



# **Baktériumok immundetermináns oligoszacharidjainak szintézise**

Doktori (PhD) értekezés

**Tóth Anikó**

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar  
Debrecen, 2003

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK *Kémia* doktori iskola *Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezet-meghatározása (K/5)* programja keretében készítettem 2000-2003 között a Debreceni Egyetem doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2003. szeptember 15.

.....

Tóth Anikó

Tanúsítom, hogy Tóth Anikó doktorjelölt 2000-2003 között a fent nevezett Doktori Iskola *Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezet-meghatározása (K/5)* doktori programja keretében irányítással végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2003. szeptember 15.

.....

Prof. Dr. Lipták András

*Megköszönöm mindazoknak a közreműködését, akik dolgozatom elkészítésében segítettek.*

*Köszönöm Dr. Bajza István tudományos főmunkatársnak, hogy témavezetőként diplomamunkám elkészítését irányította és segítette.*

*Külön köszönet illeti Dr. Lipták András akadémikus Urat, aki doktori munkámat a DE TTK Biokémiai Tanszékén lehetővé tette, mindvégig figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival segítette.*

*Hálával tartozom legközvetlenebb munkatársaimnak: Jánossy Lórántnak, Dr. Borbás Anikónak, Dr. Csávás Magdolnának, Sajtos Ferencnek és Lázár Lászlónak hasznos tanácsaikért és a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért.*

*Köszönettel tartozom Madarasiné Molnár Katalinnak vegyületeim  $[\alpha]_D$  értékeinek meghatározásáért; Dr. Kövér Katalinnak és Dr. Batta Gyulának az NMR spektrumok elkészítésében és értelmezésében nyújtott segítségükért; Dr. Gyémánt Gyöngyinek a gázkromatográfiás és nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatokért és a MALDI-TOF MS mérésekért és Gálné Remenyik Juditnak a nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatokért .*

*Köszönöm családomnak a biztatást és támogatást.*

*Tudományos előrehaladásomat a következő szervezetek támogatták:*

*Országos Tudományos Kutatási Alap (F 019482), (T 035128)*

*Howard Hughes Medical Institute*

# Tartalomjegyzék

1.	<b>BEVEZETÉS</b>	1
2.	<b>IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b>	2
2.1.	<i>Mycobacterium</i> antigének	2
2.2.	<b>A <i>Shigella</i> baktériumok által okozott fertőzések megelőzésének lehetőségei</b>	6
2.3.	<b>Oligoszacharidok előállítása</b>	9
2.3.1.	A glikozidos kötés kialakítása	9
2.3.1.1.	Fischer glikozilezés	10
2.3.1.2.	A glikozil-halogenidek, mint glikozil donorok	10
2.3.1.3.	Tioglikozidok	13
2.3.1.4.	4-Pentenil glikozidok	14
2.3.1.5.	Triklór-acetimidátok	15
2.3.1.6.	Egyéb módszerek	17
2.3.2.	<b>Oligoszacharidok szintézise</b>	18
2.3.2.1.	Lépésenkénti oligoszacharid szintézis	18
2.3.2.2.	Blokkszintézis	18
2.3.2.3.	Kétszintű glikozilezés	19
2.3.2.4.	Kemoszelektív glikozilezés	19
2.3.2.5.	Ortogonalis stratégia	20
3.	<b>EREDMÉNYEK</b>	21
3.1.	<b>A <i>Mycobacterium avium</i> komplex 19-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének előállítása</b>	21
3.1.1.	Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid akceptor szintézise	22
3.1.2.	Metil-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid akceptor előállítása	23
3.1.3.	A 6-dezoxi- <i>talo</i> konfigurációjú egységet tartalmazó terminális diszacharid szintézise és glikozil donorrá alakítása	25
3.1.4.	A <i>ramno</i> konfigurációjú egységet tartalmazó terminális diszacharid szintézise és glikozil donorrá alakítása	27
3.1.5.	A terminális triszacharidok előállítása	28
3.1.6.	A védett pentaszacharid előállítása és a célvegyületté alakítása	30

3.2.	<b>A metil-6-dezoxi-3-C-metil-<math>\alpha</math>-L-talopiranozid és -<math>\alpha</math>-L-mannopiranozid metil étere</b>	34
3.2.1.	A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid metil étereinek szintézise	34
3.2.2.	A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid metil étereinek konformációs vizsgálata	37
3.3.	<b>A <i>Shigella sonnei</i> O-specifikus poliszacharid fragmenseinek előállítása</b>	40
3.3.1.	Az ismétlődő diszacharid egység előállítása	41
3.3.2.	A szabad származékok biológiai vizsgálata	40
3.3.3.	A szabad triszacharid előállítása	40
4.	<b>KÍSÉRLETI RÉSZ</b>	49
5.	<b>ÖSSZEFOGLALÁS</b>	82
6.	<b>SUMMARY</b>	85
7.	<b>SAJÁT KÖZLEMÉNYEK</b>	90
8.	<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	91
	<b>FÜGGELÉK</b>	99
	I. Rövidítések jegyzéke	99
	II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában	101

# 1. Bevezetés

Az elmúlt néhány évtizedben dinamikus fejlődés figyelhető meg a szénhidrátkémia területén. A szénhidrátokat már nem csak vázanyagnak és energiaforrásnak tekintik, hanem elfogadottá vált a biológiai folyamatok szabályozásában betöltött szerepük, valamint a jelentőségük a biológiai információ tárolásában. Ez annak köszönhető, hogy a monomerek összekapcsolódásának lehetősége jóval nagyobb számú a polipeptidekhez és a polinukleotidokhoz képest, mivel a poliszacharidok esetében számos regio- és sztereoizomer alakulhat ki.<sup>1</sup>

A szénhidrátok más molekulákhoz kapcsolódva, úgynevezett glikokonjugátumokat alkotnak (glikolipidek, glikoproteinek). A glikokonjugátumokban megtalálható oligoszacharidok, valamint poliszacharidok általában bonyolult elsődleges szerkezettel rendelkeznek és gyakran lokalizálódnak a sejtek felszínén vagy az extracelluláris folyadékokban. Fontos szerepet játszanak a sejtnövekedés és a sejt differenciálódás szabályozásában, az immunválasz kiváltásában, a rákos sejtek áttételében, gyulladás, valamint bakteriális és vírusos fertőzések kialakulásában. A glikokonjugátumok különböző biológiai felismerési folyamatokban és az intercelluláris kommunikációban vesznek részt. Nagy specifitással ismernek fel baktériumokat és vírusokat, valamint kötőhelyei számos toxinnak és hormonnak.<sup>2-3</sup>

A biokémiai és farmakológiai vizsgálatokhoz nagymennyiségű és nagy tisztaságú oligoszacharidokra van szükség. Ezen kísérletek új diagnosztikumok, vakcinák és gyógyszerek kifejlesztéséhez vezethetnek el. Ez az igény a kutatókat minél hatékonyabb, magasabb hozamú és sztereoselektív oligoszacharid szintézisek kidolgozására ösztönzi.

A DE TTK Biokémiai Tanszék és az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoport munkatársai jelentős eredményeket értek el a *Mycobacteriális* eredetű sejt felszíni oligoszacharid antigének szintézise területén.<sup>4-11</sup> 1996-ban kapcsolódtam be ebbe a szintetikus munkába Dr. Lipták András akadémikus úr irányításával, melynek során megvalósítottuk a *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének előállítását. Az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjának másik jelentős kutatási iránya a *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharid oligoszacharid fragmenseinek szintézisére irányul. Ezen a két kutatási területen elért eredmények képezik az értekezés témáját.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. *Mycobacterium* antigének

A *Mycobacterium*ok az *Actinomycetales* rend *Mycobacteriaceae* családjába tartozó részben humán patogén mikroorganizmusok.<sup>12</sup> Széles körben elterjedtek, a szervezetbe porral, páracseppekkel, vagy táplálékkal kerülhetnek be.<sup>13</sup> A *Mycobacterium*ok 50 legismertebb faja közül csak néhány jelent komoly veszélyt az emberi szervezetre.<sup>14</sup>

A *Mycobacterium tuberculosis* a tuberkulózisnak, a *Mycobacterium leprea* a leprának a kórokozója. Az atipikus *Mycobacterium*ok jelentős fertőzéseket okoznak a legyengült immunrendszerrel rendelkező betegek esetében, például szervátültetési betegekénél és HIV fertőzötteknél.<sup>15</sup> A *Mycobacterium kansasii* a tüdőt támadja meg,<sup>16</sup> a *Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* - *M. scrofulaceum* (MAIS) komplex a tüdő és más belső szervek fertőzését okozza.<sup>16,17</sup> Az AIDS betegek körében 50 %-kal nőtt a MAIS komplex által okozott megbetegedések száma.

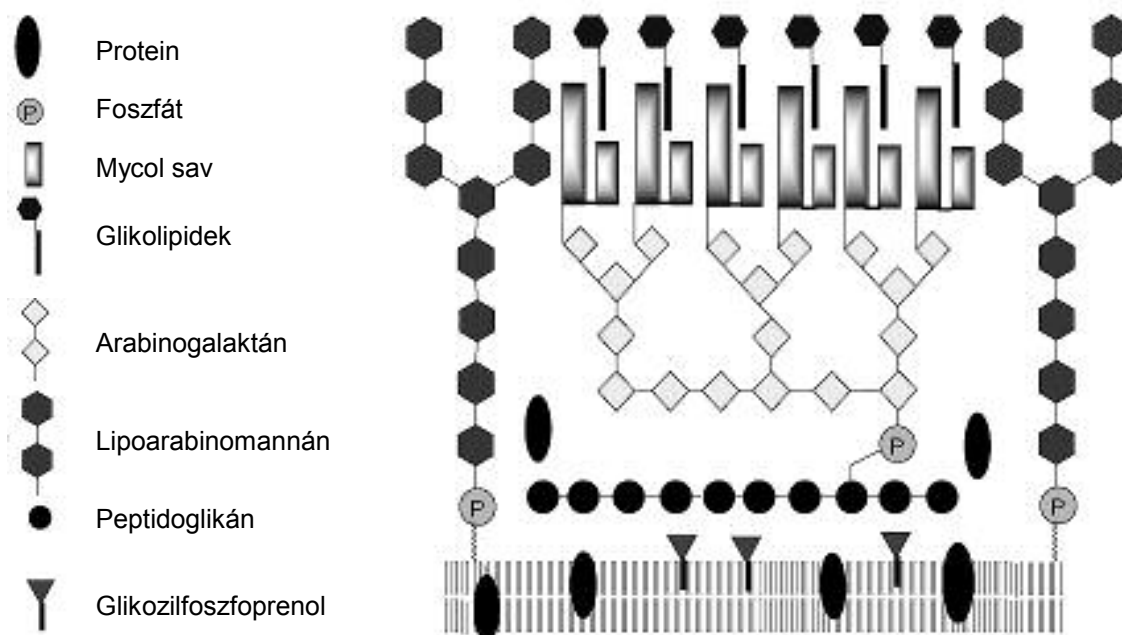
A sikeres orvosi kezelés feltétele, hogy gyorsan és egyértelműen diagnosztizálják az adott kórokozót. A megfelelő diagnosztikum elkészítéséhez szükséges a *Mycobacterium* sejtfal szerkezetének ismerete.

