran, J. C. Ribas, Differential activities of three families of specific  $\beta$ (1,3)glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 3484-3496.
- [112] E. Ösz, L. Szilágyi, L. Somsák, A. Bényei, Synthesis of Novel Glycosylidene-Spiro-Heterocycles Related to Hydanocidin, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2419-2430.
- [113] K. Czifrák, V. Gyöllai, K. E. Kövér, L. Somsák, 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*, 2104-2112.
- [114] L. Somsák, L. Kovács, V. Gyöllai, E. Ösz, Novel glycosylidene-spiro-heterocycles from unprecedented solvent incorporation in Koenigs-Knorr-like reactions of C-(1-bromo-1-deoxy-b-D-glycopyranosyl)formamides, *Chem. Commun.* **1999**, 591-592.
- [115] C. Waldraff, B. Bernet, A. Vasella, Glycosylidene carbenes .24. Reactivity modulation by protecting groups of the addition of glycosylidene carbenes to electron-rich alkenes, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1882-1900.

- [116] J. Andersch, D. Sicker, H. Wilde, Methyl D-arabino-hex-2-ulopyranosonate as a building block for spiro[1,4,-benzoxazine-2,2'-pyrans], *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 85-94.
- [117] L. Somsák, G. Batta, I. Farkas, L. Párkányi, A. Kálmán, Á. Somogyi, Synthesis and Stereochemistry of a New Spiro Glycosylidene Heterocycle from the Reaction of 1-Bromoglycosyl Cyanides with S-Nucleophiles: Complete Identification of Hydrogen Bridges by N.M.R. Methods and X-ray Analysis, *J. Chem. Res., S* **1986**, 436-437.
- [118] R. H. Bell, D. Horton, M. J. Miller, Reactions of tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylsulfenyl bromide, *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 201-214.
- [119] R. H. Bell, D. Horton, Action of bromine on tetra-O-acetyl-1-S-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranose. Formation and decomposition of tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylsulfenyl bromide, *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 187-199.
- [120] L. Somsák, Carbanionic Reactivity of the Anomeric Center in Carbohydrates, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
- [121] J.-P. Praly, J.-C. Brendlé, J. Klett, F. Péquery, Synthesis of peracetylated D-galactopyranosylidene dihalides, *Compt. Rend. Chimie* **2001**, *4*, 611-617.
- [122] J. P. Praly, Z. Elkharraf, G. Descotes, Syntheses of Anomeric Glucopyranosylidene Diazides, *Chem. Commun.* **1990**, 431-432.
- [123] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**.
- [124] C. Lamberth, S. Blarer, Concise approach to 1-thiaHydantocidin, *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 75-81.
- [125] G. Zemplen, A. Kuntz, The sodium compounds of glucose and the saponification of the acylated sugars, *British [Patent Document]* **1923**, *56B*, 1705-1710.
- [126] E. Bokor, E. Szilagyi, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsak, Synthesis of substituted 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-benzimidazoles and their evaluation as inhibitors of glycogen phosphorylase, *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 179-186.
- [127] K. Mannerstedt, K. Ekeloef, S. Oscarson, Evaluation of thioglycosides of Kdo as glycosyl donors, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 631-637.
- [128] H. Gotthardt, W. Pflaumbaum, Synthesis and physical properties of novel 2,2'-bridged bis(1,3-dithiolylium-4-olates), *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 61-66.
- [129] N. Narendra, H. S. Lalithamba, V. V. Sureshbabu, An efficient one-pot access to trithiocarbonate-tethered peptidomimetics, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6169-6173.
- [130] F. Dehmel, T. Ciossek, T. Maier, S. Weinbrenner, B. Schmidt, M. Zoche, T. Beckers, Trithiocarbonates-Exploration of a new head group for HDAC inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4746-4752.
- [131] D. R. Bobeck, H. I. Lee, A. C. Flick, A. Padwa, Application of Cross-Conjugated Heteroaromatic Betaines to the Synthesis of the Schizozygane Alkaloid ( $\pm$ )-Strempelepine, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7389-7402.
- [132] J. Goerdeler, H. Horstmann, The acylation of thiobenzamide. I. Reactions with monovalent acylating agents, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 663-670.

