

1949

# Új típusú C-glikozil heterociklusok előállítása

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Szennyes Eszter

Témavezető: Dr. Somsák László

## DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola Debrecen, 2019.

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

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

Debrecen, 2019. február 28.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Szennyes Eszter doktorjelölt 2015-2018 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2019. február 28.

a témavezető aláírása

## Új típusú C-glikozil heterociklusok előállítása

## Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében Kémia tudományágban

## Írta: Szennyes Eszter okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája K/5 programja keretében

Témavezető: Dr. Somsák László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Bányai István	
tagok:	Dr. Bozó Éva	
	Dr. Szilágyi László	

A doktori szigorlat időpontja: 2018. július 6.

Az értekezés bírálói:

Dr	
Dr	

## A bírálóbizottság:

elnök:	Dr	
tagok:	Dr	
	Dr	
	Dr	
	Dr	

Az értekezés védésének időpontja: 2019.

## Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és értékes szakmai tanácsaival segítette.

Szeretném megköszönni *Prof. Dr. Patonay Tamás* és *Prof. Dr. Kurtán Tibor* tanszékvezető egyetemi tanároknak, hogy munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén lehetővé tették.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Bokor Éva* egyetemi adjunktusnak, hogy munkámat hasznos szakmai tanácsaival és tapasztalatával segítette.

Szeretném megköszönni *Dr. Kun Sándor* adjunktusnak a munkám során felmerülő szakmai és gyakorlati problémák megoldásában nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport tagjainak: Dr. Juhász László, Dr. Lázár László és Dr. Tóth Marietta egyetmi docenseknek, valamint Dr. Tóth Éva egyetemi adjunktusnak. Köszönöm közvetlen labor- és munkatársaimnak – Dr. Kaszás Tímeának, Dr. Szabó Katalinnak, József Jánosnak, Kiss Mariannak, Kánya Nándornak, Homolya Leventének, Kacsir Istvánnak és Szentjóbi Zsoltnak – a mindennapi segítségüket és a vidám légkört, melyben a szürke hétköznapok is könnyebben teltek.

Köszönettel tartozom *Dr. Kiss Attila* és *Dr. Nagy Lajos* egyetemi docenseknek, valamint *Dr. Kecskeméti Ádám* tudományos segédmunkatársnak a tömegspektrometriai mérésekért. Köszönetet mondok *Prof. Dr. Batta Gyula, Prof. Dr. Bányai István* és *Prof. Dr. Kövér Katalin* egyetemi tanároknak az NMR mérések és kiértékelések kapcsán nyújtott segítségükért. Köszönöm *Tóth László* egyetemi tanársegédnek az IR és optikai forgatóképesség méréseket.

Köszönöm Kóder Lászlóné, Nagy Károlyné és Kulcsár Andrea vegyésztechnikusoknak a mindennapi munkában nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom korábbi témavezetőimnek, Prof. Dr. Lendel Vasyl egyetemi tanárnak és Prof. Dr. Onysko Mikhail tanszékvezető egyetemi tanárnak,

hogy a szerves kémiát megkedveltették velem, és hogy rátereltek a szintetikus munka néhol rögös, ámde izgalmas útjára.

Köszönöm szüleimnek végtelen szeretetüket, köszönöm édesanyámnak folyamatos bíztatását és rendíthetetlen hitét, mellyel támogatott tanulmányaim során.

Köszönöm a Nemzetközi Visegrádi Alap "Eastern Partnership" projektjének, az Új Nemzeti Kiválóság Programnak, és a Collegium Talentum tehetséggondozó programnak a támogatást.

A kutatás az Alexander von Humbolt Alapítvány, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (FK 125067) támogatásával, a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## Tartalom

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Antidiabetikus cukorszármazékok	3
2.1.1. Glikozidáz inhibitorok	3
2.1.2. Nátriumfüggő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok	5
2.1.3. Protein-tirozin-foszfatáz 1B (PTP1B) inhibitorok	. 10
2.1.4. Glikogén-foszforiláz (GP) inhibitorok	. 11
2.2. Szintetikus előzmények	. 18
2.2.1. 2,4(5)-Diszubsztituált-imidazolok előállítási lehetőségei	. 18
2.2.2. C-Glikopiranozilimidazolok szintézise	. 19
2.2.3. 2,4- és 2,5-Diszubsztituált-tiazolok előállítási lehetőségei	. 22
2.2.4. C-Glikopiranoziltiazolok szintézise	. 23
2.2.5. Pirimidinek előállításának általános lehetőségei	. 24
2.2.6. C-Glikozilpirimidinek előállítása	. 26
3. Saját vizsgálatok	. 32
3.1. Célkitűzés	32
3.2. A tervezett vegyületek szintézise	34
3.2.1. Per-O-benzilezett 2,6-anhidro-aldonsav származékok előállítása	
C-glikozil-heterociklusok szintéziséhez	. 34
3.2.2. 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítása per-O-	
benzilezett prekurzorokból	. 35
3.2.3. 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolok és 2-aril-4-(β-D-	
glükopiranozil)tiazolok szintézise	. 39
3.2.4. Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise	. 41
3.2.5. 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise per-O-benzilezett	
<i>C</i> -(β-D-glükopiranozil)formamidinből	. 44
3.2.6. One-pot reakció 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek szintézisére	. 55
3.2.7. A one-pot reakció kiterjesztése per-O-acilezett glikopiranozil-	
cianidokra	. 57
4. Glikoenzimek gátlásának vizsgálata	. 58
4.1. Glikozidázgátlás	58
4.2. Nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz b (RMGPb) gátlás	. 59
5. Kísérleti rész	. 62
5.1. Per-O-benzilezett szénhidrát prekurzorok szintézise C-glikozil-heterociklu	sok
előállításához	63
5.2. 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítása	66

5.2.1. Általános eljárások 4(5)-aril-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-	
glükopiranozil)imidazolok (133) szintézisére	66
5.2.2. Általános eljárások benzilcsoportok eltávolítására	67
5.3. 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolok és 2-fenil-4-(β-D-	
glükopiranozil)tiazol szintézise	71
5.3.1. Általános eljárás 2-aril-4(5)-(3',4',6'-tri-O-benzoil-β-D-	
glükopiranozil)imidazolok (139) szintézisére	73
5.3.2. Általános eljárás O-benzoil védőcsoportok eltávolítására Zemplén-	
féle körülmények között	73
5.4. Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise	76
5.4.1. Általános eljárás anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok	
(143, 144, 147, 148, 151) szintézisére	76
5.5. 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise (per-O-benzilezett)	
$C$ -( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidinből	83
5.5.1. Gyűrűzárás β-diketonokkal	83
5.5.2. Gyűrűzárás β-ketoészterekkel	89
5.5.3. Reakciók malonsav származékokkal	92
5.5.4. Gyűrűzárás szubsztituált metilénmalonsav származékokkal	94
5.5.5. Gyűrűzárás inonokkal 1	02
5.5.6. Gyűrűzárás vinamidínium sókkal és a kapott termékek átalakításai 1	06
5.6. One-pot reakció 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek szintézisére1	.09
5.7. A one-pot reakció kiterjesztése per-O-acilezett glikopiranozil-cianidokra1	11
5.7.1. Általános eljárás 2-glikozil-6-metilpirimidin-4(3H)-onok (187-190)	)
szintézisére per-O-acilezett glikozil-cianidokból 1	11
5. Összefoglalás1	13
6. Summary 1	15
7. Irodalomjegyzék1	17

### 1. Bevezetés

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*, DM) járványszerűen terjedő globális egészségügyi probléma. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF) 2017-ben kiadott atlasza alapján világszerte 425 millió ember, a 20-79 év közötti felnőtt lakosság mintegy 9 %-a szenved cukorbetegségben. A betegek száma 2045-re várhatóan további 48 %-kal fog emelkedni, a legnagyobb arányú növekedés Afrika és a Közel-Kelet fejlődő országaiban várható. Az IDF becslése szerint 2017-ben a diabéteszre fordított egészségügyi kiadások elérték a 727 milliárd dollárt, amely 2015-höz képest 8 %-os emelkedést jelent. A diabétesz tehát egyre fokozódó nyomást fejt ki az egyes országok egészségügyi ellátórendszerére.<sup>1</sup>

A *diabetes mellitus* anyagcserebetegség, melyet kórosan megemelkedett vércukorszint (hiperglikémia) jellemez. A krónikus hiperglikémia jelentősen megnöveli a mikrovaszkuláris szövődmények (retinopátia, neuropátia, nefropátia), valamint makrovaszkuláris komplikációk (szív-érrendszeri megbetegedések) kialakulásának valószínűségét. A diabétesz emiatt a 2017-ben bekövetkezett halálesetek mintegy 11 %-áért (kb. 4 millió ember) volt felelős, melyek majdnem fele 60 éves kor előtt következett be.<sup>1</sup> A WHO becslése szerint a cukorbetegség 2016-ban a hetedik vezető halálok volt.<sup>2</sup>

A diabétesznek két fő típusát különböztetjük meg: 1-es típusú (inzulinfüggő, T1DM) és 2-es típusú (nem inzulinfüggő, T2DM) diabétesz. A fejlett országokban a cukorbetegek mintegy 90 %-a 2-es típusúban szenved, kb. 8 %-uk 1-es típusban, míg a fennmaradó 2 % a diabétesz egyéb fajtájával (terhességi, monogénes, másodlagos) küzd.<sup>1</sup>

Az 1-es típusú diabétesz autoimmun betegség, melynek során a szervezet a hasnyálmirigy inzulintermelő β-sejtjeit támadja, ennek következtében relatív vagy abszolút inzulinhiány lép fel. A betegség kialakulásának oka máig sem teljesen tisztázott, feltehetőleg genetikai hajlam és környezeti tényezők együttesen járulnak hozzá létrejöttéhez. A T1DM gyógyíthatatlan, kezelése külső inzulinbevitellel lehetséges.

A 2-es típusú diabétesz heterogén, progresszív rendellenesség, melyet főként a perifériás szervek (máj, izmok) inzulin-érzékenységének csökkenése, és a hasnyálmirigy β-sejtjeinek alulműködése jellemez. Kialakulásában a genetikai tényezők mellett az elhízásnak és a csökkent fizikai aktivitásnak van kulcsszerepe.<sup>3</sup> A T2DM-nek szintén nincs oki gyógymódja, a tüneti kezelés során a normál vércukorszint (normoglikémia vagy euglikémia) megközelítése a cél, melyet elsődlegesen egészséges életmód kialakításával próbálnak elérni. A páciensek többségénél ez azonban önmagában nem elegendő, további, kiegészítő gyógyszeres kezelés is szükséges. A betegség kórélettanának vizsgálata különböző molekuláris célpontokon ható antihiperglikémiás szerek kifejlesztését tette/teszi lehetővé. A forgalomban lévő orális antidiabetikus szerek főbb típusai inzulinérzékenyítők, inzulinkiválasztást serkentők, α-glükozidázgátlók, valamint nátriumfüggő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok.4-6 A változatos kezelési lehetőségek ellenére a betegek nagy hányada nem reagál megfelelően az alkalmazott terápiára.<sup>7</sup> Ezért napjainkban a kutatók aktívan dolgoznak további, nagyobb hatékonyságú szerek kifejlesztésén, melyek lehetőség szerint mentesek a jelenleg alkalmazott antidiabetikumok mellékhatásaitól (pl. testsúlynövekedés, emésztőrendszeri bántalmak, hiperglikémia kialakulásának veszélye).

A Debreceni Egyetem Kémiai Intézetének Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportjában több mint két évtizede folynak kiterjedt vizsgálatok potenciálisan antidiabetikus cukorszármazékok szintézise területén. Ebbe a munkába bekapcsolódva doktori kutatásaim C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-heterociklusok szintézisét célozták meg.

2

## 2. Irodalmi áttekintés

#### 2.1. Antidiabetikus cukorszármazékok

A vércukorszint csökkentésére alkalmas vegyületek változatos szerkezetűek,<sup>8</sup> közöttük számos szénhidrátszármazék is fellelhető.<sup>9-11</sup> A forgalomban lévő α-glükozidázgátlók, valamint a nátriumfüggő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok cukorszármazékok. Ezek mellett két kutatási területen vizsgálnak még potenciálisan antidiabetikus hatású glikomimetikumokat: protein-tirozin-foszfatáz 1B (PTP1B), ill. glikogén-foszforiláz (GP) enzimgátlás.

A következő alfejezetekben az említett területeken alkalmazott vagy vizsgált antidiabetikus cukorszármazékokat ismertetem.

#### 2.1.1. Glikozidáz inhibitorok

Az étkezés során elfogyasztott szénhidrátokat a nyálban és a belekben található *endo*- $\alpha$ -amiláz enzimek bontják le először egyszerűbb oligoszacharidokra, melyek ezután glükozidázok (maltáz-glükoamiláz, MGAM és szacharáz-izomaltáz, SI) hatására tovább hasadnak egyszerű szénhidrátokra. Az *exo*-hidroláz MGAM és SI enzimek  $\alpha$ -1,4-glikozidos kötéseket hasítanak, ezen felül az SI enzim  $\alpha$ -1,6 (izomaltóz szubsztrátok), valamint  $\alpha$ -1,2 (szacharóz) kötéseket is bont.<sup>12</sup>

A jelenleg forgalomban lévő glikozidázgátlók (1. ábra) a T2DM betegek vércukorszint szabályozásában vesznek részt oly módon, hogy a belekben gátolják a szénhidrátok emésztéséért felelős enzimek működését, ezáltal csökkentik a véráramba kerülő glükóz mennyiségét étkezés után. Az akarbóz (1) főleg  $\alpha$ -amilázgátló hatást mutat, míg a miglitol (2) és voglibóz (3) főleg a bél  $\alpha$ -glükozidáz enzimeit gátolja. Az  $\alpha$ -amiláz inhibíció mellékhatásaként puffadás, hasmenés léphet fel az emésztetlen keményítő vastagbélben történő erjedése miatt.<sup>10</sup> A glikozidázgátlók alkalmazása manapság egyre inkább háttérbe szorul alacsony hatékonyságuk és kellemetlen emésztőrendszeri mellékhatásaik miatt.



1. ábra: Forgalomban lévő antidiabetikus hatású glikozidázgátlók

Az akarbóz, miglitol és voglibóz forgalomba hozatala óta eltelt mintegy két és fél évtized alatt nem történt jelentősebb előrelépés újabb α-glükozidáz inhibitorok gyógyszerré fejlesztésének területén annak ellenére, hogy ezalatt az idő alatt óriási számú és változatos szerkezetű inhibitort vizsgáltak.<sup>13</sup> A természetben előforduló imino- és tiocukrok egyes képviselői alacsony és szubmikromólos glükozidázgátlást mutatnak. Az izolált természetes vegyületek szerkezetének módosításával ma már nanomólos tartományban gátló SI és MGAM inhibitorok is ismertek (1. táblázat).<sup>12</sup>

**1. táblázat:** Tio- és szelenocukor alapú  $\alpha$ -glükozidáz inhibitorok és gátló hatásuk (K<sub>i</sub> [nM]) SI és MGAM enzimekkel szemben

	OH OH OH CI S HO HO HO HO HO HO HO HO OH OH OH OH OH	HO HO HO HO HO HO OH HO HO HO HO HO HO H	HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO H
	4	5	6
ctSI	45	29	19
ntSI	19	160	10
ntMGAM	8	490	25
ctMGAM-N2	77	18	n. g.
ctMGAM-N20	67	13	41

*Rövidítések:* ctSI, ntSI – szacharáz-izomaltáz enzim *C*- és *N*-terminális alegységei, ntMGAM – maltáz-glükoamiláz enzim *N*-terminális alegysége, ctMGAM-N2, ctMGAM-N20 – maltáz-glükoamiláz enzim *C*-terminális alegység módosulatai; n. g. – nem gátol.

Néhány *C*-glikozil-heterociklus glikozidázgátlását is megvizsgálták (2. ábra). A Granier és Vasella által szintetizált 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok (7 $\alpha$ , 7 $\beta$ ) alacsony millimólos glükozidázgátlást mutattak.<sup>14</sup> A galaktopiranozilezett 1,2,4-oxadiazol<sup>15</sup> (8) mikromólos, míg a 3,5-bisz-( $\beta$ -Dgalaktopiranozil)-1,2,4-tiadiazol<sup>16</sup> (9) millimólos tartományban gátolta az *E. coli*  $\beta$ -D-galaktozidázt.



2. ábra: C-Glikozil-heterociklusok és glikozidázgátló hatásuk

#### 2.1.2. Nátriumfüggő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok

A vese fontos szerepet játszik a szervezet energiaháztartásának fenntartásában. Kiválasztó szervünk naponta kb. 160-180 g glükózt szűr ki a vérplazmából,<sup>17</sup> mely ezután a renális proximális tubulusokban teljes mértékben visszaszívódik a véráramba. Ezáltal a szervezet számára fontos energiaforrás nem távozik a vizelettel. A glükóz reabszorpciója nátriumfüggő glükóz kotranszporterek (SGLT) segítségével valósul meg. A nagy kapacitású és alacsony affinitású SGLT-2 transzporter fő előfordulási helye a vese proximális tubulusának S1 szegmense, ahol a szűrt glükóz 90 %-át juttatja vissza a véráramba. Az alacsony kapacitású és nagy affinitású SGLT-1 glükóz/galaktóz szimporter főként a vékonybélben található, emellett jelen van a renális proximális tubulus S3 szegmensében, a szívben, az agyban és a légcsőben is. Az SGLT-1 legfőbb feladata a szénhidrátok abszorpciója a belekben, emellett a maradék glükóz visszaszívásáért felel a vese proximális tubulusának alsóbb szegmensében.17

Új típusú terápiás módszer a kettes típusú diabétesz kezelésére az SGLT-2 kotranszporter szelektív gátlása, melynek során a vércukorszint csökkentését glükózuriával (vizelettel történő cukorürítéssel) váltják ki. A transzporter szelektív gátlásával az a cél, hogy csak a renális glükóz reabszorpció szoruljon vissza, és a belekben az SGLT-1 szimporterek által közvetített glükózszállítás lehetőleg kevéssé legyen érintett. Az elgondolás hátterében az áll, hogy inaktiváló SGLT-2 mutációval rendelkező egyének normál vércukorszint mellett glükózuriával élnek, de egyébként egészségesek.<sup>18, 19</sup> Az inaktiváló SGLT-1 mutáció viszont glükóz-galaktóz malabszorpciót okoz, melynek következtében az említett monoszacharidok nem szívódnak fel a belekből, ami emésztőrendszeri zavart (súlyos hasmenést) okoz.<sup>20</sup>

Az inhibitorok kifejlesztése az almafa kérgéből izolált florizintól (3. ábra, **10**) indult, melyet eredetileg a malária kezelésében kívántak felhasználni. Ennek során megfigyelték, hogy e glükozid alkalmazása glükózuriát váltott ki, mely a vércukorszint csökkenéséhez és az inzulinérzékenység javulásához vezetett. A florizin antidiabetikumként történő alkalmazását többek között az akadályozta meg, hogy az SGLT-2 mellett az SGLT-1 transzportert is kompetitíven gátolja (EC<sub>50</sub> [SGLT-2] = 33 nM; ~ hétszeres SGLT-2/SGLT-1 szelektivitás<sup>21</sup>). Emellett, lévén, hogy a florizin *O*-glikozid, metabolikusan instabil, glikozidázok hatására glükóztranszportereket is gátol (pl. a glükóz transzporter-1-et, GLUT-1), az SGLT szimporterekre azonban nem hat. Ezen kedvezőtlen hatások miatt a florizin nem alkalmas gyógyszerként történő felhasználásra.<sup>22</sup>



3. ábra: A florizin enzimatikus hidrolízise

Jelenleg hétféle, az enzimatikus hidrolízissel szemben nagy stabilitással rendelkező *C*-glikozil származék van forgalomban mint SGLT-2 gátlószer (2. táblázat, **12-18**). Az inhibitor molekulák közös szerkezeti egysége a di(het)arilmetán aglikon. Hattagú *C*-glikozil-heterociklusok körében mindösszesen három származék (**19-21**) SGLT-gátló hatását vizsgálták.<sup>11</sup>

HO OH CI OEt	$1.1^{a}$ $1200^{c}$	HO TOO OH	$-F$ $\frac{2.2^b}{410^c}$	
<b>12</b> Dapagliflozin (2013,	, Forxiga®) <sup>d</sup>	13 Canagliflozin (2013,	Invokana®) <sup>d</sup>	
HO OH F S	$7.4^b$ $254^c$	HO TOH CI CI CI CI	$\begin{array}{c} 3.1^b \\ 2700^c \end{array}$	
14 Ipragliflozin (2014,	, Suglat $\mathbb{R}$ ) <sup>d</sup>	15 Empagliflozin (2014,	Jardiance <sup>®</sup> ) <sup>d</sup>	
HO HO HO H2O	$2.9^b$ 2900 <sup>c</sup>	HO HO HO HO OH (H <sub>2</sub> O) <sub>n</sub> OEt	$2.3^b$ 1770 <sup>c</sup>	
16 Tofogliflozin (2014,	Apleway®) <sup>d</sup>	<b>17</b> Luseogliflozin (2014, Lusefi $\mathbb{R}$ ) <sup>d</sup>		
HO HO OCI OEt	$0.9^b$ 2200 <sup>c</sup>	HO OH N'N CI OMe	$610^{b}$	
18 Ertugliflozin (2017,	Steglatro®) <sup>d</sup>	19		
	<b>20</b> $X = CH$ 610; <sup><i>b</i></sup> >160 <sup><i>c</i></sup>	но он Х	<b>22</b> $X = OH$ 11.9; <sup>b</sup> 1597 <sup>c</sup>	
HO COH N	21  X = NH 4900; <sup>b</sup> >20 <sup>c</sup>		<b>23</b> $X = F$ 9.1; <sup>b</sup> 1065 <sup>c</sup>	

2. táblázat:	C-Glikozil-aril	és -hetaril	származékok	SGLT-2-	gátló hatása
--------------	-----------------	-------------	-------------	---------	--------------

<sup>*a*</sup>EC<sub>50</sub> [nM]; <sup>*b*</sup>IC<sub>50</sub> [nM]; <sup>*c*</sup>SGLT-1/SGLT-2 szelektivitás;

<sup>d</sup>az engedélyezés éve és a kereskedelmi név; <sup>e</sup>nem meghatározott.

Jesus és munkatársai nemrégiben a florizin *C*-glükozil analógjait (**22**, **23**) is előállították, melyek nanomólos gátlást és jó szelektivitást mutattak az SGLT-2 fehérjével szemben, habár az aglikonjukban a két aril egység hosszabb linkerrel van összekapcsolva, mint az eddig előállított hatásos vegyületekben. A szintetizált glükóz származékok (**22**, **23**) nem gátolták a nátriumtól független glükóztranszporterek (GLUT) működését.<sup>23</sup>

A forgalomban lévő SGLT inhibitorok nagy előnye, hogy inzulintól független módon csökkentik a vércukorszintet, ennek köszönhetően a β-sejt diszfunkció vagy inzulinrezisztencia bármely fokánál hatékonyan alkalmazhatók. Az inhibitorok előnyös hatása a testsúly és vérnyomás csökkentése, továbbá kardio- és nefroprotektív tulajdonságokkal is rendelkeznek. Alkalmazásuk során minimális a hipoglikémia kialakulásának esélye, viszont egyes esetekben ketoacidózis,<sup>24</sup> ill. húgyúti és genitális fertőzések is felléphetnek.<sup>25</sup>

A sotagliflozin (**24**, 3. táblázat) az első duális SGLT-1/SGLT-2 inhibitor, mely a klinikai vizsgálatok harmadik fázisába került. Az LX4211 a vizsgálatok során hatékonyan csökkentette a vércukorszintet mind a T1DM, mind a T2DMben szenvedő páciensek esetében.<sup>26</sup>

A duális inhibitorok kifejlesztését kezdetben megakadályozta az SGLT-1 gátlás esetén felmerülő mellékhatások miatti aggodalom (a glükóz-galaktóz malabszorpció következtében kialakuló emésztőrendszeri bántalmak). A sotagliflozin orális adagolása során azonban nem tapasztaltak súlyos hasmenéses panaszokat, ellenben csökkent az étkezés utáni (posztprandiális) vércukorszint, és megnövekedett a glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1, inzulinkiválasztást serkenő fehérje) mennyisége a vérben.<sup>27</sup>

A kutatások szerint a T2DM-ben szenvedő betegeknél fokozódik a belekben az SGLT-1 expresszió és glükóz abszorpció. Az SGLT-1 szelektív vagy duális gátlása emiatt újabb lehetőséget kínál a T2DM kezelésére. A duális inhibitorok előnye az lehet a szelektív SGLT-2 inhibitorokkal szemben, hogy alkalmazásukkal a vércukorszint csökkentése mindkét SGLT vezérelt folyamatban egyszerre váltható ki: az SGLT-1 gátlásával visszaszorítható a bélüregből a hámsejtekbe történő glükózabszorpció, az SGLT-2 gátlással pedig a glükóz vizeletbe történő kiválasztása váltható ki.<sup>28</sup>

A 25 4-dezoxi-4-fluorglükóz származék<sup>29</sup> (3. táblázat) mint duális SGLT inhibitor hatékonyan csökkentette a vércukorszintet rágcsálókon végzett

kísérletek során. A **25**-ös vegyület esetében – a **24** sotagliflozinhoz hasonlóan<sup>30</sup> – a vizelettel történő glükózkiválasztás kisebb volt, mint általában a szelektív SGLT-2 inhibitoroknál. Ez azzal magyarázható, hogy az SGLT-1 transzporter gátlása következtében lassul a belekben a glükóz abszorpciója, amiből kifolyólag a vesének is kevesebb glükózt kell megszűrnie.

**3. táblázat:** SGLT-1/SGLT-2 duális inhibitorok gátló hatása és abszolút biohasznosulása

	Vegyület	IC50 [nM]	F <sup><i>c</i></sup> , %
24	HOLOGIA CI OEt HOLOGIA Sotagliflozin (Zynquista®, LX4211)	$\frac{36^a}{1.8^b}$	_
25	HO FO HO OH	$\frac{43^a}{9^b}$	48 <sup>d</sup> 56 <sup>e</sup>
26	$H_{H_{O}}^{O} \xrightarrow{H_{O}}_{OH} \xrightarrow{M_{e}} \xrightarrow{H_{O}} $	$\frac{28^a}{7^b}$	$0.05^{d}$
27	$H_{O}^{MeS} O H H_{O}^{Me} O H H_{O}^{N} H_{$	$2.2^{a}$ $2.7^{b}$	$<2^{f}$

<sup>&</sup>lt;sup>*a*</sup>humán SGLT-1 gátlás; <sup>*b*</sup>humán SGLT-2 gátlás; <sup>*c*</sup>abszolút biohasznosulás; <sup>*d*</sup>patkányoknál meghatározott; <sup>*e*</sup>majmoknál meghatározott; <sup>*f*</sup>egereknél meghatározott.

A **26**<sup>31</sup> és **27**<sup>32</sup> inhibitorok kifejlesztésénél a kutatók arra törekedtek, hogy lehetőleg csak az SGLT-1 szimporter működését gátolják, de csak olyan mértékig, hogy a kellemetlen gasztrointesztinális melléhatások még ne jelenjenek meg. A vegyületek bélrendszerben maradása érdekében a távolabbi aromás gyűrűre hidrofil oldalláncot kapcsoltak, mellyel kiemelkedően alacsony biohasznosulást értek el, emiatt tulajdonképpen szelektív SGLT-1 inhibitoroknak tekinthetők (a **26**-os vegyület topológiai poláris felületnagysága (tPSA) pl. 212 Å<sup>2</sup>, ami

másfélszer nagyobb a molekulák sejtmembrán permeabilitásánál meghatározott küszöbértéknél). A **26**, **27** származékok a vizsgálatok során hatékonyan csökkentették a rágcsálók vércukorszintjét, eközben minimális vizeletbe történő glükózkiválasztás volt tapasztalható. Ebből arra lehet következtetni, hogy e vegyületek vércukorszint csökkentő hatásukat az SGLT-1 szimporterek gátlásával érték el.

A duális SGLT-1/SGLT-2 vagy szelektív SGLT-1 inhibitorok alkalmazásának előnye lehet a jövőben, hogy olyan T2DM betegek is szedhetik, akik veseelégtelenségben szenvednek, mivel esetükben az SGLT-2 inhibitorok alkalmazása nem lehet hatékony.

#### 2.1.3. Protein-tirozin-foszfatáz 1B (PTP1B) inhibitorok

A protein-tirozin-foszfatáz (PTP) enzim az inzulinreceptor defoszforilezését végzi, ezáltal negatív irányban hat az inzulin jelátviteli folyamatra, aminek a vége a glikogénszintézis. A T2DM páciensek megemelkedett izom és zsírszövet PTP aktivitást mutatnak, felvetvén a lehetőségét annak, hogy az enzim fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában. A vizsgálatok eredményei alapján a PTP1B gátlószerek stimulálják az inzulin jelátviteli útvonalat az inzulinreceptor bekapcsolva tartásával a májban és a zsírszövetekben, melynek következtében csökken a hiperinzulinémia és normalizálódik a vércukorszint.<sup>33</sup> A PTP1B enzim potenciális inhibitorai között néhány *C*-glikozil-kinon (**28**) és -dimetoxinaftalin (**29**) származék gátló hatását is vizsgálták (4. ábra).<sup>11</sup>



4. ábra: C-Glikozil vegyületek in vitro PTP1B-gátló hatása

#### 2.1.4. Glikogén-foszforiláz (GP) inhibitorok

A 2-es típusú cukorbetegség egyik jellemzője a máj megnövekedett glükóztermelése, mely az inzulinrezisztencia egyik következménye.<sup>3</sup> A máj két úton termel glükózt: glikogenolízissel (glikogén lebontása) és glükoneogenezissel (glükóz de novo szintézise C-3 prekurzorokból). A folyamatokat bonyolult enzimrendszer irányítja, amely számos lehetőséget kínál а máj glükóztermelésének befolyásolására a T2DM kezelése céljából.<sup>34</sup> A glikogénfoszforiláz enzim (GP) a glikogén lebontását katalizálja, ennek során a poliszacharid nemredukáló végéről glükózt hasít le glükóz-1-foszfát formájában. A GP a glikogenolízis és a glükoneogenezis összekapcsolt folyamatának sebességmeghatározó enzime, gátlásától a máj glükóztermelésének csökkenése várható. Ebből kifolyólag a GP a T2DM terápiás kezelésének egyik validált célpontja.9

A GP enzimnek három izoformája ismert aszerint, hogy melyik szövetben található (máj, izom vagy agy). A GP két egymásba alakítható formában létezik: egyik a foszforilált (GPa) módosulat, melyet nagy aktivitás és szubsztrátspecificitás jellemez, főként az ún. R konformációban van jelen; a másik a nem foszforilált (GPb) forma, mely alacsony aktivitású és kis szubsztrátspecifitású, túlnyomóan az ún. T állapotban fordul elő.

A nyúl vázizomból izolált glikogén-foszforiláz (RMGP) szerkezete a röntgenkrisztallográfiai vizsgálatoknak köszönhetően jól ismert. Az RMGP katalitikus helyének aminosav-szekvenciája teljesen megegyezik az emberi májenzimével, ezért a humán GP prototípusának tekinthető.<sup>35</sup> Az RMGP*b*-inhibitor komplexek röntgenkrisztallográfiás vizsgálata során felderített szerkezet-hatás összefüggések emiatt közvetlenül átvihetők a humán máj GP-re.

A GP fiziológiás inhibitora a D-glükóz (5. ábra), mely az enzim katalitikus centrumához kötődik, önmagában gyenge kompetitív gátlószer.



**5. ábra:** Az α- és a β-D-glükóz gátlási állandói (RMGPb)<sup>36</sup>

Habár számos GP inhibitor ismert az irodalomban,<sup>9, 37</sup> közülük a legtöbb a glükózanalóg gátlószerek köréhez tartozik. A vegyületek közös jellemzője, hogy a glükózhoz hasonlóan főként az enzim katalitikus centrumához kötődnek és kompetitív gátlást mutatnak.<sup>38, 39</sup>

A glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (**31**), és -tiohidantoin (**32**) a korai GPinhibitor-tervezés első hatékony molekulái voltak (6. ábra). A spiro-izoxazolin (**33**) és -oxatiazol (**34**) a GP máig ismert leghatékonyabb gátlószerei közé tartozik. Az *N*-glükopiranozil-karbamid származékok körében végzett vizsgálatok az első nanomólos glükózanalóg GP inhibitor (**37**) felfedezéséhez vezettek.<sup>38, 39</sup>



6. ábra: A glükózanalóg inhibitorok főbb típusai és RMGPb-gátló hatásuk

Az *N*-acil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)amin származékok<sup>40</sup> (pl. **35**) amid egységének nem klasszikus bioizosztér helyettesítése céljából a kutatók számos *C*- és *N*glükopiranozil-azolt (**38**) állítottak elő és vizsgálták RMGP*b*-gátló hatásukat (4. táblázat). A 4. táblázat adataiból kitűnik, hogy általánosságban a H-kötés donor tulajdonságokkal rendelkező heterociklusok a jobb gátlószerek (vö. **43**  $\leftrightarrow$  **44**; **48**  $\leftrightarrow$  **49**, **50** és **51**). Az azonos heterociklusok között a 2-naftil szubsztituenst

tartalmazók erősebben kötődnek az enzim aktív centrumához, mint a fenil csoportot tartalmazók (pl. 44a  $\leftrightarrow$  44c; 46a  $\leftrightarrow$  46c); az 1-naftil szubsztituált vegyületek gátló hatása heterociklusonként változó. Ezen kívül a heterogyűrű konstitúciója is döntően befolyásolja a gátló hatást. Az izomer oxadiazoloknál pl. megfigyelhető, hogy míg az 5-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-oxadiazolok (49) alacsony mikromólos gátlószerek, az 5-glükozil-1,3,4-oxadiazolok (51) csupán 10% gátlást mutatnak 625 µM inhibitor koncentrációban. A C- és N-glükozil azolokat összevetve azt láthatjuk, hogy míg a **44a** *C*-(β-D-glükopiranozil)imidazol az egyik leghatásosabb GP inhibitor, addig a 45a N-glükozilimidazol nem gátolja az enzimet 625 µM-ban. Az 1,2,3-triazolok esetében fordított a helyzet: az 1glükozil-1,2,3-triazolok (46) mikromólos inhibitorok, míg а 4-(B-Dglükopiranozil)-1,2,3-triazolok (47) nem gátolnak a vizsgált koncentrációtartományban. Hasonló tendencia figyelhető meg a tetrazoloknál is ( $52a \leftrightarrow 53a$ ).

-OH 🦳
HO R
ЮН
C- vagy N-glükopiranozil azol

**4. táblázat:** *C*- és *N*-(β-D-Glükopiranozil)-azolok RMGP*b*-gátló hatása (K<sub>i</sub>, [μM])

			R	
	Het	Fenil	1-Naftil	2-Naftil
		a	b	c
39	HN	n. g. <sup><i>a</i>,41</sup>	_	n. g. <sup><i>a</i>,41</sup>
40	HN	n. g. <sup><i>a</i>,41</sup>	_	n. g. <sup><i>a</i>,41</sup>
41	N-O R	n. g. <sup><i>a</i>,42</sup>	_	_
42	HN-N K	$400^{b,42}$	_	_
43	S N R	31042	_	15842
44	HN Z	0.2842	_	0.03142

Folytatá	is: <b>4. táblázat</b>			
45	₹N R	n. g. <sup><i>a</i>,43</sup>	_	-
46	N-R	$\frac{151^{40}}{162^{44}}$	$\frac{136^{40}}{625^{44}}$	$16^{40}$ $36^{44}$
47	R N N N	n. g. <sup><i>a</i>,43</sup>	n. g. <sup><i>a</i>,43</sup>	n. g. <sup><i>a</i>,43</sup>
48		7 <sup>45</sup>	$11.5^{46}$	$0.41^{45}$
49	<sup>1</sup> O-N <sup>3</sup> C-N <sup>3</sup> R <sup>4</sup> R	64 <sup>47</sup>	19 <sup>47</sup>	1247
50	$2 \frac{1}{N-0} \frac{1}{5} R$	10 % <sup><i>c</i>,48</sup>	n. g. <sup><i>a</i>,47</sup>	3848
51	R 10-5 ×22 N 3	10 % <sup>c,47</sup>	10 % <sup>c,47</sup>	10 % <sup><i>c</i>,47</sup>
52	N=N N-R	n. g. <sup><i>a</i>,43</sup>	_	-
53	N=N N-R N-R	$600^{d,43}$ $327^{e}$	_	_

<sup>*a*</sup>n. g. – nem gátol 625  $\mu$ M-ban; <sup>*b*</sup>számolt K<sub>i</sub> érték;<sup>49 *c*</sup>625  $\mu$ M-ban; <sup>*d*</sup>IC<sub>50</sub> [ $\mu$ M]; <sup>*e*</sup>számolt K<sub>i</sub> érték.<sup>50</sup>

A leghatékonyabb gátlószerek (**44a,c**) enzim-inhibitor komplexeinek röntgenkrisztallográfiás mérései kimutatták, hogy a katalitikus centrumhoz kötődő molekulák NH csoportja hidrogénkötést alakít ki a fehérje His377 főláncbeli karbonil oxigénjével.<sup>41</sup> Hasonló H-kötés kialakulását figyelték meg a glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (**31**)<sup>51, 52</sup> és -tiohidantoin (**32**),<sup>53</sup> valamint az *N*-acetil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)amin (Glc<sub>p</sub>-NH-CO-CH<sub>3</sub>)<sup>54, 55</sup> amid nitrogénjei és a His377 karbonil csoportja között. A **44a,c** vegyületek imidazolgyűrűjének másik nitrogénatomja vízmolekulán keresztül alakít ki hidrogénhidat a fehérje Asp283as oldalláncával. A **44c** 2-naftil-imidazol erősebb gátló hatása a **44a** fenil származékhoz képest azzal magyarázható, hogy a nagyméretű aromás csoport több van der Waals kölcsönhatás kialakítására képes az enzim ún. β-csatornájában (egy üres tér a katalitikus centrum közelében, melyet vegyes karakterű aminosav oldalláncok vesznek körül).<sup>41</sup>

A **43** tiazol származékok<sup>42</sup> gátló hatása jelentősen elmarad a megfelelő **44** imidazolokéhoz képest, ami azzal magyarázható, hogy a kénatom nem képes hidrogénkötés kialakítására a közelben lévő His377 főláncbeli karbonil oxigénnel.

A hidrogénkötés donor pirrol származékok (**39**, **40**) nem mutattak gátló hatást az RMGP*b*-vel szemben.<sup>41</sup> Az inhibíció elmaradása az aromás csoport kedvezőtlen térállásával magyarázható, ha feltételezzük, hogy a molekula oly módon igyekszik az enzim katalitikus helyéhez kötődni, hogy az NH egység hidrogénkötést tudjon kialakítani a His377 főláncbeli oxigénjével. Ekkor ugyanis az aromás csoport  $\beta$ -csatornába való illeszkedése jelentős konformációs változásokat követelne meg a fehérje szerkezetében.

A **42** pirazol – feltehetően az NH egység jelenléte miatt – jobb gátlást mutatott, mint a **41** izoxazol, bár ez jelentősen elmarad a szintén két heteroatomot tartalmazó tiazol (**43**) és imidazol származékokhoz (**44**) képest.<sup>42</sup> A gátlási értékek alapján arra következtethetünk, hogy a szoros kötődés szempontjából a heteroatomok 1,3-as elhelyezkedése előnyösebb a heterocikluson belül, mint az 1,2-es.

Az azonos alifás vagy aromás szubsztituenst tartalmazó *N*-acil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)aminok és *N*-glükozil-1,2,3-triazolok hasonló RMGP*b* gátlást mutatnak (vö. **35**, 6. ábra és **46c**, 4. táblázat), ezáltal újabb példával szolgálnak az irodalomban gyakran fellelhető amid–1,2,3-triazol bioizosztériának.<sup>40</sup> A röntgenkrisztallográfiai mérések alapján a vegyületpárok kötődése az enzim katalitikus helyéhez szintén nagyon hasonló.

Az 1,2,4-triazolok (**48**) enzim-inhibitor komplexeinek röntgenkrisztallográfiás vizsgálata szerint ezek a molekulák – az imidazolokhoz hasonló módon – direkt hidrogénkötésben vannak a His377 karbonil oxigénjével és indirekt H-hidakat alakítanak ki az Asp283 oldalláncbeli és a Leu136 főláncbeli atomjaival.<sup>56</sup>

15

5-(β-D-glükopiranozil)-3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol (**49c**) Az röntgenkrisztallográfiás adatai alapján a heterociklus N4 atomja vízmolekulák közvetítette hidrogénkötés hálózatban szerepel, a 2-naftil csoport a β-csatornába benyúlva 11 van der Waals kölcsönhatást alakít ki.7 Az izomer 3-(β-Dglükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol (50c) feltételezhetően hasonló elektrosztatikus kölcsönhatások létrejötte miatt mutat alacsony mikromólos gátlást. Az 1,3,4-oxadiazolok (51) között csak az 5-metil szubsztituált származék mutatott gátlást (K<sub>i</sub> = 145  $\mu$ M,<sup>57</sup> 212  $\mu$ M<sup>58</sup>). Ezen származék enzim-inhibitor komplexének röntgenadatai szerint a molekula N3 és N4 atomjai vízmolekulaközvetített hidrogénkötés hálózatban vannak a fehérje Asp284 és Leu136 nitrogénatomjával, valamint az Asp283 OD1 atomjával. Ennek során a β-csatorna üresen marad.<sup>58</sup> Az 1,3,4-oxadiazol ilyen orientációjában az aromás csoportok (fenil, 1- és 2-naftil) feltehetően kedvezőtlen térállásúak a β-csatornába való illeszkedéshez. Az oxadiazol gyűrű elfordulása – az említett szubsztituensek kedvező illeszkedése céljából – a hidrogénkötések felbomlását eredményezné, ami magyarázhatja az erős gátlás elmaradását az 51a-c vegyületeknél.

