1949

MORFOLINGYŰRŰS NUKLEOZID ANALÓGOK SZINTÉZISE

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

a szerző neve: Hudákné Debreczeni Nóra
témavezető neve: Prof. Dr. Borbás Anikó

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács.Kémiai Tudományok Doktori Iskola Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi/műszaki doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.
Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.
Debrecen, 20. . . . . .

……
Hudákné Debreczeni Nóra

Tanúsítom, hogy Hudákné Debreczeni Nóra doktorjelölt 2018- 2022 között a fent megnevezett Doktori Iskola Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.
Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 20.. . . . . . *…….*
Prof. Dr. Borbás Anikó

MORFOLINGYŰRŰS NUKLEOZID ANALÓGOK SZINTÉZISE

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

Írta: Hudákné Debreczeni Nóra okleveles vegyész
Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája
Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Borbás Anikó

Az értekezés bírálói:

Dr. .....

Dr. .....

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 20… . …… … .

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 2
1. Bevezetés 5
2. Irodalmi áttekintés 6
2.1 Nukleinsavak 6
2.2 Nukleozid és nukleotid alapú gyógyszerek 7
2.2.1 Vírusellenes szerek 7
2.2.2 Tumorellenes szerek 10
2.3 Morfolin szintézise 12
2.4 Morfolínó szintézise 14
2.5 Reduktív aminálás fluoros aminokkal 16
2.6 Bór-dipirrometén (BODIPY) 21
2.7 Xenonukleinsavak 23
2.7.1 Xenonukleinsavak semleges kötőelemmel 24
2.7.2 Xenonukleinsavak kationos kötőelemmel 28
2.8. Glikoziltranszferázok 31
2.8.1. Ceramid β-glükoziltranszferáz és inhibitoraik 34
2.9 Tioladdíció 35
3. Célkitűzés 37
4. Saját vizsgálatok 40
4.1 Morfolínó-nukleozid kimérák: új, kompakt kationos oligonukleotid analógok 40
4.2 *N*-Fluoralkil-morfolínók- a nukleozid analógok új típusa 53
4.3 Potenciális glikoziltranszferáz inhibitorok szintézise tio-click reakciókkal 59
5. Kísérleti rész 63
6. Összefoglalás 101
7. Summary 102
8. Köszönetnyilvánítás 103
9. Irodalomjegyzék 105
10. Függelék 121
10.1 Saját közlemények 121
10.2 Az előállított vegyületek NMR és MS adatai 123

Rövidítések jegyzéke

Ac_2O: ecetsavanhidrid

AcOH: ecetsav

ADP-HEP: heptozil-adenozin-difoszfát.

AIBN: azo-bisz-izobutironitril

AIDS: „Acquired Immune Deficiency Syndrome" szerzett immunhiányos tünetegyüttes

ArCHO: benzaldehid

Boc: *terc*-butoxi karbonil

BODIPY: 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-S-indacén

CMP-Kdo: manno-oktulozonil-citidin-monofoszfát

CMP-Sia: szialil-citidin-monofoszfát

CMV: citomegalovírus

COSY: „Correlated Spectroscopy"

CPE: „cytopathic effect"- citopátiás hatás

$Cu(OTf)_2$: réz(II)-triflát

DENV-2: Dengue vírus

DDQ: 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon

DHB: 2,5-dihidroxi-benzoesav

DIPEA: diizopropil-etil-amin

DMF: *N,N*-dimetil-formamid

DMI: 1,3-dimetil-2-imidazolidinon

DMSO-d_6: deuterált dimetil-szulfoxid

DMTr-Cl: 4,4'-dimetoxi-trifenil-metil-klorid

DNG: DNS-guanidin oligomer

DNS: 2'-dezoxi-ribonukleinsav

DPAP: 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon

EN: elektronegativitás

Et_3N: trietil-amin

EtOH: etanol

Et_3PO_4: trietil-foszfát

Et_3SiH: trietil-szilán

ESI-QToF: „Electrospray Ionization- Quadruple Time of Flight"

ESI ToF: „Electrospray Ionization- Time of Flight"

GDP-Fuc: fukozil-guanozin-difoszfát

GDP-Man: mannozil-guanozin-difoszfát

GMO: guanidínium kötött morfolínó oligomer

GT: glikoziltranszferáz

HBV: hepatitis B vírus

HCV: hepatitis C vírus

HEV: hepatitis E vírus

HFiP: hexafluoro-izopropanol

HIV: „Human Immunodeficiency Virus" emberi immunhiány vírusa

HMBC: „Heteronuclear Multiple Bond Correlation"

HPLC: „High Performance Liquid Chromatoraphy"

HSAc: tioecetsav

HSQC: „Heteronuclear Single Quantum Correlation"

HSV: Herpes simplex vírus

HTC: „hepatoma tissue culture" – hepatoma sejt kultúra

MALDI ToF: mátrix segítette lézer deszorpció ionizáció repülési idő analizátorral

MAP: 4-metoxi-acetofenon

MeCN (CH_3CN): acetonitril

MeOD: deuterált metanol

MeOH: metanol

***m*RNS:** messenger (hírvivő) ribonukleinsav

MS: tömegspektroszkópia; „molecular sieve" - molekulaszita

MMTr-Cl: 4-metoxi-trifenil-metil-klorid

$NaBH(OAc)_3$: nátrium-triacetoxi-bórhidrid

NaOEt: nátrium-etilát

NaOMe: nátrium-metilát

NMO: *N*-metil-morfolin-*N*-oxid

NMR: mágneses magrezonancia

PhCOCl: benzoil-klorid

phNS: alkil-foszfonát nukleinsav

***p*-kloranil:** 2,3,5,6-tetraklór-1,4-benzokinon

PhMe: toluol

PMO: foszfordiamidát-morfolínó oligomer

PNS: peptidnukleinsav

PPMO: penetráló foszfordiamidát-morfolínó oligomer

***i*PrOH**: izopropanol

R_f: retenciós faktor

ROESY: „ Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy”

rt: „room temperature” – szobahőmérséklet

SnAP: sztannil-amin protokoll

SNU cell line: „Seoul National University” sejtvonal

SPP: sejtpenetráló peptid

TBAF: tetra-*N*-butilammónium-fluorid

TBDMS-Cl: *terc*-butil-dimetil-szilil-klorid

THF: tetrahidrofurán

TFA: trifluor-ecetsav

TFE: trifluor-etanol

Tr-Cl: trifenil-metil-klorid

TsCl: *p*-toluolszulfonil-klorid

UDP-Gal: galaktozil-uridin-difoszfát

UDP-GalA: galakturonil-uridin-difoszfát

UDP-GalNAc: galaktózaminil-uridin-difoszfát

UDP-Glc: glükozil-uridin-difoszfát

UDP-GlcA: glükuronil-uridin-difoszfát

UDP-GlcNAc: glükózaminil-uridin-difoszfát

UDP-FucNAc: fukózaminil-uridin-difoszfát

VRK: vékonyréteg kromatográfia

VZV: Varicella zoster vírus

YFV: „Yellow Fever Virus” – sárgaláz vírus

δ: kémiai eltolódás

J: csatolási állandó

s: szingulett

d: dublett

dd: dupla dublett

t: triplett

m: multiplett

1. Bevezetés

Az originális gyógyszerkutatás feladata olyan értékes és új molekulák fejlesztése, melyek megfelelő gyógyászati hatással rendelkeznek, – lehetőleg mellékhatások kialakulásának elkerülésével.[1] Ennek megfelelően ez egy olyan multidiszciplináris kutatási terület, mely csak több tudományág együttes bevonásával valósulhat meg (szintetikus és gyógyszerészi kémia, biokémia; molekuláris biológia, farmakológia, toxikológia, gyógyszertechnológia, stb.) Egy gyógyszerfejlesztés során a szintetikus útvonal megválasztása (mivel a napjainkban forgalomban lévő gyógyszerhatóanyagok nagy része szintetikus – vagy legalább félszintetikus – származék), valamint a szerkezetmeghatározás is nagy hangsúlyt kap. Preparatív vegyészként én ezt a területet tartom a kutatás legszebb részének. 2014-ben a DE Gyógyszerészi Kémia Tanszék munkájába kapcsolódtam be, ahol a nukleozidok cukorrészének módosításával foglalkoztam.

A nukleozidok és nukleotid-analógok hosszú és gazdag múltra tekintenek vissza az orvosi kémia területén[2-4]. A természetben előforduló nukleozidok egyedülálló kiindulópontot jelentenek a gyógyszertervezésben, mivel részt vesznek számos kulcsfontosságú biológiai folyamatban, valamint azért is, mert nélkülözhetetlen építőkövei mind a DNS, mind az RNS szintézisének. Emiatt szerkezetük módosításai tervezhetők és/vagy finomíthatók a célenzimek kötőhelyén azonosított kulcsfontosságú kölcsönhatások alapján. Az irodalomban közölt és terápiában alkalmazott szintetikus nukleozid analógok között olyan gyógyszervegyületeket találhatunk, melyeket daganatos megbetegedés és vírusfertőzés kezelésére alkalmaznak, s ezen származékok vagy a citotoxikus vagy a vírusfertőzött sejtekben megakadályozzák a nukleinsav szintézist nukleotid-párképződés, és/vagy az endogén nukleotidok specifikus enzimekhez történő kötődésének gátlásával[5].

A nukleinsavaknak polianionos foszfodiészter gerincük miatt magas a nukleázokkal szembeni érzékenységük, valamint alacsony a sejtpenetrációs készségük, ezért a természetes oligonukleotidok biológiai alkalmazhatósága korlátozott. A foszfodiészter kötés helyettesítése lehetőséget teremt mesterséges oligonukleotidok előállítására és azok jobb tulajdonságainak kihasználására.

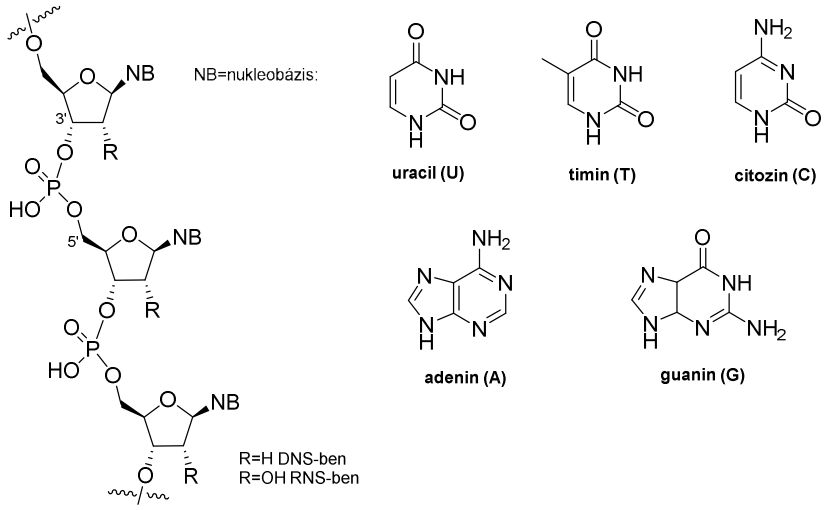
Doktori munkám során nukleozidok szintetikus módosításaival foglalkoztam három különböző területen:

- nukleozid-morfolinó dimerek és oligomerek szintézise
- fluortartalmú morfolingyűrűs származékok előállítása
- morfolingyűrűt tartalmazó potenciális glikoziltranszferáz inhibitorok szintézise

2. Irodalmi áttekintés

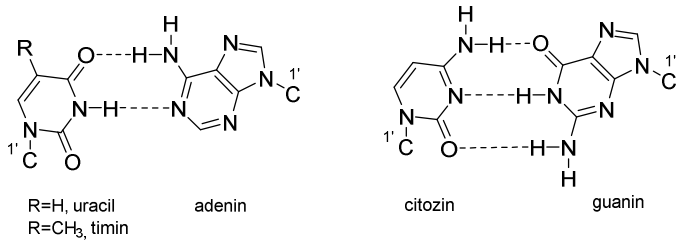
2.1 Nukleinsavak

A nukleinsavak az élő szervezet működéséhez elengedhetetlen makromolekulák, melyek genetikai információt hordoznak. Monomer egységei a nukleotidok, melyek három részből épülnek fel: cukorkomponensből, nukleobázisból és foszforsavdiészter csoportból. A cukorkomponens alapján két természetes nukleinsavat különböztetünk meg: DNS, melyben a cukor egység 2-dezoxi-D-ribóz, a nukleobázisok timin, citozin, adenin és guanin, míg az RNS esetében a cukor komponens D-ribóz, a timint pedig uracil bázis helyettesíti. A bázis és a pentóz alkotja a nukleozidot, ha a nukleozidok 5' hidroxiljához egy foszforsav kapcsolódik észter kötéssel, akkor nukleotidokról beszélünk. A nukleinsavak elsődleges szerkezetét a nukleozidok pentóz 3'-és a következő nukleozid 5'-hidroxilcsoportja foszfátészter kötésen keresztüli kapcsolódása jelenti.



1. ábra A DNS és RNS primer szerkezete; a nukleobázisok szerkezete

Az így kialakult DNS szál és a vele antiparallel lefutású komplementer szál kettős hélixet alkotva adja a DNS másodlagos (térbeli) szerkezetét, melyet Watson és Crick írt le először 1953-ban röntgenkrisztallográfiai mérési adatok alapján.[6] A modell szerint a kettős hélix külső palástját a pentóz-foszfát polimerlánc alkotja, a palást belsejében pedig az egymással szemben lévő bázisok közötti H-hidas kölcsönhatások biztosítják a szerkezet stabilitását. A bázispárosodás értelmében az adenin a vele szemben lévő komplementer szálon található timinnel, míg a guanin a citozinnal alkothat bázispárt (2. ábra). A Watson-Crick hibridizációnak nevezett jelenség létrejöhet DNS-RNS, valamint RNS-RNS láncok között is.[7]



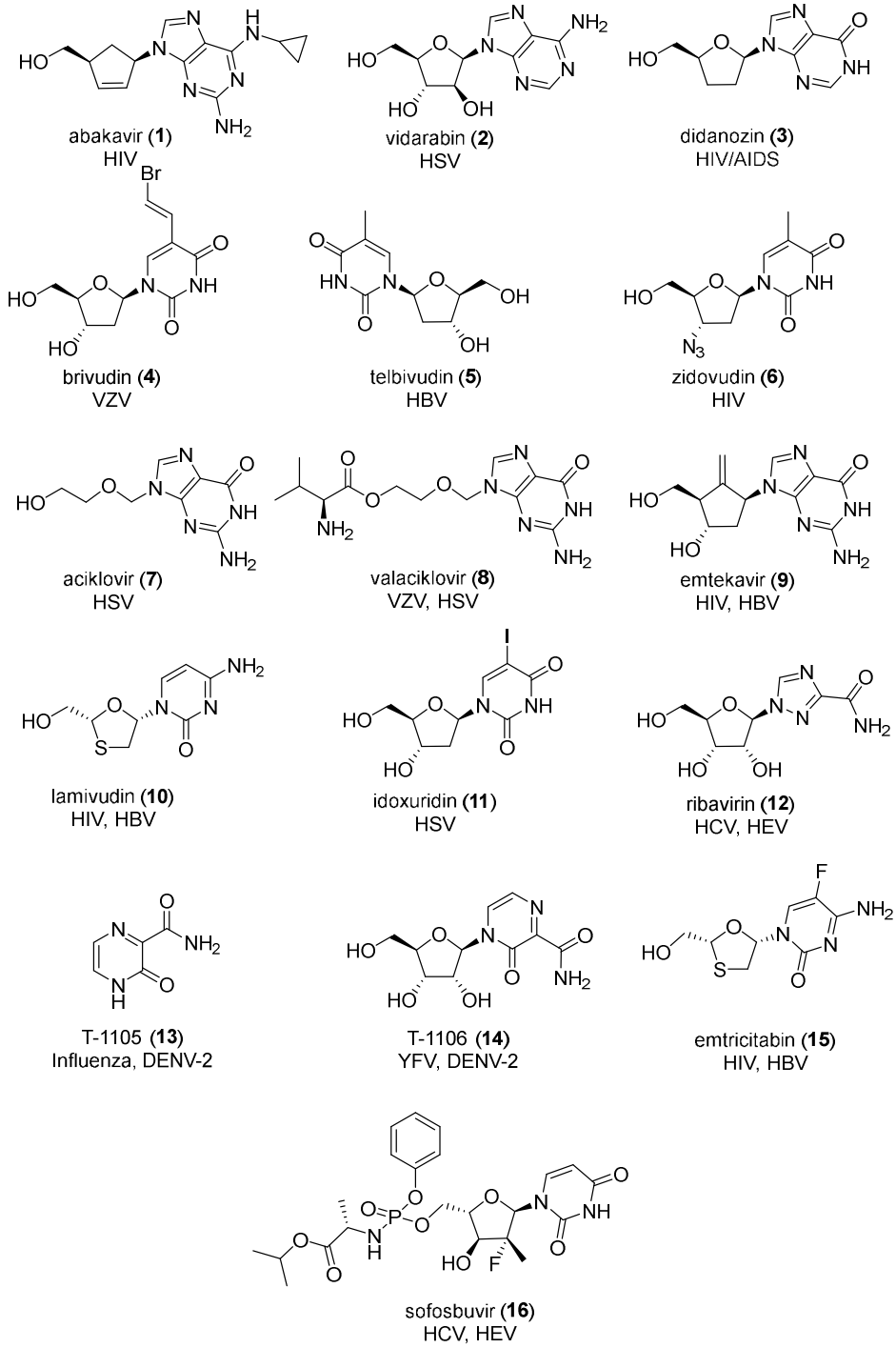
2. ábra: Watson-Crick bázispárosodás

2.2 Nukleozid és nukleotid alapú gyógyszerek

A nukleozid váz módosítása során lehetőség van a cukorrész, az aromás heterociklusos bázis, valamint a cukrot a heterociklusos bázishoz kapcsoló glikozidos kötés megváltoztatására. A módosítások végrehajthatók úgy, hogy egyszerűen a heterociklusos bázist vagy a cukor egységet szubsztituáljuk, bármelyik módosítható egységben egy atomot helyettesítünk, avagy más pozícióba helyezünk, vagy ezeknek a megközelítéseknek a kombinációját alkalmazzuk[2,8]. Hasonló változtatások a nukleotid-analógok foszfátcsoportjain is elvégezhetők[9-12]. Még a glikozidos kötés helyzete is megváltoztatható, ez azonban kevésbé elterjedt módosítás[13,14]. A klinikumban alkalmazott nukleozid alapú gyógyszerhatóanyagok jelentős része antivirális illetve tumorellenes hatású. A továbbiakban a teljesség igénye nélkül bemutatok néhány nukleozid és nukleotid alapú gyógyszerhatóanyagot.

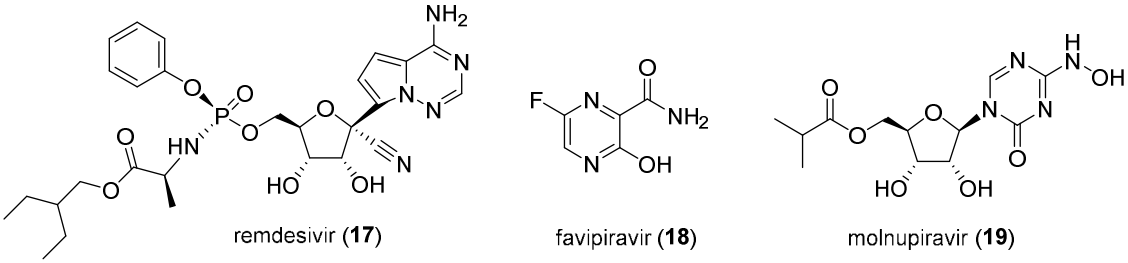
2.2.1 Vírusellenes szerek

A vírusellenes nukleozidok kutatása az 1960-as években kezdődött[15,16], de az 1980-1990-es években fedeztek fel számos HIV-ellenes gyógyszert, mint például az abakavir (**1**) és a didanozin (**3**)[17-21] (3. ábra). Számos közvetlen hatású antivirális nukleozid analóg a vírusgenom replikációjáért felelős víruspolimerázt célozza meg.[22] Ellentétben a nem-nukleozid polimeráz inhibitorokkal, amelyek gyakran kötődnek alloszterikus nem konzervált és mutációtűrő helyekhez, a nukleozid analógok közvetlenül a virális polimeráz aktív helyéhez kötődnek, miután aktív trifoszfát formájukká alakulnak.[23]



3. ábra Gyógyászatban alkalmazott antivirális nukleozid analóg hatóanyagok (**AIDS**-Acquired Immune Deficiency Syndrome; **DENV-2**-Dengue vírus 2; **HBV**-Hepatitis B vírus; **HCV**-Hepatitis C vírus; **HEV**-Hepatitis E vírus; **HIV**-Humán immundeficiencia vírus; **HSV**-Herpes simplex vírus; **VZV**-Varicella zoster vírus; **YFV**-Yellow Fever vírus)

A jelenlegi COVID-19 világjárványra való tekintettel a pandémia kórokozója, a SARS-CoV-2 ellen alkalmazott nukleozid alapú gyógyszereket (**17-19**) részletesen is bemutatom (4. ábra).



4. ábra SARS-CoV-2 fertőzés elleni terápiában alkalmazható nukleozid alapú hatóanyagok

A humán SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus - súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus) egy, a *Coronaviridae* családba tartozó vírustörzs, mely embereket fertőz. Egy pozitív egyszálú RNS genommal rendelkezik, virionját lipidburok veszi körül.[24] Jelen adatok szerint (2022 májusáig) több mint 592.621.111-en fertőződtek meg, ebből 6.446.714 halálos áldozatot szedett eddig a vírus, és több mint 564 millióan gyógyultak fel belőle.[25] A SARS-CoV-2 RNS-függő RNS-polimeráza (RdRp) potenciális célpont lehet vírusellenes gyógyszerek, köztük nukleozid analógok kifejlesztésében.

A remdesivir (**17**) egy C-nukleozid analóg foszforamidát prodrug, amely hasonlít az adenozin-monofoszfátra. A remdesivir C-nukleozid jellege, a bázis és a cukor közötti természetes szén-nitrogén kötést szén-szén kötéssel való helyettesítése előnyös kémiai és enzimatikus stabilitás szempontjából. A Nyugat-Afrikában 2013-ban kitört Ebola-vírus kezelésére használták eredetileg, de az FDA jóváhagyta a COVID-19-betegek kezelésére. Első lépésben a remdesivir-foszforamidát prodrug bejut a fertőzött sejtekbe, ahol különböző enzimek metabolikusan trifoszfát aktív formává alakítják. A remdesivir a trifoszfát aktív formájában a vírus polimeráz szubsztrátjává válik, amely a vírus replikációs ciklusának erősen konzervált és kritikus enzime. A remdesivir-trifoszfát a természetes szubsztrátot, az adenozin-trifoszfát nukleotidot utánozza. Késleltetett lánctermináció következik be 3-5 nukleotiddal azután, hogy a remdesivir-trifoszfát beépül a vírus RNS genomjának növekvő új szálába, ami elakadási mechanizmushoz vezet.[26]

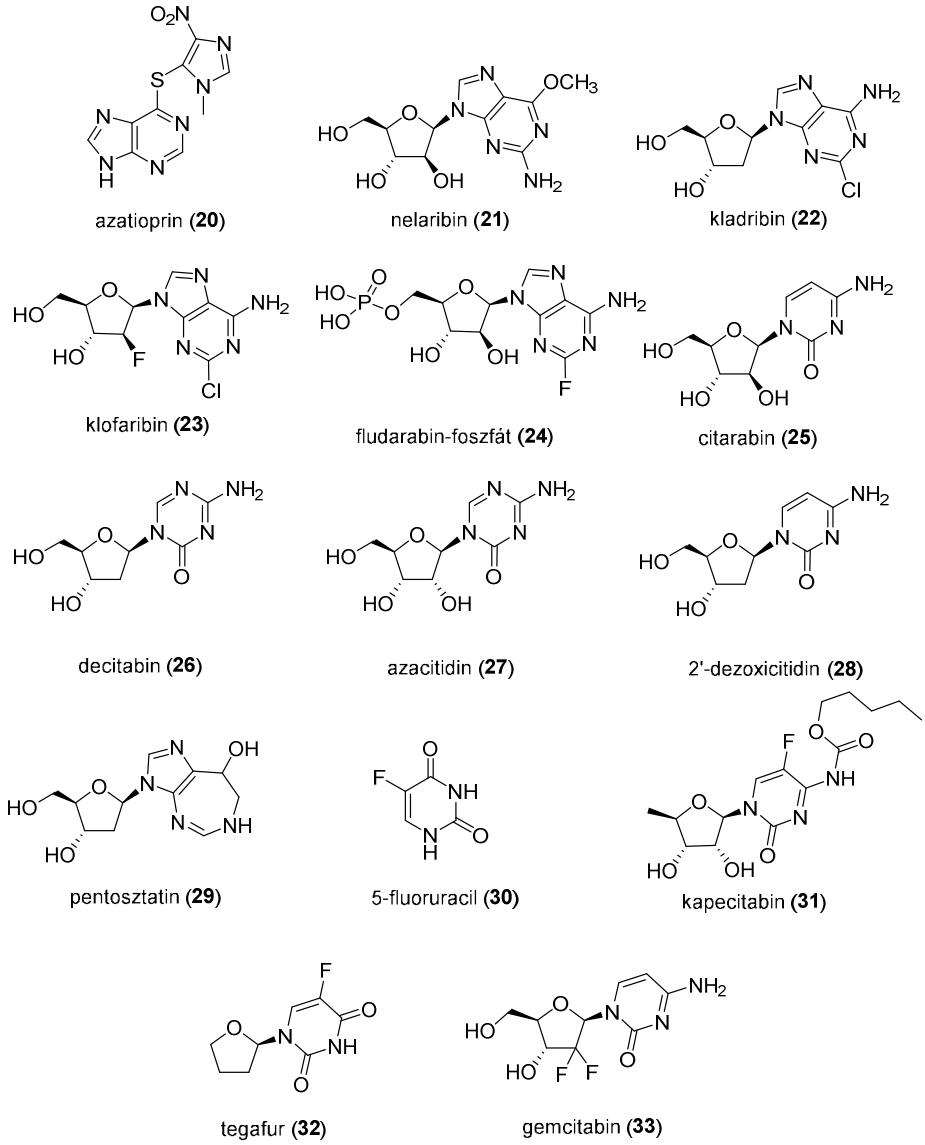
A favipiravir (**18**) influenza A és B ellen Japánban jóváhagyott gyógyszer (Favipiravir/Avigan), széles spektrumú vírusellenes hatással rendelkezik, és több vírus letális mutagenezisét okozza, valamint láncleállítást is indukálhat. A favipiravir egy nukleobázis analóg, amelyet a sejtekben a hipoxantin-guanin foszforibozil-transzferáz (HGPRT)

foszforibozilezéssel, a megfelelő mononukleotiddá alakít. Erre azért van szükség, mert a nuleobázis önmagában nem hatásos, nukleotid formában válik aktívvá. Ezután a mononukleotidot különböző kinázok tovább foszforilálják trifoszfát aktív formává. Ezt az aktív nukleozid-trifoszfát formát a vírus RdRp beépíti a virális RNS-be ATP- vagy GTP-utánzóként, ami vírusellenes hatást eredményez halálos mutagenezis és/vagy lánctermináció révén.[26]

A molnupiravir (Merck) (**19**) az *N*-hidroxicitidin (NHC) kis molekulájú ribonukleozid prodrugja, amely a SARS-CoV-2 és más RNS vírusok ellen hatásos, és nagymértékben gátolja a rezisztencia kialakulását. Hatása azon alapul, hogy citozin és uracil analógként is képes viselkedni. Intracellulárisan NHC-trifoszfáttá foszforilálódik. Az NHC-trifoszfátot a vírus RNS-polimeráza építi be a vírus RNS-ébe, és ezt követően úgy irányítja a víruspolimerázt, hogy a vírus replikációja során guanozin vagy adenozin épüljön be a komplementer láncba. Ez káros hibák felhalmozódásához vezet a vírusgenomban, amelyek végső soron a vírust fertőzés- és replikáció-képtelenné teszik.[27]

2.2.2 Tumorellenes szerek

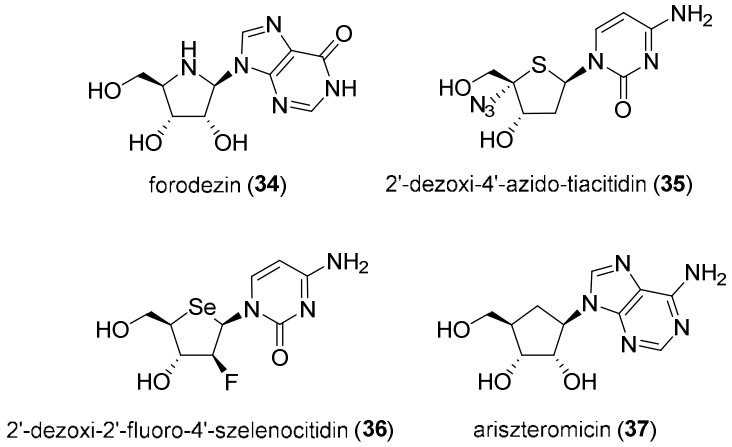
A nukleozid analógok rendkívül sikeres kemoterápiás szereknek bizonyultak számos tumortípus kezelésében. Ezek a leggyakoribb szerek első vonalbeli kezelések során (5. ábra). A **20**-as azatioprint autoimmun betegségek (pl. Crohn-betegség) kezelésére is alkalmazzák, mivel erős immunszupresszív hatással is rendelkezik. A **21-24** vegyületeket limfomablasztos, hajas sejtes, T-sejtes leukémia, és limfóma különféle eseteiben alkalmazzák. A citarabin (**25**) és a decitabin (**26**) vegyületeket akut mieloid leukémia kezelésére[28], a **27**-es és **28**-as hatóanyagokat többek között mielodiszpláziás szindróma esetén alkalmazzák.[29] A pentosztatin (**29**) hajas sejtes leukémia kezelésére használt szer a klinikumban.[30] Az 5-fluoruracil (**30**) emlő és gasztriontesztinális tumorok esetén alkalmazott hatóanyag, a kapecitabint (**31**) és a tegafurt (**32**) pedig leggyakrabban kolorektális vagy gyomorrák esetén alkalmazzák. A gemcitabin (**33**) hugyhólyag karcinóma vagy hasnyálmirigy adeno-karcinóma esetén javallt.



5. ábra Tumorellenes hatású nukleozid analóg vegyületek I.

Ezeknek a hatóanyagoknak azonban vannak korlátai, és a következő generációs vegyületek kifejlesztésére intenzív kutatások folynak. A továbbiakban néhány új típusú, a furanózgyűrűn módosított tumorellenes hatású hatóanyagot mutatok be (6. ábra). A forodezin (**34**) azanukleozid, mely egy purin nukleozid foszforiláz inhibitor, hatékony T-sejtes rosszindulatú daganatok ellen. A **35**-ös nukleozid származék egy tiacitidin alapú hatóanyag, mely daganatellenes és antivirális hatást mutat. **35** mérsékelt citotoxicitást mutat humán B-sejtes leukémia sejtvonalakkal szemben. A **36**-os szelenocitidin származékot is hatékonynak találták humán rákos sejtvonalakkal szemben (HTC-116 vastagbél: IC_{50}=1.1 μM; A549 tüdő:

IC_{50}=0.47 μM; SNU-638 gyomor: IC_{50}=0.14 μM; T47D mell: IC_{50}=0.79 μM; PC-3 prosztata: IC_{50}=0.58 μM; K562 mielogén leukémia: IC_{50}=0.63 μM). A karbaciklusos nukleozidokban a furanozil-oxigént egy CH_2-csoport helyettesíti, így ciklopentángyűrűt képez. A nukleobázis és a cukor közötti hemiaminál kapcsolat (*N*-glikozidos kötés) hiánya megnövekedett kémiai stabilitáshoz vezet. A karbaciklusos nukleozid analógok közül az ariszteromicin (**37**) jelentős biológiai aktivitást mutat tumorellenes szerként.[31]

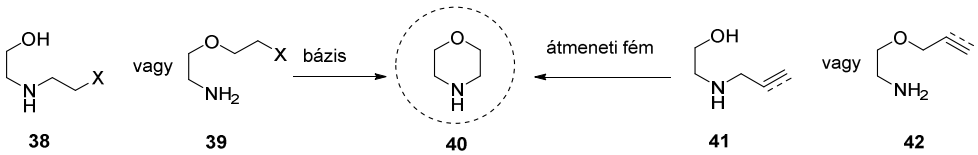


6. ábra Tumorellenes hatású nukleozid analóg vegyületek II.

2.3 Morfolin szintézise

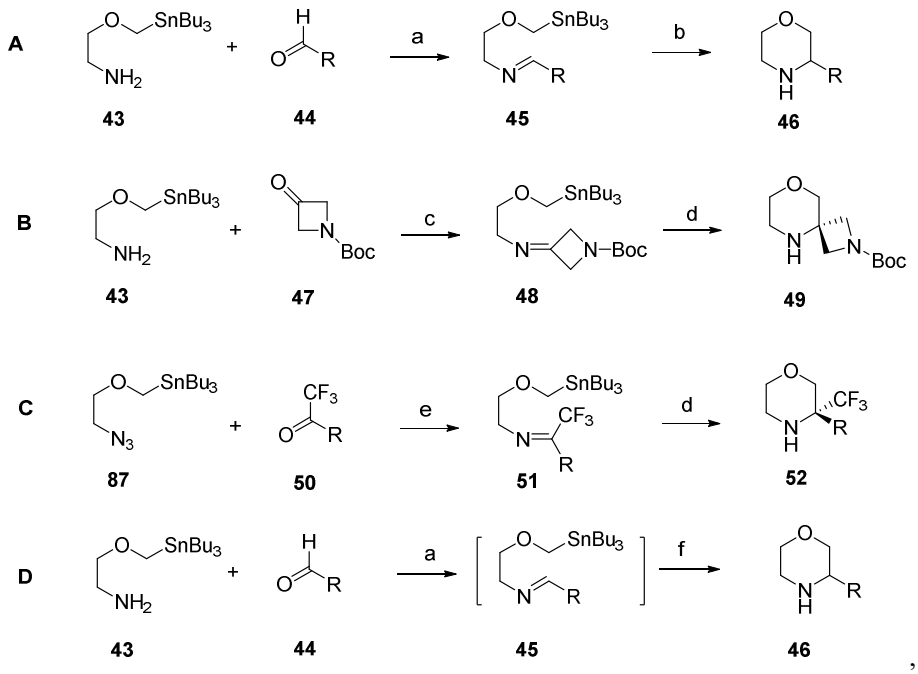
Az első morfolingyűrű szintézise Ludwig Knorr nevéhez fűződik, aki 1889-ben dietanolamin és tömény sósav forralásával, visszafolyó hűtés és KOH alkalmazása mellett állította elő a tetrahidro-1,4-oxazint, melyet később morfolinnak nevezett el.[32] Hampton és Pollard ezt követően Knorr szintézismódszerét optimalizálta, így jobb hozamot és gyorsabb eljárást dolgoztak ki[33].

A morfolingyűrű szintézise történhet egyéb intramolekuláris gyűrűzárások révén is, amelyek sokféle körülmény között végrehajthatók. A ciklizálási lépés általában egy szubsztituált 1,2-amino-alkohol (**38-42**) részvételével történik, amely vagy bázis által közvetített S_N2 reakción vagy átmenetifém által katalizált allil szubsztitúción megy keresztül (7. ábra)[34a,b].



7. ábra Morfolin szintézise

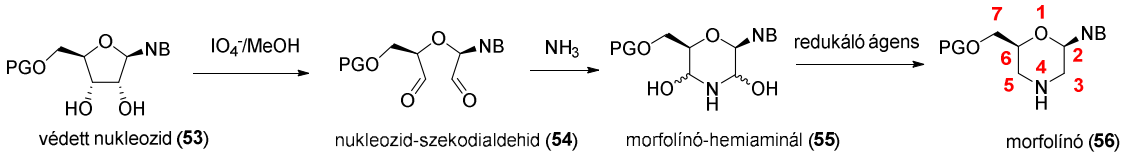
A közelmúltban a Bode-csoport kifejlesztett egy sztannil-amin protokollt (SnAP) a morfolingyűrűs származékok szintézisére (8A. ábra)[35,36]. E módszer szerint SnA-reagenst (2-((tributilsztannil)metoxi)-etán-1-amint vagy származékait) alkalmaznak egy aldehiddel való reakcióban, amelyet gyökös alapú, sztöchiometrikus mennyiségű Cu(II) részvételével végbemenő gyűrűzárás követ. Ez a módszer előnyös, mert alifás, aromás és heteroaromás aldehidek esetében is használható, védőcsoportok alkalmazása nem szükséges, és a reakció általában jó hozamot eredményez. Erre a munkára építve a Bode-csoport kidolgozta telített spirociklusos *N*-heterociklusok szintézisét.[37] A korábban közzétett protokoll enyhe módosításával[35] 4-, 6- és 7-tagú spirociklusokat szintetizáltak mérsékelt hozammal (8B. ábra). Ezen kívül egy azido SnA reagens használatával α-trifluor-metil-szubsztituált morfolin képződése is lehetséges (8C. ábra). Ugyanezen kutatócsoport későbbi publikációi a SnA protokoll katalitikus változatairól is beszámoltak a korábban közölt sztöchiometrikus változatokon felül, ahol irídium katalizátort alkalmaztak kék fény jelenlétében, áramlásos reakcióban (8D. ábra).[38]



8. ábra Morfolin szintézis módszerek SnA származékkal. Körülmények:**A: 60-94%** (a) 4 Å MS, CH_2Cl_2 2 óra, rt; (b) $Cu(OTf)_2$ (1.0 ekv), 2,6-lutidin (1.0 ekv.), 4:1 CH_2Cl_2/HFiP, 12 óra, rt; **B: 62%** (c) 3 Å MS, C_6H_6, 12 óra, 82 °C (d) $Cu(OTf)_2$ (1.0 ekv.), 2,6-lutidin (1.0 ekv.), 3:1 HFiP/1,2-diklóretán, 14 óra, rt; **C: 38-45%** (e) polimerhez kötött trifenil-foszfin, THF, 12 óra, 55 °C (d) $Cu(OTf)_2$ (1.0 ekv), 2,6-lutidin (1.0 ekv.), 3:1 HFiP/1.2-diklóretán, 14 óra, rt; **D: 39-57%,** (f) Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbbpy)PF_6 (2.5 mol%), MeCN/2,2,2-trifluoretanol 1:1, kék fény

2.4 Morfolínó szintézise

Morfolínónak nevezzük a nukleozidokból származtatott tetrahidro-1,4-oxazin alapvázat tartalmazó vegyületet, melyhez 2-es pozícióban egy nukleobázis kapcsolódik *N*-glikozidos kötéssel. Szintézise kettős reduktív aminálási ciklizációs reakcióval történik (9. ábra). Alapvetően a reduktív aminálás aldehidek vagy ketonok reakcióját jelenti ammóniával, primer vagy szekunder aminokkal redukálószer jelenlétében, amelyet a karbonilvegyületek oldaláról nézve reduktív aminálásnak, az aminok felől tekintve pedig reduktív alkilezésnek nevezünk. A morfolínó kialakítása során egy α-ω dialdehid származékra van szükségünk, melyet ribonukleozidok (**53**) oxidatív gyűrűnyitásával nyerünk (**54**). Ezt követően a vicinális diolok oxidatív gyűrűnyitásával nyert szekodialdehidet ammóniával, vagy bármilyen primer vagy szekunder aminoszármazékkal reagáltatva egy morfolínó-bisz-hemiaminált (**55**) kapunk, melyet feleslegben alkalmazott redukálószer jelenlétében a kívánt morfolínóvá alakítunk (**56**).

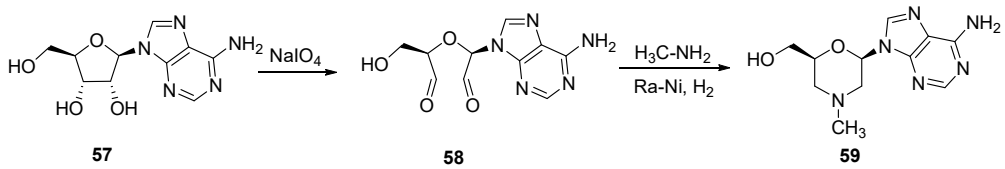


9. ábra Morfolínó szintézise reduktív aminálási ciklizációs reakcióval

A két leggyakrabban használt közvetlen reduktív aminálási módszer a redukálószer jellegében különbözik. Az egyik módszer a katalitikus hidrogénezés platina, palládium vagy nikkel katalizátorokkal. A hidrogénezés korlátozottan használható szén-szén többszörös kötést tartalmazó vegyületeknél, valamint redukálható funkciós csoportok, például nitro- és ciano-csoportok jelenlétében. A másik módszer során hidrid redukálószereket alkalmaznak, pl. $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$[39], de a legelterjedtebb a $NaCNBH_3$ alkalmazása, mely sikerét a viszonylag erős savas oldatokban (~pH 3) való stabilitásnak köszönheti. A $NaCNBH_3$ pH=3-4-nél hatékonyan redukálja az aldehideket és a ketonokat, de ez a redukció magasabb pH-értékeknél nagyon lassúvá válik. A pH megválasztását természetesen a jelenlévő savérzékeny funkcióscsoportok is erősen befolyásolják. Savként általában ecetsavat, jégecetet, trifluor-ecetsavat (TFA) használnak, de használhatnak $ZnCl_2$-ot[40] vagy akár triflurormetán-szulfonsavat[41] is.

Az első morfolínót Khym[42] majd később Read és Brown[43] állították elő adenozinból (**57**). Metaperjodátos oxidációt követően az adenozin-dialdehidet (**58**) metil-aminnal reagáltatták

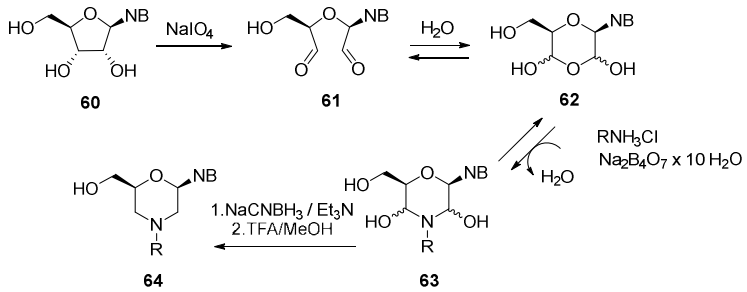
reduktív aminálási körülmények között, így előállítva a *N*-4'-metil-morfolínó származékot (**59**) (10. ábra).



10. ábra Az első morfolínó szintézise

Több kutatócsoport is foglalkozott különféleképpen szubsztituált morfolínó-nukleozid származékok előállításával ribonukleozidokból kiindulva (11. ábra).[44-48]

Az egyik protokoll során[44] a redukciót semleges pH-n végezték puffer nélkül, 6 órán keresztül. Ezt az eljárást 5'-*O*-dimetoxi-tritilezett nukleozidok esetében alkalmazták, de nem működött jól polárosabb szubsztrátok esetén (1 mmol kiindulási anyag esetében a hozam kb. 20-30%, nagyobb léptékben viszont ennél is alacsonyabb volt). Egy másik protokoll[45] szerint enyhén savas körülményeket alkalmaztak az 5'-*O*-szililezett származékokhoz. Ez a megközelítés kedvezőtlen volt a nem szililezett származékok esetében, ugyanakkor a savas körülmények közötti redukció gyorsabb volt. Kurkin és kutatócsoportja[46] a morfolínó-származékok szintézisét először bázikus körülmények között, majd ezt követően savanyítással végezte (11. ábra)**.** Ez bizonyult a legígéretesebb módszernek. Bázisként bóraxot ($Na_2B_4O_7$ x 10 H_2O), redukálószerként pedig $NaCNBH_3$-et alkalmaztak trietil-amin jelenlétében, amely ebben a szakaszban alig reagált az aminállal. Ezután trifluor-ecetsav 20%-os metanolos oldatát adták a reakcióelegyhez a pH csökkentése és a redukció sebességének növelése érdekében. Ezt követően a savfelesleget semlegesítették, hogy elkerüljék a szubsztrát protonálódását vagy a védőcsoportok hidrolízisét. A savanyítást néhány korábbi protokoll alapján ecetsavval is megkísérelték[48], de az ecetsav nem volt elég erős a bázis hatásainak ellensúlyozására, így a redukció nem volt hatékony.

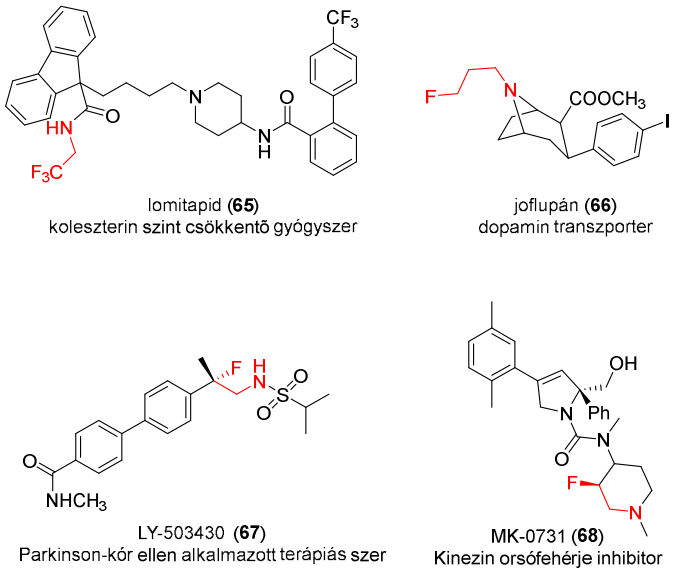


11. ábra Morfolínó szintézis Kurkin és kutatócsoportja által alkalmazott protokoll alapján

2.5 Reduktív aminálás fluoros aminokkal

Fluor atom bevitelével fokozható a gyógyszerhatóanyagok biológiai aktivitása, valamint kémiai és metabolikus stabilitása. Ha hidrogénatomot kisméretű (van de Waals rádiusz 1,47 Å) és nagy elektronegativitású (EN: 3,98) fluoratomra cserélünk szubsztitúciós reakcióban, akkor a kötéserősség megnő, de keletkezett vegyület mérete nem változik számottevően. Továbbá fontos előny, hogy a C-F kötések jelenléte fokozza a fehérjékhez történő kötődés erősségét.[49]

Az elmúlt időszakban a fluortartalmú szerves molekulák és hatóanyagok egyre jobban felkeltették az érdeklődést a gyógyszerkémikusok körében, ezért egyre több kutatás irányul a fluoratom beépítésére[50]. A fluortartalmú tetrahidroizokinolin-származékok, az *N*-áthidalt biciklusos szerkezetek és más *N*-fluoralkilezett molekuláris entitások biológiailag nagy jelentőséggel bírnak.[51-53] β-Fluoramin vagy trifluoramin egységek különböző, biológiailag fontos aminosav-származékokban is jelen vannak (12. ábra).[54-57] A fluorozott telített *N*-heterociklusok esetén a fluor növelheti a lipofilitást és a metabolikus stabilitást. Ezenkívül a fluor szubsztitúció csökkentheti a bázicitást, ezáltal növeli az adott molekula biológiai hozzáférhetőségét.

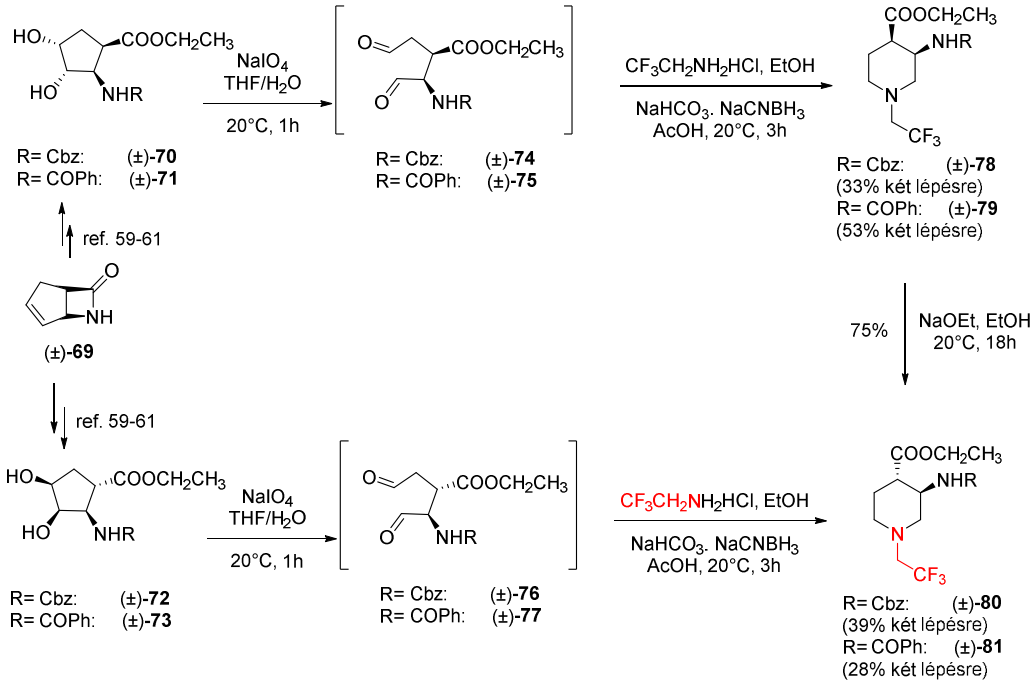


12. ábra Fluoramin vagy trifluoramin egységet tartalmazó hatóanyagok

Fülöp Ferenc, Kiss Loránd és munkatársai új, fluortartalmú, hat tagú *N*-heterociklusos β-aminosav-származékok sztereokontrollált szintézisét valósították meg reduktív aminálási reakcióval.[58] A szintetikus koncepció egy kereskedelemben kapható, trifluor-metil-csoportot

tartalmazó amin reagens alkalmazását foglalta magában, és a telítetlen gyűrűs β-amino-észterek oxidatív gyűrűhasításán, és a képződő diformil intermedierek reduktív aminálási gyűrűzárásán alapult, mely a kiindulási vegyület gyűrűtagszámának növekedését eredményezte (13. ábra). Először a telítetlen biciklusos β-laktámot [(±)-**69**] dihidroxilált cisz-amino-észterekké (±)-**70** és (±)-**71** alakították át: a laktámgyűrűt felnyitották etanolízissel, majd az amino csoportot védték, és a ciklopenténen cisz-dihidroxilezést hajtottak végre.[59-61]Az oxidatív gyűrűhasítást $NaIO_4$ jelenlétében THF/H_2O elegyében végezték, így a megfelelő nyílt láncú diformil-amino-észtereket [(±)-**74 és** (±)-**75**] állították elő. Ezeket a dialdehid-származékokat a következő lépésben izolálás nélkül használták fel. A kereskedelmi forgalomban kapható 2,2,2-trifluor-etil-amin-hidrokloriddal végzett reduktív aminálás során EtOH-ban, $NaHCO_3$ és $NaCNBH_3$ jelenlétében gyűrűzáródás ment végbe. Mivel a (±)-**70** és (±)-**71** amino-észterek C-1 és C-2 sztereocentrumai nem változtak a gyűrűbővülés során, a (±)-**78** és (±)-**79** vegyületekben a kiralitáscentrumok konfigurációját a kiindulási anyagok szerkezete előre meghatározza. Következésképpen a cisz-amino-észter a megfelelő piperidin-származékot eredményezte, amely karboxilát és karbamát/amid funkciós csoportokat cisz konfigurációban tartalmaz.

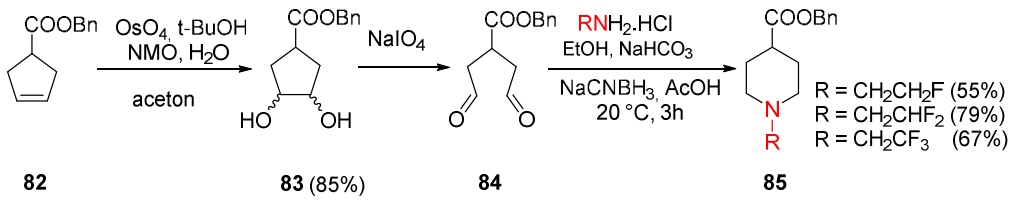
A (±)-**72** és (±)-**73** dihidroxilezett amino-észterek a (±)-**69**-es laktámból gyűrűfelnyitással, C-1 epimerizációval és cisz-dihidroxilezéssel származnak.[59-61] A kapott (±)-**72** és (±)-**73** vegyületeket $NaIO_4$-tal végzett oxidatív gyűrűnyitásnak vetették alá, majd a (±)-**76** és (±)-**77** diformil intermediereket 2,2,2-trifluor-etil-aminnal és $NaCNBH_3$-del reagáltatva transz-trifluormetilezett piperidin-amino-észtereket [(±)-**80** és (±)- **81**] állítottak elő. Ezen amino-észtereket egy alternatív úton is elő lehet állítani a (±)-**78** és (±)-**79** C-4-es epimerizációjával, NaOEt-tal EtOH-ban végzett reakció során.