A *Mycobacterium*ok rendkívül jellegzetes és érdekes összetételű sejtfallal rendelkeznek, amely az *Actinomycetales* rend tagjaira jellemző.<sup>18</sup> A sejtfal poliszacharidok, proteinek, lipidek és glikolipidek bonyolult szerkezete (1.ábra), amelyet a következő komponensek alkotják:<sup>18</sup>

- Plazma membrán
- Peptidoglikán
- Arabinogalaktán komplex
- Lipoarabinomannán
- Glikolipidek

A glikolipidek specifikusak a faj tagjaira nézve, míg a poliszacharid komponensek nagyon hasonlóak, gyakorlatilag azonosak az összes *Mycobacterium*ban.<sup>18</sup>

A sejtfal külső felületén különböző glikolipidek találhatóak. Az apoláros lipid rész feladata, hogy rögzítse a glikolipidet a sejtfalban, míg a poláros oligoszacharid rész, amely a sejtfal legkülső részén helyezkedik el, kerül közvetlenül kölcsönhatásba a gazdasejttel.<sup>19,20</sup>

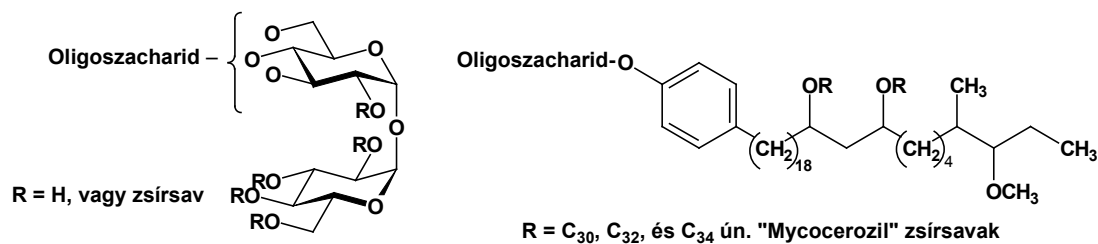


**1. ábra** A *Mycobacterium*ok sejtfalának vázlatos szerkezete <sup>21</sup>

A glikolipideket két nagy csoportba soroljuk, vannak apoláros és poláros glikolipidek. Az apoláros glikolipidek hasonló szerkezetűek a különböző *Mycobacterium* fajokban és alfajokban, ezért nem rendelkeznek antigén hatással. Ugyanakkor a poláros glikolipidek erősen antigén hatásúak, faj- és típus-specifikusak. Mivel az antitestek nagy specifitással ismerik fel ezekben a poláros glikolipidekben lévő oligoszacharid részeket, így alkalmasak mycobakteriális fertőzések diagnosztizálására. A poláros glikolipideket (2. ábra) három nagy csoportba soroljuk.<sup>19</sup>

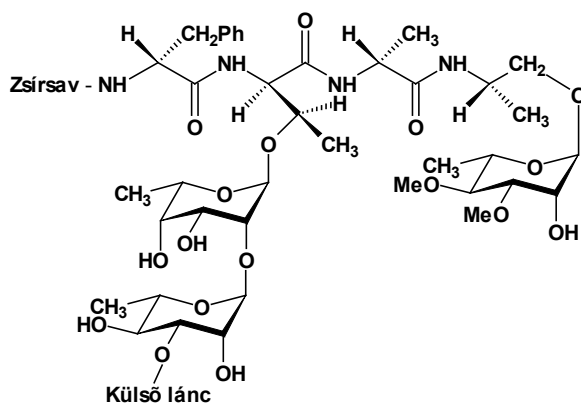
- Trehalóz tartalmú lipooligoszacharidok (LOS)
- Fenolos glikolipidek (PGL)
- Glikopeptidolipidek (GPL)

A glikopeptidolipidek „core” régióját egy peptid alkotja, a D-Phe-D-*allo*-Thr-D-Ala-L-alaninol. A peptid alaninol hidroxil csoportja glikozilezve van 3,4-di-*O*-metil-L-ramnopiranoziddal<sup>18</sup>, a fenilalanin egység *N*-acilezve van zsírsavval, valamint az immunválasz kiváltásáért felelős oligoszacharid rész az *allo*-threonin hidroxil csoportjához kapcsolódik. A szénhidrát rész, amely közvetlenül kapcsolódik a peptidhez →3)- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→2)-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozil-(1→ az úgynevezett invariáns rész<sup>22</sup>, amelynek 3-as pozíciójához kapcsolódik az úgynevezett variáns rész, amely valójában felelős a specifikus antigén hatásért.



### Lipooligoszacharidok

### Fenolos glikolipidek



### Glikopeptidolipidek

## 2. ábra A poláros glikolipidek szerkezete

Ezek oligoszacharidjainak a szerkezete rendkívül változatos és általában ritka szerkezetű monoszacharidok építik fel. Főleg 6-dezoxi-hexózok, uronsav származékok<sup>23,24</sup>, piruvát acetált tartalmazó<sup>22,25</sup> és elágazó láncú szénhidrátok<sup>24</sup> találhatóak meg a legtöbb GPL-ben, amelyek részlegesen, vagy teljesen *O*-metilezettek.

A 12 ismert GLP-t szerkezeti hasonlóság alapján lehet csoportosítani, azaz annak megfelelően, hogy a variáns rész milyen monoszacharid egységen keresztül kapcsolódik az invariáns részhez, három csoportot különböztethetünk meg: (1. táblázat)<sup>26</sup>

1. amikor *O*-metil- vagy 2,3-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-fukopiranozil,
2.  $\alpha$ -L-ramnopiranozil, vagy
3. 3-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil

egység kapcsolódik közvetlenül a „core” régióhoz.

Szerovariáns	Oligoszacharid szerkezet	Irodalom
<b>1. csoport</b>		
2	<b>2,3-di-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	32-35
4	4-OMe- $\alpha$ -L-Rhap-(1→4)- <b>2-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	20, 32, 33
9	4-OAc-2,3-di-OMe- $\alpha$ -L-Fucp-(1→4)- $\beta$ -D-GlcpA-(1→4)- <b>2,3-di-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	33
14	$\alpha$ -Kanp4NFo-(1→3)-2-OMe- $\alpha$ -D-Rhap-(1→3)- <b>2-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	33
20	2-OMe- $\alpha$ -D-Rhap-(1→3)- <b>2-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	33
25	2-OMe- $\alpha$ -L-Fucp4NAc-(1→4)- $\beta$ -D-GlcpA-(1→4)- <b>2-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	33, 35
26	2,4-di-OMe- $\alpha$ -L-Fucp-(1→4)- $\beta$ -D-GlcpA-(1→4)- <b>2-OMe-<math>\alpha</math>-L-Fucp-(1→core</b>	33, 35
<b>2. csoport</b>		
12	3-OMe- $\beta$ -D-Quip4NLa-(1→3)-4-OMe- $\alpha$ -L-Rhap-(1→3)- <b><math>\alpha</math>-L-Rhap-(1→core</b>	32, 33
17	$\beta$ -D-Quip3NMHB-(1→3)-4-OMe- $\alpha$ -L-Rhap-(1→3)- <b><math>\alpha</math>-L-Rhap-(1→core</b>	33
19	3,4-di-OMe- $\beta$ -D-GlcpA-(1→3)-2,4-di-OMe- $\alpha$ -Evap-(1→3)- <b><math>\alpha</math>-L-Rhap-(1→core</b>	33
<b>3. csoport</b>		
8	3-OMe-4,6-OPyr- <b><math>\beta</math>-D-Glcp-(1→core</b>	32, 33
21	4,6-OPyr- <b><math>\beta</math>-D-Glcp-(1→core</b>	32, 33

**1. táblázat** A MAIS szerovariánsok GLP antigénjeinek oligoszacharid része

A *M. leprea* sejtfelszíni antigénjének tri-, di- és monoszacharid egységeiből előállított neoglikoproteineket eredményesen alkalmazták a lepra szerodiagnózisára.<sup>27</sup> Ez az eredmény motiválja azt az intenzív kutatást, amely a különböző *Mycobacterium* sejtfelszíni antigén epitópok meghatározására, valamint a különböző mycobakteriális fertőzések klinikai diagnosztizálásához szükséges megfelelő neoglikoproteinek szintézisére irányul.<sup>28</sup>

Számos összefoglaló mű számol be a természetből izolált különböző *Mycobacterium* antigének izolálásáról, szerkezeti meghatározásáról és szerológiai sajátosságairól<sup>19,21,25,26,28-31</sup>, valamint részleges vagy teljes szintézisükről.<sup>26,28</sup>

## **2.2. A *Shigella* baktériumok által okozott fertőzések megelőzésének lehetőségei**

A *Shigellae* a Enterobacteriaceae családba és a Escherichiae törzsbe tartozó human patogén mikroorganizmusok<sup>36</sup>. Négy legismertebb fajuk: a *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* és a *Shigella sonnei*. A *Shigellae* a Gram-negatív baktériumok csoportjába tartoznak.

Az emésztőtraktust fertőzik és a vérhas néven ismert tünetegyüttest okozzák, melyet shigellózisnak is neveznek. A *Shigella* baktériumok világszerte elterjedtek, különösen nagy problémát jelentenek a fejlődő országokban, 200 millió megbetegedést és 650000 halálesetet okoznak évente.<sup>37</sup> Az emberi szervezet esetén már  $10^3$  baktérium elegendő a fertőzés kialakulásához (majmokban  $10^{11}$  baktérium szükséges).<sup>38</sup> A shigellózis antibiotikus kezelése nem mindig eredményes, mert a baktériumok egyre növekvő rezisztenciát mutatnak az antibiotikumok iránt.<sup>39</sup> Ezért a World Health Organisation (WHO) nagy jelentőséget tulajdonít a shigellózis elleni vakcinák kifejlesztésének.<sup>40</sup> Annak ellenére, hogy a fertőzést okozó mikroorganizmust már egy évszázaddal ezelőtt azonosították, nem létezik engedélyezett vakcina a shigellózis ellen.

A baktériumok sejtfalának alapvető komponenseit, a sejtfelszíni poliszacharidokat három csoportba soroljuk:<sup>41-43</sup>

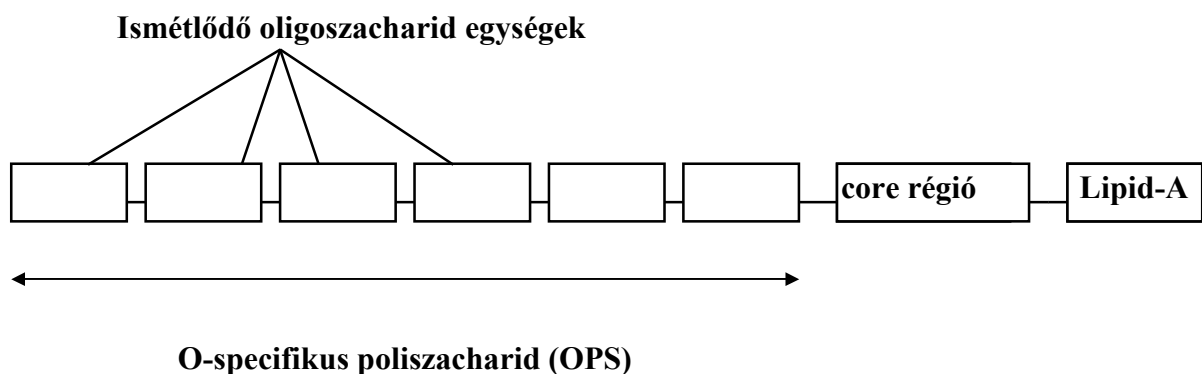
- kapszuláris poliszacharidok
- teichoinsavak
- lipooligoszacharidok és lipopoliszacharidok.

A bakteriális sejtfelszíni poliszacharidok mechanikai védelmet biztosítanak a intracelluláris ozmózisnyomással szemben és gyengítik a fagocitózist.<sup>44</sup> A pneumococcus

kapszuláris poliszacharidok a típus-specifitás hordozói, melyet a fehérje rész mentes poliszacharidok azonosításakor állapítottak meg.<sup>45</sup> Ezt a megfigyelést kiterjesztették a Gram-pozitív baktériumok teljesen kialakult kapszuláris poliszacharidjaira és teichoinsav-típusú polimerjeire. A Gram-negatív baktériumok esetében a lipopoliszacharidjuk O-specifikus poliszacharid része határozza meg a szerotípus specifitást.

A Gram-negatív baktériumok külső membránjának komponense a lipopoliszacharid (LPS), mely három részből áll: (3. ábra)<sup>36</sup>

- Lipid A: szénhidrátokból és zsírsavakból épül fel. Ezen keresztül kapcsolódik az LPS nem kovalens kötással a külső membránhoz. A Lipid A endotoxikus hatású.<sup>46</sup>
- 'Core' régió: egy olyan oligoszacharid, amelyet például 3-dezoxi-D-manno-oktulozon sav (KDO) és más szénhidrát származékok alkotják. A core régió köti össze az O-specifikus poliszacharidot és a lipid A-t.
- O-specifikus poliszacharid: oligoszacharid ismétlődő egységekből épül fel (gyakran 10-30 egységből), amelyet 3-6 monoszacharid alkothat. Az O-specifikus poliszacharid felelős az antigén hatásért.<sup>47</sup>



### 3. ábra Gram-negatív baktériumok lipopoliszacharidjainak (LPS) szerkezete

Francis és Tillet fedezték fel<sup>48</sup>, hogy a tisztított kapszuláris poliszacharidok antitestek termelését idézik elő egészséges emberi szervezetben. Heidelberger és munkatársai<sup>49</sup> által végzett későbbi kísérletek azt tapasztalták, hogy a pneumococcus kapszuláris poliszacharidjai típus-specifikus immunitást biztosítanak 8 évig.