- [133] N. Al-Masoudi, N. A. Hassan, Y. A. Al-Soud, P. Schmidt, A. Gaafar, M. Weng, S. Marino, A. Schoch, A. Amer, J. C. Jochims, Syntheses of C- and N-nucleosides from 1-aza-2-azoniaallene and 1,3-diaza-2-azoniaallene salts, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1998**, 947-953.
- [134] N. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, I. A. I. Ali, Synthesis of 1,2,4-triazole C-nucleosides from hydrazonyl chlorides and nitriles, *Nucl. Nucl. Nucl. Acids* **2007**, 26, 37-43.
- [135] S. Kun, E. Bokor, G. Varga, B. Szocs, A. Pahi, K. Czifrak, M. Toth, L. Juhasz, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsak, New synthesis of 3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 567-579.
- [136] V. Nagy, K. Czifrák, A. Bényei, L. Somsák, Synthesis of some O-, S-, and N-glycosides of hept-2-ulopyranosonamides, *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 921-927.
- [137] W.-L. Wu, D. A. Burnett, W. J. Greenlee, Pyranochromene derivatives as  $\gamma$ -secretase inhibitors and their preparation and use for the treatment of neurodegenerative diseases, WO2012138678A1, **2012**
- [138] K. Kato, M. Ono, H. Akita, New total synthesis of ( $\pm$ )-, (-)- and (+)-chuangxinmycins, *Tetrahedron* **2001**, 57, 10055-10062.
- [139] T. Ginman, J. Viklund, J. Malmstroem, J. Blid, R. Emond, R. Forsblom, A. Johansson, A. Kers, F. Lake, F. Sehgelmeble, K. J. Sterky, M. Bergh, A. Lindgren, P. Johansson, F. Jeppsson, J. Faelting, Y. Gravenfors, F. Rahm, Core Refinement toward Permeable  $\beta$ -Secretase (BACE-1) Inhibitors with Low hERG Activity, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4181-4205.
- [140] C. Kobler, P. Roth, C. Weckbecker, K. Huthmacher, Preparation of 2-methylthioethylheterocycles as animal feed additives, WO2009080446A1, **2009**
- [141] J. M. Ghergurovich, M. L. Moore, C. A. Parrish, L. H. Ridgers, H. Yu, Preparation of spirocyclic piperidines as fatty acid synthase inhibitors for cancer treatment, WO2013028447A1, **2013**
- [142] A. Páhi, K. Czifrák, K. E. Kövér, L. Somsák, Anomeric Spirocycles by Solvent Incorporation: Reactions of O-Peracylated (Glyculopyranose and Glyculopyranosyl Bromide)onamide Derivatives with Ketones, *Carbohydr. Res.* **2014**, Doi: 10.1016/j.carres.2014.04.003.
- [143] H. Sigel, R. B. Martin, Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385-426.
- [144] Anon, Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 3rd ed., by Jack Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 450.
- [145] J. Bentley, M. Bergauer, B. Bertani, M. Biagetti, M. Borriello, S. M. Bromidge, M. Gianotti, E. Granci, C. P. Leslie, A. Pasquarello, V. Zucchelli, Preparation of fused tricyclic imidazobenzoxazines, imidazoquinolines, triazolobenzoxazines and their analogs for the treatment of psychotic disorders and related diseases, WO2006024517A1, **2006**

- [146] K. Czifrák, P. Szilágyi, L. Somsák, Anomeric  $\alpha$ -azido acid (2-azido-2-deoxy-hept-2-ulopyranosonic acid) derivatives en route to peptides incorporating sugar amino acids, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 127-141.