HO OH HO OH C-glükopiranozil azol	<b>5. táblázat:</b> Anellált szerkezetű <i>C</i> -(β-D-glükopiranozil)- azolok RMGP <i>b</i> -gátló hatása (K <sub>i</sub> /*IC <sub>50</sub> , [μM])				
Het	HN	s N	HN	HN	
	54	55	56	57	
	625*41	229 <sup>57</sup> 76 <sup>58</sup>	11 <sup>57</sup> 8.6 <sup>58</sup>	2.159	

Az anellált heterociklusok körében (5. táblázat) a 2-(β-Dglükopiranozil)benzimidazol (56) enzim-inhibitor komplexének röntgenkrisztallográfiás vizsgálata lehetőséget ad az alacsony mikromólos gátló hatás értelmezésére.<sup>58</sup> A **44** imidazolokhoz és a **48** 1,2,4-triazolokhoz hasonlóan a benzimidazol NH egysége direkt hidrogénkötést alakít ki a His377 főláncbeli oxigénjével. A másik nitrogén, szintén az előző vegyületekkel analóg módon, indirekt hidrogénhidakat képez a fehérje Leu136 és Asp283 megfelelő atomjaival.

Az **55** benztiazolnál<sup>58</sup> az NH csoport hiányából fakadóan nincs lehetőség közvetlen H-kötés kialakítására, ami magyarázhatja a nagyobb gátlási állandót az **56** benzimidazolhoz képest.

Az **54** indol származék<sup>41</sup> esetében a második nitrogénatom hiányával magyarázható a gyengébb gátló hatás, ha feltételezzük, hogy a molekula olyan orientációt igyekszik felvenni, melynél az NH egység hidrogénkötést alakít ki His377 karbonil oxigénjével.

A 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)nafto[2,3-d]imidazol (**57**)<sup>59</sup> erősebb gátlása az **56** benzimidazolhoz képest a nagyobb térkitöltésű aromás rész  $\beta$ -csatornába való mélyebb benyúlásának lehet a következménye, mely által több van der Waals kölcsönhatás kialakulására nyílik lehetőség.

Az 58-62 nukleozid analógok szintén a GP katalitikus helyéhez kötődő inhibitorok.<sup>60</sup> Az **58**, **59** *N*-(β-D-glükopiranozil)purin származékok gyengén kötődnek az enzim aktív centrumához; a 60, 61 N-glikozil-pirimidinek az alacsony mikromólos tartományban gátolják az RMGPb-t. Kantsadi és munkatársai eredményei alapján а pirimidingyűrű ötös helvzetű hidrogénatomjának (H5) halogénatomra történő cseréje fokozza a gátló hatást  $(61a \leftrightarrow 61c-f)$ .<sup>61</sup> A számításos kémiai eredmények szerint az erős kötődés szerkezeti alapja a halogénatom σ-lyuk effektusa, melynek következtében az uracil származékok elektrosztatikus intermolekuláris kölcsönhatást alakítanak ki az enzimmel.

A kutatócsoport vizsgálatai alapján a H5 trifluormetil csoportra történő cseréje (**61g**) valamivel rosszabb inhibitorhoz vezetett.<sup>61</sup> A potenciális gátlószerek sejtpermeabilitásának fokozása céljából ugyanez a csoport megvizsgálta a H5 atom hidrofób alkinillánccal történő helyettesítését is.<sup>62</sup> A vizsgált vegyületek közül az 5-etinil származék (**61h**) volt a legjobb inhibitor; hosszabb alkinillánc



**6. táblázat:** *N*-(β-D-Glükopiranozil)-heterociklusok RMGP*b*-gátló hatása (K<sub>i</sub>, [μM])

Het								
NH <sub>2</sub> N N N N N N		$(\mathbf{N}_{1}, \mathbf{N}_{2}, \mathbf{N}_{2}, \mathbf{N}_{3}, \mathbf{N}_{4}, N$		NH <sub>2</sub> NH				
58		59		6	0		62	
31060		$170^{60}$	0	7.7	60		$0.071^{6}$	3
Het					R			
R 	Η	Me	F	Cl	Br	Ι	CF <sub>3</sub>	С≡СН
×N↓NH	a	b	с	d	e	f	g	h
0 0	$6.1^{60}$	$6.6^{60}$	$5.5^{60}$					1 762
61	$12.4^{61}$		$7.9^{61}$	$1.0^{61}$	3.361	$1.9^{61}$	$17.0^{61}$	4.7

A GP eddig ismert legjobb inhibitora az *N*-glikozil-pirimidinek között a **62** 4-arilaminopirimidin származék.<sup>63</sup> Az enzim-inhibitor komplex röntgenkrisztallográfiai vizsgálata alapján a kiváló gátló hatás az akridon rész kötődése során létrejövő kiterjedt hidrogénkötés-hálózat és van der Waals kölcsönhatások kialakulásával magyarázható, melyek a molekulát bisz-anionos formában stabilizálják.

#### 2.2. Szintetikus előzmények

#### 2.2.1. 2,4(5)-Diszubsztituált-imidazolok előállítási lehetőségei

A 2,4(5)-diszubsztituált-imidazolok szintézisének általános lehetőségeit a 7. ábrán tüntettem fel. Ezek két fő csoportra oszthatók: aciklikus vegyületek gyűrűzárása (*a-d* útvonalak), ill. heterociklusokon végzett átalakítások (*e*, *f* reakcióutak).<sup>64</sup>

Vicinális diamino származékok aldehidekkel vagy karbonsavakkal reagálva dihidroimidazolokat szolgáltatnak, melyek oxidációja a megfelelő imidazol származékokhoz vezet (*a*).  $\alpha$ -Aminoketonok és (tio)imidátok (*b* módszer), valamint  $\alpha$ -halogénketonok és amidinek (*c* módszer) [3+2]-es gyűrűzárását gyakran alkalmazzák 2,4(5)-diszubsztituált-imidazolok szintézisére. A négy kötés

kialakításával járó d reakcióút  $\alpha$ -oxo-karbaldehidek, aldehidek és ammóniumacetát részvételével szintén imidazolokat eredményez. A felsorolt módszerek hátrányát sok esetben a megfelelő prekurzorok előállítása jelenti.



7. ábra: Általános módszerek 2,4(5)-diszubsztituált-imidazolok előállítására

Fokin és munkatársai úttörő munkájukban bemutatták, hogy 4-szubsztituált-1-szulfonil-1,2,3-triazolokból ródium(II)-karboxilát katalizátorokkal ródiuminonokarbenoidok nyerhetők, melyek aromás és alifás nitrilekkel reagálva 2,4diszubsztituált-imidazolokat szolgáltatnak jó, ill. kiváló hozammal (e).65 Yang és munkatársai az 1-szulfonil-1,2,3-triazolok fémmentes átalakítását is megvalósították, mely során BF3·OEt2-ot alkalmazva kapták az imidazolokat.66 Az utóbbi módszer kiválóan működött alifás cianidok esetében, aromás savnitrileknél azonban jelentős hozambeli csökkenést tapasztaltak. Az arilszulfonilcsoport eltávolítása - a védetlen imidazolok előállítása céljából savas és lúgos közegben egyaránt megvalósítható.

Az utóbbi években a keresztkapcsolási reakciókat is előszeretettel alkalmazzák az imidazolgyűrű funkcionalizálására (f).<sup>67-69</sup>

#### 2.2.2. C-Glikopiranozilimidazolok szintézise

Granier és Vasella 2-lítiált 1-[(dimetilamino)metil]-1*H*-imidazolt tetra-*O*benzil-D-glükonolaktonra (**63**) addicionálva a **64** hemiketált kapták (8. ábra).<sup>14</sup> A 64 származék reduktív dehidroxilezését (Et<sub>3</sub>SiH + BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) nem sikerült megvalósítaniuk, ezért a 2-glikozilimidazol(ok) szintézisére más stratégiát választottak. Nátrium-tetrahidrido-boráttal végzett redukció során először diolok keverékét nyerték (65:66 = 12:88). A piranózgyűrű intramolekuláris S<sub>N</sub>2 mechanizmusú gyűrűzárásának kiváltása céljából a C1-OH-t szerették volna szelektíven mezilezni. Ezt nem sikerült kivitelezniük, azonban az O5-mezilátokat (67:68 = 1:5) közepes hozammal izolálták kísérleteik során. A 68 származék nátrium-hidrid hatására a 72 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-Lidopiranozil)imidazolt szolgáltatta.



8. ábra: 2-Glikopiranozilimidazolok szintézise

A 65, 66 diolok acilezése 3,5-dinitrobenzoil-kloriddal a 69, 70 észtereket szolgáltatta, mely származékok gyűrűzárását nátrium-hidriddel váltották ki (71 $\alpha$ :71 $\beta$  = 1:3). A 71 $\alpha$ , $\beta$  2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranozil)imidazolok savas körülmények között végzett katalitikus hidrogénezésével a 7 $\alpha$ , $\beta$  származékokat kapták, melyek gyenge glikozidázgátlást mutattak (2.1.1. fejezet, 2. ábra).

Frankowski és munkatársai 1-[4(5)-imidazolil]pentitolokat C4szulfonátokká alakítva az egyes kiindulási cukrok konfigurációjának függvényében imidazo[1,5]hexopiperidinózokat (pl. **76**, 9. ábra) és/vagy *C*glikozil-imidazolokat (**75**) szintetizáltak. A **73** L-*ido*-pentitolból kiindulva a gyűrűzárás főtermékei az O1 atom C4-re történő támadása következtében a **75\alpha,\beta** 4(5)-(2,3,4-tri-*O*-benzil-D-arabinopiranozil)-1*H*-imidazolok voltak. A C5 epimer

szulfonát hasonló gyűrűzárása során azonban – a versengő N-ciklizáció eredményeképp – egyedül a tribenzil-imidazo-D-glüko-piperidinózt (76) izolálták.70



9. ábra: 4(5)-(2,3,4-Tri-O-benzil-D-arabinopiranozil)-1H-imidazolok szintézise

Kutatócsoportunkban glikopiranozil-formimidátok (7. táblázat, 77-79) és αaminoketonok gyűrűzárásával 2-(β-D-glikopiranozil)-4(5)-szubsztituáltimidazolokat állítottak elő (80-82, A módszer) RMGPb enzimgátlás vizsgálata céljából.11, 41, 71

7. tablazat: 4(5)-Arii-2-(p-D-giikopiranozii)imidazolok szintezise						
A módszer			B módszer			
$Gly \underbrace{\overset{O}{\longrightarrow}}_{\text{OEt}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{py}} \overset{HR}{\longrightarrow}_{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\underset{O}{\text{Gly}}_{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}}_{\text{S0-82}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \overset{O}{\xrightarrow}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\underset{O}{\text{Gly}}_{\text{S0-82}}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\underset{O}{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\underset{O}{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}}}_{\text{HN}_2 \cdot \text{HCl}} \underbrace{\overset{O}{\xrightarrow}}_{\text{HN}_2 \cdot $					Gly Gly NH 83	
Gly		BZO BZO OBZ OBZ		AcO AcO NPhth	BzO BzO OBz	
			77,83	78	79	
Termék (hozam, módszer)	Ph	80a	(42 %, A) (29 %, B)	<b>81a</b> (62 %, A)	<b>82a</b> (31 %, A)	
	2-Naftil	80c	(45 %, A) (10 %, B)	<b>81c</b> (41 %, A)	<b>82c</b> (29 %, A)	

A GP eddig ismert leghatékonyabb gátlószereinek (4. táblázat, 44a,c) per-Obenzoilezett származékait, a 80a,c imidazolokat alternatív úton, a 83 amidin és αbrómketonok heterociklizációjával is előállították (B módszer). Az alacsony hozamok a benzoil védőcsoportok részleges lehasadásával magyarázhatók az alkalmazott bázikus reakciókörülmények között.<sup>42</sup>

#### 2.2.3. 2,4- és 2,5-Diszubsztituált-tiazolok előállítási lehetőségei

2,4- és 2,5-Diszubsztituált-tiazolok előállítására a leggyakrabban alkalmazott módszer a Hantzsch szintézis (10. ábra), melynek során  $\alpha$ -halogénketonokat (*a* útvonal) vagy  $\alpha$ -halogénaldehideket (*b* reakcióút) reagáltatnak tioamid származékokkal. A Gabriel szintézis szintén alkalmas 4-es vagy 5-ös helyzetben szubsztituenst tartalmazó tiazolok előállítására: *N*-acilaminoketonok (*d*) és hasonló aldehid származékok (*e*) foszfor-pentaszulfiddal reagálva a megfelelő tiazol származékokat szolgáltatják.<sup>72</sup>



10 ábra: Általános módszerek 2,4- és 2,5-diszubsztituált-tiazolok szintézisére

A Cook-Heilbron szintézis (c) 2,5-, míg az Erlenmeyer reakció (f) 2,4diszubsztituált-tiazolok szintézisére alkalmas.<sup>72</sup>

A diszubsztituált-tiazolok szintézisének további alaposan tanulmányozott területe a 2-szubsztituált-tiazol származékok 4-es, ill. 5-ös helyzetének átmenetifém katalizált szelektív arilezése (g, h).<sup>73-75</sup>

#### 2.2.4. C-Glikopiranoziltiazolok szintézise

Kang és munkatársai 4-benzil-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)tiazolokat szintetizáltak (11. ábra, **85**) SGLT-2 gátlásuk vizsgálata céljából.<sup>76</sup> A **84** 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranozil)tiazolt a Dondoni és munkatársai által kidolgozott módszer alapján állították elő.<sup>77</sup> A tiazolgyűrű 4-es helyzetének lítiálását követően szubsztituált benzaldehidekkel hidroximetiltiazol származékokat nyertek. Ezt követően a hidroxilcsoport redukcióját trimetilszililjodiddal váltották ki, melynek során a debenzilezés is lejátszódott a **85**-ös általános képlettel jelölt 2-glikoziltiazolokat eredményezve.



11. ábra: 4-Arilmetil-2-(β-D-glükopiranozil)tiazolok szintézise

A tiazofurin piranozil analógjainak szintézise céljából Redpath,<sup>78</sup> valamint Kovács<sup>79</sup> és munkatársaik *C*-glikopiranozil-tioformamidokat (8. táblázat, **86-88**) etil-brómpiruváttal reagáltattak, melynek során alacsony/közepes hozammal kapták a 2-glikopiranozil-4-karbetoxitiazolokat (**90-92**).

Kutatócsoportunkban hasonló módon készítettek 4-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)tiazolokat (**93a,c**) a **89** tioamidból és  $\alpha$ -brómketonokból kiindulva.<sup>42</sup>

$Gly \xrightarrow{O}_{NH_2} \xrightarrow{R} \xrightarrow{O}_{Br} Gly \xrightarrow{O}_{N} \xrightarrow{S}_{R}$ 86-89 90-93					
	Gly	R <sup>2</sup> , h	$R^2$ , hozam (%)		
86	TBDMSO	90	COOEt	$40^a$	
87	AcO AcO OAc	91	COOEt	~20	
88	Aco OAc OAc	92	COOEt	14	
00	OBz	93a	Ph	74	
99	BZO BZO OBZ	93c	2-Naftil	98	

8. táblázat: 2-(β-D-Glikopiranozil)-4-szubsztituált tiazolok szintézise

<sup>a</sup>glikozil-formamidból kiindulva két lépésre számolt hozam

Giguère és munkatársai 5-(β-D-galaktopiranozil)tiazolt (12. ábra, **96**) 1bróm-1-glikozilpropán-2-on (**95**) és tiokarbamid reakciójában állítottak elő. A tiazolgyűrű 2-amino csoportját átalakítva szulfonamidokat szintetizáltak humán galektin-gátló hatásuk tanulmányozása céljából.<sup>80, 81</sup>



12. ábra: 2-Amino-5-(β-D-galaktopiranozil)-4-metiltiazol szintézise

#### 2.2.5. Pirimidinek előállításának általános lehetőségei

A pirimidinek szintézisének klasszikus módszere a Pinner reakció, <sup>82, 83</sup> melynek során 1,3-diketonok (13. ábra, a) reagálnak amidinekkel lúgos körülmények között. A napjainkban is gyakran alkalmazott gyűrűzárás során könnyen hozzáférhető és/vagy nagy reaktivitású  $\beta$ -dikarbonil analógok kifejlesztése az egyik fő cél. Ilyen származékok pl. a  $\beta$ -halogén- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen ketonok (b), a  $\beta$ -ketoészterek (c), a szubsztituált metilénmalonsav származékok (d), a vinamidínium sók (e), az inonok (f) és az énonok vagy vinilketonok (g), melyekkel változatos szerkezetű pirimidin származékok állíthatók elő.



13. ábra: Pinner-típusú pirimidin szintézis

Az oxidatív Pinner-típusú reakciók olyan átalakítások, melyekben az 1,3dikarbonil származékok fémkatalízissel *in situ* képződnek (h-j). A módszer előnye a klasszikus Pinner szintézissel szemben, hogy nem szükséges külön előállítani a megfelelő dielektrofileket, helyette közvetlenül alkalmazhatók az általában könnyebben hozzáférhető alkoholok, ill. ketonok.<sup>84-86</sup>

A pirimidinek szintézise énaminokból, ill. énamidokból az utóbbi évek intenzíven vizsgált területe (14. ábra). Énaminokból 2 ekv. ortoészterrel és 1 ekv. ammónium-acetáttal 4,5-diszubsztituált-pirimidinek állíthatók elő (*a* módszer). Az átalakítás ZnCl<sub>2</sub> nélkül is megy, de a tapasztalatok alapján a Lewis-sav hozzáadása növeli a reakció hozamát.





α-Metilénketonokból *in situ* képzett énaminok szintén alkalmazhatók a fenti körülmények között.

Movassaghi és munkatársai dolgozták ki azt a módszert, melyben az énamidok trifluormetánszulfonsav-anhidriddel és 2-klórpiridinnel aktivált 1,4dielektrofilekké alakíthatók, melyek alkilcianidokkal, ill. arilkarbonitrilekkel reagálva pirimidineket adnak (*b* módszer).<sup>86</sup>

1,2,3-Triazinok alifás és aromás amidinekkel [4+2] cikloaddícióba vihetők, mely által enyhe körülmények között és kiváló hozammal nyerhetők pirimidinek (*c* módszer). Amidinek helyett imidátok is alkalmazhatók, bár utóbbi esetben a reakciók hozamának csökkenése tapasztalható. A kiváló hozamok elérése szempontjából fontos, hogy az átalakításokban sóikból felszabadított amidinek reagáljanak.<sup>84</sup>

Pirimidinek nyerhetők 1,3,5-triazinok és ketonokból szekunder amin katalízissel *in situ* képzett énaminok inverz elektronszükségletű Diels-Alder reakciójával is (*d* módszer).<sup>84</sup>

A 14. ábrán bemutatott módszerek legnagyobb előnye a Pinner-típusú átalakításokhoz képest, hogy kivitelezésük nem igényel erősen bázikus reakciókörülményeket.

#### 2.2.6. C-Glikozilpirimidinek előállítása

#### 2.2.6.1. 2-Glikozilpirimidinek szintézise

A Togo és munkatárai által kidolgozott gyökös mechanizmusú glikozilezés *C*-nukleozidok egyszerű szintézisét teszi lehetővé *C*-glikozil-hangyasavakból (2,6-anhidro-aldonsavakból) kiindulva.<sup>87</sup> A reakció kulcslépése a glikozil gyök generálása, mely ezután a jelen lévő heterociklus leginkább elektrofil szénatomját támadja. A reakció sikerességének szempontjából kiemelkedően fontos, hogy a heterogyűrű protonált formája reagáljon, ugyanis így kb. 100–1000-szeresére növekszik a heteroaromás vegyületek szénközpontú gyökökkel szembeni reaktivitása.
97 3,4-di-O-benzoil-2-dezoxi-D-ribopiranozil-hangyasavból képzett Α Barton-észter (98) UV fénnyel besugározva ribopiranozil gyökre hasad, mely piridínium-kámforszulfonát jelenlétében a β-konfigurációjú 99 és 100 glikozilezett pirimidineket szolgáltatja (15. ábra). A glikozilezés főterméke azonban 4-es helyzetben glikozilezett pirimidin (99), 2а a ribopiranozilpirimidinből (100) az előzőhöz képest mintegy félszer annyi képződik.



15. ábra: Pirimidin Minisci-típusú gyökös glikozilezése

Smellie és munkatársai a 2-glikopiranozilperimidinek (perinaftokondenzált pirimidinek, **102**) szintézisét glikozil-hidroximoil-kloridokból (**101**) bázissal képzett nitriloxid és 1,8-diaminonaftalin reakciójával valósították meg (16. ábra). Kezdetben EtOH-ban forralva a reakció főterméke a C1' és C2' helyzetből esetsav eliminációval keletkező glikál származék volt, melynek képződése elkerülhető volt, ha a reakciót diklórmetánban és szobahőmérsékleten hajtották végre.<sup>88, 89</sup>



16. ábra: 2-Glikopiranozilperimidinek szintézise

A legtöbb 2-glikozilpirimidin ribofuranóz gyűrűn ismert. A pirimidin származékok Pinner-típusú szintéziséhez szükséges C-( $\beta$ -D-ribofuranozil)-

formamidin (17. ábra, **104**) per-*O*-acilezett glikozil-cianidokból (**103**) állítható elő két lépésben: az első reakcióban nátrium-metanolát hatására metil formimidát keletkezik, melyből ammónium-kloriddal *C*-( $\beta$ -D-ribofuranozil)formamidin hidroklorid képezhető. Az alkalmazott bázikus körülmények között a védőcsoportok lehasadása is megtörténik, emellett a köztitermék védetlen *C*-( $\beta$ -D-ribofuranozil)formimidát és a végtermék formamidin hidroklorid is kristályos formában könnyen izolálható.<sup>90, 91</sup>

A **104** formamidint 4-(dimetilamino)-2-oxo-3-butenoáttal kondenzálva Riley és munkatársai etil pirimidin-4-karboxilátot (**105**) nyertek közepes hozammal (17. ábra).<sup>90</sup>

Iaroshenko és munkatársai részletesen vizsgálták a **104** ribofuranozilformamidin 1,3-dikarbonil analógokkal történő átalakításait (17. ábra). Inonokkal, vinilketonokkal és 1,3-diketonokból képzett β-klór- $\alpha$ ,β-telítetlen-ketonokkal reagáltatva a **104** amidint a megfelelő pirimidin származékokat nyerték (**106-108**). A **107** és **108** pirimidinek esetén a perfluoralkil szubsztituens bevitelének célja potenciális biológiai aktivitással rendelkező vegyületek előállítása volt.<sup>91</sup>



17. ábra: 2-(β-D-Ribofuranozil)pirimidinek szintézise

Riley és társai a **104** amidinből kiindulva acetecetészterrel és dietil-2oxobután-1,4-dikarboxiláttal pirimidin-(3H)-4-on származékokat szintetizáltak. (18. ábra, **109**, **110**).<sup>90</sup>



**18. ábra:** 2-(β-D-Ribofuranozil)pirimidin-(3*H*)-4-onok szintézise

Katagiri és munkatársai a **109**-et a **111** amid származék gyűrűzárásával, majd ezt követően a védőcsoportok Zemplén-féle eltávolításával állították elő (18. ábra).<sup>92</sup>

### 2.2.6.2. Pirimidinek C-glikozilezése más helyzetekben

Hoffmann és munkatársai 2-glikozil-1-feniletanonból (19. ábra, **112**) kiindulva Bredereck reagenssel glikozil-énaminoketonok anomer keverékét izolálták (**113**). Az anomerizáció feltehetően a reakcióban keletkező *terc*butanolát anion hatására következett be. A **113** keveréket ezután acetamidinnel és guanidinnel 5-glükopiranozilpirimidinekké (**114**, **115**) alakították.<sup>93</sup>



19. ábra: 5-Glikopiranozilpirimidinek szintézise

A 2,3-didezoxi-4,6-di-*O*-benzil-β-D-hexopiranozilmetil-metil keton (**116**) esetében a kutatók nem tapasztaltak anomerizációt az énamin képzés során, a reakció azonban a **117** és **118** vegyületek keverékét szolgáltatta. Ezt a keveréket ezután guanidinnel reagáltatták lúgos körülmények között és a **119**, **120** pirimidin származékokat izolálták (18. ábra).<sup>94</sup>

Dondoni és munkatársai az általuk korábban kidolgozott módszer alapján előállított glikozil-karbaldehideket<sup>95</sup> (9. táblázat, **121a,b**) acetecetészterrel és karbamiddal reagáltatva tetrahidropirimidin származékokat (**123a,b**) szintetizáltak Biginelli reakcióban.<sup>96</sup> A Biginelli-szintézis további vizsgálata céljából a  $\beta$ -dikarbonil komponens cukorszármazékait is előállították. A **122** *C*glikozil- $\beta$ -ketoésztereket a **121** aldehidekből kiindulva etildiazoacetáttal BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> jelenlétében készítették. A kapott 1,3-dielektrofileket ezután benzaldehiddel és karbamiddal szintén háromkomponensű Biginelli reakcióba vitték. A **123a,b** 4glikozilezett, ill. **124a,b** 6-glikozil származékokban a kialakult sztereogén centrum konfigurációját CD spektrumok alapján határozták meg.

	Gly CH	0 CH(N <sub>2</sub> ) BF <sub>3</sub> ·0	COOEt	Gly _0 _0 122a,b	OEt	
	$EtOOC$ $Me$ $CuCl, AcOH, BF_3 OEt_2$ $Me$ $EtOOC$ $H_2N$ $Me$ $H_2N$ $H_2N$ $H_2$ $CuCl, AcOH, BF_3 OEt_2$ $Me$ $EtOOC$ $H_2$		$H_{2}N \xrightarrow{\text{NH}_{2}} PhCHO \xrightarrow{\text{CuCl, AcOH,}} BF_{3} \cdot OEt_{2}$ $PhCHO \xrightarrow{\text{Ph}} Ph$ $EtOOC \xrightarrow{+} NH$ $Gly \xrightarrow{O} \xrightarrow{N} O$ $H$ $H$			
	1258,0			124a,D		
	1254,0	·	I	Hozam (%	)	
	Gly	122	12	Hozam (% 23	) 12	24
	Gly	122	( <i>R</i> )	Hozam (% 23 (S)	) 12 (R)	24 (S)
a	Gly Bno OBn Bno OBn OBn	<b>122</b> 75	12 ( <i>R</i> ) 54	1244,5 Hozam (% 23 (S) 11	) (R) 13	24 (S) 63

**9. táblázat:** 4- és 6-Glikopiranozil-1,2,3,4-tetrahidropirimidinek szintézise Biginelli reakcióval

Zhang és munkatársai kétlépéses *one-pot* módszert dolgoztak ki *C*-nukleozid analógok szintézisére (20. ábra). A **125** alkinilezett cukorszármazékból fémkatalizált keresztkapcsolási reakcióval nyert inonokat (1. lépés) amidinekkel kondenzálva (2. lépés) 4-(1,2:3,4-di-*O*-izopropilidén-β-D-*arabino*-pent-1,5piranóz-1-il)-2,4-diszubsztituált-pirimidin származékokat (**126**) szintetizáltak kiváló hozammal.<sup>97</sup>



20. ábra: 4-Glikopiranozilpirimidin származékok szintézise

## 3. Saját vizsgálatok

#### 3.1. Célkitűzés

A 2.1.4. fejezetben bemutatott **44a,c** 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok az eddig ismert leghatékonyabb glükózanalóg GP inhibitorok. Ezek a származékok a kutatócsoportunkban kidolgozott szintézismódszerekkel per-*O*-benzoilezett prekurzorokból nyerhetők bázikus körülmények között. Az átalakítások alacsony/közepes összhozama a benzoil védőcsoportok sérülékenységével magyarázható ilyen körülmények között. A módszerek hatékonyságának növelése érdekében lúgos körülmények között stabil benzil védőcsoportokkal ellátott szénhidrát-prekurzorokat terveztünk előállítani: 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -Dglükopiranozil-cianidot, ill. per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidátot és -formamidint (21. ábra, **A** vegyületek), és ezeket felhasználva kívántuk megvalósítani az analóg gyűrűzárásokat.

A kvantumkémiai számítások a **44b**  $2-(\beta-D-glükopiranozil)-4(5)-(1$ naftil)imidazol esetén a**44c**2-naftil származékhoz hasonló nanomólos gátlástjeleztek előre, ezért ennek a vegyületnek a szintézise és céljaink között szerepelt.

A 44 imidazol származékok konstitúciós izomerei, a 2-aril-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok esetén (**B** szerkezet, X = NH) a számítások alacsony mikromólos gátlást vetítettek előre. Az izomer imidazolok szintézise mellett összehasonlító vizsgálatokhoz a tiazol analógok (**B**, X = S) előállítását is célul tűztük ki.

Az **56** benzimidazol- és az **57** nafto[2,3-*d*]imidazol származékok (21. ábra) alacsony mikromólos gátlása (2.1.4. fejezet) részben az aromás gyűrű  $\beta$ csatornába való benyúlásának és az ott kialakított van der Waals kölcsönhatásoknak tulajdonítható. További szerkezet-hatás összefüggések felderítése érdekében olyan származékok szintézisét terveztük megvalósítani, melyekben az imidazolhoz különböző (hetero)aromás gyűrűk vannak anellálva (**C**, **D** szerkezetek).



21. ábra: Célvegyületek

A per-O-benzilezett C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidint felhasználva (A szerkezet, X = C(NH)NH<sub>2</sub>) az irodalomban gyakorlatilag ismeretlen 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek (E szerkezet) szintézisét, valamint egyes glikoenzimekre kifejtett hatását is szerettük volna tanulmányozni.

#### 3.2. A tervezett vegyületek szintézise

## 3.2.1. Per-*O*-benzilezett 2,6-anhidro-aldonsav származékok előállítása *C*glikozil-heterociklusok szintéziséhez<sup>98, 99</sup>

A **129** 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranozil-cianidok (22. ábra) az irodalomban ismert vegyületek.<sup>93, 100-102</sup> A cianidok anomer keveréke (**129** $\alpha$ , $\beta$ ) 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranózból (**128** $\alpha$ , $\beta$ ),<sup>100</sup> ill. 1-*O*foszfonátból<sup>101</sup> trimetilszilil-cianiddal (TMSCN) állítható elő Lewis sav jelenlétében ~300-400 mg mennyiségben. Az így kapott keverék az irodalomban leírtak alapján preparatív vagy flash kromatográfia segítségével választható szét  $\alpha$ - és  $\beta$ -cianidokra. A **129** $\alpha$  cianid – a **129\beta**-val ellentétben – grammos tételben is szintetizálható glükozil-triklóracetimidátból TMSCN-dal reagálva.<sup>93</sup>

A **129** $\beta$  cianid grammos léptékű szintézisét a Garcia-Lopez és munkatársai által leírt módszer<sup>100</sup> módosításával (kisebb mennyiségű BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> és TMSCN) valósítottuk meg. Kísérleteink során a kereskedelmi forgalomban kapható **127** 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükózt kvantitatív hozammal a **128** acetáttá alakítottuk (22. ábra, **128a**:**128** $\beta$  ~ 2:1), melyből TMSCN-dal BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> jelenlétében cianidot képeztünk (**129a**:**129** $\beta$  ~ 1.25:1). Az extrakciós feldolgozást követően az  $\alpha$ , $\beta$ anomer keverékből a  $\beta$ -cianidot etanollal kikristályosítottuk. Ezzel a módszerrel az esetek többségében ~18 g (37 %)  $\beta$ -cianidot nyertünk 50 g **127**-ből kiindulva oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül.



c) kristályosítás etanolból; d) 1. NaOMe/MeOH, vízm. CHCl<sub>3</sub>, rt, 2. NH<sub>4</sub>Cl, rt;
 e) NaOMe/MeOH, rt.



A **129** $\beta$  cianidot ezután nátrium-metanoláttal *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidáttá (**130**) alakítottuk. A reakcióelegy feldolgozását követően a kapott szirupot hexánnal eldörzsölve a **130** imidátot kiváló hozammal sikerült izolálni (22. ábra).

A 131 per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot több úton is előállítottuk: a 130 imidátból ammónium-kloriddal, a 129 $\beta$  cianidból kiindulva pedig kétlépéses *one-pot* módszerrel (22. ábra). Az  $\alpha$ -cianid csökkent reaktivitását kihasználva a 129 $\alpha$ , $\beta$  cianidok keverékéből is sikerrel nyertük a 131et az utóbbi kétlépéses módszert alkalmazva. A feldolgozás után kapott szirupból, mely főként  $\alpha$ -cianidot és  $\beta$ -amidint tartalmazott, a 131 amidin éter hatására kikristályosodott, köszönhetően annak, hogy az  $\alpha$ -cianid jól oldódik ebben az oldószerben. Ez utóbbi módszerrel ~20 g (40 %) amidint tudtunk izolálni 50 g 127-ből kiindulva.

## **3.2.2.** 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítása per-*O*benzilezett prekurzorokból<sup>99</sup>

A 23. ábrán a 4(5)-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok szintézisére kutatócsoportunkban korábban kidolgozott módszereket vázoltam fel. A **44a,c** imidazolok 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianidból<sup>103</sup> állíthatók elő a megfelelő **77** imidáton<sup>59</sup> (**A** módszer) vagy a **83** amidinen<sup>104</sup> (**B** módszer) keresztül, 4-4 lépésben. A **B** módszerben az összhozamot a **83** per-*O*-benzoilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin  $\alpha$ -brómketonokkal bázikus közegben történő gyűrűzárása rontja le jelentősen, ahogy a 2.2.2. fejezetben már ismertettük. A lúgos körülmények között stabilis védőcsoportokkal ellátott **131** amidinnek az említett gyűrűzárásban történő alkalmazásától az imidazol szintézis összhozamának számottevő javulását vártuk.



**23. ábra:** Korábbi módszerek 4(5)-aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítására

A **131** amidint tehát  $\alpha$ -brómketonokkal reagáltattuk K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében THF-H<sub>2</sub>O 4:1 arányú elegyében, melynek során a **133a-d** 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolokat közepes/jó hozammal izoláltuk (10. táblázat, *i* körülmények). Ezzel a módszerrel a korábban előállított 2glikozilimidazolok körét 1-naftil (**133b**) és *p*-nitrofenil (**133d**) csoportot tartalmazókkal bővítettük.

Az átalakítások melléktermékeként kis mennyiségű *N*-aroilmetilezett imidazol származékokat (**134a,c**) is izoláltunk néhány esetben, melyek képződését elkerülendő a **130** *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidátból is végrehajtottuk a gyűrűzárást megfelelő  $\alpha$ -aminoketonokkal vízmentes piridinben (*ii*). A védett imidazolokat (**133a,c**) azonban az előző módszerhez képest rosszabb hozammal izoláltuk.

$B_{\text{B}\text{IO}} \xrightarrow{\text{OBn}}_{\text{B}\text{IO}} \xrightarrow{\text{NH}}_{\text{NH}_2} \xrightarrow{\text{Ar}}_{i} \xrightarrow{\text{Br}}_{i} \xrightarrow{\text{B}\text{IO}}_{\text{B}\text{IO}} \xrightarrow{\text{O}}_{i}$	$\begin{array}{c} OBn HN \\ OBn \\ OBn \\ 133 \end{array}$
$BnO \xrightarrow{OBn NH}_{BnO} OMe \xrightarrow{O}_{III} OMe \xrightarrow{III}_{III} OMe \xrightarrow{III}_{III} OME \xrightarrow{III}_{III} OME OME OME OME OME OME OME OME OME OME$	iii vagy iv HO HO HO OH 44

8

\_\_\_\_\_a

\_

iii

iv

iv iii

(133d-ből)

**44** 89

59

\_b

82

45

66

10. táblázat: 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise

*i*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF-H<sub>2</sub>O (4:1), rt; *ii*) vízm. piridin, rt;

i

ii

i

2-Naftil

4-NO<sub>2</sub>-Ph

4-NH<sub>2</sub>-Ph

с

d

e

	(i) $Pd(OH)_2/C$ , $H_2$ , cchCi, etOAc-etOH (1:1), it; iv) $BF_3$ $Et_2O$ , etSH, DKM, it.							
<b>A</b>			Reakciókörü	lmények és h	ozamok (%)			
	Aľ		133	134				
a	Dh	i	72	7	:::			
	ГII	ii	33	_	111			
b	1-Naftil	i	45	_a	iv			

69

47

36

\_

<sup>*a*</sup>nyomokban; <sup>*b*</sup>termékkeveréket kaptunk, a céltermék **44c** mellett tetralin származékok is keletkeztek.

A **134** imidazolok szerkezetét kétdimenziós NMR mérésekkel igazoltuk (24. ábra). Az <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC spektrumban a **134a** vegyület aroilmetil csoportjának hidrogénjei az imidazolgyűrű C2 és C5 atomjaival adtak keresztcsúcsot, ami bizonyította, hogy az említett szubsztituens az N1-hez kapcsolódik. A 24. ábrán a szerkezetazonosítás szempontjából releváns atomok kémiai eltolódását tüntettem fel, a közöttük fellépő kölcsönhatásokat pedig szaggatott vonalakkal jeleztem.



24. ábra: A 134a,c imidazolok szerkezetigazolása <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC mérésekkel<sup>1</sup>

A **133a,c,d** vegyületek benzil védőcsoportjainak eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végeztük savas körülmények között (10. táblázat). A sósav hozzáadására az imidazolgyűrű nitogénatomjának protonálása végett volt szükség, sav nélkül ugyanis nem tapasztaltunk átalakulást, feltehetően a katalizátor heterogyűrű kiváltotta mérgezése okán. A **44a,e** származékokat jó hozammal izoláltuk, a **133c** imidazol hidrogénezésekor viszont a **44c** mellett az NMR és MS mérések alapján tetrahidronaftalin gyűrűt tartalmazó származékok is keletkeztek, melyeket oszlopkromatográfiásan nem sikerült a **44c**-től elválasztani. A naftilcsoport hasonló, részleges telítődését a 4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1-(1-naftil)-1,2,3-triazol,<sup>43</sup> valamint a 4-benzil-3-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-triazol<sup>56</sup> debenzilezése során is megfigyelték kutatócsoportunkban.

A **133b,c** származékok szelektív *O*-debenzilezésére egyéb módszereket is kipróbáltunk (*reduktív:* Pd(OH)<sub>2</sub>/C, HCOONH<sub>4</sub>, MeOH; *oxidatív:* CrO<sub>3</sub>, AcOH, ill., DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, MeOH; *Lewis-sav segítette:* TMSI, MeCN, ill. BBr<sub>3</sub> vagy BBr<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),<sup>105</sup> de ezek vagy nem jártak sikerrel, vagy melléktermékek képződéséhez vezettek. A naftil csoportot tartalmazó vegyületek debenzilezését végül BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-tal valósítottuk meg EtSH mint benzilkation-befogó jelenlétében. Ezzel a módszerrel a **44d** 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-4(5)-(*p*-nitrofenil)imidazolt is sikerült közepes hozammal előállítani (10. táblázat).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> A méréseket Dr. Batta Gyula végezte

Összegzésül elmondható, hogy a per-*O*-benzilezett prekurzorok alkalmazásával a **130** imidáton át vezető útvonal (25. ábra, **C** módszer) a korábban kidolgozott **A** "imidátos" módszerhez (23. ábra) hasonló teljesítőképességűnek mutatkozott, míg a **131** amidinen keresztül vezető **D** útvonallal sikerült a **44a,c** imidazolok szintézisének összhozamát jelentősen javítani (átlagban mintegy hatszoros összhozambeli növekedés az "amidines" **B** módszerhez viszonyítva).



**25.** ábra: 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise **129β** cianidból

#### kiindulva

# 3.2.3. 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolok és 2-aril-4-(β-D-glükopiranozil)tiazolok szintézise

A 2-aril-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolokat a konstitúciós izomerjeikhez hasonló módon, amidinek és  $\alpha$ -brómketonok gyűrűzárásával terveztük előállítani.<sup>42</sup> Az ehhez szükséges ( $\beta$ -D-glükopiranozil)-halogénmetil-keton szintéziséhez a megfelelő diazometil-glikozil-ketont kellett előállítanunk. A Myers és munkatársai által leírt módszerrel<sup>106</sup> analóg módon a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)hangyasavat<sup>107</sup> (26. ábra, **135**) metil-klórformiáttal vegyes karbonsav-szénsav anhidriddé (**136**) alakítottuk, melyből ezután éteres diazometánnal a **137** diazometil-ketont nyertük. A kapott ketont ezután koncentrált vizes hidrogén-bromid oldattal, ill. jégecetes hidrogén-bromiddal is jó hozammal alakítottuk át a **138** brómmetil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-ketonná. A **138** vegyület grammos (~5g) mennyiségű szintézisére a fenti reakciólépéseken keresztül egy *one-pot* eljárást (**135** $\rightarrow$ [**136** $\rightarrow$ **137**] $\rightarrow$ **138**) is megvalósítottunk.<sup>108</sup>





A **138** brómmetil-ketont sóikból felszabadított aromás karboxamidinekkel reagáltatva  $K_2CO_3$  mellett THF-H<sub>2</sub>O 4:1 arányú elegyében a **139** 2-aril-4(5)-( $\beta$ -Dglükopiranozil)imidazolokat izoláltuk közepes hozammal (11. táblázat). Az átalakítások során a 2-*O*-benzoil védőcsoport lehasadását tapasztaltuk.