Ezen korai vizsgálatok nyomán fejlesztettek ki számos olyan poliszacharid vakcinát, amelyek kereskedelmi forgalomba is kerültek [például: a pneumococcus 23 legfertőzőbb típusának kapszuláris poliszacharidját tartalmazó vakcina<sup>50</sup>, a Pneumovax<sup>®</sup> (1983)]. A sikerek ellenére a poliszacharid vakcinák alkalmazhatóságának vannak korlátai. Jellemző rájuk, hogy

T-sejt függőek (nincs másodlagos immunválasz) és a kortól is függ az immunitás. A fehérjékkel ellentétben a poliszacharidok ellen az immunérzékenység nem fejlődik ki 18 hónapnál fiatalabb gyermekekben<sup>51</sup>, ezenkívül idős személyek esetében sem eredményesek a poliszacharid vakcinák.

Landsteiner és Lampl<sup>52</sup> felismerte, hogy a nem immunogén kis molekulák (haptének) immunogénné tehetőek, ha kovalens kötással fehérjéhez kapcsolják őket. Ez alapján Avery és Goebel<sup>53,54</sup> 1930-ban beszámolt arról, hogy előállítottak egy olyan konjugátumot, amelyben a 3-as típusú pneumococcus kapszuláris poliszacharidját ló-szérum-globulinhoz kapcsolták. Az így előállított konjugátum a poliszacharid elleni specifikus antitestek termelődését várta ki nyulakban és ezáltal mind aktív, mind passzív immunitást adott megfelelő kórokozóval szemben. Ezután elkészítették a *Haemophilus influenzae* b típus (Hib) Gram-negatív baktérium kapszuláris poliszacharidjának konjugátumát.<sup>55</sup>

A Gram-negatív baktériumok lipopoliszacharidjának O-specifikus poliszacharid komponense hasonló immunológiai szerepet tölt be, mint a kapszuláris poliszacharidok. A tisztított, Lipid A mentes O-specifikus poliszacharidok nem toxikusak, nem rendelkeznek ismert farmakológiai hatással és a kis molekulatömegük miatt (általában kevesebb, mint 30000) nem immunogének.<sup>56</sup> Más hapténszerű anyagokhoz hasonlóan ezek is immunogénné tehetőek, ha kovalens kötással fehérjékhez kapcsolják őket. Robbins és munkatársai szerint az O-specifikus poliszacharid ellen termelt szérum IgG antitestek egy kritikus szint felett védekező immunitást nyújtanak a megfelelő kórokozó által előidézett fertőzéssel szemben.<sup>47</sup>

Mivel a tiszta poliszacharidok gyengébb immunogenitással rendelkeznek, ezért napjainkban a kutatók figyelme olyan konjugált vakcinák tervezésére és szintézisére irányul, amelyekben a bakteriális sejtfelszíni szénhidrátok vagy analógjaik kovalens kötással kapcsolódnak immunogén fehérjékhez.<sup>56</sup>

A jelenlegi vakcináknak a tökéletesítése megköveteli, hogy jobban ismerjük meg a glikokonjugátumok szubmolekuláris sajátosságainak a szerepét és hatását az immunválaszra. Ide tartozik a szénhidrát lánc hosszúságának, a nem redukáló végen lévő terminális szacharidnak minősége, a szacharid és a fehérje közötti távolságnak, a kapcsolási technikának és a szénhidrát láncok egy fehérjére jutó számának az ismerete.<sup>56</sup>

Azok a molekuláris mechanizmusok, amelyek során a T-sejt független poliszacharid antigének antitestek termelését idézik elő, ismeretlenek. Azért fontos a fent említett kérdésekre keresni a választ, mert ez elősegítheti a bakteriális fertőzések és az immunitás megértését molekuláris szinten. Továbbá ezek az eredmények elvezethetnek egy shigellózis

megelőzésére szolgáló hatékony vakcina kifejlesztéséhez, és a shigella baktériumok jobb szerodiagnózisához.

### 2.3. Oligoszacharidok szintézise

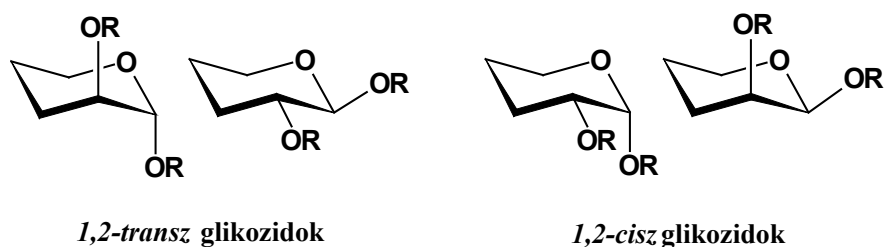
Az oligoszacharidok szintézisének területén számos, új módszert fejlesztettek ki az elmúlt 20 évben, ezekről az eredményekről több összefoglaló mű jelent már meg.<sup>57-67</sup> Mivel nem létezik általánosan elfogadott módszer, ezért a felmerülő kémiai problémák megoldására a már kidolgozott eljárások közül lehet kiválasztani a legmegfelelebbet, esetleg újak keresése szükséges.

Az oligoszacharidok előállítása során két polifunkciós molekulát kell glikozidos kötéssel régió- és sztereoszelektíven összekapcsolni. A regioszelektivitás biztosítása érdekében a glikozil akceptornak általában csak a glikozilezendő hidroxil csoportja szabad és a glikozil donor anomer centrumában könnyen aktiválható csoport található. Az akceptor többi hidroxil csoportját éter, észter vagy acetál típusú védőcsoportokkal blokkolják, valamint a donor molekula hidroxil csoportjait is védik, nehogy glikozil akceptorként is részt vegyen a reakcióban. A sztereoszelektivitást a megfelelő reakciókörülmény alkalmazásával, valamint a védőcsoportok helyes megválasztásával lehet elérni. Az így előállított védett oligoszacharidról a védőcsoportok eltávolítását lehetőleg enyhe körülmények között kell végezni, hogy a már kialakult interglikozidos kötések ne hasadjanak és ne anomerizálódjanak. Mindezeket a szempontokat figyelembevéve, azt mondhatjuk, hogy egy magasabb tagszámú oligoszacharid szintézise nagyon körültekintő tervezést igényel.

#### 2.3.1. A glikozidos kötés kialakítása

A glikozilezés sztereoszelektivitása szerint, azaz a glikozidos kötés és a szomszédos szénatom térállása alapján, a következő kötés típusokat különböztetjük meg:  $\alpha$ -1,2-*transz* glikozidok (pl:  $\alpha$ -mannopiranozidok),  $\beta$ -1,2-*transz* glikozidok (pl:  $\beta$ -glükopiranozidok),  $\alpha$ -1,2-*cisz* glikozidok (pl:  $\alpha$ -glükopiranozidok) és a  $\beta$ -1,2-*cisz* glikozidok (pl:  $\beta$ -mannopiranozidok). (4.ábra)

A glikozidos kötés konfigurációjának a kialakulását két alapvető elv vezérli: az anomer effektus az  $\alpha$ -glikozidok kialakulásának kedvez, míg a szomszédos csoport részvétel a C-2-n az 1,2-*transz*-glikozidok képződését segíti.

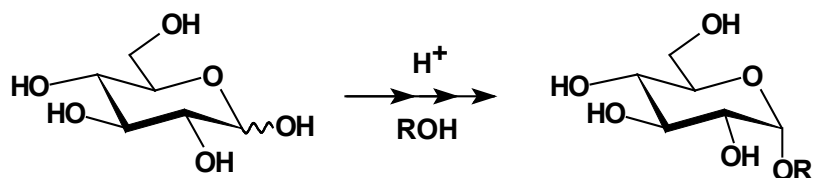


#### 4. ábra

A különböző glikozilezési eljárások csoportosítását a glikozil donorok aktiválására kidolgozott módszerek bemutatásával kíséreljük meg.

#### 2.3.1.1. Fischer glikozilezés

Szabad cukrok és alkoholok sav-katalizált reakcióban glikoziddá alakíthatók.<sup>68</sup>  
(5. ábra)

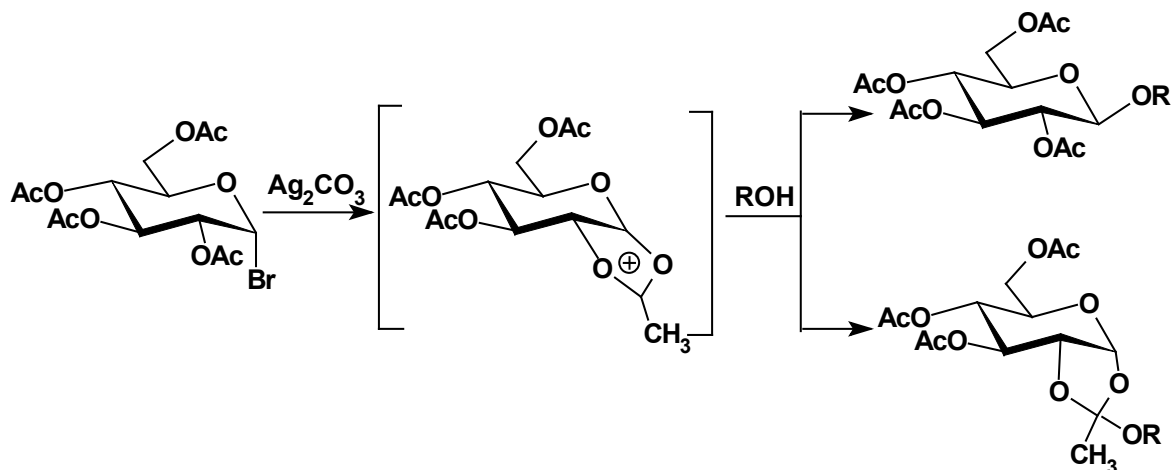


#### 5. ábra

A Fischer-féle glikozilezés egyensúlyi reakció, de a nagy savkoncentráció és a hosszú reakcióidő a termodinamikailag stabilabb piranóz gyűrű és  $\alpha$ -glikozid kialakulásának kedvez. A reakció során nyert hozamok és a sztereoszelektivitás nem túl magas, viszont az adott anomer tiszta glikozidokat általában kristályosítással könnyen ki lehet nyerni a reakcióelegyből. Ezt a módszert főleg oligoszacharidok kiindulási anyagainak nagy mennyiségben történő előállítására használják.

#### 2.3.1.2. A glikozil-halogenidek, mint glikozil donorok

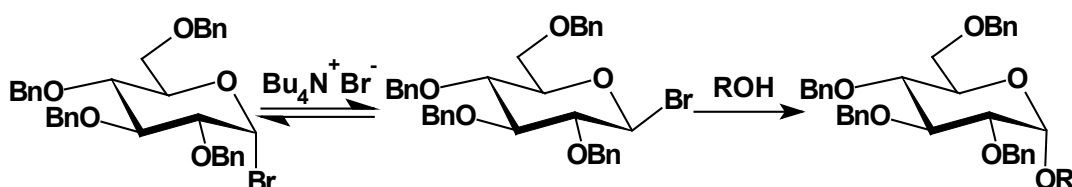
1901-ben Koenigs és Knorr<sup>69</sup> glikozil-bromidokból és alkoholokból előállított glikozidok szintézisét közölték. (6. ábra) A reakciót  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  promotor jelenlétében végezték. Később  $\text{Ag}_2\text{O}$  promotort is alkalmaztak. Ezeknek a donor-promotor rendszereknek az alkalmazásakor víz képződik, ezért alacsony a glikozilezés hozama. Javítja a hozamot, ha  $\text{CaSO}_4$ -ot (Drierite)<sup>70</sup> adnak a reakcióelegyhez. Oldható promotorok használatával a vízképződés elkerülhető. Zemplén  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ <sup>71</sup> promotort vezette be, Helferich  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ <sup>72</sup> és  $\text{HgBr}_2/\text{Hg}(\text{CN})_2$ <sup>73</sup> elegyét alkalmazta. Különösen nagy jelentőségű volt az ezüst-trifluor-metán-szulfonát bevezetése ( $\text{AgOTf}$ )<sup>74</sup>.