13. ábra Trifluorometilezett piperidin β-amino-észterek sztereoizomerjeinek szintézise

A szegedi csoport ezt követően kidolgozott egy általános eljárást különböző mértékben fluorozott piperidin származékok előállítására ciklopentén-karbonsavak és fluorozott amino származékok felhasználásával.[62]

Ciklopentén-benzil-észter (**82**) kiindulási anyagot *N*-metil-morfolin-*N*-oxiddal (NMO) és OsO_4-dal oxidálták, majd a képződött vicinális diolok (**83**) oxidatív hasítását nátrium-metaperjodáttal végezték el. A kapott szekodialdehidet (**84**) ezután kereskedelmi forgalomban kapható, különböző mértékben fluorozott aminokkal reagáltatták reduktív aminálási körülményeket alkalmazva, így fluorozott piperidin (**85**) származékokat állítottak elő (14. ábra).

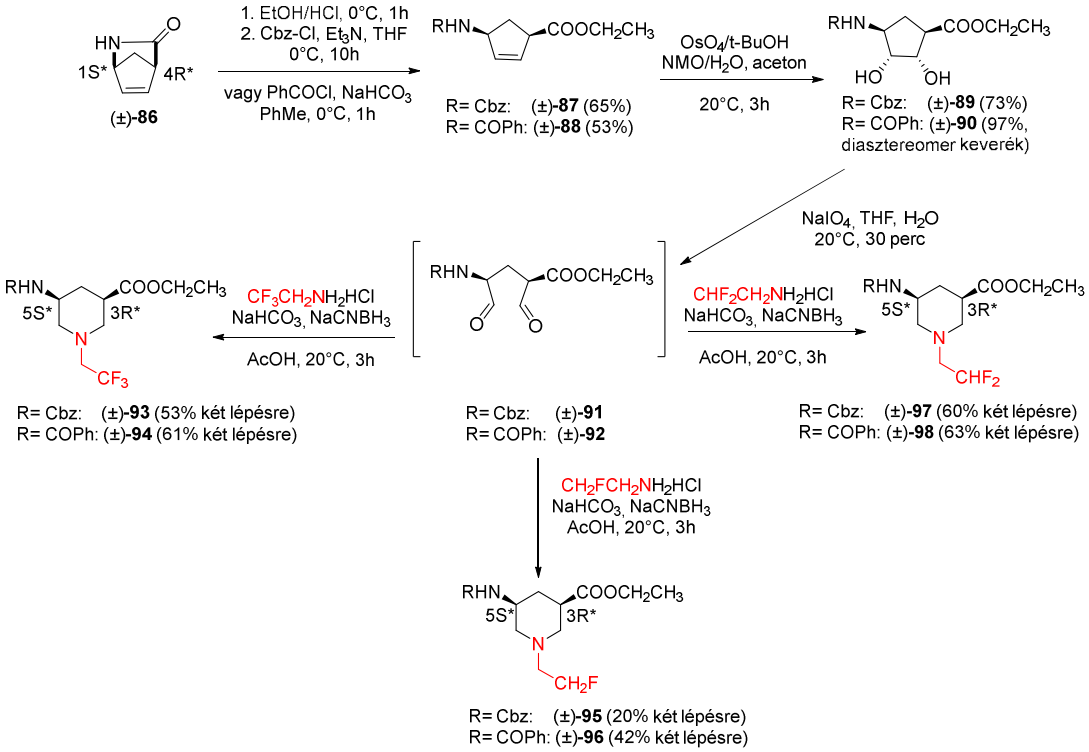


14. ábra Fluortartalmú *N*-heterociklusok előállítása

Ugyanezen kutatócsoport kifejlesztett egy hasonló módszert fluortartalmú piperidin γ-aminosav származékok előállítására.[63] A szintézis egy telítetlen biciklusos γ-laktám (Vince-laktám) oxidatív gyűrűfelbontásán alapul, majd a diformil intermedier kettős reduktív aminálásával jön létre a termék, melyet különböző fluor-alkil-aminokkal végeztek. Az

átalakítások sztereokontrollált módon mentek végbe: a termékekben a sztereocentrumok konfigurációját előre meghatározta a kiindulási γ-laktám királis centrumainak konfigurációja.

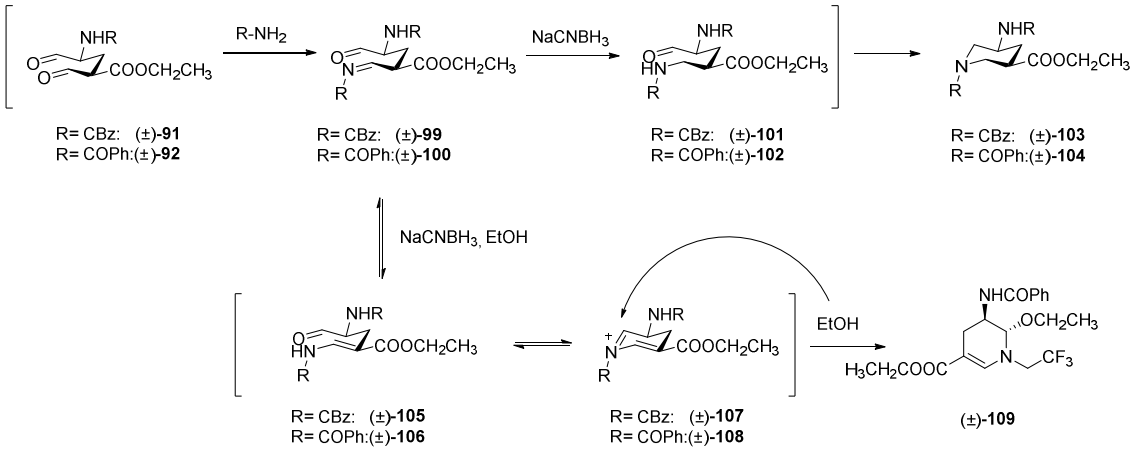
A racém Vince-laktámot [(±)-**86**] először savkatalizált heterogyűrű-nyitásnak vetették alá etanolízissel, majd az aminocsoportot Cbz- vagy benzoil-védelemmel látták el, hogy megkapják a megfelelő ciklopentén-γ-amino-észtereket [(±)-**87** és (±)-**88**]. Ezt követően a vegyületeket NMO-val és katalitikus mennyiségű OsO_4-dal oxidálták. Míg az *N*-Cbz-védett észter (±)-**87** cisz-dihidroxilezése során diasztereoszelektíven (±)-**89** diol keletkezett (a hidroxicsoportokkal az észter és a karbamát funkciók transz-kapcsolatban vannak), addig a benzoil-védett (±)-**88** származék cisz diolok keverékét eredményezte közel 1:1 arányban. A folytatásban mind a (±)-**89**, mind a (±)-**90** diasztereomer keveréket one-pot reakciónak vetették alá, amely során $NaIO_4$-tal végezték az oxidatív gyűrűhasítást majd kettős reduktív aminálást hajtottak végre fluortartalmú aminokkal. A képződő dialdehideket feldolgozás és izolálás nélkül továbbreagáltatták. A reduktív aminálási lépéseket fluortartalmú amin-HCl-sók (mono-, di- vagy trifluoretil-aminok) hozzáadásával végezték $NaHCO_3$ jelenlétében, melyre a hidroklorid sóból az amin felszabadítása miatt volt szükség. A reakciót CH_2Cl_2/THF oldószerelegyben végezték, majd $NaCNBH_3$ hozzáadása után 10 perccel hozzácsepegtették az ecetsavat. A reduktív aminálás minden esetben gyűrűbővüléssel járt, így a megfelelő racém trifluorozott [(±)-**93** és (±)-**94**], difluorozott [(±)-**97** és (±)-**98**], valamint monofluorozott piperidin γ-amino-észterek [(±)-**95** és (±)-**96**] keletkeztek (15. ábra).



15. ábra Különböző mértékben fluorozott piperidin γ-aminosav származékok előállítása

Fontos megjegyezni, hogy a dialdehid intermedierek [(±)-**91** és (±)-**92**] aktív hidrogéneket tartalmaznak a formilcsoportok α-helyzetében. Szerencsére az esetleges enolizáció, amely a ciklizálási folyamaton keresztül az észtert és a védett amint transz kapcsolatban tartalmazó piperidingyűrű konfigurációjának inverziójához vezetne, nem történt meg. Mind az észter-, mind az aminocsoportok előnyös diekvatoriális elrendezése felelős lehet a relatív sztereokémia megőrzéséért, azaz a két csoportot cisz relatív elrendezésben hordozó termékek képződéséért.

Abban az esetben, amikor a (±)-**92** gyűrűzárását trifluoretil-aminnal végezték, a (±)-**109** addukt keletkezett az oldószerként alkalmazott EtOH nukleofil támadása révén, nem pedig a korábban megfigyelt (±)-**94** piperidin-származék (16. ábra).

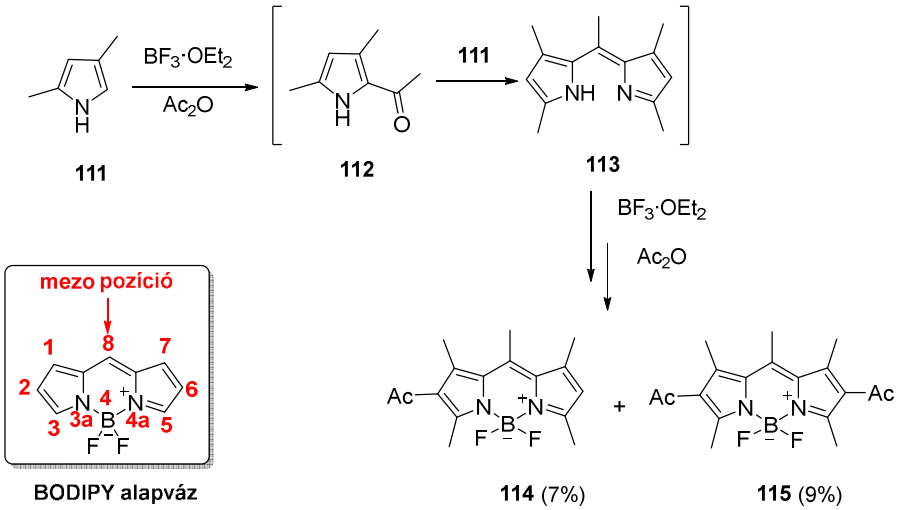


16. ábra Melléktermék képződés folyamata

2.6 Bór-dipirrometén (BODIPY)

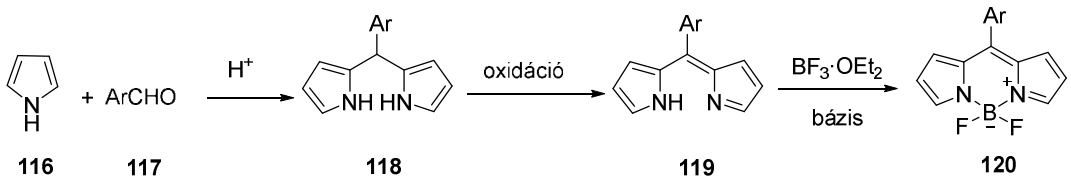
A 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacén, vagy más néven bór-dipirrometén - BODIPY egyedülállóan előnyös tulajdonságokkal rendelkezik. Az alapváz szisztematikus neve: 2-[(*Z*)-2*H*-pirrol-2-ilidénmetil]-1*H*-pirrol), mely kémiailag egyszerűen módosítható, és erős látható-közeli infravörös abszorpciója és fluoreszcens emissziója miatt számos területen alkalmazzák. Különösen jól használható az orvosbiológiai képalkotásban, amelyben a közeli infravörös BODIPY származékok minimalizálják a háttér amino-fluoreszcenciát, mélyebb fénybehatolást tesznek lehetővé a biológiai szövetekbe és csökkentik a fotokárosodást[64,65]

A BODIPY első szintézise Treibs és Kreuzer nevéhez fűződik[66], akik 1968-ban acilezett pirrolt kívántak előállítani 2,4-dimetil-pirrol ecetsavanhidriddel (Ac_2O) történő acilezése során $BF_3 \cdot OEt_2$ Lewis-sav katalizátor jelenlétében. A reakció során két fényesen fluoreszkáló vegyület képződött alacsony kitermeléssel. A reakcióban az **111**-es és **112**-es pirrolok savkatalizált kondenzációjából a megfelelő dipirrometén (**113**) keletkezik, amelyet egy bór-difluorid (BF_2) egységgel végzett kelátképzés követ. A további acilezés az **114**-es és **115**-ös fluoreszcens színezékeket eredményezte (17. ábra).



17. ábra A BODIPY első szintézise és alapváza

A BODIPY váz szintézise tehát a megfelelő dipirrometén előállításával kezdődik. Két különböző szintetikus megközelítés létezik ezzel a ligandummal kapcsolatban, mindkettő a porfirin kémiájából származik.[67] Egy megközelítés szerint a pirrol (**116**) és egy aromás aldehid (**117**) savkatalizált kondenzációjával kezdődik a BODIPY szintézise, amely dipirrometánt (**118**) szolgáltat (18. ábra). Ebben a reakcióban általában pirrolt használnak oldószerként a polimerizáció megakadályozására.[68-70]



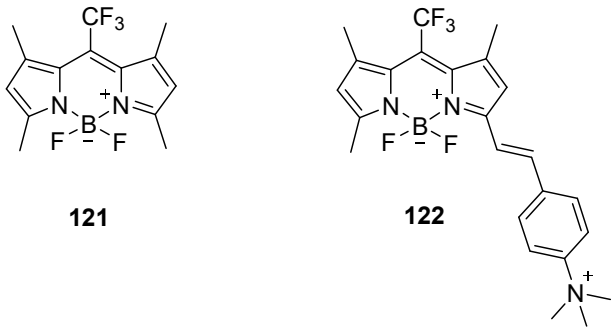
18. ábra BODIPY savkatalizált kondenzációs szintézise

Azonban leírtak egy egyszerűbb, vízbázisú, HCl-katalizált protokollt az 5-aril-dipirrometán (**118**) szintézisére, amellyel elkerülhető a polimerizáció a képződött dipirrometán vizes oldatból történő kicsapásával.[71] Ebben a protokollban nincs szükség nagy pirrolfeleslegre, így ez a reakció alkalmasabb nagy léptékű szintézisre. Mivel a **118**-as dipirrometánok általában instabilak és érzékenyek a fényre, a levegőre és a savra, a legjobb, ha közvetlenül a felhasználás előtt készítjük el őket. A **118** dipirrometán oxidációja például 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ) vagy az enyhébb 2,3,5,6-tetraklór-1,4-benzokinonnal (p-kloranil), a **119**-es dipirrometént eredményezi. Sok esetben kihívást jelent a dipirrometének kromatográfiával történő izolálása, és ez alacsony hozamokhoz vezethet. Csak néhány példa van arra, hogy az első lépésben az aldehid nem aromás vagy heteroaromás, mert ez az oxidáció

más esetekben meghiúsul.[72,73] Az ArCHO (**117**) aromás aldehidek nagy könyvtára kapható a kereskedelemben, így ez a megközelítés népszerű módszer az aromás funkcionalitások bevezetésére a metilcsoportba. Ha a **119**-es dipirrometént $BF_3 \cdot OEt_2$-tal reagáltatjuk feleslegben lévő bázis jelenlétében, akkor az **120**-as bór-dipirrin-festéket kapjuk.[74]

A közelmúltban a BODIPY analógok egy új osztályát állították elő, amelyekben trifluormetil-csoport (-CF_3) található a mezo pozícióban, amelyek esetében először írtak a jelentősen megnövekedett vöröseltolódású abszorpcióról/emisszióról és speciális oldatbeli aggregáció által kiváltott emisszióról. Jelenleg is jelentős érdeklődés mutatkozik a biológiai rendszerekben a sejtviszkozitás mérésére szolgáló fluoreszcens szondák iránt[72,73], amelyek fontos szerepet játszhatnak a viszkozitással összefüggő betegségek, például az idegi degenerációs betegségek, a lizoszómális tárolási betegségek, az Alzheimer-kór stb. diagnosztizálásában és vizsgálatában; a mezo pozícióban trifluormetil csoportot tartalmazó BODIPY-k alkalmasak ilyen szondák kifejlesztésére.

A 19. ábrán két kationos mezo-CF_3 BODIPY alapú fluoreszcens molekula szerkezete látható. Az **121**-ből előállított **122**-es vegyület gyenge fluoreszcenciát mutat alacsony viszkozitású oldatokban a mezo-CF_3 csoport szabad rotációja miatt; a viszkozitás növelésével azonban megnövekedett fluoreszcencia emisszió alakult ki a mezo-CF_3 korlátozott rotációja miatt. Ezen túlmenően ezek a szondák sikeresen reagálnak az élő sejtek lipopoliszacharid által indukált viszkozitásváltozásaira.[74]



19. ábra BODIPY-mezo-CF_3 vegyületek szerkezete

2.7 Xenonukleinsavak

Az élet sokszínűsége olyan tulajdonságokra és funkciókra épül, melyek természetes biopolimerekben vannak kódolva, mint például polipeptidekben és nukleinsavakban. Azonban sokszínűségük ellenére a kémiai módosítási lehetőségeik korlátozottak, különösen igaz ez a

nukleinsavakra. Kémiai módosításokkal azonban nagyban megnövelhető a funkcionalizáltsági diverzitásuk.[75]

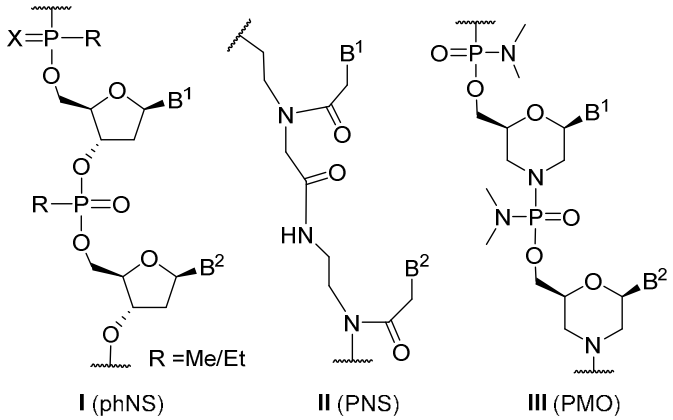
A mesterséges nukleinsavakat más néven xenonukleinsavaknak nevezzük. Ezen mesterséges biopolimerek a cukorrészen, a nukleobázison vagy pedig az internukleotid kötőelemen vannak módosítva természetes megfelelőjükhöz képest. A módosítások lehetővé teszik, hogy vizsgálni tudjuk a genetikai információtárolást, az öröklődési és evolúciós folyamatokat.[76-78]

A nukleinsavaknak polianionos foszfodiészter gerincük miatt nagy a nukleázokkal szembeni érzékenysége, valamint alacsony a sejtpenetrációs készségük, ezért a természetes oligonukleotidok biológiai alkalmazhatósága korlátozott. A foszfodiészter kötés helyettesítése lehetőséget teremt mesterséges oligonukleotidok előállítására és azok jobb tulajdonságainak kihasználására. Azokat az oligonukleotidokat, amelyek célja a génexpresszió szabályozása mRNS szinten, antiszensz oligonukleotidoknak hívják. Elméletileg egy 11-19 nukleotid hosszúságú oligomer kellően egyedi szekvenciával rendelkezik ahhoz, hogy specifikusan gátolni tudjon egyetlen mRNS-fajtát.[79] Ezen vegyületek alkalmazhatóak génexpresszió tanulmányozására, és ígéretes jelöltek a terápiás szerek fejlesztésére is.[80,81]

A következőkben a cukorfoszfát-gerincen módosított nukleinsavak néhány fontosabb képviselőjét mutatom be.

2.7.1 Xenonukleinsavak semleges kötőelemmel

A foszfodiészter kötés töltés nélküli kötőelemmel történő helyettesítése egy különösen hatásos módosítás, mivel kiküszöböli az erősen töltött polianionos szálak között fellépő elektrosztatikus taszítást.[80,81] Ezen oligomerek képesek kölcsönhatásba lépni egy specifikus messenger RNS komplementer szállal, és gátolják az mRNS transzlációját. Legfontosabb képviselői az alkil-foszfonát nukleinsavak (phNS), peptidnukleinsavak (PNS) és a foszfordiamidát-morfolínó oligomerek (PMO) (20. ábra)

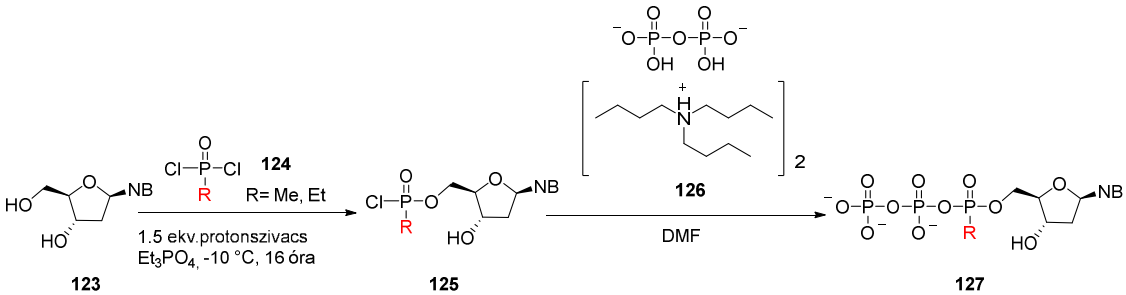


20. ábra Semleges kötőelemet tartalmazó xenonukleinsavak

2.7.1.1 Alkil-foszfonát kötőelemet tartalmazó mesterséges nukleinsavak

Az alkil-foszfonátokban (**phNS**, 20. ábra, **I**) a foszfodiészter kötés negatívan töltött oxigénje egy töltés nélküli alkil szubsztituensre van cserélve, metil vagy etil csoportra. Az antiszensz terápiákban vizsgált phNS származékokról kimutatták, hogy ezen polimerek biokompatibilisek, azaz nem toxikusak és nukleázokkal szemben rezisztenciát mutatnak, valamint megmarad bázispárosodási képességük is.[82]

A monomerek előállítására az irodalomban több példa is van. A tipikus preparatív utak gyakran hosszadalmasak, és megkövetelik a diasztereomerek elválasztását. Arzumanov és Dyatkina[82] módszere alapján a polimeráz-katalizált phNS szintézishez szükséges építőelemek közül először a P-α-etil foszfonil-β,γ-trifoszfát egységet kell előállítani dezoxi-adenozin-, -guanozin-, -timidin- és -citidin-trifoszfát esetében, ugyanígy a metil variánst is dezoxi-uridin- és –citidin-trifoszfát esetében is, a 21. ábrán látható módon. Mivel a nem áthidaló oxigén az α helyzetű foszfor atomon sztereogén centrumot generál, valamennyi P-α-foszfonil-nukleobázis-trifoszfát (P-α-alkilphNTP) esetében diasztereomer elegy képződik, melyeket HPLC segítségével sikeresen szét lehet választani.



21. ábra phNS építőelemeinek előállítása

A szétválasztott diasztereomereket megvizsgálták enzimatikus beépítés tekintetében, és azt tapasztalták, hogy csak az egyik diasztereomer tudott szubsztrátként beépülni, azt viszont nem tudták megállapítani, hogy az (*R*) vagy az (*S*) diasztereomer épült be.[83]

Az oligodezoxiribonukleozid-metil-foszfonát könnyen előállítható szabályozott pórusú üveghordozókon megfelelően bázisvédett 5'-dimetoxi-tritil-nukleozid-3'-*O*-*N*,*N*-diizopropil-amino-metil-foszfonát felhasználásával.[84] A szintéziseket leggyakrabban automatizált DNS-szintetizátorokkal hajtják végre, a standard oligonukleotid szintézis programok csekély módosításával. Mivel a metilfoszfonát kötőelem királis, a kapcsolási és oxidációs lépésekben egyaránt képződik az (*S*) és az (*R*) abszolút konfigurációjú kötőelem. Sok esetben egyszerűbb olyan oligomereket előállítani, ahol az 5'-véghez egy foszfodiészter kötés kapcsolódik. Ezen internukleozid kötésekkel rendelkező oligomerek könnyen tisztíthatók ioncserélő kromatográfiával és fordított fázisú HPLC-vel. Az ilyen oligomereket polinukleotid-kinázzal foszforilezhetjük, és a foszforilált oligomereket lánchosszuk szerint poliakrilamid-gélelektroforézissel elválaszthatjuk.

2.7.1.2 Peptidnukleinsavak

A peptidnukleinsavat (**PNS**, 20. ábra, **II**) eredetileg kétszálú DNS felismerésére szolgáló ligandumnak tervezték.[85,86] A koncepció az volt, hogy utánozza a kétszálú DNS-hez kötődő oligonukleotidot Hoogsteen bázispáron (triplaszálú DNS-ben timin-adenin-timin között, valamint protonált citozin-guanozin-citozin között jön létre) keresztül a fő barázdában.[87-89] A PNS-ben a DNS nukleobázisai megmaradtak, de a DNS dezoxiribóz foszfodiészter vázát egy pszeudopeptid váz váltotta fel, amely a számítógépes modellezés szerint homomorf a DNS vázzal. Elméletileg a semleges (peptid) gerincnek javítania kell a ligandum triplexkötő-képességét. Nyilvánvaló volt azonban, hogy a triplex-képzésre tervezett PNS alapértelmezés szerint egyben egyszálú nukleinsav mimetikum is. A peptidnukleinsavak tervezése során fontos szempont volt a merevség, a vízoldhatóság és a kémiai hozzáférhetőség is. Neve úgy lett kitalálva, hogy hangsúlyozva legyen a szintézis módja (Solid Phase Peptide Synthesis), valamint a nukleinsavakkal való nyilvánvaló rokonságuk, annak ellenére, hogy a PNS formális értelemben sem nem peptid, sem nem nukleinsav. A homotimin PNS-ekkel végzett legelső kísérletek egyértelműen kimutatták, hogy ezek szekvencia-specifikusan kötődnek a kétszálú DNS-hez.[87] Két homotimin PNS triplexet alkot a homoadeninnel a kettős szálú DNS-ben, miközben a homotimin szálat kiszorítja.[87,90,91] Később kiderült, hogy a purin- és pirimidinbázisú PNS-ek nagyon stabil duplexeket képeznek a DNS-sel és az RNS-sel.

A PNS szerkezete figyelemreméltóan egyszerű (20-II. ábra): ismétlődő *N*-(2-amino-etil)-glicin egységekből áll, amelyeket amidkötések kapcsolnak össze. A purin (A, G) és pirimidin (C, T) bázisok metilén-karbonil kötéseken keresztül kapcsolódnak a vázhoz. Ellentétben a DNS-sel vagy a DNS-analógokkal, a PNS-ek nem tartalmaznak cukor- és foszfátcsoportokat. Ezért meglepő, hogy a PNS sok tekintetben utánozza a DNS viselkedését, és egyes alkalmazásokban kiváló tulajdonságokat mutat. A nyilvánvaló szerkezeti különbség mellett a PNS abban különbözik a DNS-től, hogy a gerince aciklikus, akirális és semleges. A PNS-ek kötődhetnek komplementer nukleinsavakhoz mind antiparallel, mind párhuzamos orientációban. A PNS gerincének semleges jellege fontos jellemző, amely számos következménnyel jár. Az egyik legelőnyösebb, hogy alacsony és közepes ionerősség mellett a komplementer PNS/DNS szálak között erősebb a kötődés, mint a komplementer DNS/DNS szálak között. Ez a PNS-szál és a DNS-szál közötti töltéstaszítás hiányának tulajdonítható. Érdekes módon nem csak az affinitás nagyobb a PNS/DNS duplexekhez, de a specificitás is.[87]

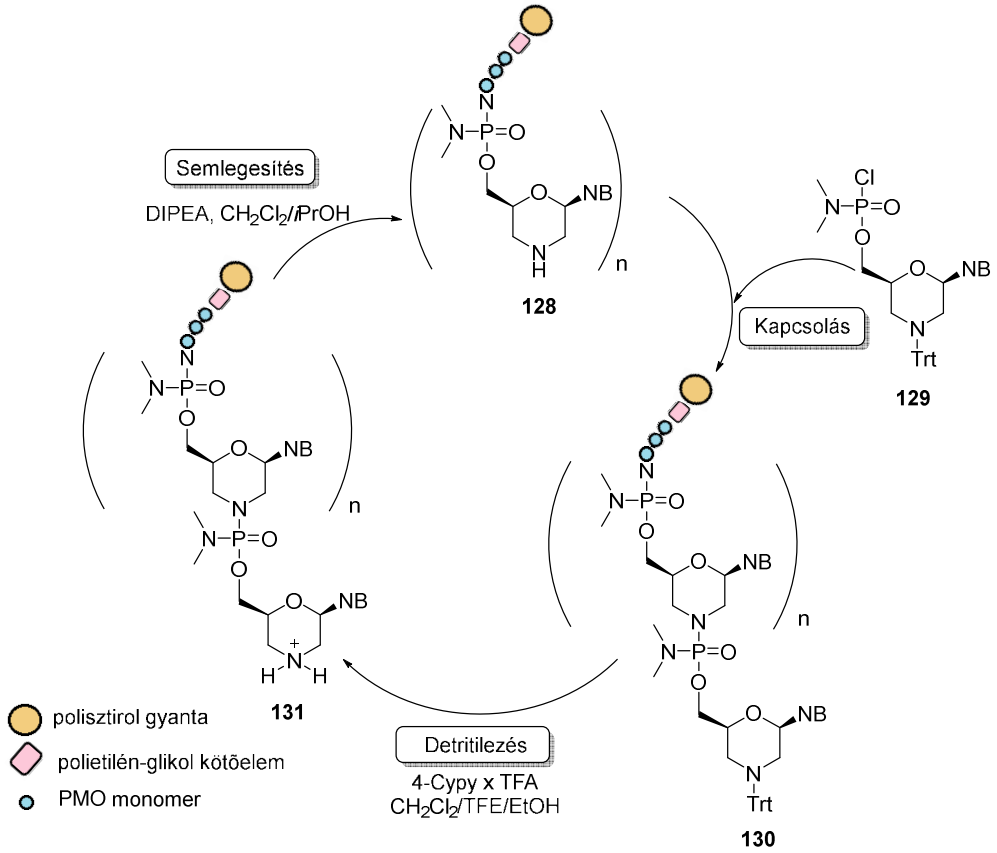
A PNS-oligomerek szintézise hasonló a peptidek szintéziséhez, amelyeket standard szilárd fázisú protokollok alkalmazásával állítanak elő, pl. szilárd hordozóként (metilbenzhidril)amin polisztirol gyantát alkalmazva[92,93]. A PNS monomerek aminocsoportjainak védelme a szintézis során Boc (terc-butoxikarbonil) és Fmoc (9-fluorenil-metoxikarbonil) csoportokkal történik.[93]

2.7.1.3 Foszfordiamidát-morfolínó oligomerek

A morfolínó alegységekből összeállított oligomerek (**PMO**, 20. ábra, **III**) lényegesen különböznek a DNS-től, RNS-től és ezek analógjaitól; 1985-ben végzett kezdeti modellezési tanulmányok azt sugallták, hogy az ilyen új morfolínó-alapú oligomerek hasznos és rendkívül költséghatékony antiszensz szerek lehetnek.[94] PMO hatóanyagot alkalmaznak antiszensz terápiában (golodirsen, eteplirsen) a Duchenne izomdisztrófia kezelésére.[95-97]

Cheng Li és munkatársai[98] kidolgoztak egy teljesen automatizált, gyors áramlású eljárást foszfordiamidát-morfolínó oligomerek szintézisére (22. ábra): mindegyik nukleotid *N*-tritil-védett foszforamido-kloridként van beépítve. A detritilezés felszabadítja a 3'-terminális amint, melyet egy nem nukleofil heterociklus konjugált savával, jellemzően 4-ciano-piridin-TFA-val (4-Cypy·TFA) végeznek diklór-metán és trifluor-etanol (CH_2Cl_2/TFE) keverékében. A 3'-amin semlegesítése előkészíti a láncot a következő kapcsolási reakcióhoz, melyhez tercier aminokat (pl. DIPEA) alkalmaznak CH_2Cl_2/izopropanol (*i*PrOH) keverékben. A PMO-kat az 5'-végtől a 3'-vég irányába építik térhálósított polisztirol hordozón[99,100], a kapcsolási idő nagyjából 180

perc.[100,101] A 20 egységből álló terápiás PMO szekvenciáknál a szintézis körülbelül egy hetet vesz igénybe.[101]

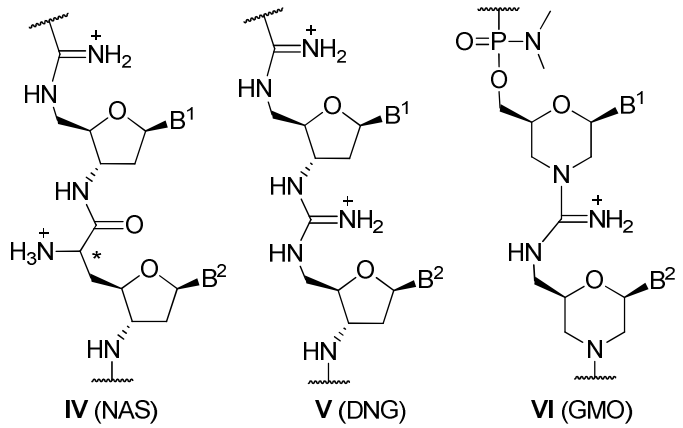


22. ábra Szilárd fázisú PMO szintézis

2.7.2 Xenonukleinsavak kationos kötőelemmel

Az anionos foszfodiészter kötés kationos linkerre történő cseréje is egy alternatív stratégia jobb tulajdonságú nukleinsavak fejlesztésére.[102,103] Ilyenek például a nukleozil aminosav (NAS) kötőelemet tartalmazó oligomerek[104,105], a guanidínium csoportot tartalmazó DNS-guanidin oligomerek (DNG)[106-110], és a guanidínium-kötött morfolínó oligomerek (GMO)[111] (23. ábra). A kationos oligonukleotidok előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek, mint pl. fokozott kölcsönhatás a komplementer szálakkal és nagy nukleáz rezisztencia.[112-115] Bizonyított, hogy ezen származékok, melyek részben, vagy teljesen kationos kötőelemet tartalmaznak, megtartják a szekvencia specificitást a nemspecifikus elektrosztatikus kölcsönhatásokkal szemben, és ezen származékok közül néhánynak, pl. GMO-PMO oligomereknek antiszensz hatása is van.[116]

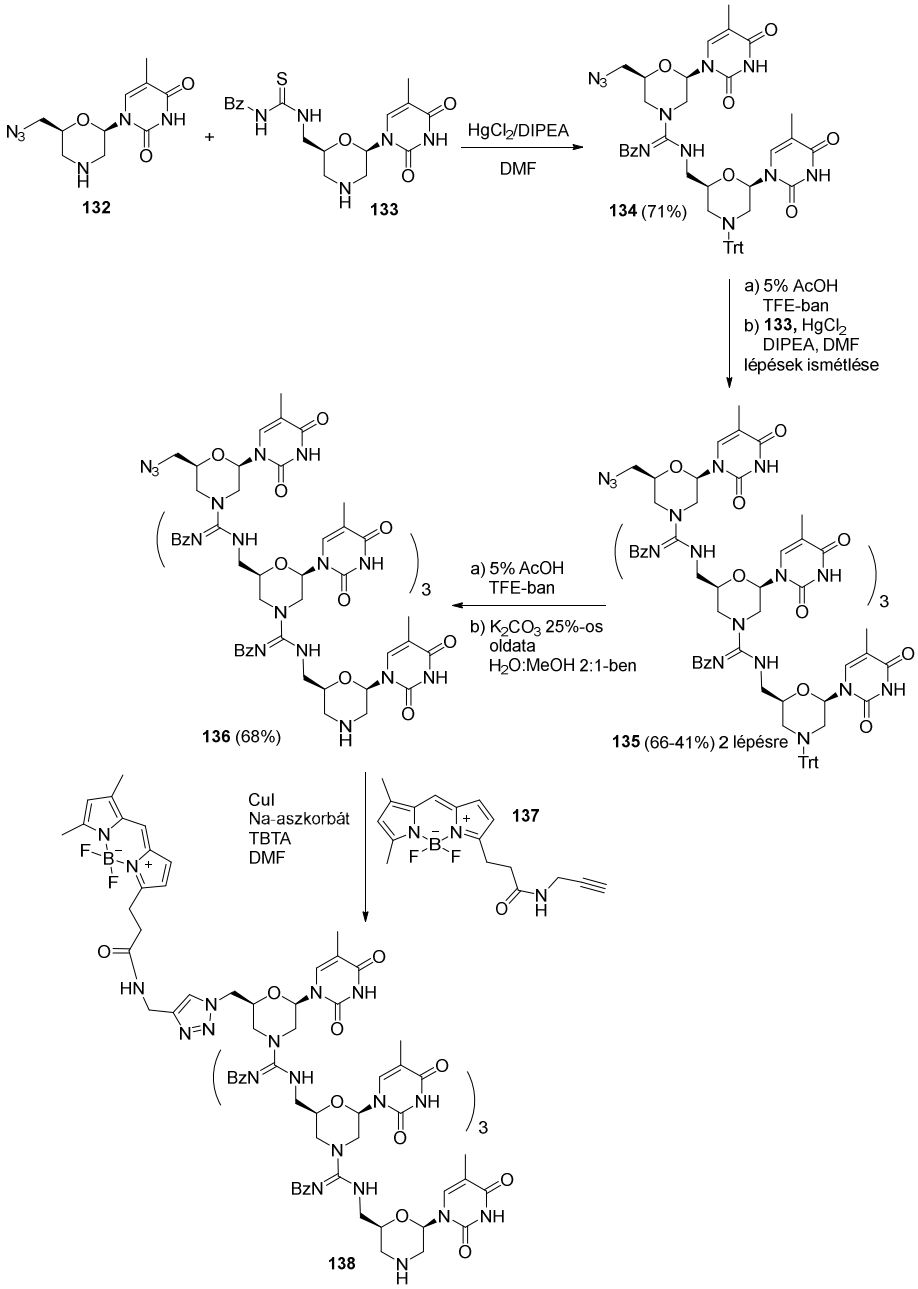
A kationos kötőelemű nukleinsavak közül a GMO-kat ismertetem részletesebben.



23. ábra Kationos kötőelemet tartalmazó xenonukleinsavak

2.7.2.1 Guanidínium-kötött morfolínó oligomerek

A foszfordiamidát morfolínó-oligonukleotidok (PMO-k) kémiailag módosított DNS-származékok, morfolínó nukleozidokkal és foszfor-diamidát vázzal. Ahogyan azt a 2.7.1.3-as fejezetben is tárgyaltam, a PMO-k hatékonyan gátolhatják a génexpressziót a transzláció blokkolásával vagy az mRNS gátlásával.[117] Hasonlóan más makromolekuláris gyógyszerekhez, a PMO-k önmagukban nem jutnak be emlőssejtekbe, ami továbbra is a legnagyobb akadálya a széles körű terápiás alkalmazásuknak.[118] A közelmúltban a guanidinben gazdag sejtpenetráló peptideket (SPP) kovalensen konjugáltak PMO-khoz, és a származtatott PPMO-k sokféle sejttípusba képesek behatolni.[118,119] Az SPP-k azonban érzékenyek a peptidázokra[120], toxicitást okozhatnak, és immunogenitás kockázatát jelenthetik. Pattanayak és munkatársai azt a lehetőséget keresték, hogy a transzportkapacitást magába a morfolínó-gerincbe építsék be a diamidofoszfát kötések kationos guanidínium kötésekkel való helyettesítésével. Bruice csoportjának korábbi tanulmányai azt mutatták, hogy az akirális guanidínium kötés nukleázrezisztens[121], és a dezoxinukleinsav guanidinek (DNG) nagy kötési affinitást mutatnak a DNS-hez.[102, 122] A morfolínóamidin egységet tartalmazó oligonukleotidok megnövelt duplex stabilitást mutatnak.[123] Ha azonban az összes diamidofoszfát kötést guanidíniumokra cserélik, sztérikus korlátozások és nem specifikus elektrosztatikus kölcsönhatások léphetnek fel, amelyek túlsúlyban vannak a Watson–Crick felismeréssel szemben.[124] Mindezek alapján feltételezték, hogy a módosítatlan PMO és egy rövid kationos GMO (23. ábra, **VI**) konjugátuma szolgáltatná a megoldást A koncepció bemutatására kifejlesztettek egy timin-tartalmú GMO-pentamert (**138**) (24. ábra).[125]



24. ábra Guanidínium-kötött timinil-morfolínó-pentamer szintézise és funkcionalizált BODIPY-vel történő klikk reakciója (TBTA: trisz(benziltriazolilmetil)amin)

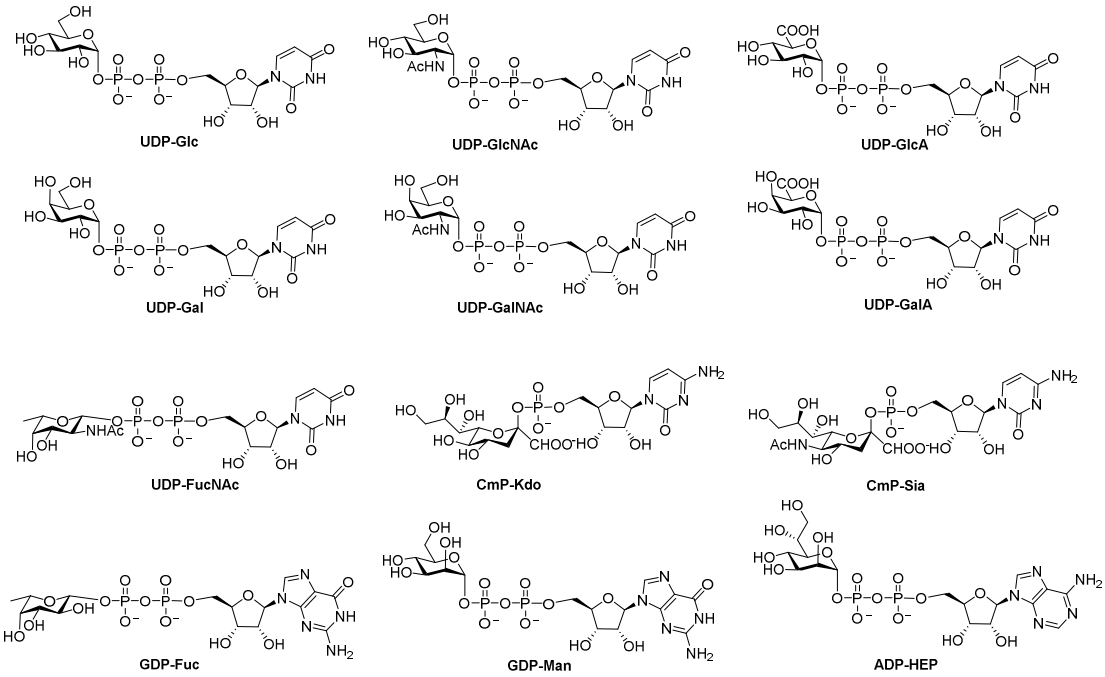
132-t oldatfázisban állították elő egy módosított Bruice-protokoll követésével, ahol a kulcslépés egy elektronosan aktivált karbodiimid *in situ* képzése volt a megfelelő benzoil-védett tiokarbamid monomerből (**133**) úgy, hogy a kén atomot $HgCl_2$/DIPEA segítségével távolítják el, majd ezen vegyületet a terminális morfolínó gyűrű-nitrogénjével kapcsolják össze.[125] A monomer egységeket természetes ribonukleozidokból állították elő az általuk kidolgozott

módszertan szerint, és az első egységet 7'-azido-származékként funkcionalizálták (**134**), hogy más biomolekulákat is kapcsolni tudjanak hozzá később egy klikk reakcióval. $HgCl_2$ protokollt alkalmazva a **134**-es dimert 71%-os kitermeléssel izolálták, a kapcsolási lépések hatékonysága azonban a méret növekedésével a megnövekedett sztérikus zsúfoltságnak tulajdoníthatóan csökkent, és 66%, 61%, illetve 41%-os kitermeléseket kaptak. A benzoil csoportokkal védett **135**-ös származék védőcsoportjainak eltávolítása végül a guanidínium kötésű **136**-os oligomert eredményezte. Ezt követően az 7'-azido végen keresztül a pentamert (**136**) egy acetilén csoporttal funkcionalizált BODIPY-hez (**137**) kötötték klikk reakció révén, mely folyamat a **138**-as vegyületet eredményezte. Majd vizsgálták a sejtpenetrációt, és arra a következtetésre jutottak, hogy a kationos GMO-k és klikk konjugátumuk a PMO-val hatékonyan bejuthatnak a sejtekbe, és antiszensz hatásokat fejthetnek ki. Feltételezhető, hogy a GMO úgy jut be a sejtekbe, hogy kezdeti komplexet képez a sejtfelszínnel, majd energiafüggő endocitózis következik be.[126] Ebben a vizsgálatban a timidin-GMO rész csak transzportágensként szolgál, és nem feltétlenül vesz részt a hibridizációban. Az elvégzett előzetes kísérletek azt mutatják, hogy a timintől eltérő bázisok is hasonló penetrációs tulajdonságokat biztosíthatnak.

2.8. Glikoziltranszferázok

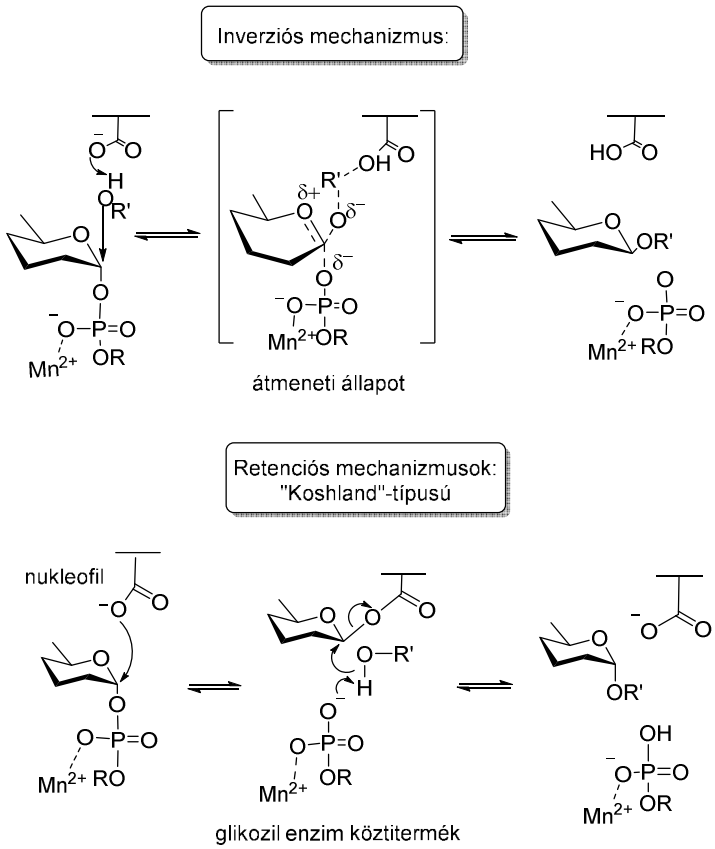
A glikoziltranszferázok (GT-k) központi szerepet játszanak a glikánok és glikokonjugátumok bioszintézisében azáltal, hogy katalizálják a mono- vagy oligoszacharidok átvitelét glikozil-donorról szénhidrát- vagy fehérjeakceptorra.[127] A biológiai glikozilezés és a glikozilezett származékok számos alapvető folyamatban vesznek részt, mint pl. gyulladásos és rákos, valamint bakteriális és vírusos megbetegedések során, ami a glikoziltranszferázokat potenciális gyógyszercélpontokká teszi, ezért inhibitoraik tervezése és szintézise fontos terület az orvosi kémiában.[128-130]

A Leloir glikoziltranszferázok alkotják a GT-k legnagyobb osztályát, melyek nukleotid-cukor egységeket használnak glikozil donorként. A cukoregység anomer szénatomja és a foszfátészter egység ezekben a donorokban többnyire α-*O*-glikozidos kötéssel kapcsolódik egymáshoz (25. ábra).



25. ábra Leloir glikoziltranszferázok donor szubsztrátumai: **UDP-Glc** – Glükozil-uridin-difoszfát; **UDP-GlcNAc** – Glükózaminil-uridin-difoszfát; **UDP-GlcA** – Glükuronil-uridin-difoszfát; **UDP-Gal** – Galaktozil-uridin-difoszfát; **UDP-GalNAc** – Galaktózaminil-uridin-difoszfát; **UDP-GalA** – Galakturonil-uridin-difoszfát; **UDP-FucNAc** – Fukózaminil-uridin-difoszfát; **CMP-Kdo** – Manno-oktulozonil-citidin-monofoszfát; **CMP-Sia** – Szialil-citidin-monofoszfát; **GDP-Fuc** – Fukozil-guanozin-difoszfát; **GDP-Man** – Mannozil-guanozin-difoszfát; **ADP-HEP** – Heptozil-adenozin-difoszfát.

A GT-ok retenciós vagy inverziós (kétszeres retenció) módon katalizálhatják a glikozilcsoportok nukleofil akceptorra történő átvitelét. Retenció esetén az anomer csoport térállása változatlan marad az új glikozidos kötésben a donor szubsztrátot tekintve, inverziónál viszont a glikozidos kötés konfigurációja megváltozik a cukor-nukleotidhoz képest[131] (26. ábra). A kétértékű fémkationok (általában Mn^{2+} vagy Mg^{2+}) jelen vannak számos glikoziltranszferáz aktív helyén. A GT-k aktív centrumában az Mn^{2+} ion aminosavakkal való nemkovalens kölcsönhatásokon keresztül van rögzítve. Egy kétértékű mangánkation hozzájárul a donor glikozidos kötésének felszakításához azáltal, hogy stabilizálja a képződő töltést a távozó nukleozid-difoszfáton. Így a Mn^{2+} kölcsönhatási partnerei a glikoziltranszferázokban (GT-kben) mindig a nukleotid cukor-foszfát részei, a váltakozó partnerek pedig aminosavak és vízmolekulák.[132] Megjegyzendő azonban, hogy nem minden GT igényel fémiont a működéséhez.[129]



26. ábra GT-k katalízisének mechanizmusa (R: 5'-nukleozil, R'OH: akceptor-szubsztrát)

A glikoziltranszferáz inhibitorok csoportosításakor három osztályt különböztetünk meg: donor-, akceptor-, és biszubsztrát analógokat. A donor-szubsztrát analógok az enzimhez való kötődés során kulcsfontosságú nukleozid-difoszfát/monofoszfát molekularészeket vagy ezek mimetikumait tartalmazzák. Szerkezetéből adódóan a nukleotid-cukor mimetikum az enzim aktív centrumához kötődve késlelteti, de meg is akadályozhatja gilkoziltranszferáz működését. Az akceptor-szubsztrát analógok az enzim aktív részéhez kötődnek kompetícióban a természetes akceptorral annak érdekében, hogy megakadályozzák az akceptorra történő glikozil transzfert. A biszubsztrát analógok pedig mindkét típusú inhibitorrészt (donor és akceptor szubsztrát molekularészeket) tartalmazzák. Ezen inhibitorok a legaktívabbak és legnagyobb szelektivitásúak.[128]

A donor-szubsztrátok analógjai a GT-inhibitorok egy fontos osztályát képviselik, és különösen fontosak azok a származékok, amelyekben a cukor egy semleges linkeren keresztül kapcsolódik a nukleozidhoz, mivel az anionos foszfodiészter származékok alacsony membránpermeabilitással rendelkeznek, továbbá biológiai hozzáférhetőségük is korlátozott.[133]

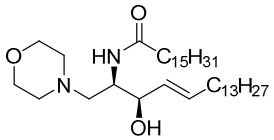
Az eddig közölt lehetséges GT-gátlók közé tartoznak a nukleotid-cukor mimetikumok, amelyekben pl. egy alkillánc, egy piridin- vagy triazolgyűrű, egy aminosav, egy amidkötés vagy egy karbamátcsoport helyettesíti, mint töltetlen linker, a pirofoszfát kötést.[134-140]

A glikoziltranszferázok témája rendkívül szerteágazó, ezért én ebben a dolgozatban csak a ceramid β-glükoziltranszferáz enzimről és annak néhány inhibitoráról számolok be.