**11. táblázat:** 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolok és 2-aril-4-(β-D-glükopiranozil)tiazolok szintézise

	BZO BZO OB 138	Br		]	
		<sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , HF-H <sub>2</sub> O (4:1),	Ar NH <sub>2</sub>	vízm. DMF, 140 °C	
	RO COR RO OR'	NH Ar	RO	R OR OR	
	139 R = Bz, R' = 140 R = R' = H -	H – kat. NaOMe/ MeOH, rt.	141 R = 142 R =	= Bz  kat. NaOM = H	le/
	<b>A</b>		Hozar	m (%)	
	Ar	139	140	141	142
a	Ph	45	82	74	87
b	1-Naftil	39 <sup>a</sup>	81 <sup><i>a</i></sup>	_	_
c	2-Naftil	49	85	$74^a$	$98^a$

<sup>a</sup>kutatócsoportunkban előállított vegyület

A **140a-c** vegyületeket a **139** részlegesen védett imidazol származékokból Zemplén-féle körülményeket alkalmazva állítottuk elő.

Az analóg **141** tiazol származékokat a **138** brómketon aromás tioamidokkal történő gyűrűzárásával szintetizáltuk DMF-ben 140 °C-on melegítve. A védőcsoportok eltávolítását katalitikus mennyiségű nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatával végeztük, melynek során a 2-aril-4-(β-D-glükopiranozil)tiazolokat (**142**) kiváló hozammal izoláltuk (11. táblázat).

### 3.2.4. Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise<sup>108</sup>

 $\alpha$ -Halogénketonok és 2-amino-N-heterociklusok közötti gyűrűzárással kondenzált heterociklusos származékok nyerhetők. A reakció első lépésében a heterociklus endociklusos nitrogénjének alkilezése játszódik le, melyet intramolekuláris Mannich-típusú ciklokondenzáció követ. Magas hőmérsékleten végezve az átalakításokat általában közvetlenül az anellált szerkezetű heterociklusok nyerhetők a nyílt láncú *N*-alkilezett származékok izolálása nélkül.<sup>109-111</sup>

A 138 brómmetil-glikozil ketont 2-amino-piridinnel és -pirimidinnel vízmentes 1,4-dioxánban forráshőmérsékleten reagáltatva imidazo[1,2-*a*]piridint (143) és imidazo[1,2-*a*]pirimidint (144) nyertünk közepes hozammal (27. ábra). Kéntartalmú aminoazolokkal (2-aminotiazol, 2-amino-1,3,4-tiazol, 2-amino-benztiazol) elvégezve az átalakítást a megfelelő kondenzált heterociklusokat nyertük: imidazo[2,1-*b*]tiazol (147), imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol (148) és benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol (151). A kapott heterociklusos glükóz származékokból a védetlen C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazo-heterociklusokat (145, 146, 149, 150, 152) Zemplén-féle átészteresítéssel kaptuk.

41



27. ábra: Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítása

A gyűrűben NH csoportot tartalmazó aminoheterociklusokkal (5-amino-1*H*tetrazol, 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol, 2-aminobenzimidazol) is megvizsgáltuk a fenti gyűrűzárást. Az 5-amino-1*H*-tetrazol a **138**  $\alpha$ -brómketonnal EtOH-ban forralva a **153** *N*-alkilezett származékot szolgáltatta (28. ábra), melynek ciklokondenzációját nem sikerült sem 1,4-dioxánban, sem *m*-xilolban forralva kiváltani. A 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol, és 2-aminobenzimidazol esetében hasonló szerkezetű glikál-ketonokat izoláltunk (**154**, **155**).



**28. ábra:** A **138** α-brómketon reakciója NH csoportot tartalmazó amino-Nheterociklusokal

Az 5-amino-1*H*-tetrazol és 3-amino-1*H*-1,2,4-triazol *N*-alkilezése során elméletileg olyan izomerek is keletkezhetnek (pl. 2-alkil-2*H*-tetrazol-5-amin, ill. 1-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amin), melyekből nem tudna megvalósulni a gyűrűzárás az amino és karbonil csoportok távolabbi elhelyezkedése miatt. E kérdés eldöntésére kétdimenziós NMR méréseket végeztünk. Az <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC NMR spektrumokban a CH<sub>2</sub>–C<sub>tetrazol</sub>-5 (**153**), valamint a CH<sub>2</sub> és C<sub>triazol</sub>-3 és C<sub>triazol</sub>-5 atomok közötti keresztcsúcsok (**154**) a 28. ábrán feltüntetett szerkezeteket igazolták.

Christodoulou és munkatársai<sup>112</sup> 2-amino-benzimidazol és  $\alpha$ -brómketonok reakciójában szintén nyílt láncú *N*-aroilmetil benzimidazol származékok keletkezését tapasztalták. A gyűrűzárás kiváltása érdekében a 2-aminobenzimidazol endociklusos NH csoportját metil, ill. etil csoporttal védték, és ezekkel elvégezve az átalakítást sikerült – bár alacsony hozamokkal – benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazolokat szintetizálniuk.

Ebből kiindulva a 2-aminobenzimidazolt mi is etil, ill. a későbbi eltávolítás céljából benzil csoportokkal védtük,<sup>113</sup> és a **138** ketonból kiindulva közepes hozammal nyertük a *C*-glikozilezett benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol származékokat (29. ábra, **156a,b**). A benzoil védőcsoportokat Zemplén-féle módszerrel eltávolítva a **157a,b** vegyületeket állítottuk elő jó hozammal. A **157b** származék katalitikus hidrogénezésével a **158** vegyületet kaptuk.



**29.** ábra: 2-(β-D-Glükopiranozil)benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazolok szintézise

A 2-aminobenzimidazolhoz hasonlóan az aminotetrazol<sup>114</sup> és amino-1,2,4triazol<sup>115</sup> endociklusos nitrogénatomjait is benzil csoporttal védtük, de a gyűrűzárást a **138**  $\alpha$ -brómketonnal így sem sikerült megvalósítani.

# 3.2.5. 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise per-*O*-benzilezett *C*-(β-D-glükopiranozil)formamidinből

A 2.2.6. fejezetben bemutatottak alapján elmondható, hogy nagyon kevés *C*-glikopiranozilpirimidin származék ismert az irodalomban. Még inkább igaz ez a 2-glikopiranozilpirimidinekre, melyek előfordulására mindössze három közleményben találtunk példát. Ez feltehetően a megfelelő szénhidrátprekurzorok hiányával magyarázható. A rendelkezésünkre álló **131** per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin alkalmas kiindulási anyag lehet 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek Pinner reakcióval történő előállítására, mely átalakítás a korábban ismertetettek alapján (2.2.5. fejezet) erősen bázikus körülményeket igényel.

Az alábbiakban a 2-(glükopiranozil)pirimidinek szintézisére irányuló vizsgálatainkat mutatom be a reakciók során alkalmazott 1,3-dielektrofilek szerinti bontásban.

#### 3.2.5.1. Gyűrűzárás β-diketonokkal<sup>116</sup>

Elsőként a klasszikus Pinner reakciót vizsgáltuk, ám a **131** amidint 1,3diketonokkal reagáltatva nem tapasztaltunk átalakulást. A Iaroshenko és munkatársai által leírtak alapján a  $\beta$ -diketonokból klórozással (12. táblázat, *i-iii* körülmények)  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketonokat képeztünk,<sup>91</sup> melyeket ezután a **131** amidinnel reagáltattuk K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és molekulaszita jelenlétében vízmentes DMF-ben 0 °C-on. Ennek során a **160a-d** 2,4,6-triszubsztituált pirimidin származékokat (12. táblázat) jó hozammal sikerült izolálnunk.



**12. táblázat:** 2-(β-D-Glükopiranozil)-4,6-diszubsztituált-pirimidinek előállítása

A 160a-d vegyületek benzil védőcsoportjainak eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel terveztük megvalósítani Pd(OH)<sub>2</sub>/C katalizátort alkalmazva. Szobahőmérsékleten végezve a redukciót nem tapasztaltunk átalakulást a 160 származékok esetében, feltehetően a pirimidingyűrű nitrogénatomjának palládiumhoz való koordinálódása miatt, melynek következtében a katalizátor elveszthette aktivitását. E mérgező hatás kivédése érdekében a hidrogénezést egy csepp tömény sósav jelenlétében végeztük, hogy a nitrogénatomok protonálva legyenek, így ne kötődhessenek a katalizátorhoz (*v* körülmények). Ekkor azonban a 160c és 160d vegyületekből olyan termékeket nyertük (161c, ill. 161d), melyek oszlopkromatográfiával nem szétválasztható kétkomponensű keverékek voltak.

Az LC-MS mérések alapján a termékek komponenseinek azonos volt a moltömege és mintegy 4 Da-nal több, mint a céltermék **162c,d** pirimidineké. Ez alapján megállapítottuk, hogy a hidrogénezés során a pirimidingyűrű részleges telítődése is lejátszódott 2 mol H<sub>2</sub> felvételével.

A **161c** és **161d** vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumaiban lévő két-két jelsorozatot diasztereomer 2-(β-D-glükopiranozil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidinek jelenlétének tudtuk be. A **161c,d** vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumából meghatározott spin-spin csatolási állandók alapján (pl. **161d**: 4.62-4.57 ppm, 2 dd,  $J_{4,5ax} = 11.3$  Hz,  $J_{4,5ekv} = 3.8$  Hz mindkettőben, 2 × Py-H-4; 2.31-2.25 ppm, 2 dt,  $J_{5ax,5ekv} = 13.0$  Hz,  $J_{4,5ekv} = J_{5ekv,6} = 3.8$  Hz mindkettőben, 2 × Py-H-4; 1.81-1.67 ppm, 2 dt,  $J_{5ax,5ekv} = 13.0$  Hz,  $J_{4,5ekv} = J_{5ekv,6} = 3.8$  Hz mindkettőben, 2 × Py-H-5<sub>ekv</sub>; 1.81-1.67 ppm, 2 dt,  $J_{5ax,5ekv} = 13.0$  Hz,  $J_{4,5ax} = J_{5ax,6} = 11.3$  Hz mindkettőben, 2 × Py-H-5<sub>ekv</sub>; 1.81-1.67 ppm, 2 dt,  $J_{5ax,5ekv} = 13.0$  Hz,  $J_{4,5ax} = J_{5ax,6} = 11.3$  Hz mindkettőben, 2 × Py-H-5<sub>ax</sub>) megállapítottuk, hogy az említett tetrahidropirimidnek <sup>5</sup>*E*, ill. *E*<sub>5</sub> konformációjú 4,6-*cisz*-diszubsztituált diasztereomerek (30. ábra). Hasonló 1,4,5,6-tetrahidropirimidin származékoknál NMR<sup>117</sup> és röntgen<sup>117-120</sup> vizsgálatok alapján szintén boríték konformációt állapítottak meg, továbbá azt is kimutatták, hogy a tetrahidropirimidinek oldat és szilárd fázisú konformációja megegyezik.<sup>117</sup>



30. ábra: A 161c,d 1,4,5,6-tetrahidropirimidinek szerkezete

A katalitikus hidrogénezést ezután semleges körülmények között EtOAc-EtOH elegyben forráshőmérsékleten hajtottuk végre (12. táblázat, vi körülmények). A reakciók során jó hozammal izoláltuk a **162a,b** vegyületeket, eközben részlegesen telített pirmidingyűrűt tartalmazó származékok keletkezését nem tapasztaltuk. A **160c,d** 4-fenilpirimidinek hidrogénezésekor azonban a **162c,d** vegyületek mellett a **161c,d** származékok is keletkeztek.

A debenzilezés során fellépő mellékreakció elkerülése céljából előállítottuk a **159** nem védett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidint **131**-ből kiindulva *v* körülmények között kvantitatív hozammal. A kapott amidint ezután a **131**-hez hasonló módon reagáltattuk  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketonokkal (*iv* körülmények), melynek során a **162** pirimidineket jó hozammal nyertük.

#### 3.2.5.2. Gyűrűzárás β-ketoészterekkel<sup>116</sup>

A 131 amidint β-ketoészterekkel reagáltatva vízmentes metanolban nátriumjelenlétében közepes/jó hozammal izoláltunk metanolát 2-(β-Dglükopiranozil)pirimidin-4(3H)-onokat (13. táblázat, 163). А benzil védőcsoportok eltávolítását a **163a,d** vegyületekről – a fenti tapasztalatok alapján katalitikus hidrogénezéssel EtOAc-EtOH elegyben forráshőmérsékleten végeztük, így jó hozammal nyertük a 164a,d vegyületeket. A 163b,c klórszármazékok esetében a reduktív dehalogéneződés lehetősége miatt<sup>121</sup> nem hajtottuk végre a katalitikus hidrogénezést.

A 159 védetlen amidint a 131-nél leírtak szerint szintén reagáltattuk 3ketoészterekkel és a 164a-d származékokat jó hozammal kaptuk. Ez utóbbi útvonal (debenzilezés, majd ciklokondenzáció) a hidrodehalogéneződés elkerülése mellett a 161 célvegyületeket mintegy kétszer nagyobb összhozammal szolgáltatta (vö. 131 $\rightarrow$ 163a $\rightarrow$ 164a: 49 % és 131 $\rightarrow$ 159 $\rightarrow$ 164a: 87 %; 131 $\rightarrow$ 163d $\rightarrow$ 164d: 33 % és 131 $\rightarrow$ 159 $\rightarrow$ 164d: 64 %).

47

			1	/1	( )	
BnO BnO OBn 131					HO HO HO OH 159	
			R <sup>1</sup>	O U R <sup>2</sup> Ile/MeOH, rt		-1
$BnO - OBn N + R^{1} + R^{2} - COBn H + COBNH H + COBNH + COBNH H + COBNH $			H <sub>2</sub> , P EtOAc-	d(OH) <sub>2</sub> /C EtOH, reflux	→ HO HO HO OH 164	$ \begin{array}{c}                                     $
					Hozam (%)	
	<b>D</b> 1	$\mathbf{D}^2$		162	1	64
	ĸ	Л		105	163-ból	<b>159</b> -ből
a	CH <sub>3</sub>	Η		79	62	88
b	CH <sub>2</sub> Cl	Η		87	_	59
c	CH <sub>3</sub>	Cl		60	_	73
d	Ph	Η		43	77	65

13. táblázat: 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-onok szintézise

### 3.2.5.3. Reakciók malonsav származékokkal<sup>116</sup>

A 131 amidint dimetilmalonáttal reagáltatva a 165 pirimidin származékot kaptuk, melynek debenzilezésével a 166 vegyülethez jutottunk (31. ábra). A 159 amidin származékból a 166 pirimidint szintén jó hozammal állítottuk elő. A két reakciószekvencia összhozamát összehasonlítva ismét megállapítható, hogy a debenzilezést követő kondenzációs reakcióút a hatékonyabb (131 $\rightarrow$ 159 $\rightarrow$ 166: 70 % és 131 $\rightarrow$ 165 $\rightarrow$ 166: 39 %).



**31. ábra:** *C*-(β-D-Glükopiranozil)formamidinek reakciói malonsav származékokkal

Az amidinek (131, 159) malononitrillel vagy ciánecetészterrel végzett reakciói során egy esetben sem tapasztaltuk a pirimidin gyűrű kiépülését. A 159 amidin esetében komplex reakcióelegyeket kaptunk, a per-*O*-benzilezett 131 amidinből kiindulva énamino-nitril (167a) és énamino-észter (167b) cukorszármazékok keletkeztek. Hasonló énamino származékok keletkezését Kenner és munkatársai is megfigyelték alifás és aromás amidinek malononitrillel és ciánecetészterrel végzett reakciói során.<sup>122</sup> Megjegyzendő, hogy esetükben, ha az említett malonsav származékok kettes helyzetben valamilyen szubsztituenst tartalmaztak, akkor már a megfelelő pirimidinek keletkezése volt tapasztalható.

A **167b** származék kettős kötésének (*Z*)-konfigurációját az aminocsoport hidrogénjeinek jelentős kémiai eltolódásbeli különbségéből (8.89 és 6.37 ppm) határoztuk meg,<sup>123</sup> melyet az egyik hidrogénatom karbetoxicsoporttal kialakított hidrogénkötése okozott (a **167a** diciano származék esetében a két hidrogénatom 6.33 és 5.87 ppm-nél jelenik meg).

### 3.2.5.4. Gyűrűzárás szubsztituált metilénmalonsav származékokkal

A **131** amidint etoximetilén-malonsav származékokkal reagáltatva (14. táblázat, A, B, C reagensek) nátrium-metanolát jelenlétében vízmentes metanolban 0 °C-on a **168a-d** pirimidineket nyertük. Etil 2-ciano-3-etoxiakrilát (B reagens) esetében az amidin nitrogénatomja mind a CN, mind a COOEt csoport

elektrofil szénatomjára támadhat, ennek megfelelően a **168b** és **168c** pirimidin származékokat is izoláltuk a reakció során. 2-Benzilidénmalonitril (D) esetében jó hozammal izoláltuk a **168e** pirimidint. Etil 2-ciano-3-fenilakrilát (E) esetében csak egyféle pirmidin származékot nyertünk (**168f**).



14. táblázat: Gyűrűzárás szubsztituált metilénmalonsav származékokkal

<sup>*a*</sup>n.r. – nincs reakció; <sup>*b*</sup>az ábra egyszerűsítése érdekében **168c,d,f** és **169c,d,f** vegyületek 4-hidroxi formáját tüntettem fel.

A benzil védőcsoportok eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végeztük savas körülmények között szobahőmérsékleten. A **160c,d** származékoknál tapasztaltakkal ellentétben a **168b,d** pirimidinek esetében nem észleltük a heterogyűrű részleges telítődését, és a **169b,d** vegyületeket közepes hozammal izoláltuk. Egy esetben sem tapasztaltunk azonban átalakulást a debenzilezés során azoknál a vegyületeknél, ahol a pirimidingyűrű CN szubsztituenst tartalmazott (**168a,c,e,f**), feltehetően a cianocsoport palládiummal való komplexképzése miatt.

A **159** amidin alkalmazásával a vártaknak megfelelően közepes/jó hozammal izoláltuk a **169a-f** vegyületeket.

2-Benzilidén-malonészterekkel végezve a gyűrűzárást megfelelő nátriumalkoholát jelenlétében 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirimidin származékokat nyertünk (32. ábra, **170**).<sup>124</sup> A **170a,b** vegyületek oxidálását DDQ-val végeztük, így a **171a,b** pirimidin származékokat közepes hozammal izoláltuk. A benzil védőcsoportok eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel történt EtOAc-EtOH elegyben forráshőmérsékleten, melynek során a **172** vegyületeket jó hozammal kaptuk. A pirimidingyűrű telítődését nem tapasztaltuk ezekben a reakciókban.



**32. ábra:** 4-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5karboxilátok szintézise

#### 3.2.5.5. Gyűrűzárás inonokkal

Az inonok (alkinilketonok, **173**, 33. ábra) mint β-ketoaldehid analógok számos heterociklus előállításában alkalmazhatók, így pl. amidinekkel reagálva pirimidinek szintézisét teszik lehetővé (13. ábra, 2.2.5. fejezet).

A 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin származékok jövőbeni SGLT-2 inhibíciójának vizsgálata céljából – a hatékony gátlószerek szerkezetének mintájára (2. táblázat, 2.1.2. fejezet) – a heterogyűrű 4-es helyzetében arilmetilcsoportot tartalmazó vegyületek szintézisét terveztük megvalósítani.

A **131** per-*O*-benzilezett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidint frissen előállított 1-aril-4-(trimetilszilil)-but-3-in-2-onokal (**173**)<sup>125-127</sup> reagáltattuk

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében vizes acetonitrilben forráshőmérsékleten (33. ábra). Ennek során a **174a-d** pirimidineket közepes/jó hozammal izoláltuk. A deszilileződést egyértelműen bizonyította a **174** vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektruma, melyben a H-5 és H-6 atomok dublettként jelentek meg  $J \approx 5$  Hz spin-spin csatolási állandó értékkel. A 4-klórmetil származékot (**174d**) abból a megfontolásból állítottuk elő, hogy a továbbiakban lehetőségünk legyen keresztkapcsolási reakciókkal 4arilmetil csoporttá alakítani. Ezzel ugyanis szükség esetén szélesebb vegyületkönyvtárat tudnánk létrehozni anélkül, hogy minden egyes TMS-inon reagenst külön szintetizálnánk.



33. ábra: 4-Szubsztituált-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek szintézise

A **173a-c** vegyületek esetében a benzil védőcsoportok eltávolítását az eddigiekhez képest új módszerrel, BCl<sub>3</sub>-dal végeztük vízmentes diklórmetánban -78 °C-on (ezt az eljárást gyakran alkalmazzák pl. védett *C*-nukleozidok debenzilezésekor<sup>128</sup>). A reakció során a **175a,c** származékokat jó hozammal izoláltuk. A **175b** pirimidin esetében tapasztalt hozamcsökkenést feltehetően az O-Me kötés Lewis-sav hatására bekövetkező hasadása okozta, bár hozzáteszem, hogy *p*-((piridin-4-il)metil)-fenol származékot nem sikerült izolálnunk a reakcióelegyből. A **175b** származék esetében az imidazoloknál korábban bemutatott BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/EtSH módszert is kipróbáltuk (3.2.2. fejezet, 10. táblázat). Bár így valamivel jobb hozamot értünk el, a reakció lejátszódásához 3 napra volt szükség, míg BCl<sub>3</sub>-dal a teljes átalakulás csupán néhány órát vett igénybe.

#### 3.2.5.6. Gyűrűzárás vinamidínium sókkal és a kapott termékek átalakításai

A vinamidínium sókat mint 1,3-dialdehid analógokat szintén széles körben alkalmazzák a heterociklusos kémiában, így pirimidinek Pinner-típusú szintézisére is (2.2.5. fejezet, 13. ábra).

Az említett sók Vilsmeier-Arnold formilezéssel állíthatók elő szubsztituált ecetsav származékokból 2 ekv. POCl<sub>3</sub> és DMF alkalmazásával, mely folyamat során dekarboxileződés és két formil csoport bevitele történik meg. Mivel a reakció során keletkező klorid sók higroszkóposak és nem rendelkeznek megfelelő stabilitással, a vegyületeket általában hexafluoro-foszfát, terafluoro-borát, vagy perklorát formában izolálják.<sup>129-131</sup>



34. ábra: Vinamidínium sók szintézise

A **176a-c** vegyületek szintézisét irodalmi módszerek alapján valósítottuk meg (34. ábra). Klórecetsavból a Davies és munkatársai által leírt recept alapján (*i* lépésben a hőmérséklet nem haladhatja meg a 70 °C-ot) a **176a** hexafluorofoszfátot közepes hozammal izoláltuk.<sup>129</sup> Brómecetsav esetében a hivatkozott előírás szigorú követése mellett is termékkeveréket kaptunk, mely a 2-bróm vinamidínium só mellett triformilmetán származékot (R" = CH=N(Me)<sub>2</sub><sup>+</sup>) is tartalmazott. Arnold módszere alapján végezve az átalakítást (*i* lépésben 90 °C-os melegítés) brómecetsavból kizárólag a **176b** diperklorát keletkezett közepes hozammal.<sup>130</sup> Az 1,3-bisz(dimetilamino)trimetínium perklorátot (**176c**) etil-vinil éter (klórmetilén)dimetilammónium kloriddal végzett formilezésével, majd ezt követően a keletkező elegy dimetilaminnal és perklórsavval történő kezelésével állítottuk elő.<sup>131</sup> A **176d** 2-bróm származékot indirekt úton, a **176c** NBS-sel végzett brómozásával szintetizáltuk.

Az előállított vinamidínium sókat ezután a **131** amidinnel reagáltattuk nátrium-metanolát jelenlétében vízmentes metanolban szobahőmérsékleten (15. táblázat). A **177c** 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidin közepes, míg a többi 5-szubsztituált pirimidin származék (**177a,b,d**) kiváló hozammal keletkezett.

**15. táblázat:** Per-*O*-benzilezett 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek előállítása vinamidínium sókból

В	nO BnO OBn 131	 N 	R"   nA N 176 DMe/MeOH, rt	BnO BnO	OBn N R OBn N 177	
176				177		
	R"	п	А	R	Hozam (%)	
a	Cl	1	$PF_6^-$	Cl	97	
b	CH=NMe2 <sup>+</sup>	2	ClO <sub>4</sub> -	СНО	86	
с	Н	1	ClO <sub>4</sub> -	Н	60	
d	Br	1	ClO <sub>4</sub> -	Br	90	

A per-*O*-benzilezett 2-(β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-pirimidinek néhány átalakítását is elvégeztük (35. ábra). A **177b** származék formil csoportját NIS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és MeOH jelenlétében metilészterré alakítottuk (**178**). A **177d**-ből fenilboronsavval 5-fenilpirimidint állítottunk elő Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> katalizálta keresztkapcsolással bázis jelenlétében.



35. ábra: 5-Szubsztituált-pirimidinek átalakításai

#### 3.2.6. One-pot reakció 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek szintézisére<sup>116</sup>

Kézenfekvő volt megvizsgálnunk a **159** amidin előállítását a könnyen hozzáférhető per-*O*-benzoilezett  $\beta$ -D-glükopiranozil-cianidból<sup>103</sup> (**132**) is, hasonlóan a **104** *C*-( $\beta$ -D-ribofuranozil)formamidinnél bemutatottakhoz (17. ábra, 2.2.6.1. fejezet). Ugyanis, ahogy az előző fejezetekben láttuk, a benzil védőcsoportok eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel sok esetben gondot okozott (katalizátormérgezés, a pirimidingyűrű részleges telítődése). Emellett a nem védett amidin (**159**) alkalmazásával a céltermék 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek összhozama is sokszor jobbnak adódott.

Ez alapján a **132** cianidból nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatával először *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidátot képeztünk (36. ábra, **180**). A **180** imidátot nem sikerült kristályosítással izolálni a többkomponensű elegyből, ezért a nyers reakcióelegyet ammónium-kloriddal reagáltattuk ammóniás metanolban.

Az imidát teljes átalakulása után a céltermék **159** amidint szintén nem sikerült kikristályosítanunk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás során nyert termékkeverék a **159** mellett glikál származékot (**181**) is tartalmazott a <sup>1</sup>H NMR spektrum alapján<sup>132</sup> (H-2: 6.07 ppm, d, J = 2.6 Hz). A benzoesav elimináció feltehetően már az imidát képződésénél lejátszódott.<sup>133-135</sup>

Ezek alapján úgy döntöttünk, hogy a **159**-et és **181**-et tartalmazó nyers reakcióelegyet reagáltatjuk 1,3-dielektrofilekkel *one-pot* reakciót kivitelezve. Első lépésben tehát imidátot képeztünk nátrium-metanoláttal (36. ábra, *i* körülmények), majd amidint ammónium-koriddal ammóniás metanolban (*ii*), ezután pedig pirimidineket megfelelő 1,3-dielektrofilekkel (*iii* vagy *iv* körülmények). A benzoilacetonból klórozással nyert  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlenketonnal végzett reakció során (*iii*) a **162c** pirimidint 30 % -os, míg a **182** glikál származékot 4 %-os összhozammal sikerült izolálnunk. A harmadik lépésben  $\beta$ ketoésztereket alkalmazva (*iv*) a **164a,d** pirimidineket 43 % és 25 %-os összhozammal állítottuk elő. Ez utóbbi átalakítások során glikál származékokat nem izoláltunk a reakcióelegyekből.



*i*) kat. NaOMe/MeOH, vízm. CHCl<sub>3</sub>, rt; *ii*) NH<sub>4</sub>Cl, NH<sub>3</sub>/MeOH, rt; *iii*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, β-klór- $\alpha$ ,β-telítetlen-keton, 4 Å molekulaszita, vízm. DMF, 0 °C majd rt; *iv*) R<sup>1</sup>COCH<sub>2</sub>COOEt, NaOMe/MeOH, rt.

**36. ábra:** 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek *one-pot* szintézise

# 3.2.7. A *one-pot* reakció kiterjesztése per-*O*-acilezett glikopiranozilcianidokra<sup>116</sup>

A fenti *one-pot* reakció teljesítőképességét vizsgálandó további per-*O*-acilezett glikopiranozil-cianidokkal (**183**,<sup>106</sup> **184**,<sup>136</sup> **185**,<sup>137</sup> **186**<sup>133</sup>) is elvégeztük az átalakításokat (16. táblázat). 1,3-Dielektrofilként acetecetésztert alkalmazva a harmadik lépés után a **187-190** 2-(glikopiranozil)pirimidin-4(3*H*)-onokat közepes/kiváló hozammal állítottunk elő.

		maphanolnp		
Gly-C 183-18	N <u>1. NaOMe/MeOH</u> MeOH, rt <b>6</b>	, NH <u>2. NH₄CI</u> OMe	$H_{2} = \frac{H_{2}C}{H_{2}}$	D O OEt le/MeOH, rt 187-190
		Gly		—— Hozam (%)
	Kiindulási anyag		Termék	110Zalli (70)
183	ACO ACO OAC	187	HO OH HO OH	70
184	BzO BzO OBz	188	HO CO	27
185	Aco <sup>OAc</sup>	189	HOOH HOOH	43
186	AcO OAc AcO	190	HO OH HO 22	94

16. táblázat: 6-Metil-2-glikopiranozilpirimidin-4(3H)-onok előállítása

## 4. Glikoenzimek gátlásának vizsgálata

Az előállított vegyületek glikozidázgátló hatását a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén vizsgálták. A glikogén-foszforiláz inhibíciót a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében tesztelték.

## 4.1. Glikozidázgátlás<sup>116</sup>

A **162a-d**, **164a,d**, **187** és **188** vegyületek nem mutattak gátlást a keserű mandula  $\beta$ -glükozidáz enzimmel szemben alacsony millimólos koncentrációnál. Ugyanezen származékok gyenge inhibitorai az  $\alpha$ -glükozidáz és  $\beta$ -galaktozidáz enzimeknek (17. táblázat). A legjobb  $\alpha$ -glükozidáz inhibitor, a **164d** 6-fenilpirimidin és a leghatékonyabb  $\beta$ -galaktozidáz gátlószer, a **162d** 4-fenilpirimidin a szubmillimólos tartományban gátolnak. Hasonló aktivitással rendelkeznek a 2.1.1. fejezetben bemutatott heterociklusos glükóz származékok is (**7\alpha,\beta, 9**).

Vaguilat	Inhibíció (koncentráció, [mM])			
vegyulet	α-Glükozidáz <sup>a</sup>	$\beta$ -Galaktozidáz <sup>b</sup>		
HO HO HO OH N CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	33 % (3.1)	45 % (3.1)		
HO OH N CF <sub>3</sub>	30 % (1.6)	20 % (1.6)		
HO HO HO OH N CH <sub>3</sub>	90 % (5.7)	56 % (5.7)		
HO OH N CF <sub>3</sub>	54 % (6.8)	$IC_{50} = 0.34 \text{ mM}$		
	Vegyület $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CH_{3}$ $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CH_{3}$ $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CF_{3}$ $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CF_{3}$ $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CH_{3}$ $H_{O} \rightarrow OH \rightarrow N \rightarrow CH_{3}$	VegyületInhibíció (kon $\alpha$ -GlükozidázaHOOHNHOOH <tr< th=""></tr<>		

**17. táblázat:** 2-(β-D-Glikopiranozil)pirimidinek glikozidázgátló hatása

Folyta	Folytatás: 17. táblázat						
164a	HO OH H OH H	27 % (2.1)	n. g. <sup>c</sup> (2.1)				
164d	HO OH N HO OH H	$IC_{50} = 0.70 \text{ mM}$	56 % (3.2)				
187	HO OH N HO OH N HO OH H	10 % (1.3)	n. g. <sup>c</sup> (1.3)				
188	HO OH H	14 % (0.8)	n. g. <sup>c</sup> (0.8)				

<sup>a</sup>élesztősejtekből izolált, <sup>b</sup>szarvasmarha májsejtekből izolált,
<sup>c</sup>n. g. – nem gátol.

#### 4.2. Nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz b (RMGPb) gátlás

Az előállított *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)azolok közül (18. táblázat, **44b,d,e**, **140a,c**, **142a**) a **44e** 4(5)-(*p*-aminofenil)-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazol bizonyult a leghatékonyabb gátlószernek (K<sub>i</sub> = 0.41 µM).<sup>99</sup> A kvantumkémiai számítások alapján nanomólos inhibitornak becsült **44b** 4(5)-(1-naftil)imidazol származék a vizsgálatok során csupán alacsony mikromólos gátlást mutatott.

A **44e** 4(5)-(4-aminofenil)-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazol a **44a**-hoz képest gyengébb inhibíciót mutatott, ellentétben a 3-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazoloknál megfigyeltekkel, ahol a *p*-aminofenil származék ~10-szer alacsonyabb gátlási állandóval rendelkezett (K<sub>i</sub> = 0.67  $\mu$ M),<sup>138</sup> mint a **48a** 5-fenil-1,2,4-triazol (K<sub>i</sub> = 7  $\mu$ M, 2.1.4. fejezet).

A konstitúciós izomer **140a-c** imidazolok a számításoknak megfelelően alacsony mikromólos inhibitorok voltak, és a korábbi tapasztalatokhoz hűen a **140c**  $\beta$ -naftil származék erősebb inhibitor volt, mint a **140a** 2-fenilimidazol. Némileg meglepő, hogy míg a **142a** és **43a** tiazolok hasonló gátlást mutattak,

addíg az újonnan előállított 142c származék a konstitúciós izomerénél egy nagyságrenddel erősebb inhibitor.

18. táblázat: C-(β-D-Glükopiranozil)heterociklusok\* C-glükopiranozil heterociklus RMGPb-gátló hatása (K<sub>i</sub>,  $\mu$ M)

	Het		R	Ki	Het		R	$K_i$
		a	Fenil	$0.28^{42}$	-NH	a	Fenil	37
		b	1-Naftil	1.5	140 , R	b	1-Naftil	93
44		c	2-Naftil	0.03142	~ 2 IN	С	2-Naftil	5.4
		d	4-NO <sub>2</sub> -Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph 1.14				
		e	4-NH <sub>2</sub> -Ph	0.41				
43 ×	S	a	Fenil	310 <sup>42</sup>	142 5 S	a	Fenil	326
	Z N	c	2-Naftil	158 <sup>42</sup>	142	c	2-Naftil	23
	Het		Х	$\mathbf{K}_{i}$	Het		Х	$\mathbf{K}_{\mathbf{i}}$
		55	S	76 <sup>58</sup>				
X Z N	X Z N	56	NH	8.6 <sup>58</sup> 11 <sup>57</sup>	HN	57	-	2.159
		145	СН	28 % <sup><i>a</i></sup>		152	S	n. g. <sup><i>b</i></sup>
	$ \prod_{x}^{N} x^{X} $	140	N	25.0/a	N	157a	NEt	n. g. <sup><i>b</i></sup>
\$	Ĩ∕∑ <sup>™</sup>	140	IN	25 %	Z N X	158	NH	n. g. <sup><i>b</i></sup>
24	X N	149	СН	15 % <sup><i>a</i></sup>				
	3 N S	150	N	$10 \%^{a}$				

\*A szürkére festett cellák kutatócsoportunkban korábban előállított vegyületeket jelölnek. <sup>a</sup>gátlás 625 µM inhibitor koncentrációban; <sup>b</sup>n. g. – nem gátol 625 µM-ban.

A kondenzált heterociklusok között a 145, 146, 149, és 150 származékok az 56 benzimidazolhoz képest meglehetősen gyenge gátló hatást mutattak. Ez egyrészről azzal magyarázható, hogy az újonnan előállított vegyületek nem rendelkeznek H-kötés donor tulajdonságokkal, így nem tudnak kedvező kölcsönhatást kialakítani az enzim His377 főláncbeli karbonil oxigénjével. Ugyanez elmondható azonban az 55 benztiazolról is, ez utóbbi ennek ellenére mikromólos gátlószer. Ez alapján arra következtethetünk, hogy a nitrogénatomok helyzete az imidazol gyűrűben meghatározó jelentőségű, és a **145**, **146**, **149** és **150** vegyületek esetében nem teszi lehetővé az erős kötődés létrejöttéhez szükséges kedvező kölcsönhatások kialakítását az enzim aktív centrumával. A kondenzált heterociklus hattagú (hetero)aromás részének azol egységre történő cseréje némileg tovább rontja az inhibíciót (vö. **145** és **146**  $\leftrightarrow$  **149** és **150**).<sup>108</sup>

A benzokondenzált **152**, **157a** és **158** heterociklusos glükóz származékok nem gátolták az RMGP*b*-t 625 μM koncentrációban. Némileg meglepő, hogy bár a **158** származék hidrogénkötés donor tulajdonságú aglikonnal rendelkezik, az inhibíció mégis elmaradt.<sup>108</sup>

A **61** *N*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinekkel ellentétben a vizsgált *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek (**162a-d**, **164a-d**, **166**, **169a-f**, 19. táblázat) nem gátolták a nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz *b*-t.<sup>116</sup>

HOOOH HOOOH C- vagy <i>N</i> -glükopiranozil pirimidin			<b>19. táblá</b> pirimidin	zat: <i>C</i> - és ek RMGP	N-(β-D-Glü b-gátló hatá	kopiranozil)- sa (K <sub>i</sub> , [μM])	)
	Het		R	K <sub>i</sub>		Het <sup>a</sup>	Ki
	R L .0	a	Н	$6.1^{60}$ 12.4 <sup>61</sup>	162a-d		
61	2 N _ NH	b	Me	6.660	104a-d 166	N <sup>™</sup> →R	n. g. <sup><i>b</i></sup>
	~ ¥ 0	g	CF <sub>3</sub>	$17.0^{61}$	169a-f	~ IN	
		h	C≡CH	$4.7^{62}$	10/4 1		

<sup>*a*</sup>a megfelelő szerkezeti képleteket ld. a 3.2.5. fejezetben; <sup>*b*</sup>n. g. – nem gátol 625  $\mu$ M-ban.

## 5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk Kofler típusú fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt. Az optikai forgatóképesség értékeket szobahőmérsékleten Perkin-Elmer 241 vagy Jasco P-2000 polariméterrel állapítottuk meg. Az NMR méréseket Bruker DRX 360 (1H: 360 MHz; 13C: 90 MHz) vagy Bruker DRX 400 (<sup>1</sup>H: 400 MHz; <sup>13</sup>C: 100 MHz) vagy Bruker Avance II 500 (1H: 500 MHz; 13C: 125 MHz) készülékeken végeztük. A kémiai eltolódások (δ [ppm]) értékeit Me<sub>4</sub>Si-ra (<sup>1</sup>H NMR mérések), ill. a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva adtuk meg (<sup>1</sup>H NMR mérések D<sub>2</sub>O-ban; <sup>13</sup>C NMR). Az ESI-MS méréseket Bruker MicroTOF-Q type Qq-TOF MS vagy Thermo Accela LTQ XL vagy Bruker maXis II UHR ESI-TOF MS készülékekkel végeztük. Az elemanalíziseket Elementar Vario MicroCube (CHNS - szén, hidrogén, nitrogen, kén) műszeren végeztük. A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alurolle Kieselgel 60  $F_{254}$  (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat UV-fény ( $\lambda = 254$  nm) segítségével, hevítéssel, vagy kénsavas előhívó [EtOH (95 ml), ccH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml) ánizsaldehid (1 mL)] alkalmazásával tettük láthatóvá. A brómtartalmú vegyületek detektálásakor a kromatogamokat fluoreszcein etanolos oldatával, majd hidrogén-peroxid jégecetes oldatával permeteztük le és óvatosan melegítettük. Az oszlopkromatográfiás elválasztások során Kieselgel 60 (Merck, szemcseméret: 0.063-0.200 mm) típusú szilikagél állófázist alkalmaztunk. A szerves oldatokat magnézium-szulfáton szárítottuk, majd csökkentett nyomáson 40-60 °C-os vízfürdőn pároltuk be. A felhasznált vegyszerek at. vagy alt. minőségűek voltak, az oldószereket szokásos eljárásokkal tisztítottuk.

A kiindulási anyagokat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő:

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianid (**132**)<sup>103</sup> *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-hangyasav (**135**)<sup>107</sup> 2,3,4,6-Tera-*O*-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-cianid (**183**)<sup>106</sup> 2,3,4-Tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-xilopiranozil-cianid (**184**)<sup>136</sup> 2,3,4-Tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-arabinopiranozil-cianid (**185**)<sup>137</sup> 3,4,6-Tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-D-*lyxo*-hex-1-enopiranozil-cianid (**186**)<sup>133</sup>

A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glükopiranózt (**127**) kereskedelmi forgalomból szereztük be (Carbosynth).