6. ábra

A peracetilezett glükopiranozil-bromidból 1,2-*transz*-glikozid képződik, mivel a 2-es pozícióban résztvevő csoport található. A szoszédcsoport részvétel miatt aciloxonium ion képződik, amely lefedi az anomer centrum egyik oldalát és így a nukleofil csak az ellentétes oldalról tudja megközelíteni az anomer szénatomot. (6. ábra) A Koenigs-Knorr reakció során ortoészter képződését is megfigyelhetjük, amely oldható bázisok (pl: kollidin) alkalmazásakor alakulhat ki leginkább.<sup>73</sup>

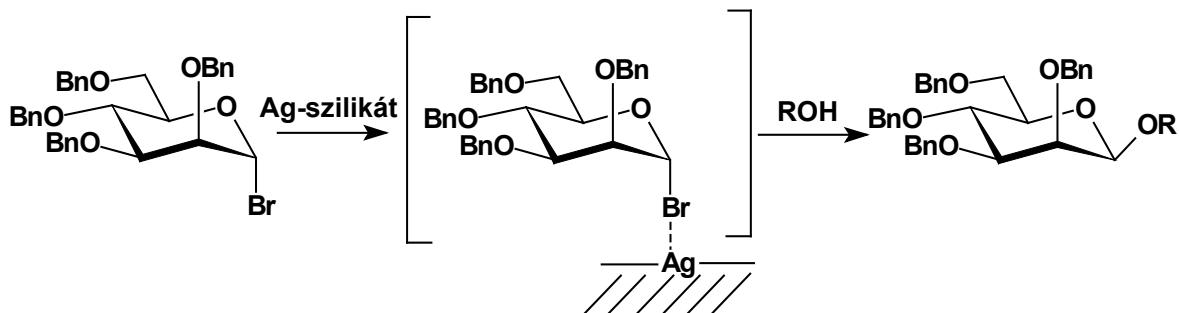
Az  $\alpha$ -1,2-*cisz*-glikozidok szintézisére fejlesztették ki az *in situ* anomerizáción alapuló módszert (7. ábra).<sup>75</sup>



7. ábra

A 2-es pozícióban nemrésztvevő csoportot tartalmazó  $\alpha$ -glikozil-bromidot,  $\beta$ -bromiddá alakítják halogenid ion katalizált reakcióban tetrabutil-ammonium-bromid jelenlétében. A  $\beta$ -glikozil-bromidnak az egyensúlyi koncentrációja alacsony az anomer effektus miatt, de reakciója az alkohollal gyors, amely reakció konfiguráció inverzióval  $\alpha$ -glikozid képződéséhez vezet.

$\beta$ -mannozidok szintéziséhez oldhatatlan Ag-vegyületeket, például: Ag-szilikátot használnak (8. ábra).<sup>76</sup> Az oldhatatlan promotor leárnyékolja az  $\alpha$ -oldalt, ennek következtében a nukleofil csak az ellentétes oldalról tudja megközelíteni az anomer centrumot, így  $\beta$ -1,2-*cisz* glikozidokat nyerhetünk konfiguráció inverzióval.



## 8. ábra

Ez a módszer azonban csak reaktív glikozil-bromidok és reaktív akceptorok esetén működik és általában nem teljesen sztereoszelektív.

A  $\beta$ -1,2-*cisz* glikozidok előállítása jelenti a legnagyobb kihívást a szénhidrátkémikusok számára. Az ilyen típusú glikozidos kötésnek kialakítását számos esetben közvetett úton valósítják meg. Ilyenkor először  $\beta$ -1,2-*transz* glikozidokat állítanak elő, majd megváltoztatják a C-2 konfigurációját, például a szabad 2-OH oxidálásával és az ezt követő sztereoszelektív redukciójával.<sup>77</sup>

Számos oligoszacharidban megtalálhatóak a 2-amino-2-dezoxi cukrok *N*-acetyl származékai. Sajnos általában a glikozil-halogenidek és más glikozil donorok *N*-acetyl származékai közvetlenül nem alkalmasak 1,2-*transz* glikozidok szintézisére, mivel a glikozilezés során oxazolinokká alakulnak. Ezek a vegyületek alacsony reaktivitásuk miatt donorként csak nagyon reaktív akceptorok glikozilezésére alkalmasak. Ezért 1,2-*transz* glikozidok szintézise során olyan *N*-védőcsoporttal kell ellátni a glikozil donort, amely lehetőleg résztvevő csoportként viselkedik és kis stabilitású, reaktív oxazolin képződik belőle, amely könnyen átalakul a kívánt glikoziddá. Ilyen *N*-védőcsoport például: a triklóracetyl (TCA), a triklór-etoxy-karbonil (Teoc, Troc), *p*-nitro-benziloxi-karbonil (PNZ). Vannak olyan *N*-védőcsoportok, amelyek alkalmazásakor nem képződik oxazolin, például: ftaloil (Phth), diklór-ftaloil (DCP), dimetilmaleoil (DMM), *N,N*-diacetyl.<sup>78</sup> Az  $\alpha$ -1,2-*cisz* glikozidok előállítására általában olyan glikozil donorokat alkalmaznak, amelyek 2-es pozíciójában nemrésztvevő csoport található, ilyenek például a 2-azido-2-dezoxi cukrok glikozil-halogenidjei.

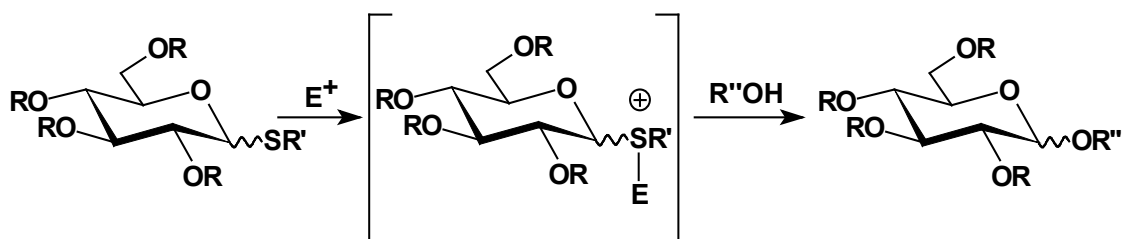
A legnagyobb hátránya a Koenings-Knorr módszernek, hogy legalább ekvivalens mennyiségű promotorra van szükség a glikozilezési reakciókban és problémát okoz még a glikozil-bromidok termikus instabilitása, főleg a elektronküldő *O*- és *N*-védőcsoportok alkalmazása esetén.

A glikozil-fluoridok stabilabbak a többi glikozil-halogenidhez képest. Húsz évvel ezelőtt kezdték alkalmazni ezeket a vegyületeket glikozil donorként.<sup>79</sup> Aktiválni különleges fluorofil Lewis savakkal lehet ezeket a származékokat. Az eredeti módszer során  $\text{AgClO}_4/\text{SnCl}_2$ -t alkalmaztak promotorként. Később számos katalizátor/promotor rendszert fejlesztettek ki, például: trimetil-szilil-triflát ( $\text{TMSOTf}$ )<sup>80</sup>,  $\text{SiF}_4$ <sup>80</sup>, bór-trifluorid-dietil-éterát ( $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ )<sup>81</sup>,  $\text{Me}_2\text{GaCl}$ <sup>82</sup>,  $\text{TiF}_4$ <sup>83</sup>,  $\text{TfO}_2$ <sup>84</sup>,  $\text{LiClO}_4$ <sup>85</sup>,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  és más ritka földfémek sói<sup>86</sup>,  $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ <sup>87</sup>.

A glikozil-fluoridokat 1,2-*transz*-glikozidok előállítására is alkalmazzák, ha a 2-es pozícióban résztvevő csoport van, de ezt a módszert főleg 1,2-*cisz*-glikozidok szintézisére használják 2-*O*-benzil nemrésztvevő csoportot tartalmazó glikozil-fluoridokkal történő glikozilezések során.

### 2.3.1.3. Tioglikozidok

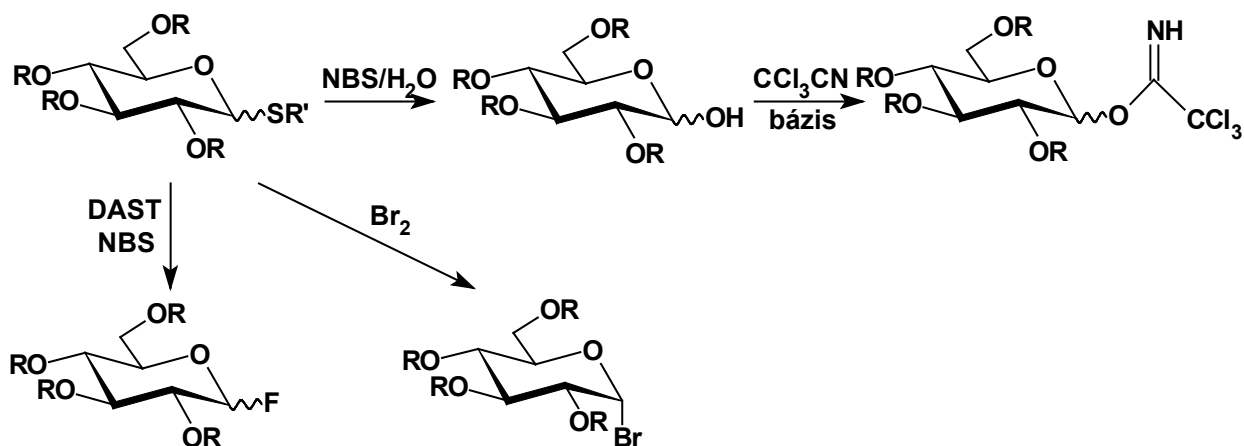
A tioglikozidok a stabil glikozil donorok csoportjába tartoznak. Kezdetben  $\text{HgSO}_4$ <sup>88</sup>-ot,  $\text{PhHgOTf}$ <sup>89</sup>-ot vagy  $\text{NBS}$ <sup>90</sup>-t alkalmaztak promotorként, de ekkor még csak gyenge hozamokat tudtak elérni használatukkal. Jobb hozamot kaptak, amikor a toxikus metil-triflát<sup>91</sup> volt az aktiváló ágens.  $\text{MeOTf}$  alkalmazása során előfordulhat, hogy az aglikon részben metileződik, főleg ha alacsony reaktivitású az akceptor.



9. ábra

Később még hatékonyabb tiofil promotorok kifejlesztésére került sor, például a dimetil(metiltio)szulfonium-trifluor-metánszulfonát ( $\text{DMTST}$ )<sup>92</sup>, a  $\text{NIS}/\text{TfOH}$ <sup>93</sup> és a jódonium-dikollidin-perklorát ( $\text{IDCP}$ )<sup>94</sup>, melyek alkalmazása során anomer szulfonium ion intermedieren keresztül játszódik le a glikozilezési reakció (9. ábra).

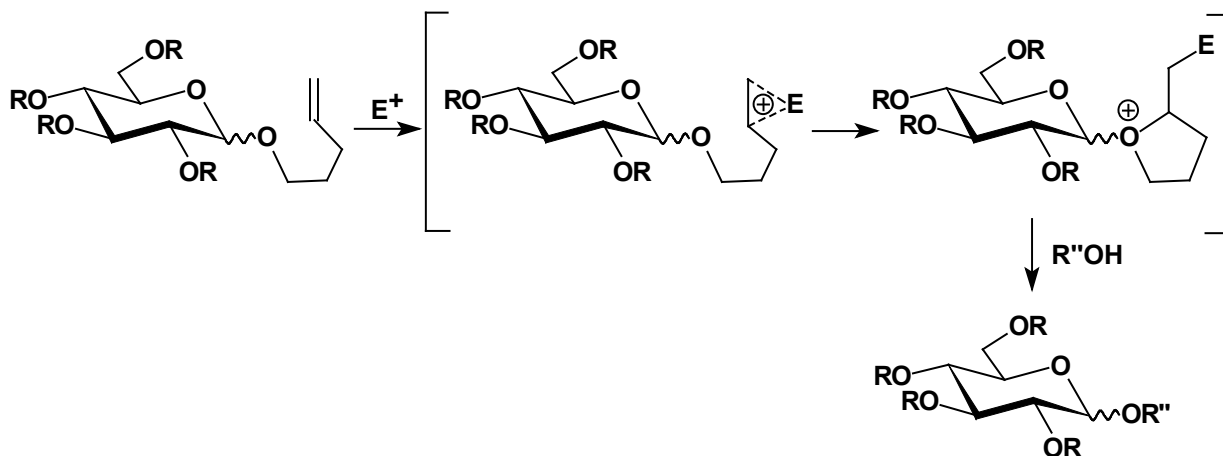
A tioglikozidok oxidációja során szulfoxidok képződnek, amelyeket  $\text{Tf}_2\text{O}$  promotor jelenlétében glikozil donorként lehet alkalmazni.<sup>95</sup> A tioglikozidok nagymértékű stabilitást mutatnak számos védőcsoport manipuláció során. Könnyen átalakíthatóak más glikozil donorrá, például fluoriddá, bromiddá és triklór-acetimidáttá és ezért kombinálni lehet ezekkel a módszerekkel. (10. ábra).