## 10 Függelék

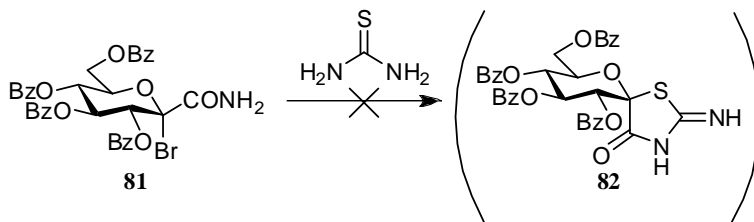
### Függelék I Konverzió és konverzióval korrigált kitermelés számítása

A kiindulási anyagot oszlopkromatográfiásan elválasztottuk a terméktől. Ez lett a visszanyert anyagmennyiség (n; mólszám).

$$\text{Konverzió \%} = \frac{n(\text{kiindulási}) - n(\text{visszanyert})}{n(\text{kiindulási})} * 100$$

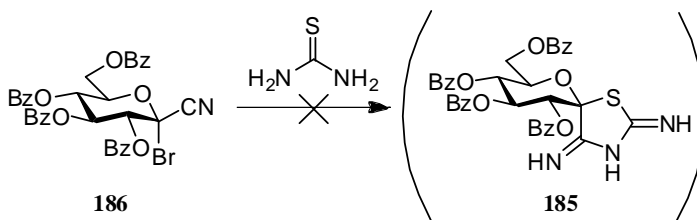
$$\text{Kitermelés \%} = \frac{n(\text{termék})}{n(\text{kiindulási}) - n(\text{visszanyert})} * 100$$

### Függelék II (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81) és tiokarbamid reakciói bázis jelenlétében

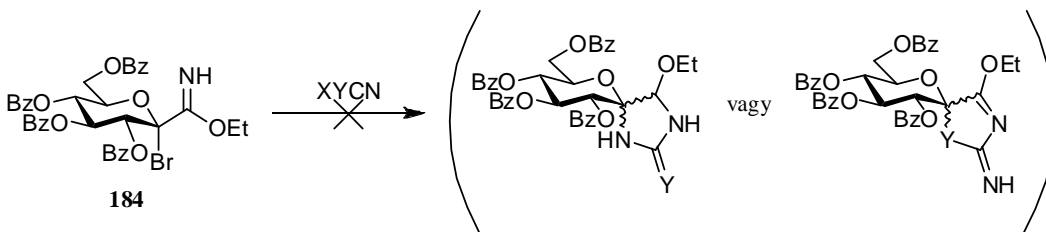


Sor	Tiokarbamid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmény
1	2	150 W, 120 °C, 10 perc 150 W, 120 °C, 60 perc	DMF	NaOEt	bomlás
2	2	r.t., 7 nap	DMF	NaOEt	bomlás
3	10	reflux, 2 nap	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
4	10	r.t., 1 éjszaka	DMSO	<sup>t</sup> BuOK	bomlás