Az NMR adatok könnyebb követhetősége és összehasonlítása érdekében a vegyületek elnevezéseker a C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -Dglükopiranozil)formamidinből (**131**) levezethető neveket használtuk. A szénhidrátkémiai nomenklatúra alapján a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil- $\beta$ -Dglicero-D-gulo-heptonimidamid használata lenne a szabályos.
#### 5.1. Per-O-benzilezett szénhidrát prekurzorok szintézise C-glikozilheterociklusok előállításához

#### 1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glükopiranóz<sup>139, 140</sup> (128α,β)

5 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-D-glükopiranózt (127, 9.25 mmol) 15 OBn BnO<sup>-</sup> -0 ml vízmentes piridinben oldunk, majd jeges hűtés mellett BnO BnÒ °OAc hozzáadunk 1.3 ml Ac<sub>2</sub>O-et (13.87 mmol; 1.5 ekv.). Az elegyet állandó kevertetés mellett szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:4). A teljes átalakulás után (2 nap) a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, majd kloroformmal (3  $\times$  25 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 10%-os sósavoldattal (5  $\times$  20 ml), telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal (2  $\times$  20 ml), majd sós vízzel (20 ml) rázzuk. A szerves fázist ezután MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kvantitatív hozammal nyert színtelen szirup további tisztítás nélkül vihető reakcióba.  $R_f = 0.36$  (EtOAc-hexán = 1:4); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.35-7.12 (aromás), 6.36 (d, J = 3.5 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5.61 (d, J= 8.1 Hz,  $\beta$ -H-1), 4.97-4.46 (Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.97-3.55 (vázprotonok), 2.12 (s,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 2.03 (s,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 169.5 ( $\alpha$ -C=O), 169.3 ( $\beta$ -C=O), 138.7, 138.5, 138.2, 138.1 (2), 138.0, 137.9, 137.7, 128.6-127.7 (aromás), 94.1, 84.9, 81.1, 77.3, 75.6 ( $\beta$ -C-1 –  $\beta$ -C-5), 90.1, 81.8, 79.0, 77.0, 72.9 ( $\alpha$ -C-1 –  $\alpha$ -C-5), 68.2 (2) ( $\beta$ -C-6,  $\alpha$ -C-6), 75.8, 75.1 (2), 73.6 ( $4 \times \beta$ -PhCH<sub>2</sub>), 75.8, 75.4, 73.6, 73.3 ( $4 \times \alpha$ -PhCH<sub>2</sub>), 21.2 ( $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 21.1 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub>).

#### 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-D-glükopiranozil-cianid (129α,β)

BnO OBn módszer: 1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-А 5 g glükopiranózt (**128α**,**β**, 8.58 mmol) 15 ml vízmentes ้CN acetonitrilben oldunk, majd TMSCN-t (2.7 ml, 21.45 mmol, 2.5 ekv.) és BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-ot (53 µl, 0.43 mmol, 0.05 ekv.) adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ~15 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott szirupot EtOAc-ban oldjuk (50 ml), telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal (2 × 20 ml), majd sós vízzel (20 ml) rázzuk. A szerves MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, fázist ezután majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 1:7). Kitermelés: 3.82 g (81 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.33$  (EtOAc-hexán = 1:5); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.35-7.12 (aromás), 4.96-4.42 (Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.61 (d, J = 6.2 Hz,  $\alpha$ -H-1), 4.03 (d, J = 10.0 Hz,  $\beta$ -H-1), 3.89 (pt, J = 9.3, 9.2 Hz,  $\alpha$ -H-3), 3.82 (ddd, J =9.4, 3.1, 2.3 Hz α-H-5), 3.78-3.63 (α,β-H-2, α,β-H-4, α,β-H-6a, α,β-H-6b), 3.58  $(pt, J = 9.3, 8.8 \text{ Hz}, \beta \text{-H}\text{-}3), 3.40 \text{ (ddd}, J = 9.5, 3.5, 2.3 \text{ Hz}, \beta \text{-H}\text{-}5).$ <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.3, 138.1, 138.0, 137.8, 137.7, 137.6, 137.3, 136.9, 128.8-127.8 (aromás), 116.9 (β-CN), 115.5 (α-CN), 85.6, 83.2, 80.0, 79.7, 77.2, 77.0, 76.4, 76.2, 67.6, 67.0 ( $\alpha$ , $\beta$ -C-1 –  $\alpha$ , $\beta$ -C-5), 68.3, 67.9 ( $\alpha$ , $\beta$ -C-6), 76.0, 75.9 (2), 75.3 (2), 74.0, 73.7, 73.6 ( $8 \times PhCH_2$ ).

A kapott szirupból a 2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil-cianid **(129β)** etanollal (~6 ml EtOH/1 g szirup) kikristályosítható. Kitermelés: 1.75 g (37 %). Op: 85-87 °C ÒBn  $(\text{Irod.}^{100} \text{ op: } 76-78 \text{ °C}); \ [\alpha]_{\text{D}} = +27 \text{ (c } 1.0, \text{ CHCl}_3) \text{ (Irod. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3) \text{ (loc. } [\alpha]_{\text{D}} = +29 \text{ (c } 1.0, \text{ cHCl}_3$ CHCl<sub>3</sub>)<sup>100</sup>; +16.7 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)<sup>101</sup>; +25 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>)<sup>141</sup>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.33-7.12 (20H, m, aromás), 4.93, 4.84 (2 × 1H, 2d, J = 10.2 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.87, 4.84 (2 × 1H, 2d, J = 10.5 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.79, 4.54 (2 × 1H, 2d, J =10.7 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.60, 4.53 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.06 (1H, d, J =9.9 Hz, H-1), 3.77 (1H, pt, J = 9.9, 9.2 Hz, H-2), 3.73-3.68 (2H, m, H-6a, H-6b), 3.65 (1H, pt, J = 9.9, 9.2 Hz, H-4), 3.59 (1H, pt, J = 9.2, 9.2 Hz, H-3) 3.42 (1H, ddd, J = 9.9, 4.6, 2.6 Hz, H-5); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 138.1, 137.8, 137.7, 136.9, 128.6-127.8 (aromás), 116.9 (CN), 85.6, 80.0, 79.8, 77.0,  $67.6 (C-1 - C-5), 75.9 (2), 75.3, 73.7 (4 \times PhCH_2), 68.3 (C-6); Elemanalízis:$ C35H35NO5 (549.66); Számolt: C, 76.48; H, 6.42; N, 2.55; Talált: C, 76.67; H, 6.46: N. 2.49.

B módszer: 50 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-D-glükopiranóz (127, 92.48 mmol) vízmentes piridines oldatához (150 ml) 13.1 ml ecetsavanhidridet (138.71 mmol; 1.5 ekv.) adunk 0 <sup>o</sup>C-on. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:4). A kiindulási anyag teljes átalakulása után (2 nap) a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, majd kloroformmal (3 × 250 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 10%-os sósavoldattal (5  $\times$  200 ml), telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal (2  $\times$ 200 ml), majd sós vízzel (200 ml) rázzuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a kapott szirupról  $2 \times 10$  ml toluolt párolunk le a piridin nyomok eltávolítása végett. A maradékot ezután 150 ml vízmentes acetonitrilben oldjuk és TMSCN-t (28.9 ml, 0.23 mol, 2.5 ekv.), valamint BF3·Et2O-ot (571 µl, 4.62 mmol, 0.05 ekv.) adunk hozzá. A 128a,β acetát teljes átalakulása után (~15 perc, EtOAc-hexán = 1:5) a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot EtOAc-ban oldjuk (500 ml), majd ezt telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal  $(2 \times 200 \text{ ml})$  és sós vízzel (200 ml) mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban lepároljuk. A kapott szirupból a 1298 cianidot etanollal kikristályosítjuk (~300 ml). Kitermelés: 18.73 g (37 %, 2 lépésre).

#### Metil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)formimidát (130) (metil 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-D-glicero-D-gulo-heptonimidát)

<sup>OBn</sup><sub>BnO</sub><sub>OMe</sub> 3 g 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil-cianid (**129**β, 5.46 mmol) vízmentes metanolos (15 ml) és kloroformos (5 ml) 3 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil-cianid (129β,

oldatához nátrium-metanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatát (2.7 ml, 2.73 mmol, 0.5 ekv.) adjuk szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:5). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (1 nap) az elegyet kationcserélő gyantával (Amberlyst 15, H<sup>+</sup> forma) semlegesítjük. Ezután a gyantát kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A kapott szirupot hexánnal eldörzsöljük, a kivált anyagot szűrjük. Kitermelés: 2.89 g (91 %), fehér szilárd anyag.  $R_f = 0.40$  (EtOAchexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +12$  (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.72 (1H, széles s, NH), 7.34-7.15 (20H, m, aromás), 4.90, 4.84 (2 × 1H, 2d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.81, 4.56 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.68, 4.54 (2 × 1H, 2d, J = 10.6 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.59, 4.54 (2 × 1H, 2d, J = 12.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.78 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1), 3.78 (3H, s, O*CH*<sub>3</sub>), 3.72-3.68 (3H, m, H-3, H-6a, H-6b), 3.64 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-4), 3.53-3.49 (2H, m, H-2, H-5); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170.7 (C=N), 138.5, 138.1, 138.0, 137.8, 128.5-127.7 (aromás), 86.3, 81.7, 78.9, 77.7, 77.5 (C-1 – C-5), 75.7, 75.1(2), 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 68.8 (C-6), 53.3 (O*C*H<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 582.3, talált: 582.6.

# *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)formamidin hidroklorid (131) (2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-D-*glicero*-D-*gulo*-heptonimidamid hidroklorid)

A módszer: 1 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil-cianidot (129β, 1.82 mmol) vízmentes metanolban (5 ml) és kloroformban (1.5 ml) oldunk, majd nátrium-metanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatát (2.7 ml, 2.73 mmol, 1.5 ekv.) adjuk az elegyhez szobahőmérsékleten. А reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:5). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (1 nap) 0.24 g ammónium-kloridot (4.55 mmol, 2.5 ekv.) adunk a reakcióelegyhez és tovább kevertetjük szobahőmérsékleten. A formimidát köztitermék (130) teljes konverzióját követően ( $R_f = 0.40$ , eluens: EtOAc-hexán = 1:1) az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot EtOAc-ban oldjuk (20 ml) és vízzel ( $2 \times 10$  ml) mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>on szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott szirupot éterrel eldörzsölve 1.00 g (91 %) fehér szilárd anyagot kapunk. Op: 110-112 °C;  $[\alpha]_D = +35$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.84 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.52 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.35-7.14 (20H, m, aromás), 4.89, 4.84 ( $2 \times 1$ H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.86, 4.54 (2 × 1H, 2d, J = 10.5 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.78, 4.54 (2 × 1H, 2d, J = 11.0 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.52, 4.44 (2 × 1H, 2d, J = 11.8 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.27 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1), 3.76 (1H, pt, J = 8.6, 8.6 Hz, H-3), 3.72 (1H, dd, J = 11.7, 3.1 Hz, H-6a), 3.66-3.56 (3H, m, H-4, H-5, H-6b), 3.47 (1H, pt, J = 9.4, 8.6 Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 167.9 (C=N), 137.8, 137.6, 137.3, 136.3, 128.8-127.6 (aromás), 86.0, 79.4, 78.4, 77.1, 73.3 (C-1-C-5), 75.5 (2), 75.0, 73.6 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 68.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 567.29, talált: 567.75. Elemanalízis: C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (603.15); Számolt: C, 69.70; H, 6.52; N, 4.64; Talált: C, 69.00; H, 6.68; N, 4.60.

**B módszer:** 3 g 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-D-glükopiranozil-cianid (**129α,β**, 5.46 mmol) vízmentes metanolos (15 ml) és kloroformos (5 ml) oldatához nátriummetanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatát (4.1 ml, 4.09 mmol, 0.75 ekv.) adjuk szobahőmérsékleten és egy napig kevertetjük. Ezután 0.36 g ammóniumkloridot (6.82 mmol, 1.25 ekv.) adunk a reakcióelegyhez és tovább kevertetjük. A formimidát köztitermék (**130**) teljes konverzióját követően (1 nap,  $R_f = 0.40$ , eluens: EtOAc-hexán = 1:1) az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot EtOAc-ban oldjuk (60 ml) és vízzel (2 × 20 ml) mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>- on szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott szirupot éterrel eldörzsöljük, a kivált anyagot szűrjük, a szüredéket alaposan mossuk éterrel, majd éter-hexán 1:1 arányú elegyével. Kitermelés: 1.35 g (41 %, 2 lépésre).

C módszer: 50 g 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-D-glükopiranózt (127, 92.48 mmol) 129α,β cianiddá alakítunk a korábban leírt eljárás szerint. Az így kapott nyersterméket 250 ml vízmentes metanolban és 75 ml vízmentes kloroformban oldjuk, majd nátrium-metanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatával (69.4 ml, 69.36 mmol, 0.75 ekv.) egy napig kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután 5.74 g ammónium-kloridot (115.60 mmol, 1.25 ekv.) adunk a reakcióelegyhez és további egy napot kevertetjük. A **131**-es amidint a **B** módszerben leírtak alapján izoláljuk. Kitermelés: 20.15 g (40 %, 3 lépésre).

#### 5.2. 4(5)-Aril-2-(β-D-glükopiranozil)imidazolok előállítása

#### 5.2.1. Általános eljárások 4(5)-aril-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-Dglükopiranozil)-imidazolok (133) szintézisére

### 5.2.1.1. Metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)formimidátból (130)

A metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidátot (**130**, 200 mg, 0.34 mmol) és a megfelelő 2-amino-1-ariletanon hidroklorid vagy hidrobromid sóját\* (0.69 mmol, 2 ekv.) 5 ml vízmentes piridinben kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (aceton-hexán = 1:2). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (2 nap) a reakcióelegyet EtOAc-tal hígítjuk (20 ml) és vízzel mossuk (3 × 10 ml). A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

\*A 2-amino-1-ariletanonokat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.41, 142

## 5.2.1.2. *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridból (131)

A *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (**131**, 200 mg, 0.33 mmol) 92 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal (0.66 mmol, 2 ekv.) 15 percig kevertetjük THF-H<sub>2</sub>O 4:1 arányú elegyében (10 ml) szobahőmérsékleten. Ezután 2-bróm-1-ariletanont (0.33 mmol, 1 ekv.) adunk az elegyhez és tovább kevertetjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:1). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (2 nap) a reakcióelegyet EtOAc-tal hígítjuk (20 ml) és vízzel mossuk (2 × 10 ml). A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### 5.2.2. Általános eljárások benzilcsoportok eltávolítására

#### 5.2.2.1. Katalitikus hidrogénezéssel savas körülmények között

A katalizátort (Pd/C vagy Pd(OH)<sub>2</sub>/C) EtOAc-EtOH 1:3 arányú elegyében szuszpendáljuk (4 ml/100 mg kiindulási anyag) és argon gázt buborékoltatunk át rajta. Ezután hidrogéngázzal háromszor telítjük a szuszpenziót, majd hozzáadjuk a per-O-benzilezett C-(β-D-glükopiranozil)heterociklus EtOAc-os oldatát (1 ml/100 mg kiindulási anyag) egy csepp tömény sósav kíséretében. A reakcióelegyet éjszakán  $H_2$ atmoszféra egy át alatt kevertetjük szobahőmérsékleten, ezután szilárd NaHCO3-tal semlegesítjük. A katalizátort és a szervetlen sókat celitágyon kiszűrjük és alaposan megmossuk metanollal. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### 5.2.2.1. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/EtSH alkalmazásával

A per-*O*-benzilezett ( $\beta$ -D-glükopiranozil)heterociklust vízmentes diklórmetánban oldjuk (5 ml/100 mg kiindulási anyag), majd EtSH-t (40 ekv.) és BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-ot (20 ekv.) adunk az elegyhez szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:1, CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (3 nap) a reakcióelegyet EtOAc-tal hígítjuk (10 ml/100 mg kiindulási anyag) és vízzel extraháljuk (3 × 3 ml). Az egyesített *vizes fázist (!)* vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 19:1  $\rightarrow$  9:1 gradiens).

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-4(5)-fenilimidazol (133a)



A módszer: Imidátból (130, 200 mg, 0.34 mmol) és 2amino-1-feniletanon hidrokloridból (118 mg, 0.69 mmol) az 5.2.1.1. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán =

1:3) halványbarna szirup. Kitermelés: 76 mg (33 %).  $R_f = 0.47$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +6$  (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10.19 (1H, széles s, NH), 7.64-7.01 (26H, m, aromás, H-5), 4.97, 4.86 (2 × 1H, 2d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.85, 4.50 (2 × 1H, 2d, J = 10.9 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.66 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 4.50, 4.29 (2 × 1H, 2d, J = 10.5 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.47, 4.41 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.88 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-2'), 3.80 (1H, pt, J = 9.2, 9.1 Hz, H-3'), 3.70 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-4'), 3.69 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz, H-6'a), 3.64 (1H, dd, J = 10.4, 4.4 Hz, H-6'b), 3.57 (1H, ddd, J = 9.3, 4.4, 2.2 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 145.4, 141.4 (C-2, C-4), 138.7, 138.1, 137.9, 137.6, 135.7, 128.7-125.0 (aromás), 114.4 (C-5), 86.5, 81.7, 78.9, 77.8, 75.4 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.9, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 667.3, talált 667.4.

**B módszer:** Amidinből (**131**, 200 mg, 0.33 mmol) és 2-bróm-1-feniletanonból (66 mg, 0.33 mmol) az **5.2.1.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával

tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) a **133a**-t *a második frakcióban* izoláltuk. Kitermelés: 159 mg (72 %), színtelen szirup.



#### **2-(2',3',4',6'-Tetra-***O***-benzil-β-D-glükopiranozil)-4**fenil-1-(2-fenil-2-oxoetil)imidazol (134a) *Az első frakcióban* a 134a-t izoláltuk. Kitermelés: 19 mg (7 %), színtelen szirup. $R_f = 0.55$ (EtOAc-hexán = 2:3); $[\alpha]_D =$ -2 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

7.89, 7.82 (2 × 2H, 2d, J = 7.3 Hz mindkettőben, aromás), 7.57 (1H, t, J = 7.4 Hz, aromás), 7.39-7.11 (26H, m, aromás, H-5), 5.60, 5.44 (2 × 1H, 2d, J = 18.1 Hz, COCH<sub>2</sub>), 4.96, 4.84 (2 × 1H, 2d, J = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81, 4.48 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.71, 4.62 (2 × 1H, 2d, J = 10.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 4.37, 4.32 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.98 (1H, pt, J = 9.8, 9.0 Hz, H-2'), 3.77 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 Hz, H-3'), 3.64 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-4'), 3.63 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz, H-6'a), 3.58 (1H, dd, J = 10.4, 4.2 Hz, H-6'b), 3.52 (1H, ddd, J = 9.4, 4.2, 2.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 192.3 (C=O), 144.5, 140.7 (C-2, C-4), 138.7, 138.3, 138.1 (2), 134.5, 134.3, 134.2-125.1 (aromás), 118.4 (C-5), 86.8, 80.7, 79.1, 77.7, 75.6 (C-1' – C-5'), 75.9, 75.2, 74.9, 73.4 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'), 52.3(CH<sub>2</sub>CO). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>51</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 785.4, talált 785.5.

### **2-(2',3',4',6'-Tetra-***O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4(5)-(1-naftil)imidazol (133b)



Amidinből (**131**, 200 mg, 0.33 mmol) és 2-bróm-1-( $\alpha$ naftil)etanonból (83 mg, 0.33 mmol) az **5.2.1.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) sárga szirup. Kitermelés: 107 mg

(45 %).  $R_f = 0.63$  (EtOAc-hexán = 3:2);  $[\alpha]_D = -52$  (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.25-6.96 (28H, m, aromás, H-5), 4.92, 4.81 (2 x 1H, 2d, J = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72, 4.37 (2 x 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.66 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.54, 4.29 (2 x 1H, 2d, J = 10.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.26, 4.21 (2 x 1H, 2d, J = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.04 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-2'), 3.81 (1H, pt, J = 9.3, 9.3 Hz, H-3'), 3.63 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-4'), 3.46-3.36 (3H, m, H-5', H-6'a, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 145.2, 139.7 (C-2, C-4), 138.6, 138.2, 138.0, 137.4, 133.8, 131.3, 128.3-127.5 (aromás), 116.1 (C-5), 86.5, 82.2, 78.8, 77.9, 75.5 (C-1' – C-5'), 75.1, 75.0, 74.8, 73.1 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 68.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C47H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 717.3, talált 717.7.

### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-4(5)-(2-naftil)imidazol (133c)



A módszer: Imidátból (130, 200 mg g, 0.34 mmol) és 2-amino-1-(2-naftil)etanon hidrobromidból (183 mg, 0.69 mmol) az 5.2.1.1. általános eljárás szerint.

Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:3) halványbarna szirup. Kitermelés: 116 mg (47 %).  $R_f = 0.46$  (EtOAc-hexán = 1:1),  $[\alpha]_D = +23$  (c

0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10.43 (1H, széles s, NH), 8.21 (1H, s, aromás), 7.78-7.02 (27H, m, aromás, H-5), 4.99, 4.87 (2 × 1H, 2d, J = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.86, 4.54 (2 × 1H, 2d, J = 10.9 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.60 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1'), 4.52, 4.30 (2 × 1H, 2d, J = 10.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.46, 4.40 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.91 (1H, pt, J = 9.4, 9.1 Hz, H-2'), 3.83 (1H, pt, J = 9.1, 9.0 Hz, H-3'), 3.71 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-4'), 3.70 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz, H-6'a), 3.68 (1H, dd, J = 10.4, 4.4 Hz, H-6'b), 3.61 (1H, ddd, J = 9.4, 4.4, 2.2 Hz, H-5'). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 145.4, 141.5 (C-2, C-4), 138.7, 138.1, 137.9, 137.6, 133.9, 132.7, 131.9, 128.6-127.7, 126.1, 125.3, 124.1, 123.2 (aromás), 112.7 (C-5), 86.6, 81.6, 79.1, 77.9, 75.4 (C-1' – C-5'), 75.8, 75.2, 75.0, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 717.3, talált 717.4.

**B módszer:** Amidinből (**131**, 200 mg, 0.33 mmol) és 2-bróm-1-(naft-2il)etanonból (83 mg, 0.33 mmol) az **5.2.1.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) a **133c**-t *a második frakcióban* izoláltuk. Kitermelés: 164 mg (69 %), fehér kristályos anyag (EtOHból). Op: 150-151 °C.



#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-(2-naftil)-1-(2-(2-naftil)-2-oxoetil)imidazol (134c)

*Az első frakcióban* a **134c**-t izoláltuk. Kitermelés: 23 mg (8 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.49$  (EtOAc-hexán = 2:3);  $[\alpha]_D = +7$  (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm): 8.47 (1H, s, aromás), 8.36 (1H, s, aromás), 7.99-7.10 (33H, m, aromás, H-5), 5.75, 5.62 (2 × 1H, 2d, J = 17.8 Hz, COCH<sub>2</sub>), 4.98, 4.86 (2 × 1H, 2d, J = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.79, 4.47 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72, 4.66 (2 × 1H, 2d, J = 10.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.67 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 4.33, 4.29 (2 × 1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.03 (1H, pt, J = 9.8, 9.1 Hz, H-2'), 3.80 (1H, pt, J = 9.1, 9.0 Hz, H-3'), 3.66 (1H, pt, J = 9.5, 9.0 Hz, H-4'), 3.64 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz, H-6'a), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz, H-6'b), 3.55 (1H, ddd, J = 9.5, 4.3, 2.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 192.3 (C=O), 144.7, 140.8 (C-2, C-4), 138.7, 138.2, 138.1, 138.0, 136.1, 134.0, 132.7, 132.6, 131.9, 131.7, 130.1-123.2 (aromás), 118.9 (C-5), 86.8, 80.7, 79.2, 77.8, 75.8 (C-1' – C-5'), 75.9, 75.2, 75.0, 73.4 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'), 52.5 (CH<sub>2</sub>CO). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>59</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 885.4, talált 885.6.

### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4(5)-(4-nitrofenil)imidazol (133d)

Amidinből (**131**, 200 mg, 0.33 mmol) és 2-bróm-1-(4-nitrofenil)etanonból (81 mg, 0.33 mmol) az **5.2.1.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) sárga szirup. Kitermelés: 85 mg (36 %).  $R_f = 0.42$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +34$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10.41 (1H, széles s, NH), 8.14, 7.79 (2 × 2H, d, J = 8.7 Hz mindkettőben, aromás), 7.35-6.98 (21H, m, aromás,

H-5), 4.97, 4.89 ( $2 \times 1$ H, 2d, J = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.87, 4.56 ( $2 \times 1$ H, 2d, J = 10.9Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.58 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 4.53, 4.32 (2 × 1H, 2d, J = 10.5 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.45, 4.41 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, Ph $CH_2$ ), 3.89 (1H, pt, J = 9.3, 9.0Hz, H-2'), 3.81 (1H, pt, J = 9.0, 8.9 Hz, H-3'), 3.71 (1H, pt, J = 9.3, 8.9 Hz, H-4')3.69-3.63 (3H, m, H-5', H-6'a, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.2 (2), 140.9 (PhC<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>, C-2, C-4), 139.3 138.5, 138.0, 137.8, 137.4, 128.6-124.2 (aromás), 114.8 (C-5), 86.5, 81.4, 79.0, 77.8, 75.1 (C-1' - C-5'), 75.8, 75.2, 75.0, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 712.3, talált 712.3.

#### 4(5)-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)imidazol (44a)

133a-ból (240 g, 0.36 mmol) az 5.2.2.1. általános eljárás  $\gg$  szerint (katalizátor: 120 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl3-MeOH

= 7:3) színtelen szirup. Kitermelés: 98 mg (89 %). A  $^{1}$ H- és  $^{13}$ C-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.<sup>42</sup>

#### 2-(B-D-Glükopiranozil)-4(5)-(1-naftil)imidazol (44b)



133b-ből (440 mg, 0.61 mmol) az 5.2.2.2. általános szerint. Oszlopkromatográfiával eljárás tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 130 mg (59 %). R<sub>f</sub> = 0.47 ( $\dot{CHCl}_3$ -MeOH = 4:1);  $[\alpha]_D = -11$  (c 0.19, MeOH).

<sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.89-7.45 (7H, m, aromás), 7.28 (1H, s, H-5), 4.48 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 3.91 (1H, dd, J = 12.2, 1.9 Hz, H-6'a), 3.76 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz, H-6'a) 3.74, 3.57 (2 × 1H, 2 pt, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.55-3.50 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 147.6, 136.8 (C-2, C-4), 135.3, 132.7, 131.3, 129.4, 129.2, 128.0, 127.3, 126.9, 126.6, 126.3 (aromás), 120.7 (C-5), 82.0, 79.3, 76.8, 74.6, 71.2 (C-1' – C-5'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 357.1445, talált 357.1446; C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>10</sub><sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup> 735.2637, talált 735.2641.

#### 2-(B-D-Glükopiranozil)-4(5)-(2-naftil)imidazol (44c)



133c-ből (390 mg, 0.54 mmol) az 5.2.2.2. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 160 mg (82 %). A <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.<sup>42</sup>

#### 2-(B-D-Glükopiranozil)-4(5)-(4-nitrofenil)imidazol (44d)

133d-ből (200 mg, 0.28 mmol) az 5.2.2.2. általános 02 eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva sárga szirup. Kitermelés: 45 mg (45 %).  $R_f = 0.50$  (CHCl<sub>3</sub>-

MeOH = 7:3);  $[\alpha]_D = +10$  (c 0.50, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.22 (2H, d, J = 8.9 Hz, aromás), 7.94 (2H, d, J = 8.9 Hz, aromás), 7.67 (1H, s, H- 5), 4.39 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, J = 12.0, 1.6 Hz, H-6'a), 3.74 (1H, dd, J = 12.0, 5.0 Hz, H-6'b), 3.66 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.55-3.46 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>**C** NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 149.4 (PhC<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>), 147.5, 141.5 (C-2, C-4), 126.1, 125.1 (aromás), 118.5 (C-5), 82.2, 79.3, 76.9, 74.6, 71.3 (C-1' – C-5'), 62.8 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 352.1, talált 352.3.

#### 4(5)-(4-Aminofenil)-2-(β-D-glükopiranozil)imidazol (44e)

133d-ből (300 mg, 0.42 mmol) az 5.2.2.1. általános NH₂ eljárás szerint (katalizátor: HO OH HN 75 mg 20%-os  $Pd(OH)_2/C).$ Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) halványbarna szirup. Kitermelés: 89 mg (66 %). R<sub>f</sub> = 0.37 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:1);  $[\alpha]_D = +2$  (c 0.30, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz, aromás), 7.31 (1H, s, H-5), 6.89 (2H, d, J = 8.2 Hz, aromás), 4.52 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.95 (1H, dd, J = 12.5, 1.8 Hz, H-6'a), 3.83 (1H, dd, J = 12.5, 4.2 Hz, H-6'b), 3.75 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4') 3.70-3.60 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 145.9 (PhC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>), 144.9, 137.5 (C-2, C-4), 126.2 (2), 122.4, 116.7 (2) (aromás), 115.3 (C-5), 80.0, 77.1, 74.7, 72.8, 69.5 (C-1' – C-5'), 60.9 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 322.1, talált 322.3.

#### 5.3. 2-Aril-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazolok és 2-fenil-4-(β-Dglükopiranozil)tiazol szintézise

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-diazometil-keton (137) (4,5,6,8-Tetra-*O*-benzoil-3,7-*anhidro*-l-dezoxi-l-diazo-D-*glicero*-D-*gulo*-2-oktulóz)

 $B_{\text{BZO}} \xrightarrow{\text{OBz}}_{\text{OBz}} \xrightarrow{\text{OBz}}_{\text{CHN}_2} \begin{pmatrix} 2 & g & C-(2,3,4,6-\text{Tetra-}O-\text{benzoil-}\beta-\text{D-glükopiranozil}) \\ \text{hangyasavat (135, 3.02 mmol) 20 ml vízmentes THF-ben oldunk. Az elegyet -20 °C-ra hűtjük, majd 4-metilmorfolint}$ 

(353 μl, 3.02 mmol) és metil-klórformiátot (247 μl, 3.02 mmol) adunk hozzá. 15 perc kevertetés után kiszűrjük a keletkezett *N*-metilmorfolin hidrokloridot és 20 ml hideg vízmentes THF-fel mossuk. A szűrletet ismét lehűtjük -20 °C-ra és frissen előállított diazometán dietil-éteres oldatát (825 mg *N*-nitrozo-*N*-metilkarbamidból (8.00 mmol, 2.5 ekv.) fejlesztve irodalmi módszer szerint<sup>143</sup>) csepegtetjük hozzá. 30 perc múlva hagyjuk a reakcióelegyet 0 °C-ra melegedni, majd további 3 órán át kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a kapott szirupot 50 ml kloroformban oldjuk és vízzel (3 × 10 ml) mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot éter-hexán 1:1 arányú elegyéből (30 ml) kristályosítjuk. Kitermelés: 1.71 g (87 %), halványsárga kristályos anyag. Op: 93-95 °C; R<sub>f</sub> = 0.43 (EtOAchexán = 1:2); [α]<sub>D</sub> = +2 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.08-7.26 (20H, m, aromás), 5.93 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.4 Hz, H-3), 5.81 (1H, s, *CH*N<sub>2</sub>), 5.70 (1H, pt, J = 9.9, 9.7 Hz, H-4), 5.64 (1H, pt, J = 9.7, 9.4 Hz, H-2), 4.71 (1H, dd, J = 12.4, 2.7 Hz, H-6a), 4.50 (1H, dd, J = 12.4, 5.1 Hz, H-6b), 4.26 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1), 4.17 (1H, ddd, J = 9.9, 5.1, 2.7 Hz, H-5); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 189.0 (C=O), 181.6 (*C*HN<sub>2</sub>), 166.3, 165.8, 165.4, 165.3 (C=O), 133.7-128.4 (aromás), 80.0, 76.4, 73.8, 70.1, 69.2 (C-1 – C-5), 62.8 (C-6). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 671.1636, talált 671.1637.

### (2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-brómmetil-keton (138) (4,5,6,8-Tetra-*O*-benzoil-3,7-*anhidro*-l-dezoxi-l-bróm-D-*glicero*-D-*gulo*-2-oktulóz)

А módszer: 5 g C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- $\beta$ -D-BZO  $\beta$  Br glükopiranozil)-hangyasavat (135, 8.00 mmol) 50 ml vízmentes THF-ben oldunk. Az elegyet -20 °C-ra hűtjük, majd 4-metilmorfolint (882 µl, 8.00 mmol) és metil-klórformiátot (618 µl, 8.00 mmol) adunk hozzá. 15 perc kevertetés után kiszűrjük a keletkezett Nmetilmorfolin hidrokloridot és 50 ml hideg vízmentes THF-fel mossuk. A szűrletet ismét lehűtjük -20 °C-ra és frissen előállított diazometán dietil-éteres oldatát (2.06 g (20.01 mmol, 2.5 ekv.) N-nitrozo-N-metil-karbamidból fejlesztve irodalmi módszer szerint<sup>143</sup>) csepegtetjük hozzá. 30 perc múlva hagyjuk a reakcióelegyet 0 °C-ra melegedni, majd további 3 órán át kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Ezután 3.6 ml 48%-os hidrogén-bromidot (32.02 mmol, 4 ekv.) csepegtetünk az elegyhez és engedjük szobahőmérsékletre melegedni. A reakció előrehaladását VRK-val követjük (EtOAc-hexán = 1:2). A diazometil-keton (137) teljes átalakulása után (6 óra) a reakcióelegyet 50 ml etil-acetáttal hígítjuk és telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal semleges pH-ra állítjuk. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist sós vízzel (2 x 30 ml) mossuk, majd MgSO<sub>4</sub>on szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot EtOH-hexán 1:10 arányú elegyéből kristályosítjuk (33 ml). Kitermelés: 4.95 g (88 %, 2 lépésre), fehér kristályos anyag. Op: 143-145 °C;  $R_f = 0.34$  (EtOAc-hexán = 1:2);  $[\alpha]_D = +48$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.07-7.25 (20H, m, aromás), pt, J = 9.8, 9.6 Hz, H-2), 4.71 (1H, dd, J = 12.4, 2.8 Hz, H-6a), 4.51 (1H, dd, J = 12.4, 5.3 Hz, H-6b), 4.48 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1), 4.30 (2 × 1H, 2d, J = 13.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.22 (1H, ddd, J = 10.0, 5.3, 2.8 Hz, H-5); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 196.0 (C=O), 166.2, 165.8, 165.4, 165.3 (C=O), 133.8-128.5 (aromás), 80.3, 76.9, 73.6, 69.8, 69.1 (C-1 - C-5), 62.8 (C-6), 31.7 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>36</sub>H<sub>29</sub>BrNaO<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 723.0836, talált 723.0838.

**B módszer:** 1 g Diazometil-(β-D-glükopiranozil)-ketont (**137**, 1.54 mmol) 15 ml THF-ben oldunk és 0 °C-ra hűtünk. Az elegyhez 0.7 ml 48%-os hidrogénbromidot (6.17 mmol, 4 ekv.) csepegtetünk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:2). A diazometil-keton (**137**) teljes átalakulása után (30 perc) a reakcióelegyet az **A módszerben** leírtak szerint dolgozzuk fel. Kitermelés: 0.80 g (74 %). C módszer: 1 g Diazometil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-ketont (137, 1.54 mmol) 15 ml THF-ben oldunk és 0 °C-ra hűtünk. A elegyhez 1.1 ml 33 %-os jégecetes hidrogén-bromid oldatot (6.17 mmol, 4 ekv.) csepegtetünk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:2). A diazometil-keton (137) teljes átalakulása után (30 perc) a reakcióelegyet az A módszerben leírtak szerint dolgozzuk fel. Kitermelés: 0.91 g (84 %).

#### 5.3.1. Általános eljárás 2-aril-4(5)-(3',4',6'-tri-*O*-benzoil-β-Dglükopiranozil)imidazolok (139) szintézisére

Az aromás karboxamidin hidrokloridot (3 ekv.) és a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (4 ekv.) THF-H<sub>2</sub>O 4:1 arányú elegyében (5 ml/100 mg **138**) 2 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd hozzáadjuk a brómmetil-( $\beta$ -Dglükopiranozil)-ketont (**138**, 1 ekv.). A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 2:3). A **138** teljes átalakulása után (1 nap) az elegyet 30 ml EtOAc-tal hígítjuk és 2 × 10 ml vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

### 5.3.2. Általános eljárás *O*-benzoil védőcsoportok eltávolítására Zemplén-féle körülmények között

A benzoil védőcsoportokkal ellátott cukorszármazékot vízmentes metanolban (5 ml/100 mg kiindulási anyag) és kloroformban (1 ml/ 100 mg kiindulási anyag) oldjuk vagy szuszpendáljuk. Ezután nátrium-metanolát 1 mólos vízmentes metanolos oldatát adjuk az elegyhez katalitikus mennyiségben, szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:1, CH<sub>3</sub>Cl-MeOH = 3:1). A teljes átalakulás után a reakcióelegyet jégecettel semlegesítjük, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### 4(5)-(3',4',6'-Tri-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-2-fenilimidazol (139a)

α-Bróm-ketonból (138, 500 mg, 0.71 mmol),
benzamidin hidrokloridból (335 mg, 2.14 mmol) és
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ból (394 mg, 2.85 mmol) az 5.3.1. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens:

EtOAc-hexán = 3:2) halványsárga szirup. Kitermelés: 198 mg (45 %).  $R_f = 0.32$  (EtOAc-hexán = 1:1); [α]<sub>D</sub> = +1 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.00-7.09 (20H, m, aromás), 7.02 (1H, s, H-5), 5.79 (1H, pt, J = 9.7, 9.4 Hz, H-3'), 5.63 (1H, pt, J = 9.8, 9.7 Hz, H-4'), 4.62 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.59 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz, H-6'a), 4.46 (1H, dd, J = 12.2, 5.0 Hz, H-6'b), 4.16 (1H, pt, J = 9.5, 9.4 Hz, H-2'), 4.16 (1H, ddd, J = 9.8, 5.0, 2.9 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.5, 166.3, 165.6 (C=O), 146.2 (C-2), 138.8 (C-4), 133.2-125.3 (aromás), 116.2 (C-5), 76.5, 76.1, 76.0, 73.2, 70.0 (C-1' – C-5'), 63.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{36}H_{31}N_2O_8^+$  [M+H]<sup>+</sup> 619.2, talált 619.5.

#### 4(5)-(3',4',6'-Tri-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-2-(2-naftil)imidazol (139c)



 $\alpha$ -Bróm-ketonból (**138**, 200 mg, 0.29 mmol), naftalin-2-karboxamidin hidrokloridból (177 mg, 0.86 mmol) és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ból (158 mg, 1.14 mmol) az **5.3.1.** általános eljárás szerint.

Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 3:2) halványsárga szirup. Kitermelés: 94 mg (49 %).  $R_f = 0.51$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +10$  (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.12-7.24 (22H, m, aromás), 7.06 (1H, s, H-5), 5.82 (1H, pt, J = 9.7, 9.4 Hz, H-3'), 5.65 (1H, pt, J = 9.8, 9.7 Hz, H-4'), 4.64 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.58 (1H, dd, J = 12.2, 3.0 Hz, H-6'a), 4.44 (1H, dd, J = 12.2, 5.0 Hz, H-6'b), 4.22 (1H, pt, J = 9.5, 9.4 Hz, H-2'), 4.14 (1H, ddd, J = 9.8, 5.0, 3.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C **NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.6, 166.3, 165.5 (C=O), 146.3 (C-2), 139.0 (C-4), 133.2-123.0 (aromás), 116.6 (C-5), 76.6, 76.1, 76.0, 73.1, 70.0 (C-1' - C-5'), 63.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>40</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 669.2, talált 669.5.

#### 2-Fenil-4(5)-(β-D-glükopiranozil)imidazol (140a)

**139a**-ból (300 mg, 0.48 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:1) színtelen szirup. Kitermelés: 122 mg (82 %). R<sub>f</sub> = 0.44 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3);  $[\alpha]_D = -16$  (c 0.28, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.88-7.85 (2H, m, aromás), 7.46-7.35 (3H, m, aromás), 7.18 (1H, s, H-5), 4.32 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, *J* = 11.9, 1.8 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, H-6'b), 3.63 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.52-3.44 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 148.1 (C-2), 137.3 (C-4), 131.2, 129.9, 126.5 (aromás), 121.4 (C-5), 81.8, 79.7, 76.5, 74.6, 71.5 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 307.1288, talált 307.1290; C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>10</sub>+ [2M+Na]<sup>+</sup>: 635.2324, talált 635.2327.