10. ábra

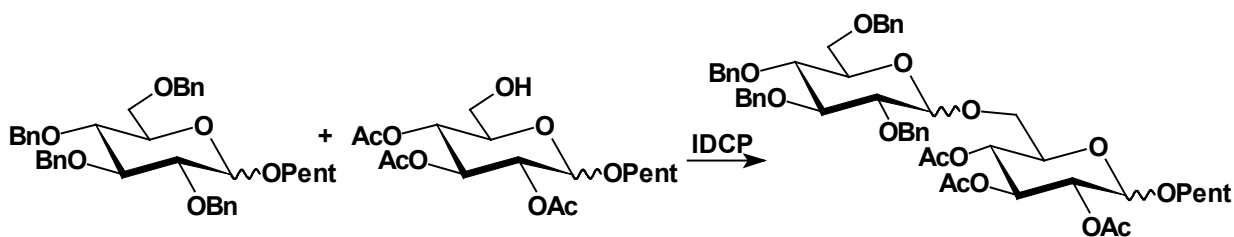
#### 2.3.1.4. 4-Pentenil-glikozidok

A stabil glikozil donorok egy másik típusát képviselik a 4-pentenil-glikozidok. Elektrofilekkel történő aktiválással glikozil donorként lehet felhasználni ezeket a vegyületeket. A promotorok lehetnek például: IDCP<sup>96</sup>, NIS/Et<sub>3</sub>SiOTf<sup>97</sup>, amelyek alkalmazása gyűrűs oxonium ion intermedier kialakulásához vezet (11. ábra).



11. ábra

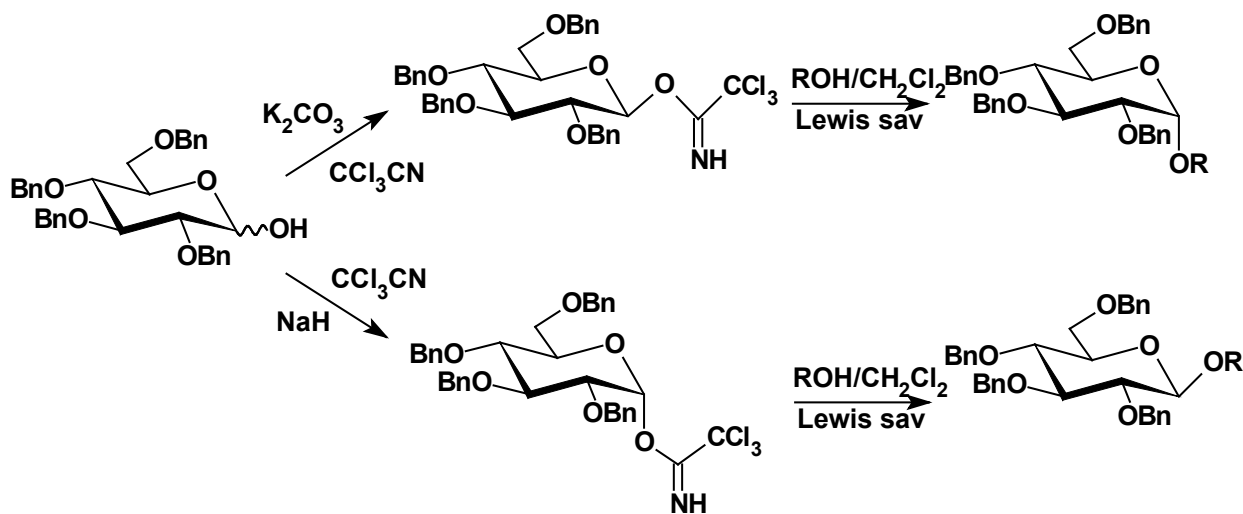
A pentenil-glikozidok egyidejűleg használhatóak glikozil donorként és glikozil akceptorként is az „armed-disarmed” elv<sup>98</sup> alkalmazásával. Amikor is aktiváló, elektronküldő („armed”) védőcsoportokat alkalmaznak a donor molekulán és így már enyhe promotorral is aktiválhatóvá teszik (pl: IDCP-vel), míg dezaktiváló, elektronvonzó („disarmed”) védőcsoportokat alakítanak ki az akceptor molekulán, amely ennek hatására nem aktiválódik. (12. ábra).



12. ábra

### 2.3.1.5. Triklór-acetimidátok

Igen hatékony glikozil donoroknak bizonyultak a Schmidt és munkatársai<sup>99</sup> által bevezetett triklór-acetimidátok. Előállíthatóak hemiacetálokból triklór-acetonitrillel bázis katalizált reakcióban. A  $\beta$ -triklór-acetimidátok szelektív előállításához bázisként  $K_2CO_3$ -t<sup>100</sup> alkalmaznak (kinetikai kontroll), míg ha a bázis  $NaH$ <sup>99</sup> vagy  $Cs_2CO_3$ <sup>101</sup>, akkor kizárólag  $\alpha$ -triklór-acetimidátok képződnek (termodinamikai kontroll). (13. ábra) Ha 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU)<sup>102</sup> a bázis, akkor  $\alpha,\beta$  anomer keveréket kaptak. A triklór-acetimidátok általában eléggé stabilak és oszlopkromatográfiával tisztíthatóak.

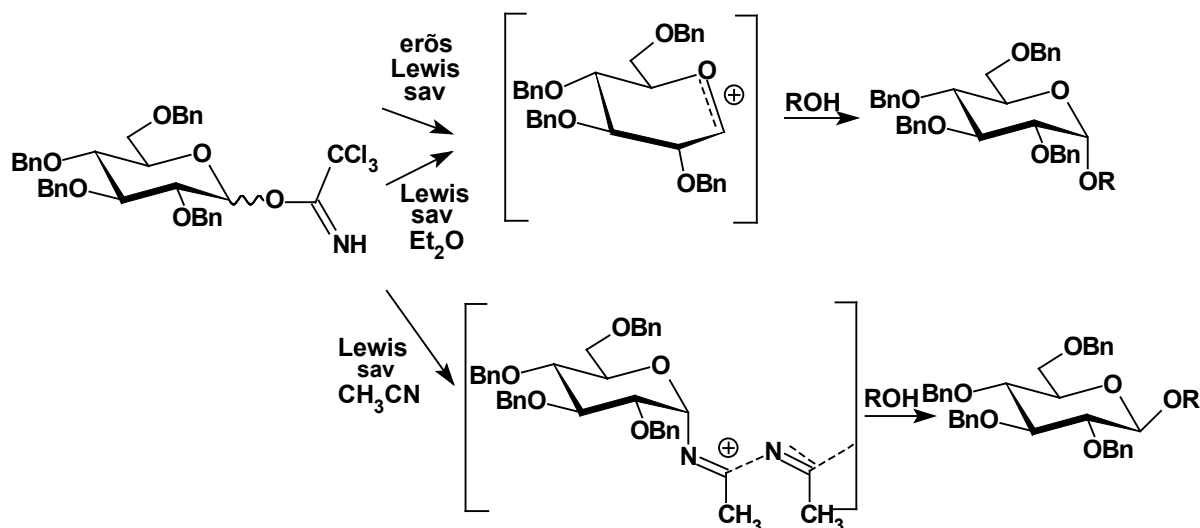


13. ábra

Katalitikus mennyiségű Lewis savval aktiválhatók, de a sztereoszelektivitás függ a katalizátortól, az oldószertől és az imidát konfigurációjától. Eredetileg a glikozilezési reakcióban  $BF_3 \cdot Et_2O$ -t vagy TMSOTf-t alkalmaztak Lewis savként.<sup>99</sup> Azóta más szilil-triflátokat, valamint más Lewis savat is alkalmaztak katalizátorként, például:  $Sn(OTf)_2$ <sup>103</sup>,  $ZnBr_2$ <sup>101</sup>, piridinium-*p*-toluolszulfonát (PPTS)<sup>104</sup>,  $AgOTf$ <sup>105</sup>,  $LiOTf$ <sup>106</sup> és  $LiClO_4$ <sup>107</sup>. A 2-es pozícióban nemrésztvevő csoportot tartalmazó  $\beta$ -triklór-acetimidátokból  $\alpha$ -glikozidokat lehet előállítani sztereoszelektíven, gyenge Lewis savval ( $BF_3 \cdot Et_2O$ ), nempoláros oldószerben és alacsony hőmérsékleten, mert ezek a körülmények az  $S_N2$  reakciónak kedveznek. Hasonló

reakciókörülmények között  $\alpha$ -triklór-acetimidátokból  $\beta$ -glikozidok képződnek. Erősebb Lewis savakkal magasabb hőmérsékleten, függetlenül a triklor-acetimidát konfigurációjától,  $\alpha$ -glikozidok kialakulása a kedvező. Az  $\alpha$ -glikozidokat szintén elő lehet állítani magas sztereoszelektivitással a triklor-acetimidátok  $\alpha/\beta$  anomer keverékéből dietil-éterben.<sup>108</sup> Acetonitrilben alacsony hőmérsékleten sztereoszelektíven  $\beta$ -glikozidok képződnek.<sup>109</sup> (14. ábra) Az 1,2-*transz*-glikozidok is előállíthatóak 2-es pozícióban résztvevő csoportot tartalmazó  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -triklór-acetimidátokból nagyon jó hozammal és sztereoszelektivitással.

A triklor-acetimidátos módszer előnyei a következők: viszonylag stabil donorok, nincs szükség csak katalitikus mennyiségű Lewis savra, kiváló glikozil donorok és számos lehetőség van a sztereokontrollra. Ezenkívül sem víz, sem erős savak nem képződnek a glikozilezési reakció során. Ennek megfelelően a triklor-acetimidátokkal végzett glikozilezések általában magas hozamúak és a kialakult glikozidos kötés nem anomerizálódik.