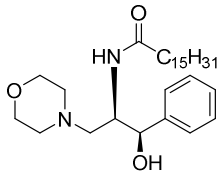
2.8.1. Ceramid β-glükoziltranszferáz és inhibitoraik

A ceramid β-glükoziltranszferáz katalizálja az UDP-glükózról ceramidra történő glükozil átvitelt, melynek eredményeképpen glükozilceramid képződik, mely kulcsfontosságú prekurzora számos komplex glikoszfingolipidnek. Közülük néhány aktív szerepet tölt be a sejtnövekedés és a metabolizmus folyamatában, ezért a ceramid β-glükoziltranszferáz inhibitorok le tudják lassítani vagy képesek teljesen megállítani a sejtnövekedést, ezért a rák kemoterápiájában nagyon hasznosak lehetnek.[141,142] Továbbá ezen inhibitorok Gaucher vagy Tay-Sachs lizoszomális tárolási betegségek kezelésében is a segítségünkre lehetnek.[143,144]

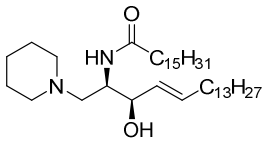
A D-*treo*-1-dezoxi-1-morfolinceramid (**139**) egy olyan akceptor szubsztrát analóg inhibitor, mely sokkal jobban illeszkedik a ceramid részhez, így felülmúlja az inhibíciós képességeit a már régebb óta ismert D-*treo*-1-fenil-2-dekanoilamino-3-morfolin-1-propanolnak (PDMP, **140**) (27. ábra).[145] A PDMP a glikoszfingolipid bioszintézis gátlásán keresztül fejti ki daganatellenes hatását.[146] A **141**-es és **142**-es piperidino-ceramidokat és egyéb származékokat is szintetizálták.[147] Egyes esetekben azt találták, hogy valamivel erősebb inhibitorok, mint a megfelelő morfolin-származékok. Az inhibíciós aktivitás további növekedését p-metoxi-szubsztituált PDMP-származékkal sikerült elérni. A β-valienamin eredetű **143**-as származékot is előállították, mely annak ellenére, hogy jobban hasonlít az átmeneti állapotra, és más β-valienamin származékok hatékonyan gátolják a glükocerebrozidázt, ezen származéknak (**143**) nincs gátló hatása a β-glükoziltranszferázra nézve. Egy olyan biszubsztrát típusú inhibitor (**144**) szintéziséről számoltak be, amely mind a donor, mind az akceptor motívumát tartalmazza.[148] Nem tartalmazza azonban az átszállítandó cukor részt, és nem is átmeneti állapot utánzó, ezért a glükoziltranszferáz enyhe, 21%-os gátlása volt megfigyelhető a **144**-es vegyület esetében.



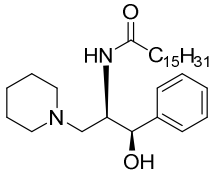
139: 73%-os inhibíció 5 μM esetében



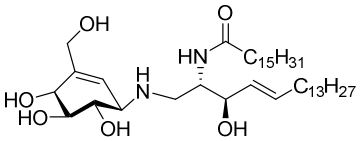
140:20%-os inhibíció 5 μM esetében
IC_{50}= 20 μM



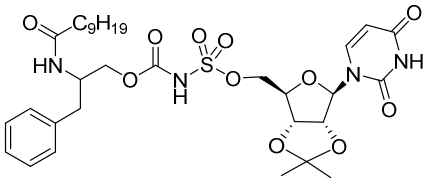
141: IC_{50}= 32 μM



142: IC_{50}= 4μM



143: nincs gátlás



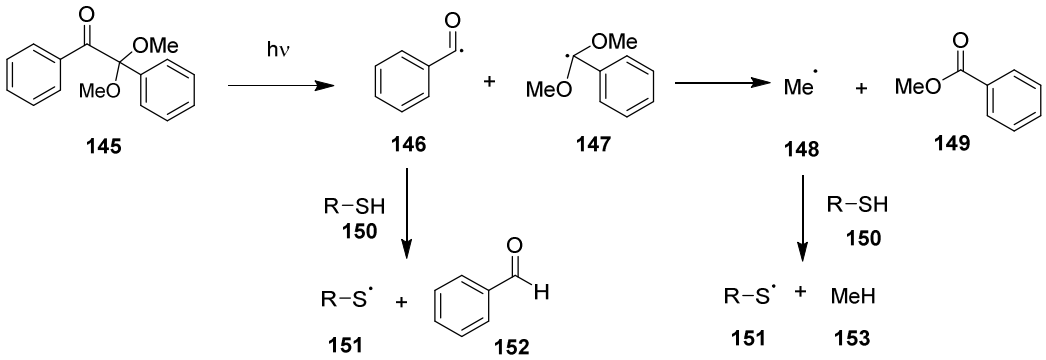
144: 21 %-os inhibíció 0.2 mM esetében

27. ábra Ceramid β-glükoziltranszferáz inhibitorok és gátló hatásuk

2.9 Tioladdíció

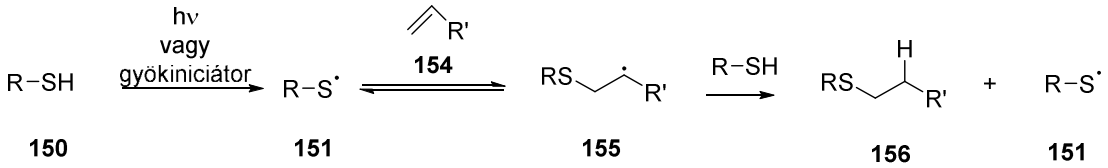
Az ionos, illetve a gyökös mechanizmusú tioladdíciós reakciókat a szénhidrátkémia több területén is alkalmazzák *S*-glikokonjugátumok előállítására. Tanszékünkön, illetve egyetemünk Szerves Kémia Tanszékén is készültek már közlemények,[149-152] szakdolgozatok és diplomamunkák,[153,154] valamint doktori értekezések[155-157] ebben a témában.

A gyökös tioladdícióknak több típusa ismert, melyek közül leggyakrabban a fotoiniciált és a termikusan aktivált változatot alkalmazzák. A gyökös láncreakció beindításához szükséges tiil gyök generálásához gyökiniciátorként például azo-bisz(izobutironitril)-t (AIBN) vagy 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenont (DPAP-t) használnak. Fotoaktiválás során a gyökiniciátor látható vagy UV fény hatására gyökökre hasad, majd reakcióba lép a tiollal, és abból tiil gyököt generál.[158,159] Mi a tanszékünkön gyökiniciátorként többnyire DPAP-t használunk. A DPAP egy úgynevezett hasadó iniciátor, melyet katalitikus mennyiségben alkalmazunk, de a reakció során elreagál, ezért gyakran újabb adagokat kell hozzáadni a reakcióelegyhez a láncreakció fenntartásához. A UV fény hatására homolitikusan hasad, így két tiolszármazékkal lép reakcióba, vagyis egy DPAP molekula két tiil gyök generálására képes (28. ábra).[149,159]



28. ábra DPAP fotoiniciátor működése

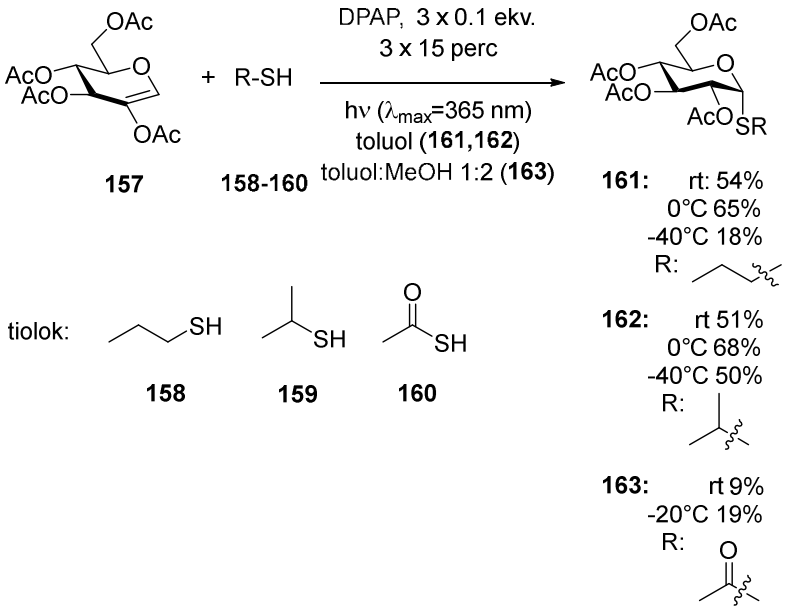
A fotoiniciált gyökös mechanizmusú tioladdíciók első lépésében az UV fény hatására hasadó iniciátor a tiolból egy H-atomot absztrahál, így egy tiil gyök képződik, ami ezt követően reverzibilis úton reagál egy elektronban gazdag kettős kötéssel. A nagyobb mértékben szubsztituált, stabilabb széngyök képződik, ami egy másik tiollal reagál, de már irreverzibilis módon. Termékként képződik a kívánt szulfid-vegyület és egy újabb kéngyök, mely láncvivőként tovább reagál egy másik kettős kötéssel (29. ábra).



29. ábra A gyökös tioladdíció általános mechanizmusa

Tanszékünkön vizsgáltuk a hexopiranozil D-glikálokra történő tioladdíciós reakciók regio és sztereoszelektivitását, valamint hőmérsékletfüggését (30. ábra).[149] Azt tapasztaltuk, hogy a 2-szubsztituált hexoglikálokra történő tioladdíció minden esetben teljes 1,2-cisz-α-sztereoszelektivitással mengy végbe. A 2-acetoxi-D-glükál (**157**) szobahőmérsékleten könnyen reagált tioltartalmú peptidekkel és cukrokkal, viszont az egyszerű tiolokkal, mint például *terc*-butil- vagy benzil-merkaptánokkal csak mérsékelt átalakulást figyeltünk meg, ezért az **157** és **158-160** tiolok közötti reakciók hőmérsékletfüggését vizsgáltuk 3 x 15 perces besugárzással λ_{max} 365 nm-en, 3 x 0,1 ekv. DPAP és 3 x 5 ekv. tiolfelesleget alkalmazva. Először szobahőmérsékleten kivitelezve a reakciót az **157**-es glikál közepes konverzióval reagált a **158**-as (54%) és **159**-es (51%) tiolokkal. A reakciókat 0 °C-on, 5 ekvivalens tiol felesleggel végrehajtva mindkét esetben tovább növekedett a hozam, így a **161** és **162** vegyületeket 65%-os, illetve 68%-os kitermeléssel izoláltuk. A reakcióelegy további hűtése azonban károsnak

bizonyult az addíciós reakciók hatékonyságára nézve. Érdekes módon a **160**-as tioecetsav lényegesen alacsonyabb reakciókészséget mutatott, mint az alkil-tiolok, és az α-1-tioacetát **163**-as termék izolált hozama egyik hőmérsékleten sem érte el a 20%-ot annak ellenére, hogy nagyon nagy tiolfelesleget használtunk.



30. ábra 2-Acetoxi-D-glükál tioladdíciós reakcióinak hőmérsékletfüggése

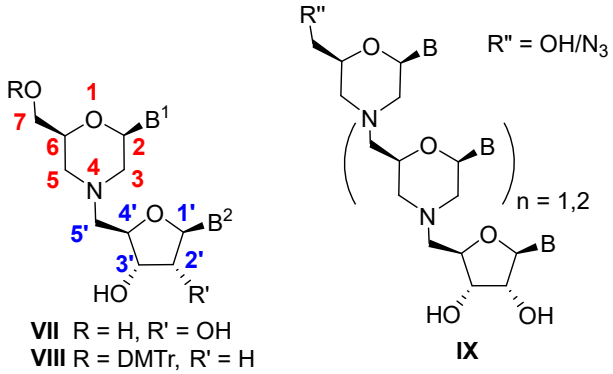
3. Célkitűzés

Doktori képzésem ideje alatt 3 nagyobb témával foglalkoztam, melyek közös elemei, hogy valamennyi előállított vegyület nukleozidokból van származtatva, valamint mindben jelen van a morfolingyűrű.

3.1 Morfolínó-nukleozid kimérák előállítása és vizsgálata

Ahogyan már az irodalmi bevezetőben is említettem, a nukleinsavaknak polianionos foszfodiészter gerincük miatt magas a nukleázokkal szembeni érzékenysége, valamint alacsony a sejtpenetrációs készségük, ezért a természetes oligonukleotidok biológiai alkalmazhatósága korlátozott. A foszfodiészter kötés helyettesítése lehetőséget teremt mesterséges oligonukleotidok előállítására és azok jobb tulajdonságainak kihasználására. A töltésmódosult oligonukleotidok, különösen a PMO és GMO származékok terápiás potenciálja által inspirálódva mi morfolínó-nukleozid oligomerek szintézisét képzeltük el, amelyben a

ribofuranozil egység 5'-szénatomja közvetlenül kapcsolódik a morfolínó egység nitrogénatomjához (31. ábra).



31. ábra A tervezett di-és oligonukleotidok általános szerkezete

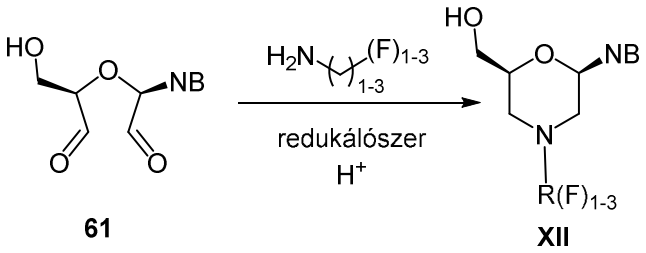
Míg a hagyományos PMO-kban a morfolin-nitrogén egy amidcsoport része, így nem bázikus jellegű, addig az új szerkezetekben a morfolin-nitrogén tercier alkil-amin szerkezetű, így erősen bázikus. Feltételeztük, hogy ez a bázikus karakter elősegítheti a vegyületek bejutását a sejtekbe.

A morfolínó oligonukleotidok előállítása 5'-amino nukleozidok és nukleozid-dialdehidek összekapcsolásával valósítható meg reduktív aminálási körülmények között. Továbbá olyan di– és oligomer származékok szintézisét is terveztük, melyek 7'-végen azido csoportot tartalmaznak, így propargil csoporttal funkcionalizált BODIPY-vel konjugálhatók, réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakcióban. A BODIPY jelölés lehetővé teszi a konjugátumok sejtpenetrációjának fluoreszcens mikroszkópiával történő tanulmányozását.

3.2 Fluoros morfolínók szintézise

A fluoratom gyógyszermolekulákba történő beépítése gyakran előnyösen megváltoztatja azok kémiai tulajdonságait, és biológiai aktivitását:[160] növeli a hatóanyag kölcsönhatását farmakológiai célpontjával, és kedvező hatással lehet a gyógyszereloszlásra, a kiürülésére és a gyógyszermetabolizmus mértékére.[161]

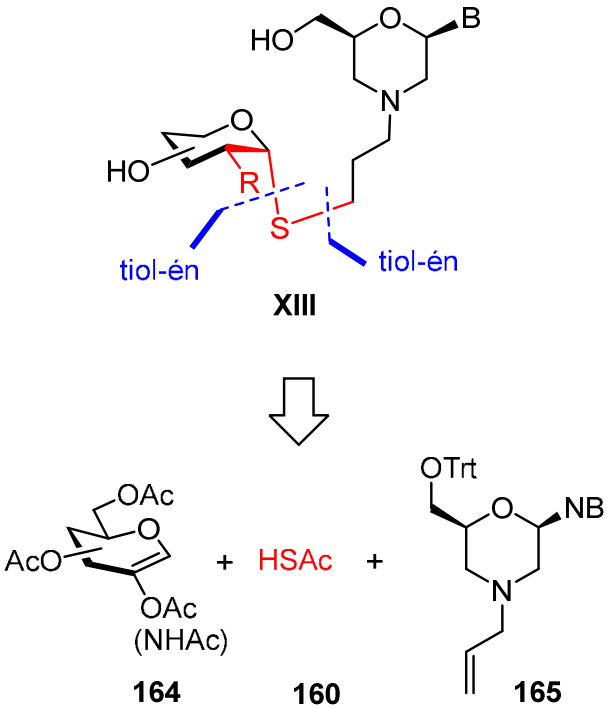
Mindezek ismeretében célul tűztük ki fluortartalmú nukleozid analógok szintézisét nukleozidokból származtatott dialdehidek és kereskedelmi forgalomban kapható, különböző mértékekben fluorozott aminok reduktív aminálási ciklizációs reakcióival (32. ábra).



32. ábra Fluoros morfolinók előállításának általános sémája

3.3 Potenciális glikoziltranszferáz-inhibitorok szintézise tio-click reakciókkal

A Leloir glikoziltranszferázok (GT) potenciális gátlószereiként olyan cukor-nukleotid analógok előállítását tűztük ki célul, amelyekben az anionos pirofoszfát kötőelemet egy elektroneutrális tioéter linkerrel helyettesítjük. Az ilyen, töltés nélküli származékok könnyeben átjuthatnak a sejtmembránon, mint a természetes donor szubsztrátumok. A tervünk az volt, hogy olyan donor szubsztrát analóg GT-inhibitorokat állítsunk elő, melyekben a nukleozid elemet egy morfolingyűrű helyettesíti, amire az irodalomban eddig még nem volt példa (33. ábra).



33. ábra Potenciális glikoziltranszferáz-inhibitorok retroszintetikus ábrája

Az általunk tervezett vegyületekben a morfolingyűrűt és a semleges kötőelemet uridinből, citidinből és guanozinból származtatott szekodialdehidek és allil-amin közötti reakcióval szándékoztuk előállítani reduktív aminálási körülményeket alkalmazva. Az *N*-allil morfolínó kettős kötésére pedig fotoiniciált tiol-én kapcsolással kívántuk az α-glikozil-tiolokat addícionálni, melyeket a megfelelő glikálokból tioecetsav addícióval, majd annak szelektív *S*-dezacetilezésével állítunk elő. Terveink között szerepelt az uracil-*N*-allil morfolínóra az α-1-tioglükóz-, α-1-tiogalaktóz, α-1-tioGlcNAc-peracetátok addíciója, továbbá citozin-*N*-allil morfolínóra sziálsav tiolt, guanin-*N*-allil morfolínóra pedig az α-1-tiomannóz peracetátot addícionálni. Az így előállított tioglikozid származékok stabil analógjai lehetnek a természetes donor szubsztrátumoknak, amelyekben általában α-*O*-glikozidos kötéssel kapcsolódik a szénhidrát egység a foszfodiészter kötőelemhez.

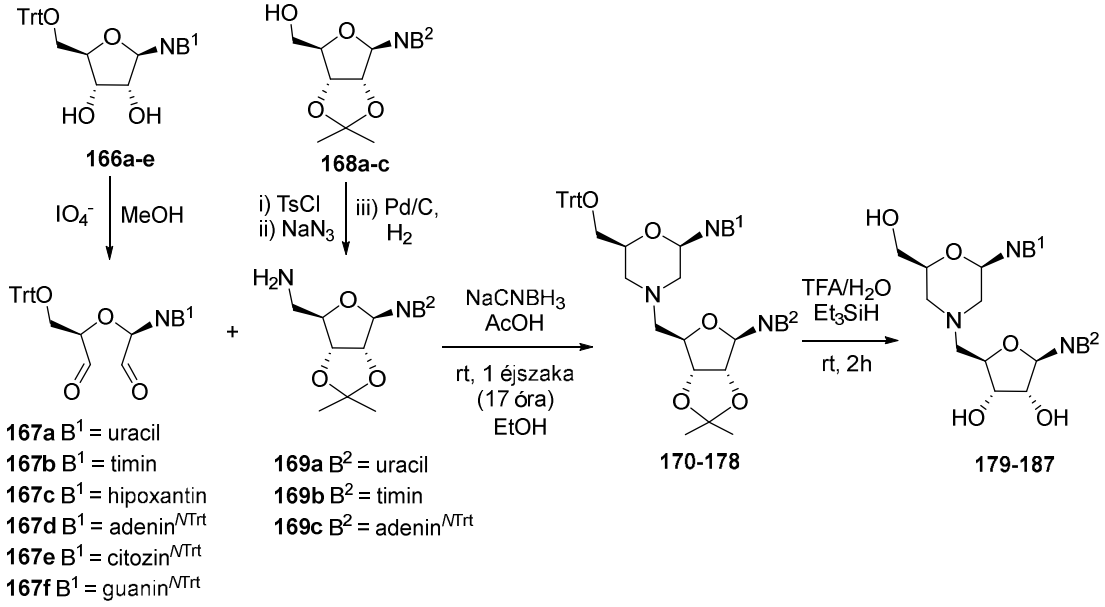
4. Saját vizsgálatok

4.1 Morfolínó-nukleozid kimérák: új, kompakt kationos oligonukleotid analógok

A **179-187** dinukleotid analógok szintetikus útvonalát az 34. ábra szemlélteti. A Bege Miklós által előállított tritil (Trt)-védett uridin-, inozin-, adenozin-, citidin- és guanozin-származékok (**166a-e**) oxidatív hasítását perjodát típusú anioncserélő gyanta segítségével végeztük, így izolálva a megfelelő szekodialdehideket (**167a-e**). Bár az oxidáció és a következő, reduktív aminálási lépés is végrehajtható 5'-védőcsoport nélkül, a tritil csoport jelenléte szükséges a hatékony szintézishez. Egyrészt megkönnyíti a nukleozidokkal való munkát, jobbá teszi a vegyület oldhatóságát, valamint korábbi tapasztalat a tanszékünkön, hogy védett dialdehidekkel való aminociklizációs reakciók során a konverzió, így pedig a hozam is jobb, mint ha szabad formával dolgoznánk.[162]

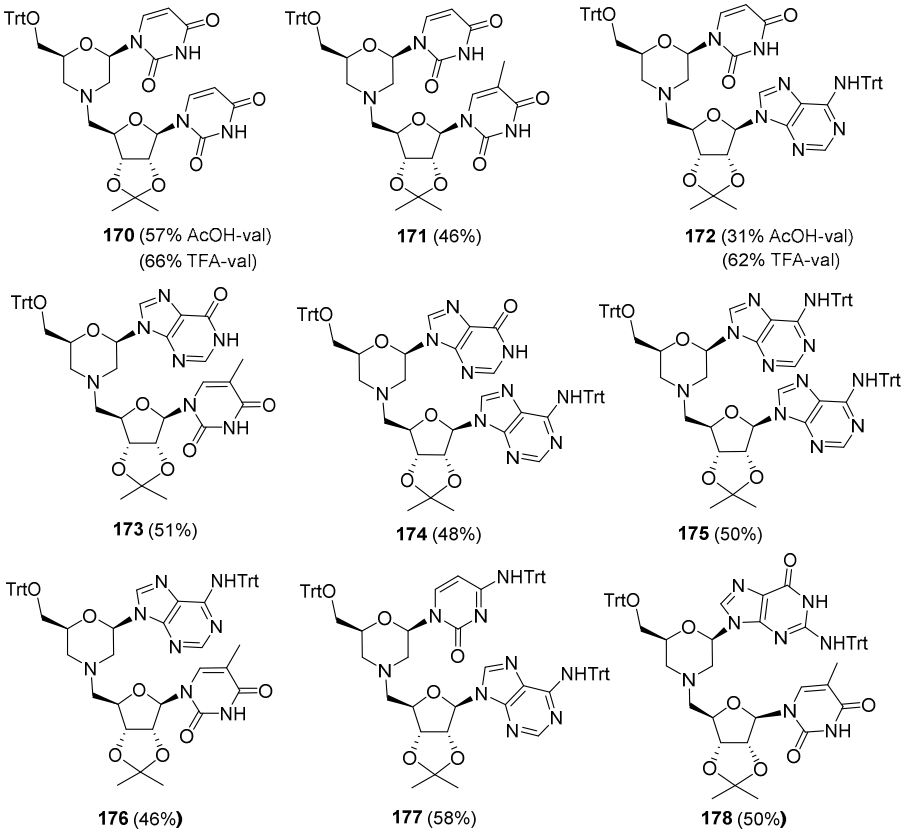
Ezzel párhuzamosan 2',3'-izopropilidén-uridinből, ribotimidinből és adenozinból (**168a-c**) állítottuk elő a nukleozid-5'-aminokat (**169a-c**) irodalmi eljárás alapján három lépésben, beleértve a tozilezést[163], tozil-azid cserét[164]. és az azid-amin redukciót katalitikus hidrogénezéssel[165]. A szintetikus protokoll kulcslépése a **167a-e** dialdehidek gyűrűzáró kettős reduktív aminálása **169a-c** aminokkal, nátrium-cianobórhidrid ($NaCNBH_3$) redukálószerrel, ecetsav jelenlétében, [62,166,167] ami a **170-178** védett dinukleotid analógokat eredményezte. A reakciók előrehaladását kezdetben 10-, 20-, 30 perc elteltével, majd pedig óránként ellenőriztük

vékonyréteg-kromatográfiával, de nem tapasztaltunk teljes konverziót, ezért az elegyeket egy éjszakán át kevertettük, mely esetünkben 16-17 órát jelentett. Végül pedig a szabad származékokat az izopropilidén és tritil védőcsoportok egyidejű eltávolításával nyertük 90%-os trifluor-ecetsav (TFA) és trietil-szilán (Et_3SiH) alkalmazása mellett.



34. ábra A morfolínó-nukleozid dimerek szintézise

A reduktív aminociklizálási reakciók mind purin-, mind pirimidin-nukleozid-származékból előállított dialdehidekkel és 5'-amino-reagensekkel könnyen végbementek (35. ábra). A dimerek előállítása során a 34. ábrán bemutatott protokollt alkalmaztuk, így összesen kilenc dinukleotid analógot (**170-178**) kaptunk.

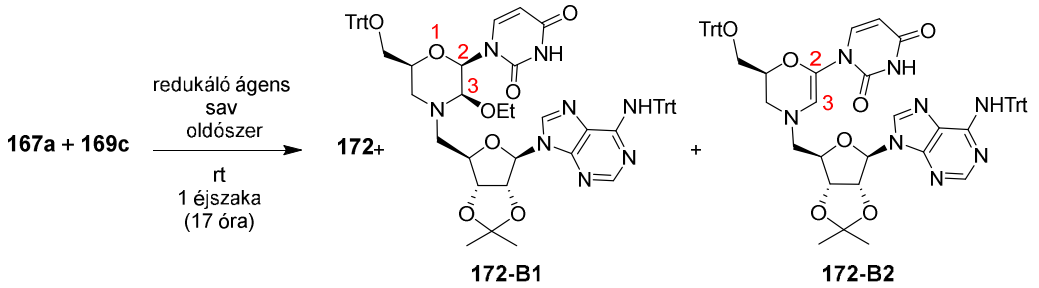


35. ábra Védett dimerek szerkezete

A **170-178** dinukleotid származékok előállításánál a $NaCNBH_3$-ecetsav reagensekkel végzett reduktív aminálási lépésben elért hozamok (31-58%) jónak mondhatók, mivel a kettős reduktív aminálásos ciklizálási reakciók az irodalom szerint is hasonló hatékonysággal mennek végbe.[58,62,63] Ennek ellenére optimalizálási kísérleteket végeztünk az uridin-dialdehid (**167a**) és 5'-amino-adenozin (**169c**) reakciója esetében annak érdekében, hogy javítsuk a szintézis hatékonyságát (**1. táblázat**). Optimalizálás során vizsgáltuk az alkalmazott amin mennyiségének, az alkalmazott reukálószer és sav mennyiségének és minőségének, valamint az alkalmazott oldószer minőségének hatását a reakció kimenetére. A reagenseket és a $NaCNBH_3$ redukálószert ekvimoláris mennyiségben alkalmazva a kívánt **172**-es morfolinó-származék hozama szerény volt (**1-3. reakció**). Először a 96%-os ecetsavat jégecetre cseréltük, ekkor körülbelül 10%-ot javultak a hozamok (**1-3 reakció**). Mindeközben az oldószerfüggést is visgáltuk, de tapasztalataink szerint nem befolyásolta a reakció kimenetelét, mikor az EtOH-t MeCN-re cseréltük (**3. reakció**). Ezt követően az alkalmazott amin és redukálószer mennyiségét vizsgáltuk, és azt tapasztaltuk, hogy nagyobb mennyiséget használva belőlük

jótékony hatással vannak a kitermelésre (**4-7. reakció**), azonban túl sok readukálószer alkalmazása már negatívan hatott a reakció kimenetelére (**8. reakció**). Különböző redukáló ágenseket kirpóbálva (**9-11 reakció**) arra a következtetésre jutottunk, hogy mindegyik használata szignifikánsan ront a hozamon, ezért maradtunk a $NaCNBH_3$-nél. A legjobb hozamot akkor kaptuk, ha ecetsav helyett trifluor-ecetsavat (TFA) használtunk egy nemrégiben publikált módszerhez hasonlóan.[44]

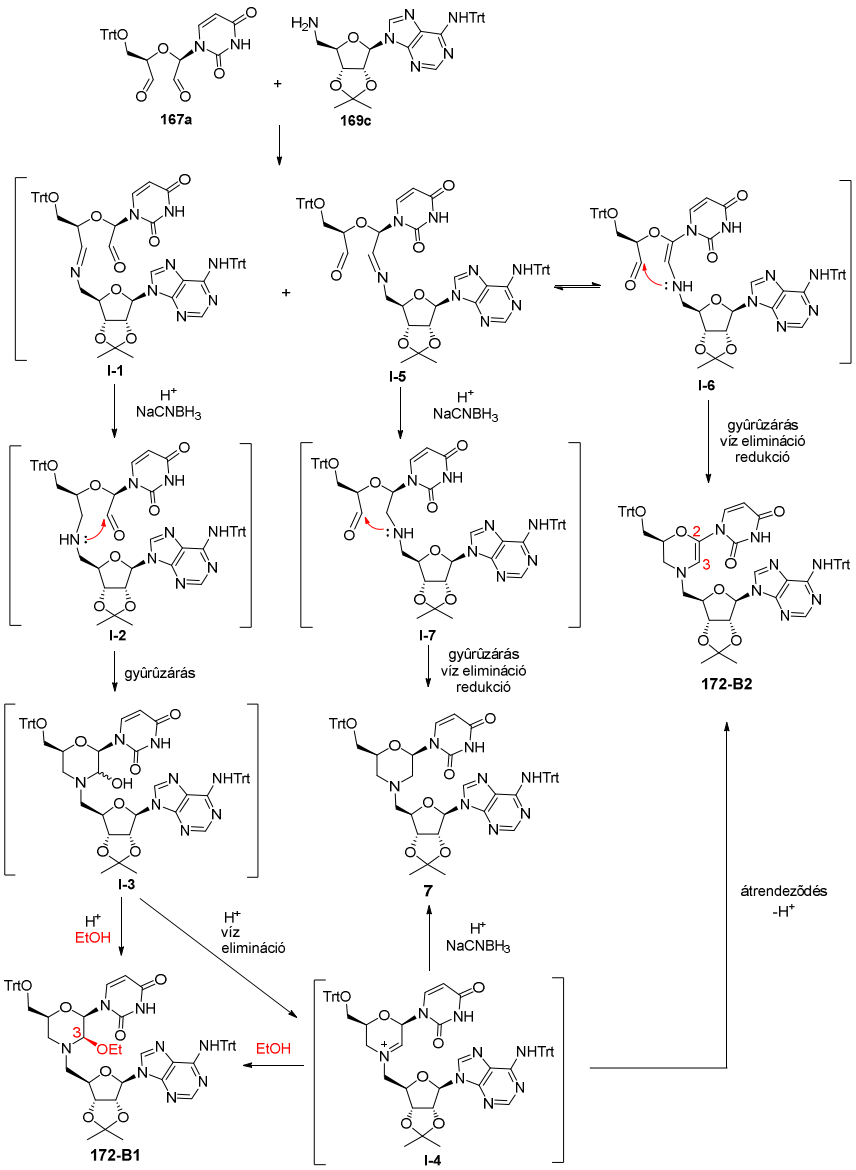
1. táblázat Reakció optimalizálás a **172**-es termék esetében



reakció	Amin ekv.	Redukálószer (ekv.)	Sav (1 ekv.)	Oldószer	Hozam 172-re (%)	Melléktermék
1	1	$NaCNBH_3$ (1)	AcOH	EtOH	31	**172-B1, 172-B2**
2	1	$NaCNBH_3$ (1)	jégecet	EtOH	40	**172-B1, 172-B2**
3	1	$NaCNBH_3$ (1)	jégecet	CH_3CN	40	**172-B2**
4	1	$NaCNBH_3$ (1.2)	jégecet	EtOH	42	**172-B1, 172-B2**
5	1	$NaCNBH_3$ (1.5)	jégecet	EtOH	48	
6	1.2	$NaCNBH_3$ (1.5)	jégecet	EtOH	50	
7	1.2	$NaCNBH_3$ (2.5)	jégecet	EtOH	55	
8	1.2	$NaCNBH_3$ (3)	jégecet	EtOH	45	
9	1	$NaBH(OAc)_3$ (4)	jégecet	DCE	7	
10	1	$NaBH_4$ (3)	jégecet	DCE	5	
11	1	H_2/Pd-C	jégecet	MeOH	-	
12	1.5	$NaCNBH_3$ (2.4)	TFA	EtOH	62	-

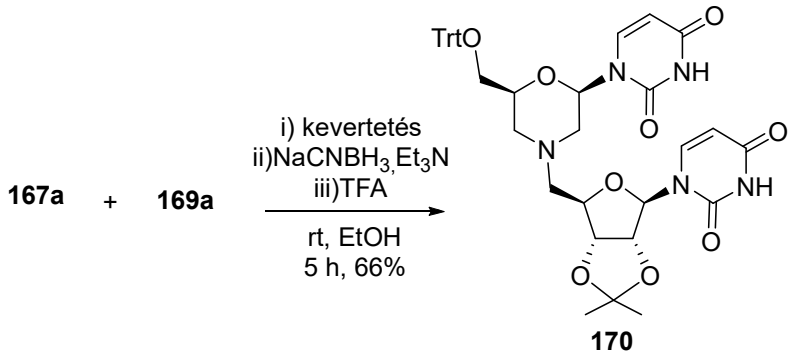
Ezekben a reakciókban a reaktánsok teljes átalakulását figyeltük meg, ugyanakkor jelentős mennyiségű melléktermék is keletkezett (**1-4. reakció**), amelyekből a **172-B1** és **172-B2** vegyületeket sikerült tisztán izolálnunk. A **172-B1** C3 konfigurációját a H2–H3 kis vicinális csatolási állandó értéke ($^3J_{H2,H3}$ = 1,6 Hz) alapján határoztuk meg, amely a két hidrogén cisz orientációját bizonyítja. A **172-B1** képződése az oldószer EtOH nukleofil támadásával magyarázható vagy az I-3 hemiaminál intermedierre vagy az I-4 iminium intermedierre (36. ábra). Ahogyan már az irodalmi áttekintésben is részleteztem, Kiss Loránd kutatócsoportja

hasonló mellékreakciókról számolt be, mely melléktermékeket a piperidin γ-aminosav-származékok reduktív aminálás általi szintézise során izoláltak.[63] A **172-B2** telítetlen melléktermék képződésére több hipotézisünk is van. Egyrészről irodalmi analógia alapján[63] feltetelezhetjük a képződését az **I-5** imin intermedierből az enamin **I-6**-on keresztül. Másrészről valószínűbb, hogy az **I-4** imínium ionból képződik átrendeződéssel és deprotonálódással, így egy intermedierből levezethető mindkét melléktermék (**172-B1** és **172-B2**) képződése. Mivel a mellékreakciók oka az imin/iminium intermedierek parciális redukciója, a redukálószer feleslegének növelésével próbáltuk javítani a hozamot.



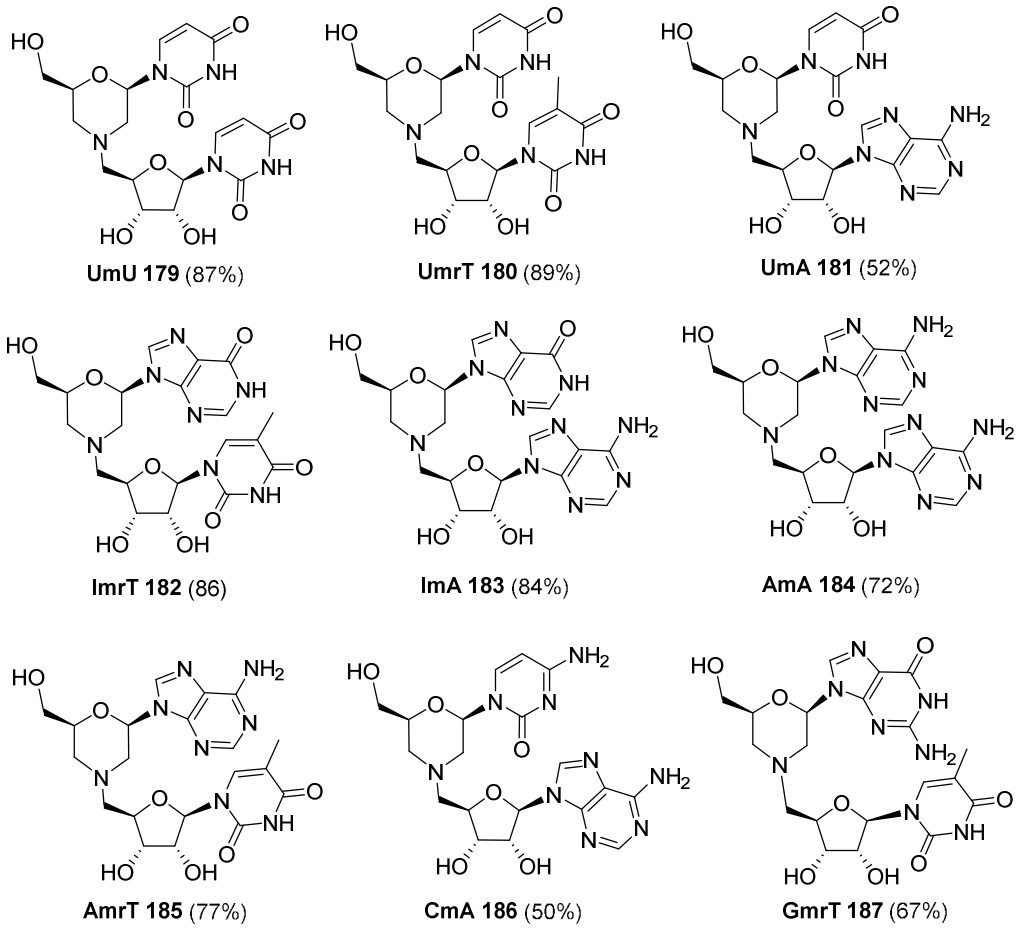
36. ábra 172, **172-B1** és **172-B2** termékek képződésének feltételezett mechanizmusa

A trifluor-ecetsavas módszert a **170**-es védett UmU homodimer esetében is kipróbáltuk, mellyel a hozam kb. 10%-ot javult (57%-ról 66%-ra) (37. ábra). A protokoll során a **167a** dialdehidet és a **169a** 5'-amino-uridint 1 órán keresztül kevertettük etanolban oldva, majd hozzáadtunk trietil-amint és nátrium-cianobórhidridet, további egy órás kevertetés után pedig hozzácsepegtettük a trifluor-ecetsavat. A reakcióelegy szobahőmérsékleten így további 3 órán keresztül keveredett, majd extrakció és oszlopkromatográfiás tisztítás után 66%-os hozammal izoláltuk a **170**-es vegyületet.



37. ábra UmU szintézise trifluor-ecetsav alkalmazása mellett

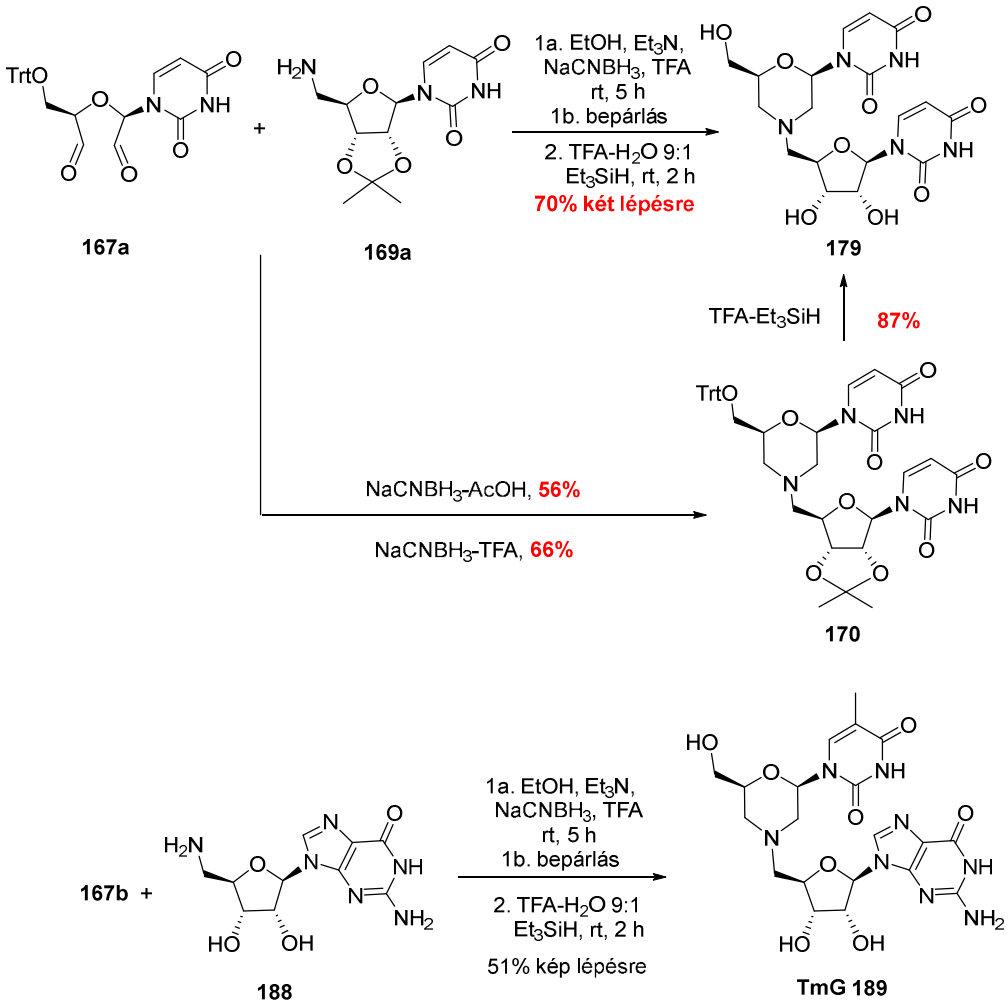
Az izopropilidén- és a tritil-védőcsoportok eltávolítását egy lépésben végeztük trifluor-ecetsav (TFA) és trietil-szilán felhasználásával. A szilán reagenst a savas hasítás során keletkező tritil-kation trifenil-metánná történő redukálására használtuk, amely biztosítja a teljes detritilezést.[168] A megcélzott ribonukleozil-morfolin dinukleotidokat (**179-187**) jó-kiváló hozammal izoláltuk (38. ábra).



38. ábra Szabad dimerek szerkezete

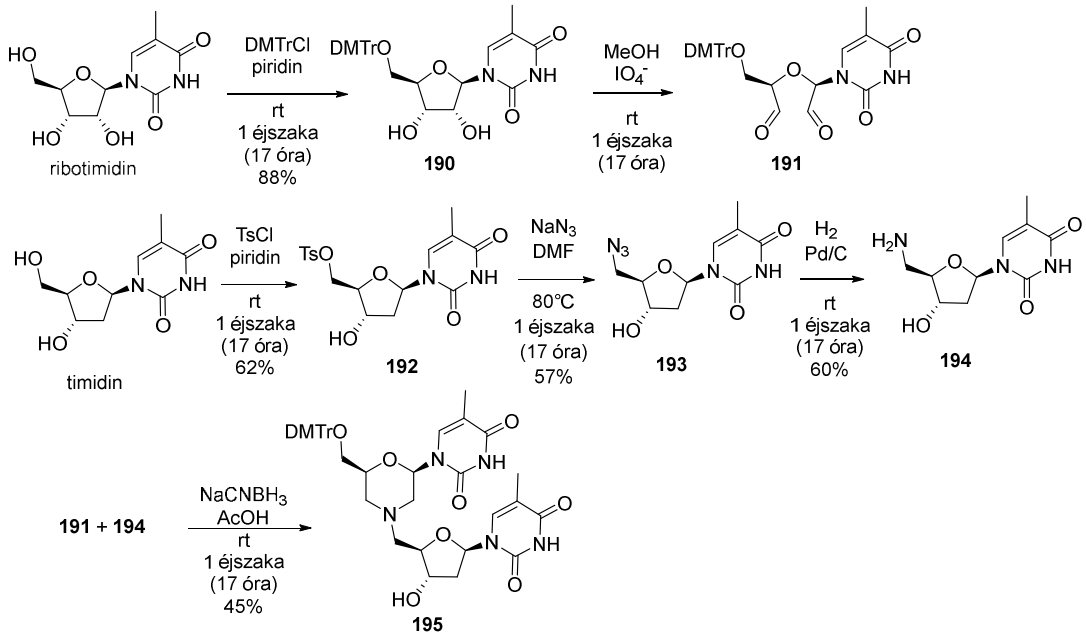
Ezt követően a **167a** és **169a** reakciójában azt vizsgáltuk, hogy egy ún. egyfazék reakcióban a szabad származék előállítható-e a védett termék izolálása nélkül (39. ábra). Az egyfazék reakció során egy kétlépéses protokollt alkalmaztunk: a reduktív aminálási lépés végbemenetele után a reakcióelegyet bepároltuk, és tisztítás nélkül végeztük el a védőcsoportok eltávolítását. Így a várt **179**-es dimert 70%-os hozammal izoláltuk, míg a korábbi hagyományos útvonalon a **179** hozama két lépésre 57% volt. Összefoglalva: a kezdeti ecetsavas reduktív aminálási ciklizációs reakció során a **170** védett származék 57%-os hozamát a trifluor-ecetsavas protokollal 66%-ra, egyfazék eljárással pedig a **179** összhozamát 57%-ról 70%-ra javítottuk.

Az egyfazék eljárással egy új, timin-morfolínó-guanozin dimert is előállítottunk a **168b** dialdehid és a **188** 5'-amino-guanozin származékból, 51%-os összhozammal. Az előállítás során az alkalmazott szabad 5'-amino-guanozint (**188**) irodalmi módszer alapján állítottuk elő.[169]



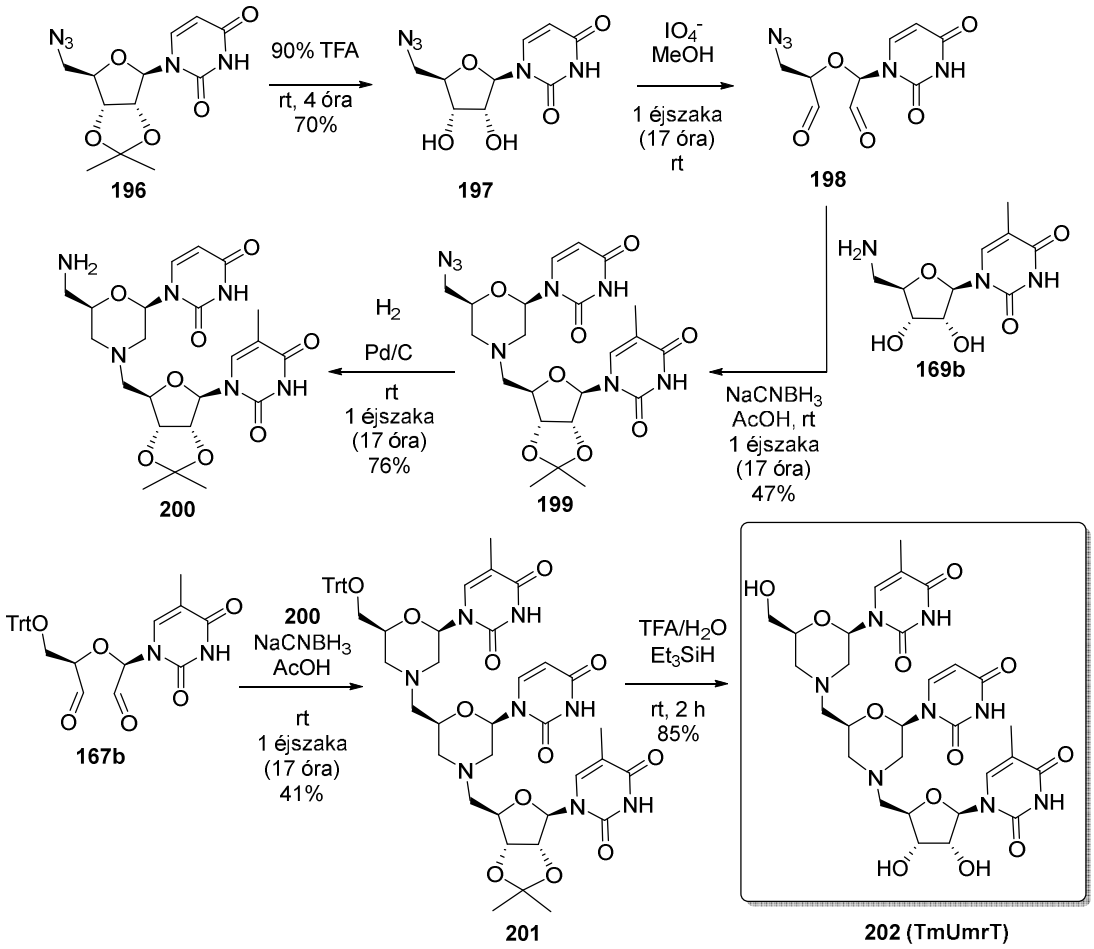
39. ábra Egyfazék reakciók, és a **179** hozama a hagyományos és egyfazék módszerrel

Ezután egy olyan nukleozil-morfolínó-dinukleotid-származék előállítását tűztük ki célul, amely alkalmas lehet DNS-oligonukleotidokba való beépítésre. E cél elérése érdekében a tritil védőcsoportot dimetoxitritilre (DMTr), a ribonukleozidot pedig 2'-dezoxinukleozidra cseréltük (40. ábra). A DMTr-védett **190**-es nukleozidot **191**-es dialdehiddé oxidáltuk, majd reduktív aminálási-ciklizálásnak vetettük alá a timidinből nyert **194**-es 5'-amino-származékkal. A **195** dinukleotid termék dimetoxi-tritil védelme lehetővé teszi a jövőbeni alkalmazását szilárd fázisú automatizált oligonukleotid szintézisben.



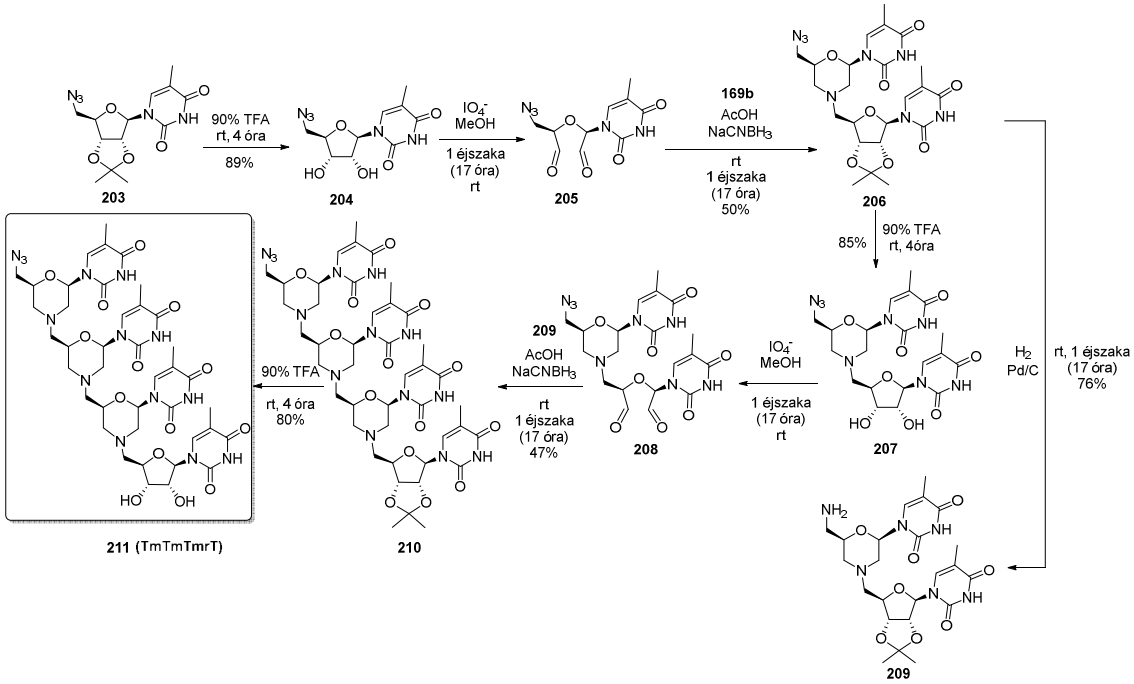
40. ábra 2'-Dezoxi dimer szintézise szilárd fázisú oligonukleotid szintézishez

Végül kiterjesztettük módszerünket nagyobb tagszámú oligomerek szintézisére. Először a **199**-es dinukleotid-származékot állítottuk elő a **198**-as 5'-azido-dialdehid **169b**-vel végzett kettős reduktív aminálásával (41. ábra). A **199** vegyület azido funkcióját katalitikus hidrogénezéssel aminná alakítottuk, így a **200** dimer amino építőelemet kaptuk. A **167b** dialdehid reduktív aminálási ciklizációs reakciója a **200** kiméra dinukleotiddal jó hozammal eredményezte a **201** trinukleotidot. A **201** védőcsoportjainak egylépéses eltávolításával pedig megkaptuk a szabad **202** (TmUmrT) származékot.