#### 4(5)-(β-D-Glükopiranozil)-2-(2-naftil)imidazol (140c)



**139c**-ből (200 mg, 0.30 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 91 mg

(85 %).  $R_f = 0.50$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3);  $[α]_D = -25$  (c 0.33, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.35 (1H, s, aromás), 8.03-7.87 (4H, m, aromás), 7.55-7.49 (2H, m, aromás), 7.23 (1H, s, H-5), 4.35 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, J = 11.7, 1.6 Hz, H-6'a), 3.73 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz, H-6'b), 3.65 (1H, pt, J = 9.4, 9.4 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.53-3.46 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 148.1 (C-2), 137.5 (C-4), 134.8, 129.7, 129.3, 128.8, 128.6, 127.8, 127.7, 125.5, 124.2 (aromás), 121.7 (C-5), 81.9, 79.7, 76.6, 74.7, 71.5 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'). ESI- MS pozitív mód m/z:  $C_{19}H_{21}N_2O_5^+$  [M+H]<sup>+</sup> 357.1445, talált 357.1445;  $C_{38}H_{40}N_4NaO_{10^+}$  [2M+Na]<sup>+</sup> 735.2637, talált 735.2639.

#### 4-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-2-feniltiazol (141a)

 $\begin{array}{c} 0 Bz & 5 \\ Bz O & 4 \\ Bz O & 0 \\ 0 Bz & 3 \end{array}$ 

A brómmetil-(β-D-glükopiranozil)-ketont (**138**, 200 mg, 0.29 mmol) és a tiobenzamidot (39 mg, 0.29 mmol) 6 ml vízmentes DMF-ben 140 °C-on melegítjük. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük

(EtOAc-hexán = 1:2). A **138**  $\alpha$ -brómketon teljes átalakulása után (2 óra) az elegyet 50 ml vízre öntjük és EtOAc-tal extraháljuk (5 × 10 ml). Az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott szirupot EtOH-ból kristályosítjuk. Kitermelés: 159 mg (74 %), fehér kristályos anyag. R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc-hexán = 1:2); op: 212-214 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +14 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.06-7.21 (26H, m, aromás, H-5), 6.09 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.6 Hz, H-3'), 5.88 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.6 Hz, H-2'), 5.85 (1H, pt, *J* = 10.0, 9.7 Hz, H-4'), 5.12 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1'), 4.73 (1H, dd, *J* = 12.2, 3.0 Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.8, 3.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 168.4, 166.4, 166.0, 165.4, 165.3 (C-2, C=O), 153.0 (C-4), 133.5-126.6 (aromás), 116.8 (C-5), 76.7 (2), 74.5, 72.6, 69.9 (C-1' - C-5'), 63.4 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>43</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 740.2, talált 740.5.

#### 2-Fenil-4-(β-D-glükopiranozil)tiazol (142a)

**141a**-ból (400 mg, 0.54 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 18 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 152 mg (87 %).  $R_f = 0.54$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 4:1);  $[\alpha]_D = +17$  (c 0.32, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.96-7.94 (2H, m, aromás), 7.57 (1H, s, H-5), 7.49-7.45 (3H, m, aromás), 4.42 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, J = 12.1, 2.0 Hz, H-6'a), 3.74 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.72 (1H, dd, J = 12.1, 5.4 Hz, H-6'b), 3.56-3.44 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 170.0, 156.4 (C-2, C-4), 134.7, 131.4, 130.2, 127.7, 127.5 (aromás), 119.0 (C-5), 82.2, 79.6, 79.0, 74.9 (C-1' - C-5'), 71.4 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 346.0720, talált 346.0723; C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub>S<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup> 669.1547, talált 669.1553.

#### 5.4. Anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok szintézise

#### 5.4.1. Általános eljárás anellált gyűrűs C-(β-D-glükopiranozil)imidazolok (143, 144, 147, 148, 151) szintézisére

A brómmetil-(β-D-glükopiranozil)-ketont (138) és az amino-heterociklust (2 ekv.) vízmentes 1,4-dioxánban vagy etanolban (2 ml/100 mg 138) forraljuk. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:1). A 138 α-brómketon teljes átalakulása után az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-B-D-glükopiranozil)imidazo[1,2-a]piridin (143)



**1.58**-ból (200 mg, 0.29 mmol) és 2-aminopiridinből (54 mg, 0.57 mmol) 1,4-dioxánban az **5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 1 óra Ozettet tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) színtelen szirup. Kitermelés: 96 mg (48 %).  $R_f = 0.31$  (EtOAc-hexán = 2:1);

 $[\alpha]_{D} = -22 (c \ 0.45, CHCl_{3})$ . <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.02-6.66 (25H, m, (hetero)aromás), 6.09 (1H, pt, J = 9.6, 9.5 Hz, H-3'), 6.04 (1H, pt, J = 9.6, 9.4Hz, H-2') 5.88 (1H, pt, J = 9.9, 9.5 Hz, H-4'), 5.17 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 12.3, 3.0 Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.40 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz)ddd, J = 9.9, 4.8, 3.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.3, 166.0, 165.3, 165.3 (C=O), 145.1, 142.1 (C-2, C-8a), 133.4-128.3 (aromás), 126.0, 125.0, 117.9, 112.7, 110.7 (C-3, C-5 - C-8), 76.6, 76.0, 74.9, 72.0, 69.9 (C-1' – C-5'), 63.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>41</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 697.2181, talált 697.2182; C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>+ [M+Na]+ 719.2000, talált 719.2001.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)imidazo[1,2-a]pirimidin (144)

138-ból (200 mg, 0.29 mmol) és 2-aminopirimidinből (54  $B_{ZO} \xrightarrow{OBz}{2} \sqrt[4]{N_{Ba}} N_8$  szerint. Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 3:1) fehér szilárd anyag.

Kitermelés: 95 mg (48 %).  $R_f = 0.26$  (EtOAc-hexán = 6:1;  $[\alpha]_D = -65$  (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.47 (1H, dd, J = 4.1, 2.0 Hz, H-7), 8.34 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz, H-5), 8.03-7.81 (8H, m, aromás), 7.72 (1H, s, H-3), 7.54-7.25 (12H, m, aromás), 6.79 (1H, dd, J = 6.8, 4.1 Hz, H-6), 6.09 (1H, pt, 9.8 Hz, H-4'), 5.23 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 12.3, 2.8 Hz, H-6'a), 4.53 (1H, dd, J = 12.3, 4.9 Hz, H-6'b), 4.39 (1H, ddd, J = 10.0, 4.9, 2.8 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.3, 166.0, 165.5, 165.4 (C=O), 150.5 (C-7), 148.0, 144.3 (C-2, C-8a), 133.6-128.4 (C-5, aromás), 109.1, 108.9 (C-3, C-6), 76.8, 76.0, 74.8, 72.1, 69.8 (C-1' - C-5'), 63.5 (C-6'). ESI-MS pozitív

mód m/z: C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 698.2133, talált 698.2130; C<sub>40</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 720.1953, talált 720.1951.

#### 2-(B-D-Glükopiranozil)imidazo[1,2-a]piridin (145)

143-ból (130 mg, 0.19 mmol) az 5.3.2. általános eljárás HO = OH = 1 HO = 0 HO $[\alpha]_{\rm D} = +8$  (c 0.28, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.38 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, H-5), 7.86 (1H, s, H-3), 7.52 (1H, dd, *J* = 9.1, 0.8 Hz, H-8), 7.30 (1H, ddd, J = 9.1, 6.8, 1.2 Hz, H-7), 6.90 (1H, dt, J = 6.8, 1.0 Hz, H-6), 4.41 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, J = 12.0, 1.7 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, J = 12.0, 5.1 Hz, H-6'b), 3.66 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.55-3.43 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 146.0, 144.6 (C-2, C-8a), 128.0, 127.1, 117.2, 114.0, 112.9 (C-3, C-5 - C-8), 82.1, 79.6, 77.4, 75.0, 71.5 (C-1' - C-5'), 63.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C13H17N2O5+ [M+H]+ 281.1132, talált 281.1130; C13H16N2NaO5+ [M+Na]<sup>+</sup> 303.0951, talált 303.0950.

#### 2-(B-D-Glükopiranozil)imidazo[1,2-a]pirimidin (146)

HO HO N Reakcióidő: 12 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) színtelen szirup. Kitermelés: 50 mg (76 %).  $R_f = 0.48$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:1);

 $[\alpha]_{D} = -18$  (c 0.27, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.84 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz, H-7 vagy H-5), 8.55 (1H, dd, J = 4.2, 2.0 Hz, H-7 vagy H-5), 7.86 (1H, s, H-3), 7.04 (1H, dd, J = 6.8, 4.2 Hz, H-6), 4.43 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.88 (1H, dd, J = 12.1, 1.9 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, J = 12.1, 4.9 Hz, H-6'b), 3.66 (1H, pt, J = 9.5, 9.1 Hz, H-2'), 3.55-3.43 (3H, m, H-3', H4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 152.2, 149.2, 146.5, 136.5 (C-2, C-5, C-7, C-8a), 111.5, 110.4 (C-3, C-6), 82.2, 79.6, 77.5, 75.0, 71.5 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 304.0904, talált 304.0902.

#### 6-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)imidazo[2,1-b]tiazol (147)



138-ból (400 mg, 0.57 mmol) és 2-aminotiazolból (114 mg,  $\underset{\text{BZO}}{\overset{6}{\text{OBz}}} \underbrace{\underset{N}{\overset{5}{\text{OBz}}}}_{\text{OBz}} \underbrace{\underset{N}{\overset{5}{\text{OBz}}}}_{\text{OBz}} \underbrace{\underset{N}{\overset{5}{\text{OBz}}}}_{\text{T}}^{4} \underbrace{1.14 \text{ mmol}}_{\text{T}} 1.4 \text{ dioxánban az } \textbf{5.4.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) fehér szilárd anyag.$ tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 263 mg (66 %).  $R_f = 0.31$  (EtOAc-hexán = 1:1);

 $[\alpha]_{D} = +39 (c 0.20, CHCl_{3})$ . <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.02-7.25 (22H, aromás, H-5, and H-3 vagy H-2), 6.76 (1H, d, J = 4.4 Hz, H-3 vagy H-2), 6.06-5.96 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.83 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.04 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, J = 12.3, 4.6 Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, J = 9.5, 4.6,

2.6 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.4, 166.0, 165.4, 165.3 (C=O), 149.9, 143.5 (C-6, C-7a), 133.5-128.4 (aromás), 118.6, 113.2, 111.1 (C-2, C-3, C-5), 76.5, 76.1, 75.0, 71.7, 69.9 (C-1' - C-5'), 63.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>39</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 703.1745, talált 703.1744; C<sub>39</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 725.1564, talált 725.1563.

#### 6-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)imidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol (148)

138-ból (400 mg, 0.57 mmol) és 2-amino-1,3,4-1:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 161 mg (40 %).  $R_f =$ 

0.31 (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = -12$  (c 0.23, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.48 (1H, s, H-2), 7.97 (1H, s, H-5), 8.02-7.26 (20H, aromás), 6.07-5-98 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.83 (1H, pt, J = 9.4, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.02 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 4.65 (1H, dd, J = 12.3, H-2')2.6 Hz, H-6'a), 4.53 (1H, dd, J = 12.3, 4.8 Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, J = 9.4, 4.8, 2.6 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.4, 166.0, 165.4, 165.1 (C=O), 147.4, 144.2, 143.3 (C-2, C-6, C-7a), 133.5-128.4 (aromás), 113.0 (C-5), 76.6, 76.1, 74.8, 71.7, 69.9 (C-1' - C-5'), 63.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{38}H_{30}N_3O_9S^+$  [M+H]<sup>+</sup> 704.1697, talált 704.1700;  $C_{38}H_{29}N_3NaO_9S^+$  [M+Na]<sup>+</sup> 725.1517, talált 725.1520.

#### 6-(β-D-Glükopiranozil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (149)

 $\begin{array}{c} & \begin{array}{c} & & \\ & &$ 

 $[\alpha]_{\rm D} = -72$  (c 0.23, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.70 (1H, s, H-5), 7.68, 7.08 ( $2 \times 1$ H, 2 d, J = 4.5 Hz mindkettőben, H-2, H-3), 4.27 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.87 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz, H-6'a), 3.69 (1H, dd, J = 12.0, 5.3 Hz, H-6'b), 3.65 (1H, pt, J = 9.6, 9.3 Hz, H-2'), 3.50 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-3'), 3.46 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-4'), 3.41 (1H, ddd, J = 9.3, 5.3, 2.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 151.0, 146.4 (C-6, C-7a), 120.8, 114.0 (C-2, C-3), 113.3 (C-5), 81.9, 79.6, 77.6, 74.6, 71.5 (C-1' - C-5'), 63.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 287.0696, talált 287.0696;  $C_{11}H_{14}N_2NaO_5S^+$  [M+Na]<sup>+</sup> 309.0516, talált 309.0515.

#### 6-(β-D-Glükopiranozil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (150)



148-ból (120 mg, 0.17 mmol) az 5.3.2. általános eljárás  $HO = OH_{R}^{4} N_{7a}^{2}$  szerint. Reakcióidő: 10 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 4:1) színtelen szirup. Kitermelés: 24 mg (49 %) R<sub>s</sub> = 0 20 (CHCl<sub>2</sub>-MeOH = 7:2). [α]<sub>D</sub> = -24 (c 0.19, MeOH). <sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.97 (1H, s, H-2), 8.03 (1H, s, H-5), 4.29 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.87 (1H, dd, J = 12.0, 1.8 Hz, H-6'a), 3.68 (1H, dd, J = 12.0, 4.8 Hz, H-6'b), 3.64 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2'), 3.51-3.37 (3H, m, H-3', H-4', H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 150.2, 146.5, 145.7 (C-2, C-6, C-7a,), 114.1 (C-5), 82.1, 79.5, 77.7, 74.7, 71.5 (C-1' – C-5'), 63.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 310.0468, talált 310.0469.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)benzo[*d*]imidazo[2,1*b*]tiazol (151)



**138**-ból (400 mg, 0.57 mmol) és 2-aminobenztiazolból (171 mg, 1.14 mmol) 1,4-dioxánban az **5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 250 mg (58 %). R<sub>f</sub>

= 0.51 (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = -37$  (c 0.44, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.02-7.25 (25H, m, (hetero)aromás), 6.07 (1H, pt, *J* = 9.5, 9.3 Hz, H-3'), 6.02 (1H, pt, *J* = 9.5, 9.4 Hz, H-2') 5.86 (1H, pt, *J* = 10.0, 9.3 Hz, H-4'), 5.07 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.0 Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.9 Hz, H-6'b), 4.37 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.9, 3.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.4, 166.0, 165.4, 165.3 (C=O), 147.9 (C-9a), 143.5, 133.5-128.4 (aromás, C-2, C-4a, C-8a), 126.2, 125.2, 124.4, 113.0, 110.4 (C-3, C-5 - C-8), 76.6, 76.0, 74.9, 71.9, 69.9 (C-1' - C-5'), 63.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C4<sub>3</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 753.1901, talált 753.1897; C<sub>43</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 755.1721, talált 755.1717.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol (152)



**151**-ből (200 mg, 0.27 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 18 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 76 mg (85 %).  $R_f = 0.39$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 4:1);  $[\alpha]_D = +14$  (c 0.27, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 8.07 (1H, s, H-3), 7.85, 7.82

 $(2 \times 1H, 2 \text{ d}, J = 7.8 \text{ Hz} / 7.9 \text{ Hz}, \text{H-5}, \text{H-8}), 7.47, 7.37 (2 \times 1H, 2 \text{ dt}, J = 7.8 / 7.9, 1.0 \text{ Hz}, \text{H-6}, \text{H-7}), 4.19 (1H, d, J = 9.7 \text{ Hz}, \text{H-1'}), 3.67 (1H, dd, J = 12.0, 1.9 \text{ Hz}, \text{H-6'a}), 3.56 (1H, pt, J = 9.7, 9.0 \text{ Hz}, \text{H-2'}), 3.48 (1H, dd, J = 12.0, 5.5 \text{ Hz}, \text{H-6'b}), 3.35 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 \text{ Hz}, \text{H-3'}), 3.30 (1H, ddd, J = 9.5, 5.5, 1.9 \text{ Hz}, \text{H-5'}), 3.25 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 \text{ Hz}, \text{H-4'}).$ <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 146.1, 145.3, 131.8, 129.1 (C-2, C-4a, C-8a, C-9a), 126.6, 125.0, 124.9, 113.3, 112.0 (C-3, C-5 - C-8), 81.2, 78.3, 76.5, 73.0, 70.4 (C-1' - C-5'), 61.5 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 337.0853, talált 337.0857; C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 359.0672, talált 359.0677.

#### 2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)-1-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-β-Dglükopiranozil)etán-1-on (153)

138-ból (500 mg, 0.71 mmol) és 5-amino-tetrazol monohidrátból (147 mg, 1.43 mmol) etanolban az **5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 166 mg (33 %).  $R_f = 0.32$  (EtOAc-hexán = 3:1);  $[\alpha]_D = +58$  (c 0.45, Me<sub>2</sub>CO). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

8.07-7.37 (20H, m, aromás), 6.68 (2H, széles s, NH<sub>2</sub>), 6.10 (1H, pt, J = 9.5, 9.5Hz, H-3'), 5.97 (1H, pt, J = 9.8, 9.5 Hz, H-2') 5.78 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-4'), 5.76, 5.37 (2  $\times$  1H, 2d, J = 19.5 Hz mindkettőben, CH<sub>2</sub>), 4.92 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1'), 4.66 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz, H-6'a), 4.66 (1H, ddd, J = 9.2, 4.2, 2.3 Hz, H-5'), 4.58 (1H, dd, J = 12.2, 4.4 Hz, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 198.4 (C=O), 165.5, 165.2, 164.8, 164.7 (C=O), 156.3 (C-5), 133.8-128.5 (aromás), 78.7, 74.4, 74.1, 69.1, 68.6 (C-1' - C-5'), 62.6 (C-6'), 51.3 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>37</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 728.1963, talált 728.1961.

#### 2-(3-Amino-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-(3',4',6'-tri-O-benzoil-2'-dezoxi-Darabino-hex-1'-enopiranpzil)etán-1-on (154)

138-ból (200 mg, 0.29 mmol) és 3-amino-1H-1,2,4-

= 19:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 100 mg (60%). R<sub>f</sub> = 0.26 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1);  $[\alpha]_D = -17$  (c 0.47, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.99-7.92 (6H, m, aromás), 7.77 (1H, s, H-5), 7.71-7.48 (9H, m, aromás), 6.20 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2'), 6.02 (1H, dd, J = 5.8, 3.5 Hz, H-3'), 5.80 (1H, dd, J = 7.5, 5.8 Hz, H-4'), 5.78 (2H, széles s, NH<sub>2</sub>), 5.19, 5.08 ( $2 \times 1$ H, 2 d, J = 19.2 Hz mindkettőben, CH<sub>2</sub>), 5.06 (1H, ddd, J = 7.5, 4.8, 3.9 Hz, H-5'), 4.74-4.73 (2H, m, H-6'a, H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 188.3 (C=O), 165.4, 164.9, 164.6 (C=O), 154.6 (C-3), 149.4 (C-1'), 140.8 (C-5), 133.9-128.5 (aromás), 105.0 (C-2'), 74.3 (C-5'), 67.7, 66.9 (C-3', C-4'), 61.5 (C-6'), 48.7 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 583.1823, talált 583.1821; C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 605.1643, talált 605.1639.

#### 2-(2-Amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3',4',6'-tri-O-benzoil-2'-dezoxi-Darabino-hex-1'-enopiranozil)etán-1-on (155)



138-ból (400)mg, 0.57 mmol) és 2aminobenzimidazolból (152 mg, 1.14 mmol) etanolban az 5.4.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl3-MeOH = 19:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 220 mg (61 %).

 $R_f = 0.46$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1);  $[\alpha]_D = +139$  (c 0.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360) MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.05-7.37 (16H, m, (hetero)aromás), 7.12, 7.04 (2 × 1H, 2

t, J = 7.8, 7.5 Hz mindkettőben, H-5, H-6), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-4 vagy H-7), 6.15 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2'), 5.74 (1H, pt, J = 5.4, 3.5 Hz, H-3'), 5.71 (1H, pt, J = 6.4, 5.4 Hz, H-4'), 5.26, 5.12 (2 × 1H, 2d, J = 19.3 Hz mindkettőben, CH<sub>2</sub>), 4.83 (1H, dd, J = 12.2, 6.2 Hz, H-6'a), 4.67-4.62 (1H, m, H-5'), 4.53 (1H, dd, J = 12.2, 3.8 Hz, H-6'b); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 187.0 (C=O), 166.7, 165.5, 165.1 (C=O), 153.1 (C-2), 149.0 (C-1'), 133.9-128.3 (aromás) 123.7, 122.3, 113.1, 108.5 (C-4 – C7), 105.7 (C-2'), 75.7, 67.3, 67.0 (C-3' – C-5'), 61.3 (C-6'), 48.5 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 632.2027, talált 632.2027; C<sub>36</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 654.1847, talált 654.1844.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-9-etil-9*H*benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol (156a)



**138**-ból (500 mg, 0.71 mmol) és 2-amino-1etilbenzimidazolból (231 mg, 1.43 mmol) 1,4-dioxánban az **5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 15 perc. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) sárga szirup. Kitermelés: 230 mg (42 %).  $R_f = 0.22$ (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = -15$  (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H

**NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.03-7.10 (25H, m, (hetero)aromás), 6.06 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.04 (1H, pt, J = 9.2, 9.1 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.87 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.09 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 12.2, 2.7 Hz, H-6'a), 4.55 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz, H-6'b), 4.38 (1H, ddd, J = 9.1, 4.6, 2.7 Hz, H-5'), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C **NMR** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.4, 166.1, 165.4, 165.4 (C=O), 149.2 (C-9a), 139.9, 135.2, 124.4 (C-2, C-4a, C-8a), 133.4-128.3 (aromás), 123.5, 120.0, 111.4, 109.5, 104.8 (C-3, C-5 – C-8), 76.4, 76.3, 75.1, 71.7, 70.0 (C-1' – C-5'), 63.8 (C-6'), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 764.2603, talált 764.2601; C<sub>45</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub>+ [M+Na]<sup>+</sup> 786.2422, talált 786.2420.

#### 9-Benzil-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-9*H*benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol (156b)

**138**-ból (1 g, 1.43 mmol) és 2-amino-1benzilbenzimidazolból (636 mg, 2.85 mmol) 1,4dioxánban az **5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 15 perc. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:3) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 438

mg (37 %).  $R_f = 0.48$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +27$  (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.03-7.84, 7.56-7.05 (30H, m, (hetero)aromás), 6.10, 6.05, 5.89 (3 × 1H, 3 pt, J = 9.4, 9.2 Hz mindegyikben, H-2', H-3', H-4'), 5.34-5.22 (2 × 1H, 2 d, J = 16.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.06 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 4.67 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz, H-6'a), 4.56 (1H, dd, J = 12.0, 4.2 Hz, H-6'b), 4.38-4.36 (1H, m, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.4, 166.1, 165.4, 165.3 (C=O), 149.8 (C-9a), 140.0, 135.9, 135.4, 133.5-127.5 (aromás, C-2, C-4a, C-8a), 124.6,

123.6, 120.4, 111.3, 110.4, 105.3 (C-3, C-5 – C-8), 76.4 (2), 75.1, 71.7, 70.0 (C-1' – C-5'), 63.8 (C-6'), 47.1 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 826.2759, talált 826.2756; C<sub>50</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 848.2579, talált 848.2575.

#### 9-Etil-2-(β-D-glükopiranozil)-9H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol (157a)

HO OH  $_{2}^{0}$   $_{N}^{4a}$   $_{9a}^{6}$   $_{9}^{7a}$  Et

**156a**-ból (115 mg, 0.15 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 43 mg (83 %).  $R_f = 0.54$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3);  $[\alpha]_D = -88$  (c 0.20, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5 vagy H-8),

7.58 (1H, s, H-3), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5 vagy H-8), 7.31, 7.18 (2 × 1H, 2 pt, J = 8.0, 7.6 Hz mindkettőben, H-6, H-7), 4.29 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz,  $CH_2CH_3$ ), 3.89 (1H, dd, J = 12.0, 1.7 Hz, H-6'a), 3.74 (1H, pt, J = 9.6, 9.1 Hz, H-2'), 3.71 (1H, dd, J = 12.0, 5.0 Hz, H-6'b), 3.54-3.45 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz,  $CH_2CH_3$ ). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 150.2 (C-9a), 142.6, 136.2, 125.6 (C-2, C-4a, C-8a), 124.7, 121.5, 112.2, 110.9, 106.8 (C-3, C-5 - C-8), 81.9, 79.7, 78.1, 74.5, 71.6 (C-1' - C-5'), 63.1 (C-6'), 38.9 ( $CH_2CH_3$ ), 14.0 ( $CH_2CH_3$ ). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{17}H_{22}N_3O_5^+$  [M+H]<sup>+</sup> 348.1554, talált 348.1558;  $C_{17}H_{21}N_3NaO_5^+$  [M+Na]<sup>+</sup> 370.1373, talált 370.1378.

#### 9-Benzil-2-(β-D-glükopiranozil)-9*H*-benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol (157b)



**156b**-ből (270 mg, 0.33 mmol) az **5.3.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 5 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1) színtelen szirup. Kitermelés: 97 mg (72 %).  $R_f = 0.48$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = -6$  (c 0.15, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.69-7.65 (2H, m, (hetero)aromás), 7.31-7.19 (8H, m, (hetero)aromás), 5.43 (2H, s, CH<sub>2</sub>) 4.30 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, H-6'a), 3.73 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.1 Hz, H-2'), 3.70 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz, H-6'b), 3.53-3.45 (3H, m, H-3', H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 150.8 (C-9a), 142.8, 137.6 136.6, 125.8 (C-2, C-4a, C-8a, C<sub>q</sub>-Ph), 129.8 (2), 128.9, 128.2 (2) (Ph), 124.8, 121.9, 112.3, 111.7, 107.0 (C-3, C-5 – C-8), 82.0, 79.7, 78.2, 74.5, 71.6 (C-1' – C-5'), 63. 1 (C-6'), 47.5 (CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 410.1710, talált 410.1714.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-9*H*-benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol (158)



A **157b**-t (76 mg, 0.19 mmol) 5 ml EtOH-ban és 5 ml EtOAc-ban oldjuk és 10 mg 20 %-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C-et adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet H<sub>2</sub> atmoszféra alatt és forráshőmérsékleten erőteljesen kevertetjük. A teljes átalakulást követően (3 óra, VRK: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1) a

forró elegyet celitágyon szűrjűk és a katalizátort alapossan megmossuk MeOH-lal (3 × 5 ml). A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, maid oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1). Kitermelés: 43 mg (73 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.48$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = +70$  (c 0.14, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.91 (1H, s, H-3), 7.83, 7.58 (2  $\times$  1H, 2 d, J = 7.5 Hz mindkettőben, H-5, H-8), 7.48, 7.38 (2 × 1H, 2 t, J = 7.0 Hz mindkettőben, H-6, H-7), 4.45 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 3.96 (1H, dd, J = 11.4, 2.1 Hz, H-6'a), 3.77 (1H, dd, J = 11.4, 4.5 Hz, H-6'b), 3.54-3.46 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 144.2, 135.6, 134.4, 125.5 (C-2, C-4a, C-8a, C-9a), 126. 9, 124.0, 114.4, 113.4, 107.7 (C-3, C-5 - C-8), 82.1, 79.2, 75.4, 74.4, 71.3 (C-1' - C-5'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 320.1241, talált 320.1243.

#### 5.5. 2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidinek szintézise (per-O-benzilezett) C-(β-D-glükopiranozil)formamidinből

#### C-(β-D-Glükopiranozil)formamidin hidroklorid (159)

HO OH NH HCI HO OH NH<sub>2</sub> HO OH buborékoltatunk át rajta. Ezután hidrogéngázzal háromszor telítjük a szuszpenziót, és hozzáadunk 3 g per-O-benzilezett C-( $\beta$ -Dglükopiranozil)formamidin hidrokloridot (131, 4.97 mmol) 20 ml EtOAc-ban oldva, valamint egy csepp tömény sósavat. A reakcióelegyet egy éjszakán át intenzíven kevertetjük szobahőmérsékleten H2 atmoszféra alatt, majd ezután szilárd NaHCO<sub>3</sub>-tal semlegesítjük. A szervetlen sókat és a katalizátort celitágyon kiszűrjük és alaposan megmossuk metanollal (3 × 5 ml). A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 33 % MeOH/EtOAc  $\rightarrow$  100 % MeOH gradiens). Kitermelés: 1.19 g (99 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.21$  (MeOH);  $[\alpha]_D = +40$  (c 0.24, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 4.11 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1), 3.87 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz, H-6a), 3.78 (1H, dd, J = 12.2, 4.3 Hz, H-6b), 3.45-3.55 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 169.8 (C=N), 81.8, 79.2, 76.8, 73.7, 70.1 (C-1 – C-5), 61.9 (C-6). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 207.1, talált 207.1.

#### 5.5.1. Gyűrűzárás β-diketonokkal

#### 5.5.1.1. Általános eljárás 4,6-diszubsztituált-2-(B-Dglükopiranozil)pirimidinek (160, 162) szintézisére

A megfelelő C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (131 vagy 159), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (4 ekv.) és kihevített 4 Å-ös molekulszitát vízmentes DMF-ben (3 ml/100 mg amidin) szuszpendáljuk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd hozzádjuk az 1,3-diketonból klórozással frissen készített β-klór-α,β-telítetlen-ketont\* (1.2

ekv.). A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletűre melegedni. Az átalakulást vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAchexán = 1:1 (per-*O*-benzilezett származékok esetén); CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3 (védőcsoport nélküli származékok esetén)). Az amidin (**131** vagy **159**) teljes konverziója után (~2 nap) az elegyet szűrjük, a szüredéket alaposan megmossuk metanollal. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

\*A  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketonokat a megfelelő 1,3-diketonok klórozásával állítottuk elő irodalmi módszerek alapján: pentán-2,4-dion/PCl<sub>5</sub>,<sup>144</sup> 1,1,1-trifluorpentán-2,4-dion/(COCl)<sub>2</sub>,<sup>91</sup> 1-fenilbután-1,3-dion/(COCl)<sub>2</sub>,<sup>145</sup> 4,4,4-trifluor-1-fenilbután-1,3-dion/SOCl<sub>2</sub>.<sup>91</sup>

### 5.5.1.2. Általános eljárás benzilcsoportok eltávolítására katalitikus hidrogénezéssel semleges körülmények között

A Pd(OH)<sub>2</sub>/C katalizátort EtOAc-EtOH 1:3 arányú elegyében szuszpendáljuk (4 ml/100 mg kiindulási anyag) és argon gázt buborékoltatunk át rajta. Ezután hidrogéngázzal háromszor telítjük a szuszpenziót szobahőmérsékleten, majd hozzáadjuk a megfelelő per-O-benzilezett 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin EtOAc-os oldatát (1 ml/100 mg kiindulási anyag). Az elegyet ezután  $H_2$ atmoszféra alatt forraljuk. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:1, EtOAc-MeOH = 3:1). A teljes átalakulás után a reakcióelegyet forrón szűrjük celitágyon, a kiszűrt katalizátort alaposan mossuk metanollal. А szűrletet vákuumban bepároliuk. а maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4,6-dimetilpirimidin (160a)



**131**-ből (400 mg, 0.66 mmol) és a pentán-2,4-dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketonból (94 mg, 0.80 mmol) 365 mg (2.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az **5.5.1.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens:

EtOAc-hexán = 1:2) színtelen szirup. Kitermelés: 270 mg (65 %).  $R_f = 0.33$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +3$  (c 0.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.36-6.84 (20H, m, aromás), 6.86 (1H, s, H-5), 4.94, 4.91 (2 × 1H, 2 d, J = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.84, 4.56 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.62, 4.23 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.59, 4.49 (2 × 1H, 2 d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.49 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1'), 4.20 (1H, pt, J = 9.4, 9.1 Hz, H-2'), 3.88 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-4'), 3.81 (1H, pt, J = 9.5, 9.0 Hz, H-4'), 3.78-3.72 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 3.71-3.66 (1H, m, H-5'), 2.45 (6H, s, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.0 (2), 165.4 (C-2, C-4, C-6), 138.9, 138.4, 138.2 (2), 128.5-127.4 (aromás), 119.6 (C-5), 87.2, 83.3, 81.3, 79.7, 78.2 (C-1' – C-5'), 75.6, 75.2, 74.6, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'), 24.0 (2) (2 × CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 631.3, talált 631.5.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-metil-6trifluormetilpirimidin (160b)

131-ből (400 mg, 0.66 mmol) és az 1,1,1-trifluorpentán-CH<sub>3</sub> 2,4-dionból képzett β-klór-α,β-telítetlen-ketonból (137 mg, 0.80 mmol) 365 mg (2.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az BnO-BnC 5.5.1.1. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:5) halványsárga szirup. Kitermelés: 309 mg (68 %).  $R_f = 0.43$  (EtOAc-hexán = 1:3);  $[\alpha]_D = +1$  (c 0.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.37-6.83 (21H, m, aromás, H-5), 4.96, 4.93 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.85, 4.59 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.71, 4.31 (2  $\times$  1H, 2 d, J = 11.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.59, 4.50 (2  $\times$  1H, 2 d, J = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.59 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1'), 4.23 (1H, pt, J = 9.4, 9.1 Hz, H-2'), 3.90 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-3', 3.81 (1H, pt, J = 9.5, 9.0 Hz, H-4'), 3.78-3.72 (2H, m, H-6'a)H-6'b), 3.70 (1H, ddd, J = 9.5, 4.0, 2.2 Hz, H-5'), 2.56 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR  $(100 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$  (ppm): 170.7, 166.8 (C-2, C-4), 155.4 (q,  ${}^2J_{C-F} = 36.3 \text{ Hz}, \text{C-}$ 6), 138.7, 138.2, 138.2, 138.1, 128.6-127.5 (aromás), 120.7 (q,  ${}^{1}J_{C-F} = 275.3$  Hz, CF<sub>3</sub>), 115.9 (q,  ${}^{3}J_{C-F} = 2.1$  Hz, C-5), 87.3, 82.6, 80.8, 79.9, 78.2 (C-1' - C-5'), 75.7, 75.3, 74.7, 73.6 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 68.9 (C-6'), 24.7 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 685.3, talált 685.4.

### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-6-fenil-4-metilpirimidin (160c)

BnO BnO OBn OBn OBn OBn OBn **131**-ből (400 mg, 0.66 mmol) és az 1-fenilbután-1,3dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketonból (144 mg, 0.80 mmol) 365 mg (2.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az **5.5.1.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva

(eluens: EtOAc-hexán = 1:3) halványsárga szirup. Kitermelés: 340 mg (74 %). R<sub>f</sub> = 0.47 (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +19$  (c 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.10 (2H, d, J = 7.0 Hz, aromás), 7.48-7.44 (4H, m, aromás, H-5), 7.38-6.81 (20H, m, aromás), 4.98, 4.95 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.88, 4.62 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.62, 4.26 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.65, 4.50 (2 × 1H, 2 d, J = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.62 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-1'), 4.36 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-2'), 3.93 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-3'), 3.88 (1H, pt, J = 9.5, 9.0 Hz, H-4'), 3.81 (1H, dd, J = 11.1, 4.2 Hz, H-6'a), 3.77 (1H, dd, J = 11.1, 2.0 Hz, H-6'b), 3.73 (1H, ddd, J = 9.5, 4.2, 2.0 Hz, H-5'), 2.54 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 168.0, 165.9, 164.0 (C-2, C-4, C-6), 138.9, 138.3, 138.2 (2), 136.7, 130.9, 128.9, 128.5-127.4 (aromás), 115.5 (C-5), 87.2, 83.4, 81.4, 79.8, 78.3 (C-1' - C-5'), 75.6, 75.2, 74.7, 73.5 (4 × Ph*CH*<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'), 24.4 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C4<sub>5</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 693.3, talált 693.4.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-fenil-6trifluormetilpirimidin (160d)



**131**-ből (400 mg, 0.66 mmol) és a 4,4,4-trifluor-1fenilbután-1,3-dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlenketonból (187 mg, 0.80 mmol) 365 mg (2.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az **5.5.1.1.** általános eljárás szerint.

Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:7) színtelen szirup. Kitermelés: 356 mg (72 %). R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc-hexán = 1:5);  $[\alpha]_D = +27$  (c 0.29, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.12 (2H, d, J = 7.0 Hz, aromás), 7.85 (1H, s, H-5), 7.56-7.48 (3H, m, aromás) 7.38-6.79 (20H, m, aromás), 4.98, 4.96 (2 × 1H, 2 d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.89, 4.65 (2 × 1H, 2 d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.73, 4.31 (2 × 1H, 2 d, J = 11.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.64, 4.51 (2 × 1H, 2 d, J = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.71 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1'), 4.36 (1H, pt, J = 9.4, 9.1 Hz, H-2'), 3.95 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-3'), 3.88 (1H, pt, J = 9.6, 9.0 Hz, H-4'), 3.82 (1H, dd, J = 11.2, 4.3 Hz, H-6'a), 3.77 (1H, dd, J = 11.2, 1.9 Hz, H-6'b), 3.73 (1H, ddd, J = 9.6, 4.3, 1.9 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.4, 166.9 (C-2, C-4), 156.5 (q, <sup>2</sup> $_{J_{C-F}} = 35.9$  Hz, C-6), 138.7, 138.3, 138.2, 138.1, 135.4 132.2, 129.2, 128.6-127.5 (aromás), 120.8 (q, <sup>1</sup> $_{J_{C-F}} = 275.1$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.6 (q, <sup>3</sup> $_{J_{C-F}} = 1.9$  Hz, C-5), 87.2, 82.7, 81.2, 80.0, 78.3 (C-1' – C-5'), 75.8, 75.3, 74.9, 73.6 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C4<sub>5</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 747.3, talált 747.4.

#### (4*R*,6*R*)- és (4*S*,6*S*)-4-Fenil-2-(β-D-Glükopiranozil)-6-metil-1,4,5,6tetrahidropirimidinek (161c)



**160c**-ből (300 mg, 0.43 mmol) az **5.2.2.1.** általános eljárás szerint (katalizátor: 150 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 120 mg (82 %).  $R_f = 0.46$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1). A főkomponens NMR jelei:

<sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.46-7.35 (5H, m, aromás), 4.79 (1H, dd, J = 11.2, 3.8 Hz, H-4), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-1'), 3.95-3.81 (3H, m, H-6, H-6'a, H-6'b), 3.54-3.39 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'), 2.36 (1H, dt, J = 13.4, 3.8 Hz, H-5<sub>ekv</sub>), 1.72 (1H, dt, J = 13.4, 11.2 Hz, H-5<sub>ax</sub>), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 162.7 (C-2), 140.1, 130.0 (2), 129.7, 127.9 (2) (Ph), 81.7, 78.8, 77.7, 73.9, 69.8 (C-1' – C-5'), 61.3 (C-6'), 56.0, 47.7 (C-4, C-6), 38.1 (C-5), 19.7 (CH<sub>3</sub>). **ESI-MS** pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 337.2, talált 337.2.

#### (4*R*,6*S*)- és (4*S*,6*R*)-4-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-6-trifluormetil-1,4,5,6tetrahidropirimidinek (161d)



**160d**-ből (200 mg, 0.27 mmol) az **5.2.2.1.** általános eljárás szerint (katalizátor: 100 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 83 mg (79 %).  $R_f =$ 

0.51 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.41-7.29 (2 × 5H, m, aromás), 4.62-4.57 (2 × 1H, 2 dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz mindkettőben, 2 × H-4), 4.29-4.17 (2H, m, 2 × H-6), 3.91-3.79 (4H, m, 2 × H-1', 2 × H-6'a), 3.66, 3.63 (2 × 1H, 2 dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz mindkettőben, 2 × H-6'b), 3.50, 3.48 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.4, 9.2 Hz mindkettőben, 2 × H-2'), 3.42, 3.41 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.4, 9.2 Hz mindkettőben, 2 × H-2'), 3.42, 3.41 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.4, 9.2 Hz mindkettőben, 2 × H-2'), 3.42, 3.41 (2 × 1H, 2 pt, *J* = 9.4, 9.2 Hz mindkettőben, 2 × H-3'), 3.36-3.26 (4H, m, 2 × H-4', 2 × H-5'), 2.32-2.25 (2 × 1H, 2 dt, *J* = 13.0, 3.8 Hz mindkettőben, 2 × H-5<sub>ekv</sub>), 1.81-1.67 (2 × 1H, 2 dt, *J* = 13.0, 11.3 Hz mindkettőben, 2 × H-5<sub>ax</sub>); (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 162.0, 161.8 (2 × C-2), 142.1, 142.0, 130.0 (2), 129.9 (2), 129.5, 129.4, 127.8 (4) (aromás), 127.0, 126.9 (2 q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 278.0 Hz mindkettőben, 2 × CF<sub>3</sub>), 82.0, 81.9, 78.9, 78.7, 78.4, 77.9, 74.4, 74.1, 70.8, 70.7 (2 × C-1' - C-5'), 62.4, 62.2 (2 × C-6'), 56.2, 56.1 (2 q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30.6 Hz mindkettőben, 2 × C-6), 54.2, 54.0 (2 × C-4), 30.8, 30.6 (2 × C-5). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 391.2, talált 391.3.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-4,6-dimetilpirimidin (162a)

 A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és a pentán-2,4dionból képzett β-klór-α,β-telítetlen-ketonból (58 mg, 0.50 mmol) 227 mg (1.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az 5.5.1.1.
általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva

(eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 69 mg (62 %). R<sub>f</sub> = 0.34 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = -62$  (c 0.09, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.23 (1H, s, H-5), 4.34 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.87 (1H, dd, J = 12.1, 2.2 Hz, H-6'a), 3.75 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-2'), 3.72 (1H, dd, J =12.1, 5.2 Hz, H-6'b), 3.55 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-3'), 3.51 (1H, pt, J = 9.4, 9.4Hz, H-4'), 3.44 (1H, ddd, J = 9.4, 5.2, 2.2 Hz, H-5'), 2.51 (6H, s,  $2 \times$  CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 168.9 (2), 167.1 (C-2, C-4, C-6), 120.9 (C-5), 83.6, 82.4, 79.4, 74.7, 71.2 (C-1' - C-5'), 62.8 (C-6'), 23.6 (2) (2 × CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: Cl<sub>2</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 271.1, talált 271.2.