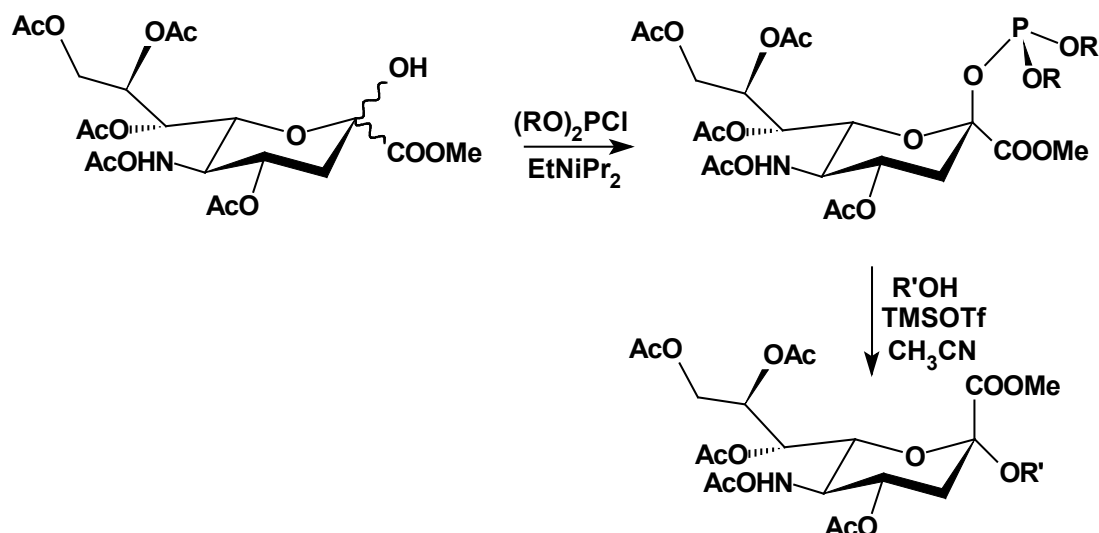


14. ábra

2-Amino-2-dezoxi glikozidok szintézisére is alkalmasak a triklor-acetimidátok, mivel sikeresen használhatóak *N*-védőcsoportok mellett.<sup>110,158</sup>

### 2.3.1.6. Egyéb módszerek

A **glikozil foszfitokat** glikozil donorként a triklór-acetimidátokhoz hasonló módon használják fel<sup>111,112</sup> a glikozilezések során. (15. ábra) A foszfit távozó csoportot széleskörűen alkalmazzák neuraminsav glikozidok szintézisére. A glikozil-foszfitok előállíthatóak, olyan cukrokból, amelyek anomer hidroxil csoportja szabad, foszfor-kloriditokkal vagy foszfor-amiditokkal Hünig bázis jelenlétében.<sup>113,114</sup>



15. ábra

A neuraminsav glikozil-foszfitjai általában  $\beta$ -konfigurációjúak. A glikozil-foszfitokat katalitikus mennyiségű TMSOTf-tal aktiválják, a glikozilezési reakciót acetonitrilben végzik, amiben az ekvatoriális glikozid kialakulása a kedvezményezett és így  $\alpha$ -glikozidok képződnek magas sztereoselektivitással. Az így kapott hozamok általában magasabbak, mint más szialil donorok esetében (tioglikozidok, glikozil ditiokarbonátok).<sup>111</sup>

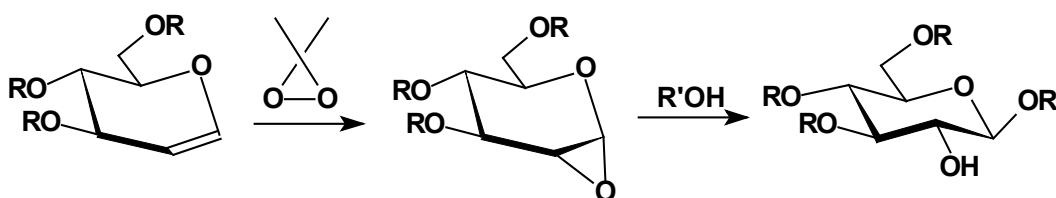
A **glikozil-acetátok** általában kevésbé reaktívak, mint a glikozil-halogenidek. Ennek ellenére széleskörűen alkalmazzák primer alkoholok (pl: metanol, 6-os hidroxil csoport) glikozilezésére Lewis sav katalizátor (pl:  $SnCl_4$ <sup>115</sup>,  $BF_3 \cdot Et_2O$ <sup>116</sup>) jelenlétében.

A szulfonsav észterek jó távozó csoportok, ennek ellenére a **glikozil-szulfonátok** glikozil donorként való alkalmazása nagyfokú instabilitásuk miatt nem terjedt el.<sup>117,118</sup>

A **glikozil-karbonátok** néhány származékának glikozil donor sajátságait szintén vizsgálják, ilyenek például: az izopropenil-karbonát, az imidazolil-karbonát, a metil-xantát, imidazolil-tiokarbonát és a 2-tiopiridil-karbonát.<sup>119-121</sup>

A Koenigs-Knorr reakció gyakori melléktermékei az **ortoészterek**, amelyekből szintén elő lehet állítani aciloxonium iont. Kochetkov és munkatársai<sup>122</sup> *tert*-butil ortoésztereket használtak glikozil donorként 2,6-dimetil-piridínium-perklorát promotor jelenlétében, de TMSOTf<sup>123</sup> promotorral is sikeresen át lehet rendezni ortoésztereket glikozidokká.

A **glikálokat** is alkalmazzák glikozil donorként, amióta Lemieux és munkatársai<sup>124</sup> arról számoltak be, hogy glikálokból alkoholokkal jód, valamilyen ezüst só és bázis jelenlétében 2-dezoxi-2-jód glikozidok képződnek. Promotorként IDCP<sup>125</sup>, NBS<sup>126</sup> és NIS<sup>127</sup> is alkalmazható. A glikálok könnyen átalakíthatóak epoxidokká dimetil-dioxiránnal.<sup>128</sup> (16. ábra)



16. ábra

A képződő **1,2-epoxidokból** alkoholokkal 1,2-*transz*-glikozidok képződnek, magas sztereoselektivitással Lewis savak (ZnCl<sub>2</sub>) jelenlétében.

### 2.3.2. Oligoszacharidok kémiai szintézise

A több monoszacharid egységből felépülő oligoszacharidok előállítására számos stratégia létezik, ilyen például a lépésenkénti módszer, a blokkszintézis, kétszintű glikozilezés, kemoszelektív glikozilezés, ortogonális eljárás.

#### 2.3.2.1. Lépésenkénti oligoszacharid szintézis

A lépésenkénti glikozilezés során mindig egy monoszacharid egységgel nő az oligoszacharid lánc. A glikozilezést könnyen aktiválható monoszacharid donorral végzik. Az egymást követő glikozilezési lépések között el kell távolítani a védőcsoportot az egyre nagyobb tagszámú oligoszacharid glikozilezendő hidroxil csoportjáról.

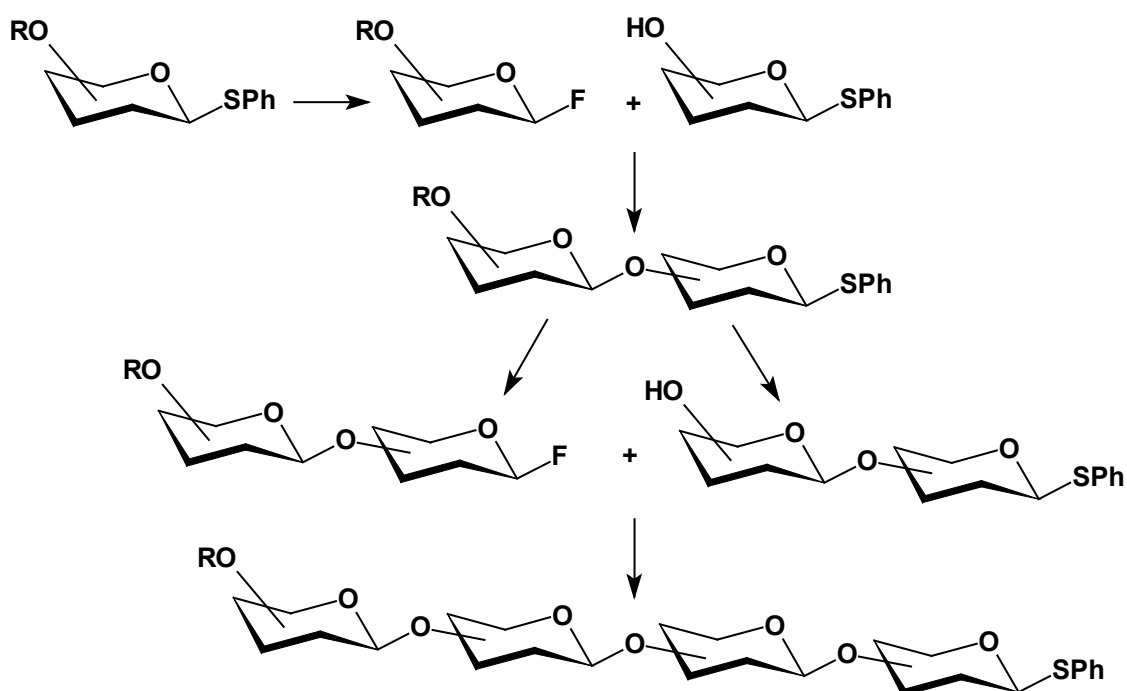
#### 2.3.2.2. Blokkszintézis

A blokkszintézisek során a kívánt oligoszacharidot kisebb tagszámú oligoszacharid egységekből építik fel. Az egyik blokkot glikozil donorrá alakítják, majd elvégzik vele a másik egység szabad hidroxil csoportjának a glikozilezését. A blokkszintézis alkalmazása

csökkenti a reakciólépések számát, ezenkívül lehetőséget ad arra, hogy a nehezebben kialakítható glikozidos kötéseket diszacharid szinten valósítsák meg. A módszer még hatékonyabbá tehető, ha kihasználjuk, hogy a glikozil-bromidok és a triklór-acetimidátok szelektíven aktiválhatók tioglikozid akceptorok mellett, mert az így képződő nagyobb tagszámú oligoszacharidokat azonnal felhasználhatjuk donorként a következő glikozilezési lépésben.

### 2.3.2.3. Kétszintű glikozilezés

A korábbiakban már említettük, hogy a tioglikozidok könnyen átalakíthatóak más glikozil donorokká (2.3.1.3 fejezet), amelyek szelektíven aktiválhatók tioglikozidok mellett. Ez az alapja a kétszintű glikozilezésnek.<sup>129</sup> Ennek megfelelően a tioglikozidok glikozil-fluoridokká alakíthatóak, amelyek fluorofil promotorokkal aktiválhatók és felhasználhatóak tioglikozid akceptorok glikozilezésére. (17. ábra) A glikozil-szulfoxid donorokkal is megvalósítható ez a módszer.<sup>130</sup>



17. ábra

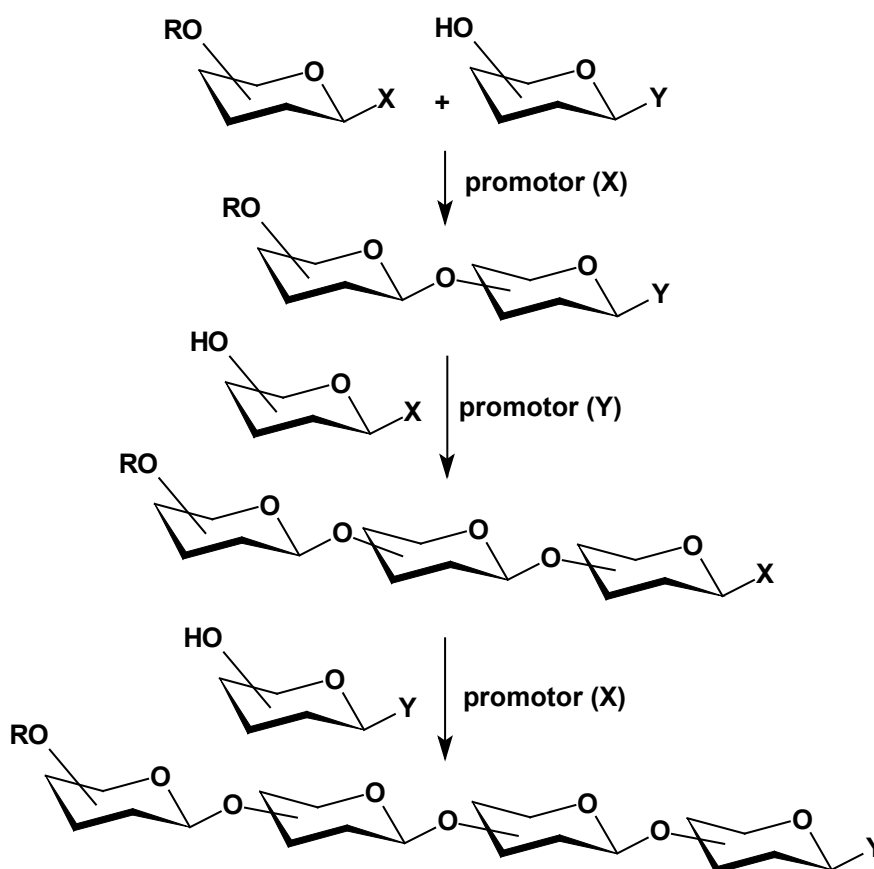
### 2.3.2.4. Kemoszelektív glikozilezés

Fraser-Reid és munkatársai dolgozták ki az „armed-disarmed” elven alapuló módszert 4-pentenil-glikozidok esetében, amelyet már korábban említettünk (2.3.1.4 fejezet). Az eljárás során aktiváló, éter típusú védőcsoportokat tartalmazó pentenil glikozidokkal végzik a

dezaktiváló, észter típusú védőcsoportokat tartalmazó pentenil-glikozidok glikozilezését enyhe promotor jelenlétében. Tioglikozidokat<sup>131</sup> és 1,2-epoxidokat<sup>132</sup> is lehet kemoszelektíven aktiválni.