**Függelék III (Glikulopiranozil-bromid)onsavnitril (186) és tiokarbamid reakciója**

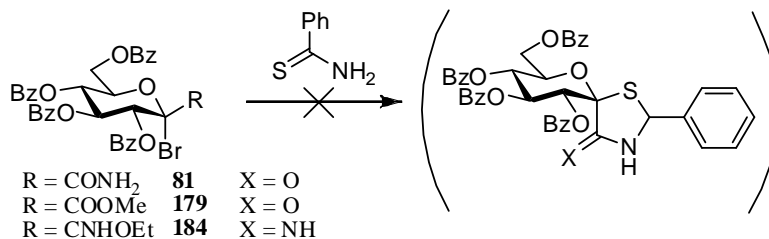


Sor	Tiokarbamid mennyiség (ekv.)	Reakcióköörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmény
1	1,5	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	-	nincs átalakulás
2	1,5	150 W, 60 perc, 120 °C	aceton	-	nincs átalakulás
3	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	etanol	-	nincs átalakulás
4	1,5	100 W, 30 perc, 170 °C	etanol	-	bomlás
5	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	etanol, szulfolán (2:1)	-	nincs átalakulás
6	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	etilén-glikol	-	bomlás
7	1,5	100W, 60 perc, 150 °C	nitrobenzol	-	nincs átalakulás
8	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	N-metil-pirolidon	-	bomlás
9	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	hexametildiszilán	-	nincs átalakulás
10	2	150 W, 120 °C, 10 perc 150 W, 120 °C, 60 perc	DMF	NaOEt	bomlás
11	2	120 °C, 2 nap	DMF	NaOEt	nincs átalakulás
12	2	150 °C, 15 perc	-	-	bomlás
13	2	100W, 150 °C, 10 perc	-	-	bomlás



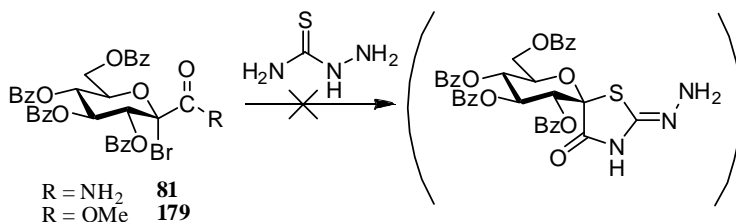
Sor	X	Y	Reagens mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Eredmény
1	NH <sub>4</sub>	S	5 ekv.	80 °C, 1 nap	nitrometán	nincs átalakulás
2	Ag	S	5 ekv.	150 W, 105 °C, 30 perc 150 W, 130 °C, 60 perc	nitrometán	nincs átalakulás
3	K	S	5 ekv.	150 W, 105 °C, 60perc 150 W, 130 °C, 60 perc	nitrometán	nincs átalakulás
4	Ag	S	5 ekv.	2 nap, 100 °C	nitrometán	nincs átalakulás
5	K	S	5 ekv.	2 nap, 100 °C	nitrometán	nincs átalakulás
6	Ag	O	5 ekv.	80 °C, 1 nap	nitrometán	nincs átalakulás
7	K	O	5 ekv.	150 W, 130 °C, 60 perc	nitrometán	bomlás
8	K	O	5 ekv.	80 °C, 1 nap	nitrometán	nincs átalakulás
9	Ag	O	5 ekv.	2 nap, 100 °C	nitrometán	nincs átalakulás

**Függelék V (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81), metil-glükopiranozil-formiát (179) és glükopiranozil-formimidát (184) reakciói tiobenzamiddal**



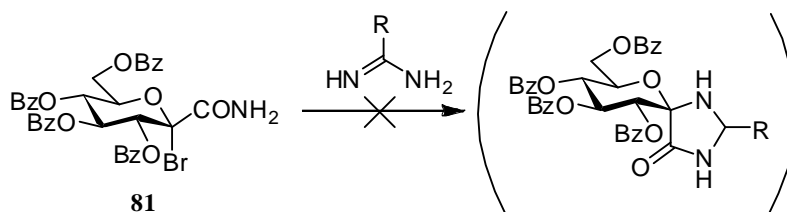
Sor	R	Tiobenzamid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmény
1	CONH <sub>2</sub>	10	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	-	nincs átalakulás
2	CONH <sub>2</sub>	10	150 W, 60 perc, 120 °C	acetone	-	nincs átalakulás
3	CONH <sub>2</sub>	1,5	100 W, 60 perc, 150 °C	etanol	-	nincs átalakulás
4	CONH <sub>2</sub>	10	r.t., majd reflux	acetpn	Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
5	CONH <sub>2</sub>	1.1	r.t., majd reflux	etanol	NaOEt	nincs átalakulás
6	COOMe	1	r.t., majd reflux	acetone	Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
7	CNHOEt	10	100 W, 60 perc, 120 °C	etanol	-	nincs átalakulás