**B módszer: 160a**-ból (200 mg, 0.32 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint (katalizátor: 100 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Reakcióidő: 3 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 68 mg (79 %).

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-4-metil-6-trifluormetilpirimidin (162b)



A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és az 1,1,1trifluorpentán-2,4-dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlenketonból (85 mg, 0.50 mmol) 227 mg (1.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az **5.5.1.1.** általános eljárás szerint.

Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 84 mg (63 %).  $R_f = 0.36$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = -32$  (c 0.19, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H, s, H-5), 4.47 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 3.89 (1H, pt, J = 9.7, 9.2 Hz, H-2'), 3.88 (1H, dd, J = 12.1, 2.0 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, J = 12.1, 5.0 Hz, H-6'b), 3.56 (1H, pt, J = 9.4, 9.2

Hz, H-3'), 3.52-3.47 (2H, m, H-4', H-5'), 2.68 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C** NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 172.9, 168.4 (C-2, C-4), 156.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 35.7 Hz, C-6), 125.2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 274.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.3 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.4 Hz, C-5), 84.2, 82.7, 79.4, 74.4, 71.4 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'), 24.3 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 325.1, talált 325.1.

**B módszer: 160b**-ből (200 mg, 0.29 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint (katalizátor: 100 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 87 mg (92 %).

#### 6-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-4-metilpirimidin (162c)

A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és az 1fenilbután-1,3-dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlenketonból (89 mg, 0.50 mmol) 227 mg (1.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5.5.1.1. mellett az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 19:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 95 mg (69 %).  $R_f = 0.50$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = -42$  (c 0.12, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.28-8.26 (2H, m, Ph), 7.90 (1H, s, H-5), 7.62-7.60 (3H, m, Ph), 4.46 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-1'), 4.04 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-2'), 3.88 (1H, dd, J = 12.1, 1.9 Hz, H-6'a), 3.69 (1H, dd, J =12.1, 5.0 Hz, H-6'b), 3.57 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-3'), 3.51-3.45 (2H, m, H-4', H-5'), 2.66 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD + 1 csepp DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 169.6, 167.6, 165.0 (C-2, C-4, C-6), 137.9, 132.3, 130.2 (2), 128.6 (2) (Ph), 116.8 (C-5), 84.8, 82.9, 79.6, 74.2, 71.6 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'), 24.4 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 333.1, talált 333.2.

**B módszer: 160c**-ből (200 mg, 0.29 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint (katalizátor: 100 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH =  $5:1 \rightarrow 1:1$ ) az *első frakcióban* **162c**: 35 mg (36 %), színtelen szirup; a *második frakcióban* **161c**: 26 mg (27 %), színtelen szirup.

#### 4-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-6-trifluormetilpirimidin (162d)

HO OH N C

A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és a 4,4,4trifluor-1-fenilbután-1,3-dionból képzett  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ telítetlen-ketonból (116 mg, 0.50 mmol) 227 mg (1.65 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mellett az **5.5.1.1.** általános eljárás szerint.

Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 19:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 120 mg (75 %).  $R_f = 0.56$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1);  $[\alpha]_D = -33$  (c 0.15, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.27 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ph), 8.25 (1H, s, H-5), 7.60-7.52 (3H, m, Ph), 4.60 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.10 (1H, pt, J = 9.7, 9.3 Hz, H-2'), 3.93 (1H, dd, J = 12.1, 1.9 Hz, H-6'a), 3.75 (1H, dd, J = 12.1, 5.1 Hz, H-6'b), 3.63 (1H, pt, J = 9.4, 9.3 Hz, H-3'), 3.58-3.54 (2H, m, H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 168.8, 168.7 (C-2, C-4), 157.5 (q, <sup>2</sup> $_{C-F} = 35.7$  Hz, C-6), 136.6, 133.2, 130.2 (2), 128.8 (2) (Ph), 122.2 (q, 2), 128.8 (2) (Ph), 122.2 (q, 2), 128.8 (2), 128.8 (2) (Ph), 122.2 (q, 2), 128.8 (2

 ${}^{1}J_{C-F} = 274.6 \text{ Hz}, \text{ CF}_3$ ), 113.1 (q,  ${}^{3}J_{C-F} = 2.0 \text{ Hz}, \text{ C-5}$ ), 84.5, 82.8, 79.5, 74.3, 71.6 (C-1' - C-5'), 62.9 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 387.1, talált 387.1.

**B módszer: 160d**-ből (200 mg, 0.27 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint (100 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH =  $5:1 \rightarrow 1:1$ ) az *első frakcióban* **162d**: 20 mg (19 %), színtelen szirup; a *második frakcióban* **161d**: 45 mg (43 %), színtelen szirup.

#### 5.5.2. Gyűrűzárás β-ketoészterekkel

### 5.5.2.1. Altalános eljárás 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin-4(3*H*)-onok (163, 164) szintézisére

A megfelelő *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidroklorid (**131** vagy **159**) vízmentes metanolos oldatát (2 ml/100 mg amidin) 10 percig kevertetjük nátriummetanoláttal (3 ekv., ~1M, MeOH) szobahőmérsékleten, majd ehhez hozzáadjuk a  $\beta$ -ketoésztert (2 ekv.). A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:1 (per-*O*-benzilezett származékok esetén); CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3 (védőcsoport nélküli származékok esetén)). Az amidin (**131** vagy **159**) teljes átalakulása után a reakcióelegyet jégecettel semlegesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

## 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3H)-on (163a)

Bno OBn N Bno OBn N H H OBN N H H OBN N H H OBN N H H OBN N H OBN N H H OBN N H O Szlotatio Szlota Szlo

 $R_f$  = 0.18 (EtOAc-hexán = 3:2); [α]<sub>D</sub> = +71 (c 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1682 (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11.48 (1H, széles s, NH), 7.33-7.10 (20H, m, aromás), 6.10 (1H, s, H-5), 4.92, 4.87 (2 × 1H, 2 d, *J* = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.85, 4.57 (2 × 1H, 2 d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.66, 4.40 (2 × 1H, 2 d, *J* = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.56, 4.47 (2 × 1H, 2 d, *J* = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.26 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-1'), 3.81-3.78 (2H, m, H-2', H-3'), 3.76-3.71 (3H, m, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.64 (1H, ddd, *J* = 9.4, 3.5, 2.0 Hz, H-5'), 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 165.0, 163.2, 156.8 (C-2, C-4, C-6), 138.4, 138.0, 137.8, 137.5, 128.6-127.9 (aromás), 112.7 (C-5), 86.4, 80.1, 79.2, 78.8, 77.5 (C-1' − C-5'), 75.7, 75.2, 74.9, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 68.8 (C-6'), 24.0 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 633.3, talált 633.5.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-6-klórmetilpirimidin-4(*3H*)-on (163b)

**131**-ből (200 mg, 0.33 mmol) és etil 4-klóracetoacetátból (90 μl, 0.66 mmol) az **5.5.2.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 2 nap. Oszlopkromatográfiával



tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 193 mg (87 %).  $R_f = 0.42$  (EtOAc-hexán = 3:2);  $[\alpha]_D = -2$  (c 0.28, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1682 (C=O); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.96 (1H, széles s, NH), 7.33-7.09 (20H, m, aromás), 6.42 (1H, s, H-

5), 4.92, 4.88 ( $2 \times 1$ H, 2 d, J = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.86, 4.58 ( $2 \times 1$ H, 2 d, J = 10.8Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.69, 4.46 (2 × 1H, 2 d, J = 11.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.56, 4.47 (2 × 1H, 2 d, J = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.28 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 4.26 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 3.87-3.80 (2H, m, H-2', H-3'), 3.76-3.72 (3H, m, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.66 (1H, ddd, J = 9.1, 3.4, 2.1 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 163.4 (C-4), 162.3 (C-6), 157.8 (C-2), 138.3, 137.9, 137.7, 137.4, 128.5-127.8 (aromás), 112.8 (C-5), 86.4, 79.6, 79.2, 78.8, 77.5 (C-1' - C-5'), 75.7, 75.1, 74.8, 73.5 (4  $\times$ PhCH<sub>2</sub>), 68.8 (C-6'), 44.9 (CH<sub>2</sub>Cl). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 667.3, talált 667.5.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-5-klór-6-metilpirimidin-4(3H)-on (163c)



131-ből (200 mg, 0.33 mmol) és etil 2-klóracetoacetátból (eluens: EtOAc-hexán = 3:2) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 133 mg (60 %).  $R_f = 0.58$  (EtOAc-hexán = 3:2);  $[\alpha]_D = -5$  (c 0.25,  $CH_2Cl_2$ ; IR (KBr)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1666 (C=O); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

11.67 (1H, széles s, NH), 7.35-7.08 (20H, m, aromás), 4.93, 4.89 (2 × 1H, 2 d, J = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.85, 4.56 (2 × 1H, 2 d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.70, 4.44 (2 × 1H, 2 d, J = 11.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.54, 4.48 (2 × 1H, 2 d, J = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.25 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1'), 3.83-3.73 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.66 (1H, ddd, J = 9.4, 3.6, 1.9 Hz, H-5'), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 160.7, 159.1 (C-4, C-6), 154.1 (C-2), 138.3, 137.9, 137.6, 137.3, 128.6-127.9 (aromás), 120.6 (C-5), 86.4, 79.5, 79.0, 78.4, 77.6 (C-1' - C-5'), 75.7, 75.3, 74.8, 73.5 ( $4 \times PhCH_2$ ), 68.9 (C-6'), 22.2 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{39}H_{40}ClN_2O_6^+$  [M+H]<sup>+</sup> 667.3, talált 667.5.

#### 6-Fenil-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-on (163d)

131-ből (400 mg, 0.66 mmol) és etil benzoilacetátból (230  $\underset{\text{BnO}}{\overset{\text{OBn}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{OBn}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{Ph}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{D}}{\longrightarrow}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}{\overset{\text{N}}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}} \underset{\text{N}}} \underset{\text{N}} \underset{\text{N}} \underset{\text{N}}{\overset{\text{N}}} \underset{\text{N}} \underset{\text{N}}} \underset{\text{N}} \underset{\text{N}}$ 

200 mg (43 %).  $R_f = 0.39$  (EtOAc-hexán = 3:2);  $[\alpha]_D = +32$  (c 0.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1658 (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 12.11 (1H, széles s, NH), 7.97 (2H, d, J = 7.9 Hz, aromás), 7.47-7.41 (3H, aromás), 7.35-7.01  $(20H, m, aromás), 6.73 (1H, s, H-5), 4.95, 4.90 (2 \times 1H, 2 d, J = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>),$  $4.88, 4.62 (2 \times 1H, 2 d, J = 10.1 Hz, PhCH_2), 4.69, 4.42 (2 \times 1H, 2 d, J = 10.8 Hz,$ 

Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.59, 4.49 (2 × 1H, 2 d, *J* = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.44 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-1'), 3.97 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.1 Hz, H-2'), 3.87 (1H, pt, *J* = 9.4, 9.3 Hz, H-3'), 3.81 (1H, pt, *J* = 9.4, 9.1 Hz, H-4'), 3.78-3.75 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 3.72 (1H, ddd, *J* = 9.1, 3.4, 2.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 164.1 (C-4), 162.0 (C-6), 157.4 (C-2), 138.4, 138.0, 137.8, 137.3, 136.1, 130.7, 128.7-127.8, 127.4 (aromás), 109.3 (C-5), 86.4, 80.1, 79.2, 79.1, 77.6 (C-1' – C-5'), 75.8, 75.1, 75.0, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 68.9 (C-6'). **ESI-MS** pozitív mód *m*/*z*: C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 695.3, talált 695.4.

#### **2-**(β-D-Glükopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-on (164a)

HO CH3

A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és etil acetoacetátból (104  $\mu$ l, 0.82 mmol) az 5.5.2.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) fehér szilárd anyag.

Kitermelés: 98 mg (88 %).  $R_f = 0.43$  (EtOAc-MeOH = 2:1);  $[\alpha]_D = +13$  (c 0.17, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.25 (1H, széles s, NH), 6.12 (1H, s, H-5), 5.13-4.57 (széles jelek, OH), 3.96 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.67 (1H, dd, J = 12.0, 2.1 Hz, H-6'a), 3.52 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2'), 3.44 (1H, dd, J = 12.0, 5.2 Hz, H-6'b), 3.25-3.13 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 2.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 163.8, 162.1, 158.4 (C-2, C-4, C-6), 111.7 (C-5), 81.4, 79.0, 77.6, 71.8, 69.5 (C-1' - C-5'), 61.1 (C-6'), 23.3 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{11}H_{17}N_2O_6^+$  [M+H]<sup>+</sup> 273.1, talált 273.1.

**B módszer: 163a**-ból (300 mg, 0.47 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint (katalizátor: 150 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 80 mg (62 %).

#### **2-**(β-D-Glükopiranozil)-6-klórmetilpirimidin-4(3*H*)-on (164b)



**159**-ből (100 mg, 0.41 mmol) és etil 4-klóracetoacetátból (112  $\mu$ l, 0.82 mmol) az **5.5.2.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 74 mg (59 %). R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc-MeOH = 3:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +95 (c 0.16,

DMSO); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.28 (1H, széles s, NH), 6.40 (1H, s, H-5), 5.10-4.62 (széles jelek, OH), 4.50 (2H, s, *CH*<sub>2</sub>Cl), 4.00 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 3.67 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, H-6'a), 3.54 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.4 Hz, H-2'), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.2 Hz, H-6'b), 3.28-3.16 (3H, m, H-3', H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 162.8, 161.5, 159.9 (C-2, C-4, C-6), 112.0 (C-5), 81.4, 79.2, 77.5, 71.8, 69.5 (C-1' – C-5'), 61.1 (C-6'), 45.2 (*C*H<sub>2</sub>Cl). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 307.1, talált 307.2.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-5-klór-6-metilpirimidin-4(3*H*)-on (164c)

**159**-ből (100 mg, 0.41 mmol) és etil 2-klóracetoacetátból (115 μl, 0.82 mmol) az **5.5.2.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával



tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 92 mg (73 %).  $R_f = 0.29$  (EtOAc-MeOH = 3:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +11 (c 0.13, DMSO); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.90 (1H, széles s, NH), 5.16-4.15 (széles jelek, OH), 3.97 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.67 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz, H-6'a), 3.51 (1H, pt, J = 9.6, 9.4 Hz, H-2'), 3.45 (1H, dd, J = 12.0, 4.6 Hz, H-6'b), 3.27-3.16 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 2.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ (ppm): 159.2, 158.5, 156.3 (C-2, C-4, C-6), 118.8 (C-5), 81.3, 79.1, 77.4, 71.8, 69.4 (C-1' - C-5'), 61.1 (C-6'), 21.7 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{11}H_{16}ClN_2O_6^+$  [M+H]<sup>+</sup> 307.1, talált 307.2.

#### 6-Fenil-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-on (164d)



A módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és etil  $H_{HO} \longrightarrow N_{NO} \longrightarrow N_{NO}$  benzoilacetátból (143 µL, 0.82 mmol) az **5.5.2.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) fehér szilárd anyag.

Kitermelés: 90 mg (65 %).  $R_f = 0.39$  (EtOAc-MeOH = 3:1);  $[\alpha]_D = +31$  (c 0.21, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.46 (1H, széles s, NH), 8.05 (2H, d, J = 7.1 Hz, Ph), 7.50-7.48 (3H, m, Ph), 6.83 (1H, s, H-5), 5.09-4.58 (széles jelek, OH), 4.09 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.70 (1H, dd, J = 12.0, 2.1 Hz, H-6'a), 3.66 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.4 Hz, H-2'), 3.48 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.3 Hz, H-6'b), 3.31-3.20 (3H, m, H-3', H-4', H-5');  ${}^{13}$ **C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 163.0, 160.2, 158.9 (C-2, C-4, C-6), 136.1, 130.5, 128.7 (2), 127.0 (2) (Ph), 108.5 (C-5), 81.4, 79.5, 77.6, 71.7, 69.5 (C-1' – C-5'), 61.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: + [M+H]<sup>+</sup> 335.1, talált 335.3.

B módszer: 163d-ből (100 mg, 0.14 mmol) az 5.5.1.2. általános eljárás szerint (katalizátor: 20%-os  $Pd(OH)_2/C).$ Reakcióidő: 5 50 mg óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 37 mg (77 %).

#### 5.5.3. Reakciók malonsav származékokkal

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-6-hidroxipirimidin-4(3H)on (165)



A 131 C-(β-D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot 

µl, 3.32 mmol). A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük  $(CHCl_3-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:1)$ . A **131** amidin teljes átalakulása után (1 nap) a reakcióelegyet jégecettel semlegesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán =  $2:1 \rightarrow 4:1$ ) 172 mg (82 %) fehér szilárd anyagot kapunk.  $R_f = 0.63$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1);  $[\alpha]_{D} = +34$  (c 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1650 (C=O); <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.01 (2H, 2 széles s, cserélhető protonok), 7.31-7.07 (20H, m, aromás), 5.54 (1H, s, H-5), 4.92, 4.88 (2 × 1H, 2 d, *J* = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.83, 4.56 (2 × 1H, 2 d, *J* = 10.9 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.64, 4.38 (2 × 1H, 2 d, *J* = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.51, 4.46 (2 × 1H, 2 d, *J* = 12.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.21 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-1'), 3.85 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.0 Hz, H-3'), 3.72-3.65 (5H, m, H-2', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b); <sup>13</sup>C **NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.8, 158.9 (C-2, C-4, C-6), 138.2, 137.9, 137.7, 136.9, 128.6-127.9 (aromás), 91.3 (C-5), 86.4, 79.5, 79.1, 77.6 (2) (C-1' - C-5'), 75.8, 75.1, 74.9, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 635.3, talált 635.5.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-6-hidroxipirimidin-4(3H)-on (166)

A módszer: A 159 *C*-(β-D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (100 mg, 0.41 mmol) és a dimetil-malonátot (471 µl, 4.12 mmol) 1 ml vízmentes metanolban oldjuk, majd nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatát adjuk (4.1

ml, 4.12 mmol, ~1M, MeOH) az elegyhez. A reakcióelegyet 16 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, az átlakulást VRK-val követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3, CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:2). A teljes konverzió után az elegyet jégecettel semlegesítjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:1). Kitermelés: 80 mg (71 %) fehér szilárd anyag. R<sub>f</sub> = 0.35 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:2);  $[\alpha]_D$  = +60 (c 0.16, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.78-5.13 (széles jelek, OH), 4.57 (1H, s, H-5), 3.88 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1'), 3.67 (1H, dd, *J* = 12.0, 2.3 Hz, H-6'a), 3.42 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, H-6'b), 3.33 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.1 Hz, H-2'), 3.25 (1H, pt, *J* = 9.2, 9.1 Hz, H-3' vagy H-4'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 csepp CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 171.4 (C-4, C-6), 158.8 (C-2), 90.1 (C-5), 80.8, 78.6, 77.5, 73.1, 69.9 (C-1' – C-5'), 61.5 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 275.1, talált: 275.1.

**B módszer:** A **165** pirimidinből (100 mg, 0.16 mmol) az **5.5.1.2.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 4 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 1:1) fehér szilárd anyag. Kitemelés 20 mg (47 %).

### 2-(Amino(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)metilén)malononitril (167a)

 $\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \mathsf{BnO}\\\mathsf{BnO}\\\mathsf{OBn}\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{OBn}\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{NH}_2\\\mathsf{CN}\\\mathsf{NH}_2$ 

δ (ppm): 7.31-7.16 (20H, m, aromás), 6.33, 5.87 (2 × 1H, 2 széles s, NH<sub>2</sub>), 4.88, 4.83 (2 × 1H, 2 d, J = 10.9 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.85, 4.55 (2 × 1H, 2 d, J = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.77, 4.60 (2 × 1H, 2 d, J = 11.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.49, 4.45 (2 × 1H, 2 d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.34 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 3.78 (1H, pt, J = 9.4, 9.0 Hz, H-3'), 3.72-3.65 (3H, m, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.55 (1H, ddd, J = 9.5, 3.5, 2.0 Hz, H-5'), 3.47 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-2'); <sup>13</sup>**C** NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.1 (<u>C</u>=C(CN)<sub>2</sub>), 138.1, 137.9, 137.5, 136.9, 128.7-127.9 (aromás), 113.9, 113.7 (2 × CN), 86.1, 80.1, 78.7, 77.0, 76.3 (C-1' – C-5'), 75.9, 75.2, 75.1, 73.7 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 68.5 (C-6'), 55.0 (C=<u>C</u>(CN)<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 638.263, talált 638.266; C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> 654.236, talált 654.238.

#### (Z)-Etil 3-amino-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-2-cianoakrilát (167b)

 $\leq OBn NH_2$ А 131 C-(2.3.4.6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)--0 BnO<sup>-</sup> COOEt formamidin hidrokloridot (200 mg, 0.33 mmol) 5 ml ÒBn vízmentes EtOH-ban oldjuk és nátrium-etanolát egymólos vízmentes etanolos oldatát (6.6 ml, 6.63 mmol) adjuk hozzá. 10 perc kevertetés után 354 µl ciánecetésztert (6.63 mmol) adunk az elegyhez. Az amidin teljes átalakulása után (2 óra, VRK: EtOAc-hexán = 1:2) az elegyet vákuumban bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 1:2). Kitermelés: 92 mg (42 %), halványsárga szilárd anyag.  $R_f = 0.51$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +35$  (c 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.89 (1H, széles s, NH<sub>2</sub>), 7.33-7.16 (20H, m, aromás), 6.37 (1H, széles s, NH<sub>2</sub>), 4.87, 4.80 (2 × 1H, 2 d, J = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72, 4.60 (2 × 1H, 2 d, J = 11.2 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.82, 4.56 (2 × 1H, 2 d, J = 11.6 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.51, 4.47 (2 × 1H, 2 d, J= 12.2 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.46 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-1'), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz, *CH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (1H, pt, *J* = 9.2, 9.1 Hz, H-3'), 3.73-3.65 (3H, m, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.58 (1H, ddd, J = 9.5, 3.5, 1.9 Hz, H-5'), 3.52 (1H, pt, J = 9.1, 9.0 Hz, H-2'), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 168.3 (C=CCN(COOEt)), 167.5 (C=O), 138.3, 138.0, 137.8, 137.3, 128.6-127.8 (aromás), 117.5 (CN), 86.1, 81.3, 78.5, 77.2 (2) (C-1' – C-5'), 75.7, 75.3, 75.0 (3 × PhCH<sub>2</sub>), 74.1 (C=CCN(COOEt)), 73.6 (PhCH<sub>2</sub>), 68.7 (C-6'), 60.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 685.288, talált 685.291; C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> 701.262, talált 701.266.

#### 5.5.4. Gyűrűzárás szubsztituált metilénmalonsav származékokkal

### 5.5.4.1. Általános eljárás glükopiranozil-amidinek és szubsztituált metilénmalonsav származékok gyűrűzárására

A megfelelő C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (**131** vagy **159**) vízmentes metanolban oldjuk (2 ml/100 mg amidin) és 10 percig kevertetjük nátrium-metanoláttal (3 ekv., ~1M, MeOH) 0 °C-on. Ezután 2 ekv. metilénmalonsav származékot\* adunk a reakcióelegyhez és tovább kevertetjük

hűtés mellett. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:1 (per-O-benzilezett származékok esetén); CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3 (védőcsoport nélküli származékok esetén)). Az amidin (131 vagy 159) teljes átalakulása után az elegyet jégecettel semlegesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

\*A 2-benzilidénmalononitrilt,146 a 2-ciano-3-fenilakrilátot,147 a metil148 és etil147 2-benzilidénmalonátot irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.

#### 4-Amino-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-B-D-glükopiranozil)pirimidin-5karbonitril (168a)



168a a reakcióelegyből halványsárga szilárd anyag

formájában vált ki. Kitermelés: 325 mg (76 %).  $R_f = 0.55$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_{D} = -1$  (c 0.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.87 (2H, széles s, NH<sub>2</sub>), 8.33 (1H, s, H-6), 7.40-6.99 (20H, m, aromás), 4.93, 4.89 (2 × 1H, 2d, J = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.92, 4.69 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.82, 4.74 (2 × 1H, 2d, J = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.65, 4.22 (2 × 1H, 2d, J = 11.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.38 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.94 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.85 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-3'), 3.85 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-3'), 3.85 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-3'), 3.85 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-3'), 3.85 (1H, pt, J = 9.5, 9.2 Hz), 3.85 (1H, pt,pt, J = 9.4, 9.3 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.84 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2'), 3.79 (1H, dd, J = 11.9, 5.2 Hz, H-6'a), 3.64 (1H, dd, J = 11.9, 1.9 Hz, H-6'b), 3.52-3.49 (1H, m, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.8, 163.3 (C-2, C-4), 160.5 (C-6), 138.3, 138.1, 137.7, 136.9, 129.0-127.9 (aromás), 114.8 (CN), 91.0 (C-5), 87.0, 83.2, 82.2, 79.0, 77.5 (C-1' – C-5'), 76.2, 75.5, 75.0, 73.8 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 67.8 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 643.3, talált 643.5.

### Etil 4-amino-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-B-D-glükopiranozil)pirimidin-5karboxilát (168b) és 2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-6-oxo-

hexán = 1:3) az első frakcióban a **168b**-t izoláltuk. Kitermelés: 167 mg (37 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.25$  (EtOAc-hexán = 1:2);  $[\alpha]_D = +54$  (c 0.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H **NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.81 (1H, s, H-6), 7.84 (1H, széles s, NH<sub>2</sub>), 7.33-6.96 (20H, m, aromás), 6.25 (1H, széles s, NH<sub>2</sub>), 4.93, 4.89 ( $2 \times 1$ H, 2d, J =11.2 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.84, 4.57 (2 × 1H, 2d, J = 10.7 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.60, 4.27 (2 × 1H, 2d, J = 11.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.60, 4.27 (2 × 1H, 2d, J = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz,  $CH_2$ CH<sub>3</sub>), 4.36 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.03 (1H, pt, J = 9.6, 9.0 Hz, H-2'), 3.84 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 Hz, H-3'), 3.76-3.3.71 (3H, m, H-4', H-6'a, H-6'b), 3.65 (1H, ddd, J = 9.5, 4.5, 2.2 Hz, H-5'), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz,

CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168.9, 166.0, 162.8 (C-2, C-4, COOEt), 159.6 (C-6), 138.8, 138.2, 138.2, 138.1, 128.5-127.5 (aromás), 104.3 (C-5), 87.1, 82.9, 81.3, 79.8, 77.3 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.8, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'), 61.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 690.3, talált 690.5.

 $\underset{\text{BnO}}{\overset{\text{OBn}}{\xrightarrow{}}}_{\text{OBn}} \overset{4}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{CN}}{\xrightarrow{}}_{\text{OBn}} \overset{4}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{CN}}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{OBn}}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{4}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{CN}}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{CN}}} \overset{\text{CN}}{\xrightarrow{}}_{\text{D}} \overset{\text{CN}}{\xrightarrow{}}$ CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.52 (1H, széles s, NH), 8.15 (1H, s, H-

4), 7.33-7.09 (20H, m, aromás), 4.91, 4.88 (2 × 1H, 2d, J = 11.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.86, 4.60 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.71, 4.46 (2 × 1H, 2d, J = 11.5 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.54, 4.48 (2 × 1H, 2d, J = 12.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.37 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.86-3.70 (6H, m, H-2' – H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.9, 160.0 (C-2, C-6), 161.1 (C-4), 138.1, 137.9, 137.6, 137.1, 128.7-127.9 (aromás), 113.3 (CN), 103.2 (C-5), 85.8, 79.2, 78.9, 78.2, 77.7 (C-1' - C-5'), 75.6, 75.2, 74.6, 73.4 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 644.3, talált 644.5.

#### Etil 2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6dihidropirimidin-5-karboxilát (168d)

hexán 1:1) színtelen szirup. Kitermelés: 367 mg (80 %). R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc-hexán = 1:1;  $[\alpha]_{D} = +9$  (c 0.50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 11.35 (1H, széles s, NH), 8.55 (1H, s, H-4), 7.32-7.11 (20H, m, aromás), 4.88, 4.84 (2 × 1H, 2d, J = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.82, 4.55 (2 × 1H, 2d, J = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.66, 4.45 (2 × 1H, 2d, J = 11.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.55, 4.48 (2 × 1H, 2d, J = 12.1 Hz, Ph $CH_2$ ), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz,  $CH_2$ CH<sub>3</sub>), 4.37 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 3.86-3.65 (6H, m, H-2' – H-6'b), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz. CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 163.2, 162.6, 160.0 (C-2, C-6, COOEt), 159.2 (C-4), 138.2, 138.0, 137.6, 137.2, 128.5-127.8 (aromás), 116.7 (C-5), 86.1, 79.4, 78.9, 78.4, 77.4 (C-1' - C-5'), 75.5, 75.0, 74.6, 73.4 (4  $\times$  PhCH<sub>2</sub>), 68.8 (C-6'), 61.3  $(CH_2CH_3)$ , 14.4  $(CH_2CH_3)$ . ESI-MS pozitív mód m/z;  $C_{41}H_{43}N_2O_8^+$   $[M+H]^+$  691.3, talált 691.4.

#### 4-Amino-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-B-D-glükopiranozil)-6-fenilpirimidin-5-karbonitril (168e)

131-ből (400 mg, 0.66 mmol) és 2-benzilidénmalononitrilből (204 mg, 1.33 mmol) az 5.5.4.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 1 óra. A 168e a reakcióelegyből halványsárga szilárd anyag formájában vált ki. Kitermelés: 373



mg (78 %). R<sub>f</sub> = 0.41 (EtOAc-hexán = 2:3);  $[α]_D = -12$  (c 0.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.00 (2H, széles s, NH<sub>2</sub>), 7.96-6.97 (25H, m, aromás), 4.96-4.69 (6H, m, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.73, 4.27 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.50 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 4.03 (1H,

pt, J = 9.5, 9.2 Hz, H-4'), 3.98 (1H, pt, J = 9.6, 9.1 Hz, H-2'), 3.85 (1H, pt, J = 9.2, 9.1 Hz, H-3'), 3.82 (1H, dd, J = 11.8, 3.8 Hz, H-6'a), 3.66 (1H, dd, J = 11.8, 1.9 Hz, H-6'b), 3.52 (1H, ddd, J = 9.5, 3.8, 1.9 Hz, H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 168.3, 167.9, 165.4 (C-2, C-4, C-6), 138.5, 138.2, 137.8, 137.1, 136.0, 131.4-127.9 (aromás), 116.0 (CN), 87.4 (C-5), 87.1, 83.5, 82.5, 79.0, 77.7 (C-1' - C-5'), 76.2, 75.6, 75.3, 73.9 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 67.9 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C4<sub>5</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 719.3, talált 791.6.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-fenil-6-oxo-1,6dihidropirimidin-5-karbonitril (168f)

<sup>Ph</sup><sub>BnO</sub> (ACR) (ACR) (ACR) (BRC) (ACR) (ACR) (BRC) (ACR) (

#### 4-Amino-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin-5-karbonitril (169a)

**159**-ből (100)mg, 0.41 mmol) és 2-(etoximetilén)malononitrilből (101 mg, 0.82 mmol) az 5.5.4.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 30 perc. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 85 mg (73 %).  $R_f = 0.31$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1);  $[\alpha]_D = +42$  (c 0.16, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.56 (1H, s, H-6), 4.18 (1H, 4.9 Hz, H-6'b), 3.67 (1H, pt, J = 9.5, 9.0 Hz, H-2'), 3.50 (1H, pt, J = 9.1, 9.0 Hz, H-3'), 3.44 (1H, pt, J = 9.4, 9.1 Hz, H-4'), 3.39 (1H, ddd, J = 9.4, 4.9, 1.9 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 170.2, 164.4 (C-2, C-4), 161.8 (C-6), 115.4 (CN), 90.8 (C-5), 83.5, 82.3, 79.2, 74.4, 71.1 (C-1' - C-5'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 283.1037, talált 283.1034; C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 305.0856, talált 305.0852.

Etil 4-amino-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin-5-karboxilát (169b) és 2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (169c)



 A módszer: 168b-ből (70 mg, 0.10 mmol) az 5.2.2.1. általános eljárás szerint (katalizátor: 35 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1) színtelen szirup. Kitermelés: 17 mg

(51 %).  $R_f = 0.55$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3);  $[\alpha]_D = -62$  (c 0.15, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 8.82 (1H, s, H-6), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.28 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 3.93 (1H, dd, *J* = 12.2, 1.9 Hz, H-6'a), 3.81 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, H-6'b), 3.73 (1H, pt, *J* = 9.4, 9.0 Hz, H-2'), 3.69-3.54 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 1.38 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 170.4, 166.9, 164.0, 159.7 (C-2, C-4, C-6, COOEt), 105.2 (C-5), 83.0, 82.3, 79.3, 74.5, 71.2 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'), 62.4 (*C*H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 330.1296, talált 330.1294; C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 352.1115, talált 352.1114.

**B módszer: 159**-ből (200 mg, 0.82 mmol) és etil 2-ciano-3-etoxiakrilátból (279 mg, 1.65 mmol) az **5.5.4.1.** általános eljárás szerint. Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH =  $5:1 \rightarrow 3:1$ ) *az első frakcióban* a **169b**-t izoláltuk. Kitermelés: 55 mg (20 %), halványsárga szirup.



A második frakcióban a **169c**-t izoláltuk. Kitermelés: 105 mg (45 %), színtelen szirup.  $R_f = 0.39$  (CH<sub>3</sub>Cl-MeOH 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -66 (c 0.16, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, s, H-4), 4.11 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1'),

3.88 (1H, dd, J = 12.0, 1.8 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, dd, J = 12.0, 4.8 Hz, H-6'b), 3.58 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.53-3.41 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 173.1, 171.1 (C-2, C-6), 161.4 (C-4), 118.1 (CN), 97.6 (C-5), 81.8, 81.4, 79.1, 74.6, 71.0 (C-1' - C-5'), 62.5 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 284.0877, talált 284.0879.

#### Etil 2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-karboxilát (169d)



 A módszer: 168d-ből (335 mg, 0.48 mmol) az 5.2.2.1. általános eljárás szerint (katalizátor: 150 mg 20%-os Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1) színtelen szirup. Kitermelés: 107

mg (67 %). R<sub>f</sub> = 0.38 (CH<sub>3</sub>Cl-MeOH = 1:1); [α]<sub>D</sub> = +75 (c 0.15, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD + 1 csepp TFA) δ (ppm): 8.66 (1H, s, H-4), 4.32 (2H, q, J = 7.0 Hz,  $CH_2$ CH<sub>3</sub>), 4.19 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-1'), 3.88 (1H, dd, J = 12.0, 1.8 Hz, H-6'a), 3.75 (1H, dd, J = 12.0, 4.7 Hz, H-6'b), 3.59 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.54-3.45 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'), 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 168.6, 166.2, 159.8 159.1 (C-2, C-4, C-6, COOEt), 115.0 (C-5), 81.9, 80.3, 78.9, 74.3, 70.6 (C-1' – C-5'), 66.9 (C-6'), 62.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív
mód m/z: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 331.1136, talált 331.1140; C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 353.0955, talált 353.0953.

B módszer: 159-ből (100 mg, 0.41 mmol) és dietil 2-(etoximetilén)malonátból (165 µl, 0.82 mmol) az 5.5.4.1. általános eljárás szerint. Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 70 mg (51 %).

### 4-Amino-6-fenil-2-(β-D-glükopiranozil)pirimidin-5-karbonitril (169e)

**159**-ből (50 mg, 0.21 mmol) és 2- $H_{HO} \longrightarrow H_{N} \longrightarrow H_{2}$ HO  $H_{N} \longrightarrow H_{2}$ HO  $H_{N} \longrightarrow H_{2}$  $h_{HO} \longrightarrow$ Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH =

3:1) halványsárga szirup. Kitermelés: 63 mg (85 %).  $R_f = 0.49$  (CH<sub>3</sub>Cl-MeOH 7:3);  $[\alpha]_{\rm D} = +34$  (c 0.17, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.89-7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz, Ph), 7.57-7.50 (3H, m, Ph), 4.29 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 3.86 (1H, dd, J = 12.1, 2.1 Hz, H-6'a), 3.81 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-2' vagy)H-3' vagy H-4'), 3.77 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz, H-6'b), 3.59-3.52 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.45-3.42 (1H, m, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 170.4, 169.5, 166.2 (C-2, C-4, C-6), 137.5, 132.2, 129.9, 129.8, 129.6 (2) (Ph), 116.4 (CN), 90.8 (C-5), 87.8, 83.8, 82.2, 79.0, 70.9 (C-1' - C-5'), 62.4 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 359.1350, talált 359.1350;  $C_{13}H_{18}N_2NaO_8^+$  [M+Na]<sup>+</sup> = 353.0955, talált 353.0953.

### 4-Fenil-2-(B-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (169f)

159-ből (50 mg, 0.21 mmol) és etil 2-ciano-3-fenilakrilátból  $\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \text{HO} \\ \text{HO} \\ \text{OH} \\$ 

30 mg (41 %).  $R_f = 0.21$  (CH<sub>3</sub>Cl-MeOH 7:3);  $[\alpha]_D = +23$  (c 0.16, MeOH); <sup>1</sup>H **NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.71-7.45 (5H, m, Ph), 3.93 (1H, d, J = 9.6Hz, H-1'), 3.63 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz, H-6'a), 3.60 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.46 (1H, dd, J = 12.2, 4.7 Hz, H-6'b), 3.30 (1H, pt, J = 9.1, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.25-3.20 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 170.9, 169.3, 159.2 (C-2, C-4, C-6), 138.0, 131.7, 129.6 (Ph), 118.7 (CN), 94.9 (C-5), 81.9, 81.7, 78.9, 74.4, 70.7 (C-1' – C-5'), 62.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 360.1190, talált 360.1192.

# 5.5.4.2. Altalános eljárás glükopiranozil-amidinek és benzilidénmalonátok gyűrűzárására

A 131 amidin hidrokloridot (400 mg, 0.66 mmol) 10 ml vízmentes alkoholban (MeOH vagy EtOH) oldjuk és 1.3 ml nátrium-alkoholáttal (2 ekv., 1.33 mmol, NaOMe/MeOH vagy NaOEt/EtOH) 10 percig kevertetjük ~1M

szobahőmérsékleten. Az elegyhez ezután hozzáadjuk a 2-benzilidénmalonátot (1.33 mmol, 2 ekv.). A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:2). Az amidin (131) teljes átalakulása után (6 óra) a reakcióelegyet jégecettel semlegesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 2:3).

# 5.5.4.3. Általános eljárás 1,4,5,6-tetrahidropirimidinek (170) oxidációjára **DDQ-val**

A 2-glükopiranozil-tetrahidropirimidin származékot (170) vízmentes metanolban oldjuk (2 ml/100 mg szubsztrátum) és hozzáadunk 1 ekv. DDO-t. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, az átalakulást vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:2). A 170 teljes konverziója után (6 óra) az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott szirupot 30 ml EtOAc-ban oldiuk és 10%-os NaOH oldattal mossuk (5 x 10 ml). A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szűriük vákuumban bepároljuk. szárítiuk. maid és Α maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 2:3).

### Metil 2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-B-D-glükopiranozil)-4-fenil-6-oxo-1,4,5,6tetrahidropirimidin-5-karboxilát (170a)



0.66 mmol) és **131**-ből (400 mg, dimetil  $\underset{\text{BnO}}{\overset{\text{OBn}}{\longrightarrow}} \overset{\text{N}}{\underset{\text{BnO}}{\longrightarrow}} \overset{\text{A}}{\underset{\text{BnO}}{\longrightarrow}} \overset{\text{COOMe}}{\underset{\text{BnO}}{\longrightarrow}} \overset{\text{ISI-bOI}}{\underset{\text{COOMe}}{\longrightarrow}} (400 \text{ mig}, 0.00 \text{ minOI}) \text{ es unitor} (400 \text{ mig}, 0.00 \text{ minOI}) \text{ minOI} \text{ minOI}) \text{ es unitor} (400 \text{ mig}, 0.00 \text{ minOI}) \text{ es unitor} (400 \text{ mig}, 0.00 \text{ minOI}) \text{ minOI} \text{$ tisztítva színtelen szirup. Kitermelés: 451 mg (90 %).  $R_f = 0.46$  (EtOAc-hexán = 2:3). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.74, 8.67 (széles s, 2 × NH), 7.33-7.10 (m, aromás), 5.00 (d, J = 13.5 Hz, H-4 vagy H-5), 4.94 (d, J = 11.6 Hz, H-4 vagy H-5), 4.87-4.48 (m, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.10, 4.05 (2d, J = 9.1 Hz mindkettőben 2 × H-1'), 3.79-3.55 (m, 2 × [H-2' - H-6']), 3.61, 3.55 (2s, 2 × OMe), 3.49 (d, J = 11.5 Hz, H-4 vagy H-5), 3.16 (d, J = 13.8 Hz, H-4 vagy H-5); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 168.3, 168.1, 166.2 (2) (2 × [C-6, COOMe]), 150.7, 150.5 (2 × C-2), 139.9, 138.4, 138.2, 138.0, 137.9, 137.9, 137.8, 137.7, 128.8-127.2 (aromás), 86.3 (2), 79.2, 79.1, 79.1, 78.9, 78.7 (2), 77.4 (2) (2 × [C-1' – C-5']), 75.7 (2), 75.2 (2), 74.8 (2), 73.6, 73.6 (8 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 68.8, 68.6 (2 × C-6'), 61.5, 61.4, 53.8, 53.7, 52.7, 52.7 (2 × [C-4, C-5, OCH<sub>3</sub>]). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 755.3, talált 755.6.