### 2.3.2.5. Ortogonális módszer

Az ortogonális stratégia során olyan glikozil-donorokat alkalmaznak, amelyek egymás jelenlétében szelektíven aktiválhatók. (18. ábra) Ilyen vegyületek a glikozil-fluoridok és a tioglikozidok.<sup>133</sup>



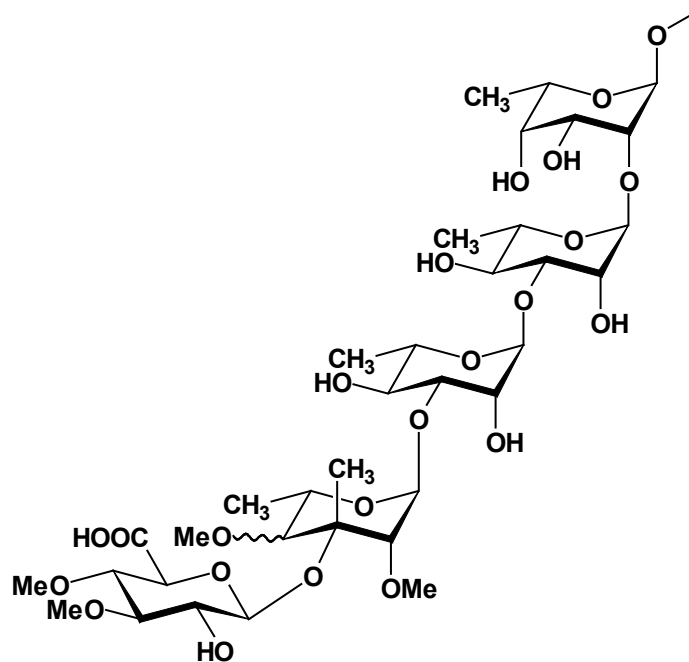
18. ábra

A fent leírt rövid összefoglalóban igyekeztünk átfogó képe adni az oligoszacharidok kémiai szintézise területén elért eredményekről, de természetesen a dolgozat terjedelmi korlátai miatt csak a leggyakrabban alkalmazott módszerek és stratégiák bemutatására törekedtünk. A fent említett ok miatt még csak érintőlegesen sem tudtunk beszámolni az enzimatis és kemo-enzimatis oligoszacharid szintézisekről, valamint a dolgozatban felhasznált modern védőcsoport stratégiákról.

### 3. Eredmények

#### 3.1. A *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének előállítása

A *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns pentaszacharid hapténjét Brennan és munkatársai izolálták és határozták meg a szerkezetét.<sup>134,135</sup> (19. ábra)



19. ábra A *Mycobacterium avium* 19-es szerovariáns pentaszacharid haptén szerkezete

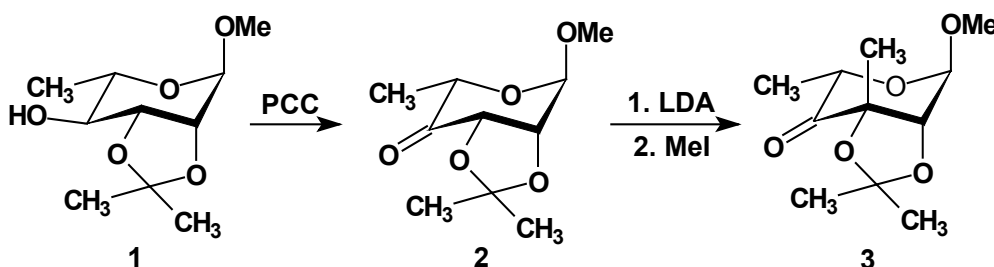
A 3,4-di-OMe- $\beta$ -D-GlcpA-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-OMe- $\alpha$ -Evap-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 2)-6d- $\alpha$ -L-Talp pentaszacharid két részre tagolható: az  $\alpha$ -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 2)-6d- $\alpha$ -L-Talp diszacharidra (az úgynevezett invariáns részre, "core") és a 3,4-di-OMe- $\beta$ -GlcpA-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-OMe- $\alpha$ -Evap-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-Rhap terminális részre. Az invariáns rész köti össze az immunválasz kiváltásához szükséges terminális triszacharidot és a D-Phe-D-*allo*-Thr-D-Ala-L-Ala tetrapeptidet az *allo*-treoninon keresztül.

Célul tűztük ki a *Mycobacterium avium* 19-es szerovariáns pentaszacharid haptén szintézisét. Ez egy különleges szerkezetű molekula, amelyben egy glükuronsav származék  $\beta$ -glikozidos kötéssel kapcsolódik egy tercier hidroxil csoporthoz. A szakirodalomból ismert néhány tercier glikozid,<sup>136,137</sup> de olyan vegyületnek a szintéziséről még nem számoltak be, amelyben a két monoszacharid tercier hidroxil csoporton keresztül kapcsolódik össze. Az

utolsó előtti egységben a C-4 konfigurációja nem ismert pontosan, ezért célul tűztük ki mind a *ramno*, mind a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egységet tartalmazó pentaszacharidok szintézisét. A pentaszacharidok előállítását 3+2 blokk szintézissel terveztük megvalósítani és olyan hídmolekulát kívántunk alkalmazni aglikonként, amely alkalmassá teszi az oligoszacharidokat fehérjéhez való kapcsolásra. Erre a célra *p*-nitrofenil aglikont<sup>138</sup> használtunk.

### 3.1.1. Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid akceptor szintézise

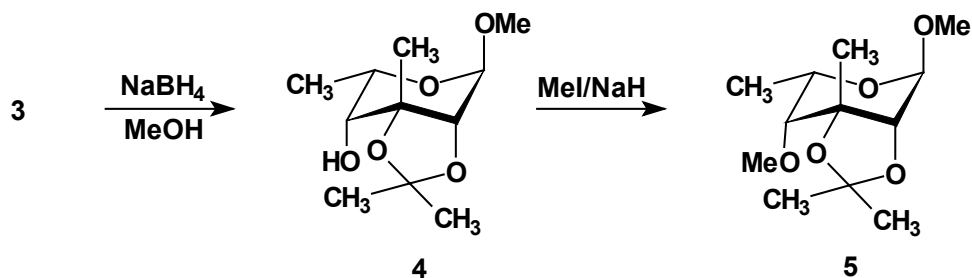
A fent említett monoszacharid előállításának kulcs vegyülete a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopirán-4-ulozid (**3**) volt, amit két lépésben állítottunk elő. Metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-*ramno*piranozidból (**1**) piridínium-klórkromátos oxidálással<sup>139</sup> metil-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopirán-4-ulozidot (**2**) állítottunk elő. Az oxidáció végbemenetelét az IR spektrumban 1740 cm<sup>-1</sup>-nél megjelenő karbonil csúccsal igazoltuk. Majd a keletkezett vegyületet C-metileztük Klemer<sup>140</sup> szerint. A módszer a **2** karbonil vegyület  $\alpha$ -protonjának savasságát használja ki: első lépésben sztérikusan gátolt erős bázissal (lítium-diizopropil-amid, LDA) eltávolítjuk a savas protont, majd metil-jodiddal alkilezünk. (20. ábra)



20. ábra

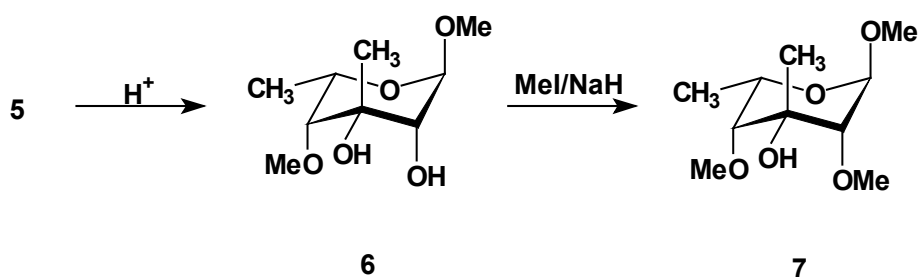
A módszer előnye, hogy a 2,3-*O*-izopropilidén csoport rögzíti a C-2 és C-3 konfigurációját, így az alkilezésnél kizárólag egy termék keletkezhet (nagyon kis mennyiségben képződhet melléktermék az enolforma *O*-metileződésével). Ezt a <sup>1</sup>H NMR spektrumban az 1.43 ppm-nél [CH<sub>3</sub>(3)] megjelenő jel bizonyítja.

A **3** vegyület NaBH<sub>4</sub>-del történő redukciójakor sztérikus okok miatt kizárólag a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozid (**4**) keletkezett. (21. ábra) Ezt könnyen beláthatjuk a termék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján, ugyanis ha *ekvatoriális* térállású hidroxil csoport keletkezett volna akkor a H-4 H-5 protonok egymáshoz képest *transz-diaxiális* térállásban lennének, ami nagy csatolási állandót (8-10 Hz) eredményezne, esetünkben azonban a  $J_{4,5} = 1$  Hz.



21. ábra

A szabad hidroxil csoport metilezése ( $\rightarrow$  5) és a 2,3-*O*-izopropilidén csoport savas eltávolítása után képződött a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-4-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-talopiranozid (6). (22. ábra)



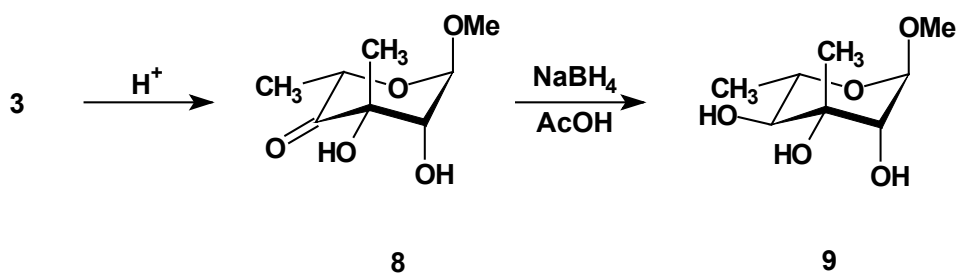
22. ábra

A 6 szelektív metilezését kétféleképp próbáltuk megvalósítani. Az első, a fázistranszfer metilezés volt<sup>141</sup>, melyet elterjedten használnak a szénhidrátok 2,3-dioljainak szelektív alkilezésére a 2-es helyzetben, sajnos nem vezetett eredményre, 3 nap eltelte után sem tapasztaltunk átalakulást. A másik módszer szerint a metilezést *N,N*-dimetil-formamidban végeztük 1.5 ekv. NaH és 3 ekv. metil-jodid alkalmazásával<sup>142</sup> és így sikeresen állítottuk elő az egyik monoszacharid akceptort, a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-talopiranozidot (7).