41. ábra Morfolínó-nukleozid trimer szintézise

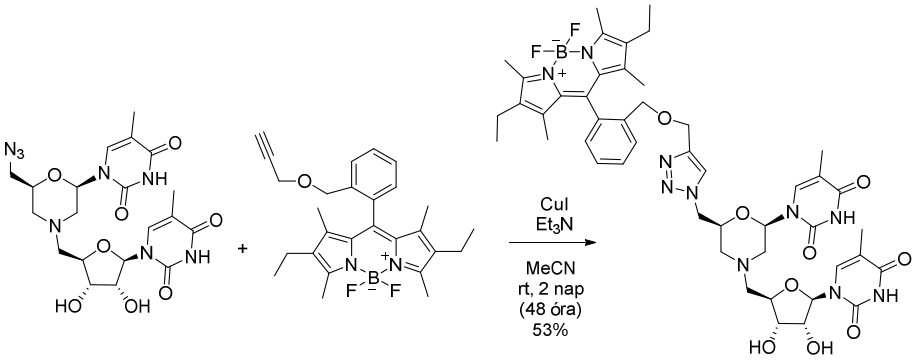
A nagyobb tagszámú oligomerek előállítására szolgáló eljárás hatékonyságának további tanulmányozására egy dimer amint (**209**) és egy dimer dialdehidet (**208**) állítottunk elő (42. ábra). A **203**-as 5'-azido-ribotimidin-származékból nyert **205**-ös dialdehid **169b**-vel végzett reduktív aminociklizálása a **206**-os dinukleotid analógot eredményezte. Ebből a dimerből a **209**-es amint katalitikus hidrogénezéssel kaptuk, és a **208**-as dialdehidet két lépésben állítottuk elő dezizopropilidénezéssel, majd metaperjodátos oxidációval. A **208**-as vegyület **209**-cel végzett reduktív aminálása a védett **210**-es tetramert eredményezte. A **210**-es vegyületből savas kezeléssel a **211**-es tetranukleotid száarmazék képződött, mely 7'-pozícióban azidocsoportot tartalmaz, lehetővé téve a további átalakításokat.



42. ábra 7'-Azido funkcionalizált tetramer szintézise

Szeretném megjegyezni, hogy valamennyi nukleozid-kiméra dimer és a trimer esetében sikerült teljes hozzárendelést végeznünk, dimerek esetében ^{1}H, ^{13}C, ^{1}H-^{1}H COSY és ^{1}H-^{13}C HSQC spektrumok felvételével, míg a trimer jelhozzárendelése során ^{1}H-^{13}C HMBC spektrum elemzésével egészítettük ki és végeztük el a teljes hozzárendelést. A tetramer esetében ugyanezen spektrumok kiértékelése mellett sajnos nem sikerült a teljes jelhozzárendelés, mivel a tetrameren lévő összes bázis timin volt, az azonos morfolínó monomerek átfedő jeleket adtak, tehát ebben az esetben a védett forma szerkezetét a ^{1}H spektrumban lévő izopropilidén metil-, illetve a timin metil csoportjainak szingulettjeivel, valamint a ^{13}C spektrumban lévő timin karbonil szenek azonosításával igazoltuk, az MS méréssel igazolt megfelelő tömeg deketálásán túl.

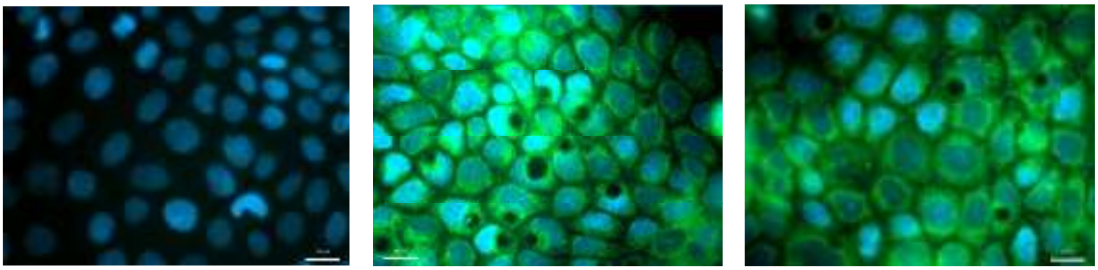
Az előállított 7'-azido dimert (**207**) spanyol együttműködő partnereink által előállított funcionalizált BODIPY-vel (**212**) klikk-reakcióban kapcsoltuk Cu(I)-jodid és Et_3N jelenlétében, így 53%-os hozammal megkaptuk a **213**-as fluoreszcens konjugátumot (43. ábra). Fenyvesi Ferenc és kutatócsoportja közreműködésével fluoreszcens mikroszkóp segítségével megvizsgáltuk, hogy a **213**-as TmRT dimer képes-e bejutni a sejtbe. A kísérleteket immortalizált Caco-2 (kolorektális adenokarcinoma) intesztinális epitél sejtvonalon végezték 10 és 50 μM-os koncentrációjú **213** DMSO-os oldatával.



207 **212** **213**

43. ábra 5'-Azido-dimer reakciója funkcionalizált BODIPY-vel

A fluoreszcens mikroszkópos vizsgálattal megállapítottuk, hogy a BODIPY-nukleotid dimer konjugátum bejutott a citoplazmába, a sejtmagba viszont nem (44. ábra). A sejtmagok a mikroszkópos képeken kékre vannak festve, a BODIPY-dimer konjugátum (**213**) pedig zöldre festi a citoplazmát.



kontroll 10 μM 50 μM

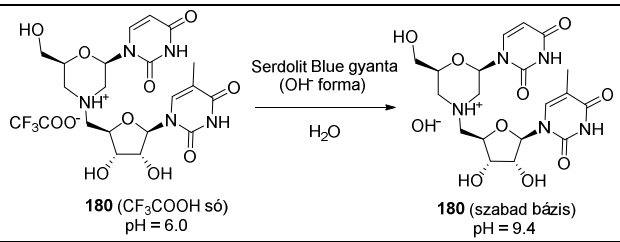
44. ábra Fluoreszcens mikroszkópos felvételek Caco 2 intesztinális epitél sejtekről **213** nélkül (kontroll), valamint **213**-mal 10 és 50 μM koncentrációban

A 180-as kiméra dinukleotid protonálódási vizsgálata NMR mérésekkel

Mivel a **179-187**-es vegyületekről az izopropilidén védőcsoportokat trifluor-ecetsavval (TFA) távolítottuk el, a végtermékeket a morfolingyűrű bázikus jellege miatt trifluor-acetát sóik formájában izoláltuk. A **180**-as vegyület esetében összehasonlítottuk a TFA-só forma és a szabad bázis forma UV- és NMR-jellemzőit és pH-értékeit. A só pH-ja vizes oldatban 6.0 volt. A sót anioncserélő gyantával (OH− forma) kezelve szabad bázist kaptunk, melynek pH-ja 9.4 volt (43. ábra). A **180** só- és bázisformáinak szénspektrumában viszonylag kis kémiai eltolódási különbségek figyelhetők meg a morfolin-nitrogén (02-0,7 ppm) közelében lévő CH_2-jeleknél

(3,5,5′), ami arra utal, hogy ez a gyűrűs nitrogénatom hasonló mértékben protonálódik a TFA-sóban és a szabad bázis formákban (**2. táblázat**). A TFA-só és a szabad bázisformák ROESY-spektrumában megfigyelt nagyon hasonló H-H kölcsönhatások és az UV-spektrumok hasonlósága azt mutatják, hogy a dinukleotid analógok spektrális és konformációs tulajdonságai függetlenek az elleniontól és nem érzékenyek a pH-ra.

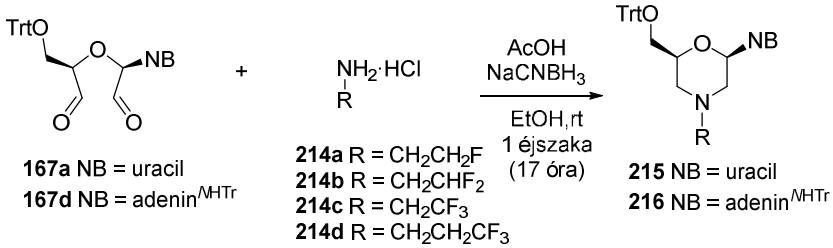
2. táblázat A **180**-as vegyület só- és bázis formáinak ^{13}C és ^{1}H NMR kémiai eltolódás értékei



Kémiai eltolódás ppm-ben							
	180 (TFA só)				**180 (bázikus forma)**		
Asszignáció	Típus	^{13}C	^{1}H	^{1}H	^{13}C	^{1}H	^{1}H
			Bázis				
u2,t2	C=O	151.0, 150.5			151.9, 151.6		
u4,t4	C=O	164.1, 163.2			165.6, 164.9		
u5	CH	102.4	5.63		102.3	5.57	
u6	CH	141.1	7.66		140.8	7.60	
t5	C	110.3			110.2		
t6	CH	137.1	7.40		136.9	7.40	
Me-t5	CH_3	12.3	1.82		12.6	1.79	
			Furanóz gyűrű				
1'	CH	90.1	5.74		89.4	5.73	
2'	CH	72.7	4.12		72.7	4.06	
3'	CH	71.8	3.94		71.7	3.88	
4'	CH	80.9	4.13		81.3	4.13	
5'	CH_2	59.7	3.05	2.82	59.9	2.73	2.62
			Morfolingyűrű				
2	CH	79.2	5.71		79.5	5.62	
3	CH_2	55.8	2.91	2.43	56.5	2.91	2.17
5	CH_2	54.2	2.88	2.24	54.6	2.88	2.01
6	CH	76.9	3.81		77.31	3.7	
7	CH_2	62.4	3.49		62.5	3.43	
			TFA				
	CF_3	117.6 (q)			-		
	C=O	158.2 (q)			-		

4.2 *N*-Fluoralkil-morfolínók- a nukleozid analógok új típusa

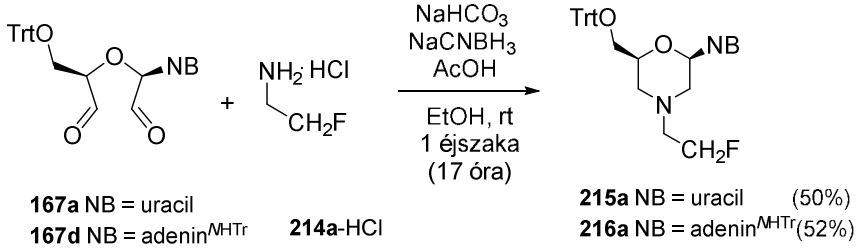
A fluortartalmú nukleozid analógok előállításakor az előző fejezetben sikeresen alkalmazott kettős reduktív aminálási ciklizációs módszert használtuk. Szeretném megjegyezni, hogy ezen kutatások párhuzamosan zajlottak, ezért az előállított vegyületek jelentős részénél a 45. ábrán feltüntetett körülményeket alkalmaztuk, mely protokoll alkalmazásával már szegedi kutatók sikeresen szintetizáltak fluortartalmú *N*-heterociklusokat.[58,62,63] A nem optimalizált körülményekkel kivitelezett reakciókat Hotzi Judit gyógyszerészhallgató végezte. A szintézisek során 5'-*O*Trt-uridin- (167a), és 5'-*O*Trt-*N*HTrt-adenozin-dialdehideket (167d) reagáltattunk 2-fluoretil- (214a), 2,2-difluoretil- (214b), 2,2,2-trifluoretil- (214c), és 3,3,3-trifluorpropil– (236d) amin-hidroklorid sókkal, ezért a két monomer együttes kevertetésekor $NaHCO_3$-ot adtunk az elegyhez, a szabad amin felszabadítása céljából (45. ábra).



45. ábra Fluoros morfolínók előállítása reduktív aminálási ciklizációs reakcióval

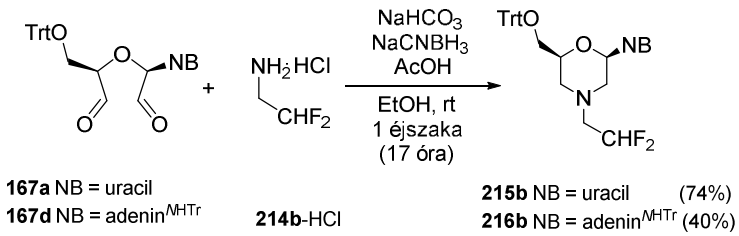
A szintézisek során így négy pirimidin- és négy purin-analóg, különböző mértékben fluorozott morfolínót állítottunk elő változatos hozamokkal.

A 2-fluoretil-amin **(214a-**HCl**)** esetében mind a purin (**167d**), mind pedig a pirimidin bázisú (**167a**) dialdehidet alkalmazva hasonló hozammal sikerült izolálnunk a termékeket (46. ábra)



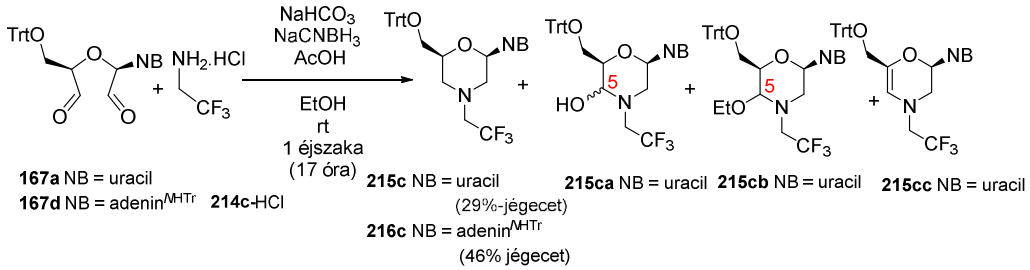
46. ábra 2-Fluoretil-amin reakciója uridin és adenozin dialdehidekkel

2,2-Difluoretil-amin (**214b**) uridin-, illetve adenozin-dialdehidekkel (**167a,d**) végzett reduktív aminociklizálási reakciójában a pirimidin bázisos termék (**215b**) jobb hozammal képződött, mint az adenozin származék (**216b**) (47. ábra).



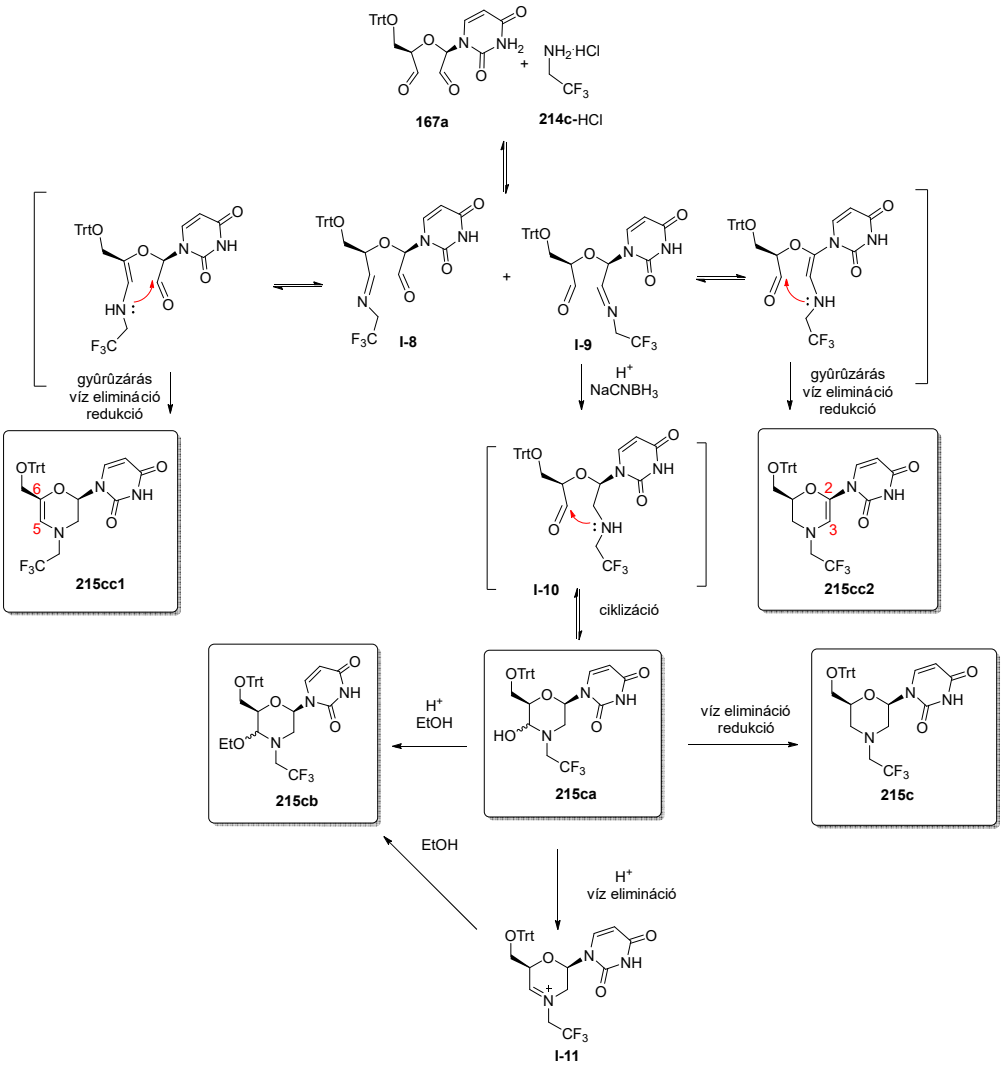
47. ábra 2,2-Difluoretil-amin-hidrokloriddal végzett reakciók

A 2,2,2-trifluoretil-aminnnal (**214c**-HCl) végzett reakciók során az alap protokollt alkalmazva a várt termék nem képződött (48. ábra), ellenben etoxi- (**215cb**), valamint feltételezhetően hidroxilcsoportot (**215ca**) tartalmazó és eliminációs (**215cc**) termékeket is izoláltunk. A **215cb** termék az NMR spektroszkópiás vizsgálat alapján egyértelműen az 5-ös C-atomon tartalmazza az etoxicsoportot, viszont a C5 konfigurációt nem sikerült meghatároznunk. Fontosnak tartom megjegyezni, hogy az előbbiekben tárgyalt nukleozil-morfolínó kimérák esetében az optimalizálás során izolált melléktermék 2D NMR spektrumai alapján egyértelműen a 3-as C-atomhoz kapcsolódik az etoxicsoport. Jelen esetben az alap protokollt követve komplex reakcióelegyet kaptunk, amely tartalmazhatott olyan termékeket is, amelyb az etoxi-, vagy hidroxilcsoportot a morfolínó-nukleozid kimérákhoz hasonlóan a C3 pozícióban hordozza, de ezen vegyületeket kis mennyiségük miatt nem tudtuk izolálni. A három tisztított termék közül csak a **215 cb**-nek tudtuk egyértelműen meghatározni a szerkezetét. A **215ca** származék az 1D NMR spektrumok alapján feltételezhetően a C5 pozícióban tartalmazott egy hidroxilcsoportot. A vegyület szerkezetét nem sikerült ennél pontosabban meghatározni, mivel az NMR csőben elbomlott. A hemiaminál (**215ca**) és az etoxicsoportot viselő melléktermékekről (**215cb**) nem sikerült a megfelelő molekulacsúcsot detektálni tömegspektrometriás mérésekkel, mert a vegyületek az analízis során eliminációt szenvedtek, ezért mindig a kettős kötést tartalmazó **215cc** terméknek megfelelő molekulacsúcsot láttuk a tömegspektrumokban.



48. ábra Védett dialdehidek és trifluoretil-amin reakciói

A reduktív aminálási ciklizációs reakciók vélhetően az előző fejezetben tárgyalt nukleozid kimérákhoz hasonló mechanizmus szerint játszódnak le (49. ábra). A melléktermékek képződése a parciális redukció eredménye, a **215cb** képződése az oldószerként alkalmazott EtOH nukleofil támadásának következménye a **215ca** vagy az **I-11** imínium intermedierre. Feltételezzük, hogy a **215cc1** vagy **215 cc2** az **I-8** vagy **I-9** imin intermedierekből származtatható a megfelelő enaminokon keresztül. A részleges redukció elkerülése végett itt is (a morfolínó-nukleozidokhoz hasonlóan) a redukálószer mennyiségének növelésével próbáltunk javítani a hozamon.

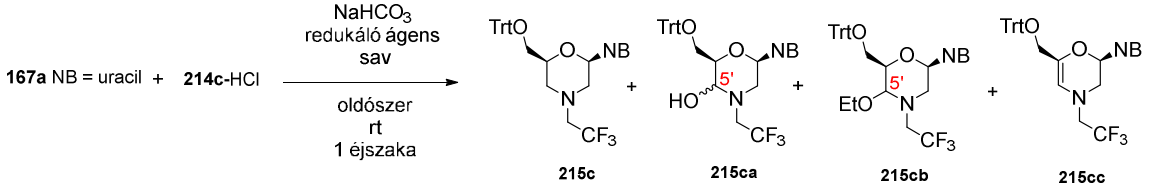


49. ábra A **215c** és melléktermékei képződésének feltételezett mechanizmusa

Mivel az alap protokoll szerint a várt termék nem képződött (**3. táblázat 1. reakció**) a 2,2,2-trifluoretil-aminnal végzett reakciók során, optimalizálnunk kellett a körülményeket a **167a** és **214c** reakciójában (**3. táblázat**). Optimalizálás során vizsgáltuk, hogy milyen hatással van az aminfelesleg, az alkalmazott redukálószer és a sav minősége és mennyisége, valamint az amin felszabadításához használt bázis mennyisége a reakció kimenetelére. A redukálószer mennyiségének megemelése, továbbá az ecetsav jégecetre történő cseréje azt eredményezte, hogy ugyan ha kis mennyiségben is, de tudtuk tisztán izolálni a várt **215c** terméket (**2. reakció**) A trietil-szilános redukciós körülményeket[41] alkalmazva nem tapasztaltunk termékképződést (**3. reakció**). Az ikernukleozidok szintézisével párhuzamosan haladva a fluoros morfolínók előállítása során is kipróbáltuk, hogy milyen hatással van a reakció kimenetelére, ha a jégecetet

TFA-ra cseréljük[44]: a hozam 29%-ról 48%-ra emelkedett (**4. reakció**). Végül pedig egy $ZnCl_2$-os redukció[40] hozta meg az átütő sikert: 71%-os kitermeléssel sikerült izolálnunk a várt **215c** terméket (**5. reakció**)

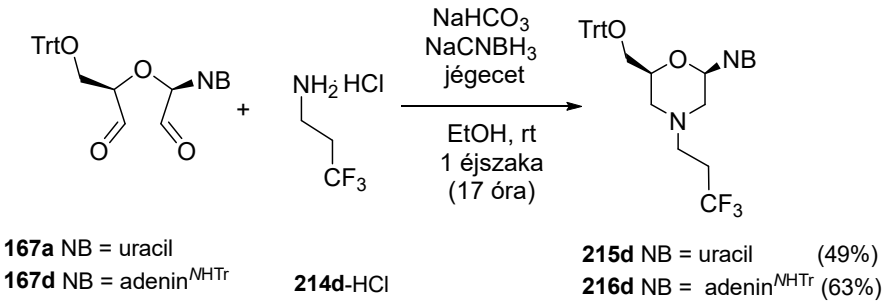
3. táblázat: 2,2,2-Trifluoretil-amin és 5'-*O*-tritil-uridin-dialdehid reakciójának optimalizálása



Reakció	Amin	ekv.	Bázis	ekv.	Red.szer	ekv.	Sav	ekv.	Oldószer	Termék	Hozam 215 (%)
1	**167c**-HCl	1.2	$NaHCO_3$	2.0	$NaCNBH_3$	1.0	AcOH	1.0	EtOH	**215ca** **215cb**	8% 14%
2	**167c**-HCl	1.2	$NaHCO_3$	1.5	$NaCNBH_3$	2.0	jégecet	2.5 ekv.	EtOH	**215c**	29
3	**167c**-HCl	2.3	$NaHCO_3$	2.0	Et_3SiH	2.2	TfOH	10 mol %	CH_3NO_2	-	-
4	**167c**-HCl	2.3	$NaHCO_3/Et_3N$	2.0/2.4	$NaCNBH_3$	2.4	TFA	5.3	EtOH	**215c**	48
5	**167c**-HCl	2.0	$NaHCO_3$	2.0	$NaCNBH_3$	2.0	$ZnCl_2$	1.0	EtOH	**215c**	71

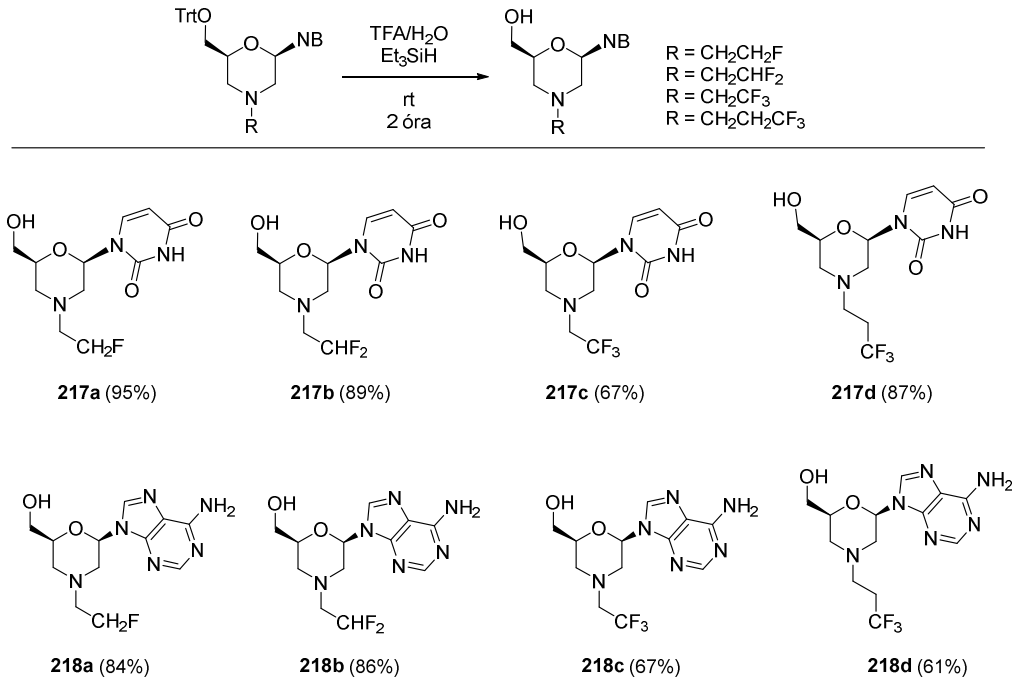
Adenozin esetében a már optimalizált körülményeket alkalmazva jégecet jelenlétében 46%-os hozammal izoláltuk a várt terméket (**216c**) (48. ábra).

A 3,3,3-trifluorpropil-amin **(214d-**HCl**)** esetében mindkét reakció a **3. táblázat**ban bemutatott **2. reakció** szerint lett kivitelezve, melynek alkalmazása mellett mindkét dialdehid felhasználásával jó hozammal izoláltuk a várt termékeket (**215d**, **216d**) (50. ábra).



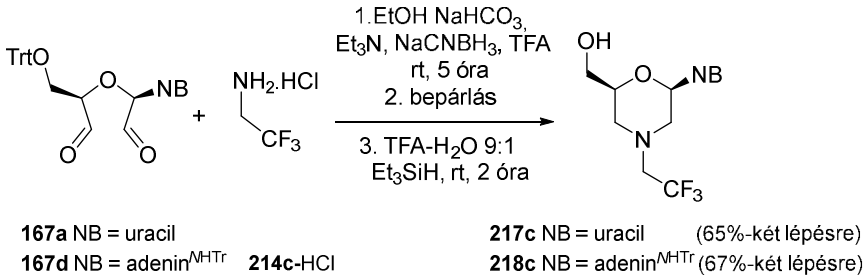
50. ábra: 3,3,3-Trifluorpropil-amin általános reakciója

90%-os TFA és Et_3SiH redukálószer alkalmazása mellett kiváló hozammal állítottuk elő a 8 fluoros morfolínót szabad formában (**217a-d**, **218a-d**) (51. ábra).



51. ábra Szabad fluoros morfolínók szerkzete

A nukleozil-morfolínó hibridek szintézise során alkalmazott egyfazék szintézist kipróbáltuk a legrosszabb hozamokat produkáló 2,2,2-trifluoretil-amin-hidroklorid (**214c**-HCl) esetében is mind uridin-, mind pedig adenozin-dialdehidekkel, és hatalmas örömünkre kiváló hozammal mentek végbe a reakciók (52. ábra). Az alkalmazott protokoll a nukleozid morfolínó kiméráknál alkalmazottal mindenben megegyezik: egy órás előkevertetés a bázissal, majd trietil-amin és nátrium-cianobórhidrid hozzáadását követő egy órás kevertetés, végül a TFA hozzáadása után három óra kevertetés szobahőmérsékleten. Bepárlást követően hozzáadtuk a nyerstermékhez a 90%-os TFA-t és a Et_3SiH-t, és két óra múlva feldolgoztuk a reakcióelegyet. Az uridin esetében alkalmazott új módszerrel 65%-os összhozamot értünk el, továbbá egy feldolgozási és tisztítási lépéssel is lerövidítettük a folyamatot. Adenozin esetében is hasonló változás volt tapasztalható: a jégecetes protokoll esetében elért 46%-os hozamot 67%-os összhozamra növeltük.



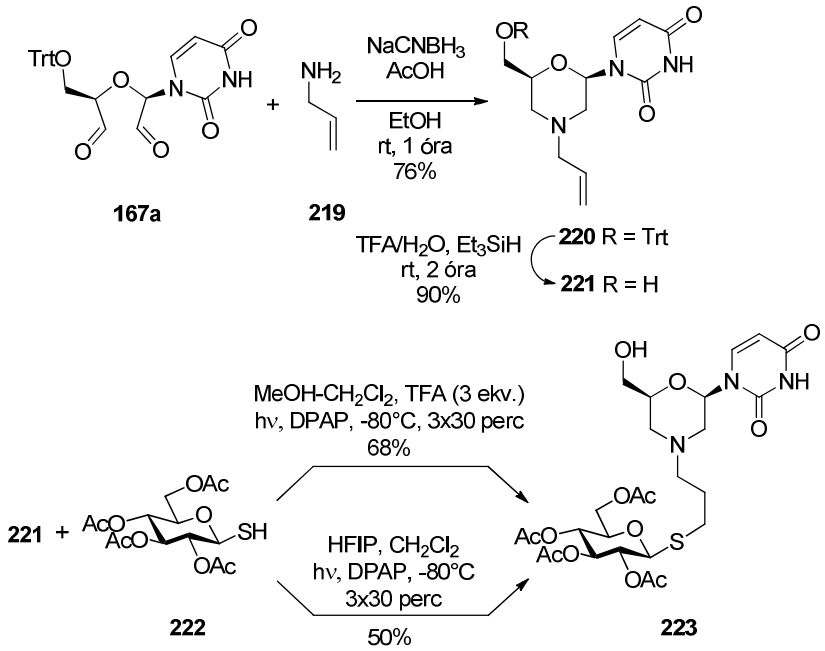
167a NB = uracil
167d NB = adenin^{NHTr} **214c**-HCl

217c NB = uracil (65%-két lépésre)
218c NB = adenin^{NHTr} (67%-két lépésre)

52. ábra Egyfazék szintézisek

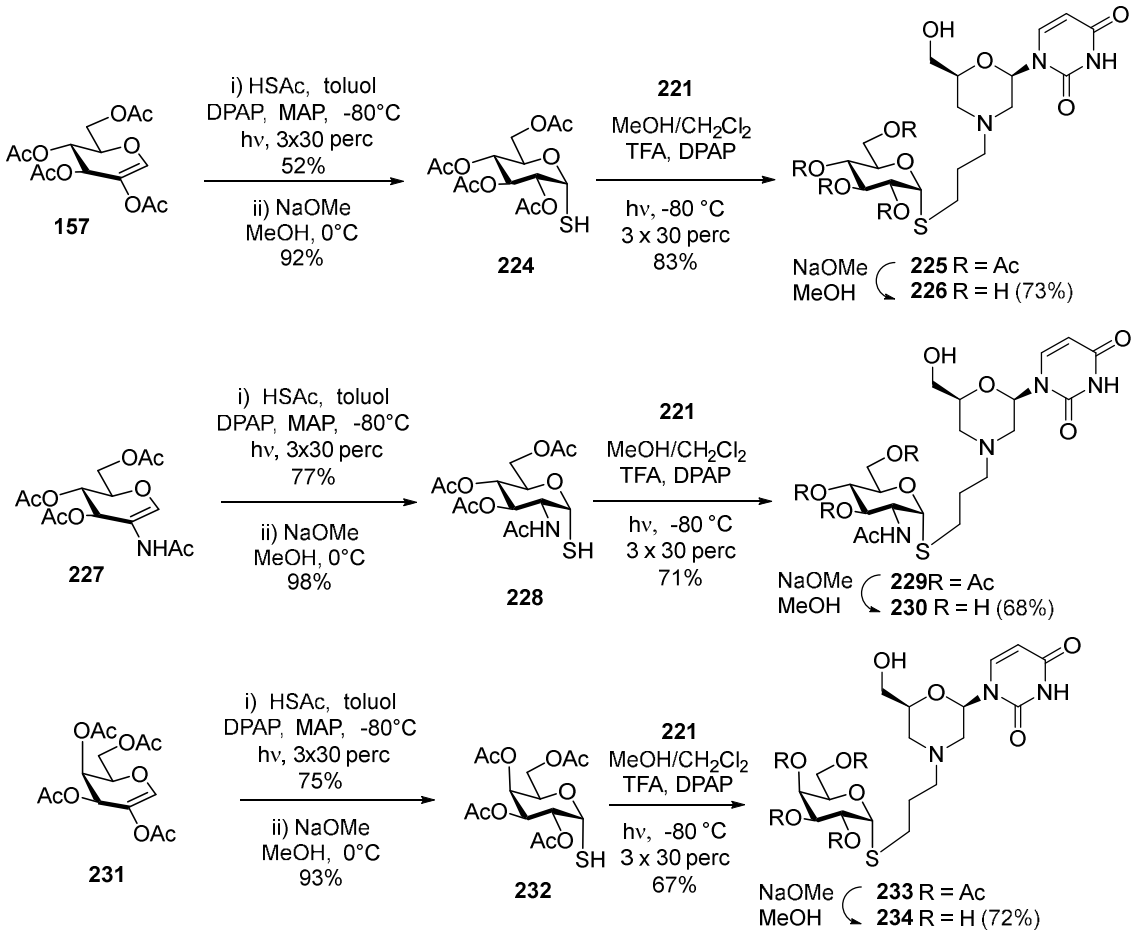
4.3 Potenciális glikoziltranszferáz inhibitorok szintézise tio-click reakciókkal

Az általunk szintetizált GT inhibitorok egyik építőeleme egy nukleozil-*N*-allil-morfolínó vegyület. Uridin esetében a **220**-as uracil-*N*-allil-morfolínó származékot uridinből származtatott dialdehidből (**167a**) és allil-aminból (**219**) állítottuk elő reduktív aminálási reakcióban. $NaCNBH_3$ és jégecet felhasználásával végzett kettős reduktív aminálási ciklizálással a morfolingyűrűs **220**-as nukleozid analóg 76%-os hozammal képződött (53. ábra). Az *N*-allil-morfolínó-származékra történő tioladdíciót először a könnyebben előállítható β-1-tioglükóz peracetáttal (**222**) optimalizáltuk. Marra és munkatársai a közelmúltban arról számoltak be, hogy az iminocukrok tioladdíciója a szokásos semleges körülmények között nem megy végbe, mivel a tiolt a bázikus iminocukor deprotonálja, így megakadályozza a tiilgyök képződését.[170] A vizsgálat során kimutatták, hogy a tiol deprotonálódásának elkerüléséhez és a tiol-én reakció végrehajtásához savfelesleg szükséges. Ennek megfelelően a **222** tiolt a bázikus tercier amin szerkezetű **220**-hoz savas körülmények között próbáltuk kapcsolni. Amikor a **220**-at trifluor-ecetsavval előkezeltük, majd UV-fény alkalmazása mellett reagáltattuk a **222**-es vegyülettel, a **223**-as vegyület, mint főtermék képződését figyeltük meg, mivel a tiol-én kapcsolás mellett a savas körülmények miatt a detritileződés is bekövetkezett. Annak érdekében, hogy ne képződjön detritilezett és tritilezett termék is, a TFA-val előkevertetett reakciót a **221**-es detritilezett származékból is végrehajtottuk, így 68%-os hozammal kaptuk a **223**-as vegyületet. A **221**-re történő tioladdíciót HFiP jelenlétében is végrehajtottuk, de a reakció nem volt olyan hatékony, mint TFA jelenlétében.



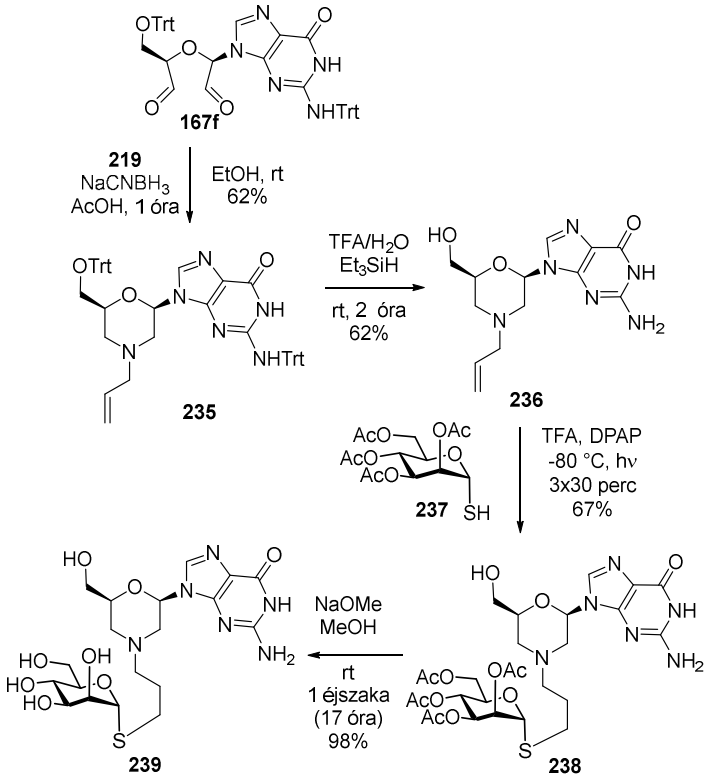
53. ábra Próbareakció uracil-*N*-allil-morfolinóra történő tioladdíció esetében

A megfelelő α-piranozil formájú UDP cukoranalógok előállítása érdekében a **224**, **228** és **232** α-glikozil-tiolokat a megfelelő 2-szubsztituált glikálokra történő addícióval, majd szelektív *S*-dezacetilezéssel állítottuk elő (54. ábra). Korábbi eredményeink szerint ha a DPAP-t önmagában alkalmaztuk fotoiniciátorként, a **157**-es, **227**-es és **231**-es glikálokra történő tioladdíció tioecetsavval nem ment végbe hatékonyan.[149] A Scanlan csoport által leírt fotoszenzibilizáló 4-metoxiacetofenon (MAP) és DPAP szinergikus kombinációját alkalmazva[171,172] a tiol-én reakciók javultak, és az α-SAc termékeket elfogadható hozammal kaptuk. Szelektív *S*-dezacetilezés után a kapott glikozil-α-1-tiolokat tiol-én kapcsolási reakciónak vetettük alá uracil-*N*-allil-morfolinóval (**219**). A fotoiniciált tioladdíciós reakciók optimalizált körülmények között a várt morfolinó-tiocukor konjugátumokat (**225**, **229** és **233**) eredményezték. A Zemplén-féle dezacetilezés után jó összhozammal kaptuk a **226**-os, **230**-as és **234**-es új UDP-cukor analógokat.



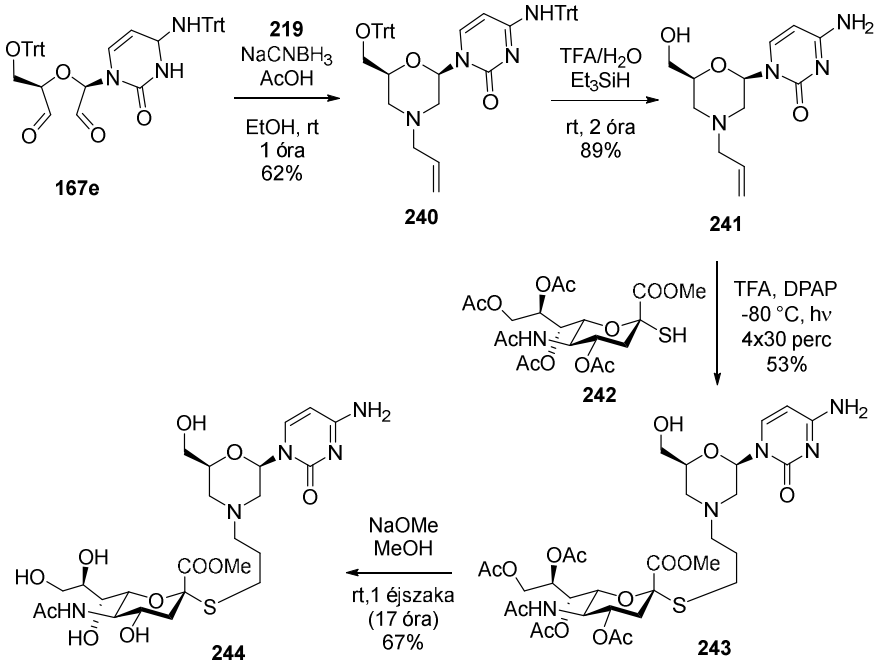
54. ábra UDP-cukor analógok szintézise

Az utóbbi tiol-én módszert kiterjesztettük guanozin-difoszfát-mannóz és citozin-monofoszfát sziálsav morfolingyűrűs mimetikumok szintézisére (55. és 56. ábra). A korábban kialakított szintetikus utat követve az *N*-allil-guanin-morfolínót (**236**) a **167f** guanozin-szekodialdehidből két lépésben állítottuk elő, beleértve a kettős reduktív aminálást allil-aminnal (**219**) és a kapott **235**-ös detritilezését TFA-val és trietil-szilánnal (Et_3SiH). A **236**-os származékra történő tioaddíció hatékonyan végbement az α-1-tiomannóz származékkal (**237**) UV-fény, TFA és DPAP jelenlétében a **238**-as guanin-morfolínó-tiomannozid konjugátumot eredményeve 67%-os kitermeléssel. Az acetil-védett **238**-ból végül Zemplén körülmények között végrehajtott dezacetilezéssel állítottuk elő a szabad GDP-mannóz analógot (**239**).



55. ábra GDP-cukor analóg szintézise

A CMP-sziálsav mimetikum szintéziséhez a megfelelő citozin-*N*-allil-morfolínót (**243**) állítottuk elő a citidinből származtatott dialdehidből (**167e**) és a **219**-es allil-aminból. A tioladdíciós lépésben a **241**-et a **242**-es α-2-tiosziálsavval reagáltattuk -80 °C-on, UV-besugárzással, hogy a várt morfolínó-típusú tioszialozidot (**243**) állítsuk elő, melyből Zemplén körülmények közötti dezacetilezést követően a szabad CMP-sziálsav analógot (**244**) kaptuk meg (56. ábra).



56. ábra CMP-cukor analóg szintézise

5. Kísérleti rész

A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük, mely folyamat során Kieselgel 60 F_{254} lemezeket (Merck) használtunk 254 nm hullámhosszúságú UV-fényt alkalmazva, kénsavas ammónium-molibdenát, valamint 5%-os etanolos kénsavas oldatba merítve, majd hőlégfúvóval történő melegítéssel detektálva. A szerves fázisokat Na_2SO_4-on szárítottuk, majd szűrést követően csökkentett nyomáson, rotációs vákuum bepárló segítségével koncentráltuk 40-50 °C-os vízfürdőn. Egy vegyület kivételével Flash oszlopktromatográfiával tisztítottunk 0,040-0,063 mm szemcseméretű Silicagel 60 típusú állófázist akalmazva. A **213**-as vegyületet vastagrétegen tisztítottuk (1.00 mm vastagságú szilikagél 60-SIL G-100 UV_{254} 20x20 cm). Az optikai forgatóképességet szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 típusú automata polariméterrel mértük. A ^{1}H NMR (400, 500 és 700 MHz) és ^{13}C NMR (100, 125 és 175 MHz) spektrumok felvétele Bruker Avance II 400, Bruker Avance II 500 és Bruker Avance Neo 700 spektrométerekkel történt 25 ºC-on. A kémiai eltolódásokat Me_4Si-ra (0,00 ppm ^{1}H esetében), vagy az oldószer jelekre (D_2O: 4,79, DMSO-d_6: 2,50 ppm a ^{1}H esetében; valamint $CDCl_3$: 77.16, DMSO-d_6: 39.52, MeOD: 49.00 ppm a^{13}C esetében) vonatkoztatva adtuk meg. A ^{1}H spektrumok multiplicitását az általánosan alkalmazott jelölésekkel rövidítettem: s: szingulett; d: dublett; dd: dupla dublett; ddd: dupla dupla dublett;

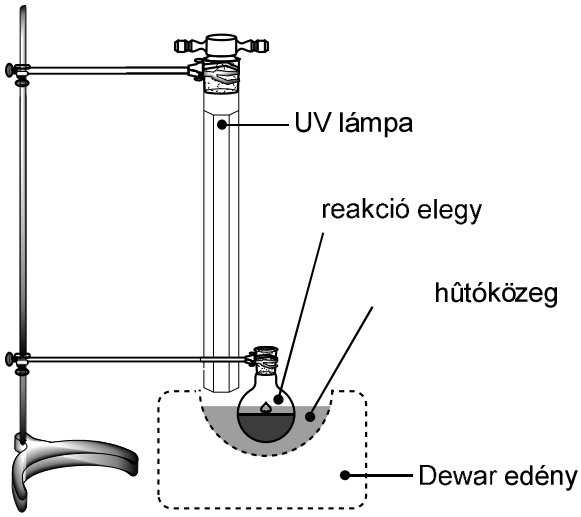
td; tripla dublett; m: multiplett. A teljes jelhozzárendelés az 1D-s spektrumok kiértékelése mellett 2D spektrumok (^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{1}H ROESY, ^{1}H-^{13}C HSQC és ^{1}H-^{13}C HMBC) analízisével történt. A spektrumok felvétele során TopSpin® szoftvert, kiértékelés során pedig MestreNova® programot használtunk.

A MALDI-TOF MS méréseket egy repülési idő (TOF) tömeganalizátorral felszerelt Bruker Autoflex Speed tömegspektrométerrel végeztük. Minden esetben 19 kV-ot (1. ionforrás feszültség) és 16,65 kV-ot (2. ionforrás feszültség) használtunk. Reflektoros üzemmódhoz 21 kV-ot, illetve 9,55 kV-ot alkalmaztunk reflektorfeszültségként mindkét ionforrás esetében. Egy 500 Hz-en működő szilárdfázisú lézert (355 nm, ≥100 μJ/impulzus) alkalmaztunk a lézerdeszorpció előállítására, és 3000 felvételt összegeztek. Mátrixként 2,5-Dihidroxi-benzoesavat (DHB), kationizáló ágensként pedig $F_3CCOONA$-t használtunk DMF-ben oldva.

Az ESI-QTOF MS méréseket maXis II UHR ESI-QTOF MS készüléken (Bruker) végeztük pozitív ionizációs módban. Az elektrospray ionforrásnál a következő paramétereket alkalmaztuk: kapilláris feszültség: 3,6 kV; véglap eltolás: 500 V; porlasztó nyomás: 0,5 bar; száraz gáz hőmérséklete: 200 °C és száraz gáz áramlási sebessége: 4,0 l/perc. Az MS módszert a vizsgált tömegtartomány szerint hangoltuk, amely 200-1000 m/z volt. Minden spektrumnál folyamatos háttérkorrekciót alkalmaztunk, a hátteret minden minta előtt rögzítettük a vakminta mátrix (oldószer) injektálásával. Minden minta után Na-formiát kalibrálót fecskendeztünk be, amely lehetővé tette a belső kalibrálást az adatok kiértékelése során. A tömegspektrumokat az otofControl 4.1-es verziója (3.5-ös verzió, Bruker) rögzítette, és a Compass DataAnalysis 4.4-es verziója dolgozta fel (200.55.2969).

A fotoindukált reakciókat egy bórszilikát üvegköpennyel ellátott UV-lámpa alkalmazásával hajtottuk végre, a maximális energiájú emittált fény 365 nm hullámhsszúságú volt. A reakció gyakorlati kivitelezése az 57. ábrán látható. Hűtőközegként aceton-folyékony nitrogén elegyét használtuk, így hűtöttük be a reakciókat -80 °C-ra, továbbá jeges vizet alkalmazva biztosítottuk a 0 °C-ot reakcióink számára.

A reakció kivitelezéséhez használt gömblombikot az UV-lámpától 2-3 cm-re helyeztük el, a reakcióelegyet a besugárzás ideje alatt nem kevertettük (57. ábra).



57. ábra. Hűtést igénylő fotoiniciált tioladdíciós reakciók gyakorlati kivitelezése

A sejtpenetrációs vizsgálatokat fluoreszcens mikroszkóppal (Zeiss Axioscope A1, Jena, Németország) végezték. A minták vizsgálatához alkalmazott szűrők a következők voltak: DAPI: excitációs G 365 nm, emissziós BP 445/50 nm; fluoreszcein: excitációs BP 470/40 nm, emissziós BP 525/50 nm.

Uridin és 5-metiluridin izopropilidénezése[173] (**168a,b**), 5'-helyzetű tozilezése[163] (**168a,b-tozil**), a tozil-azid csere[164](**168a,b-azid**), valamint az azid-amin redukció[165] (**168a,b**) irodalmi módszer alapján lett elvégezve.

Adenozin izopropilidénezése[174] (**168c**), 5'-helyzetű-, illetve az adenine bázis aminocsoportjának tritilezése[162] (**168c-*O*,*N*-ditritil**), 5'-helyszetű szelektív detritilezése[168] (**168c-*N*-tritil**), 5'-tozilezése[163] (**168c-tozil**), tozil-azid csere[164] (**168c-azid**), valamint az azid-amin redukció[165] (**168c**) szintén irodalmi protokoll alapján lett végrehajtva.

A 2'-dezoxitimidin 5' helyzetű tozilezése[175-177](**192**), tozil-azid csere[178] (**193**), valamint az azid-amin redukció[173] (**194**) irodalom alapján történt. Az 5'-aminoguanozin (**189**),[168] a 2-szubsztituált-glikálok (**157**,[179] **227**[180, 181] és **231**[179]), β-1-tioglükóz **222**,[182] α-1-tiomannóz **237**[183] és a 2-tiosziálsav **244**[184] az irodalomban leírtak alapján lettek előállítva.

5.1 Módszerek

Perjodát gyanta előállítása

40 g NaOH-ot feloldottunk vízben (3.0 L), majd hozzáadtunk Amberlite IRA-400 (200g, 20-50 mesh, Cl^- forma) ioncserélő gyantát, és két órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A gyantát vizes mosással semlegesítettük, majd hozzáadtuk a vízben (4-5 L) oldott $NaIO_4$-ot (233 g). Egy éjszakán át (17 óra) tartó kevertetést követően a gyantát szűrtük, vízzel mostuk, majd csökkentett nyomás alatt szárítottuk P_2O_5 és KOH jelenlétében. A kiszárított gyantát sötét helyen tároltuk.

Nukleozid-dialdehidek (167a-f, 191, 198, 205, 208) előállítása

5'-*O*-Trt- (vagy DMTr)-nukleozidokat (adenozin és guanozin esetében a bázis amino csoportja is Trt-lel volt védve)[162] (1.0 g) MeOH-ban oldottunk (40 mL), majd 4.0 g IO_4^- gyantát adtunk az oldathoz és sötétben tartva egy éjszakán át (17 óra) kevertettük szobahőmérsékleten. Másnap a gyantát celit ágyon szűrtük, MeOH-lal mostuk, majd bepároltuk. A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a reduktív aminálási ciklizációs reakciókban.

Reduktív aminálási ciklizációs reakciók

A módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk EtOH-ban, majd 5'-amino-nukleozidot vagy allil-amint (1.0 ekv.) adtunk az elegyhez, és 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten Ezt követően ecetsavat (1.0 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (1.0 vagy 1.2 ekv.) adtunk hozzá és tovább kevertettük egy éjszakán át (17 óra, de allil amin esetében 1 óra). Következő nap a reakcióelegyhez vizet adtunk, majd CH_2Cl_2-nal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk.

B módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk EtOH-ban, majd fluoros amin-hidrokloridot (1.2 ekv.) és $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv.) adtunk az elegyhez, és 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten Ezt követően ecetsavat (1.0 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (1.0 ekv.) adtunk hozzá és tovább kevertettük egy éjszakán (17 óra) át. Következő nap a reakcióelegyhez vizet adtunk, majd CH_2Cl_2-nal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk.

C módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk EtOH-ban, majd fluoros amin-hidrokloridot (1.2 ekv.) és $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv.) adtunk az elegyhez, és 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten Ezt követően jégecetet (2.5 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (2.0 ekv.) adtunk hozzá és tovább kevertettük egy éjszakán (17 óra) át. Következő nap a reakcióelegyhez vizet adtunk, majd CH_2Cl_2-nal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk.

D módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk CH_3NO_2-ban, majd fluoros amin-hidrokloridot (2.3 ekv.) és $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv.) adtunk az elegyhez, és 10 percen keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően először Et_3SiH-t (2.2 ekv.) majd pedig TfOH (0.1 ekv. törzsoldatból-10 mol%) adtunk a reakcióelegyhez és egy éjszakán (17 óra) át kevertettük szobahőmérsékleten, de termékképződést nem tapasztaltunk.

E módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk EtOH-ban (10 mL), majd fluoros amin-hidrokloridot (2.3 ekv.) és $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv.) adtunk az elegyhez, és 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően Et_3N-t (2.4 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (2.4 ekv.) adtunk az elegyhez és további 1 órán keresztül kevertettük azt. Végül TFA-t (5.3 ekv.) adtunk az oldathoz és három órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet adtunk, majd CH_2Cl_2-nal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk.

F módszer – egyfazék reakció

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk EtOH-ban, majd 5'-amino-nukleozidot / fluoros amin-hidrokloridot (2.3 ekv.) és $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv., csak fluoros amin jelenlétében) adtunk az elegyhez, és 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően Et_3N-t (2.4 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (2.4 ekv.) adtunk az elegyhez és további 1 órán keresztül kevertettük azt. Végül TFA-t (5.3 ekv.) adtunk az oldathoz és három órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet bepároltuk, majd 90%-os TFA-ban oldottuk a koncentrátumot, hozzáadtunk Et_3SiH-t (3 ekv.) és két órán át kevertettük az elegyet. Az oldatot bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla.

G módszer

Nukleozid-szekodialdehidet feloldottunk absz. EtOH-ban, majd fluoros amin-hidrokloridot (2.0 ekv.), $NaHCO_3$-ot (2.0 ekv.) és molekulaszitát (4 Å) adtunk az elegyhez, és 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten Ar atmoszféra alatt. Ezzel párhuzamosan $ZnCl_2$-ot (1.0 ekv.) és $NaCNBH_3$-et (2. ekv.) oldottunk absz. EtOH-ban (10 mL), majd molekulaszita (4 Å) hozzáadása után 1 órán keresztül kevertettük az oldatot Ar atmoszféra alatt szobahőmérsékleten. Végül a két lombik tartalmát egyesítve, a reakcióelegyet további 3 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten Ar atmoszféra alatt. Ezt követően az oldathoz CH_2Cl_2-t adtunk, majd 0.1 M NaOH-oldattal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk.

Védőcsoport eltávolítás

H módszer- izopropilidén és tritil védőcsoportok eltávolítása egy lépésben

Védett nukleozid származékot feloldottuk 90%-os vizes TFA-oldatban, majd hozzáadtunk Et_3SiH-t (3.0 ekv.) és két órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla. A protokollt ömagában csak tritil védőcsoport eltávolításra is alkalmaztuk.

I módszer-dezizopropilidénezés

A védett nukleozid származékot feloldottuk 90%-os vizes TFA-oldatban és négy órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla.

J módszer-dezacetilezés

1-Tio–α–D-glikopiranozid nukleozil-*N*-allil-morfolínó konjugátumot absz. MeOH-ban oldottuk fel, majd NaOMe-ot (katalitikus mennyiség, pH=8-9) adtunk hozzá és 1 éjszakán keresztül (17 óra) kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet Serdolit Red H^+ ioncserélő gyantával kezeltük, majd kiszűrtük, mostuk és az oldatot bepároltuk.

Tioladdíciós reakciók

K módszer

Nukleozil-*N*-allil-morfolínót feloldottuk absz. MeOH-ban majd TFA-t adtunk hozzá (3.0 ekv.) és 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten. Eközben cukortiolt (1.5 ekv.) CH_2Cl_2-ban oldottunk és DPAP-t (0.1 ekv.) adtunk hozzá, majd ezen oldatot a TFA-s oldathoz adtuk, a reakcióelegyet -80 °C-ra hűtöttük be, és UV- fénnyel (λ_{max} = 365 nm) 3x30 percig besugároztuk. Minden besugárzási ciklus előtt újabb adag DPAP-t adtunk az elegyhez. A fotoiniciálási ciklusokat követően az oldatot bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla.

L módszer

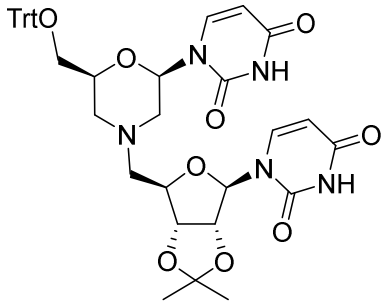
2-Szubsztituált-glikált, tioecetsavat (6.0 ekv.), MAP-ot (0.1 ekv.), és DPAP-t (0.1 ekv.) oldottunk absz. toluolban. A reakcióelegyet -80 °C-ra hűtöttük be, és UV- fénnyel (λ_{max} = 365 nm) 3x30 percig besugároztuk. Minden besugárzási ciklus előtt újabb adag DPAP-t és tioecetsavat adtunk az elegyhez. A fotoiniciálási ciklusokat követően az oldatot bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla.

Szelektív S-dezacetilezés

M módszer

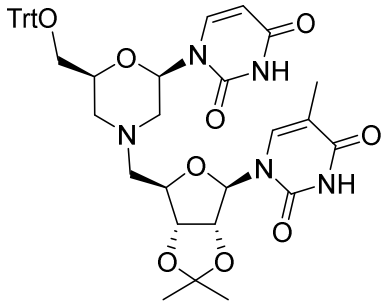
Nátriumot absz. MeOH-ban oldottunk (100 mL). Ezt a frissen elkészített törzsoldatot használtuk a dezacetilezési lépéseknél. Az SAc-származékot absz. MeOH-ban oldottuk fel, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük be, ezt követően hozzáadtuk a NaOMe-oldatot (0.9 ekv.) két részletben. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettük mindaddig, amíg VRK-n már nem észleltünk további kiindulási anyagot (30-50 perc). Az oldatot Amberlite IR-120 H^+- ioncserélő gyantával semlegesítettük, majd azt szűrtük, mostuk, az oldatot pedig bepároltuk.

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-uridin (170)



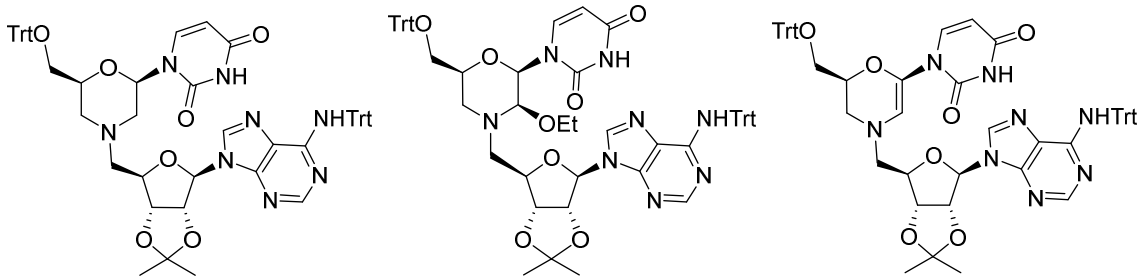
170-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **169a** (0.12 g, 0.41 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 65:35). **Hozam**: 0.17 g (57%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.30 (*n*-hexán:aceton 1:1); $[\alpha]_D$ +31.7 (*c*=0.12; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (171)



171-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **169b** (0.12 g, 0.41 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 65:35→6:4). **Hozam**: 0.14 g (46%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.30 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +42.0 (*c*=0.1; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(uracil-1)-il-morfolin-4]-il-*N*-tritil-adenozin (172), 5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[3-etoxi 6-tritiloximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-*N*-tritil-adenozin (172-B1) és 5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil -2-(uracil-1-il)-3,4-dihidro-1,4-oxazin-4-il]-*N*-tritil-adenozin (172-B2)



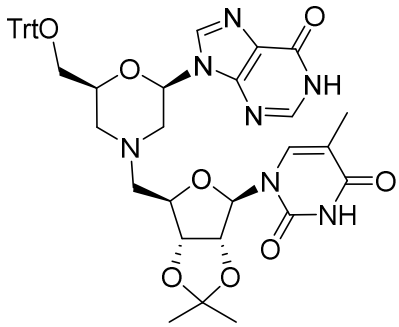
172 **172-B1** **172-B2**

I. 172-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **169c** (0.23 g, 0.41 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 65:35). **Hozam**: 0.17 g (42%) fehér szilárd anyag.

II. 172-es vegyületet az **E módszer** szerint is előállítottuk **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **169c** (0.36 g, 0,66 mmol, 1.6 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 65:35). **Hozam**: 0.25 g (62%) fehér szilárd anyag.

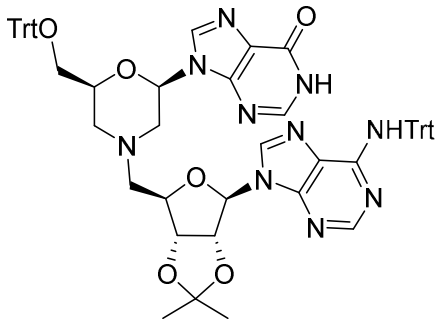
172: R*f*= 0.19 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +15.7 (*c*=0.28; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(hipoxantin-9-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (173)



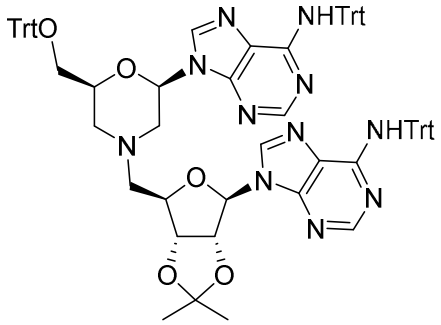
173-as vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167c** (0.23 g, 0.8 mmol) és **169b** (0.4 g, 0.78 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 6:4→1:1). **Hozam**: 0.31 g (51%) fehér hab. R*f*= 0.25 (*n*-hexán:aceton 1:1); $[\alpha]_D$ +24.1 (*c*=0.22; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(hipoxantin-9-il)-morfolin-4-il]-*N*-tritil-adenozin (174)



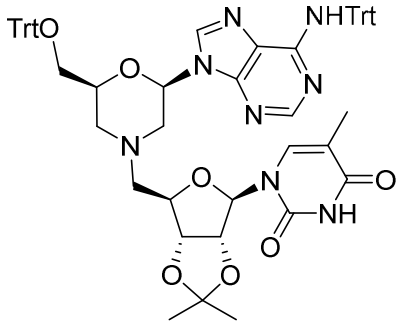
174-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167c** (0.27 g, 0.5 mmol) és **169c** (0.25 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 8:2→7:3→6:4). **Hozam**: 0.24 g (48%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.25 (CH_2Cl_2:aceton 1:1); $[\alpha]_D$ +14.3 (*c*=0.3; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(*N*-tritil-adenin-9-il)-morfolin-4-il]-*N*-tritil-adenozin (175)



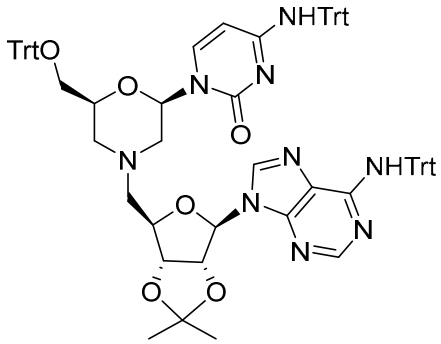
175-ös vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167d** (0.75 g, 1.0 mmol) és **169c** (0.55 g, 1.0 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 99:1→98:2→97:3→96:4→95:5). **Hozam**: 0.64 g (50%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.27 (*n*-hexán:aceton 7:3); $[\alpha]_D$ +6.00 (*c*=0.15; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(6-*N*-tritil-adenin-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (176)



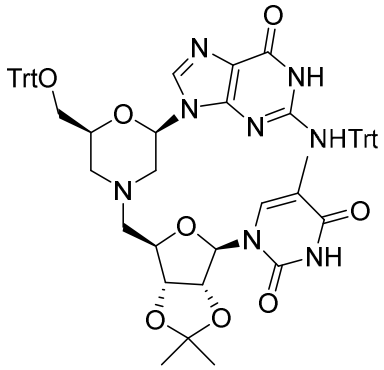
176-os vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167d** (0.3 g, 0.40 mmol) és **169b** (0.12 g, 0.40 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3→6:4). **Hozam**: 0.19 g (46%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.16 (*n*-hexán:aceton 7:3); $[\alpha]_D$ +17.5 (*c*=0.12; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-tritiloximetil-2-(*N*-tritil-citozin-1-il)-morfolin-4-il]-*N*-tritil-adenozin (177)



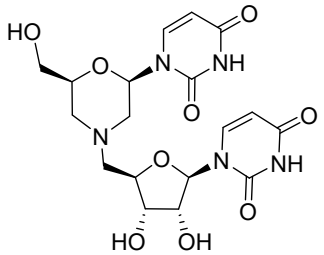
177-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167e** (1.42 g, 2.6 mmol) és **169c** (1.95 g, 2.6 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 1:1). **Hozam**: 1.85 g (58%) sárgás színű hab. R*f*= 0.20 (*n*-hexán:aceton 1:1); $[\alpha]_D$ +5.0 (*c*=0.2; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-(4,4'-tritil)-2-(2-*N*-tritil-guanin-9-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (178)



178-as vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő **167f** (0.4 g, 0.5 mmol) és **169b** (0.19 g, 0.60 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 1:1). **Hozam**: 0.25 g (50%) sárgás színű hab, melyet NMR karakterizálás nélkül használtunk fel a védőcsoportok eltávolítása során. R*f*= 0.30 (*n*-hexán:aceton 1:1).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-uridin (179)

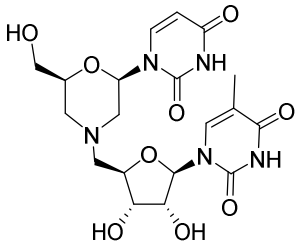


I. 179-es vegyületet (0.1 g, 0.14 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3). **Hozam**: 0.052 g (87%) fehér hab.

II. 179-es vegyületet az **F módszer** szerint is előállítottuk **187a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **188a** (0.36 g, 0.66 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk ($CHCl_3$:MeOH 8:2→7:3). **Hozam**: 0.13 g (70% két lépésre) fehér hab.

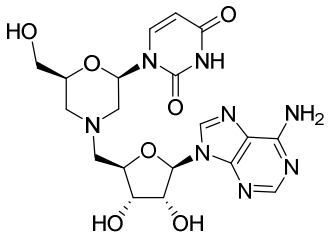
198: R*f*= 0.26 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ +23.00 (*c*=0.001; MeOH).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (180)



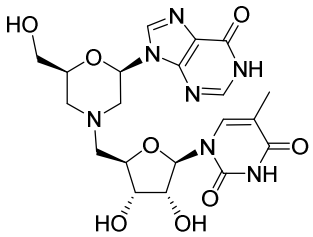
180-as vegyületet (0.13 g, 0.18 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2). **Hozam**: 0.075 g (89%) fehér hab. R*f*= 0.21 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +11.8 (*c*=0.11; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]- adenozin (181)



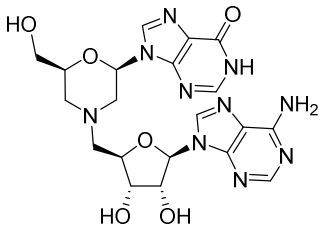
181-es vegyületet (0.13 g, 0.14 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2). **Hozam**: 0.047 g (52%) amorf szilárd anyag. R*f*= 0.11 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +26.15 (*c*=0.003; H_2O).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(hipoxantin-9-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (182)



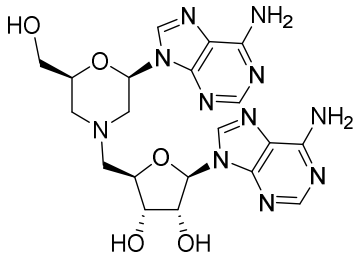
182-es vegyületet (0.26 g, 0.34 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3). **Hozam**: 0.14 g (86%) amorf szilárd anyag. R*f*= 0.26 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ −1.875 (*c*=0.16; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(hipoxantin-9-il)-morfolin-4-il]-adenozin (183)



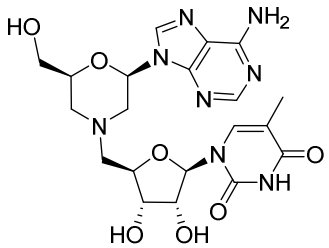
183-as vegyületet (0.21 g, 0.21 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3→6:4). **Hozam**: 0.090 g (84%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.25 (CH_2Cl_2:MeOH 6:4); $[\alpha]_D$ −6.47 (*c*=0.17; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[(2-adenin-9-il)-6-hidroximetil-morfolin-4-il]-adenozin (184)



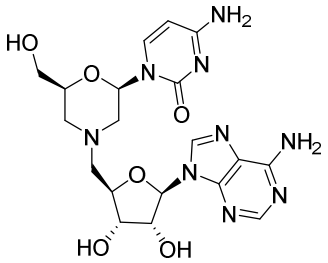
184-es vegyületet (0.21 g, 0.21 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3→6:4). **Hozam**: 0.076 g (72%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.25 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ −5.0 (*c*=0.1; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[2-(adenin-9-il)-6-hidroximetil-morfolin-4-il]-5-metiluridin (185)



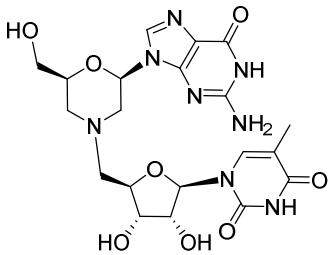
185-ös vegyületet (0.14 g, 0.14 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3). **Hozam**: 0.053 g (77%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.15 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +0.01 (*c*=0.3; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[2-(citozin-1-il)-6-hidroximetil-morfolin-4-il]-adenozin (186)



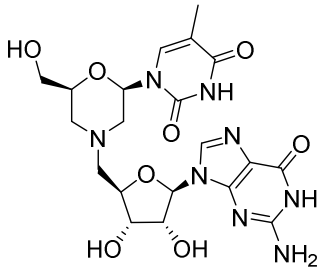
186-os vegyületet (1.6 g, 1.3 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 6:4). **Hozam**: 0.3 g (50%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.22 (CH_2Cl_2:MeOH 6:4); $[\alpha]_D$ +16.0 (*c*=0.15; DMSO).

5'-Dezoxi-5'-[2-(guanin-9-il)-6-hidroximetil-morfolin-4-il]-5-metiluridin (187)



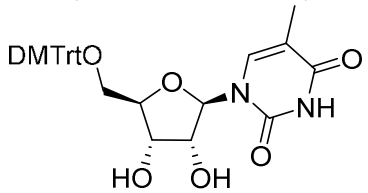
187-es vegyületet (0.25 g, 0.24 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3→6:4). **Hozam**: 0.08 g (67%) fehér hab. R*f*= 0.15 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ +30.0 (*c*=0.1; MeOH).

5'-Dezoxi-5'-[6-hidroximetil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-5-guanozin (189)



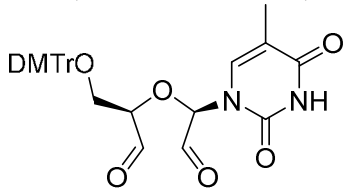
189-es vegyületet az **F módszer** szerint állítottuk elő a **167b** (0.9 g, 1.8 mmol) és **188**[169] (0.56 g, 1.9 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk ($CHCl_3$:MeOH 1:1→4:6). **Hozam**: 0.46 g (51% két lépésre) fehér hab. R*f*=0.15 (CH_2Cl_2:MeOH 1:1); $[\alpha]_D$ -7.86 (*c*=0.14; DMSO).

5'-*O*-(4,4'-Dimetoxitritil)-5-metiluridin (190)[174]



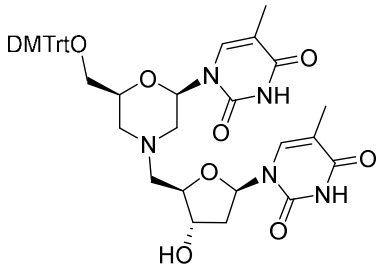
5-Metiluridint (1.0 g, 3.87 mmol) és DMTrCl-ot (1.57 g, 4.64 mmol, 1.2 ekv.) absz. piridinben oldottunk (5 mL) és egy éjszakán át (17 óra) kevertettük szobahőmérsékleten. Másnap a reakcióelegyhez EtOAc-ot adtunk, és 10%-os vizes $NaHSO_4$-oldattal extraháltuk. A szerves fázist Na_2SO4-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 7:3→6:4). **Hozam**: 1.91 g (88%) fehér hab. R*f*=0.30 (CH_2Cl_2:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +3.4(*c*=0.29; $CHCl_3$).

5'-*O*-(4,4'-Dimetoxitritil)-5-metiluridin-szekodialdehid (191)



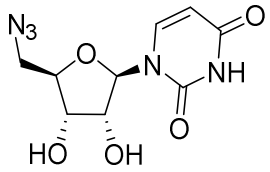
191-es vegyületet az általános módszereknél leírt protokoll szerint állítottuk elő. R*f*= 0.57 (CH_2Cl_2:MeOH 1:1).

5'-Dezoxi-5'-[6-(4,4'-dimetil-trifenil)metoximetil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-timidin (195)



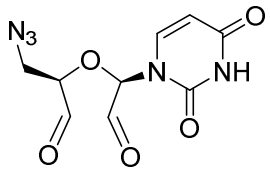
195-ös vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **191** (0.77 g, 1.37 mmol) és **194** (0.33 g, 1.37 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 98:2→95:5). **Hozam**: 0.47 g (45%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.28 (CH_2Cl_2:MeOH 95:5); $[\alpha]_D$=+7.6(*c*=0.25; DMSO).

5'-Azido-5'-dezoxiuridin (197)



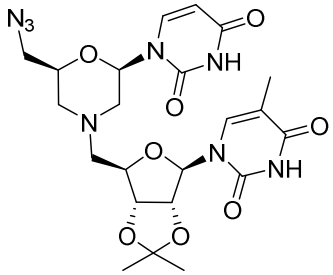
197-es vegyületet (1.7 g, 5.5 mmol) az **I módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 7:3→4:6). **Hozam**: 1.0 g (69%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.29 (CH_2Cl_2:aceton 1:1).

5'-Azido-uridin-szekodialdehid (198)



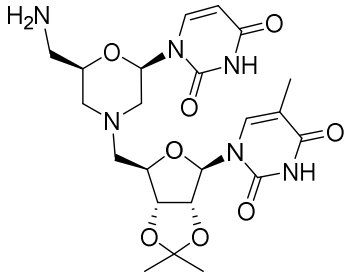
198-as vegyületet (0.66 g, 1.2 mmol) az általános módszereknél leírt protokoll szerint állítottuk elő. A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a reduktív aminálási ciklizációs reakcióban. R*f*= 0.62 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-azidometil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (199)



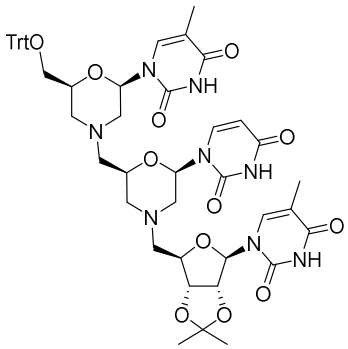
199-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **198** (1.75 g, 6.6 mmol) és **169b** (1.95 g, 6.6 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 97:3→95:5). **Hozam**: 1.67 g (47%) fehér hab. R*f*= 0.17 (CH_2Cl_2:MeOH 97:3); $[\alpha]_D$=+89.41 (*c*=0,34; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-aminometil-2-(uracil-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (200)



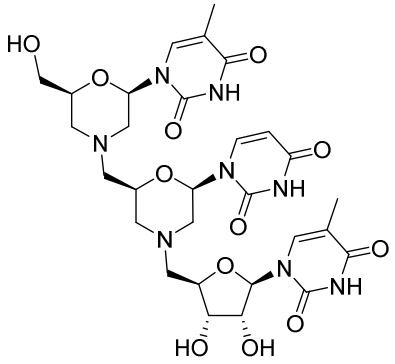
199-et (1.0 g, 1.88 mmol) feloldottuk MeOH és DMF 1:1 arányú elegyében (20 mL), majd hozzáadtuk a Pd/C katalizátort (0.20 g, 20 m/m%) az elegyhez és a szuszpenziót H_2 atmoszféra alatt kevertettük szobahőmérsékleten egy éjszakán át (17 óra). A reakcióelegyet celit ágyon szűrtük, MeOH-lal mostuk, majd bepároltuk. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2). **Hozam**: 0.73 g (76%), fehér hab. R*f*=0.20 (CH_2Cl_2 :MeOH 8:2); $[\alpha]_D$=+37.5 (*c*=0.28; MeOH).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-{2-(uracil-1-il)-6-[2-(timin-1-il)-6-tritiloximetil-morfolin-4-il-metil]-morfolin-4-il}5-metiluridin (201)



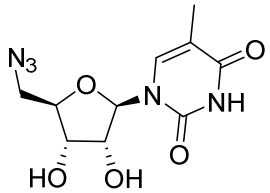
201-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **200** (0.58 g, 1.16 mmol) és **167b** (0.59 g, 1.16 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 97:3). **Hozam**: 1.67 g (47%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.29 (CH_2Cl_2:aceton 1:1); $[\alpha]_D$=+1.82 (*c*=0.11; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-5'-{2-(8-uracil-1-il)-6-[2-(timin-1-il)-6-tritiloximetil-morfolin-4-il-metil]-morfolin-4-il}-5-metiluridin (202)



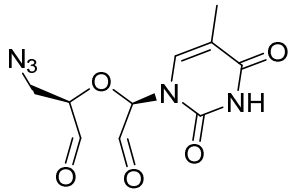
202-es vegyületet (0.13 g, 0.16 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2). **Hozam**: 0.08 g (85%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.21 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$=+19.1 (*c*=0.22; DMSO).

5'-Azido-5'-dezoxi-5-metiluridin (204)



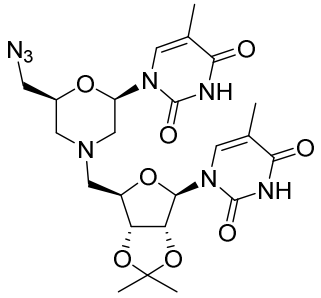
204-es vegyületet (3.4 g, 10.52 mmol) az **I módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 1:1). **Hozam**: 2.65 g (89%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.28 (CH_2Cl_2:aceton 1:1).

5'-Azido-5'-dezoxi-5-metiluridin-szekodialdehid (205)



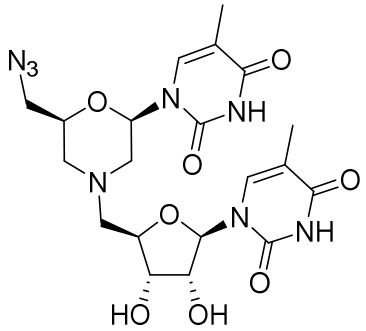
205-ös vegyületet (2.2 g, 7.7 mmol) az általános módszereknél leírt protokoll szerint állítottuk elő. A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a reduktív aminálási ciklizációs reakcióban. R*f*= 0.70 (CH_2Cl_2:MeOH 1:1).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-azidometil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (206)



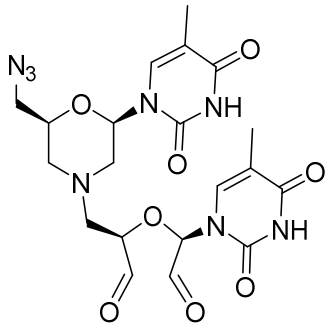
206-os vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **205** (1.8 g, 6.6 mmol) és **169b** (1.95 g, 6.6 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 97:3). **Hozam**: 1.5 g (42%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.63 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+90.31 (*c*=0,32; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-5'-[6-azidometil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (207)



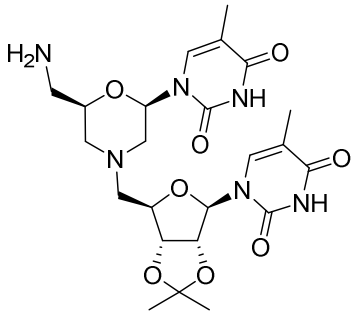
207-es vegyületet (1.4 g, 2.6 mmol) az **I módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 1:1). **Hozam**: 1.1 g (85%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.25 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+60.0 (*c*=0.37; MeOH).

5'-Dezoxi-5'-[6-azidometil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin-szekodialdehid (208)



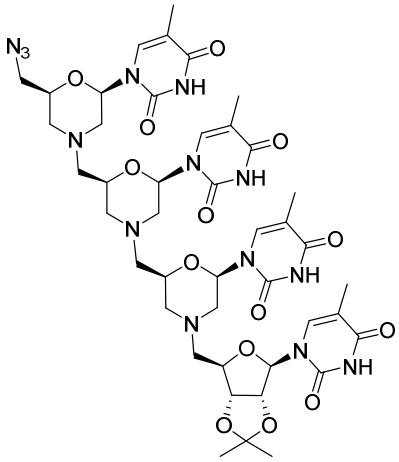
208-as vegyületet (1.0 g, 1.8 mmol) az általános módszereknél leírt protokoll szerint állítottuk elő.A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a reduktív aminálási ciklizációs reakcióban. R*f*= 0.75 (CH_2Cl_2:MeOH 1:1).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'-[6-aminometil-2-(timin-1-il)-morfolin-4-il]-5-metiluridin (209)



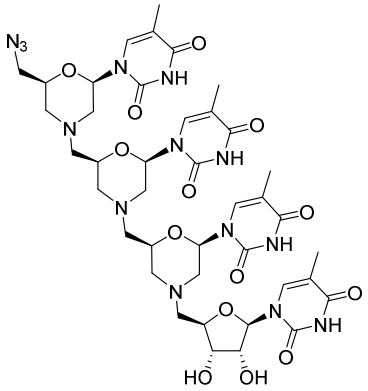
206-ot (1.5 g, 2.74 mmol) feloldottuk MeOH és DMF 1:1 arányú elegyében (20 mL), majd hozzáadtuk a Pd/C katalizátort (0.30 g, 20 m/m%) az elegyhez és a szuszpenziót H_2 atmoszféra alatt kevertettük szobahőmérsékleten egy éjszakán (17 óra) át. A reakcióelegyet celit ágyon szűrtük, MeOH-lal mostuk, majd bepároltuk. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2). **Hozam**: 1.1 g (76%), fehér hab. R*f*=0.22 (CH_2Cl_2 :MeOH 8:2); $[\alpha]_D$=+81.88 (*c*=0.16; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-{2-(timin-1-il)-6-[2-(timin-1-il)-6-azidometil-morfolin-4-ilmetil-(2-(timin-1-il))-morfolin-4-ilmetil]-morfolin-4-ilmetil}-5-metiluridin (210)



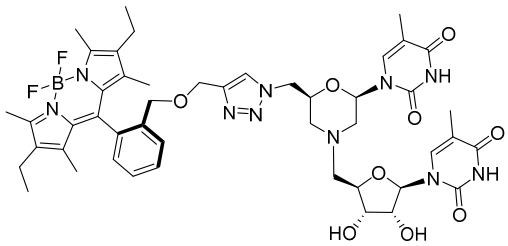
210-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **208** (0.75 g, 1.5 mmol) és **209** (0.77 g, 1.5 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 1:1→CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.64 g (47%) amorf szilárd anyag. R*f*= 0.41 (CH_2Cl_2:aceton 1:1); $[\alpha]_D$=+76.36 (*c*=0.33; $CHCl_3$).

5'-Dezoxi-{2-(timin-1-il)-6-[2-(timin-1-il)-6-azidometil-morfolin-4-ilmetil-(2-(timin-1-il))-morfolin-4-ilmetil]-morfolin-4-ilmetil}-5-metiluridin (211)



211-es vegyületet (0.44 g, 0.45 mmol) az **I módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.26 g (89%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.18 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+214.4 (*c*=0.18; MeOH).

7'-Azido-TmRT és BODIPY konjugátuma (213)

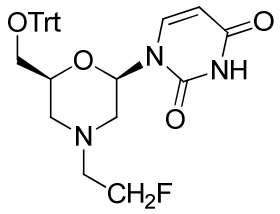


207-et (0.02 g, 0.02 mmol) és BODIPY-t (**212**) (0.008 g, 0.02 mmol, 1 ekv.) feloldottunk DMF-ben (5 mL), majd hozzáadtunk Cu(I)-I-ot (0.4 g, 0.1 ekv.) és Et_3N-t (5.4 μL, 2.0 ekv.), és szobahőmérsékleten 2 napon át (48 óra) kevertettük. A reakcióelegy bepárlását követően a nyersterméket vasatgrétegen tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 95:5). **Hozam**:0.02 g (53%), rózsaszín amorf anyag. R*f*= 0.12 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+42.0 (*c*=0.18; MeOH).

180 kezelése anioncserélő gyantával

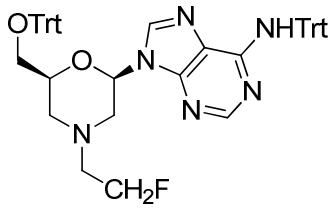
180-as vegyületet (CF_3COOH só) (0.14 g, 0.11 mmol) D_2O-ban oldottuk, majd Serdolit Blue OH^- anioncserélő gyantát adtunk hozzá (200 mg) és 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten. A gyanta kiszűrését követően az oldatot bepároltuk és a **199**-es vegyület gyantával való kezelés előtti és utáni pH értékeit meghatároztuk: pH (TFA só) = 6.0; pH (szabad bázis) = 9.4.

1-[4-(2-fluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-uracil (215a)



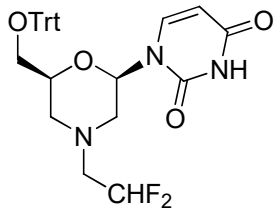
215a vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.35 g, 0.72 mmol) és **214a**-HCl (0.072 g, 0.72 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből Az alkalmazott bázis $NaHCO_3$ volt. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3). **Hozam**: 0.19 g (50%), fehér szilárd anyag. R*f*= 0.32 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = -1.25 (*c*= 0.24, $CHCl_3$).

9-[4-(2-fluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-adenin (216a)



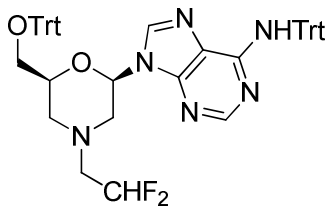
216a vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő a **167d** (0.56 g, 0.75 mmol) és **214a**-HCl (0.075 g, 0.75 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 75:25). **Hozam**: 0.30 g (52%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.36 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = -12.0 (*c*= 0.30, $CHCl_3$).

1-[4-(2,2-difluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-uracil (215b)



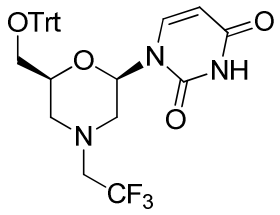
215b vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő az **167a** (0.36 g, 0.75 mmol) és **214b**-HCl (0.088 g, 0.75 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3). **Hozam**: 0.197 g (74%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.31 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = +0.80 (*c*= 0.25, $CHCl_3$).

9-[4-(2,2-difluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-adenin (216b)



216b vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő a **167d** (0.56 g, 0.75 mmol) és **214b**-HCl (0.088 g, 0.75 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 82:18). **Hozam**: 0.24 g (40%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.26 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = -5.12 (*c*= 0.41, $CHCl_3$).

1-[4-(2,2,2-trifluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-uracil (215c)



I. 215c vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.15 g, 0.30 mmol) és **214c**-HCl (0.049 g, 0.36 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 6:4). **Hozam**: **215ca** (0.012 g, 8%), **215cb** (0.021g, 14%) fehér szilárd anyagok. R*f* = 0.33-**215ca**, 0.25-**215cb** (*n*-hexán:aceton 6:4).

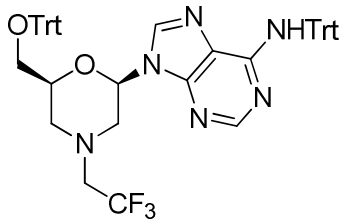
II. 215c vegyületet a **C módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.24 g, 0.50 mmol) és **214c**-HCl (0.081 mg, 0.60 mmol, 1.2 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3). **Hozam:** 0.056 g (29%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.20 (*n*-hexán:aceton 6:4). $[\alpha]_D$ = +2.73 (*c*= 0.11, $CHCl_3$).

III. 215c vegyületet a **D módszer** szerint szerettük volna előállítani a **167a** (0.1 g, 0.21 mmol) és **214c**-HCl (0.064 mg, 0.60 mmol, 2.3 ekv.) vegyületekből, de nem tapasztaltunk termék képződést.

IV. 215c vegyületet a **E módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **214c**-HCl (0.13 mg, 0.95 mmol, 2.3 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2→75:25). **Hozam:** 0.11 g (48%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.20 (*n*-hexán:aceton 7:3).

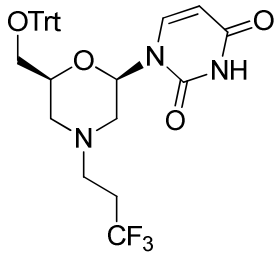
V. 215c vegyületet a **G módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.3 g, 0.60 mmol) és **214c**-HCl (0.16 mg, 1.2 mmol, 2.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2→7:3). **Hozam:** 0.24 g (71%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.20 (*n*-hexán:aceton 7:3).

9-[4-(2,2,2-trifluoretil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-adenin (216c)



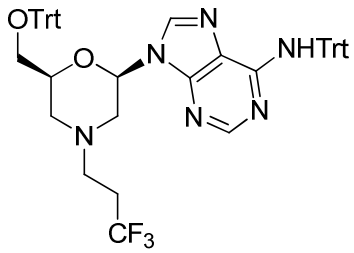
216c vegyületet a **C módszer** szerint állítottuk elő a **167d** (0.38 g, 0.50 mmol) és **214c**-HCl (0.081 g, 0.60 mmol, 1.2 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 75:25). **Hozam**: 0.19 g (46%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.29 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = -5.50 (*c*= 0.20, $CHCl_3$).

1-[4-(3,3,3-trifluorpropil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-uracil (215d)



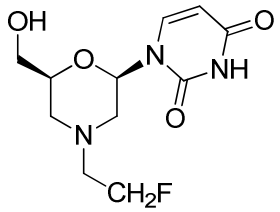
215d vegyületet a **B módszer** szerint állítottuk elő az **167a** (0.36 g, 0.75 mmol) és **214d**-HCl (0.11 g, 0.75 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3). **Hozam**: 0.21 g (49%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.43 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ = +1.67 (*c*=0.12, $CHCl_3$).

9-[4-(3,3,3-trifluorpropil)-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-adenin (216d)



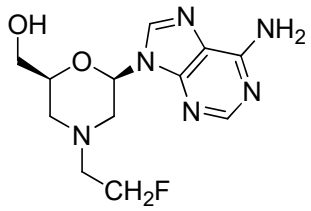
216d vegyületet a **C módszer** szerint állítottuk elő a **167d** (0.37 g, 0.50 mmol) és **214d**-HCl (0.09 g, 0.60 mmol, 1.2 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2). **Hozam**: 0.26 g (63%), fehér szilárd anyag. R*f* = 0.46 (*n*-hexán:aceton 7:3); $[\alpha]_D$ = +3.64 (*c*= 0.33, $CHCl_3$).

1-[4-(2-fluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-uracil (217a)



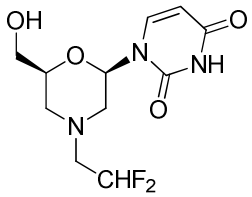
217a vegyületet (0.073 g, 0.14 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.032 g (84%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.40 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+13.3 (*c*=0,12, DMSO).

9-[4-(2-fluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-adenin (218a)



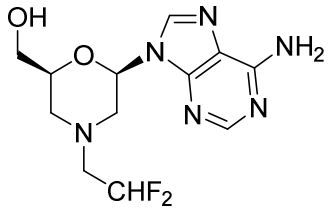
218a vegyületet (0.195 g, 0.25 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.070 g (95%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.17 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=-2.45 (*c*=0.49, DMSO).

1-[4-(2,2-difluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-uracil (217b)



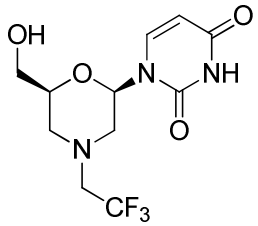
217b vegyületet (0.098 g, 0.18 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 95:5). **Hozam**: 0.047 g (89%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.11 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$=+45.8 (*c*=0.12, MeOH).

9-[4-(2,2-difluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-adenin (218b)



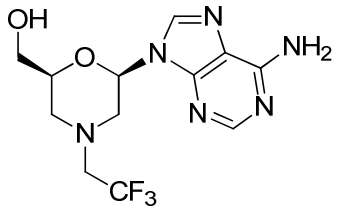
218b vegyületet (0.16 g, 0.21 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.056 g (86%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.11 (CH_2Cl_2:MeOH 95:5); $[\alpha]_D$=-9.05 (*c*=0.21, DMSO).

1-[4-(2,2,2-trifluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-uracil (217c)



217c vegyületet az **F módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.2 g, 0.41 mmol) és **214c**-HCl (0.12 mg, 0.95 mmol, 2.3 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam:** 0.085 g (65% 2 lépésre), fehér hab. R*f* = 0.59 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+23.6 (*c*=0,11, DMSO).

9-[4-(2,2,2-trifluoretil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-adenin (218c)

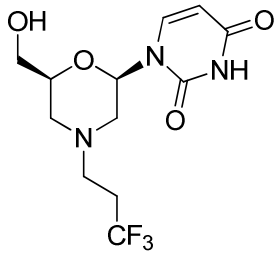


I. 218c vegyületet (0.11 g, 0.19 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.030 g (67%) fehér szilárd anyag.

II. 218c vegyületet az **F módszer** szerint állítottuk elő a **167d** (0.2 g, 0.27 mmol) és **214c**-HCl (0.083 mg, 0.61 mmol, 2.3 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam:** 0.06 g (67% 2 lépésre), fehér hab. R*f* = 0.19 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1).

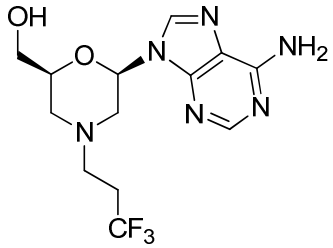
218c: R*f*= 0.28 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+11.8(*c*=0,11, DMSO).

1-[4-(3,3,3-trifluorpropil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-uracil (217d)



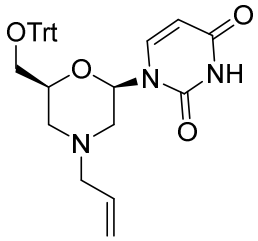
217d vegyületet (0.11 g, 0.19 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.055 g (87%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.37 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=+17.0 (*c*=0.1, DMSO).

9-[4-(3,3,3-trifluorpropil)-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-adenin (218d)



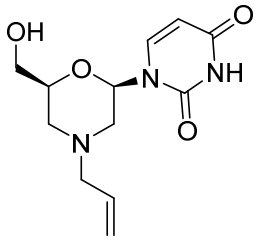
218d vegyületet (0.12 g, 0.19 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.040 g (61%) fehér szilárd anyag. R*f*= 0.27 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$=-2.73 (*c*=0.11, DMSO).

1-(4-allil-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-uracil (220)



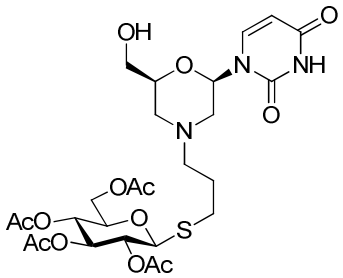
220-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **167a** (0.7 g, 1.5 mmol) és **219** (0.09 g, 1.5 mmol, 1.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 75:25). Hozam: 0.56 g (76%) fehér hab. R*f*= 0.34 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +15.0 (*c*= 0.12; $CHCl_3$).

1-(4-allil-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-uracil (221)



221-es vegyületet (1 g, 1.9 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 6:4→3:7). **Hozam**: 0.47 g (90%) fehér hab. R*f*= 0.21 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +4.87 (*c*=0.41; MeOH).

1-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-β-D-glükopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (223)

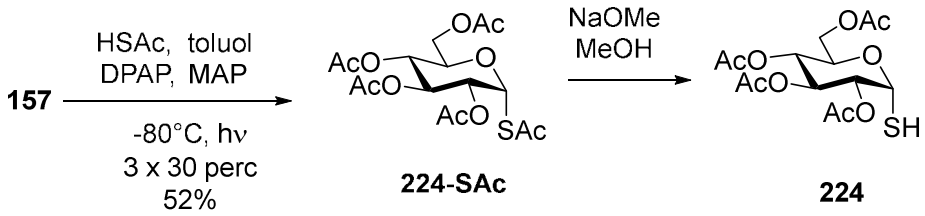


I. **223**-as vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **221** (0.1 g, 0.4 mmol) és **222** (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 98:2→95:5). **Hozam**: 0.16 g (68%) fehér hab.

II. **223**-as vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **221** (0.1 g, 0.4 mmol) és **222** (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. Az alkalmazott sav HFiP (0.98 mL, 9.4 mmol, 25.0 ekv.) volt. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 98:2→95:5). **Hozam**: 0.12 g (50%) fehér hab.

223: R*f*= 0.50 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$ -5.45 (*c*=0.11; $CHCl_3$).

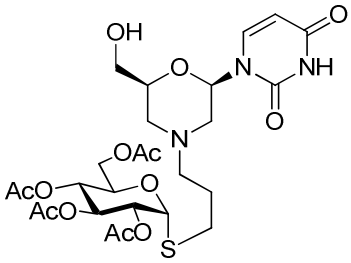
2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1-tio-α-D-glükopiranóz (224)



I. **224-SAc** vegyületet az **L módszer** szerint állítottuk elő a **157** (0.33 g, 1.0 mmol) és tioecetsav (**160**) (0.42 μL, 8.0 mmol, 6.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 7:3). **Hozam**: 0.23 g (52%) fehér hab. R*f*= 0.27 (*n*-hexán:aceton 8:2).

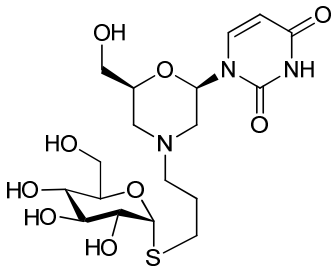
II. 224-SAc vegyületet (1.0 g, 2.4 mmol) az **M módszer** alapján *S*-dezacetileztük. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2). **Hozam**: 0.82 g (92%) fehér hab. R*f*= 0.26 (*n*-hexán:aceton 8:2).

1-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-α-D-glükopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (225)



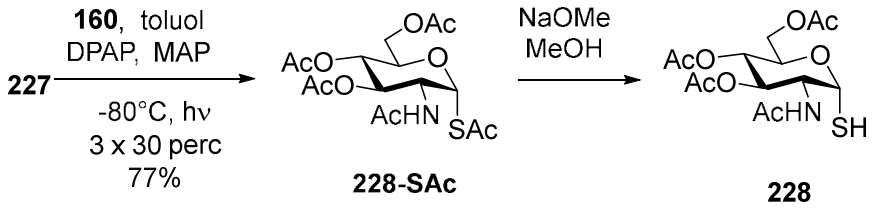
225-ös vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **221** (0.1 g, 0.4 mmol) és **224** (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 97:3→9:1). **Hozam**: 0.2 g (83%) fehér hab. R*f*= 0.27 (CH_2Cl_2:MeOH 95:5); $[\alpha]_D$ +71.4 (*c*=0.14; DMSO).

1-[4-(1-tio-α-D-glükopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (226)



226-os vegyületet (0.19 g, 0.3 mmol) a **J módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2→7:3). **Hozam**: 0.1 g (73%), fehér hab. R*f*= 0.39 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ +121.9 (*c*=0.16; DMSO).

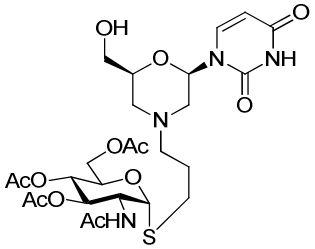
2-Acetamido-2-dezoxi-3,4,6,-tri-*O*-acetil-1-tio-α-D-glükopiranóz (228)



I. **228-SAc** vegyületet az **L módszer** szerint állítottuk elő a **227** (0.33 g, 1.0 mmol) és **160** (0.43 μL, 6.0 mmol, 6.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 95:5). **Hozam**: 0.31 g (77%) fehér por. R*f*= 0.22 (CH_2Cl_2:aceton 9:1).

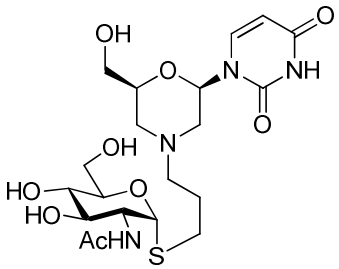
II. 228-SAc vegyületet (0.7 g, 1.7 mmol) az **M módszer** alapján *S*-dezacetileztük. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 9:1). **Hozam**: 0.62 g (98%) fehér hab. R*f*= 0.20 (CH_2Cl_2:aceton 9:1); $[\alpha]_D$= +105.9 (*c* = 0.17, $CHCl_3$).

1-[4-(2-acetamido-3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-dezoxi-1-tio-α-D-glükopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (229)



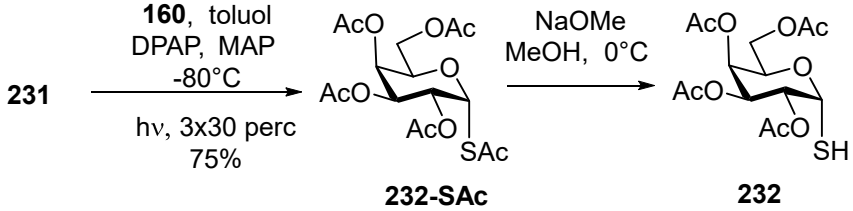
229-es vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **221** (0.1 g, 0.4 mmol) és **228** (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 99:1→9:1). **Hozam**: 0.16 g (67%) fehér hab. R*f*= 0.50 (CH_2Cl_2:MeOH 9:1); $[\alpha]_D$ +7.86 (*c*=0.14; $CHCl_3$).

1-[4-(2-acetamido-2-dezoxi-1-tio-α-D-glükopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (230)



230-as vegyületet (0.15 g, 0.24 mmol) a **J módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1). **Hozam**: 0.08 g (68%), fehér hab. R*f*= 0.65 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ +103.3 (*c*=0.12; DMSO).

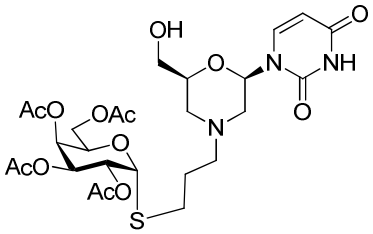
2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1-tio-α-D-galaktopiranóz (232)



I. **232-SAc** vegyületet az **L módszer** szerint állítottuk elő a **231** (0.33 g, 1.0 mmol) és **160** (0.43 μL, 6.0 mmol, 6.0 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:aceton 98:2). **Hozam**: 0.27 g (75%) fehér por. R*f*= 0.25 (*n*-hexán:aceton 8:2).

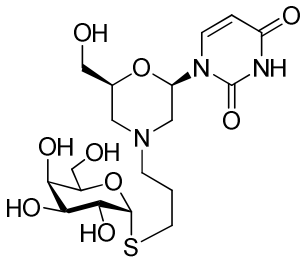
II. 232-SAc vegyületet (0.23 g, 0.56 mmol) az **M módszer** alapján *S*-dezacetileztük. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2). Hozam: 0.19 g (93%) fehér hab. R*f*= 0.20 (*n*-hexán:aceton 8:2); $[\alpha]_D$= +181.0 (*c* = 0.2, $CHCl_3$).

1-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-α-D-galaktopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (233)



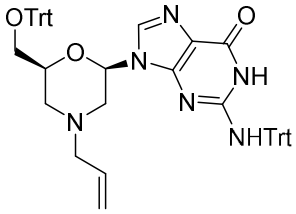
233-as vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **221** (0.1 g, 0.4 mmol) és **232** (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 97:3→9:1). **Hozam**: 0.18 g (75%) fehér hab. R*f*= 0.30 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +89.0 (*c*=0.1; DMSO).

1-[4-(1-tio-α-D-galaktopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-uracil (234)



234-es vegyületet (0.13 g, 0.2 mmol) a **J módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2). **Hozam**: 0.07 g (72%), fehér hab. R*f*= 0.47 (CH_2Cl_2:MeOH 7:3); $[\alpha]_D$ +180.0 (*c*=0.16; DMSO).