# Etil 2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-\beta-D-glükopiranozil)-4-fenil-6-oxo-1,4,5,6tetrahidropirimidin-5-karboxilát (170b)



(400 **131**-ből mg, 0.66 mmol) és dietil Bno OBn N COOEt benzilidénmalonátból (329 mg, 1.33 mmol) az **5.5.4.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva színtelen szirup. Kitermelés: 413 mg (81 %). Rf = 0.46 (EtOAc-hexán = 2:3). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.68, 8.60

(széles s,  $2 \times NH$ ), 7.36-7.11 (m, aromás), 4.99 (d, J = 13.3 Hz, H-4 vagy H-5),

4.92 (d, J = 11.8 Hz, H-4 vagy H-5), 4.90-4.49 (m, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.08, 4.07 (2q, J = 7.1 Hz mindkettőben, 2 × *CH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05, 4.01 (2d, J = 9.1 Hz mindkettőben, 2 × H-1'), 3.79-3.53 (m, 2 × [H-2' – H-6']), 3.47 (d, J = 11.8 Hz, H-4 vagy H-5), 3.20 (d, J = 13.4 Hz, H-4 vagy H-5), 1.08, 1.06 (2t, J = 7.1 Hz mindkettőben, 2 × CH<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 167.8, 167.6, 166.3, 166.2 (2 × C-6, 2 × COOEt), 150.7, 150.5 (2 × C-2), 139.9, 139.9, 138.4, 138.2, 138.0, 137.9, 137.9, 137.8, 137.7, 131.2, 128.7-127.3 (aromás), 86.3 (2), 79.2, 79.1, 79.1, 78.9, 78.7, 78.7, 77.5, 77.4 (2 × [C-1' – C-5']), 75.7 (2), 75.2 (2), 74.8 (2), 73.6, 73.6, (8 × Ph*CH*<sub>2</sub>), 68.8, 68.6 (2 × C-6'), 61.8, 61.7 (2 × *CH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.6, 61.5, 53.8 (2) (2 × C-4, 2 × C-5), 14.0, 14.0 (2 × CH<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C47H49N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 769.4, talált 769.6.

# Metil 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-fenil-6-oxo-1,6dihidropirimidin-5-karboxilát (171a)



**170a**-ból (300 mg, 0.40 mmol) DDQ-val (90 mg, 0.40 mmol) az **5.5.4.3.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 177 mg (59 %).  $R_f = 0.48$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +10$  (c 0.40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.40 (1H, széles s, NH), 7.65-7.01 (25H, m, aromás), 4.93, 4.90 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.5 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.88, 4.64 (2 × 1H, 2d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.73, 4.47 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.0 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.58, 4.54 (2 × 1H, 2d, *J* = 12.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.42 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 3.94 (1H, pt, *J* = 9.4, 9.1 Hz, H-2'), 3.86-3.72 (5H, m, H-3' – H-6'), 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.0, 161.3 (2), 157.9 (C-2, C-4, C-6, COOMe), 138.3, 138.0, 137.9, 137.2, 136.8, 130.5-127.8 (aromás), 118.4 (C-5), 86.3, 79.2, 79.2, 78.8, 77.8 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.3, 74.7, 73.4 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'), 52.6 (OCH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 753.3, talált 753.6.

# Etil 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-fenil-6-oxo-1,6dihidropirimidin-5-karboxilát (171b)

**170b**-ből (300 mg, 0.40 mmol) DDQ-val (90 mg, 0.40 mmol) az **5.5.4.3.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 159 mg (53 %).  $R_f = 0.50$  (EtOAc-hexán =

1:1);  $[\alpha]_D = +62$  (c 0.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.67 (1H, széles s, NH), 7.66-7.02 (25H, m, aromás), 4.94, 4.91 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.89, 4.64 (2 × 1H, 2d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.74, 4.49 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.58, 4.52 (2 × 1H, 2d, *J* = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.43 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-1'), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, *CH*<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97 (1H, pt, *J* = 9.5, 9.1 Hz, H-2'), 3.87-3.70 (5H, m, H-3' – H-6'), 1.00 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 165.3, 161.4, 161.3, 157.9 (C-2, C-4, C-6, COOEt), 138.4, 138.1, 137.8, 137.2, 136.9, 130.3-127.7 (aromás), 118.7 (C-5), 86.4, 79.2 (2), 78.9, 77.8 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.7, 73.4 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.0

(C-6'), 61.6 (*C*H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 767.3, talált 767.6.

# Metil 4-fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5karboxilát (172a)

# Etil 4-fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-karboxilát (172b)

 $\begin{array}{c} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \text{HO} \\ \text{HO} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{HO} \\ \text{OH} \\ \text{$ 

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.63-7.43 (5H, m, Ph), 4.28 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1'), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz,  $CH_2$ CH<sub>3</sub>), 3.90 (1H, dd, J = 11.9, 2.0 Hz, H-6'a), 3.79 (1H, dd, J = 11.9, 4.3 Hz, H-6'b), 3.64 (1H, pt, J = 9.5, 9.1 Hz, H-2'), 3.54-3.46 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C **NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 167.2, 162.9, 162.2, 161.2 (C-2, C-4, C-6, COOEt), 138.1, 131.5, 129.5 (2), 129.3 (2) (Ph), 119.7 (C-5), 82.1, 80.1, 78.8, 74.0, 70.5 (C-1' – C-5'), 62.8 (C-6'), 62.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 407.1449, talált 407.1445; C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 429.1268, talált 429.1262.

# 5.5.5. Gyűrűzárás inonokkal

# 5.5.5.1. Általános eljárás 4-szubsztituált-2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-Dglükopiranozil)-pirimidinek (174) szintézisére

A 131 *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (400 mg, 0.66 mmol) vízmentes acetonitrilben oldjuk (2 ml/100 mg amidin), majd hozzáadjuk a megfelelő 4-(trimetilszilil)but-3-in-2-ont\* (1 ekv.), a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (141 mg, 1.33 mmol) és katalitikus mennyiségű vizet. A reakcióelegyet 8 órán át forraljuk, eztán

aktív szénnel derítjük és forrón szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

\*Az 1-fenil-4-(trimetilszilil)but-3-in-2-ont (**173a**),<sup>125</sup> az 1-(*p*-metoxifenil)-4-(trimetilszilil)but-3-in-2-ont (**173b**),<sup>126</sup> az 1-(2-naftil)-4-(trimetilszilil)but-3-in-2-ont (**173c**)<sup>127</sup> és az 1-klór-4-(trimetilszilil)but-3-in-2-ont (**173d**)<sup>149</sup> irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.

5.5.5.2. Általános eljárás benzilcsoportok eltávolítására BCl<sub>3</sub> alkalmazásával A 174 per-*O*-benzilezett  $\beta$ -D-glükopiranozil-pirimidint vízmentes diklórmetánban oldjuk (5 ml/100 mg kiindulási anyag) és -78 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 5 ekv. BCl<sub>3</sub> oldatot (~1M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) adunk és folytatjuk a kevertetést ezen a hőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (EtOAc-hexán = 1:2, CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 3:1). A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (6 óra) 5 ml MeOH-t adunk az elegyhez és hagyjuk szobahőmérsékletűre melegedni. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 19:1  $\rightarrow$  9:1 gradiens).

#### 4-Benzil-2-(2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)pirimidin (174a)

131-ből (400 mg, 0.66 mmol) 173a inonnal (143 mg, 0.66 mmol) az 5.5.5.1. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAchexán = 1:2) halványsárga szirup. Kitermelés: 308 mg

(67 %).  $R_f = 0.29$  (EtOAc-hexán = 1:3);  $[\alpha]_D = -116$  (c 0.22,  $CH_2CI_2$ ); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.55 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-6), 7.35-6.79 (25H, m, aromás), 6.94 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-5), 4.93 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.86, 4.58 (2 × 1H, 2d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.59, 4.11 (2 × 1H, 2d, J = 11.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.58 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.58, 4.51 (2 × 1H, 2d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.20 (1H, pt, J =9.7, 9.3 Hz, H-2'), 4.08 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.90 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.81-3.70 (4H, m, H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a,b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 169.8, 166.0 (C-2, C-4), 157.5 (C-6), 138.8, 138.3, 138.3, 138.2, 137.4, 129.4-127.0 (aromás), 119.5 (C-5), 87.1 83.3, 81.5, 79.0, 78.4 (C-1' – C-5'), 75.6, 75.2, 74.6, 73.5 (4 × Ph*CH*<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'), 44.3 (Ph*CH*<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C4<sub>5</sub>H4<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 693.3323, talált 693.3322; C4<sub>5</sub>H44N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 715.3142, talált 715.3141.

# **2-(2',3',4',6'-Tetra-***O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-(*p*-metoxibenzil)pirimidin (174b)

**131**-ből (400 mg, 0.66 mmol) **173b** inonnal (163 mg, 0.66 mmol) az **5.5.5.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens:

EtOAc-hexán = 1:2) halványsárga szirup. Kitermelés: 235 mg (49 %).  $R_f = 0.28$  (EtOAc-hexán = 1:2); [α]<sub>D</sub> = -123 (c 0.22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm): 8.56 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-6), 7.35-6.77 (24H, m, aromás), 6.94 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-5), 4.93 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.86 (1H, d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.60-4.49 (5H, m, Ph*CH*<sub>2</sub>, H-1'), 4.20 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2'), 4.11 (1H, d, J = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.02 (2H, s, *p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>*CH*<sub>2</sub>), 3.90 (1H, pt, J = 9.2, 9.1 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.82-3.67 (7H, m, H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a,b, OMe); <sup>13</sup>**C** NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 170.3, 165.9 (C-2, C-4), 158.6 (Cq, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe), 157.5 (C-6), 138.8, 138.3, 138.2, 138.1, 130.4, 129.5, 128.5-127.4, 119.5, 114.3 (aromás, C-5), 87.1, 83.2, 81.5, 79.9, 78.4 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.6, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.4 (*p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>*C*H<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>+ [M+H]+ 723.3429, talált 723.3434; C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>+ [M+Na]+ 745.3248, talált 745.3255.

# 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-(naft-2-ilmetil)pirimidin (174c)

131-ből (400 mg, 0.66 mmol) 173c inonnal (177 mg, 0.66 mmol) az 5.5.5.1. általános eljárás szerint. BnO BnO-Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAchexán = 1:3) halványsárga szirup. Kitermelés: 281 mg (57 %).  $R_f = 0.28$  (EtOAchexán = 1:2);  $[\alpha]_D = -71$  (c 0.23, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.57 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-6), 7.80-6.76 (27H, m, aromás), 6.98 (1H, d, J = 5.1Hz, H-5), 4.92 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.86 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.60-4.50 (5H, m, Ph $CH_2$ , H-1'), 4.26 (2H, s, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> $CH_2$ ), 4.21 (1H, pt, J = 9.5, 9.3 Hz, H-2'), 4.11 (1H, d, J = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.91 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.85-3.72 (4H, m, H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a,b); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.8, 166.1 (C-2, C-4), 157.6 (C-6), 138.8, 138.3, 138.2, 138.1, 134.9, 133.7, 132.5, 128.7-127.4, 126.4, 126.0, 119.7, (aromás, C-5), 83.3, 81.5, 79.9, 78.4, 75.7 (C-1' - C-5'), 75.3, 74.7, 73.9, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'), 44.5  $(C_{10}H_7CH_2)$ . ESI-MS pozitív mód m/z:  $C_{49}H_{47}N_2O_5^+$  [M+H]<sup>+</sup> 743.3479, talált 743.3490; C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 765.3299, talált 765.3310.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)-4-klórmetilpirimidin (174d)

**131**-ből (400 mg, 0.66 mmol) **173d** inonnal (116 mg, 0.66 BnO-BnO -0 CI mmol) 5.5.5.1. általános eljárás szerint. az Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:3) halványsárga szirup. Kitermelés: 194 mg (45 %).  $R_f = 0.33$  (EtOAc-hexán = 1:2);  $[\alpha]_D = -96$  (c 0.37, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.72 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-6), 7.40 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-5), 7.37-6.82 (20H, m, aromás), 4.94 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.85, 4.56 (2 × 1H, 2d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.63, 4.21 (2 × 1H, 2d, J = 11.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.58 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.54, 4.49 (2 × 1H, 2d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.52 (2H, s, *CH*<sub>2</sub>Cl), 4.15 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.3 Hz, H-2'), 3.90 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.1 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.79-3.68 (4H, m, H-3' vagy H-4', H-5', H-6'a,b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 166.0, 165.2 (C-2, C-4), 158.4 (C-6), 138.7, 138.1, 138.1, 138.1, 128.5-127.5 (aromás), 118.4 (C-5), 87.2, 82.9, 81.1, 79.9, 78.3 (C-1' – C-5'), 75.6, 75.2, 74.6, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'), 45.1 (*C*H<sub>2</sub>Cl). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 651.2620, talált 651.2622; C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 673.2440, talált 673.2442.

#### **4-Benzil-2-(β-D-glükopiranozil)**pirimidin (175a)

HO OH N N

A módszer: 174a-ból (300 mg, 0.43 mmol) 254  $\mu$ l BCl<sub>3</sub>-dal (2.17 mmol) az 5.5.5.2. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 108 mg (75 %). R<sub>f</sub> = 0.43 (CHCl<sub>3</sub>-

MeOH = 3:1); [α]<sub>D</sub> = -77 (c 0.22, MeOH); <sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-6), 7.34-7.23 (5H, m, Ph), 7.24 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-5), 4.42 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.16 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 3.88 (1H, dd, J = 12.2, 1.8 Hz, H-6'a), 3.78 (1H, pt, J = 9.3, 9.0 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.72 (1H, dd, J = 12.2, 4.7 Hz, H-6'b), 3.58-3.45 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4, H-5'); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 171.8, 167.7 (C-2, C-4), 158.5 (C-6), 138.8, 130.3 (2), 129.9 (2), 128.0, 121.1 (Ph, C-5), 83.7, 82.5, 79.4, 74.8, 71.3 (C-1' – C-5'), 62.9 (C-6'), 44.5 (Ph*C*H<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ [M+H]<sup>+</sup> 333.1445, talált 333.1447; C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 355.1264, talált 355.1266.

**B módszer: 174a**-ból (200 mg, 0.29 mmol) 713  $\mu$ l BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-tal (5.77 mmol) és 832  $\mu$ l EtSH-lal (11.55 mmol) az **5.2.2.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 82 mg (85 %).

#### **2-**(β-D-Glükopiranozil)-4-(*p*-metoxibenzil)pirimidin (175b)

**174b**-ből (200 mg, 0.28 mmol) 162  $\mu$ l BCl<sub>3</sub>-dal (1.38 mmol) az **5.5.5.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés: 49 mg (49 %). R<sub>f</sub> = 0.53

(CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -60 (c 0.33, MeOH); <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 8.63 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-6), 7.20 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-5), 7.19, 7.20 (4H, 2d, J = 8.7 Hz mindkettőben, aromás), 4.42 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.07 (2H, s, *p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>*CH*<sub>2</sub>), 3.88 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz, H-6'a), 3.76 (1H, pt, J= 9.6, 9.2 Hz, H-2'), 3.75 (3H, s, OMe), 3.73 (1H, dd, J = 12.2, 4.9 Hz, H-6'b), 3.58 (1H, pt, J = 9.2, 9.0 Hz, H-3' vagy H-4') 3.51 (1H, pt, J = 9.4, 9.2 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.47 (1H, ddd, J = 9.4, 4.9, 2.0 Hz, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 172.2, 167.5 (C-2, C-4), 160.1 (Cq, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe), 158.4 (C-6), 131.3 (2), 130.6, 121.0, 115.2 (2) (aromás, C-5), 83.5, 82.4, 79.4, 74.7, 71.2 (C-1' - C-5'), 62.8 (C-6'), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 43.7 (*p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 363.1551, talált 363.1548; C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 385.1370, talált 385.1368.

#### **2-**(β-D-Glükopiranozil)-4-(2-naftilmetil)pirimidin (175c)

**174c**-ből (200 mg, 0.27 mmol) 158 µl BCl<sub>3</sub>-dal (1.35 mmol) az **5.5.5.2.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva halványsárga szirup. Kitermelés:

#### 5.5.6. Gyűrűzárás vinamidínium sókkal és a kapott termékek átalakításai

### 5.5.6.1. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-benzil-β-D-

# glükopiranozil)formamidin hidroklorid (131) és vinamidínium sók (176) gyűrűzárására

A **131** amidin hidrokloridot (200 mg, 0.33 mmol) 5 ml vízmentes metanolban oldjuk és 0.7 ml nátrium-metanoláttal (0.70 mmol, 2.1 ekv., ~1M, MeOH) 10 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. Az elegyhez ezután hozzáadjuk a megfelelő **176** vinamidínium sót\* (0.36 mmol, 1.1 ekv.). A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 9:1, EtOAc-hexán = 1:2). A **131** amidin teljes átalakulása után (4 óra) a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

\*A vinamidínium sókat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő: 2-klór-1,3bisz(dimetilamino)trimetínium hexafluorofoszfát (**176a**),<sup>129</sup> 2dimetilaminometilén-1,3-bisz(dimetiliminio)propán diperklorát (**176b**),<sup>130</sup> 1,3bisz(dimetilamino)trimetínium perklorát (**176c**).<sup>131</sup>

#### 2-Bróm-1,3-bisz(dimetilamino)trimetínium perklorát (176d)

A **176c** 1,3-bisz(dimetilamino)trimetínium perklorátot (5 g, 22.06 mmol) 3.93 g NBS-sel (22.06 mmol) vízmentes diklórmetábnban 5 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott szilárd anyaghoz 5 ml hideg EtOH-t adunk, majd szűrjük. A **176d**-t további tisztítás nélkül használjuk fel. Kitermelés: 6.67 g (99 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.95 (2H, s), 3.43 (6H, s), 3.23 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 161.9, 75.9, 49.4, 39.8.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-5-klórpirimidin (177a)



131-ből (200 mg, 0.33 mmol) 176a-val (111 mg, 0.36 mmol) az 5.5.6.1. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán =

1:3) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 205 mg (97 %).  $R_f = 0.40$  (EtOAc-hexán = 1:3);  $[\alpha]_D = +4$  (c 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.63 (2H, s, H-4, H-6), 7.45-6.96 (20H, m, aromás), 5.03 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.94, 4.66 (2 × 1H, 2d, J = 10.7 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.76, 4.36 (2 × 1H, 2d, J = 11.6 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.62 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.64, 4.58 (2 × 1H, 2d, J = 12.4 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.15 (1H, pt, J = 9.7, 9.3 Hz, H-2'), 3.98 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-3'), 3.84-3.76 (4H, m, H-4' – H-6'b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 164.1 (C-2), 155.6 (C-4, C-6), 138.7, 138.2, 138.1, 138.0, 128.6-127.5 (aromás), 130.8 (C-5), 87.3, 82.3, 80.9, 79.9, 78.4 (C-1' – C-5'), 75.8, 75.2, 74.7, 73.6 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 637.2464, talált 637.2464; C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 659.2283, talált 659.2284.

# **2-(2',3',4',6'-Tetra-***O*-benzil-β-D-glükopiranozil)pirimidin-5-karbaldehid (177b)



**131**-ből (200 mg, 0.33 mmol) **176b**-vel (139 mg, 0.36 mmol) az **5.5.6.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 180 mg (86 %). R<sub>f</sub>

= 0.62 (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D$  = +80 (c 0.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.96 (1H, s, CHO), 8.96 (2H, s, H-4, H-6), 7.36-6.84 (20H, m, aromás), 4.95 (2H, s, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.87, 4.65 (2 × 1H, 2d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.65, 4.25 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.60 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1'), 4.53, 4.47 (2 × 1H, 2d, *J* = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.14 (1H, pt, *J* = 9.7, 9.3 Hz, H-2'), 3.93 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.1 Hz, H-3'), 3.80-3.70 (4H, m, H-4' – H-6'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 188.6 (CHO), 170.1 (C-2), 158.0 (C-4, C-6), 138.4, 137.9, 137.8, 128.4-127.3 (aromás), 127.6 (C-5), 87.1, 82.6, 80.8, 79.8, 78.2 (C-1' – C-5'), 75.6, 75.1, 74.5, 73.4 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.0 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m/z*: C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 631.2803, talált 631.2806; C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 653.2622, talált 653.2626.

# 2-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)pirimidin (177c)

**131**-ből (200 mg, 0.33 mmol) **176c**-vel (82 mg, 0.36 mmol) az **5.5.6.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 120 mg (60 %).  $R_f = 0.45$  (EtOAc-hexán = 1:1);  $[\alpha]_D = +66$  (c 0.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.72 (2H, d, J = 4.9 Hz, H-4, H-6), 7.34-6.85 (21H, m, aromás, H-5), 4.94, 4.91 (2 × 1H, 2d, J = 11.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.85, 4.57 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.59, 4.16 (2 × 1H, 2d, J = 11.3 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.57 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.55, 4.50 (2 × 1H, 2d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.15 (1H, pt, J = 9.6, 9.2 Hz, H-2'), 3.90 (1H, pt, J = 9.2, 9.1 Hz, H-3'), 3.77-3.70 (4H, m, H-4' – H-6'); <sup>13</sup>C **NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166.5 (C-2), 157.3 (C-4, C-6), 138.8, 138.2, 138.1 (2), 128.5-127.5 (aromás), 120.6 (C-5), 87.2, 83.2, 81.4, 79.9, 78.4 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.7, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 603.3, talált: 603.5.

#### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-5-brómpirimidin (177d)

Br 131-ből (200 mg, 0.33 mmol) 176d-vel (111 mg, 0.36 OBn N mmol) az 5.5.6.1. általános eliárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:3) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 203 mg (90 %).  $R_f = 0.48$  (EtOAc-hexán = 1:2);  $[\alpha]_D = +69 (c \ 0.17, CH_2Cl_2); {}^{1}H NMR (400 MHz, CDCl_3) \delta (ppm): 8.52 (2H, CDCl_3))$ s, H-4, H-6), 7.36-6.86 (20H, m, aromás), 4.94 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.85, 4.58 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.65, 4.27 (2 × 1H, 2d, J = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.53  $(1H, d, J = 9.6 \text{ Hz}, \text{H-1'}), 4.54, 4.48 (2 \times 1H, 2d, J = 12.1 \text{ Hz}, \text{Ph}CH_2), 4.07 (1H, 1)$ pt, J = 9.6, 9.2 Hz, H-2'), 3.89 (1H, pt, J = 9.3, 9.2 Hz, H-3'), 3.76-3.67 (4H, m, H-4' – H-6'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 164.1 (C-2), 155.5 (C-4, C-6), 138.6, 138.1, 138.1, 137.9, 128.5-127.4 (aromás), 130.7 (C-5), 87.2, 82.3, 80.9, 79.9, 78.3 (C-1' - C-5'), 75.7, 75.1, 74.6, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 681.1959, talált 681.1965; C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 703.1778, talált 703.1782.

# Metil 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-β-D-glükopiranozil)pirimidin-5-karboxilát (178)

Bno OBn N COOMe A 177b 2-glükozilpirimidin-5-karbaldehidet (100 mg, 0.16 mmol) 2 ml acetonitrilben oldjuk, majd hozzáadunk 107 mg NIS-t (0.48 mmol, 3 ekv.), 67 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-t (0.48 mmol, 3 ekv.) és 32 µl metanolt (0.79 mmol, 5 ekv.). A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 10 ml 10 %-os Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldatot adunk az elegyhez, ezután EtOAc-tal extraháljuk (3 x 10 ml). Az egyesített szerves fázist telített NaCl oldattal mossuk (10 ml), majd MgSO<sub>4</sub>-on szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szárítiuk. oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: EtOAc-hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kapunk. Kitermelés: 72 mg (69 %).  $R_f = 0.33$  (EtOAc-hexán = 1:2);  $[\alpha]_D$ = +53 (c 0.20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.14 (2H, s, H-4, H-6), 7.36-6.84 (20H, m, aromás), 4.94 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.86, 4.58 (2 × 1H, 2d, J = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61, 4.21 (2 × 1H, 2d, J = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (1H, d, J =9.6 Hz, H-1'), 4.55, 4.49 ( $2 \times 1$ H, 2d, J = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.11 (1H, pt, J = 9.6, 9.3 Hz, H-2'), 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (1H, pt, J = 9.3, 9.1 Hz, H-3'), 3.77-3.69 (4H, m, H-4' – H-6'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.4, 164.1 (COOMe, C-2), 158.2 (C-4, C-6), 138.6, 138.1, 138.0, 137.8, 128.5-127.5 (aromás), 123.1 (C-5), 87.2, 82.7, 8, 1.0, 79.9, 78.3 (C-1' - C-5'), 75.8, 75.2, 74.7, 73.5 (4 × PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (C-6'), 52.8 (OCH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 661.3, talált 661.6.

### 2-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil)-5-fenilpirimidin (179)



A **177d** 5-bróm-2-glükozilpirimidint (125 mg, 0.18 mmol) 45 mg fenilboronsavval (0.37 mmol, 2 ekv.), 26 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>-dal (0.04 mmol, 0.2 ekv.), 120 mg Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal

(0.37 mmol, 2 ekv.) és 96 mg Bu<sub>4</sub>NF-dal (0.37 mmol, 2 ekv.) 3 ml vízmentes 1,4dioxánban 16 órán át 80 °C-on forraljuk zárt bombacsőben. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: EtOAc-hexán = 1:2). Kitermelés: 92 mg (74 %), fehér szilárd anyag. R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc-hexán = 1:2); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +55 (c 0.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.86 (2H, s, H-4, H-6), 7.56-6.87 (25H, m, aromás), 4.97, 4.94 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.1 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.87, 4.59 (2 × 1H, 2d, *J* = 10.8 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.65, 4.28 (2 × 1H, 2d, *J* = 11.4 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.63 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 4.56, 4.50 (2 × 1H, 2d, *J* = 12.2 Hz, Ph*CH*<sub>2</sub>), 4.20 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.3 Hz, H-2'), 3.93 (1H, pt, *J* = 9.3, 9.1 Hz, H-3'), 3.80-3.72 (4H, m, H-4' – H-6'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 165.0 (C-2), 155.1 (C-4, C-6), 138.7, 138.1 (3), 134.2, 133.2, 129.5-127.1 (aromás, C-5), 87.3, 82.9, 81.2, 79.8, 78.4 (C-1' – C-5'), 75.7, 75.2, 74.7, 73.5 (4 × Ph*C*H<sub>2</sub>), 69.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 679.3, talált 679.6.

#### 5.6. One-pot reakció 2-(β-D-glükopiranozil)pirimidinek szintézisére

# 5.6.1. *C*-(β-D-Glükopiranozil)formamidin hidroklorid (159) előállítása 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil-cianidból (132)

$$HO \rightarrow OH \qquad NH \cdot HCI \qquad HO \rightarrow OH \qquad NH - HCI \qquad HO \rightarrow OH \qquad HO \rightarrow OH$$

A **132** 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-Dglükopiranozil-cianidot vízmentes kloroformban (5 ml / 1 g cianid) és vízmentes metanolban (15 ml / 1 g

cianid) oldjuk, majd ehhez nátrium-metanolát oldatot (0.2 ekv., ~1M, MeOH) adunk szobahőmérsékleten. A **132** cianid **180** imidáttá való teljes konverziója után (1 nap, VRK: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) a reakcióelegyet Amberlist 15 H<sup>+</sup> formájú kationcserélő gyantával semlegesítjük. A gyantát ezután kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott szirupot telített ammóniás metanolban oldjuk (10 ml / 1 g **132**) és NH<sub>4</sub>Cl-ot (1 ekv.) adunk hozzá. A **180** imidát teljes átalakulása után (1 nap, VRK: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a kapott szirupot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). Kitermelés: 167 mg anyagkeverék (**159:181**  $\approx$  9:1, <sup>1</sup>H NMR alapján).

# **2-**(β-D-Glükopiranozil)-6-fenil-4-metilpirimidin (162c) és 2-(2'-dezoxi-D*arabino*-hex-1'-enopiranozil)-6-fenil-4-metilpirimidin (182)

A 132 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianidot (1 g, 1.65 mmol) 159 amidinné alakítjuk az 5.6.1. módszer szerint. Oszlopkromatofráfiás tisztítás nélkül a 159 és 181 amidinek keverékét 10 ml vízmentes DMF-ben oldjuk, majd 913 mg (6.61 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és aktivált 4 Å-ös molekulatitát adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután 0 °C-ra hűtjük és 1-fenilbután-1,3-dionból frissen készített  $\beta$ -klór- $\alpha$ , $\beta$ -telítetlen-ketont (358 mg, 1.98 mmol) adunk hozzá. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). A teljes átalakulás után (1 nap) a szervetlen sókat kiszűrjük, metanollal mossuk, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens:  $CHCl_3$ -MeOH = 10:1).



 $\underset{HO}{\overset{OH}{\overset{}}_{HO}} \underset{HO}{\overset{OH}{\overset{}}_{HO}} \underset{HO}{\overset{}}_{HO} \underset{HO}{}_{HO} \underset{HO}{\overset{}}_{HO} \underset{HO}{}_{HO} \underset{HO}{}_{HO} \underset{HO}{\overset$ 

Az első frakcióban a 182-őt izoláltuk. Kitermelés: 20 mg (3.9 %, 3 lépésre), fehér  $\begin{array}{c} \text{HO}_{\text{HO}} \xrightarrow{\text{OH}} N = & \text{szilárd anyag. } R_{\text{f}} = 0.67 \text{ (CHCl}_3\text{-MeOH} = 4:1); \ [u_{\text{JD}} = +1.50 \text{ (c} 0.12, \text{ MeOH}); \ ^1\text{H} \text{ NMR} \text{ (400 MHz, CD}_3\text{OD}) \delta \text{ (ppm)}: \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (2H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (2H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (3H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (2H, m, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (2H, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m, Ph)}, 7.73 \text{ (1H, s, H-5)}, 7.53\text{-}7.50 \text{ (2H, m)}; \\ 8.17\text{-}8.14 \text{ (2H, m)}; 8.18\text{-}8.14 \text{ ($ 

<sup>3</sup> Ph), 6.43 (1H, d, J = 2.6 Hz, H-2'), 4.39 (1H, dd, J = 7.5, 2.6Hz, H-3'), 4.06 (1H, dd, J = 12.1, 1.7 Hz, H-6'a), 3.98 (1H, ddd, J = 9.8, 6.2, 1.7 Hz, H-5'), 3.92 (1H, dd, J = 12.1, 6.2 Hz, H-6'b), 3.66 (1H, dd, J = 9.8, 7.5 Hz, H-4'), 2.60 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 169.2, 165.4, 161.1 (C-2, C-4, C-6), 150.6 (C-1'), 137.7, 132.3, 130.0 (2), 128.4 (2) (Ph), 116.4 (C-5), 109.2 (C-2'), 81.7, 71.3, 70.6 (C-3' – C-5'), 62.7 (C-6'), 23.8 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 315.1, talált 315.2.

#### 2-(β-D-Glükopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3H)-on (164a)

A 132 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil-cianidot amidinek keverékét 10 ml vízmentes metanolban oldjuk, majd 1 ml (9.91 mmol) etil acetoacetátot és 15 ml nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatát (14.85 mmol,  $\sim 1 \text{ M}$ ) adjuk az elegyhez szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). A teljes átalakulás után (6 óra) az elegyet Amberlist 15 H<sup>+</sup> formájú kationcserélő gyantával semlegesítjük, melynek során fehér szilárd anyag kezd el kiválni. A reakcióelegyet eztán felforraljuk és a tiszta oldatból kiszűrjük a gyantát. A szűrletet hagyjuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd a kivált anyagot szűrjük. Kitermelés: 575 mg (43 %, 3 lépésre), fehér szilárd anyag.

#### 6-Fenil-2-(β-D-Glükopiranozil)pirimidin-4(3H)-on (164d)

A 132 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil-cianidot HO OH HO OH H (1 g, 1.65 mmol) **159** amidinné alakítjuk az **5.6.1.** módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül a **159** és **181** amidinek keverékét 10 ml vízmentes metanolban oldjuk, amidinek keverékét 10 ml vízmentes metanolban oldjuk,

majd 572 µl (3.30 mmol) etil benzoilacetátot és 5 ml nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatát (4.95 mmol, ~ 1 M-os oldat) adjuk az elegyhez szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). A teljes átalakulás után (6 óra) az elegyet Amberlist 15 H<sup>+</sup> formájú kationcserélő gyantával semlegesítjük, majd a gyantát kiszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 5:1). Kitermelés: 137 mg (25 %, 3 lépésre), fehér szilárd anyag.

### 5.7. A one-pot reakció kiterjesztése per-O-acilezett glikopiranozil-cianidokra

# 5.7.1. Általános eljárás 2-glikozil-6-metilpirimidin-4(3*H*)-onok (187-190) szintézisére per-*O*-acilezett glikozil-cianidokból

A glikozil-cianidot (**183-186**) vízmentes kloroformban (2 ml / 1 g cianid) és metanolban (15 ml / 1 cianid) oldjuk, majd nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatát (0.2 ekv., ~1 M) adjuk az elegyhez szobahőmérsékleten. A kiindulási glikozil-cianid védetlen metil *C*-glikozil-formimidáttá történő teljes átalakulása után (VRK: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) 1.2 ekv. ammónium-kloridot adunk a reakcióelegyhez és tovább kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával követjük (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3). Az imidát teljes konverziója után 2 ekv. etil-acetoacetátot és nátrium-metanolát vízmentes metanolos oldatát (3 ekv., ~1 M) adunk az elegyhez, melyet ezután további 8 órán át kevertetünk szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet jégecettel semlegesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával vagy kristályosítással tisztítjuk.

### **2-**(β-D-Galaktopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-on (187)

**183**-ból (1 g, 2.80 mmol) az **5.7.1.** általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3) fehér szilárd anyag. Kitermelés: 537 mg (70 %, 3 lépésre). R<sub>f</sub> = 0.33 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3);  $[\alpha]_D = +27$  (c 0.28, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 6.22 (1H, s, H-5), 4.10 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1'), 3.93 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-4'), 3.83 (1H, pt, *J* = 9.6, 9.2 Hz, H-2'), 3.81-3.67 (3H, m, H-5', H-6'a, H-6'b), 3.59 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, H-3'), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 163.5, 162.9, 158.8 (C-2, C-4, C-6), 111.5 (C-5), 80.3, 80.1, 74.3, 69.2, 69.1 (C-1' – C-5'), 60.7 (C-6'), 23.2 (CH<sub>3</sub>). **ESI-MS** pozitív mód *m*/*z*: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 273.1, talált 273.2.

#### 6-Metil-2-(β-D-xilopiranozil)pirimidin-4(3*H*)-on (188)

HOLOGE HAMING CH3 HOLOGE HAMI 167.6, 165.0, 161.1 (C-2, C-4, C-6), 112.1 (C-5), 81.3, 79.2, 73.9, 71.3, 70.8 (C-1' – C-5'), 22.8 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód m/z: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 243.1, talált 243.2.

#### 2-(α-D-Arabinopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-on (189)

HOCH N CH3

**185**-ből (1 g, 3.51 mmol) az **5.7.1.** általános eljárás szerint. Kitermelés: 361 mg (43 %, 3 lépésre) fehér kristányos anyag (MeOH-ból).  $R_f = 0.46$  (CHCl<sub>3</sub>-MeOH = 7:3); Op: 153-154 °C.  $[\alpha]_D = -3$  (c 0.20, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>**H NMR** (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 6.23 (1H, s, H-5), 4.01 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1'), 4.00 (1H, dd,

J = 12.5, 2.3 Hz, H-5'<sub>ekv</sub>), 3.93-3.92 (1H, m, H-4'), 3.81 (1H, pt, J = 9.6, 9.2 Hz, H-2'), 3.72 (1H, dd, J = 12.5, 1.1 Hz, H-5'<sub>ax</sub>), 3.59 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz, H-3'), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>**C NMR** (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 164.0, 162.3, 158.2 (C-2, C-4, C-6), 111.7 (C-5), 80.9, 73.7, 69.1, 68.9 (C-1' – C-4'), 70.9 (C-5'), 23.3 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 243.1, talált 243.2.

#### 2-(2'-Dezoxi-D-lyxo-hex-1'-enopiranozil)-6-metilpirimidin-4(3H)-on (190)

HO OH HN O HO HN CH<sub>3</sub> **186**-ból (500 mg, 1.68 mmol) az **5.7.1.** általános eljárás szerint. A semlegesítés után fehér szilárd anyag válik ki a reakcióelegyből, melyet kiszűrűnk és MeOH-lal mosunk. Kitermelés: 403 mg (94 %, 3 lépésre).  $R_f = 0.62$  (CHCl<sub>3</sub>-

MeOH = 7:3); op: bomlás 200 °C fölött. [α]<sub>D</sub> = +68 (c 0.14, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.10 (1H, s, H-5), 5.94 (1H, széles jel, H-2'), 5.05-4.71 (széles jelek, OH), 4.40 (1H, széles jel, H-3' vagy H-4'), 4.01 (1H, dd,  $J_{5',6'a}$  = 8.5 Hz, H-5'), 3.87 (1H, dd,  $J_{6'a,6'b}$  = 12.1 Hz, H-6'a), 3.71 (1H, széles d,  $J_{3',4'}$  = 4 Hz, H-3' vagy H-4'), 3.51 (1H, dd,  $J_{5',6'b}$  = 2.3 Hz, H-6'b), 2.19 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 163.9, 162.0, 151.2 (C-2, C-4, C-6), 143.4 (C-1'), 110.9 (C-5), 109.0 (C-2'), 80.1, 64.6, 64.0 (C-3' – C-5'), 61.7 (C-6'), 23.4 (CH<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód *m*/*z*: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 255.1, talált 255.2.

# 5. Összefoglalás

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) napjaink népbetegsége, melyet kórosan megemelkedett vércukorszint jellemez. A kettes típusú diabéteszes betegek kezelésének célja a normoglikémia megközelítése, mely többek között orális antidiabetikus szerek alkalmazásával érhető el. A forgalomban lévő antidiabetikumok között az α-glükozidázgátlók és a nátriumfüggő glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok szénhidrátszármazékok. Emellett további két kutatási terülten vizsgálnak még potenciálisan antidiabetikus hatású cukorszármazékokat: protein tirozin foszfatáz 1B (PTP1B), és glikogén foszforiláz (GP) enzimgátlás.

A 2-es típusú diabétesz kezelése szempontjából a GP gátlásának célja a máj megnövekedett glükóztermelésének visszaszorítása, mely a kutatások szerint jelentős szerepet játszik a hiperglikémia kialakulásában. Kutatócsoportunkban több évtizede folynak hatékony glikogén foszforiláz inhibitorok kifejlesztésére irányuló vizsgálatok, melyhez kapcsolódva doktori munkám során új típusú heterociklusos glükóz származékok előállításával foglalkoztam.

A GP máig ismert leghatékonyabb glükózanalóg inhibitorai a 4(5)-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok (**44a,c**). E vegyületek szintézise összhozamának javítása céljából per-*O*-benzilezett 2,6-anhidro-aldonsav származékokat állítottunk elő: 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-cianidot (**129** $\beta$ ), metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formimidátot (**130**) és *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridot (**131**).

A per-O-benzilezett 4(5)-aril-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolokat (133) két úton szintetizáltuk: a 130 imidátból  $\alpha$ -aminoketonokkal, ill. a 131 amidinből  $\alpha$ brómketonokkal, amely utóbbi jobb teljesítőképességűnek mutatkozott. Az imidazolok benzil védőcsoportjainak eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel vagy BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/EtSH alkalmazásával valósítottuk meg. Az így kidolgozott reakcióút a 44a,c imidazolok szintézisére a korábbi eljárásokhoz képest mintegy hatszor nagyobb összhozamot eredményezett (~55 % három lépésre 129 $\beta$ -ból kiindulva).