**Függelék VI (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81) és metil-glükopiranozil-formiát (179) reakciói tiszemikarbaziddal**



Sor	R	Tioszemikarbazid mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	10	100W, 120 °C, 60 perc	etanol	bomlás
2	NH <sub>2</sub>	10	reflux, 3 nap	etanol	nincs átalakulás
3	NH <sub>2</sub>	10	reflux, 3 nap	EtOAc	nincs átalakulás
4	NH <sub>2</sub>	10	reflux, 3 nap	DMF	nincs átalakulás
5	OMe	10	reflux, 1 éjszaka	etanol	komplex reakcióelegy
6	OMe	10	reflux, 3 nap	acetone	nincs átalakulás

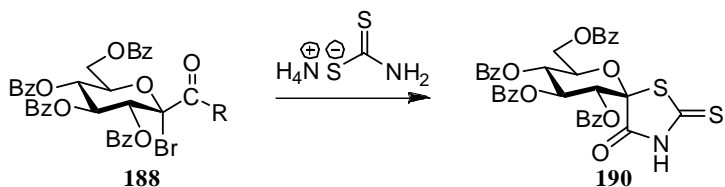
**Függelék VII (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81) reakciói guanidinnel és benzamidinnel**



Sor	R	Reagens felszabadítás (10 ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Eredmény
1	NH <sub>2</sub>	nincs	200 W, 120 °C, 60 perc	piridin	bomlás
2	Ph	nincs	200 W, 120 °C, 60 perc	piridin	bomlás
3	NH <sub>2</sub>	in situ	100 W, 120 °C, 60 perc	etanol	bomlás
4	Ph	in situ	100 W, 120 °C, 60 perc	etanol	nincs átalakulás
5	NH <sub>2</sub>	külön	100 W, 120 °C, 60 perc	etanol	bomlás
6	Ph	külön	100 W, 120 °C, 60 perc	etanol	komplex reakcióelegy
7	Ph	nincs	r.t., 1 éjszaka	etanol	komplex reakcióelegy

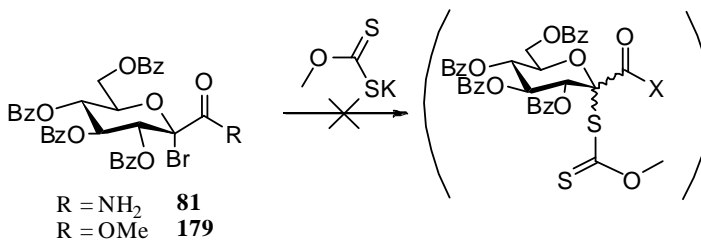
Mivel a guanidin (R = NH<sub>2</sub>) és a benzamidin (R = Ph) is hidroklorid sóként álltak rendelkezésünkre, ezért különféle felszabadítási kísérleteket tettünk. Első lépésben oldószerként piridint alkalmaztunk, ami egyben bázis is és alkalmas a reagensek sóiból történő felszabadítására (1-2. sor). A következő reakciónál sztöchiometrikus mennyiségű NaOH-dal szabadítottuk fel a reagenst, majd ehhez adtuk hozzá a kiindulási anyagot és hajtottuk végre a reakciót (3-4 sor). Az ezt követő reakciónál a reagenst először felszabadítottuk sójából sztöchiometrikus mennyiségű NaOH-dal, majd az így kapott oldatot hígítottuk meg kloroformmal, vízzel extraháltuk, majd MgSO<sub>4</sub>-on szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott reagenshez adtuk hozzá a kiindulási anyagot, majd végeztük el a reakciót (5-6 sor). Végül normál körülmények között, felszabadítás nélkül adtuk hozzá a reagenst a reakcióelegyhez (7 sor).