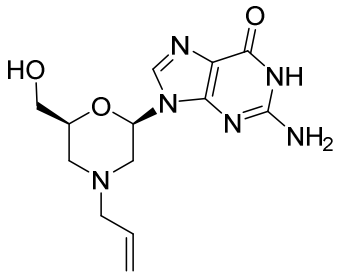
9-(4-allil-6-tritiloximetil-morpholin-2-il)-guanin (235)



235-ös vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **167f** (1 g, 1.5 mmol) és **219** (0.09 g, 1.6 mmol, 1.2 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-

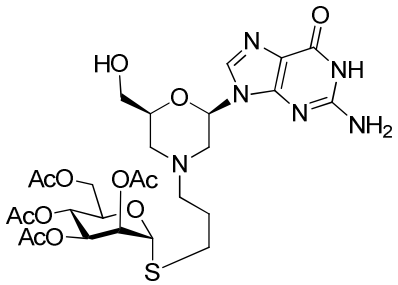
hexán:aceton 8:2→6:4). **Hozam**: 0.64 g (62%) fehér hab. A termék nem volt megfelelően tiszta NMR általi karakterizáláshoz, ezért ilyen formában használtuk fel a következő reakcióhoz. R*f*=

9-(4-allil-6-hidroximetil-morpholin-2-il)-guanin (236)



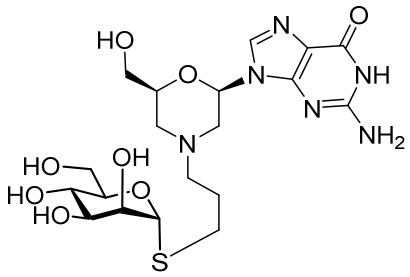
236-os vegyületet (0.56 g, 0.7 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1→8:2). **Hozam**: 0.18 g (82%) fehér hab. R*f*= 0.24 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +13.1 (*c*=0.13; DMSO).

9-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio-α-D-mannopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-guanin (238)



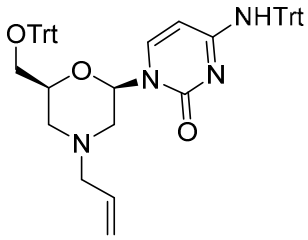
238-as vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **236** (0.13 g, 0.4 mmol) és **237** (0.23 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 92:8→8:2). **Hozam**: 0.16 g (67%) fehér hab. R*f*= 0.53 (CH_2Cl_2:MeOH 85:15); $[\alpha]_D$ +38.2 (*c*=0.11; DMSO).

9-[4-(1-tio-α-D-mannopiranozil)propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-guanin (239)



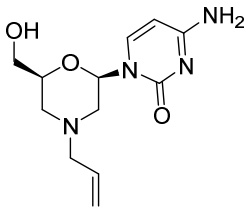
239-es vegyületet (0.11 g, 0.2 mmol) a **J módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 1:1). **Hozam**: 0.08 g (98%), fehér hab. R*f*= 0.31 (CH_2Cl_2:MeOH 6:4); $[\alpha]_D$ +133.3 (*c*=0.27; DMSO).

1-(4-allil-6-tritiloximetil-morfolin-2-il)-citozin (240)



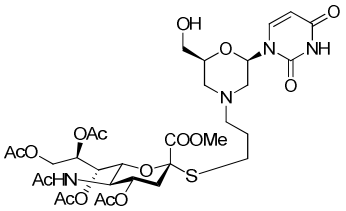
240-es vegyületet az **A módszer** szerint állítottuk elő a **167e** (2 g, 1.4 mmol) és **219** (0.18 g, 1.7 mmol, 1.2 ekv.) A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (*n*-hexán:aceton 8:2→6:4). **Hozam**: 1.3 g (62%) fehér hab. R*f*= 0.28 (*n*-hexán:aceton 6:4); $[\alpha]_D$ +153.8 (*c*=0.13; $CHCl_3$).

1-(4-allil-6-hidroximetil-morfolin-2-il)-citozin (241)



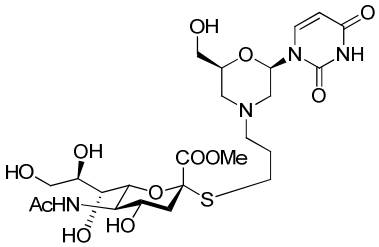
241-es vegyületet (1 g, 1.3 mmol) a **H módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 8:2→6:4). **Hozam**: 0.32 g (89%) fehér hab. R*f*= 0.52 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +49.1 (*c*=0.11;MeOH).

1-[4-(Metil-4,7,8,9-tetra-*O*-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero-α-D-galakto-2-tio-non-2-ulopiranózonát-2-*S*)-propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-citozin (243)



243-as vegyületet a **K módszer** szerint állítottuk elő a **241** (0.05 g, 0.2 mmol) és **242** (0.23 g, 0.6 mmol, 1.5 ekv.) vegyületekből. A nyersterméket Flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 9:1→8:2). **Hozam**: 0.1 g (59%) fehér hab. R*f*= 0.57 (CH_2Cl_2:MeOH 8:2); $[\alpha]_D$ +49.1 (*c*=0.11;MeOH).

1-[4-(Metil-3,5-didezoxi-D-glicero-α-D-galakto-2-tio-non-2-ulopiranózonát-2-*S*)-propil-6-hidroximetil-morfolin-2-il]-citozin (244)



244-es vegyületet (0.085 g, 0.1 mmol) a **J módszer** szerint állítottuk elő. A nyersterméket Flash oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2:MeOH 7:3). **Hozam**: 0.08 g (67%), fehér hab. R*f*= 0.29 (CH_2Cl_2:MeOH 6:4); $[\alpha]_D$ +253.3 (*c*=0.15; MeOH).

6. Összefoglalás

Összefoglalva elmondható, hogy a célkitűzésben tárgyalt minden szintetikus célt megvalósítottuk. Hatékony szintetikus módszert fejlesztettünk ki új morfolínó-nukleozid kiméra oligonukleotidok előállítására. Tíz dinukleotid kimérát (**179-187, 189**) különböző bázisszekvenciákkal állítottunk elő purin és pirimidin nukleozidból származtatott dialdehidek és nukleozidok 5'-amino-származékai közötti reakcióval. Sikeresen optimalizáltuk a kulcsfontosságú kettős reduktív aminálási ciklizációs reakciót, és kidolgoztunk egy hatékony egyfazék módszert a gyűrűzárási és védőcsoport-eltávolítási lépésekre is. A szintetikus protokoll kompatibilis a tritil és dimetoxitritil védőcsoportokkal és az azido funkciós csoporttal, továbbá kiterjeszthető magasabb tagszámú oligomerek szintézisére. Az azido funkció lehetővé tette, hogy propargil csoportottal funckionalizált BODIPY-vel kapcsoljuk a kimérát, mely fluoreszcens mikroszkóppal történő vizsgálat alapján sikeresen bejutott Caco-2 intesztinális epitél sejt citoplazmájába. A kifejlesztett morfolínó-nukleozid kimérák a kationos nukleotid-analógok új típusát képviselik, és hasznos építőkövei lehetnek új mesterséges nukleinsav-architektúráknak.

Az *N*-fluoralkilezett morfolínók szintézisének tekintetében elmondható, hogy irodalmi módszerek alkalmazása mellett a 2-fluoretil-amin, 2,2-difluoretil-amin, illetve a 3,3,3-difluorpropil-amin esetében a $NaCNBH_3$-ecetsav reagens kombinációval végrehajtott reduktív aminálási ciklizációs reakciók során a várt morfolingyűrűs termékek keletkeztek megfelelő hozammal, viszont a 2,2,2-trifluoretil-aminnal való munka esetében a reduktív aminálás részleges volt, melynek következtében a várt termék képződését nem tapasztaltuk. A részleges redukció elkerülése céljából itt is (az ikernukleozidokhoz hasonlóan) a redukálószer mennyiségének növelésével, valamint új reduktív aminálási körülmények alkalmazásával próbáltunk javítani a hozamon, melyek közül a legjobbnak a $NaCNBH_3/ZnCl_2$-os redukció bizonyult.

A glikoziltranszferáz inhibitorok előállítása esetében a fotoiniciált tiol-én kapcsolási reakciókat sikeresen alkalmaztuk hat, tioéter kötőelemmel kapcsolt cukor-nukleotid analóg szintézisére (uridinből, citidinből és guanozinból kiindulva), amelyekben a negatív töltésű pirofoszfát vagy foszfát hidat egy neutrális alkil linkerrel helyettesítettük. A szintetikus megközelítés biztosítja az 1,2-cisz α-glikozidos kötés sztereoszelektív képződését, és könnyű hozzáférést biztosít a Leloir glikoziltranszferázok donor szubsztrátjainak nem töltött, tio-kapcsolt analógjaihoz.

7. Summary

In summary, we have achieved all the synthetic goals discussed in the objective. An efficient synthetic method has been developed for the preparation of new morpholino nucleoside chimera oligonucleotides. Ten dinucleotide chimeras (**179-187, 189**) were prepared with different base sequences by reaction between dialdehydes, derived from purine and pyrimidine nucleosides, and 5'-amino derivatives of nucleosides and deoxynucleosides. We have successfully optimized the key double reductive amination cyclization reaction and also developed an efficient one-pot method for the cyclization and deprotection steps. The synthetic protocol is compatible with trityl and dimethoxytrityl protecting groups and the azido function, and can be extended to the synthesis of higher oligomers. Azido function allowed the coupling of the chimera with propargyl-functionalized BODIPY, which was successfully entered the cytoplasm of the Caco-2 intestinal epithelial cell which process was examined by fluorescence microscopy. The developed morpholino nucleoside chimeras represent a new type of cationic nucleotide analog and may be useful as building blocks for new artificial nucleic acid architectures.

Regarding the synthesis of *N*-fluoroalkylated morpholinos, the reductive amination cyclization reactions performed with the combination of $NaCNBH_3$ and acetic acid reagents for 2-fluoroethylamine, 2,2-difluoroethylamine and 3,3,3-difluoropropylamine using literature methods. The expected morpholine ring products were formed in good yields in most cases, but the reductive amination was only partial in the case of 2,2,2-trifluoroethylamine, as a result of which the formation of the expected product was not observed. In order to avoid partial reduction, we tried to improve the yield by increasing the amount of reducing agent and using new reductive amination conditions, the best of which was the reduction with the use of $NaCNBH_3$ and $ZnCl_2$.

In the preparation of glycosyltransferase inhibitors, photoinitiated thiol-ene coupling reactions have been successfully used to synthesize six sulfur-linked sugar nucleotide analogs (using uridine, cytidine and guanosine) in which the negatively charged pyrophosphate or phosphate bridge has been replaced with a neutral alkyl linker. The synthetic approach provides stereoselective formation of the 1,2-cis α-glycosidic bond and provides an easy access to uncharged, thio-linked analogs of donor substrates of Leloir glycosyltransferases.

8. Köszönetnyilvánítás

Nehéz szavakba önteni azt, amit most- a dolgozat megírása végéhez közeledve- érzek. Szavakkal ki sem fejezhető, mekkora hálával és köszönettel tartozom az alább felsorolt személyeknek. Elsősorban Témavezetőmnek, **Prof. Dr. Borbás Anikónak** köszönöm a lehetőséget, hogy a témavezetettje lehettem. Köszönöm, hogy rengeteget tanulhattam/tanulhatok Tőle. Köszönöm, hogy rengeteg kutatási területbe belevont, és ennyi tapasztalattal gazdagodhattam/gazdagodhatok. Köszönöm, hogy szakmai segítsége mellett mindenben számíthatok rá. Örökké hálás leszek a sorsnak, hogy 2014-ben az Ő ajtaján kopogtam be szakdolgozati témát keresve. Továbbá köszönöm a szakmai segítségét és innovatív ötleteit **Prof. Dr. Herczegh Pálnak**. Köszönöm, hogy kérdéseimmel bátran fordulhattam/fordulhatok hozzá.

Köszönöm az E-304-es laborban dolgozó munkatársaimnak, **Dr. Hevesi-Mező Erikának**, **Bodza Mártának Dr. Bege Miklósnak**, és **Dr. Kelemen Viktornak**, hogy rengeteg szakmai tapasztalatukkal munkámat folyamatosan segítették, bármikor fordulhattam/fordulhatok hozzájuk. Ezen túlmenően pedig köszönöm azt a remek hangulatot (sok nevetést, rosszabbnál rosszabb vicceket, melyeket, ha akarnék sem tudnék elfeledni), ami a laborban kialakult. Dr. Bege Miklósnak külön köszönöm a PhD tanulmányaim elején nyújtott segítségét az NMR kiértékelésben és mérésben, valamint a tritilezett nukleozid monomerek és dimerek szintézisében.

Köszönöm **Dr. Bakai-Bereczki Ilonának** a tömegspektrometriás méréseket, és szakmai segítségét. Köszönöm, hogy személyében egy jó barátra tehettem szert.

Köszönöm **Dr. Herczeg Mihálynak** és **Prof. Dr. Batta Gyulának** a nukleozid trimer és tetramer származékaim NMR spektrumainak felvételét és kiértékelésben nyújtott segítségüket. Köszönöm **Varga Mariannak** a forgatás méréseket, valamint hogy segít betanulni a Gyógyszerészi Kémia laborgyakorlat tartásába.

Köszönet illeti **Rőth Józsefné Erzsikét** és **Kígyós-Fekete Dórát**, akiknek a tioladdíciós reakciók során használt glikálokat/1-tioglikóz-peracetátokat köszönhetem.

Köszönöm a segítségét a **Gyógyszerészi Kémia Tanszék összes munkatársának.**

Köszönettel tartozom **Dr. Hotzi Judit** gyógyszerésznek a fluoros morfolínók szintézisében nyújtott közös munkáért.

Köszönöm **Cristobal Lopeznek és kutatócsoportjának** a BODIPY származékot.

Köszönet illeti **Dr. Fenyvesi Ferencet** és **Dr. Rusznyák Ágnest** a fluoreszcens mikroszkópos vizsgálatokért.

Köszönöm **Steli Ákos József**, **Tardi Fanni**, **Nguyen Ngoc Linh Chi**, **Hannah Chang** és **Benjamin Aghapour** gyógyszerészhallgatóknak, hogy társ témavezetőjük lehettem.

Végül pedig köszönöm a **Férjemnek** és a **Szüleimnek**, akikre bármikor bármiben számíthattam/számíthatok. Az Ő támogatásuk nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre. Hálás vagyok értük és mindent köszönök nekik.

A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a **GINOP-2.3.4-15-2020-00008** projekt keretében valósult meg.

9. Irodalomjegyzék

1. Keserű Gy. M.; *Előszó* in A gyógyszerkutatás kémiája (Szerk.: Antoni F. A., Arányi P., Bátori S., Domány Gy., Hermecz I., Keserű Gy. M.) Akadémiai Kiadó, Budapest, (ISBN: 978 963 05 9076 1), **2011**, p. 13.
2. C. Perigaud, G. Gosselin, J. L. Imbach; *Nucleoside analogues as chemotherapeutic agents: a review,* Nucleos. Nucleot. **1992** (11) 903-945.
3. E. De Clercq; *Strategies in the design of antiviral drugs,* Nat. Rev. Drug Discovery **2002** (1) 13- 25.
4. E. De Clercq; *Milestones in the discovery of antiviral agents: nucleosides and nucleotides,* Acta Pharm. Sin. B **2012** (2) 535-548.
5. Rozmer Zs., Perjési P.; *Nukleinsavak, mint gyógyszercélpontok* in A gyógyszerhatás fizikai-kémiai alapjai (Szerk.: Perjési P., Erdősné Moravecz Zs.) egyetemi jegyzet, Pécsi Tudományegyetem, **2015**, p. 57-58.
6. J. D. Watson, F. H. Crick; *Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxy ribonucleic acid,* Nature **1953** (171) 737-738.
7. Ádám V., *Orvosi Biokémia*, Medicina Kiadó, Budapest, **2006** p. 335.
8. L. P. Jordheim, D. Durantel, F. Zoulim, C. Dumontet; *Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases*, Nat. Rev. Drug Discovery **2013** (12) 447-464.
9. B. Roy, A. Depaix, C. Perigaud, S. Peyrottes; *Recent Trends in Nucleotide Synthesis,* Chem. Rev. **2016** (116) 7854-7897.
10. E. De Clercq; *Acyclic nucleoside phosphonates: past, present and future. Bridging chemistry to HIV, HBV, HCV, HPV, adeno-, herpes-, and poxvirus infections: the phosphonate bridge,* Biochem. Pharmacol. **2007** (73) 911-922.
11. E. De Clercq; *The acyclic nucleoside phosphonates from inception to clinical use: historical perspective,* Antiviral Res. **2007** (75) 1-13.
12. F. Pertusati, M. Serpi, C. McGuigan; *Medicinal chemistry of nucleoside phosphonate prodrugs for antiviral therapy,* Antivir. Chem. Chemother **2012** (22) 181-203.
13. L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj; *Synthesis of Carbocyclic Nucleoside,* Tetrahedron **1994** (50) 10611-10670.
14. V. E. Marquez, M. I. Lim; *Carbocyclic nucleosides*, Med. Res. Rev. **1986** (6) 1-40.

15. J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell, L. N. Simon, R. K. Robins; *Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-.beta.-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides*, J. Med. Chem. **1972** (15) 1150–1154.
16. H. J. Schaeffer, S. Gurwara, R. Vince, S. Bittner; *Novel substrate of adenosine deaminase*, J. Med. Chem. **1971** (14) 367–369.
17. E. De Clercq; *Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections,* Clin. Microbiol. Rev. **1995** (8) 200–239.
18. J. Balzarini; *Effect of antimetabolite drugs of nucleotide metabolism on the anti-human immunodeficiency virus activity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors,* Pharmacol. Ther. **2000** (87) 175–187.
19. E. De Clercq; *Antivirals and antiviral strategies*. Nat. Rev. **2004** (2) 704–720.
20. K. L. Seley-Radtke, M. K. Yates; *The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold,* Antivir. Res. **2018** (154) 66–86.
21. M. K. Yates, K. L. Seley-Radtke; *The evolution of antiviral nucleoside analogues: A review for chemists and non-chemists. Part II: Complex modifications to the nucleoside scaffold,* Antivir. Res. **2019** (162) 5–21.
22. L. Eyer, R. Nencka, E. de Clercq, K. R. Seley-Radtke, D. Ružek; *Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses,* Antivir. Chem. Chemother. **2018** (26) 1-28.
23. D. S. Stein, K. H. P. Moore; *Phosphorylation of Nucleoside Analog Antiretrovirals: A Review for Clinicians,* Pharmacotherapy **2001** (21) 11–34.
24. D. Baltimore; *Expression of animal virus genoms*, Bacteriol. Rev. **1971** (35) 235–241.
25. http://pandemia.hu/koronavirus-terkep-elo-rendszeresen-frissitett/ (utoljára megtekintve: 2022.08.11.)
26. R. J. Geraghty, M. T. Aliota, L. F. Bonnac; *Broad-Spectrum Antiviral Strategies and Nucleoside Analogues,* Viruses **2021** (13) 667-679.
27. A. Wahl, L. E. Gralinski, C. E. Johnson; *SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801*, Nature **2021** (591) 451-457.
28. B. Hackanson, M. Daskalakis; *Decitabine,* Recent Results Cancer Res. **2014** (201) 269-297.
29. Jeney A., Kralovánszky J.; *Onkofarmakológia*, Medicina Kiadó, Budapest, **2009**, p. 324-325.

30. T. Cannon, D. Mobarek, J. Wegge, I. A. Tabbara; *Hairy Cell Leukemia: Current Concepts,* Cancer Invest. **2008** (8) 860-865.
31. M. Guinanm C. Benckendorff, M. Smith, G. J. Miller; *Recent Advances in the Chemical Synthesis and Evaluation of Anticancer Nucleoside Analogues,* Molecules **2020** (25) 2050-2075.
32. L. Knorr; *Synthesen in der " Oxazinreihe "*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1889** (22) 2081-2099.
33. B. L. Hampton, C. B. Pollard; *A new synthesis of morfoline*, J. Am. Chem. Soc. **1936** (58) 2338–2339.
34. a) A. P. Kourounakis, D. Xanthopoulos, A. Tzara; *Morpholine as a privileges structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules,* Med. Res. Rev. **2020** (40) 709-752. b) A. Kourounakis, A. Tzara, D. Xanthopoulos; *Morpholine as a scaffold in Medicinal Chemistry: An update on synthetic strategies,* ChemMedChem **2020** (15) 392-403.
35. C-V. T. Vo, M. Gediminas, W. J. Bode; *SnAP reagents for the transformation of aldehydes into substituted thiomorpholines—an alternative to cross-coupling with saturated heterocycles,* Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2013** (52) 1705-1708.
36. M. U. Luescher, C-V. T. Vo, J. W. Bode; *SnAP reagents for the synthesis of piperazines and morpholines,* Org. Lett. **2014** (16) 1236-1239.
37. W. Y. Siau, J. W. Bode; *One-step synthesis of saturated spirocyclic N-heterocycles with stannyl amine protocol (SnAP) reagents and ketones*, J. Am. Chem. Soc. **2014** (51) 17726-17729.
38. M. U. Luescher, J. W. Bode; *Catalytic synthesis of N-unprotected piperazines, morpholines, and thiomorpholines from aldehydes and SnAP reagents,* Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2015** (37) 10884-10888.
39. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah; *Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures*, J. Org. Chem. **1996** (61) 3849-3862.
40. S. Kim, C. H. Oh, J. S. Ko, K. H. Ahn, Y. J. Kim; *Zinc-Modified Cyanoborohydride as a Selective Reducing Agent;* J. Org. Chem. **1985** (50) 1927-1927.
41. B. A. Gellert, N. Kahlcke, M. Feurer, S. Roth; *Triflic Acid Catalyzed Reductive Coupling Reactions of Carbonyl Compounds with O-, S-, and N-Nucleophiles,* Chem. Eur. J. **2011** (17) 12203-12209.

42. J. X. Khym; *The Reaction of Methylamine with Periodate-Oxidized Adenosine 5'-Phosphate*, Biochemistry **1963** (2) 344-350.
43. D. M. Brown, A. P. Read; *Nucleotides Part XLIX. The reduction of the adduct of periodate-oxidised adenosine-5' phosphate and methylamine,* J. Chem. Soc. **1965** 5072-5074.
44. J. A. Coffman, C. Dickey-Sims, J. S. Haug, J. J. McCarthy, A. J. Robertson; *Evaluation of Developmental Phenotypes Produced by Morpholino Antisense Targeting of a Sea Urchin Runx Gene*, BMC Biology **2004** 2:6.
45. J. M. J. Tronchet, G. Zosimo-Landolfo, M. Balkadjian, A. Ricca, M. Zsely, F. Barbalat-Rey, D. Cabrini, P. Lichtle, M. Geoffroy; *New Types of Spin-Labelled Sugar and Nucleoside Analogs: Pyrrolidine, Morpholine and Piperidine N-Oxyls.* Tetrahedron Lett. **1991** (32) 4129–4132.
46. M. D. Nekrasov, E. R. Lukyanenko, A. V. Kurkin; *Synthesis of N-substituted morpholine nucleoside derivatives;* Nucleoside Nucleotide Nucleic acids **2020** (39) 1223-1244.
47. T. V. Abramova, S. S. Belov, Y. V. Tarasenko, V. N. Silnikov; *Solid-Phase Supported Synthesis of Morpholinoglycine Oligonucleotide Mimics,* Beilstein J. Org. Chem. **2014** (10) 1151–1158.
48. S. Hanessian, M. Tremblay, A. Kornienko, N. Moitessier; *Design, Modeling and Synthesis of Functionalized Paromamine Analogs,* Tetrahedron **2001** (57) 3255–3265.
49. E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell; *Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry*, J. Med. Chem. **2015** (58) 8315−8359.
50. J. L. Acena, A. Sorochinsky, V. A. Soloshonok; *Recent Advances in the Asymmetric Synthesis of α-(Trifluoromethyl)-Containing α-Amino Acids,* Synthesis **2012** (44) 1591-1602.
51. S. Schmitt, N. Colloc'h, C. Perrio; *Novel fluoroalkyl derivatives of selective kappa opioid receptor antagonist JDTic: Design, synthesis, pharmacology and molecular modeling studies,* Eur. J. Med. Chem. **2015** (90) 742-750.
52. P. J. Riss, R. Hummerich, P. Schloss; *Synthesis and monoamine uptake inhibition of conformationally constrained 2β-carbomethoxy-3β-phenyl tropanes*, Org. Biomol. Chem. **2009** (7) 2688-2698.
53. H. Toyama, S. Sato, H. Shirakawa, M. Komai, Y. Hashimoto, S. Fujii; *Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317,* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2016** (26) 1817-1820.

54. X. Yang Z. Chen, Y. Cai, Y. Y. Huang, N. Shibata; *An aza-Michael addition protocol to fluoroalkylated β-amino acid derivatives and enantiopure trifluoromethylated N-heterocycles,* Green Chem. **2014** (16) 4530-4534.
55. A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson; *Photoredox-Induced Three-Component Oxy-, Amino-, and Carbotrifluoromethylation of Enecarbamates,* Org. Lett. **2014** (16) 1240-1243.
56. J. Cho, N. Nishizono, N. Iwahashi, K. Saigo, Y. Ishida; *Stereo-Regulated Synthesis of Peptides Containing a β-Trifluoromethyl-β-Amino Acid,* Tetrahedron **2013** (69) 9252-9260.
57. X. H. Gu, R. Zong, N. S. Kula, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyera; *Synthesis and biological evaluation of a series of novel N- or O-fluoroalkyl derivatives of tropane: potential positron emission tomography (PET) imaging agents for the dopamine transporter,* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2001** (11) 3049-3053.
58. R. A. Ábrahámi, L. Kiss, P. Barrio, F. Fülöp; *Synthesis of fluorinated piperidine and azepane β-amino acid derivatives,* Tetrahedron **2016** (72) 7526–7535.
59. G. Benedek, M. Palkó, E. Weber, T. A. Martinek, E. Forró, F. Fülöp; *Efficient synthesis of hydroxy-substituted cispentacin derivatives*, Eur. J. Org. Chem. **2008** (21) 3724-3730.
60. M. Nonn, L. Kiss, E. Forró, Z. Mucsi, F. Fülöp; *Synthesis of novel isoxazoline-fused cyclic β-amino esters by regio-and stereo-selective 1, 3-dipolar cycloaddition*, Tetrahedron **2011** (67) 4079-4085.
61. M. Cherepanova, L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp*; A De Novo Stereocontrolled Approach to syn- and anti-Disubstituted Acyclic $\beta^{2,3}$-Amino Acid Enantiomers*, Eur. J. Org. Chem. **2014** (2) 403-409.
62. R. A. Ábrahámi, L. Kiss, S. Fusteroc, F. Fülöp; *Functionalized Dialdehydes as Promising Scaffolds for Access to Heterocycles and β-Amino Acids: Synthesis of Fluorinated Piperidine and Azepane Derivatives*, Synthesis **2017** (49) 1206-1213.
63. L. Ouchakour, R. A. Ábrahámi, E. Forró, M. Haukka, F. Fülöp L. Kiss; *Stereocontrolled Synthesis of Fluorine-Containing Piperidine γ-Amino Acid Derivatives*, Eur. J. Org. Chem. **2019** (12) 2202–2211.
64. K. Li, X. Duan, Z. Jiang, D. Ding, Y. Chen, G.-Q. Zhang, Z. Liu; *J-aggregates of meso-[2.2]paracyclophanylBODIPY dye for NIR-II imaging,* Nat. Commun. **2021** (12) 2376.

65. S. Xu, H.-W. Liu, S.-Y. Huan, L. Yuan and X.-B. Zhang; *Recent progress in utilizing near-infrared J-aggregates for imaging and cancer therapy*, Mater. Chem. Front. **2021** (5) 1076-1089.
66. A. Treibs, F.-H. Kreuzer; *Difluorboryl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen*, Liebigs Ann. Chem. **1968** (718) 208–223.
67. T. E. Wood, A. Thompson; *Advances in the Chemistry of Dipyrrins and Their Complexes*, Chem. Rev. **2007** (107) 1831–1861.
68. C. Lee, J. S. Lindsey; *One-flask synthesis of meso-substituted dipyrromethanes and their application in the synthesis of trans-substituted porphyrin building blocks*, Tetrahedron **1994** (50) 11427–11440.
69. B. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey; *Refined Synthesis of 5-Substituted Dipyrromethanes*, J. Org. Chem. **1999** (64) 1391–1396.
70. R. W. Boyle, C. Bruckner, J. Posakony, B. R. James, D. Dolphin; *Synthesis of 5,15-Diphenylporphyrin*, Organic Synth. **1999** (76) 287-293.
71. T. Rohand, E. Dolusic, T. H. Ngo, W. Maes, W. Dehaen; *Efficient synthesis of aryldipyrromethanes in water and their application in the synthesis of corroles and dipyrromethenes*, ARKIVOC **2007** (x) 307– 324.
72. C. Brückner, V. Karunaratne, S. J. Rettig, D. Dolphin; *Synthesis of mesophenyl-4,6-dipyrrins, preparation of their Cu(ll), Ni(ll), and Zn(ll) chelates, and structural characterization of bis[meso-phenyl=4,6=dipyrrinato]Ni(II),* Can. J. Chem. **1996** (74) 2182–2193.
73. L. Yu, K. Muthukumaran, I. V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, J. R. Diers, P. D. Boyle, D. F. Bocian, D. Holten, J.S. Lindsey; *Excited-state energy-transfer dynamics in self-assembled triads composed of two porphyrins and an intervening bis(dipyrrinato)metal complex,* Inorg. Chem. **2003** (42) 6629– 6647.
74. A. Loudet, K. Burgess; *BODIPY Dyes and Their Derivatives: Synthesis and Spectroscopic Properties*, Chem. Rev. **2007** (107) 4891–4932.
75. V. B. Pinheiro and P. Holliger; *The XNA world: progress towards replication and evolution of synthetic genetic polymers*, Curr. Opin. Chem. Biol. **2012** (16) 245–252.
76. J. Micklefield; *Backbone modification of nucleic acids: synthesis, structure and therapeutic applications*, Curr. Med. Chem. **2001** (8) 1157–1179.

77. V. B. Pinheiro, A. I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J. C. Chaput, J. Wengel, S.-Y. Peak- Chew, S. H. McLaughlin, P. Herdewijn and P. Holliger; *Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution*, Science **2012** (336) 341–344.
78. K. Morihiro, Y. Kasahara, S. Obika; *Biological applications of xeno nucleic acids*, Mol. Biosyst. **2017** (13) 235–245.
79. C. Helene, J-J. Tolume; *Control of gene expression by oligodeoxynucleotides covalently linked to intercalating agents and nucleid acid-cleaving reagents* in: Oligodeoxyrubonucleotides. Antisense Inhibitors of Gene Expression. Topics in Molecular and Structural Biology (Ed.: J. S. Cohen) Vol. 12, MacMillan Press, London, **1989** p. 135-172.
80. P. S. Miller, P. O. P. Ts'O; *Oligonucleotide inhibitors of gene expression in living cells: New opportunities in drug design*, Annu. Rep. Med. Chem. **1988** (23) 295-304.
81. P. S. Miller; *Antisense nucleic acid analogues as potencial antiviral agent* in: Herpesvirus, the Immune System and AIDS, (Ed.: L. Aurelian) Kluwer Academic Publishers, Boston, **1990** p. 343-360.
82. A. A. Arzumanov, N. B. Dyatkina*; An alternative route for preparation of α-methylphosphonyl-β,γ-diphosphates of thymidine derivatives,* Nucleos. Nucleot. **1994** (13) 1031–1037.
83. W. J. Stec, G. Zon, W. Egan, R. A. Byrd, L. R. Philips, K. A. Gallo; *Solid-phase synthesis, separation and stereochemical aspects of P-chiral methane and 4,4'-dimethoxytriphenyl-methanephosphonate analogues of oligodeoxyribonucleotides,* J. Org. Chem. **1985** (50) 3908-3913.
84. A. Murakami, K. R. Blake, P. S. Miller; *Characterization of sequencespecific oligodeoxyribonucleoside methylphosphonates and their interaction with rabbit globin mRNA.* Biochemistry **1985** (24) 4041–4046.
85. P. E. Nielsen, M. Egholm; *Peptide Nucleic Acids: Protocols and Applications*, (Ed.: P. E. Nielsen) Horizon Scientific Press, Wymondham, **1999**.
86. P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt; *Sequence selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide,* Science **1991** (254) 1497-1500.
87. M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg; *Peptide nucleic acids (PNA). Oligonucleotide analogues with an achiral peptide backbone*, J. Am. Chem. Soc. **1992** (114) 1895-1897.

88. P. E. Nielsen, M. Egholm. R. H. Berg, O. Buchardt; *Peptide nucleic acids (PNA). DNA analogues with a polyamide backbone.* In: Antisense Research and Application, (Eds.: S. T. Crooke, B. Lebleu) CRC Press, Boca Raton, **1993** p. 363-373.
89. D. Y. Cherny, B. P. Belotserkovskii, M. D. F.-Kamenetskii, M. Egholm, O. Buchardt, R. H. Berg, P. E. Nielsen; *DNA unwinding upon strand displacement of binding of PNA to double stranded DNA*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A **1993** (90) 1667-1670.
90. P. E. Nielsen, M. Egholm, O. Buchardt; *Evidence for $(PNA)_2$/DNA triplex structure upon binding of PNA to dsDNA by strand displacement*, J. Mol. Recognit. **1994** (7) 165-170.
91. L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch; *Solid-phase synthesis of peptide nucleic acids,* J Pept. Sci. **1995** (3) 175–183.
92. K. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius; *Synthesis of peptide nucleic acid monomers containing the 4 natural nucleobases – thymine, cytosine, adenine, and guanine – and their oligomerization,* J Org Chem. **1994** (59) 5767–5773.
93. S. A. Thomson, J. A. Josey, R. Cadilla, M. D. Gaul, C. F. Hassman, M. J. Luzzio; *Fmoc mediated synthesis of peptide nucleicacids,* Tetrahedron **1995** (51) 6179–6194.
94. J. Summerton, D. Weller; *Morpholino Antisense Oligomers: Design, Preparation, and Properties,* Antisense Nucleic Acid Drug Dev. **1997** (7) 187-195.
95. D. Duan, N. Goemans, S. Takeda, E. Mercuri, A. Aartsma-Rus; *Duchenne muscular dystrophy*, Nat. Rev. Dis. Primers **2021** (7) 1-19.
96. S. T. Crooke, X.-H. Liang, B. F. Baker, R. M. Crooke; *Antisense technology: A review,* J. Biol. Chem. **2021** (296) 100416.
97. T. Yokota; *Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy*, Drugs Today **2020** (56) 491–504.
98. C. Li, A. J. Callahan, M. D. Simon, K. A. Totaro, A. J. Mijalis, K.-S. Phadke, G. Zhang, N. Hartrampf, C. K. Schissel, M. Zhou, H. Zong, G. J. Hanson, A. Loas, N. L. B. Pohl, D. E. Verhoeven, B. L. Pentelute; *Fully automated fast-flow synthesis of antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers,* Nat. Commun. **2021** (12) 4396-4404.
99. T. Harakawa, H. Tsunoda, A. Ohkubo, K. Seio, M. Sekine; *Development of an efficient method for phosphorodiamidate bond formation by using inorganic salts,* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2012** (22) 1445–1447.

100. J. Bhadra, S. Pattanayak, S. Sinha; *Synthesis of morpholino monomers, chlorophosphoramidate monomers, and solid-phase synthesis of short morpholino oligomers*, Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem. **2015** (62) 4.65.1–4.65.26.
101. C. M. J. Fox, D. D. Weller; *Method of synthesis of morpholino oligomers*. US patent **2008** 8 299 206 B2.
102. M. L. Jain, P. Y. Bruice, I. E. Szabó, T. C. Bruice; *Incorporation of Positively Charged Linkages into DNA and RNA Backbones: A Novel Strategy for Antigene and Antisense Agents*, Chem. Rev. **2012** (112) 1284–1309.
103. M. Meng, C. Ducho; *Oligonucleotide analogues with cationic backbone linkages*, Beilstein J. Org. Chem. **2018** (14) 1293–1308.
104. B. Schmidtgall, A. P. Spork, F. Wachowius, C. Höbartner, C. Ducho; *Synthesis and properties of DNA oligonucleotides with a zwitterionic backbone structure*, Chem. Commun. **2014** (50) 13742–13745.
105. B. Schmidtgall, A. Kuepper, M. Meng, T. N. Grossmann and C. Ducho; *Oligonucleotides with Cationic Backbone and Their Hybridization with DNA: Interplay of Base Pairing and Electrostatic Attraction*, Chem. Eur. J. **2018** (24) 1544–1553.
106. A. Blaskó, R. O. Dempcy, E. E. Minyat, T. C. Bruice; *Association of short-strand DNA oligomers with guanidinium-linked nucleosides. A kinetic and thermodynamic study*, J. Am. Chem. Soc. **1996** (118) 7892–7899.
107. D. A. Barawkar, T. C. Bruice; *Synthesis, biophysical properties, and nuclease resistance properties of mixed backbone oligodeoxynucleotides containing cationic internucleoside guanidinium linkages: Deoxynucleic guanidine-DNA chimeras*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1998** (95) 11047–11052.
108. B. A. Linkletter, I. E. Szabó, T. C. Bruice; *Solid-Phase Synthesis of Deoxynucleic Guanidine (DNG) Oligomers and Melting Point and Circular Dichroism Analysis of Binding Fidelity of Octameric Thymidyl Oligomers with DNA Oligomers*, J. Am. Chem. Soc. **1999** (121) 3888–3896.
109. H. Challa, T. C. Bruice; *Incorporation of Positively Charged Deoxynucleic S-Methylthiourea Linkages into Oligodeoxyribonucleotides*, Bioorg. Med. Chem. Lett. **2001** (11) 2423–2427.
110. K. Skakuj, K. E. Bujold, C. A. Mirkin; *Mercury-Free Automated Synthesis of Guanidinium Backbone Oligonucleotides,* J. Am. Chem. Soc. **2019** (141) 20171–20176.

111. S. Pattanayak, H. Khatra, S. Saha, S. Sinha; *A cationic morpholino antisense oligomer conjugate: synthesis, cellular uptake and inhibition of Gli1 in the hedgehog signalling pathway,* RSC Adv. **2014** (4) 1951–1954.

112. G. Deglane, S. Abes, T. Michel, P. Prévot, E. Vives, F. Debart, I. Barvik, B. ‚Lebleu, J.-J. Vasseur; *Impact of the guanidinium group on hybridization and cellular uptake of cationic oligonucleotides,* ChemBioChem. **2006** (7) 684-692.

113. M. Park, D. Canzio, T. C. Bruice; *Incorporation of positively charged ribonucleic guanidine linkages into oligodeoxyribonucleotides: Development of potent antisense agents,* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2008** (18) 2377–2384.

114. R. Shrestha, Y. Kotobuki, Y. Hari, S. Obika; *Guanidine bridged nucleic acid (GuNA): an effect of cationic bridged nucleic acid on DNA binding affinity*, Chem. Commun. **2014** (50) 575–577.

115. S. Kumagai, H. Sawamoto, T. Takegawa-Araki, Y. Arai, S. Yamakoshi, K. Yamada, T. Ohta, E. Kawanishi, N. Horie, T. Yamaguchi, S. Obika; *Synthesis and properties of GuNA purine/pyrimidine nucleosides and oligonucleotides,* Org. Biomol. Chem. **2020** (18) 6531–6536.

116. D. Mercatante, P. Sazani, R. Kole; *Modification of alternative splicing pathways as a potential chemotherapy for cancer and other diseases*, Curr. Cancer Drug Targets **2001** (1) 211-230.

117. R. Juliano, M. R. Alam, V. Dixit, H. Kang; *Mechanisms and strategies for effective delivery of antisense and siRNA oligonucleotides*, Nucleic Acids Res. **2008** (36) 4158-4171.

118. H.M. Moulton, M. H. Nelson, S. A. Hatlevig, M. T. Reddy, P. L. Iversen; *Cellular uptake of antisense morpholino oligomers conjugated to arginine-rich peptides,* Bioconjugate Chem. **2004** (15) 290-299.

119. M. H. Nelson, D. A. Stein, A. D. Kroeker, S. A. Hatlevig, P. L. Iversen, H. M. Moulton; *Arginine-rich peptide conjugation to morpholino oligomers: effects on antisense activity and specificity*, Bioconjugate Chem. **2005** (16) 959-966.

120. D. S. Youngblood, S. A. Hatlevig, J. N. Hassinger, P. L. Iversen, H. M. Moulton; *Stability of Cell-Penetrating Peptide−Morpholino Oligomer Conjugates in Human Serum and in Cells*, Bioconjugate Chem. **2007** (18) 50-60.

121. D. A. Barawkar, T. C. Bruice; *Synthesis, biophysical properties, and nuclease resistance properties of mixed backbone oligodeoxynucleotides containing cationic internucleoside*

guanidinium linkages: Deoxynucleic guanidine/DNA chimeras, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1998** (95) 11047-11052.

122. M. Park, T. C. Bruice; *Binding properties of positively charged deoxynucleic guanidine (DNG), AgTgAgTgAgT and DNG/DNA chimeras to DNA,* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2008** (18) 3488-3491.
123. S. P´erez-Rentero, J. Alguacil, J. Robles; *Novel oligonucleotide analogues containing a morpholinoamidine unit,* Tetrahedron **2009** (65) 1171–1179.
124. D. A. Barawkar, Y. Kwok, T. W. Bruice, T. C. Bruice; *Deoxynucleic guanidine/peptide nucleic acid chimeras: synthesis, binding and invasion studies with DNA,* J. Am. Chem. Soc. **2000** (122) 5244-5250.
125. S. Pattanayak, S. Paul, B. Nandi, S. Sinha; *Improved protocol for the synthesis of flexibly protected morpholino monomers from unprotected ribonucleosides,* Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids **2012** (31) 763-782.
126. F. Madani, S. Lindberg, U. Langel, S. Futaki, A. Graslund; *Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides*, Biophys. J. **2011**: 414729.
127. M. M. Palcic; *Glycosyltransferases as biocatalysts*, Curr. Opin. Chem. Biol. **2011** (15) 226– 233.
128. K-H. Jung, R. R. Schmidt; *Glycosyltransferase Inhibitors* in Carbohydrate-based Drug Discovery, (Ed.: C-H. Wong) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2003**, p. 609-653.
129. S. Wang, S. Vidal; *Recent design of glycosyltransferase inhibitors*, in: Carbohydrate Chemistry: Specialist Periodical Reports (Eds.: A.P. Rauter, T. Lindhorst) vol. 39, RSC Publishing, Cambridge, **2013** p. 78–101.
130. L. Tedaldi, G. K. Wagner; *Beyond substrate analogues: new inhibitor chemotypes for glycosyltransferases,* Med. Chem. Commun. **2014** (5) 1106–1125.
131. T. Kajimoto, M. Node; *Synthesis of Glycosyltransferase Inhibitors,* Synthesis **2009** (19) 3179-3210.
132. V. Sladek, I. Tvaroská; *First-Principles Interaction Analysis Assessment of the Manganese Cation in the Catalytic Activity of Glycosyltransferases*, J. Phys. Chem. **2017** (25) 6148–6162.
133. M. Ghirardello, D. Perrone, N. Chinaglia, D. Sádaba, I. Delso, T. Tejero, E. Marchesi, M. Fogagnolo, K. Rafie, D. M. F. van Aalten, P. Merino; *UDP-GlcNAc Analogues as inhibitors of O-GlcNAc transferase (OGT): Spectroscopic, computational, and biological studies*, Chem. Eur. J. **2018** (28) 7264–7272.

134. K. K. Yeoh, T. D. Butters, B. L. Wilkinson, A. J. Fairbanks; *Probing replacement of pyrophosphate via click chemistry; synthesis of UDP-sugar analogues as potential glycosyl transferase inhibitors,* Carbohydr. Res. **2009** (344) 586–591.
135. K. Vembaiyan, J. A. Pearcey, M. Bhasin, T. L. Lowary, W. Zou; *Synthesis of sugar–amino acid–nucleosides as potential glycosyltransferase inhibitors*, Bioorg. Med. Chem. **2011** (28) 58-66.
136. S. Wang, J. A. Cuesta-Seijo, D. Lafont, M. M. Palcic, S. Vidal; *Design of glycosyltransferase inhibitors: Pyridine as a pyrophosphate surrogate,* Chem. Eur. J. **2013** (19) 15346–15357.
137. S. Wang, D. L. Shen, D. Lafont, A.-S. Vercoutter-Edouart, M. Mortuaire, Y. Shi, O. Maniti, A. Girard-Egrot, T. Lefebvre, B. M. Pinto, D. Vocadlo, S. Vidal; *Design of glycosyltransferase inhibitors targeting human O-GlcNAc transferase (OGT),* Med. Chem. Comm. **2014** (5) 1172–1178.
138. S. Wang, J. A. Cuesta-Seijo, A. Striebeck, D. Lafont, M. M. Palcic, S. Vidal; *Design of glycosyltransferase inhibitors: Serine analogues as pyrophosphate surrogates?* ChemPlusChem **2015** (80) 1525–1532.
139. G. Pastuch-Gawolek, M. Plesniak, R. Komor, A. Byczek-Wyrostek, K. Erfurt, W. Szeja; *Synthesis and preliminary biological assay of uridine glycoconjugate derivatives containing amide and/or 1,2,3-triazole linkers*, Bioorg. Chem. **2017** (72) 80-88.
140. A. P. Montgomery, C. Dobie, R. Szabo, L. Hallam, M. Ranson, H. Yu, D. Skropeta; *Design, synthesis and evaluation of carbamate-linked uridyl-based inhibitors of human ST6Gal I*, Bioorg. Med. Chem. **2020** (28) 115561, pp 1-18.
141. S. Hakomori; *Cancer-associated glycosphingolipid antigens: their structure, organization, and function*, Acta Anat. **1998** (161) 79-90.
142. I. Brockhausen; *Pathways of O-glycan biosynthesis in cancer cells,* Biochim. Biophys. Acta **1999** (1473) 67-95.
143. E. F. Neufeld; *Lysosomal storage disease,* Annu. Rev. Biochem. **1991** (60) 257-280.
144. R. R. Vunnam, N. S. Radin; *Analogs of ceramide that inhibit glucocerebroside synthetase in mouse brain*, Chem. Phys. Lipids **1980** (26) 265-278.
145. J. I. Inokuchi, I. Mason, N. S. Radin; *Antitumor activity in mice of an inhibitor of glycosphingolipid biosynthesis*, Cancer Lett. **1987** (38) 23-30.

146. T. Miura, T. Kajimoto, M. Jinbo, K. Yamagashi, J.-G. Inokuchi, C.-H. Wony; *Synthesis and evaluation of morpholino- and pyrrolidinosphingolipids as inhibitors of glucosylceramide synthase*, Bioorg. Med. Chem. **1998** (6) 1481-1489.
147. L. Lee, A. Abe, J. A. Shayman; *Improved inhibitors of glucosylceramide synthase*, J. Biol. Chem. **1999** (274) 14662-14669.
148. P. Paul, T. M. Lutz, C. Osborn, S. Kyoseva, A. D. Elbein, H. Towbin, A. Radominska, R. R. Drake; *Synthesis and characterization of a new class of inhibitors of membrane-associated UDP-glycosyltransferases*, J. Biol. Chem. **1993** (268) 12933-12938.
149. V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, N. Debreczeni, A. Bényei, T. Stürzer, P. Herczegh, A. Borbás; *Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D-and L-Glycals at Low Temperature-Reactivity and Stereoselectivity Study*, Chem. Eur. J. **2019** (25) 14555-14571.
150. M. Csávás, D. Eszenyi, E. Mező, L. Lázár, N. Debreczeni, M. Tóth, L. Somsák, A. Borbás; *Stereoselective Synthesis of Carbon-Sulfur-Bridged Glycomimetics by Photoinitiated Thiol-Ene Coupling Reactions,* Int. J. Mol. Sci. **2020** (21) 573-600.
151. J. József, N. Debreczeni, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Juhász, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reactions of exo-mannals - a new route to C-β-D-mannosyl derivatives,* RSC Adv. **2020** (57) 34825-34836.
152. S. T. Le, D. Páll, E. Rőth, T. Tran, N. Debreczeni, M. Bege, I. Bereczki, E. Ostorházi, M. Milánkovits, P. Herczegh, A. Borbás, M. Csávás; *The Very First Modification of Pleuromutilin and Lefamulin by Photoinitiated Radical Addition Reactions-Synthesis and Antibacterial Studies,* Pharmaceutics **2021** (13) 2028-2049.
153. Debreczeni N.; *Kísérletek glikozil transzferáz inhibitorok előállítására*, Kémia BSc Szakdolgozat; Debreceni Egyetem, **2016**
154. Szabó É.; *Kísérletek donor-szubsztrát analóg galaktoziltranszferáz inhibitorok szintézisére*, Vegyész MSc Diplomamunka dolgozat, Debreceni Egyetem, **2016**
155. Kelemen V. *Tiol-én addíciós reakciók telítetlen szénhidrátokon*; Doktori disszertáció, Debreceni Egyetem, **2021**
156. József J.; Exo-glikál származékok átalakításainak a vizsgálata: tioladdíciós és cikloaddíciós reakciók, Doktori disszertáció, Debreceni Egyetem, **2021**
157. Bege M.; *Új típusú peptid-nukleinsavak és furanózgyűrűn módosított nukleozidok szintézise*, Doktori disszertáció, Debreceni Egyetem, **2022**

158. Csávás M., Lázár L., Hadházi Á., Demeter T., Nábrádi P., Herczeg M., Eszenyi D., Mező E., Herczegh P., Borbás A.; *Tiodiszacharidok és S-glikokonjugátumok szintézise tio-click módszerrel,* Magyar Kémikusok Lapja **2013** (68) 334-335.
159. A. Dondoni, A. Marra; *Recent applications of thiol–ene coupling as a click process for glycoconjugation*, Chem. Soc. Rev. **2012** (41) 573-586.
160. C. Dollery, A. R. Boobis; *Therapeutic Drugs*, Vol. 2, UK Churchill Livingstone, Edinburgh, **1999**
161. B. K. Park, N. R. Kitteringham; *Effects of fluorine substitution on drugmetabolism—pharmacological and toxicological implications*, Drug Metab. Rev. **1994** (26) 605–643.
162. M. Kicsák, A. Mándi, Sz. Varga, M. Herczeg, Gy. Batta, A. Bényei, A. Borbás, P. Herczegh; *Tricyclanos: Conformationally constrained nucleoside analogues with a new heterotricycle obtained from a d-ribofuranose unit,* Org. Biomol. Chem. **2018** (16) 393–401.
163. M. Bege, I. Bereczki, M. Herczeg, M. Kicsák, D. Eszenyi, P. Herczegh, A. Borbás; *A low-temperature, photoinduced thiol–ene click reaction: a mild and efficient method for the synthesis of sugar-modified nucleosides,* Org. Biomol. Chem. **2017** (15) 9226-9233.
164. K. A. Winans and C. R. Bertozzi; *An Inhibitor of the Human UDP-GlcNAc 4-Epimerase Identified from a Uridine-Based Library: A Strategy to Inhibit O-Linked Glycosylation,* Chem. Biol. **2002** (9) 113–129.
165. A. Babic, S. Gobec, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, S. Pecar; *Synthesis of 1-C-linked diphosphate analogues of UDP*-N-*Ac-glucosamine and UDP*-N-*Ac-muramic acid,* Tetrahedron **2008** (64) 9093–9100.
166. R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst; *Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent*, J. Am. Chem. Soc. **1971** (93) 2897–2904.
167. G. Malik, X. Guinchard, D. Crich; *Asymmetric Synthesis of Polyhydroxylated N-Alkoxypiperidines by Ring-Closing Double Reductive Amination: Facile Preparation of Isofagomine and Analogues,* Org. Lett. **2012** (14) 596-599.
168. M. Kicsák, M. Bege, I. Bereczki, M. Csávás, M. Herczeg, Z. Kupihár, L. Kovács, A. Borbás P. Herczegh*; A three-component reagent system for rapid and mild removal of O-, N- and S-trityl protecting groups,* Org. Biomol. Chem. **2016** (14) 3190–3192.
169. S. Niewiadomski, Z. Beebeejaun, H. Denton, T. K. Smith, R. J Morris and G. K. Wagner; *Rationally designed squaryldiamides – a novel class of sugar-nucleotide mimics?* Org. Biomol. Chem. **2010** (8) 3488-3499.

170. R. Zelli, P. Dumy, A. Marra; *Metal-free synthesis of imino-disaccharides and calix-iminosugars by photoinduced radical thiol–ene coupling (TEC),* Org. Biomol. Chem. **2020** (18) 2392-2397.

171. R. O. McCourt, F. Dénès, G, Sanchez-Sanz, E. M. Scanlan; *Rapid Access to Thiolactone Derivatives through Radical-Mediated Acyl Thiol−Ene and Acyl Thiol−Yne Cyclization,* Org. Lett. **2018** (20) 2948−2951.