Új típusú *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)azolok szintézise céljából per-*O*benzoilezett brómmetil-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-ketont (**138**) állítottunk elő, amelyet aromás karboxamidinekkel reagáltatva 2-aril-4(5)-(3',4',6'-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -Dglükopiranozil)imidazolokat (**139**) nyertünk. A **138** és aromás tiokarboxamidok Hantzsch típusú kondenzációjával 2-aril-4-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -Dglükopiranozil)tiazolokat (**141**) szintetizáltunk. A heterociklusos származékok debenzoilezését Zemplén módszerrel végezve a megfelelő **140** imidazolokhoz és **142** tiazolokhoz jutottunk. A **138** brómmetil-keton és 2-amino-N-heterociklusok kondenzációjával anellált gyűrűs C-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolokat (imidazo[1,2-a]piridint (**143**), imidazo[1,2-a]pirimidint (**144**), imidazo[2,1-b]tiazolt (**147**), imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolt (**148**), benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazolt (**151**), és benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazolt (**156**)) állítottunk elő, melyeket Zemplén szerint debenzoileztünk.

2-( $\beta$ -D-Glükopiranozil)pirimidineket szintetizáltunk per-*O*-benzilezett (**131**), és/vagy nem védett *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)formamidin hidrokloridok (**159**) és 1,3-dielektrofilek Pinner-típusú átalakításaival:

- β-klór-α,β-telítetlen-ketonokkal 4,6-diszubsztituált-pirimidineket (160, 162),
- $\beta$ -ketoészterekkel pirimidin-4(3*H*)-onokat (**163**, **164**),
- dimetil malonáttal 6-hidroxipirimidin-4(3H)-onokat (165, 166),
- metilénmalonsav származékokkal változatosan szubsztituált pirimidineket (168, 169, 171),
- trimetilszilil-inonokkal 4-arilmetil-pirimidineket (174),
- vinamidínium sókkal pedig 5-szubsztituált-pirimidin származékokat (175) nyertünk.

A per-*O*-benzilezett 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidinek védőcsoportjait katalitikus hidrogénezéssel (**160**, **163**, **165**, **168**, **171**) vagy BCl<sub>3</sub> alkalmazásával (**174**) távolítottuk el.

Háromlépéses *one-pot* eljárást dolgoztunk ki 2-(glikopiranozil)pirimidinek szintézisére per-*O*-acilezett glikozil-cianidok NaOMe-tal, NH<sub>4</sub>Cl-dal és 1,3-dielektrofilekkel végzett kezelésével.

Megvizsgáltuk az előállított vegyületek egyes glikoenzimekre kifejtett hatását.

A legjobb  $\alpha$ -glükozidáz inhibitor a 6-fenil-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)pirimidin-4(3*H*)-on (**164d**) volt (IC<sub>50</sub> = 0.70 mM), a leghatékonyabb  $\beta$ -galaktozidáz gátlószernek pegig a 4-fenil-2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)-6-trifluormetilpirimidin (**162d**, IC<sub>50</sub> = 0.34 mM) bizonyult.

Az újonnan előállított 2-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok között a **44e** 4(5)-(*p*-aminofenil)imidazol volt a nyúl vázizom glikogén foszforiláz *b* (RMGP*b*) legerősebb gátlószere (K<sub>i</sub> = 0.41 µM). Alacsony mikromólos GP-gátlást mutatott a **140c** 2-(2-naftil)-4(5)-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazol (K<sub>i</sub> = 5.4 µM) és a **142c** 2-(2-naftil)-4-( $\beta$ -D-glükopiranozil)tiazol (K<sub>i</sub> = 23 µM). Az anellált szerkezetű *C*-( $\beta$ -D-glükopiranozil)imidazolok nagyon gyengén vagy nem gátolták a glikogénfoszforilázt 625 µM inhibitor koncentrációban. A 2-( $\beta$ -Dglükopiranozil)pirimidinek szintén nem mutattak GP inhibíciót ilyen koncentrációban.

# 6. Summary

Diabetes mellitus is a serious disease characterized by chronically elevated blood glucose levels as a result of impaired insulin secretion and/or insulin resistance. Treatment of non-insulin-dependent or type 2 diabetes (T2DM) affecting more than 90 % of diabetic patients aims at lowering plasma glucose concentration primarily by administration of oral antidiabetic drugs. Among the applied hypoglycemic agents  $\alpha$ -glucosidase and sodium dependent glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors are carbohydrate derivatives. Sugar derived compounds with potencial antihyperglycemic properties are also investigated in the field of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and glycogen phosphorylase (GP) inhibition.

The goal of GP inhibition in the context of T2DM treatment is lowering the elevated hepatic glucose output that plays an important role in the development of hyperglycemia. Our research group, working in this area for more than two decades, prepared several effective glucose based glycogen phosphorylase inhibitors. In connection with this, the present work is focused on the synthesis of novel heterocyclic glucose conjugates with potential to inhibit GP.

4(5)-Aryl-2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)imidazoles (**44a,c**), the currently most efficient glucose analogue GP inhibitors can be synthesized in low overall yields due to the lability of carbohydrate precursors used under the applied reaction conditions. To improve the preparation of **44** perbenzylated 2,6-anhydro-aldonic acid derivatives were synthetized: 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-cyanide (**129** $\beta$ ), methyl *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formimidate (**130**) and *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)formamidine hydrochloride (**131**).

Perbenzylated 4(5)-aryl-2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)imidazoles (133) were prepared in two ways: from imidate 130 with  $\alpha$ -aminoketones and from amidine 131 with  $\alpha$ -bromoketones, the latter route being more efficient in terms of yields. Deprotection of 133 was carried out by catalytic hydrogenation or using BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/EtSH. Applying the new reaction sequence the overall yield of imidazole 44 was increased close to six times (~55 % for 3 steps from 129 $\beta$ ) as compared to previous procedures elaborated in our laboratory.

For the preparation of novel C-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)azoles perbenzoylated bromomethyl  $\beta$ -D-glucopyranosyl ketone (138) was synthesized. It was then converted into partially protected 2-aryl-4(5)-(β-D-glucopyranosyl)imidazoles (139) with aromatic carboxamidines. Perbenzoylated 2-aryl-4-(β-Dglucopyranosyl)thiazoles (141) were obtained by Hantzsch type cyclocondensation of 138 and aromatic thioamides. Removal of the benzoyl protecting groups was accomplished by the Zemplén protocol to get the corresponding imidazoles (140) and thiazoles (142).

α-Bromoketone **138** was condensed with 2-amino-N-heterocycles to get *C*-(β-D-glucopyranozyl)imidazoles: imidazo[1,2-*a*]pyridine (**143**), imidazo[1,2-*a*]pyrimidine (**144**), imidazo[2,1-*b*]thiazole (**147**), imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**148**), benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole (**151**) and benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]imidazol (**156**)) that were debenzoylated by the Zemplén method.

2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)pyrimidines were prepared from perbenzylated (**131**) and/or deprotected *C*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)formamidine (**159**) and 1,3-dielectrophiles in Pinner type reactions:

- β-chloro-α,β-unsaturated ketones gave 4,6-disubstituted pyrimidines (160, 162),
- 3-ketoesters gave pyrimidin-4(3H)-ones (163, 164),
- dimethyl malonate gave 6-hydroxypyrimidin-4(3H)-ones (165, 166),
- methylene malonic acid derivatives gave variously substituted pyrimidines (168, 169, 171),
- trimethylsilyl ynones gave 4-arylmethylpyrimidines (174),
- vinamidinium salts gave 5-substituted pyrimidines (177).

Deprotection of the perbenzylated 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)pyrimidines was accomplished by catalytic hydrogenation (160, 163, 165, 168, 171) or utilizing BCl<sub>3</sub> (174).

A *one-pot* three step procedure was elaborated to obtain 2-glycopyranosylpyrimidines from per-*O*-acylated glycosyl cyanides by treating them with NaOMe, NH<sub>4</sub>Cl and then with 1,3-dielectrophiles.

*C*-Glycopyranosyl pyrimidines were assayed against some glycosidase enzymes. 2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-6-trifluoromethyl-4-phenylpyrimidine (**162d**), the strongest  $\beta$ -galactosidase inhibitor showed submillimolar inhibition (IC<sub>50</sub> = 0.34 mM). 2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-6-phenylpyrimidin-4(3*H*)-one (**164d**) was found to be the most active  $\alpha$ -glucosidase inhibitor with IC<sub>50</sub> of 0.70 mM.

Among the newly prepared 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)imidazoles 4(5)-(p-aminophenyl)imidazole **44e** proved to be the strongest inhibitor of rabbit muscle glycogen phosphorylase *b* (RMGP*b*, K<sub>i</sub> = 0.41  $\mu$ M). 2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-4(5)-(2-naphthyl)imidazol (**140c**) and 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-4-(2-naphthyl)-thiazole (**142c**) showed low micromolar inhibition against RMGP*b* (K<sub>i</sub> = 5.4 and 23  $\mu$ M, respectively). Annulated *C*-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)imidazoles displayed very weak or no inhibition against RMGP*b* at 625  $\mu$ M inhibitor concentration. 2-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)pyrimidines did not inhibit GP at 625  $\mu$ M.

# 7. Irodalomjegyzék

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. In *International Diabetes Federation* [Online] Brussels, Belgium: 2017. http://www.diabetesatlas.org (utolsó megtekintés: 2018. 12. 11.).

2. World Health Organisation. In *WHO Fact sheets* [Online] <u>https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes</u> (utolsó megtekintés: 2018. 12. 11.)

3. DeFronzo, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* **2009**, 58, 773-795.

4. Kumar, A.; Bharti, S. K.; Kumar, A. Therapeutic molecules against type 2 diabetes: What we have and what are we expecting? *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69*, 959-970.

5. Chikara, G.; Sharma, P. K.; Dwivedi, P.; Charan, J.; Ambwani, S.; Singh, S. A Narrative Review of Potential Future Antidiabetic Drugs: Should We Expect More? *Ind. J. Clin. Biochem.* **2018**, 33, 121-131.

6. Kerru, N.; Singh-Pillay, A.; Awolade, P.; Singh, P. Current antidiabetic agents and their molecular targets: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 152, 436-488.

7. Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. Recent advances in glycogen phosphorylase inhibitor design. *Curr. Opin. Investig. Dr.* **2008**, 9, 379-395.

8. Jones, R. M. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2012.

9. Somsak, L.; Czifrak, K.; Toth, M.; Bokor, E.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. New Inhibitors of Glycogen Phosphorylase as Potential Antidiabetic Agents. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2933-2983.

10. Somsák, L.; Bokor, É.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Tóth, M. Carbohydrate derivatives and glycomimetic compounds in established and investigational therapies of type 2 diabetes mellitus. In *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*, Zimering, M. B., Ed. InTech Open Access Publisher: Rijeka, 2011; pp 103-126.

11. Bokor, É.; Kun, S.; Goyard, D.; Tóth, M.; Praly, J.-P.; Vidal, S.; Somsák, L. C-Glycopyranosyl Arenes and Hetarenes: Synthetic Methods and Bioactivity Focused on Antidiabetic Potential. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1687-1764.

12. Mohan, S.; Eskandari, R.; Pinto, B. M. Naturally Occurring Sulfonium-Ion Glucosidase Inhibitors and Their Derivatives: A Promising Class of Potential Antidiabetic Agents. *Accounts Chem. Res.* **2014**, 47, 211-225.

13. Ghani, U. Re-exploring promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitors for potential development into oral antidiabetic drugs: Finding needle in the haystack. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 133-62.

14. Granier, T.; Vasella, A. Synthesis and evaluation as glucosidase inhibitors of 1H-imidazol-2-yl C-glycopyranosides. *Helv. Chim. Acta* **1995**, **78**, 1738-46.

15. Kiss, L.; Somsák, L. Evaluation of C-( $\beta$ -D-galactosyl) and C-2-(2-deoxy-D-lyxo-hex-1enopyranosyl) (D-galactal type) derivatives as inhibitors of  $\beta$ -D-galactosidase from Escherichia coli. *Carbohydr. Res.* **1996**, 291, 43-52.

16. Ösz, E.; Czifrák, K.; Deim, T.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Somsák, L. Preparation of 3,5-bis-(β-D-glycopyranosyl)-1,2,4-thiadiazoles from C-(β-D-glycopyranosyl)thioformamides. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5429-5434.

17. Bailey, C. J. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, 32, 63-71.

18. van den Heuvel, L.; Assink, K.; Willemsen, M.; Monnens, L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum. Genet.* **2002**, 111, 544-547.

19. Santer, R.; Calado, J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. *Clin. J. Am. Soc. Nephro.* **2010**, *5*, 133.

20. Wright, E. M.; Turk, E.; Martin, M. G. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem. Biophys.* **2002**, 36, 115-121.

21. Washburn, W. N. SGLT2 Inhibitors in Development. In *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*, Jones, R. M., Ed. The Royal Society of Chemistry: 2012; pp 29-87.

22. Ehrenkranz, J. R. L.; Lewis, N. G.; Ronald Kahn, C.; Roth, J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res.* **2005**, 21, 31-38.

23. Jesus, A. R.; Vila-Viçosa, D.; Machuqueiro, M.; Marques, A. P.; Dore, T. M.; Rauter, A. P. Targeting Type 2 Diabetes with C-Glucosyl Dihydrochalcones as Selective Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Synthesis and Biological Evaluation. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 568-579.

24. Taylor, S. I.; Blau, J. E.; Rother, K. I. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J. Clin. Endocr. Metab. 2015, 100, 2849-2852.

25. Dardi, I.; Kouvatsos, T.; Jabbour, S. A. SGLT2 inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* **2016**, 101, 27-39.

26. Sims, H.; Smith, K. H.; Bramlage, P.; Minguet, J. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose co-transporter-1 and -2 inhibitor for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* **2018**, 35, 1037-1048.

27. Zambrowicz, B.; Freiman, J.; Brown, P. M.; Frazier, K. S.; Turnage, A.; Bronner, J.; Ruff, D.; Shadoan, M.; Banks, P.; Mseeh, F.; Rawlins, D. B.; Goodwin, N. C.; Mabon, R.; Harrison, B. A.; Wilson, A.; Sands, A.; Powell, D. R. LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**, *92*, 158-169.

28. Thomas, D.; Torben, B.; Olga, K. Combined SGLT1 and SGLT2 Inhibitors and Their Role in Diabetes Care. *Diabetes Technol. Ther.* **2018**, 20, S2-69-S2-77.

29. Xu, G.; Gaul, M. D.; Kuo, G.-H.; Du, F.; Xu, J. Z.; Wallace, N.; Hinke, S.; Kirchner, T.; Silva, J.; Huebert, N. D.; Lee, S.; Murray, W.; Liang, Y.; Demarest, K. Design, synthesis and biological evaluation of (2S,3R,4R,5S,6R)-5-fluoro-6-(hydroxymethyl)-2-aryltetrahydro-2H-pyran-3,4-diols as potent and orally active SGLT dual inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 3446-3453.

30. Lapuerta, P.; Zambrowicz, B.; Strumph, P.; Sands, A. Development of sotagliflozin, a dual sodiumdependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diabetes Vasc. Dis. Re.* **2015**, 12, 101-110.

31. Kuroda, S.; Kobashi, Y.; Oi, T.; Amada, H.; Okumura-Kitajima, L.; Io, F.; Yamamto, K.; Kakinuma, H. Discovery of a potent, low-absorbable sodium-dependent glucose cotransporter 1 (SGLT1) inhibitor (TP0438836) for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 3534-3539.

32. Goodwin, N. C.; Ding, Z.-M.; Harrison, B. A.; Strobel, E. D.; Harris, A. L.; Smith, M.; Thompson, A. Y.; Xiong, W.; Mseeh, F.; Bruce, D. J.; Diaz, D.; Gopinathan, S.; Li, L.; O'Neill, E.; Thiel, M.; Wilson, A. G. E.; Carson, K. G.; Powell, D. R.; Rawlins, D. B. Discovery of LX2761, a Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) Inhibitor Restricted to the Intestinal Lumen, for the Treatment of Diabetes. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 710-721.

33. Morral, N. Novel targets and therapeutic strategies for type 2 diabetes. *Trends Endocrin. Met.* **2003**, 14, 169-175.

34. Tahrani, A. A.; Bailey, C. J.; Del Prato, S.; Barnett, A. H. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* **2011**, 378, 182-197.

35. Chrysina, E. D. The Prototype of Glycogen Phosphorylase. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1093-1101.

36. Martin, J. L.; Veluraja, K.; Ross, K.; Johnson, L. N.; Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Bruce, I.; Orchard, M. G.; Oikonomakos, N. G. Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylase: the design of potential drugs for diabetes. *Biochem.* **1991**, 30, 10101-10116.

37. Hayes, J. M.; Kantsadi, A. L.; Leonidas, D. D. Natural products and their derivatives as inhibitors of glycogen phosphorylase: potential treatment for type 2 diabetes. *Phytochem. Rev.* **2014**, 13, 471-498.

38. Praly, J. P.; Vidal, S. Inhibition of Glycogen Phosphorylase in the Context of Type 2 Diabetes, with Focus on Recent Inhibitors Bound at the Active Site. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1102-1126.

39. Somsák, L. Glucose derived inhibitors of glycogen phosphorylase. C. R. Chim. 2011, 14, 211-223.

40. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. Amide-1,2,3-triazole bioisosterism: the glycogen phosphorylase case. *Tetrahedron Asymmetr.* **2009**, 20, 733-740.

41. Kantsadi, A. L.; Bokor, É.; Kun, S.; Stravodimos, G. A.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Leonidas, D. D.; Juhász-Tóth, É.; Szakács, A.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthetic, enzyme kinetic, and protein crystallographic studies of C-β-D-glucopyranosyl pyrroles and imidazoles reveal and explain low nanomolar inhibition of human liver glycogen phosphorylase. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 737-745.

42. Bokor, E.; Kun, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. 4(5)-Aryl-2-C-glucopyranosyl-imidazoles as New Nanomolar Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 1215-1219.

43. Kun, S.; Bokor, E.; Sipos, A.; Docsa, T.; Somsak, L. Synthesis of new C- and N-β-D-glucopyranosyl derivatives of imidazole, 1,2,3-triazole and tetrazole, and their evaluation as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Molecules* **2018**, 23, 666/1-666/17.

44. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 1-(D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171-1180.

45. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazoles As New Potent Inhibitors of Glycogen Phosphorylase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615.

46. Kun, S.; Begum, J.; Kyriakis, E.; Stamati, E. C. V.; Barkas, T. A.; Szennyes, E.; Bokor, É.; Szabó, K. E.; Stravodimos, G. A.; Sipos, Á.; Docsa, T.; Gergely, P.; Moffatt, C.; Patraskaki, M. S.; Kokolaki, M. C.; Gkerdi, A.; Skamnaki, V. T.; Leonidas, D. D.; Somsák, L.; Hayes, J. M. A multidisciplinary study of 3-(β-D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazole derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors: Computation, synthesis, crystallography and kinetics reveal new potent inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 147, 266-278.

47. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benltifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. Synthesis and structure–activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773-4785.

48. Benltifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. In Search of Glycogen Phosphorylase Inhibitors: 5-Substituted 3-C-Glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles from  $\beta$ -D-Glucopyranosyl Cyanides upon Cyclization of O-Acylamidoxime Intermediates. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4242-4256.

49. Cer, R. Z.; Mudunuri, U.; Stephens, R.; Lebeda, F. J. IC50-to-Ki: a web-based tool for converting IC50 to Ki values for inhibitors of enzyme activity and ligand binding. *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, W441-W445.

50. Yung-Chi, C.; Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.

51. Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. Potent inhibition of glycogen phosphorylase by a spirohydantoin of glucopyranose: First pyranose analogues of hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2145-2148.

52. Gregoriou, M.; Noble, M. E. M.; Watson, K. A.; Garman, E. F.; Johnson, L. N.; Krulle, T. M.; Fuetene, C. D. L.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G. The structure of a glycogen phosphorylase glucopyranose spirohydantoin complex at 1.8 Å resolution and 100 K: The role of the water structure and its contribution to binding. *Protein Sci.* **1998**, 7, 915-927.

53. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Kinetic and Crystallographic Studies of Glucopyranosylidene Spirothiohydantoin Binding to Glycogen Phosphorylase b. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 261-268.

54. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. Glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase: from crystallographic analysis to drug prediction using GRID force-field and GOLPE variable selection. *Acta Crystallogr. D* **1995**, 51, 458-472.

55. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Acharya, K. R. N-acetyl-β-D-glucopyranosylamine: A potent T-state inhibitor of glycogen phosphorylase. A comparison with α-D-glucose. *Protein Sci.* **1995**, 4, 2469-2477.

56. Kantsadi, A. L.; Stravodimos, G. A.; Kyriakis, E.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Solovou, T. G. A.; Kun, S.; Bokor, É.; Somsák, L.; Leonidas, D. D. van der Waals interactions govern C-β-D-glucopyranosyl triazoles' nM inhibitory potency in human liver glycogen phosphorylase. *J. Struct. Biol.* **2017**, 199, 57-67.

57. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. *C*-(β-D-glucopyranosyl) heterocycles as potential glycogen phosphorylase inhibitors. *Arkivoc* **2004**, (vii), 140-149.

58. Chrysina, E. D.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardakaris, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsak, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. Kinetic and crystallographic studies on 2-(β-D-glucopyranosyl)-5-methyl-1,3 4-oxadiazole, -benzothiazole, and -benzimidazole, inhibitors of muscle glycogen phosphorylase b. Evidence for a new binding site. *Protein Sci.* **2005**, 14, 873-888.

59. Bokor, É.; Szilágyi, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of substituted 2-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-benzimidazoles and their evaluation as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 179-186.

60. Gimisis, T. Synthesis of N-Glucopyranosidic Derivatives as Potential Inhibitors that Bind at the Catalytic Site of Glycogen Phosphorylase. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1127-1138.

61. Kantsadi, A. L.; Hayes, J. M.; Manta, S.; Skamnaki, V. T.; Kiritsis, C.; Psarra, A.-M. G.; Koutsogiannis, Z.; Dimopoulou, A.; Theofanous, S.; Nikoleousakos, N.; Zoumpoulakis, P.; Kontou, M.; Papadopoulos, G.; Zographos, S. E.; Komiotis, D.; Leonidas, D. D. The  $\sigma$ -Hole Phenomenon of Halogen Atoms Forms the Structural Basis of the Strong Inhibitory Potency of C5 Halogen Substituted Glucopyranosyl Nucleosides towards Glycogen Phosphorylase b. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 722-732.

62. Kantsadi, A. L.; Manta, S.; Psarra, A. M. G.; Dimopoulou, A.; Kiritsis, C.; Parmenopoulou, V.; Skamnaki, V. T.; Zoumpoulakis, P.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Komiotis, D. The binding of C5-alkynyl and alkylfurano[2,3-d]pyrimidine glucopyranonucleosides to glycogen phosphorylase b: Synthesis, biochemical and biological assessment. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *5*4, 740-749.

63. Mamais, M.; Degli Esposti, A.; Kouloumoundra, V.; Gustavsson, T.; Monti, F.; Venturini, A.; Chrysina, E. D.; Markovitsi, D.; Gimisis, T. A New Potent Inhibitor of Glycogen Phosphorylase Reveals the Basicity of the Catalytic Site. *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23, 8800-8805.

64. Grimmett, M. R. 4.08 - Imidazoles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; pp 457-498.

65. Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles with Nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14972-14974.

66. Yang, D.; Shan, L.; Xu, Z.-F.; Li, C.-Y. Metal-free synthesis of imidazole by BF3·Et2O promoted denitrogenative transannulation of N-sulfonyl-1,2,3-triazole. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 1461-1464.

67. Tan, J.; Chen, Y.; Li, H.; Yasuda, N. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Unprotected Haloimidazoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871-8876.

68. Karlsson, D.; Fallarero, A.; Brunhofer, G.; Guzik, P.; Prinz, M.; Holzgrabe, U.; Erker, T.; Vuorela, P. Identification and characterization of diarylimidazoles as hybrid inhibitors of butyrylcholinesterase and amyloid beta fibril formation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *45*, 169-183.

69. Joo, J. M.; Toure, B. B.; Sames, D. C-H Bonds as Ubiquitous Functionality: A General Approach to Complex Arylated Imidazoles via Regioselective Sequential Arylation of All Three C-H Bonds and Regioselective N-Alkylation Enabled by SEM-Group Transposition. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911-4920.

70. Frankowski, A.; Deredas, D.; Dubost, E.; Gessier, F.; Jankowski, S.; Neuburger, M.; Seliga, C.; Tschamber, T.; Weinberg, K. Stereocontrolled synthesis of imidazolo[1,5]hexopiperidinoses and imidazol-4(5)yl-C-glycosides. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6503-6520.

71. Bokor, E.; Kyriakis, E.; Solovou, T. G. A.; Koppany, C.; Kantsadi, A. L.; Szabo, K. E.; Szakacs, A.; Stravodimos, G. A.; Docsa, T.; Skamnaki, V. T.; Zographos, S. E.; Gergely, P.; Leonidas, D. D.; Somsak, L. Nanomolar Inhibitors of Glycogen Phosphorylase Based on  $\beta$ -D-Glucosaminyl Heterocycles: A Combined Synthetic, Enzyme Kinetic, and Protein Crystallography Study. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 9251-9262.

72. Metzger, J. V. 4.19 - Thiazoles and their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; pp 235-331.

73. Kokornaczyk, A.; Schepmann, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Wuensch, B. Microwave-assisted regioselective direct C-H arylation of thiazole derivatives leading to increased  $\sigma l$  receptor affinity. *MedChemComm* **2016**, 7, 327-331.

74. Lohrey, L.; Uehara, T. N.; Tani, S.; Yamaguchi, J.; Humpf, H.-U.; Itami, K. 2,4- and 2,5-disubstituted arylthiazoles. Rapid synthesis by C-H coupling and biological evaluation. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 3387-3394.

75. Haemmerle, J.; Schnuerch, M.; Iqbal, N.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. A guideline for the arylation of positions 4 and 5 of thiazole via Pd-catalyzed cross-coupling reactions. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8051-8059.

76. Kang, S. Y.; Song, K.-S.; Lee, J.; Lee, S.-H.; Lee, J. Synthesis of pyridazine and thiazole analogs as SGLT2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6069-6079.

77. Dondoni, A.; Marra, A. Thiazole-Mediated Synthetic Methodology. *Chem. Rev.* 2004, 104, 2557-2600.

78. Redpath, P.; Ness, K. A.; Rousseau, J.; Macdonald, S. J. F.; Migaud, M. E. Facile access to new C-glycosides and C-glycoside scaffolds incorporating functionalised aromatic moieties. *Carbohydr. Res.* **2015**, 402, 25-34.

79. Kovács, L.; Herczegh, P.; Batta, G.; Farkas, I. Thiazole C-nucleosides. III. Synthesis of pyranose analogues of tiazofurin. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5539-5548.

80. Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectins-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7811-7823.

81. Giguère, D.; André, S.; Bonin, M.-A.; Bellefleur, M.-A.; Provencal, A.; Cloutier, P.; Pucci, B.; Roy, R.; Gabius, H.-J. Inhibitory potential of chemical substitutions at bioinspired sites of  $\beta$ -D-galactopyranose on neoglycoprotein/cell surface binding of two classes of medically relevant lectins. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3280-3287.

82. Hoffmann, M. G.; Nowak, A.; Müller, M. 1,3- and 1,4-Diazines. In *Methods of Organic Chemistry* (*Houben-Weyl*), Thieme: Stuttgart, 1998; Vol. E 9, pp 1-249.

83. Brown, D. J. Pyrimidines and their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, pp 57-155.

84. Mahfoudh, M.; Abderrahim, R.; Leclerc, E.; Campagne, J.-M. Recent Approaches to the Synthesis of Pyrimidine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2856-2865.

85. Radi, M.; Schenone, S.; Botta, M. Recent highlights in the synthesis of highly functionalized pyrimidines. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2841-2847.

86. Hill, M. D.; Movassaghi, M. New Strategies for the Synthesis of Pyrimidine Derivatives. *Chem-Eur.* J. **2008**, 14, 6836-6844.

87. Togo, H.; Ishigami, S.; Fujii, M.; Ikuma, T.; Yokoyama, M. Synthesis of C-nucleosides via radical coupling reaction. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2931-42.

88. Smellie, I. A. S.; Fromm, A.; Paton, R. M. A new route to 2-substituted perimidines based on nitrile oxide chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4104-4106.

89. Smellie, I. A. S.; Fromm, A.; Moggach, S. A.; Paton, R. M. Synthesis and structure of 2-pyransoylperimidines. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 43-49.

90. Riley, T. A.; Hennen, W. J.; Dalley, N. K.; Wilson, B. E.; Robins, R. K.; Larson, S. B. Synthesis of 2-(β-D-ribofuranosyl)pyrimidines, a new class of C-nucleosides. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 955-64.

91. Iaroshenko, V. O.; Dudkin, S.; Sosnovskikh, V. Y.; Villinger, A.; Langer, P. (β-D-Ribofuranosyl)formamidine in the Design and Synthesis of 2-(β-D-Ribofuranosyl)pyrimidines, Including RF-Containing Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3166-3173.

92. Katagiri, N.; Tabei, N.; Atsuumi, S.; Haneda, T.; Kato, T. Synthesis of C-nucleosides by ring transformation of 1,3-oxazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 102-9.

93. Hoffmann, M. G.; Schmidt, R. R. O-Glycosyl imidates. 19. Reaction of glycosyl trichloroacetimidates with silylated C-nucleophiles. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2403-19.

94. Loepfe, M.; Siegel, J. S. Diastereoselective Synthesis of 2',3'-Dideoxy- β-C- Glucopyranosides as Intermediates for the Synthesis of 2',3'-Dideoxy-β-D-Glucopyranosyl-C-Nucleosides. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2007**, 26, 1029-1035.

95. Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C. Thiazole-Based Synthesis of Formyl C-Glycosides. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6404-12.

96. Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. Three-Component Biginelli Cyclocondensation Reaction Using C-Glycosylated Substrates. Preparation of a Collection of Dihydropyrimidinone Glycoconjugates and the Synthesis of C-Glycosylated Monastrol Analogues. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6979-6994.

97. Zhang, F.; Liang, Y.; Li, J.; Gao, F.; Liu, H.; Zhao, Y. A Concise Synthesis of Novel Aryl Pyrimidine C-Nucleoside Analogs from Sugar Alkynes. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 561-565.

98. Szennyes, E.; Bokor, É.; Kiss, A.; Somsák, L.; Pascal, Y. Preparation of 2,6-anhydro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-D-glycero-D-gulo-heptonimidamide. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vogel, C.; Murphy, P. V., Eds. CRC Press: Boca Raton, 2017; Vol. 4, pp 323-332.

99. Szennyes, E.; Bokor, É.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Improved preparation of 4(5)aryl-2-(β-D-glucopyranosyl)-imidazoles, the most efficient glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase. *RSC Adv.* **2016**, 6, 94787-94794.

100. Garcia Lopez, M. T.; De las Heras, F. G.; San Felix, A. Cyanosugars. IV. Synthesis of  $\alpha$ -D-glucopyranosyl and  $\alpha$ -D-galactopyranosyl cyanides and related 1,2-cis-C-glycosides. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 273-9.

101. Singh, G.; Vankayalapati, H. Efficient stereocontrolled synthesis of C-glycosides using glycosyl donors substituted by propane 1,3-diyl phosphate as the leaving group. *Tetrahedron Asymmetr.* **2001**, 12, 1727-1735.

102. Kudelska, W. Synthesis of Glycosyl Cyanides by the Reaction of 1-S-Phosphorothioates of Carbohydrates with Trimethylsilyl Cyanide. Z. Naturforsch. **1998**, 53b, 1277-1280.

103. Somsák, L.; Nagy, V. A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron Asymmetr.* **2000**, 11, 1719-1727. Corrigendum 2247.

104. Bokor, E.; Fekete, A.; Varga, G.; Szocs, B.; Czifrak, K.; Komaromi, I.; Somsak, L. C-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)formamidrazones, formic acid hydrazides and their transformations into 3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles: a synthetic and computational study. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10391-10404.

105. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, New Jersey, 2007.

106. Myers, R. W.; Lee, Y. C. Synthesis of diazomethyl  $\beta$ -D-galactopyranosyl and  $\beta$ -D-glucopyranosyl ketones. Potential affinity-labeling reagents for carbohydrate-binding proteins. *Carbohydr. Res.* **1986**, 152, 143-58.

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

108. Szennyes, E.; Bokor, É.; Docsa, T.; Sipos, Á.; Somsák, L. Synthesis of C- $\beta$ -p-glucopyranosyl derivatives of some fused azoles for the inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2019**, 472, 33-41.

109. Couty, F.; Evano, G. Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. V., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, pp 409-499.

110. Ollivier, C. Bicyclic 5-5 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: Two Extra Heteroatoms 1:1. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. V., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, pp 133-197.

111. Regan, A. C. Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: Two Extra Heteroatoms 1:1. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. V., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, pp 551-587.

112. Christodoulou, M. S.; Colombo, F.; Passarella, D.; Ieronimo, G.; Zuco, V.; De Cesare, M.; Zunino, F. Synthesis and biological evaluation of imidazolo(2,1-b)benzothiazole derivatives, as potential p53 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1649-1657.

113. Di Braccio, M.; Grossi, G.; Signorello, M. G.; Leoncini, G.; Cichero, E.; Fossa, P.; Alfei, S.; Damonte, G. Synthesis, in vitro antiplatelet activity and molecular modelling studies of 10-substituted 2-(1-piperazinyl)pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 564-578.

114. Quelever, G.; Burlet, S.; Garino, C.; Pietrancosta, N.; Laras, Y.; Kraus, J.-L. Simple Coupling Reaction between Amino Acids and Weakly Nucleophilic Heteroaromatic Amines. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 695-698.

115. Er-Rhaimini, A.; Mornet, R. Synthesis and photochemical degradation of N-arylmethyl derivatives of the herbicide 3-amino-1,2,4-triazole. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1561-6.

116. Szennyes, E.; Bokor, É.; Langer, P.; Gyémánt, G.; Docsa, T.; Sipos, Á.; Somsák, L. The first general synthesis of  $2-C-(\beta-D-glycopyranosyl)$ pyrimidines and their evaluation as inhibitors of some glycoenzymes *New J. Chem.* **2018**, 42, 17439-17446.

117. Inbar, L.; Frolow, F.; Lapidot, A. The Conformation of New Tetrahydropyrimidine Derivatives in Solution and in the Crystal. *Eur. J. Biochem.* **1993**, 214, 897-906.

118. Schuh, W.; Puff, H.; Galinski, E. A.; Truper, H. G. The Crystal Structure of Ectoine, a Novel Amino Acid of Potential Osmoregulatory Function. *Z. Naturforsch. C* **1985**, 40, 780-784.

119. Shaw, G. J.; Wilson, R. D.; Lane, G. A.; Kennedy, L. D.; Scott, D. B.; Gainsford, G. J. Structure of rhizolotine, a novel opine-like metabolite from Lotus tenuis nodules. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 180-181.

120. Guirado, A.; Alarcón, E.; Vicente, Y.; Andreu, R.; Bautista, D.; Gálvez, J. A new convenient synthetic approach to diarylpyrimidines. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3922-3929.

121. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-mediated reductive hydrodehalogenation of organic halides. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4009-91.

122. Kenner, G. W.; Lythgoe, B.; Todd, A. R.; Topham, A. Some reactions of amidines with derivatives of malonic acid. *J. Chem. Soc.* **1943**, 388-90.

123. Takaya, H.; Naota, T.; Murahashi, S. Iridium Hydride Complex Catalyzed Addition of Nitriles to Carbon-Nitrogen Triple Bonds of Nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4244-4245.

124. Lorente, A.; Garcia Navio, J. L.; Fuentes, L.; Soto, J. L. Synthesis of 6-aryl-5-isopropoxycarbonyl-4thioxo-3,4-dihydropyrimidines from 3-substituted alkyl 2-cyano-3-thiocarboxamidopropenoates. *Synthesis* **1985**, 86-9.

125. Lopez, F.; Castedo, L.; Mascarenas, J. L. Practical asymmetric approach to medium-sized carbocycles based on the combination of two Ru-catalyzed transformations and a Lewis acid-induced cyclization. *Org. Lett.* **2005**, 7, 287-290.

126. Thomas Boyle, F.; Hares, O.; S. Matusiak, Z.; Li, W.; A. Whiting, D. Applications of the spiroannulation of tetralins with alkynes; towards new anti-estrogenic compounds. *J. Chem. Soc. Perk. T1* **1997**, 2707-2712.

127. Wang, H.; Denton, J. R.; Davies, H. M. L. Sequential rhodium-, silver-, and gold-catalyzed synthesis of fused dihydrofurans. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4316-4319.

128. Wu, Q.; Simons, C. Synthetic Methodologies for C-Nucleosides. Synthesis 2004, 2004, 1533-1553.

129. Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Wu, J.; Palucki, M.; Corley, E. G.; Robbins, M. A.; Tsou, N.; Ball, R. G.; Dormer, P.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. An Efficient Preparation of Vinamidinium Hexafluorophosphate Salts. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4571-4574.

130. Arnold, Z. Formylation of chloro- and bromoacetic acid. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, 30, 2125-7.

131. Arnold, Z.; Dvorak, D.; Havranek, M. Convenient preparation of 1,3bis(dimethylamino)trimethinium perchlorate, tetrafluoroborate and hexafluorophosphate. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, 61, 1637-1641.

132. Somsák, L. Preparation of amidine derivatives from 1-cyano-galactal. *Carbohydr. Res.* **1996**, 286, 167-171.

133. Mahmoud, S. H.; Somsak, L.; Farkas, I. C-Nucleosides. VII. Preparation of C-(2-deoxyhex/pent-1enopyranosyl) heterocycles. *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 91-104.

134. Bokor, É.; Szennyes, E.; Csupász, T.; Tóth, N.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *C*-(2-Deoxy-D*arabino*-hex-1-enopyranosyl)-oxadiazoles: synthesis of possible isomers and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Carbohydr. Res.* **2015**, 412, 71-79.

135. Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Somsák, L.; Apelt, O. Preparation of 2,6-anhydro-hept-2enonic acid derivatives and their 3-deoxy counterparts. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vogel, C.; Murphy, P. V., Eds. CRC Press: Boca Raton, 2017; Vol. 4, pp 79-90.

136. Dong, L.; Li, L.; Ma, L.; Zhang, L. Synthesis of derivatives of 3-β-D-xylopyranosyl-1,2,4oxadiazoles. *Chinese Chem. Lett.* **1992**, 3, 597-600. 137. De-Las-Heras, F. G.; Fernandez-Resa, P. Synthesis of Ribosyl and Arabinosyl Cyanides by Reaction of 1-O-Acyl Sugars with Trimethylsilyl Cyanide. *J. Chem. Soc. Perk. TI* **1982**, 903-907.

138. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szőcs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. New synthesis of 3-(β-D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 567-579.

139. Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of α-linked disaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4056-4062.

140. Han, Z.; Achilonu, M. C.; Kendrekar, P. S.; Joubert, E.; Ferreira, D.; Bonnett, S. L.; van der Westhuizen, J. H. Concise and Scalable Synthesis of Aspalathin, a Powerful Plasma Sugar-Lowering Natural Product. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 583-588.

141. Sipos, S.; Jablonkai, I. Preparation of 1-C-glycosyl aldehydes by reductive hydrolysis. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1503-1510.

142. Loughlin, W. A.; Henderson, L. C.; Elson, K. E.; Murphy, M. E. Investigations into the parallel synthesis of novel pyrrole-oxazole analogues of the insecticide pirate. *Synthesis* **2006**, 1975-1980.

143. Arndt, F.; Noller, C. R.; Bergsteinsson, I. Diazomethane. Org. Synth. 1935, 3.

144. Dreger, A.; Nieger, M.; Drafz, M.; Schmidt, A. Synthesis of a Pyrazol-3-ylidene Palladium Complex, Pyrazolium Salts and Mesomeric Betaines of Pyrazole as N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Z. Naturforsch. B* **2012**, 67, 359-366.

145. Alvernhe, G.; Bensadat, A.; Ghobsi, A.; Laurent, A.; Laurent, E. Regioselective synthesis of (Trifluoromethyl)-β-chloroenones. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 81, 169-172.

146. Beukers, M. W.; Chang, L. C. W.; von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; Spanjersberg, R. F.; Brussee, J.; Ijzerman, A. P. New, Non-Adenosine, High-Potency Agonists for the Human Adenosine A2B Receptor with an Improved Selectivity Profile Compared to the Reference Agonist N-Ethylcarboxamidoadenosine. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3707-3709.

147. Meskini, I.; Daoudi, M.; Kerbal, A.; Bennani, B.; Sheikh, J.; Parvez, A.; Toupet, L.; Hadda, T. B. Synthesis, characterization and coordination chemistry of substituted β-amino dicarbonyls. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, 16, 161-173.

148. Montoya-Balbas, I. J.; Valentin-Guevara, B.; Lopez-Mendoza, E.; Linzaga-Elizalde, I.; Ordonez, M.; Roman-Bravo, P. Efficient synthesis of  $\beta$ -aryl- $\gamma$ -lactams and their resolution with (S)-naproxen: preparation of (R)- and (S)-baclofen. *Molecules* **2015**, 20, 22028-22043.

149. Anighoro, A.; Graziani, D.; Bettinelli, I.; Cilia, A.; De Toma, C.; Longhi, M.; Mangiarotti, F.; Menegon, S.; Pirona, L.; Poggesi, E.; Riva, C.; Rastelli, G. Insights into the interaction of negative allosteric modulators with the metabotropic glutamate receptor 5: Discovery and computational modeling of a new series of ligands with nanomolar affinity. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3040-3058.