**Függelék VIII (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81) és metil-glükopiranozil-formiát (179) reakciói ammónium-ditiokarbamáttal**



Sor	R	Ammónium ditiokarbamát mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Oldószer	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	1	reflux, 2 nap	etanol	nincs átalakulás
2	OMe	1	reflux, 2 nap	etanol	nincs átalakulás
3	OMe	1	r.t., 2 nap	DMF	komplex reakcióelegy

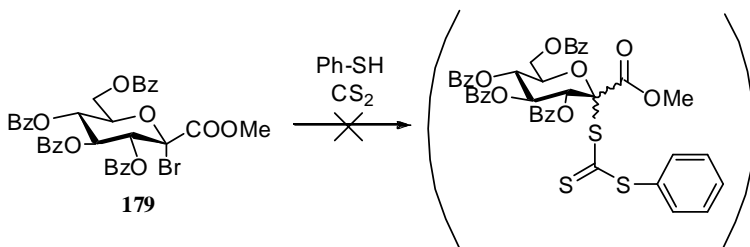
**Függelék IX (Glikulopiranozil-bromid)onamid (81) és metil-glükopiranozil-formiát (179) reakciói kálium-metil-xantogénáttal**



Sor	R	Xantogénát mennyiség (ekv.)	Reakció körülmények	Oldószer	Adalék	Eredmények
1	NH <sub>2</sub>	1.5	r.t., majd reflux, 1 éjszaka, Ar	absz. CH <sub>3</sub> CN	-	bomlás
2	NH <sub>2</sub>	1.5	r.t., 1 éjszaka Ar	absz. DMF	-	bomlás
3	NH <sub>2</sub>	2	r.t., majd reflux, 2 nap	EtOAc, sat. NaHCO <sub>3</sub>	TBAHS	nincs átalakulás
4	OMe	1.5	reflux, Ar, 2 nap	absz. CH <sub>3</sub> CN	-	nincs átalakulás
5	OMe	1.5	r.t., majd reflux, 2 nap	absz. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18-korona-6	nincs átalakulás

Függelék X

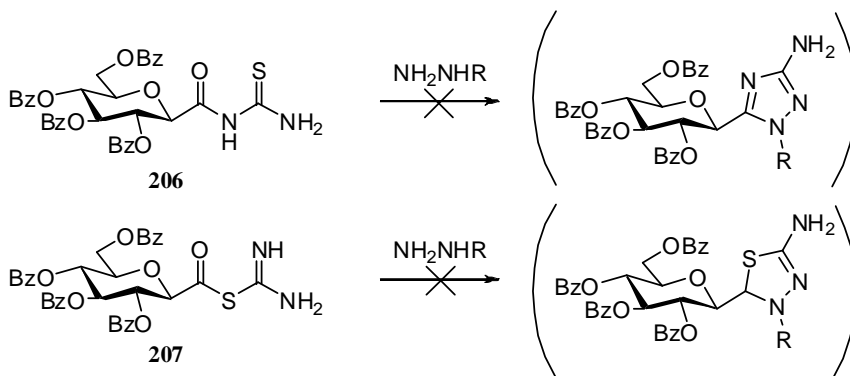
**Metil-glükopiranozil-formiát (179) reakciói tiofenollal és széndiszulfiddal**



Sor	Reakció körülmények	Oldószer	Bázis (ekv.)	Eredmények
1	reflux, 2 nap	CS <sub>2</sub>	0.1 Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
2	reflux, 2 nap	THF	0.1 Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás
3	reflux, 2 nap	DMF	0.1 Et <sub>3</sub> N	nincs átalakulás