172. R. O. McCourt, E. M. Scanlan; *A Sequential Acyl Thiol–Ene and Thiolactonization Approach for the Synthesis of δ-Thiolactones,* Org. Lett. **2019** (21) 3460-3464.

173. M. Fujihashi, T. Ishida, S. Kuroda, L. P. Kotra, E. F. Pai, K. Miki; *Substrate Distortion Contributes to the Catalysis of Orotidine 5'-Monophosphate Decarboxylase,* J. Am. Chem. Soc. **2013** (135) 17432−17443.

174. J. Tomasz; *Intermediates* in the Preparation of 5'-Substitued Ribonucleosides in Nucleic Acid Chemistry, (Eds.: L. B. Townsend, R.S. Tipson) Vol. 2, John Wiley & Sons, **1978**, p.765-769.

175. N. Zhang, C. Tan, P. Cai, Y. Jiang, P. Zhang, Y. Zhao; *Synthesis and properties of morpholino chimeric oligonucleotides,* Tetrahedron Lett. **2008** (49) 3570–3573.

176. A. F. Maggio, V. Boyer, A. M. Aubertin, G. Obert, A. Kirn, J. L. Imbach.; *Synthesis And Antiviral Evaluation Of 2',3'-Secothymidine Analogs of ddT and AZT*, Nucleosides and Nucleotides **1991** (10) 1431-1449.

177. A. F. Lewis, G. R. Revankar, M. E. Hogan; *2'-O,5-dimethyluridine: A total synthesis and single crystal X-ray diffraction study,* J. Heterocyclic Chem. **1993** (30) 1309-1315.

178. E. J. Reist, A. Benitez, L. Goodman; *The Synthesis of Some 5'-Thiopentofuranosylpyrimidines,* J. Org. Chem. **1964** (29) 554–558.

179. R. R. Davuluri, L. M. Lerner; *Dehydrohalogenation of glycosyl halides with 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-s-ene,* Carbohydr. Res. **1972** (22) 345-350.

180. L. Zhang, M. M. Muthana, H. Yu, J. B. McArthur, J. Qu, X. Chen; *Characterizing non-hydrolyzing Neisseria meningitidis serogroup A UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc) 2-epimerase using UDP-N-acetylmannosamine (UDP-ManNAc) and derivatives,* Carbohydr. Res. **2016** (419) 18-28.

181. N. Pravdić, I. Franjić-Mihalić, B. Danilov; *An improved synthesis of the 2-acetamido-D-glucal derivative 3,4,6-tri-O-acetyl-2-(N-acetylacetamido)-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol*, Carbohydr. Res. **1975** (45) 302-306.

182. D. Horton; *1-Thio-D-glucose,* Methods Carbohydr. Chem. **1963** (2) 433-437.

183. K. L. Matta, R. N. Girotra, J. J. Barlow; *Synthesis of p-nitrobenzyl and p-nitrophenyl 1-thioglycopyranosides,* Carbohydr. Res. **1975** (43) 101-109.

184. A. Hasegawa, J. Nakamura, M. Kiso; *Studies on the Thioglycosides of N-Acetylneuraminic Acid 1: Synthesis of Alkyl α-Glycosides of 2-Thio-N-Acetylneuraminic Acid,* J. Carbohydr. Chem. **1986** (5) 11-19.

10. Függelék

10.1 Saját közlemények

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **N. Debreczeni**, M. Bege, M. Herczeg, I. Bereczki, Gy. Batta, P. Herczegh, A. Borbás; *Tightly linked morpholino-nucleoside chimeras: new, compact cationic oligonucleotide analogues,* Org. Biomol Chem., **2021** (19) 8711-8721. IF: 3.89
2. **N. Debreczeni**, M. Bege, A. Borbás; *Synthesis of Potential Glycosyl Transferase Inhibitors by Thio-Click Reactions,* Eur. J. Org. Chem., **2021** (48) 6743-6747. IF: 3.261

Egyéb közlemények

1. V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, **N. Debreczeni**, A. Bényei, T. Stürzer, P. Herczegh, A. Borbás; *Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D-and L-Glycals at Low Temperature-Reactivity and Stereoselectivity Study,* Chem. Eur. J., **2019** (25) 14555-14571. IF: 4.857
2. M. Csávás, D. Eszenyi, E. Mező, L. Lázár, **N. Debreczeni**, M. Tóth, L. Somsák, A. Borbás; *Stereoselective Synthesis of Carbon-Sulfur-Bridged Glycomimetics by Photoinitiated Thiol-Ene Coupling Reactions;* Int. J. Mol. Sci., **2020** (21), 573-600. IF: 5.923
3. J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Juhász, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reactions of exo-mannals - a new route to C-β-D-mannosyl derivatives*; RSC Adv. **2020** (57) 34825-34836. IF: 3.361
4. S. T. Le, D. Páll, E.Rőth, T. Tran, **N. Debreczeni**, M. Bege, I. Bereczki, E. Ostorházi, M. Milánkovits, P. Herczegh, A. Borbás, M. Csávás; *The Very First Modification of Pleuromutilin and Lefamulin by Photoinitiated Radical Addition Reactions-Synthesis and Antibacterial Studies,* Pharmaceutics, **2021** (13) 2028-2049. IF: 6.525

Poszterek

1. **N. Debreczeni**, A. Borbás; *Synthesis of nucleoside conjugates by photoinduced thio-click reactions,* 1st International Conference on Integrative Chemistry, Biology and Translational Medicine, 25-26 February **2019,** New Delhi, India
2. József J., **Debreczeni N.,** Eszenyi D., Juhász L., Borbás A., Somsák L.; *Exo-mannálok fotoiniciált tiol-én reakciója;* I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium, **2019** április 3-5. Debrecen, Magyarország
3. **Debreczeni N.**, Bege M., Buzás L., Herczegh P., Borbás A.; *Ikernukleozidok és nukleozid-dipeptidek szintézise,* MKE Vegyészkonferencia, **2019**. június 24-26. Eger, Magyarország
4. József J., **Debreczeni N.**, Eszenyi D., Juhász L., Borbás A., Somsák L.; *Exo-mannál származékok szintézise és fényiniciált tioladdícióinak vizsgálata,* MKE Vegyészkonferencia, **2019**. június 24-26. Eger, Magyarország
5. L. Juhász, J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reaction of exo-mannal derivatives.* 20th EUROCARB, 30. June-04. July, **2019**, Leiden, Netherlands
6. M. Bege, **N. Debreczeni**, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of twin-nucleosides,* Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI, 23-25 April, **2020**, Debrecen, Hungary

Előadások

1. **Debreczeni N.**, Borbás A.; *Glükozil- és N-acetil-glükózaminil- transzferáz inhibitorok szintézise tioladdíciós reakcióval*, XLI. Kémiai Előadói Napok, **2018**. október 15-17. Szeged, Magyarország
2. **Debreczeni N.**, Bege M., Buzás L., Herczegh P., Borbás A.; *Új típusú nukleozid-dimer vegyületek előállítása biológiai hatásvizsgálatokhoz,* I. Fiatal Kémikusok Fóruma Szimpózium, 2019. április 03-05. Debrecen, Magyarország
3. **N. Debreczeni**, M. Bege, L. Buzás, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of New Types of Nucleoside Dimer Compounds,* International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary
4. J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, L. Juhász, A. Borbás, L. Somsák; *Exo-mannal Derivatives as Substrates of Thiol-ene Reactions,* International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary

5. V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, **N. Debreczeni**, A. Bényei, P. Herczegh, A. Borbás; *Photoinduced Thiol-ene Coupling reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low Temperature*, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, 22-24 May, **2019** Mátrafüred, Hungary
6. L. Juhász, J. József, **N. Debreczeni**, D. Eszenyi, A. Borbás, L. Somsák; *Synthesis and photoinitiated thiol-ene reaction of exo-mannal derivatives.* 20th EUROCARB, 30. June-04. July, **2019**, Leiden, Netherlands
7. Kelemen V., Bege M., Eszenyi D., **Debreczeni N.,** Herczegh P., Borbás A.; *Fotoiniciált tiol-én addíciós reakciók telítetlen mono- és diszacharidokon,* XLII. Kémiai Előadói Napok, **2019**. október 28-30. Szeged, Magyarország
8. M. Bege, **N. Debreczeni**, P. Herczegh, A. Borbás; *Synthesis of twin-nucleosides;* Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI; 23-25 April, **2020** Debrecen, Hungary
9. **N. Debreczeni**, A. Borbás*; Synthesis of arylalkylamine-nucleoside conjugates by double reductive amination cyclisation reactions* ; UD in house selection for the 3 Minute Thesis competition at the Neuroinnovation Summit. 12 May, **2021**, Debrecen, Hungary
10. **Debreczeni N.**, Bege M., Bereczki I., Herczeg M., Batta Gy., Herczegh P., Borbás A.; Kationos kiméra oligonukleotidok szintézise, MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikukémiai Munkabizottság és szakmai előadónap, **2021**. június 14. Debrecen, Magyarország

10.2 Az előállított vegyületek NMR és MS adatai

A 170-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.39 (m, 7H, 2x uracil H-6 & 5x Arom. C*H*), 7.26 (dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz, 10H, 10x Arom. C*H*), 5.77 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 2H, uracil H-5 & morfolin H-2), 5.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, uracil H-5), 5.47 (d, 1H, H-1'), 5.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2'), 4.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-3'), 4.26 (dt, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H, H-4'), 4.15 – 4.05 (m, 1H, morfolin H-6), 3.23 (dt, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-7a), 3.14 (dd, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 1H, morfolin H-7b), 3.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-5'a), 2.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-5'b), 2.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.99 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.51 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.30 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 163.7, 150.2, 150.0 (4C, 4x uracil *C*=O), 143.7 (3C, 3x OTrt Arom. C_q), 139.9 (2C, 2x uracil C-6), 128.7, 128.6, 127.9, 127.2 (15 C, 15x Arom. *C*H), 114.3 (1C, *i*-propilidén C_q), 102.5, 102.2 (2C, 2x uracil C-5), 96.3 (1C, C-1'), 86.6 (1C, OTrt C_q), 85.1 (1C, C-4'), 84.4 (1C, C-2'), 82.9 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin

C-2), 75.6 (1C, morfolin C-6), 64.7 (1C, morfolin C-7), 59.6 (1C, C-5'), 57.1 (1C, morfolin C-3), 53.1 (1C, morfolin C-5), 27.3 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$), 25.4 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{40}H_{41}N_5NaO_9$ $[M+Na]^+$ 758.29; mért 758.2797.

A 171-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.38 (m, 6H, 5x Arom. C*H* & uracil H-6), 7.25 (dt, *J* = 22.2, 6.9 Hz, 10H, 10x Arom. C*H*), 7.02 (s, 1H, timin H-6), 5.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.46 (s, 1H, H-1'), 5.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2'), 4.79 – 4.71 (m, 1H, H-3'), 4.23 (s, 1H, H-4'), 4.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, morfolin H-7a & morfolin H-3a), 3.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, morfolin H-7b), 3.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.97 – 2.88 (m, 1H, H-5'a), 2.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-5'b), 2.14 – 2.06 (m, 1H, morfolin H-5b), 2.00 (dd, *J* = 12.6, 7.9 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.83 (s, 3H, timin C*H*$_3$), 1.53 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$), 1.31 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 163.8, 150.2, 150.1 (4C, 2x uracil *C*=O & 2x timin *C*=O), 143.7 (3C, 3x OTrt Arom. C_q), 140.1 (1C, uracil C-6), 139.6 (1C, timin C-6), 128.6, 127.9, 127.1 (15C, 15x Arom.), 114.3 (1C, *i*-propilidén C_q), 110.5 (1C, timin C-5), 102.4 (1C, uracil C-5), 95.9 (1C, C-1'), 86.6 (1C, O-Trt C_q), 85.1 (1C, C-4'), 84.2 (1C, C-2'), 82.8 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin C-2), 75.5 (1C, morfolin C-6), 64.7 (1C, morfolin C-7), 59.8 (1C, C-5'), 57.0 (1C, morfolin C-3), 53.5 (1C, morfolin C-5), 27.2, 25.3 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H$_3$), 12.3 (1C, timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{41}H_{43}N_5NaO_9$ $[M+Na]^+$ 772.2958; mért 772.2947.

A 172-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H, adenin C*H*), 7.88 (s, 1H, adenin C*H*), 7.48 – 7.20 (m, 31H, 30 x Arom. C*H* & uracil H-6), 6.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1'), 5.82 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.40 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.97 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H, H-3'), 4.33 (dt, *J* = 7.5, 4.5 Hz, 1H, H-4'), 4.07 (dtd, *J* = 10.5, 5.1, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.26 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.14 – 3.03 (m, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-7b), 2.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.84 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H, H-5'a), 2.66 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H, H-5'b), 2.09 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.03 – 1.90 (m, 1H, morfolin H-3b), 1.60 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$), 1.35 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 154.3 (2C, 2x uracil *C*=O),152.3 (1C, adenin *C*H)* 149.9, 148.3 (2C, 2x adenin C_q), 145.0, 143.7 (6C, 3x OTrt Arom C_q & 3x NHTrt Arom. C_q), 140.0 (1C, uracil C-6), 139.2 (1C, adenin *C*H)*, 129.1, 128.7, 128.0, 127.3, 127.0 (30C, 30x Arom. *C*H), 121.6 (1C, adenin C_q), 114.9 (*i*-propilidén C_q), 102.5 (1C, uracil C-5), 90.3 (1C, C-1'), 86.8 (1C, OTrt C_q), 84.8 (1C, C-4'), 83.6 (1C-C-

2'), 82.9 (1C, C-3'), 79.7 (1C, morfolin C-2), 75.7 (1C, morfolin C-6), 71.5 (1C, NHTrt C_q), 64.6 (1C, morfolin C-7), 60.0 (1C, C-5'), 56.8 (1C, morfolin C-3), 55.0 (1C, morfolin C-5), 27.3 (1C, *i*-propilidén CH_3), 25.6 (1C, *i*-propilidén CH_3) ppm.
*Csúcs csak HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{60}H_{56}N_8NaO_7$ $[M+Na]^+$ 1023.43; mért 1023.4165.

A 172-B1-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H, adenin C*H*), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H, adenin C*H*), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, uracil H-6), 7.42 (dt, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 4H, 4x Arom. C*H*), 7.33 (dt, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 4H, 4x Arom. C*H*), 7.30 – 7.18 (m, 23H, 23x Arom. C*H*), 6.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1'), 5.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, uracil H-5), 5.40 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H, H-2'), 4.97 (dd, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 1H, H-3'), 4.31 (dt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H, H-4'), 4.10 (ddd, *J* = 10.2, 7.6, 4.6 Hz, 1H, morfolin H-6), 4.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, morfolin H-3), 3.25 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.15 (dq, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H, OEt CH_2a), 3.02 (qd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 3H, OEt CH_2b & morfolin H-7b & H-5'a), 2.81 – 2.71 (m, 2H, H-5'b & morfolin H-5a), 2.54 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.60 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.36 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 0.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, OEt CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 154.2 (2C, 2x uracil *C*=O), 150.1, 148.1 (2C, 2x adenin C_q), 145.0, 143.8 (6C, 3x OTrt Arom. C_q & 3x NHTrt Arom. C_q), 142.3 (1C, uracil C-6), 129.0, 128.7, 127.9, 127.2, 126.9 (30 C, 30x Arom. *C*H), 121.5 (1C, adenin C_q), 114.7 (1C, *i*-propilidén C_q), 101.0 (1C, uracil C-5), 90.3 (1C, C-1'), 86.9 (1C, morfolin C-3), 86.6 (1C, OTrt C_q), 86.0, 83.6, 82.9 (3C, C-2' & C-3' & C-4'), 81.2 (1C, morfolin C-2), 76.0 (1C, morfolin C-6), 71.4 (1C, NHTrt C_q), 67.8 (1C, OEt CH_2), 64.6 (1C, morfolin C-7), 55.7 (1C, C-5'), 47.1 ('C, morfolin C-5), 27.3, 25.5 (2C, 2x *i*-propilidén CH_3), 15.4 (1C, OEt CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{62}H_{60}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 1067.4534; mért 1021.480 $[M-EtOH+Na]^+$. A MALDI spektrumban a várt termék tömege helyett egy etanol-eliminált termék tömege jelenik meg.

A 172-B2-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H, adenin C*H*), 7.84 (s, 1H, adenin C*H*), 7.44 – 7.36 (m, 6H, 6x Arom. C*H*), 7.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 7H, 7x Arom. C*H*), 7.23 (tt, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 17H, 17x Arom. C*H*), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, uracil H-6), 6.01 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H, H-1'), 5.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, uracil H-5), 5.53 (s, 1H, morfolin H-3), 5.43 – 5.34 (m, 1H, H-2'), 4.95 (dd, *J* = 6.5, 4.2 Hz, 1H, H-3'), 4.30 (dt, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H, H-4'), 4.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.37 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.27 – 3.14 (m, 3H, morfolin H-7b & morfolin H-5a & H-5'a), 3.04 (ddd, *J* = 24.0, 13.1, 7.5

Hz, 2H, morfolin H-5b & H-5'b), 1.59 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.34 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5, 154.3 (2C, 2x uracil *C*=O), 150.2, 148.2 (2C, 2x adenin C_q), 145.8 (1C, uracil C-6), 145.0, 143.7 (6X, 3x OTrt Arom. C_q & 3x NHTrt Arom. C_q) , 129.1, 128.7, 128.0, 127.26, 127.0 (30C, 30x Arom. *C*H), 121.5 (1C, adenin C_q), 115.2 (1C, morfolin C-3), 114.8 (1C, *i*-propilidén C_q), 102.0 (1C, uracil C-5), 90.4 (1C, C-1'), 87.0 (1C, OTrt C_q) 85.5 (1C, C-4'), 83.9 (1C, C-2'), 82.5 (1C, C-3'), 73.5 (1C, morfolin C-6), 71.5 (1C, NHTrt C_q), 63.4 (1C, morfolin C-7), 56.5 (1C, morfolin C-5), 49.1 (1C, C-5'), 27.3, 25.5 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{60}H_{54}N_8NaO_7$ $[M+Na]^+$ 1021.4115; mért 1021.472.

A 173-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H, timin H-6), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 7H, arom.), 7.23 (dt, *J* = 25.6, 7.0 Hz, 11H, 11x Arom. C*H*), 7.08 (s, 1H), 5.95 (s, 1H, morfolin H-2), 5.53 (s, 1H, H-1'), 5.06 (s, 1H, H-2'), 4.75 (s, 1H, H-3'), 4.27 (s, 1H, H-4'), 4.17 (s, 1H, morfolin H-6), 3.30 (s, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-7a), 3.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, morfolin H-7b & morfolin H-5a), 2.92 (s, 1H, H-5'a), 2.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-5'b), 2.42 (s, 1H, morfolin H-3b), 2.19 (s, 1H, morfolin H-5b), 1.81 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.53 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.30 (s, 3H, timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 158.6 (2C,2x timin *C*=O), 150.2, 148.1 (2C, 2x hipoxantin C_q), 143.6 (3C, 3x OTrt Arom. C_q), 145.8, 139.3 (1C, timin C-6), 129.3, 128.6, 127.8, 127.1 (15C, 15x Arom. *C*H), 124.1 (1C, hipoxantin C_q), 114.4 (1C, *i*-propilidén C_q), 110.6 (1C, timin C-5), 95.4 (1C, C-1'), 86.6 (1C, OTrt-C_q), 85.1 (1C, C-4'), 83.9 (1C, C-2'), 82.7 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin C-2), 75.4 (1C, morfolin C-6), 64.5 (1C, morfolin C-7), 60.2 (1C, C-5'), 58.1 (1C, morfolin C-2), 53.5 (1C, morfolin C-5), 27.1, 25.3 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H_3), 12.2 (1C, timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: számított $C_{42}H_{43}N_7NaO_8$ $[M+Na]^+$ 796.3071; mért 796.3083.

A 174-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22, 7.99, 7.98, 7.84 (4x s, 4x 1H, adenin H-2, H-8 & hipoxantin H-2, H-8), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H, 6x Arom. C*H*), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 7H, 7x Arom. C*H*), 7.29 – 7.17 (m, 21H, 21x Arom. CH), 7.01 (s, 1H, N*H*), 6.01 (s, 1H, H-1'), 5.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2'), 5.00 – 4.96 (m, 1H, H-3'), 4.36 (dd, *J* = 10.6, 5.1 Hz, 1H, H-4'), 4.17 – 4.08 (m, 1H, morfolin H-6), 3.29 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.18 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.12 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H, morfoline H-7b), 3.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.83 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H, H-5'a), 2.72 (dd, *J* = 13.0, 7.4 Hz, 1H, H-5'b), 2.42 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.21 (dd, *J* = 21.5, 10.4 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.60 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.36 (s,

3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 154.2 (2C, hipoxantin C-6 & adenin C-6), 152.4, 148.4, 148.2 (2C, adenin & hipoxantin C_q), 144.9, 143.7 (6C, 6x Trt Arom C_q), 140.3, 139.5 (2C, 2x hipoxantin and adenin *C*H), 129.0, 128.7, 127.9, 127.2, 127.0 (30C, Arom. *C*H), 124.4, 121.6, 114.8 (1C, *i*-propilidén C_q), 90.4 (1C, C-1'), 86.8 (1C, OTrt C_q), 84.6 (1C, C-4'), 83.7 (1C, C-2'), 83.0 (1C, C-3'), 79.8 (1C, morfolin C-2), 75.6 (1C, morfolin C-6), 71.4 (1C, NHTrt C_q), 64.5 (1C, morfolin C-7), 59.9 (1C, C-5'), 57.7 (1C, morfolin C-3), 55.0 (1C, morfolin C-5), 27.3, 25.5 (2C, *i*-propilidén *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{61}H_{56}N_{10}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 1047.4282; mért 1047.4391.

A 175-ös vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 8.00, 7.89, 7.79 (4x s, 4H, 2x adenin H-2, 4x adenin H-8), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 6H, 6x Arom. C*H*), 7.38 – 7.29 (m, 14H, 14x Arom.), 7.04 (s, 2H, 2x N*H*), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H-1'), 5.93 (dd, J = 9.8, 1.1 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-2'), 4.98 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 1H, H-3'), 4.35 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H, H-4'), 4.18 – 4.08 (m, 1H, morfolin H-6), 3.30 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.10 – 3.05 (m, 1H, morfolin H-7b), 2.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.81 (dd, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H, H-5'a), 2.66 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H, H-5'b), 2.43 (t, J = 10.4 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.17 (t, J = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.57 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.33 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2, 154.1, 152.4, 152.2, 148.2, 148.1 (6C, 2x adenin *C*H, 4x adenin C_q), 144.9, 144.9, 143.6 (3C, 3x OTrt Arom. C_q), 128.9, 128.6, 127.8, 127.1, 126.9 (45C, 45x Arom. *C*H), 121.6, 120.6 (2C, 2x adenin C_q), 114.6 (1C, *i*-propilidén C_q), 90.4 (1C, C-1'), 86.7 (1C, OTrt C_q), 84.7 (1C, C-4'), 83.6 (1C, C-2'), 82.9 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin C-2), 75.4 (1C, morfolin C-6), 71.4 (2C, 2x NHTrt C_q), 64.5 (1C, morfolin C-7), 59.7 (1C, C-5'), 57.5 (1C, morfolin C-3), 55.2 (1C, morfolin C-5), 27.2, 25.4 (2C, *i*-propilidén *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS *m/z* számított $C_{80}H_{71}N_{11}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 1288.5537; mért 1288.5447.

A 176-os vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.98 (2x s, 2H, adenin H-2, H-8), 7.42 (d, J = 6.9 Hz, 9H, 9x Arom. C*H*), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 12H, 12x Arom. C*H*), 7.30 – 7.15 (m, 32H, 32x Arom. C*H*), 7.08 (s, 1H, N*H*), 6.95 (s, 1H, timin H-6), 5.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.46 (s, 1H, H-1'), 4.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.71 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H, H-3'), 4.19 (d, J = 18.4 Hz, 2H, H-4' & morfolin H-6), 3.28 (s, 2H, morfolin H3a & morfolin H-7a), 3.10 (dd, J = 23.4, 10.3 Hz, 2H, morfolin H-7b & morfolin H-5a), 2.78 (dd, J = 16.7, 9.8 Hz, 2H, H-5'ab), 2.47 (t, J = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.19 (t, J = 10.7 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.81 (s, 3H, timin CH_3), 1.53 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.26 (s, 3H, *i*-propilidén

C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.2 (1C, timin *C*=O), 154.1 (1C, adenin C_q), 152.4 (2C, adenin C-2 & C-8), 150.2 (1C, timin *C*=O), 148.3 (1C, adenin C_q), 145.0, 143.7 (6C, 3x OTrt Arom C_q & 3x NHTrt Arom C_q), 138.9 (1C, timin C-6), 129.0, 128.7, 127.9, 127.1, 126.9 (30C, 30x Arom *C*H), 120.5 (1C, adenin C_q), 114.6 (1C, *i*-propilidén C_q), 110.9 (1C, timin C-5), 95.2 (1C, C-1'), 86.7 (1C, OTrt-C_q), 85.1 (1C, C-4'), 84.0 (1C, C-2'), 82.6 (1C, C-3'), 79.4 (1C, morfolin C-2), 75.5 (1C, morfolin C-6), 71.4 (1C, NHTrt-C_q), 64.6 (1C, morfolin C-7), 59.9 (1C, C-5'), 58.0 (1C, morfolin C-3), 54.6 (1C, morfolin C-5), 27.3, 25.4 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H$_3$), 12.3 (1C, timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{61}H_{58}N_8NaO_7$ $[M+Na]^+$ 1037.4326; mért 1037.4322.

A 177-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94, 7.83 (2x s, 2x1H, adenin H-2 & H-8), 7.40 – 7.31 (m, 15H, 15x Arom. C*H*), 7.31 – 7.17 (m, 41H, Arom. C*H* & citozin H-6), 6.96 (s, 1H, adenin N*H*), 5.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 5.89 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.34 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H, H-2'), 5.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, citozin H-5), 4.93 (dd, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1H, H-3'), 4.28 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1H, H-4'), 4.05 – 3.99 (m, 1H, morfolin H-6), 3.21 (d, J = 10.2 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.15 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 2.98 (dd, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H, morfolin H-7b), 2.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.78 – 2.72 (m, 1H, H-5'a), 2.57 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H, H-5'b), 2.04 – 1.96 (m, 1H, morfolin H-5b), 1.80 – 1.73 (m, 1H, morfolin H-3b), 1.59 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$), 1.34 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (1C, citozin C-2), 154.7, 154.2, 148.3 (3C, citozin C-4 & 2x adenin C_q), 152.4, 139.2* (2C, adenin C-2 & C-8) 145.0, 144.0, 143.8 (9C, 3x OTrt Arom. C_q & 6x NHTrt Arom. C_q), 140.8 (1C, citozin C-6), 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 127.9, 127.7, 127.1, 127.0 (45C, 45x Arom. *C*H), 121.7 (1C, adenin C_q), 114.9 (1C, *i*-propilidén C_q), 94.6 (1C, citozin C-5), 90.2 (1C, morfolin C-2), 86.6 (1C, OTrt C_q), 84.7 (1C, C-4'), 83.5 (1C, C-2'), 82.7 (1C, C-3'), 80.7 (1C, C-1'), 75.5 (1C, morfolin C-6), 71.4, 71.0 (2C, 2x NHTrt C_q), 64.9 (1C, morfolin C-7), 59.8 (1C, C-5'), 57.3 (1C, morfolin C-3), 55.0 (1C, morfolin C-5), 27.3, 25.5 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H$_3$) ppm. *A jel csak a HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{79}H_{71}N_9NaO_6$ $[M+Na]^+$ 1264.5425; mért 1264.5487.

A 178-as vegyület MS adata: MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{61}H_{58}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 1053.4378; mért 1053.419.

A 179-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.73 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H, uracil H-6), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.77 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H, 2x uracil H-5), 5.70 (dt, J = 4.2, 2.9 Hz, 2H, morfolin H-2 & H-1'), 4.24 (ddd, J = 5.8, 3.4, 1.1 Hz, 1H, H-2'), 4.18 – 4.08 (m, 1H, H-3'), 3.96 (ddd, J = 6.9, 5.6, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 3.89 (ddd, J = 8.6, 5.1, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.65 (ddd, J = 12.3, 3.6, 1.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.64 – 3.55 (m, 1H, morfolin H-7b), 3.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.89 – 2.84 (m, 1H, H-5'a), 2.76 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, H-5'b), 2.29 (t, J = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.16 (t, J = 11.4 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 166.1, 165.9, 151.3, 151.0 (4C, 4x uracil *C*=O), 142.1, 142.0 (2C, 2x uracil C-6), 102.2, 102.1 (2C, 2x uracil C-5), 91.0 (1C, C-1'), 80.0 79.4, 76.3, 72.9, 71.3 (5C, C-2' & C-3' & C-4' & morpholine C-2 & morfolin C-6), 62.0 (1C, morfolin C-7), 59.3, 55.3 (2C, morfolin C-3 & morfolin C-5), 52.2 (1C, C-5') ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{18}H_{23}N_5NaO_9$ $[M+Na]^+$ 476.1496, mért 476.1388.

A 180-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 7.44 (s, 1H, timin H-6), 5.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-1'), 5.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 4.33 – 4.26 (m, 1H, H-2'), 4.17 (s, 1H, H-4'), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H, H-3'), 4.03 – 3.94 (m, 1H, morfolin H-6), 3.68 (d, J = 3.9 Hz, 2H, morfolin H-7ab), 3.29 (s, 1H, morfolin H-3a), 3.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5a), 3.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-5'a), 3.02 – 2.94 (m, 1H, H-5'b), 2.50 (t, J = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.41 (t, J = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.89 (s, 3H, timin C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.2, 165.9, 152.4, 151.7 (4C, 2x uracil *C*=O & 2x timin *C*=O), 142.4 (1C, uracil C-6), 138.9 (1C, timin C-6), 112.0 (1C, timin C-5), 103.1 (1C, uracil C-5), 92.7 (1C, C-1'), 81.7 (1C, C-4'), 80.4 (1C, morfolin C-2), 77.7 (1C, morfolin C-6), 73.9 (1C, C-2'), 72.8 (1C, C-3'), 63.5 (1C, morfolin C-7), 60.7 (1C, C-5'), 56.7 (1C, morfolin C-3), 54.4 (1C, morfolin C-5), 12.4 (1C, timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{19}H_{25}N_5NaO_9$ $[M+Na]^+$ 490.1550; mért 490.1548.

A 181-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H, adenin C*H*), 7.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H, adenin C*H*), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H, uracil H-6), 4.82 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H, H-1'), 4.60 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H, uracil H-5), 4.54 (dt, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-2), 3.54 (td, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H, H-2'), 3.17 – 3.05 (m, 2Hm H-3' & H-4'), 2.68 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H, morfolin H-6), 2.48 – 2.38 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 1.98 – 1.87 (m, 1H, morfolin H-3a), 1.81 – 1.69 (m, 2H, H-5'a,b), 1.70 – 1.59 (m, 1H, morfolin H-5a), 1.08 –

0.98 (m, 2H, morfolin H-3b & morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 156.6, 151.7 (2C, 2x uracil *C*=O), 149.9 (1C, adenin C_q), 142.8 (1C, uracil C-6), 1030 (1C, uracil C-5), 89.6 (1C, C-1'), 82.7 (1C, C-4'), 80.6 (1C, morfolin C-2), 77.5 (1C, morfolin C-6), 74.2 (1C, C-2'), 72.9 (1C, C-3'), 63.2 (1C, morfolin C-7), 60.5 (1C, C-5'), 56.8 (1C, morfolin C-3), 54.0 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{19}H_{24}N_8O_7$ $[M+Na]^+$ 499.1768; mért 499.1660.

A 182-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28, 8.08 (2xs, 2x 1H, hipoxantin H-2 & H-8), 7.44 (s, 1H, timin H-6), 5.76 (dd, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1'), 5.37 (s, 1H, 2'-O*H*), 5.16 (s, 1H, 3'O*H*), 4.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, morfolin 7 O*H*), 4.08 (s, 1H, H-2'), 3.92 (s, 2H, H-3' & H-4'), 3.84 – 3.76 (m, 1H, morfolin H-6), 3.44 (qd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 2H, morfolin H-7ab), 3.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.78 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H, morfolin H-3b & H-5'a), 2.69 (dd, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 1H, H-5'b), 2.11 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.80 (s, 3H, timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.7, 156.6, 150.7, 147.8, 123.9 (5C, hipoxantin C-4, C-5 & C-6 and timin C-2 & C-4), 146.4*, 138.8* (2C, hipoxantin C-2 & C-8) 136.6 (1C, timin C-6), 109.8 (1C, timin C-5), 88.7 (1C, C-1'), 80.9 (1C, C-4'), 79.1 (1C, morfolin C-2), 76.9 (1C, morfolin C-6), 72.1 (1C, C-2'), 71.2 (1C, C-3'), 61.9 (1C, morfolin C-7), 59.4 (1C, C-5'), 56.0 (1C, morfolin C-3), 54.3 (1C, morfolin C-5), 12.1 (1C, timin CH_3) ppm. *A jel csak a HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{25}N_7NaO_8$ $[M+Na]^+$ 514.1765; mért 514.1643.

A 183-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34, 8.25, 8.15, 8.07 (4xs, 4x 1H, 2x H-2 & 2x H-8), 7.28 (s, 2H, NH_2), 5.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-1'), 5.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.60 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3'), 4.08 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1H, H-4'), 3.82 – 3.74 (m, 1H, morfolin H-6), 3.42 – 3.38 (m, 2H, morfolin H-7ab), 3.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.85 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H-5'a), 2.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.75 – 2.70 (m, 1H, H-5'b), 2.09 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.8, 156.1, 149.3, 147.8, 123.9, 119.2 (6C, 6x hipoxantin and adenin C_q), 88.0 (1C, C-1'), 81.6 (1C, C-4'), 79.1 (1C, morfolin C-2), 76.9 (1C, morfolin C-6), 72.8 (1C, C-2'), 71.6 (1C, C-3'), 61.9 (1C, morfolin C-7), 59.6 (1C, C-5'), 56.0 (1C, morfolin C-3), 54.3 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{24}N_{10}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 523.1778, mért 523.1791.

A 184-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H, adenin C*H*), 8.31 (s, 1H, adenin C*H*), 8.16 (s, 1H, adenin C*H*), 7.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H, 2x NH_2), 5.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-1'), 5.78 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.64 (s, 1H, 3'O*H*), 5.40 (s, 1H, 2'O*H*), 4.81 (s, 1H, morfolin 7-O*H*), 4.60 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-2'), 4.23 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-3'), 4.09 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H, H-4'), 3.85 – 3.74 (m, 1H, morfolin H-6), 3.40 (s, 2H, morfolin H-7a,b), 3.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.90 – 2.84 (m, 1H, H-5'a), 2.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.74 (dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H, H-5'b), 2.09 (t, *J*= 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.1, 152.8, 152.7, 149.3, 149.0, 119.2, 118.5 (8C, adenin szenek), 88.0 (1C, C-1'), 81.6 (1C, C-4'), 78.9 (1C, morfolin C-1), 76.8 (1C, morfolin C-6), 72.8 (1C, C-2'), 71.6 (1C, C-3'), 62.0 (1C, morfolin C-7), 59.6 (1C, C-5'), 56.0 (1C, morfolin C-3), 54.4 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{25}N_{11}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 522.1938; mért 522.1922.

A 185-ös vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34, 8.17 (2xs, 2x1H, adenin H-2 & H-8), 7.46 (s, 1H, timin H-6), 7.32 (s, 2H, NH_2), 5.84-5.77 (1H, m, morfolin H-2), 5.76-5.71 (m, 1H, H-1'), 5.45 (s, 1H, 2'O*H*), 5.27 (s, 1H, 3'O*H*), 4.88 (s, 1H, morfolin 7-O*H*), 4.10 (s, 1H, H-2'), 3.94 (s, 2H, H-4', H-3'), 3.81 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.97 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, morfolin H-3b & H-5'a), 2.74 – 2.65 (m, 2H, H-5'b & morfolin H-3b), 2.11 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.80 (s, 3H, timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.8, 156.1, 152.8, 150.7, 149.0 (5C, 2x timin *C*=O & 2x adenin C_q, adenin *C*H), 136.7 (1C, timine C-6), 118.5 (1C, adenin C_q), 109.9 (1C, timin C-5), 88.8 (1C, C-1'), 78.9 (1C, morfolin C-2), 76.8 (1C, morfolin C-6), 72.1 (1C, C-2'), 81.0, 71.2 (2C, C-4' & C-3'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 59.4 (1C, C-5'), 56.1 (1C, morfolin C-3), 54.4 (1C, morfolin C-5), 12.1 (1C, timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{26}N_8NaO_7$ $[M+Na]^+$ 513.1822; mért 513.1816.

A 186-os vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33, 8.15 (2x s, 2x 1H, adenin H-2, H-8), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, cistozin H-6), 7.28 (s, 2H, NH_2), 7.19 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-1'), 5.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, citozin H-5), 5.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.50 (s, 1H, 2'O*H*), 5.25 (s, 1H, 3'O*H*), 4.75 (s, 1H, morfolin 7-O*H*), 4.57 (s, 1H, H-2'), 4.19 (s, 1H, H-3'), 4.03 (dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 1H, H-4'), 3.72 – 3.64 (m, 1H, morfolin H-6), 3.39 (HDO + morfolin H-7a,b), 2.89 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H, morfolin H-3a & H-5a), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 3.1 Hz, 1H, H-5'a), 2.65 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H, H-5'b), 2.06 – 1.92 (m, 2H, morfolin H-3b & H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165.4 (1C, citozin C-2), 156.1, 154.2, 149.3 (3C,

2x adenin C_q & citozin C-4), 152.7 (1C, adenin *C*H), 141.5 (1C, citozin C-6), 119.2 (1C, adenozin C_q), 94.1 (1C, citozin C-5), 88.1 (1C, C-1'), 81.6 (1C, C-4'), 79.6 (1C, C-1'), 76.7 (1C, morfolin C-6), 72.8 (1C, C-2'), 71.6 (1C, C-3'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 59.6 (1C, C-5'), 56.6 (morfolin C-3), 54.3 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{19}H_{25}N_9NaO_6$ $[M+Na]^+$ 498.1825; mért 498.1813.

A 187-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (d, J = 193.6 Hz, 1H, bázis N*H*), 8.35 (s, 1H, bázis N*H*), 7.86 (s, 1H, guanin H-8), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H, timin H-6), 6.65 (s, 2H, guanin NH_2), 5.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-1'), 5.56 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-2' O*H*), 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-3' O*H*), 4.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H, morfolin H-7 O*H*), 4.11 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H-2'), 3.92 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 2H, H-3' & H-4'), 3.73 (dtd, J = 10.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.46 – 3.41 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 3.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.77 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H, H-5'a), 2.70 – 2.60 (m, 2H, H-5'b & morfolin H-3b), 2.07 (t, J = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.80 (s, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.0, 158.7, 154.8 (3C, 2x timin *C*=O & guanin *C*=O), 152.0, 151.8 (2C, 2x guanin C_q), 138.3 (1C, timin C-6), 116.7 (1C, guanin C_q), 111.8 (1C, timin C-5), 90.5 (1C, C-1'), 82.0 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin C-6), 77.4 (1C, morfolin C-2), 73.3 (1C, C-2'), 72.3 (1C, C-4'), 63.0 (1C, morfolin C-7), 60.4 (1C, C-5'), 57.2 (1C, morfolin C-3), 54.3 (1C, morfolin C-5), 13.0 ('C, timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{26}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 529.1874; mért 529.1843.

A 189-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90, 7.56 (2x s, 2H, guanin H-8 & timin H-6), 5.81 – 5.67 (m, 1H, H-1'), 5.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H, H-3'), 4.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H, H-4'), 3.71 (s, 1H, D_2O & morfolin H-6), 3.44 (d, J = 5.0 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 2.96 – 2.74 (m, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-5a), 2.66 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H, H-5'a), 2.54 (s, 1H, H-5'b), 2.25 (t, J = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.05 (t, J = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.79 (s, 3H timin CH_3)ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.03, 157.19, 153.83, 151.58, 150.33 (5C, 2x timin *C*=O & 3x guanin C_q), 136.86, 136.83 (2C, guanin C-8 & timin C-6) 116.93 (1C, guanin C_q), 109.90 (1C, timin C-5), 87.39 (1C, C.-1'), 81.85, (1C, C-4'), 79.08 (1C, morfolin C-2), 77.06 (1C, morfolin C-6), 73.04 (1C, C-2'), 71.78 (1C, C-3'), 62.19 (1C, morfolin C-7), 59.92 (1C, C-5'), 55.84 (1C, morfolin C-3), 54.21 (1C, morfolin C-5), 12.25 (1C, timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{26}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 529.1874; mért 529.1781.

A 190-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H, H-6), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2x Arom. C*H*), 7.29 (dt, J = 16.8, 7.6 Hz, 8H, 8x Arom. C*H*), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 4H, 4x Arom. C*H*), 5.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H, 2'O*H*), 5.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 3'O*H*), 4.20 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.12 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H, H-3'), 3.97 (dd, J = 6.9, 3.9 Hz, 1H, H-4'), 3.74 (s, 6H, 2x DMTrO CH_3), 3.25 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H, H-5'a), 3.19 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H, H-5'b), 2.51 (dt, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H, timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.7, 158.2, 150.7 (4C, 2x *C*=O & 2x Arom. C_q), 144.8 (1C, Arom. C_q), 135.9 (1C, C-6), 135.4, 135.2 (2C, 2x Arom. C_q), 129.8, 128.0, 127.7, 126.9, 113.3 (13C, 13x Arom. *C*H), 109.6 (1C, C-5), 88.0, 82.9, 73.3, 70.2 (4C, C-1', C-2', C-3', C-4'), 85.9 (1C, DMTrC_q), 63.5 (1C, C-5'), 55.1 (2C, 2x DMTrO *C*H_3), 11.7 (1C, timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{31}H_{32}N_2NaO_8S$ $[M+Na]^+$ 583.206; mért 583.182.

A 195-ös vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (s, 1H, timin H-6), 7.48 (s, 1H, timin H-6), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 2x Arom. C*H*), 7.33 – 7.19 (m, 7H, 7x Arom. C*H*), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 4H, 4x Arom. C*H*), 6.18 (t, J = 6.7 Hz, 1H, timidin H-1'), 5.70 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.35 (s, 1H, O*H*), 4.19 (s, 1H, H-3'), 4.02 – 3.93 (m, 1H, morfolin H-6), 3.90 – 3.82 (m, 1H, H-4'), 3.74 (s, 6H, 2x OCH_3), 3.11 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H, morfolin H-7a), 2.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.93 (d, J = 9.3 Hz, 2H, morfolin H-7b & morfolin H-3a), 2.76 (dd, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H, H-5'a), 2.63 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H, H-5'b), 2.38 – 2.26 (m, 1H, morfolin H-3b), 2.20 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H, H-2'a), 2.14 – 2.04 (m, 2H, H-2'b & morfolin H-5b), 1.78 (s, 6H, 2x timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.7, 163.6, 150.5, 150.1 (4C, 4x *C*=O), 136.3, 136.1 (2C, 2x timin C-6), 158.1, 144.8, 135.5, 135.4 (5C, 5x Arom C_q), 129.7, 127.9, 127.7, 126.7, 113.2 (13C, 13x Arom. *C*H), 109.9, 109.6 (2C, 2x timin C-5), 85.5 (1C, DMTrO C_q), 83.6, 83.6 (2C, C-1' & C-4'), 78.7 (1C, morfolin C-2), 74.8 (1C, morfolin C-6), 71.4 (1C, C-3'), 64.3 (1C, morfolin C-7), 59.0 (1C, C-5'), 55.0 (2C, 2x O*C*H_3), 54.9 (1C, morfolin C-3), 54.7 (1C, morfolin C-5), 38.3 (1C, C-2'), 12.2, 12.1 (2C, 2x timin *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{27}N_5NaO_8$ $[M-DMTr+Na]^+$ 488.176; mért 488.1761.

A 199-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, uracil H-6), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, timin H-6), 5.81 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.76 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H, uracil H-5), 5.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 5.11 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H, H-2'), 4.75 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 1H, H-3'), 4.22 (dt, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H, H-4'), 4.07 (qd, J = 6.8, 4.4, 3.8 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.50 (dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.29 (dd,

J = 13.4, 5.0 Hz, 1H, morfolin H-7b), 3.20 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.04 – 2.93 (m, 1H, morfolin H-5a), 2.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-5'a), 2.70 (dd, *J* = 13.1, 3.3 Hz, 1H, H-5'b), 2.17 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.87 (s, 3H, timin C*H*$_3$), 1.54 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$), 1.33 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 163.8, 150.2 150.1 (4C, 2x uracil *C*=O & 2x timin *C*=O), 139.8 (1C, uracil C-6), 139.7 (1C, timin C-6), 114.4 (1C, *i*-propilidén C_q), 110.5 (1C, timin C-5), 102.7 (1C, uracil C-5), 95.9 (1C, C-1'), 84.8 (1C, C-4'), 84.0 (1C, C-2'), 82.7 (1C, C-3'), 79.5 (1C, morfolin C-2), 75.2 (1C, morfolin C-6), 59.4 (1C, morfolin C-7), 56.4 (1C, C-5'), 53.0 (1C, morfolin C-3), 52.4 (1C, morfolin C-5), 27.1 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$), 25.2 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$), 12.2 (1C, timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{22}H_{28}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 555.2030; mért 555.1936.

A 200-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 7.59 (s, 1H, timin H-6), 5.80 – 5.71 (m, 1H, H-1'), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, uracil H-5 & morfolin H-2), 4.98 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H, H-2'), 4.70 (dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 1H, H-3'), 4.13 (dd, *J* = 7.3, 4.3 Hz, 1H, H-4'), 3.80 – 3.57 (m, 1H, morfolin H-6), 3.00 – 2.83 (m, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-5a), 2.74 – 2.60 (m, 4H, H-5'a,b & morfolin H-7a,b), 2.17 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.96 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.78 (s, 3H, timin C*H*$_3$), 1.49 (s, 3H, i-propilidén C*H*$_3$), 1.29 (s, 3H, i-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.9, 163.0, 150.3, 150.0 (4C 2x uracil *C*=O) & 2x timin *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 138.1 (1C, timin C-6), 113.5 (*i*-propilidén C_q), 109.6 (1C, timin C-5), 101.8 (1C, uracil C-5), 91.3 (1C, C-1'), 83.1 (2C, C-2' & C-4'), 82.0 (1C, C-3'), 78.9 (1C, morfolin C-2), 76.7 (1C, morfolin C-6), 59.3 (1C, morfolin C-7), 55.7 (1C, morfolin C-3), 54.2 (1C, morfolin C-5), 43.3 (1C, C-5'), 27.0 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$), 25.3 (1C, *i*-propilidén *C*H$_3$), 12.1 (1C, timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{22}H_{30}N_6NaO_8$ $[M+Na]^+$ 529.2125; mért 529.2232.

A 201-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94, 9.59, 9.34 (3x s, 3H, 3x N*H*), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 7.30 – 7.18 (m, 17H, 15x Arom. C*H* & thymine H-6' & uracil H-6), 7.01 (s, 1H, timin H-6), 5.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, morfolin H-2'), 5.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.54 (s, 1H, uracil H-5), 5.49 (s, 1H, H-1'), 5.07 (s, 1H, H-2'), 4.74 (s, 1H, H-3'), 4.23 (s, 1H, H-4'), 4.05 (s, 2H, morfolin H-6 & morfolin H-6'), 3.27 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.16 – 3.05 (m, 3H, morfolin H-3a & morfolin H-3'a & morfolin H-7'b), 2.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H, morfolin H-5a & morfolin H-5'a), 2.90 – 2.82 (m, 1H, H-5'a), 2.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5'b), 2.60 (s, 1H, morfolin H-7a), 2.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, morfolin H-

7b), 2.09 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5'b), 2.02 (t, *J* = 10.1 Hz, 3H, morfolin H-5b & morfolin H-3b & morfolin H-3'b), 1.89 (s, 3H, timin C*H*$_3$), 1.85 (s, 3H, timin C*H*$_3$), 1.55 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$), 1.33 (s, 3H, *i*-propilidén C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164.2, 163.9, 150.4, 150.2, 150.0 (6C, 6x *C*=O), 143.9 (3C, 3x OTrt Arom. C_q), 139.8, 139.4, 135.6 (3C, 2x timin C-6 & uracil C-6), 128.8, 128.0, 127.3 (15C, 15x Arom. *C*H), 114.6 (1C, i-propilidén C_q), 111.1, 111.0 (2C, 2x timin C-5), 102.6 (1C, uracil C-5), 95.8 (1C, C-1'), 86.9 (1C, OTrt C_q), 85.1 (1C, C-4'), 84.1 (1C, C-2'), 83.0 (1C, C-3'), 79.7 (2C, morfolin C-2 & morfolin C-2'), 75.6 (2C, morfolin C-6 & morfolin C-6'), 64.8 (1C, morfolin C-7'), 60.3 (1C, morfolin C-7), 60.0 (1C, C-5'), 56.9, 56.7 (2C, morfolin C-3 & morfolin C-3'), 55.5, 55.2 (2C, morfolin C-5 & morfolin C-5'), 27.4, 25.5 (2C, 2x *i*-propilidén *C*H$_3$), 12.6, 12.4 (2C, 2x timin *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{51}H_{56}N_8NaO_{12}$ $[M+Na]^+$ 996.05; mért 995.3074.

A 202-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (d, *J* = 21.7 Hz, 3H, 3x N*H*), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 7.55 (s, 1H, timin H-6), 7.45 (s, 1H, timin H-6'), 5.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-1'), 5.61 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 3H, uracil H-5 & 1.morfolin H-2 & 2. morfolin H-2), 5.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 2'-O*H*), 5.21 (s, 1H, 3'-O*H*), 4.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, morfolin 7'-O*H*), 4.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2'), 4.00 – 3.85 (m, 3H, H-3' & H-4', morfolin H-6), 3.78 – 3.62 (m, 1H, morfolin H-6'), 3.41 (s, 2H + H_2O, morfolin H-7' a,b). 2.96 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, morfolin H-5'a), 2.88 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, 3H, morfolin H-5a & morfolin H-3a & morfolin H-3'a), 2.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-5'a), 2.67 – 2.42 (m, , morfolin H-5'b & morfolin H-7a,b + oldószer), 2.20 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H, morfolin H-3b & morfolin H-3'b), 2.01 (dt, *J* = 20.8, 10.9 Hz, 2H, morfolin H-5b & morfolin H-5'b), 1.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H, 2x timin C*H*$_3$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.8, 163.7, 163.0, 150.7, 150.1, 150.1 (6C, 6x *C*=O), 140.8* (1C, uracil C-6) 136.7, 136.5 (2C, timin C-5 & timin C-5'), 109.9, 109.5 (2C, 2x timin C_q), 102.0 (1C, uracil C-5), 88.84 (1C, C-1'), 80.9 (1C, C-4'), 79.0 (1C, morfolin C-2), 78.8 (1C, morfolin C-2'), 76.9 (1C, morfolin C-6), 73.4 (1C, morfolin C-6'), 72.1 (1C, C-2'), 71.4 (1C, C-3'), 62.0 (1C, morfolin C-7'), 59.9 (1C, morfolin C-7), 59.5 (1C, C-5'), 55.7 (2C, morfolin C-3 & morfolin C-3') 55.4* (1C, morfolin C-5') 12.1, 12.0 (2C, 2x timin *C*H$_3$) ppm. *Jelek csak a HSQC spektrumban detektálhatók. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{29}H_{38}N_8NaO_{12}$ $[M+Na]^+$ 713.2609; mért 713.2506.

A 206-os vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H, timin H-6), 7.08 (s, 1H, timin H-6), 5.80 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.45 – 5.42 (m, 1H, H-1'), 5.14 – 5.10 (m, 1H, H-2'), 4.75 (dd, *J* = 6.5, 4.6 Hz, 1H, H-3'), 4.24 (dt, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 1H, H-4'), 3.53

(dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.24 – 3.16 (m, 2H, morfolin H-7b & morfolin H-3a), 3.01 (q, J = 6.7 Hz, 2H, morfolin H-5a & H-5'a), 2.73 – 2.63 (m, 1H, H-5'b), 2.20 (t, J = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.10 (t, J = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.90 (s, 3H, timin CH_3), 1.86 (s, 3H, timin CH_3), 1.52 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.30 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 164.1, 150.3, 150.2 (4C, 4x timin *C*=O), 139.9, 135.4 (2C, 2x timin C-6), 114.2 (1C, *i*-propilidén C_q), 111.2, 110.4 (2C, 2x timin C-5), 96.1 (1C, C-1'), 84.8 (1C, C-4'), 84.2 (1C, C-2'), 82.8 (1C, C-3'), 79.3 (1C, morfolin C-2), 75.1 (1C, morfolin C-6), 59.4 (1C, morfolin C-7), 56.3 (1C, C-5'), 52.7 (1C, morfolin C-3), 52.5 (1C, morfolin C-5), 27.2, 25.3 (2C, 2x i-propilidén CH_3), 12.5, 12.3 (2C, 2x timin CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{23}H_{30}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$: 569.2187; mért 569.2107.