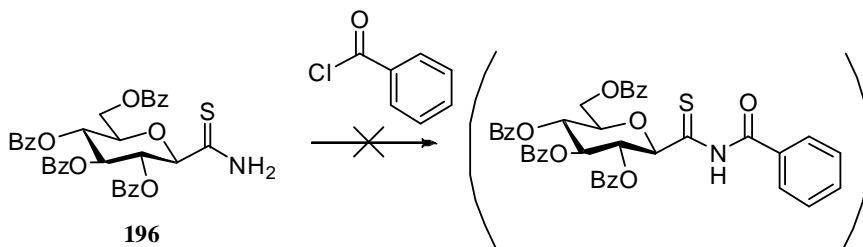
Függelék XI

**Feltételezhetően a 206 és 207 származék reakciói hidrazinnal**



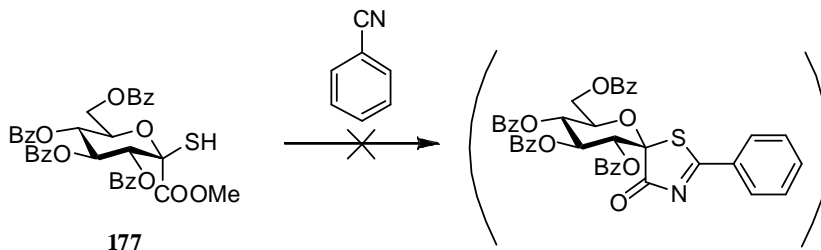
Sor	R <sup>1</sup>	Reakciókörülmények	Oldószer	Eredmény
1	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub>	r.t., majd reflux, 3 nap	piridin	nincs átalakulás
2	Ph	r.t., majd reflux, 3 nap	piridin	nincs átalakulás

## Függelék XII Glükopiranozilidén tioamid (196) és benzoészav-klorid reakciói



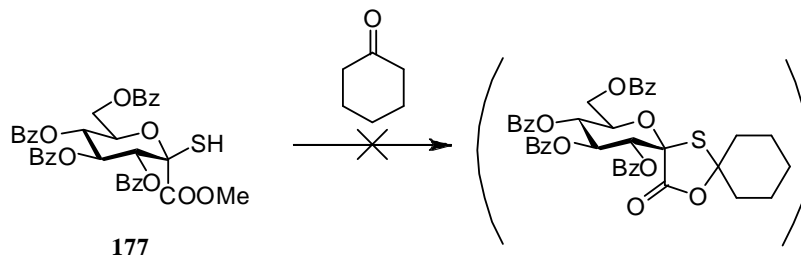
Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Adalék	Eredmény
1	r.t., 4 nap	CH <sub>3</sub> CN	piridin	komplex reakcióelegy
2	r.t., 1 óra	piridin	-	komplex reakcióelegy
3	r.t., majd reflux	toluol	-	komplex reakcióelegy
4	reflux, 1 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	nincs átalakulás
5	0 °C majd r.t., 1 éjszaka	piridin	DMAP	bomlás
6	reflux, 1 hét	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMAP	nincs átalakulás
7	reflux, 2 nap	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DCC	nincs átalakulás
8	reflux, 2 nap	toluol	DCC	komplex reakcióelegy
9	r.t., 1 éjszaka, Ar	CHCl <sub>3</sub>	AlCl <sub>3</sub>	bomlás
10	r.t., 2óra	CS <sub>2</sub>	AlCl <sub>3</sub>	bomlás
11	reflux, 2 nap	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	AlCl <sub>3</sub>	nincs átalakulás

## Függelék XIII Metil-glükopiranozil-formiát (177) és benzonitril reakciói



Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Bázis	Eredmény
1	r.t., 1 nap	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	komplex reakcióelegy
2	-20 °C, 2 nap	MeOH	NaOMe	nincs átalakulás
3	r.t., 1 óra	MeOH	NaOMe	debenzoilezés
4	r.t., 5 perc	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N/TiCl <sub>4</sub>	komplex reakcióelegy

**Függelék XIV Metil-glükopiranozil-formiát (177) és ciklohexanon reakciói**



Sor	Reakciókörülmények	Oldószer	Sav/bázis	Eredmény
1	reflux, 2 nap	THF	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
2	reflux, 2 nap	toluol	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	nincs átalakulás
3	reflux, 2 nap	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	komplex reakcióelegy