A 207-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H, timin H-6), 7.40 (s, 1H, timin H-6), 5.91 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1'), 4.30 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H, H-2'), 4.17 – 4.07 (m, 3H, H-3' & H-4' & morfolin H-6), 3.55 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 1H, H-5'a), 3.40 – 3.33 (m, 1H, H-5'b), 3.33 – 3.26 (m, 1H, morfolin H-5a), 3.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.09 – 2.95 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 2.56 (t, J = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.48 (t, J = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.87 (s, 3H, timin CH_3), 1.86 (s, 3H, timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.2, 166.0, 152.3, 151.8 (4C, 4x timin *C*=O), 139.1, 137.4 (2C, 2x timin C-6), 112.0, 111.9 (2C, 2x timin C-5), 93.2 (1C, C-1'), 81.7, 80.29, 76.1, 73.9, 72.9 (5C, 3x váz C & morfolin C-2 & morfolin C-6), 60.6 (1C, morfolin C-7), 56.5 (1C, morfolin C-5), 54.6 (1C, morfolin C-3), 53.2 (1C, C-5'), 12.4, 12.4 (2C, 2x timin CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* calcd for $C_{20}H_{26}N_8NaO_8$ $[M+Na]^+$ 529.1874, found 529.1768.

A 209-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1H, timin H-6), 7.18 (s, 1H, timin H-6), 5.82 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-1'), 5.05 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H, H-2'), 4.75 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 1H, H-3'), 4.18 (dt, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H, H-4'), 3.85 (dddd, J = 10.4, 6.9, 4.7, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.05 (dt, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.95 – 2.89 (m, 1H, morfolin H-5a), 2.83 – 2.80 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 2.79 – 2.77 (m, 2H, H-5'a,b), 2.16 (t, 1H, morfolin H-3b), 2.02 (t, J = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.92 (s, 3H, timin CH_3), 1.91 (s, 3H, timin CH_3), 1.56 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.35 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 164.4, 150.2, 150.2 (4C, 4x timin *C*=O), 139.1, 135.9 (2C, 2x timin C-6), 114.5 (1C, *i*-propilidén C_q), 110.7, 110.6 (2C, 2x

timin C-5), 94.7 (1C, C-1'), 84.5, 83.6, 82.2 (3C, 3x váz C), 79.4, 77.0 (2C, morfolin C-2 & morfolin C-6), 59.4, 56.3, 54.3, 43.3 (4C, morfolin C-3 & morfolin C-5 & morfolin C-7 & C-5'), 26.9, 25.0 (2C, 2x i-propilidén CH_3), 12.0, 11.9 (2C, 2x timin CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{22}H_{32}N_6NaO_8$ $[M+Na]^+$ 543.2282; mért 543.2190.

A 210-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$+ MeOD) δ 7.33, 7.24, 7.21 (4x s, 4H, ribotimidin H-6 & timin H-6 & timin H-6' & timin H-6"), 5.86 – 5.71 (m, 3H, morfolin H-2 & morfolin H-2' & morfolin H-2"), 5.60 (s, 1H, H-1'), 5.07 – 5.02 (m, 1H, H-2'), 4.79 – 4.73 (m, 1H, H-3'), 4.26 – 4.17 (m, 1H, H-4'), 4.14 (s, 1H, morfolin H-6), 4.10 – 4.01 (m, 2H, morfolin H-6' & morfolin H-6"), 3.51 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H, morfolin H-7"a), 3.37 – 3.29 (m, 1H, morfolin H-7"b), 3.09 (dt, *J* = 21.5, 10.2 Hz, 3H, morfolin H-5a & morfolin H-3a & morfolin H-3'a & morfolin H-3"a), 3.00 – 2.90 (m, 2H, morfolin H-5a & morfolin H-5"a), 2.83 – 2.67 (m, 4H, H-5'a,b & morfolin H-7a & morfolin H-7'a), 2.57 (dd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 1H, morfolin H-7'b), 2.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, morfolin H-7b), 2.18 (dq, *J* = 19.3, 10.6, 9.6 Hz, 5H, morfolin H-3b & morfolin H-3'b & morfolin H-3"b & morfolin H-5'a & morfolin H5"b), 2.02 (dd, *J* = 25.1, 12.5 Hz, 2H, morfolin H-5b & morfolin H-5'b), 1.92 – 1.85 (m, 12H, 4x timin CH_3), 1.57 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3), 1.36 (s, 3H, *i*-propilidén CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$+ MeOD) δ 164.6, 164.4, 164.3, 150.1, 149.9 (8C, 8x timin *C*=O), 139.0, 135.7 (4C, 4x tmin C-6), 114.4 (1C, *i*-proplidén C_q), 110.5 (4C, 4x timin C-5), 94.2 (1C, C-1), 84.4 (1C, C-4'), 83.6 (1C, C-2'), 82.1 (1C, C-3'), 79.8 (1C, morfolin C-2"), 78.9 (2C, morfolin C-2 & morfolin C-2'), 74.9 (1C, morfolin C-6"), 72.8 (1C, morfolin C-6'), 72.3 (1C, morfolin C-6), 59.9 (1C, morfolin C-7), 59.1 (2C, morfolin C-7' & C-5'), 56.1 (2C, morfolin C-3 & morfolin C-3'), 55.5 (1C, morfolin C-3"), 54.9, 54.6 (2C, morfolin C-5 & morfolin C-5') 53.8 (1C, morfolin C-5"), 52.1 (1C, morfolin C-7"), 26.8, 24.9 (2C, 2x *i*-propilidén CH_3), 11.9, 11.8 (4C, 4x timin CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{43}H_{56}N_{14}NaO_{14}$ $[M+Na]^+$ 1015.4100; mért 1015.4007.

A 211-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H, 2x N*H*), 11.35 (s, 1H, N*H*), 7.54 (s, 4H, 4x timin H-6), 7.46 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.67 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 18.5 Hz, 8H), 3.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.94 (s, 8H), 2.69 (d, *J* = 41.2 Hz, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 18H, 4x timin CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.8, 163.6, 163.5, 158.0, 150.7, 150.1, 15.0 (8C, 8x *C*=O), 136.8, 136.3, 136.2, 136.1 (4C, 4x timin C-6), 110.0, 109.7, 109.7, 109.6 (4C, 4x timin C-5), 89.0, 78.6, 74.8, 72.0, 71.3 (9C, 4x váz *C*H 5x morfolin *C*H), 59.5, 56.0, 55.1, 51.7 (10C, 3x morfolin C-7 & 3x morfolin C-5 & 3x morfolin

C-3 & C-5'), 48.6 (1C, morfolin *C*H), 18.6, 12.1, 12.1 (4C, 4x timin CH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{40}H_{52}N_{14}NaO_{14}$ $[M+Na]^+$ 975.3787; mért 975.3600.

A 213-as vegyület adatai: MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{47}H_{57}BF_2N_{10}NaO_9$ $[M+Na]^+$ 977.4371; mért 977.4272.

A 215a vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.41 (m, 8H, 7x Arom. C*H* & uracil H-6), 7.32 – 7.21 (m, 8H, 8x Arom. C*H*), 5.86 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 4.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_2a-F), 4.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_2b-F), 4.08 (dtd, *J* = 10.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.28 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.15 – 3.05 (m, 2H, morfolin H-7b & H-3a), 2.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.86 – 2.66 (m, 2H, N-CH_2a,b), 2.13 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.07 (t, 1H, morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 150.1 (2C, 2x uracil *C*=O), 143.7 (3C, 3x Arom. *C*q), 140.0 (1C, uracil C-6), 128.7, 127.9, 127.2 (15C, 15x Arom. *C*H), 102.5 (1C, uracil C-5), 86.8 (1C, O-Trt *C*q), 82.9, 81.2 (1C, δ 82.07 (d, *J* = 168.1 Hz) CH_2-F), 79.9, 75.8 (2C, morfolin C-2 & C-6), 64.7 (1C, morfolin C-7),57.8, 57.6 (1C, δ 57.66 (d, *J* = 19.7 Hz) N-CH_2), 56.7, 54.6 (2C, morfolin C-3 & C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{30}H_{30}FN_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 538.2113; mért: 538.2103.

A 216a vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H, adenin C*H*), 7.94 (s, 1H adenin C*H*), 7.47 – 7.18 (m, 30H, 30x Arom. C*H*), 6.96 (s, 1H, adenin N*H*), 5.94 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_2a-F), 4.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH_2b-F), 4.14 (dtd, *J* = 10.6, 5.4, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.33 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.24 (dt, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.10 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H, morfolin H-7b), 3.02 (dt, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.89 – 2.68 (m, 2H, N-CH_2a,b), 2.56 – 2.47 (m, 1H, morfolin H-3b), 2.23 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (1C, adenin C_q), 152.5 (1C, adenin *C*H), 148.3 (1C, adenin C_q), 145.1, 143.8 (6C, 2x3 Arom. Cq), 137.8 (1C, adenin *C*H), 129.1, 128.8, 128.7, 128.0, 128.0, 127.2, 127.0 (30C, 30x Arom. *C*H), 120.8 (1C, adenin C_q), 86.8 (1C, *O*-Trt-C_q), 83.0, 81.3 (1C, δ 82.2 (d, *J* = 168.2 Hz) CH_2-F), 80.0, 75.8 (2C, morfolin C-2 & C-6), 71.5 (1C, morfolin C-7), 64.7 (1C, NH-Trt C_q), 57.9, 57.8 (1C, δ 57.8 (d, *J* = 6.1 Hz) N-CH_2), 57.7, 55.1 (2C, morfolin C-3 & C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{50}H_{45}FN_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 803.3480; mért 803.3487.

A 215b vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 7H, 7x Arom. C*H*), 7.31 – 7.21 (m, 9H, 9x Arom. C*H* & uracil H-6), 5.96 (dt, *J* = 55.6, 4.2 Hz, 1H, C*H*-F_2), 5.82

(dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, uracil H-5), 4.03 (dtd, *J* = 10.3, 5.0, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.28 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H, morfolin C*H*), 3.10 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, 2x morfolin C*H*), 2.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin C*H*), 2.86 – 2.75 (m, 2H, N-CH_2), 2.25 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin C*H*), 2.18 (t, 1H, morfolin C*H*) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 150.1 (2C, 2x uracil *C*=O), 143.7 (1C, O-Trt C_q), 139.8 (1C, uracil C-6), 128.7, 128.0, 128.0, 127.4, 127.3 (15C, 15x Arom. *C*H), 117.8, 115.6, 113.2 (1C, δ 115.6 (t, *J* = 242.0 Hz) *C*H-F_2), 102.6 (1C, uracil, C-5), 86.8 (1C, O-Trt-C_q), 79.8, 75.8 (2C, morfolin C-2 & C-6), 64.5 (1C, morfolin C-7), 59.6, 59.3, 59.1 (1C, δ 59.3 (t, *J* = 25.0 Hz) N-*C*H_2), 56.9, 54.8 (2C, morfolin C-3 & C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{30}H_{29}F_2N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 556.2018; mért 556.2003.

A 216b vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H, adenin C*H*), 7.47 – 7.18 (m, 31H, 31x Arom. C*H*), 6.98 (s, 1H, adenin N*H*), 6.05 – 5.71 (m, 2H, C*H*F_2 & morfolin H-2), 4.10 (dtd, *J* = 10.7, 5.4, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.32 (ddd, *J* = 13.2, 9.7, 5.5 Hz, 1H, morfolin C*H*), 3.25 – 3.17 (m, 1H, morfolin C*H*), 3.11 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H, morfolin C*H*), 3.00 (dt, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H, morfolin C*H*), 2.83 (tdd, *J* = 14.7, 7.1, 4.3 Hz, 2H, N-*C*H_2), 2.64 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, morfolin C*H*), 2.35 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin C*H*) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (1C, adenin C_q), 152.5 (1C, adenin *C*H), 148.3 (1C, adenin C_q), 145.0, 143.7 (6C, 2x3 Arom. C_q), 129.1, 128.7, 128.0, 127.3, 127.3, 127.0, 120.8 (30C, 30x Arom. *C*H), 118.0, 115.6, 110.6 (1C, δ 113.10 δ 113.10 (t, *J* = 508.7 Hz) *C*H-F_2), 86.9 (1C, *O*-Trt C_q), 79.9, 75.8 (2C, morfolin C-2 & C-6), 71.5 (1C, morfolin C-7), 64.5 (1C, *N*H-Trt *Cq*), 59.6, 59.5, 59.2 (1C, δ 59.3 (d, *J* = 24.4 Hz) N-*C*H_2), 57.9, 55.3 (2C, morfolin C-3 & C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{50}H_{44}F_2N_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 821.3386; mért 821.3383.

A 215c vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H, uracil N*H*), 7.46 – 7.38 (m, 7H, 6x Arom. C*H* & uracil H-6), 7.34 – 7.22 (m, 9H, 9x Arom. C*H*), 5.80 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, uracil H-5), 4.02 (dtd, *J* = 10.4, 5.1, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.29 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.11 (dd, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 4H, morfolin H-7b & H-3a & N-CH_2a,b), 2.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.44 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5b), 2.37 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3, 150.0 (2C, 2x uracil *C*=O), 143.7 (3C, 3x Arom. C_q), 139.8 (1C, uracil C-6), 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3 (15C, 15x Arom. *C*H), 129.5 126.7, 123.9 (1C, δ 129.5 – 123.8 (t) *C*-F_3), 102.6 (1C, uracil C-5), 86.9 (1C, *O*-Trt C_q), 79.8, 76.0 (2C, morfolin C-2 & C-6), 64.4 (1C, morfolin C-7), 57.9, 57.6, 57.2 (1C, δ 57.6 (t) N-*C*H_2), 56.1, 54.1 (2C, morfolin

C-3 & C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{30}H_{28}F_3N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 574.1924; mért 574.1948.

A 215cb vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H, N*H*), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, uracil H-6), 7.50 – 7.40 (m, 6H, 6x Arom. C*H*), 7.36 – 7.22 (m, 10H, 10x Arom. C*H*), 5.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.72 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, morfolin H-5), 4.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 10.7, 7.4, 4.6 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.55 (dq, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.39 – 3.21 (m, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8 (3C, 3x Arom C_q), 142.1 (1C, uracil C-6), 128.8, 128.0, 127.4 (15C, 15x Arom. *C*H), 101.3 (1C, uracil C-5) 87.6 (1C, morfolin C-2), 81.3, 76.1, 68.0 (1C, CH_2CH_3), 64.4 (1C, morfolin C-7), 47.3, 15.7 (1C, OCH_2CH_3) ppm. MALDI-Tof MS: *m/z* számított $C_{30}H_{28}F_3N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 574.193; mért: 572.178,

A 216c vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H, adenin C*H*), 7.93 (s, 1H, adenin C*H*), 7.53 – 7.14 (m, 30H, 30x Arom C*H*), 6.98 (s, 1H, adenin N*H*), 5.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.09 (dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.34 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.23 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.10 (q, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 3H, morfolin H-7b & N-CH_2a,b), 3.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.83 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.52 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (1C, adenin C_q), 152.5 (1C, adenin *C*H), 148.2 (1C, adenin C_q), 145.0, 143.7 (6C, 3x *O*-Trt C_q & 3x *N*H-Trt C_q), 129.5, 129.1, 128.7, 128.6, 128.0, 127.3, 127.0, 126.7, 123.9 (31 C, 30x Arom. *C*H & CF_3), 120.8 (1C, adenin C_q), 86.9 (1C, *O*-Trt C_q), 79.8, 75.8 (2C, morfolin C-2 &C-6), 71.5 (1C, *N*H-Trt C_q), 64.4 (1C, morfolin C-7), 58.0, 57.7 (1C, δ 57.8 (d, *J* = 29.8 Hz). N-CH_2), 57.2, 54.6 (2C, morfolin C-3 &C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{50}H_{43}F_3N_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 839.3292; mért 839.3287.

A 215d vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H, uracil N*H*), 7.49 – 7.20 (m, 16H, 15x Arom. C*H* & uracil H-6), 5.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 4.02 (ddd, *J* = 11.1, 5.4, 2.7 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.29 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.11 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H, morfolin H-7b), 3.04 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.31 (tq, *J* = 18.2, 10.3, 9.2 Hz, 2H, CF_3-CH_2a,b), 2.03 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.96 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2,

150.0 (2C, 2x uracil *C*=O), 143.7 (3C, 3x Arom. C_q), 139.8 (1C, uracil C-6), 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 127.3 (16C, 15x Arom. *C*H & CF_3), 102.6 (1C, uracil C-5), 86.9 (1C, *O*-Trt C_q), 79.9, 75.8 (2C, morfolin C-2 & C-6), 64.6, 56.4, 54.3, 50.5 (4C, morfolin C-7 & C-3 & C-5 & N-CH_2), 32.2, 31.9, 31.6, 31.4 (1C, δ 31.8 (q, *J* = 28.0 Hz). CH_2-CF_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{31}H_{30}F_3N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 588.2081; mért 588.2071.

A 216d vegyüle adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H, adenin C*H*), 7.94 (s, 1H, adenin C*H*), 7.45 – 7.32 (m, 14H, 14x Arom. C*H*), 7.31 – 7.21 (m, 17H, 17x Arom. C*H*), 6.97 (s, 1H, adenin N*H*), 5.90 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.08 (ddq, *J* = 10.6, 5.5, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.34 (dd, *J* = 9.7, 5.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.18 – 3.10 (m, 1H, morfolin H-3a & H-7b), 2.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.69 (qd, *J* = 7.7, 7.2, 4.0 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.45 – 2.38 (m, 1H, morfolin H-3b), 2.31 (dddd, *J* = 18.3, 10.6, 7.6, 3.2 Hz, 2H, CF_3-CH_2a,b), 2.16 – 2.10 (m, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (1C, adenin C_q), 152.5 (1C, adenin *C*H), 148.3 (1C, adenin C_q), 145.1, 143.8 (6C, 2x3 Arom. C_q), 129.1, 128.8, 128.7, 128.0, 127.3, 127.0, 120.8 (30C, 30x Arom. *C*H), 86.9 (1C, O-Trt-C_q), 80.0, 75.7 (2C, morfolin C-2 & C-6), 71.6 (1C, *N*H-Trt C_q), 64.7, 64.4 (1C, morfolin C-7), 57.4 (1C, morfolin C-3), 55.0, 54.6 (1C, morfolin C-5), 50.6 (1C, N-CH_2), 32.0, 31.7 (1C, δ 31.8 (d, *J* = 25.2 Hz) CH_2-CF_3) ppm. MALDI-Tof MS: *m/z* számított $C_{51}H_{45}F_3N_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 853.3448; mért 853.3470.

A 217a vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H, uracil N*H*), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.60 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, O*H*), 4.62 (t, 1H, CH_2a-F), 4.50 (t, 1H, CH_2b-F), 3.72 (dtd, *J* = 10.4, 5.1, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.45 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 2.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.75 (t, 1H, N-CH_2a), 2.67 (t, 1H, N-CH_2b), 2.17 (t, 1H, morfolin H-3b), 2.01 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.0, 150.0 (2C, 2x uracil *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 101.8 (1C, uracil C-5), 82.5, 80.8 (1C, δ 81.6 (d, *J* = 164.5 Hz) CH_2-F), 79.0 (1C, morfolin C-2), 77.0 (1C, morfolin C-6), 62.0 (1C, morfolin C-7), 57.2, 57.0 (1C, δ 57.1 (d, *J* = 19.3 Hz) N-CH_2), 55.4 (1C, morfolin C-3), 53.6 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{11}H_{16}FN_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 296,1125, mért 296.0957.

A 218a vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H, adenin C*H*), 8.20 (s, 1H, adenin C*H*), 7.44 (s, 2H, adenin NH_2), 5.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.68 (t, *J* = 4.6

Hz, 1H, CH_2a-F), 4.56 (t, J = 4.5 Hz, 1H, CH_2b-F), 3.90 – 3.81 (m, 1H, morfolin H-6), 3.53 – 3.42 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.02 (d, J = 11.5 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.90 (q, J = 7.9, 4.0 Hz, 2H, morfolin H-3b & N-CH_2a), 2.81 (t, J = 4.6 Hz, 1H, N-CH_2b), 2.18 (t, J = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 155.9 (1C, adenin C_q), 152.5 (1C, adenin CH), 148.9 (1C, adenin C_q), 118.5 (1C, adenin C_q), 82.3, 80.6 (1C, δ 81.4 (d, J = 164.3 Hz). CH_2-F), 78.8 (1C, morfolin C-2), 76.6 (1C, morfolin C-6), 62.0 (1C, morfolin C-7), 57.2, 57.0 (1C, δ 57.1 (d, J = 19.3 Hz). N-CH$_2$), 55.3 (1C, morfolin C-3), 53.8 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{12}H_{17}FN_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 319.1397, mért 319.1259.

A 217b vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.99 (tt, J = 55.8, 4.2 Hz, 1H, CHF$_2$), 5.75 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 3.87 (dtd, J = 10.3, 4.8, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.63 (d, J = 4.8 Hz, 3H, morfolin H-7a,b), 3.04 (dt, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.92 (dt, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.85 (td, J = 15.1, 4.2 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.37 – 2.31 (m, 1H, morfolin H-3b), 2.31 – 2.25 (m, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.9, 151.7 (2C, 2x uracil C=O), 142.4 (1C, uracil C-6), 119.4, 117.0, 114.6 (1C, δ 116.9 (t, J = 239.8 Hz) CH-F$_2$), 102.8 (1C, uracil C-5), 81.1 (1C, morfolin C-2), 78.5 (1C, morfolin C-6), 63.7 (1C, morfolin C-7), 60.5, 60.3, 60.0 (1C, δ 60.3 (t, J = 24.9 Hz) N-CH$_2$), 57.3 (1C, morfolin C-3), 55.0 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{11}H_{15}F_2N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 314.1031; mért 314.0834.

A 218b vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H, adenin CH), 8.19 (s, 1H, adenin CH), 7.38 (s, 2H, adenin NH_2), 6.40 – 6.07 (m, 1H, CH-F$_2$), 5.80 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.91 (s, 1H, OH), 3.83 (dtd, J = 10.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.46 (s, 2H, morfolin H-7a,b), 3.17 (t, 1H, morfolin H-3a), 3.03 – 2.94 (m, 2H, morfolin H-3b & H-5a), 2.90 (dd, J = 15.6, 4.4 Hz, 2H, N-CH_2), 2.26 (t, J = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.1, 149.0 (2C, 2x adenin C_q), 152.9 (1C, adenin CH), 139.5 (1C, adenin CH*), 118.6 (1C, adenin C_q), 118.1, 115.8, 113.4 (1C, δ 118.4 – 113.2 (m). CH-F$_2$), 78.9 (1C, morfolin C-2), 76.8 (1C, morfolin C-6), 61.9 (1C, morfolin C-7), 58.8, 58.6, 58.3 (1C, δ 58.6 (t, J = 24.5 Hz) N-CH$_2$), 55.7 (1C, morfolin C-3), 54.2 (1C, morfolin C-5) ppm. * A jel csak a HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{13}H_{16}F_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 315.1303; mért 315.1375.

A 217c vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.4 (s, 1H, uracil N*H*), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.60 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H, morfolin H-2), 3.74 (dtd, *J* = 10.5, 5.1, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.48 (td, *J* = 10.4, 9.3, 5.2 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.32 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.99 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.92 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.48 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.34 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.0, 150.03 (2C, 2x uracil *C*=O), 140.8 (1C, uracil C-6), 130.1, 127.3, 124.5, 121.7 (1C, *C*F_3, δ 125.9 (q, *J* = 280.7, 280.0 Hz)), 101.9 (1C, uracil C-5), 79.0 (1C, morfolin C-2, 76.9 (1C, morfolin C-6), 61.8 (1C, morfolin C-7), 56.7, 56.4, 56.1, 55.8 (1C, N-*C*H_2, δ 56.3 (q, *J* = 29.5, 28.9 Hz)), 55.2 (1C, morfolin C-3), 53.6 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{11}H_{16}FN_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 332.0936, mért 332.0802.

A 218c vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H, adenin C*H*), 8.17 (s, 1H, adenin C*H*), 7.35 (s, 2H, adenin NH_2), 5.78 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.88 (s, 1H, O*H*), 3.82 (dtd, *J* = 10.9, 5.3, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.53 – 3.31 (m, 4H, morfolin H-7a,b & N-CH_2a,b), 3.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-3a,b), 3.01 (dd, *J* = 11.8, 2.4 Hz, 1H, H-5a), 2.41 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.1 (1C, adenin C_q), 152.8 (1C, adenin *C*H), 148.9 (1C, adenin C_q), 127.4, 126.1, 124.6 (1C, δ 127.6 – 124.2 (t). *C*F_3), 118.6 (1C, adenin C_q), 79.0 (1C, morfolin C-2), 76.8 (1C, morfolin C-6), 61.8 (1C, morfolin C-7), 56.7, 56.4, 56.1 (1C, δ 56.4 (t, *J* = 29.5 Hz) N-*C*H_2), 55.4 (1C, morfolin C-3), 53.9 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{12}H_{15}F_3N_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 355.1209; mért 355.1101.

A 217d vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H, uracil N*H*), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H, uracil H-6), 5.65 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, uracil H-5), 5.59 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 3.75 – 3.64 (m, 2H, morfolin H-6), 3.45 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 2.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.50 (dp, *J* = 11.0, 7.5, 4.2 Hz, 2H, CH_2a,b-CF3), 2.12 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.94 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.3, 150.4 (2C, uracil *C*=O), 141.4 (1C, uracil C-6), 129.0, 126.2, 123.5 (1C δ 126.2 (t). *C*-F_3), 102.2 (1C, uracil C-5), 79.3 (1C, morfolin C-2), 77.3 (1C, morfolin C-6), 62.4 (1C, morfolin C-7), 55.3 (1C, morfolin C-3), 53.5 (1C, morfolin C-5),50.3, 50.3 (1C, δ 50.3 (d). N-*C*H*2*), 30.9, 30.7, 30.4, 30.1 (1Cδ 30.5 (q, *J* = 26.5 Hz). *C*H_2-CF_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{12}H_{16}F_3N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 346,1093; mért 346.0988.

A 218d vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H, adenin C*H*), 8.18 (s, 1H, adenin C*H*), 7.34 (s, 2H, adenin NH_2), 5.76 (dd, *J* = 9.8 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, O*H*), 3.79 (dt, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.96 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 2.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, CH_2a,b-CF_3), 2.03 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.5 (1C, adenine C_q), 153.3 (1C, adenine *C*H), 149.4 (1C, adenine C_q), 139.9 (1C, adenine *C*H)* 129.0, 126.2, 118.9 (1C, δ 124. (t) *C*-F_3), 79.24 (1C, morfolin C-2), 77.2 (1C, morfolin C-6), 62.4 (1C, morfolin C-7), 55.4 (1C, morfolin C3), 53.9 (1C, morfolin C-5), 50.4, 50.4 (1C, N-*C*H_2), 30.7, 30.5 (1C, δ 50.4 (d) *C*H_2-CF_3) ppm. * A jel cask a HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{13}H_{17}F_3N_6NaO_2$ $[M+Na]^+$ 369.1365, mért 369.1255.

A 220-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (s, 1H, uracil N*H*), 7.49 – 7.37 (m, 7H, 6x Arom C*H* & uracil H-6), 7.35 – 7.17 (m, 10H, 10x Arom C*H*), 5.87 – 5.78 (m, 2H, morfolin H-2 & allil C*H*), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.24 – 5.18 (m, 1H, =CH_2a), 5.18 – 5.16 (m, 1H, =CH_2b), 4.06 (dtd, *J* = 10.5, 5.2, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.28 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H, morfolin H-7a), 3.16 – 3.04 (m, 3H, morfolin H-7b & allil CH_2a,b), 3.03 – 2.95 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.90 (dt, *J* = 11.4, 1.9 Hz, 1H, morfolin H-5a), 1.96 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.87 (dd, *J* = 10.9, 9.7 Hz, 1H, morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 150.1 (2C, 2x uracil *C*=O), 143.7 (3C, 3x Trt C_q), 140.0, 133.9 (2C, uracil C-6 & allil *C*H), 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2 (15 C, 15x Arom. *C*H), 118.9 (1C, =*C*H_2), 102.4 (1C, uracil C-5), 86.7 (1C, OTrt C_q), 79.9 (1C, morfolin C-2), 75.8 (1C, morfolin C-6), 64.8 (1C morfolin C-7), 61.1 (1C, allil *C*H_2), 56.2 (1C, morfolin C-3), 54.2 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{31}H_{31}N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 532.2315; mért 532.2211.

A 221-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 6.02 – 5.88 (m, 2H, morfolin H-2 & allil C*H*), 5.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.55 – 5.47 (m, 2H, =CH_2a,b), 4.04 (dtd, *J* = 11.1, 4.4, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.79 – 3.66 (m, 2H, morfolin H-7a,b), 3.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 3.44 (dt, *J* = 11.8, 2.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.38 – 3.29 (m, 1H, morfolin H-5a), 2.80 (dd, *J* = 11.9, 10.4 Hz, 1H, morfolin H-3b), 2.71 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.7, 151.5 (2C, uracil *C*=O), 141.7 (1C, uracil C-6), 129.5 (1C, allil *C*H), 125.1 (1C, =*C*H_2), 103.4 (1C, uracil C-5), 79.5 (1C, morfolin C-2), 76.5 (1C, morfolin C-6), 63.0 (1C, morfolin C-7), 61.2 (1C, N-

CH_2), 53.9 (1C, morfolin C-3), 52.8 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{12}H_{17}N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 290.1219; mért 290.1080.

A 223-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (s, 1H, uracil N*H*), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.81 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.24 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3'), 5.10 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-4'), 5.04 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-2'), 4.50 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-1'), 4.25 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H-6'a), 4.15 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H, H-6'b), 4.00 – 3.92 (m, 1H, morfolin H-6), 3.77 – 3.72 (m, 3H, H-5' & morfolin H-7a,b), 3.03 – 2.98 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.76 – 2.70 (m, 2H, S-C*H*$_2$), 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, N-C*H*$_2$), 2.09 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 2.06 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 2.03 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 2.01 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 1.96 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 2H, morfolin H-3b & H-5b), 1.83 – 1.74 (m, 2H, C C*H*$_2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 170.3, 169.6(4C, Ac *C*=O), 163.4, 150.0 (2C, uracil *C*=O), 140.2 (1C, uracil C-6), 102.5 (1C, uracil C-5), 83.7 (1C, C-1'), 79.9 (1C, morfolin C-2), 77.3 (1C, morfolin C-6), 75.9 (1C, C-5'), 73.9 (1C, C-3'), 69.9 (1C, C-2'), 68.4 (1C, C-5'), 63.4 (1C, morfolin C-7), 62.3 (1C, C-6'), 56.4 (2C, morfolin C-3 & N-*C*H$_2$), 53.1 (1C, morfolin C-5), 27.6 (1C, S-*C*H$_2$), 26.6 (1C, C-*C*H$_2$), 20.9, 20.82, 20.7, 20.7 (4C, Ac *C*H$_3$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{26}H_{37}N_3NaO_{13}$ $[M+Na]^+$ 654.2047; mért 654.1988.

A 224-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-1), 5.38 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3), 5.07 (ddd, *J* = 15.2, 10.1, 6.3 Hz, 2H, H-2 & H-4), 4.44 (ddd, *J* = 10.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.30 (dd, *J* = 12.4, 4.2 Hz, 1H, H-6a), 4.11 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H, H-6b), 2.09 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H 2x AcC*H*$_3$), 2.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H, 2x AcC*H*$_3$) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 170.0, 169.7, 169.6 (4C Ac *C*=O), 77.1 (1C, C-1), 70.3 (1C, C-2), 69.9 (1C, C-3), 68.3 (2C, C-4 & C-5), 61.7 (1C, C-6), 20.7, 20.7, 20.7, 20.6 (4C, 4x Ac *C*H$_3$) ppm.

A 225-ös vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H, uracil N*H*), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-1'), 5.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.57 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.20 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3'), 5.02 (dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H, H-2'), 4.97 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-4'), 4.30 (ddd, *J* = 10.1, 5.5, 2.4 Hz, 1H, H-5'), 4.20 (dd, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 1H, H-6'a), 4.04 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H, H-6'b), 3.69 (dtd, *J* = 10.6, 5.0, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.45 (h, *J* = 6.4, 5.8 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 2.91 – 2.85 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.83 – 2.77 (m, 1H, morfolin H-5a), 2.60 (hept, *J* = 6.6, 5.9 Hz, 2H, S-

CH_2), 2.43 (tt, J = 7.0, 4.3 Hz, 2H, N-CH_2), 2.02 (s, 6H, 2x Ac CH_3), 2.00 (s, 3H, Ac CH_3), 1.98 (s, 4H, Ac CH_3 & morfolin H-3b), 1.86 (t, J = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.73 (h, J = 6.8 Hz, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 170.0, 169.6, 169.4, 169.3 (4C, 4x Ac *C*=O), 162.9, 150.0 (2C, 2x uracil *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 101.7 (1C, uracil C-5), 81.2 (1C, C-1'), 79.0 (1C, morfolin C-2), 77.0(1C, morfolin C-6), 70.0 (1C, C-3'), 70.0 (1C, C-2'), 68.2 (1C, C-4'), 67.5 (1C, C-5'), 62.0 (1C, morfolin C-7), 61.8 (1C, C-6'), 56.0(1C, N-*C*H_2), 55.3 (1C, morpholine C-3), 53.4 (1C, morpholine C-5) , 27.0 (1C, S-*C*H_2), 25.9 (1C, C-*C*H_2), 20.5, 20.4, 20.4, 20.3 (4C, 4x Ac *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{26}H_{37}N_3NaO_{13}$ $[M+Na]^+$ 654.2047; mért 654.1948.

A 226-os vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.76 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 3.95 (ddd, J = 9.9, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-5'), 3.90 – 3.82 (m, 2H, morfolin H-6 & H-6'a), 3.74 – 3.67 (m, 2H, H-2' & H-6'b), 3.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.52 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-3'), 3.33 – 3.27 (m, 1H, H-4'), 3.05 – 2.99 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.90 (dt, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.70 (dt, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H, S-CH_2a), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 1H, S-CH_2b), 2.57 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 2H, N-CH_2), 2.12 – 1.98 (m, 2H, morfolin H-3b & morfolin H-5b), 1.86 (tt, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.0, 151.8 (2C, 2x uracil *C*=O), 142.5 (1C, uracil C-6), 102.8 (1C, uracil C-5), 87.2 (C-1'), 81.2 (1C, morfolin C-2), 78.4 (1C, morfolin C-6), 75.7 (1C, C-3'), 74.1 (1C, C-5'), 73.1 (1C, C-2'), 71.8 (1C, C-4'), 63.8 (1C, morfolin C-7), 62.6 (1C, C-6'), 57.8 (1C, N-*C*H_2), 56.9 (1C, morfolin C-3), 54.5 (1C, morfolin C-5), 28.8 (1C, S-*C*H_2), 27.5 (1C, C-*C*H_2) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{18}H_{29}N_3NaO_9$ $[M+Na]^+$ 486.1625; mért 486.1546.

A 228-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-1), 5.78 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 2H), 4.49 (ddd, J = 10.6, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H, AcCH_3), 2.06 (s, 3H, AcCH_3), 2.05 (s, 3H, AcCH_3), 1.98 (s, 3H, AcCH_3) ppm. ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 170.8, 170.1, 169.3 (4C, 4 x Ac*C*O), 79.0 (1C, C-1), 70.8, 69.1, 68.0 (3C, váz szenek), 61.9 (1C, C-6), 52.7 (1C, C-2), 23.3, 20.8, 20.7 (4C, Ac*C*H_3) ppm. MALDI-TOF-HRMS: *m/z* számított $C_{14}H_{21}NNaO_8S$ $[M+Na]^+$ 386.0886; mért 386.0898.

A 229-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.86 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.49 (d, J =

5.4 Hz, 1H, H-1'), 5.15 (dd, *J* = 11.2, 9.0 Hz, 1H, H-3'), 5.04 (dd, *J* = 10.1, 9.1 Hz, 1H, H-4'), 4.49 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H, H-2'), 4.42 (ddd, *J* = 10.0, 4.3, 2.5 Hz, 1H, H-5'), 4.31 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H, H-6'a), 4.13 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H, H-6'b), 4.01 – 3.94 (m, 1H, morfolin H-6), 3.70 (dd, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.22 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, morfolin H-3a), 3.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.84 – 2.63 (m, 4H, S-CH_2 & N-CH_2), 2.35 (td, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 2H, morfolin H-3b & H-5b), 2.10 (s, 3H, Ac CH_3), 2.05 (s, 3H, Ac CH_3), 2.02 (s, 3H, Ac CH_3), 1.98 (s, 3H, NHAc CH_3), 1.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 171.9, 171.7 (2C, uracil *C*=O), 170.8 (1C, uracil *C*=O), 141.4 (1C, uracil C-6), 102.8 (1C, uracil C-5), 84.7 (1C, C-1'), 80.0 (1C, morfolin C-2), 76.9 (1C, morfolin C-6), 71.5 (1C, C-3'), 70.0 (1C, C-4'), 68.8 (1C, C-5'), 63.0 (1C, morfolin C-7), 62.8 (1C, C-6'), 57.0 (1C, N-*C*H_2), 55.6 (1C, morfolin C-3), 53.6 (1C, morfolin C-5), 52.7 (1C, C-2'), 28.9 (1C, S-*C*H_2), 26.3 (1C, C-*C*H_2), 22.6 (1C, NHAc *C*H_3), 20.9, 20.7 (3C, Ac *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{26}H_{38}N_4NaO_{12}$ $[M+Na]^+$ 653.2207; mért 653.2095.

A 230-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H, uracil N*H*), 7.92 – 7.89 (d, 1H, N*H*Ac), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 5.57 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 4'-O*H*), 4.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 3'-O*H*), 4.82 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, 6'-O*H*), 4.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, 7-O*H*), 3.76 (ddd, *J* = 11.7, 6.8, 5.2 Hz, 1H, H-2'), 3.70 (dp, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 2H, H-5' & morfolin H-6), 3.67 – 3.61 (m, 1H, H-6'a), 3.52 (dt, *J* = 11.1, 5.0 Hz, 1H, H-6'b), 3.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H, morfolin H-7a,b & H-3'), 3.16 (td, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 3H, H-4'), 2.85 (dd, *J* = 11.1, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.59 – 2.48 (m, 2H, S-CH_2), 2.42 (q, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 2H, N-CH_2), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.83 (s, 3H, NHAc CH_3), 1.76 – 1.60 (m, *J* = 6.9 Hz, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.7 (1C, NHAc *C*=O), 163.0, 150.1 (2C, 2x uracil *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 101.8 (1C, uracil C-5), 83.3 (1C, C-1'), 79.1 (1C, morfolin C-2), 77.0 (1C, morfolin C-6), 73.5 (1C, C-2'), 70.8 (1C, C-3'), 70.7 (1C, C-4'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 60.7 (1C, C-6'), 56.1 (1C, N-*C*H_2), 55.4 (1C, morfolin C-3), 54.5 (1C, C-5'), 53.4 (1c, morfolin C-5), 27.5 (1C, S-*C*H_2), 26.1 (1C, C-*C*H_2), 22.6 (1C, NHAc *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{20}H_{32}N_4NaO_9$ $[M+Na]^+$ 527.1890; mért 527.1798.

A 232-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 6.02 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 5.49 – 5.45 (m, 1H, H-4), 5.26 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.15 (dd, *J* = 11.3, 6.4 Hz, 1H, H-6a), 4.07 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H, H-6b), 2.15

(s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, S*H*) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 170.1, 169.9, 169.9 (4C, 4x AcCO), 77.8 (1C, C-1), 67.8, 67.6, 67.5, 67.2 (4C, C-2, C-3, C-4, C-5), 61.5 (1C, C-6), 20.8, 20.7, 20.7 (4C, 4x Ac*C*H_3) ppm. MALDI-TOF-HRMS: *m/z* számított $C_{14}H_{20}NaO_9S$ $[M+Na]^+$ 387.072; mért 387.099.

A 233-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H, uracil N*H*), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 5.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.62 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, uracil H-5), 5.57 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.37 (tq, *J* = 4.4, 3.2, 2.4 Hz, 1H, H-4'), 5.10 (qd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 2H, H-2', H-3'), 4.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H O*H*), 4.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-5'), 4.11 – 4.01 (m, 2H, H-6'a,b), 3.68 (ddt, *J* = 10.6, 5.3, 3.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.44 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 2.92 – 2.84 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.60 (tt, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 2H, S-CH_2), 2.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, N-CH_2), 2.12 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.03 (s, 4H, Ac-CH_3, morfolin H-3b), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H, Ac-CH_3), 1.85 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.78 – 1.68 (m, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 170.0, 169.9, 169.67, 169.5 (4C, Ac *C*=O), 163.0, 150.0 (2C, uracil *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 101.7 (1C, uracil C-5), 81.5 (1C, C-1'), 79.0 (1C, morfolin C-2), 77.0 (1C, morfolin C-6), 67.83 (1C, C-4'), 67.5, 67.4 (2C, C-2', C-3'), 66.7 (1C, C-5'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 61.7 (1C, C-6'), 56.1 (1C, N-*C*H_2), 55.3 (1C, morfolin C-3), 53.5 (1C, morfolin C-7), 26.9 (1C, S-*C*H_2), 25.9 (1C, C-*C*H_2), 20.54, 20.5, 20.38 (4C, Ac *C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{26}H_{37}N_3NaO_{13}$ $[M+Na]^+$ 654.2047; mért 654.1938.

A 234-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H, uracil N*H*), 6.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-6), 4.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, uracil H-5), 4.35 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H, morfolin H-2), 4.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 3.76 (s, 1H, O*H*), 3.58 (s, 1H, O*H*), 3.35 (s, 1H, O*H*), 3.28 – 3.22 (m, 1H, O*H*), 2.90 (s, 1H, O*H*), 2.66 (q, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 2H, H-2' & H-5'), 2.52 – 2.43 (m, 2H, morfolin H-6 & H-3'), 2.31 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H, H-6'a), 2.27 – 2.13 (m, 4H, morfolin H-7a,b & H-6'a & H-4'), 1.64 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, morfolin H-3a), 1.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, morfolin H-5a), 1.34 – 1.15 (m, 4H, S-CH_2 & N-CH_2), 0.80 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, morfolin H-3b), 0.62 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 0.48 (dh, *J* = 25.1, 6.8 Hz, 2H, C-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.1, 150.1 (2C, uracil *C*=O), 141.0 (1C, uracil C-6), 101.8 (1C, uracil C-5), 85.3 (1C, C-1'), 79.1 (1C, morfolin C-2), 77.0 (1C, morfolin C-6), 71.8 (1C, C-2'), 70.5 (1C, C-4'), 68.6 (1C, C-3'), 67.9 (1C, C-5'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 60.6 (1C, C-6'), 56.5 (1C, N-*C*H_2), 55.5 (1C, morfolin C-3), 53.4 (1C, morfolin C-5), 26.3 (1C,

S-*C*H$_2$), 26.1 (1C, C-*C*H$_2$) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{18}H_{29}N_3NaO_9$ $[M+Na]^+$ 486.1625; mért 486.1529.

A 235-ös vegyület MS adata: MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{51}H_{46}N_6NaO_3$ $[M+Na]^+$ 813.3631; mért 813.3788.

A 236-os vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H, guanin N*H*), 7.84 (s, 1H, guanin H-8), 6.68 (s, 2H, guanin N*H*$_2$), 5.81 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H, allil C*H*), 5.53 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.17 (dd, *J* = 20.3, 13.6 Hz, 2H, allil C*H*$_2$a,b), 4.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, morfolin O*H*), δ 3.77 – 3.66 (m, 1H, morfolin H-6). 3.42 (tq, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, N-C*H*$_2$), 2.93 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-3a), 2.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.48 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, morfolin H-3b), 1.92 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 159.1 (1C, guanin *C*=O), 157.2, 154.17, 150.9 (3C, 3x guanin C$_q$), 134.8 (1C, guanin C-8), 118.7 (1C, allil *C*H$_2$), 78.6 (1C, morfolin C-2), 77.0 (1C, morfolin C-6), 62.2 (1C, morfolin C-5), 60.6 (1C, N-*C*H$_2$), 55.7 (1C, morfolin C-3), 53.7 (1C, morfolin C-7), 23.6 (1C, allil *C*H) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{13}H_{18}N_6NaO_3$ $[M+Na]^+$ 329.1440; mért 329.1597.

A 238-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H, guanin N*H*), 7.84 (s, 1H, guanin H-8), 6.70 (s, 2H, guanin N*H*$_2$), 5.51 (dd, *J* = 10.1, 2.4 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.20 (dd, *J* = 3.2, 1.5 Hz, 1H, H-2'), 5.15 – 5.02 (m, 2H, H-3'& H-4'), 4.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, O*H*), 4.27 (ddd, *J* = 9.1, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-5'), 4.18 (dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz, 1H, H-6'a), 4.03 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H, H-6'b), 3.69 (dtd, *J* = 10.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.42 (s, 2H, morfolin H-7a,b), 3.03 – 2.95 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 2.67 (td, *J* = 7.0, 3.3 Hz, 2H, S-C*H*$_2$), 2.49 (m, 3H, morfolin H-3b & N-C*H*$_2$) 2.10 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 2.02 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 2.01 (s, 3H, Ac C*H*$_3$), 1.93 (s, 4H, Ac C*H*$_3$ & morfolin H-5b), 1.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C-C*H*$_2$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 170.1, 169.7, 169.7, 169.6 (4C, Ac *C*=O), 156.8 (1C, guanin *C*=O), 154.0, 150.7 (2C, guanin C$_q$), 119.8 (1C, guanin C-8), 116.2 (1C, guanin *C*$_q$), 81.5 (1C, C-1'), 78.4 (1C, morfolin C-2), 76.9 (1C, morfolin C-6), 70.2 (1C, C-2'), 69.1 (1C, C-4'), 68.6 (1C, C-5'), 65.7 (1C, C-3'), 62.1 (2C, morfolin C-7 & C-6'), 56.0(1C, morfolin C-3), 55.6 (1C, N-*C*H$_2$), 53.9 (1C, morfolin C-5), 28.4 (1C, S-*C*H$_2$), 26.0 (1C, C-*C*H$_2$), 20.7, 20.55, 20.47, 20.4 (4C, Ac *C*H$_3$). MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{27}H_{38}N_6NaO_{12}S$ $[M+Na]^+$ 693.2425; mért 693.2170.

A 239-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 1H, guanin H-8), 6.77 (s, 2H, guanin N*H*), 5.53 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.14 (s, 1H, H-1'), 4.96 – 4.76 (m, 5H 4x O*H*), 4.54 (s, 1H, 7'-O*H*), 3.76 – 3.60 (m, 3H, H-2' & H-5' & morfolin H-6), 3.52 – 3.46 (m, 6H, morfolin H-3' & morfolin H-4' & morfolin H-7a,b & H-6'a,b), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H, S-CH_2a,b), , 2.49 – 2.45 (m, 3H, morfolin H-3b & N-CH_2a,b), 1.91 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.76 (dq, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 2H, C-CH_2a,b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 150.9 (1C, guanin *C*=O),135.1 (1C, guanin C-8)* 116.2 (1C, guanin C-2), 84.8 (1C, C-1'), 78.4 (1C, morfolin C-2), 76.9 (1C, morfolin C-6), 74.5 (1C, C-2'), 71.9 (1C, C-5'), 71.6 (1C, C-4'), 67.3 (1C, C-3'), 62.1 (1C, morfolin C-7), 61.1 (1C, C-6'), 56.2 (1C, N-*C*H_2), 55.8 (1C, morfolin C-3), 53.8 (1C, morfolin C-5), 28.0(1C, S-*C*H_2), 26.1 (1C, C-*C*H_2) ppm. * A jel csak HSQC spektrumban detektálható. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{19}H_{30}N_6NaO_8S$ $[M+Na]^+$ 525.2002, mért 525.1742.

A 240-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.36 (m, 7H, 7x Arom. C*H*), 7.33 – 7.15 (m, 24H, 23x Arom. CH & citozin H-6), 5.89 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, morfolin H-2), 5.79 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.4 Hz, 1H, allil C*H*), 5.20 – 5.09 (m, 2H, =CH_2), 5.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, citozin H-5), 4.02 (dtd, *J* = 10.4, 4.9, 2.3 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.19 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 2H, morfolin H-3a & morfolin H-7a), 3.05 – 2.91 (m, 3H, morfolin H-7b & N-CH_2a,b), 2.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, morfolin H-5a), 1.85 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, morfolin H-5b), 1.66 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (1C, citozin *C*=O), 154.7 (1C citozin C_q), 144.0, 143.8 (6C, 3x OTrt Arom. C_q & 3x NHTrt Arom. C_q),140.8 (1C, citozin C-6), 134.4 (1C, allil *C*H), 128.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.1 (30C, 15x OTrt Arom. *C*H & 15x NHTrt Arom. *C*H), 118.4 (1C, =*C*H_2), 94.5 (1C, citozin C-5), 86.6 (1C, OTrt C_q), 81.0 (1C, morfolin C-2), 75.7 (1C, morfolin C-5), 71.0(1C, NHTrt C_q), 65.1 (1C, morfolin C-7), 61.1 (1C, N-*C*H_2), 57.0(1C, morfolin C-3), 54.2 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{50}H_{46}N_4NaO_3$ $[M+Na]^+$ 773.3726, mért 773.3470.

A 241-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, citozin H-6), 6.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, citozin H-5), 6.04 – 5.89 (m, 2H, morfolin H-2 & allil C*H*), 5.54 – 5.45 (m, 2H, =CH_2 a,b), 4.08 (dtd, *J* = 11.0, 4.3, 2.2 Hz, 1H, morfolin H-6), 3.72 (dd, *J* = 6.1, 4.4 Hz, 2H, morfolin H-7a,b), 3.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, N-CH_2a,b), 3.50 (dt, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H, morfolin H-5a), 3.40 – 3.29 (m, 1H, morfolin H-3a), 2.74 (ddd, *J* = 12.1, 10.6, 6.1 Hz, 2H, morfolin H-5b & morfolin H-3b) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 164.0 (1C, citozin *C*=O),

152.2 (1C, citozin C_q), 144.3 (1C, allil *C*H), 129.9 (1C, citozin C-6), 124.7 (1C, =*C*H_2), 96.4 (1C, citozin C-5), 80.4 (1C, morfolin C-2), 76.8 (1C, morfolin C-6), 63.0 (1C, morfolin C-7), 61.2 (1C, N-*C*H_2), 54.2 (1C, morfolin C-3), 52.9 (1C, morfolin C-5) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{12}H_{18}N_4NaO_3$ $[M+Na]^+$ 289.1379;mért 289.1535.

A 243-as vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H, H-6), 5.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 5.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-2''), 5.23 (ddd, J = 8.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H, OCH_2a), 4.00 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H, OCH_2b), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 10.7, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 2.72 – 2.55 (m, 6H), 2.09, 2.02, 1.97, 1.93 (4xs, 4x3H, 4xOAcCH_3), 1.82 – 1.69 (m, 4H, 2xCH_2), 1.67 (s, 3H, NAcCH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.7, 169.4, 169.3, 169.1 (4C, 4xOAc*C*=O), 94.4 (1C, C-5), 82.7 (1C, C-2''), 73.6, 69.6, 67.7, 66.9 (5C, C-6', C-4'', C-6'', C-7'', C-8''), 61.8 (2C, C-7' & C-9''), 55.9 (1C, N*C*H_2), 53.1, 47.7 (2C, COO*C*H_3 & C-5''), 25.8, 25.6 (2C, S*C*H_2 & SCH_2*C*H_2), 22.6 (1C, NAc*C*H_3), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4xOAc*C*H_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{32}H_{47}N_5NaO_{15}S$ $[M+Na]^+$ 796.2682; mért 796.2641.

A 244-es vegyület adatai: ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 5.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5), 5.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-2'), 3.92 – 3.84 (m, 4H, COOCH_3, OCH_2a), 3.83 – 3.74 (m, H, OCH_2b), 3.67 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 3H, OCH_2), 3.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 3.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-3'a), 2.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 3H, CH_2 & H-3''a), 2.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-5''a), 2.06 – 1.96 (m, 4H, NAcCH_3 & H-3'b), 1.79 (t, J = 12.1 Hz, 3H, H-3''b & CH_2) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 172.2 (2C, NAc*C*=O & *C*=OOMe), 142.9 (1C, C-6), 96.3 (1C, C-5), 84.6 (1C, C-2''), 82.0 (1C, C-2'), 78.3, 77.1, 72.7, 70.3, 68.7 (5C, C-6', C-4'', C-6'', C-7'', C-8''), 64.5, 63.8 (1C, C-7' & C-9''), 57.8, 57.4 (2C, C-3', C-5'), 54.5 (1C, N*C*$H_2$$CH_2$$CH_2$S), 53.7, 53.6 (2C, COO*C*H_3 & C-5''), 42.1 (1C, C-3''), 27.9, 27.7 (2C, S*C*H_2 & S-CH_2*C*H_2), 22.7 (1C, NAcCH_3) ppm. MALDI-ToF MS: *m/z* számított $C_{24}H_{39}N_5NaO_{11}$ $[M+Na]^+$ 628.2367, mért 628.2296.