### 3.1.2. Metil-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ramnopiranozid akceptor előállítása

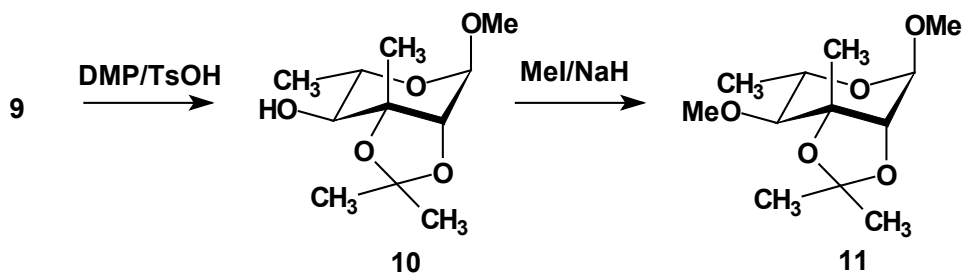
A címvegyület előállítását a fent említett metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -*L*-*lyxo*-hexapirán-4-ulozidból (3) valósítottuk meg. Első lépésben a 3-as vegyületről savas hidrolízissel eltávolítottuk a 2,3-*O*-izopropilidén csoportot. Az így keletkezett metil-6-dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -*L*-*lyxo*-hexopirán-4-ulozidot (8) redukáltuk NaBH<sub>4</sub>-del ecetsavas közegben.<sup>143</sup> Ilyen körülmények között NaBH(AcO)<sub>3</sub> képződik, ami komplexálódik a 2-es és 3-as helyzetben lévő hidroxil csoportra, majd a H<sup>-</sup> ion intramolekuláris nukleofil támadást indít a karbonil csoport ellen. Sztérikus okok miatt a H<sup>-</sup> ion "alulról" támadhat, így szelektíven csak metil-3-*C*-metil- $\alpha$ -*L*-ramnopiranozid (9)

keletkezik. A  $^1\text{H}$  NMR spektrumból láthatjuk, hogy a H-4 és H-5 protonok között nagy a csatolás ( $J_{4,5} = 10$  Hz), ami a *transz-diaxiális* térállás következménye, tehát a redukció során valóban a **9** vegyületet nyertük. (23. ábra)



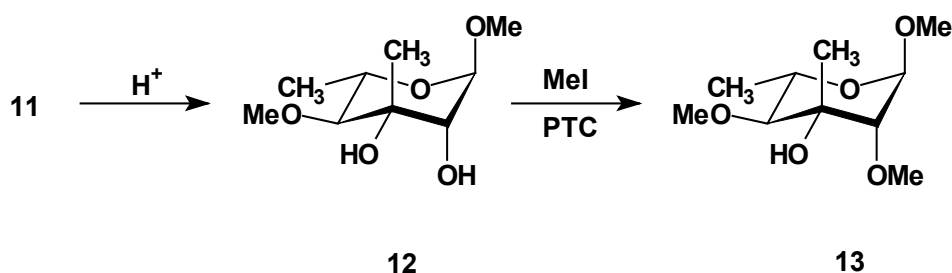
### 23. ábra

A 4-es helyzetben lévő hidroxil csoport metilezése előtt ismét izopropilidén acetáلكént védtük a 2-es és 3-as pozíciót. A következő lépésben a metil-3-*C*-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**10**) szabadon maradt hidroxil csoportját metileztük ( $\rightarrow$ **11**), (24. ábra) majd a 2,3-*O*-izopropilidén csoportot ecetsavval ismét eltávolítottuk ( $\rightarrow$ **12**).



### 24. ábra

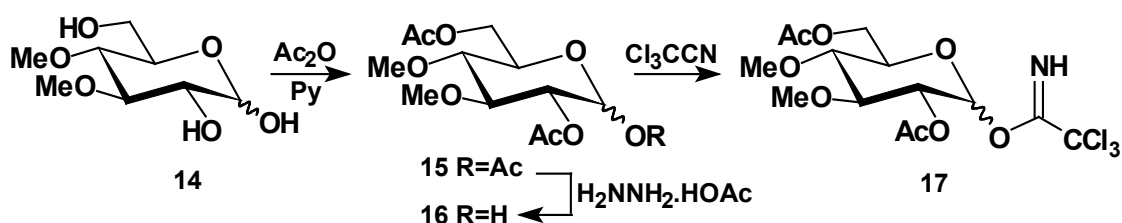
A **13** monoszacharid akceptor szintézisekor az utolsó lépést, a metil-3-*C*-metil-4-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**12**) 2-es pozíciójában lévő hidroxil csoport szelektív metilezését kétféle képpen próbáltuk meg: először *N,N*-dimetil-formamidban 1.5 ekv. NaH-del és 3 ekv. metil-jodiddal reagáltattuk. Ekkor két termék keletkezett, melyeket oszlopkromatográfiával tisztítottunk, és NMR spektroszkópiával meghatároztuk a szerkezetüket. Ezek alapján az egyik vegyület a metil-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**13**), a másik a metil-3-*C*-metil-2,3,4-tri-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid származéknak bizonyult. A fázistranszfer metilezés azonban kizárólag a célvegyületet eredményezte 67 %-os hozammal, melynek szerkezetét NMR spektroszkópiával igazoltuk. (25. ábra) A fent leírt eredményekről nemzetközi folyóiratban már beszámoltunk.<sup>144</sup>



25. ábra

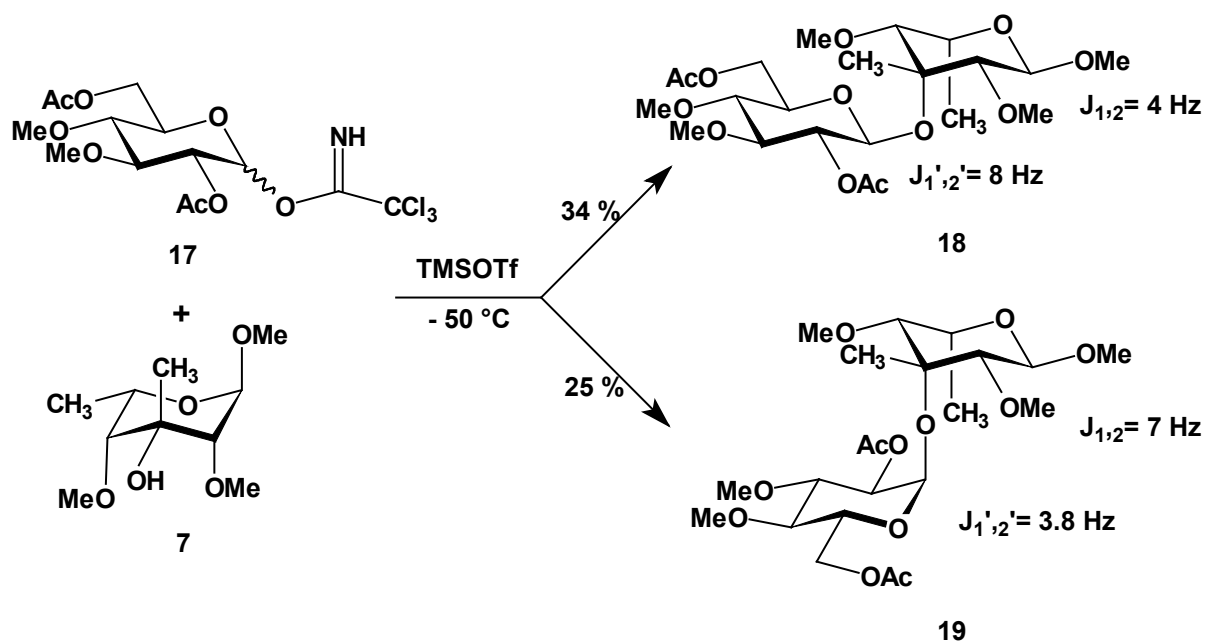
### 3.1.3. A 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egységet tartalmazó terminális diszacharid szintézise és glikozil donorrá alakítása

Mivel az irodalomból ismert, hogy a szubsztituált glükuronsav származékok nem elég aktív glikozil donorok, ezért a megfelelően szubsztituált glükóz származékot állítottuk elő és ezt használtuk fel a glikozilezési reakciókban. Ennek megfelelően a monoszacharid donor előállítását 3,4-di-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranozból<sup>145</sup> (14) történt, melynek acetilezésével állítottuk elő az 1,2,6-tri-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranozt (15). Ezután az anomer acetyl csoportot hidrazin-acetáttal szelektíven hasítottuk ( $\rightarrow$ 16) és triklór-acetonitrillel izzított kálium-karbonát jelenlétében nyertük a 2,6-di-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-D-glükopiranozil-triklór-acetimidátot (17) anomer keverék formájában. (26. ábra)



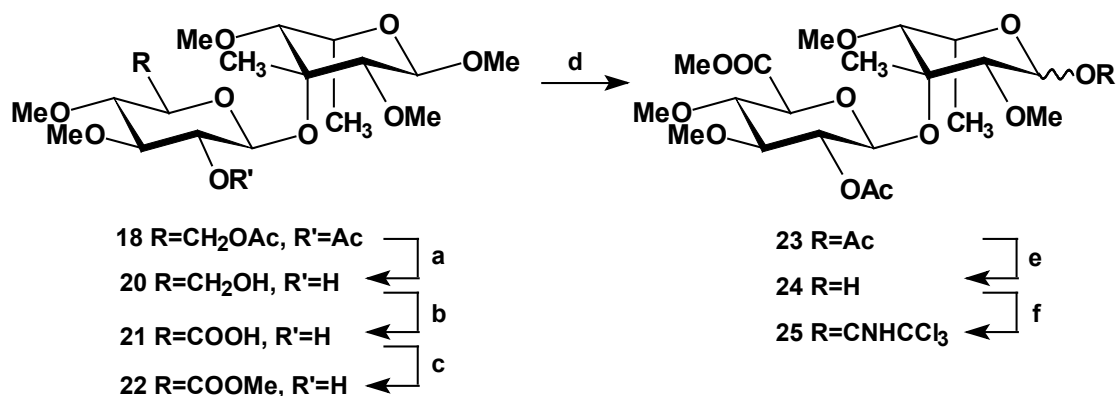
26. ábra

Az így előállított glikozil donorral elvégeztük TMSOTf katalizátor jelenlétében,  $-50$  °C-on a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (7) glikozilezését, melynek során  $\alpha,\beta$  anomer keveréket kaptunk (18,19). (27. ábra) A kívánt  $\beta$  interglikozidos kötést tartalmazó diszacharidot (18) 34 %-os hozammal sikerült előállítani. Azt tapasztaltuk, hogy a glikozilezés során a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egység esetében a konformációs egyensúly  ${}^4C_1$  (L) konformációból eltolódott a  ${}^4C_1$  (L) konformáció irányába, ami azt eredményezte, hogy  ${}^1\text{H-NMR}$  spektrumában a H-1 és H-2 protonokhoz tartozó  $J_{1,2}$  csatolási állandó 1 Hz-ről 4.1 Hz-re változott.



27. ábra

Az így előállított **18** diszacharidról Zemlén féle dezacetilezéssel eltávolítottuk az acetil csoportokat ( $\rightarrow$ **20**), majd TEMPO oxidációval<sup>146</sup> szelektíven oxidáltuk a primer hidroxil csoportot ( $\rightarrow$ **21**). (28. ábra)



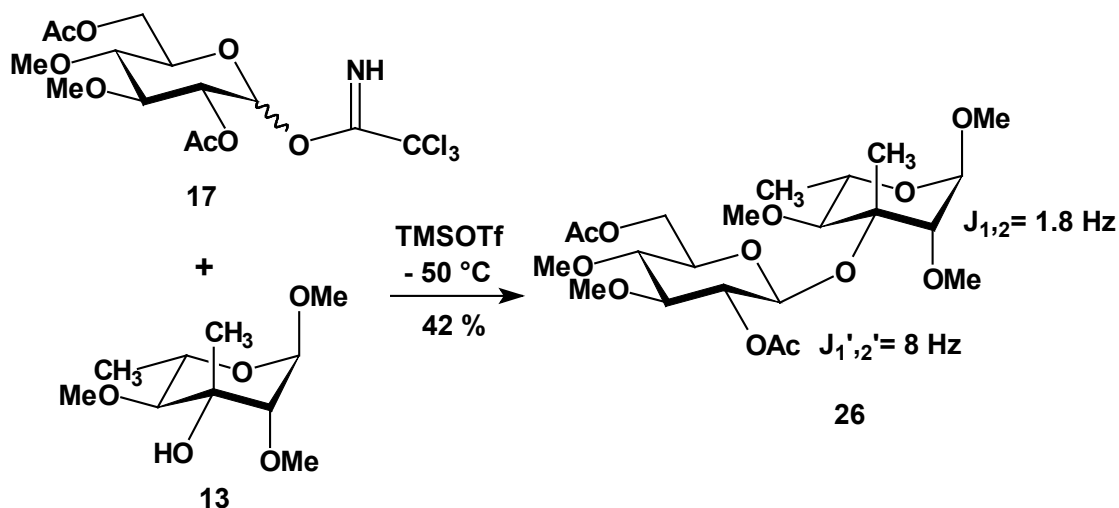
(a) NaOMe; (b) TEMPO, NaOCl; (c) MeI, DMF; (d) Ag<sub>2</sub>O, H<sup>+</sup>; (e) Bu<sub>2</sub>SnO; (f) Cl<sub>3</sub>CCN

28. ábra

Az így nyert glükuronsavat metilészterré (**22**) alakítottuk. Az acetolízist ( $\rightarrow$ **23**) követően az anomer acetil csoportot dibutil-ónoxiddal távolítottuk el és jó hozammal jutottunk a megfelelő 1-OH származékhoz (**24**), amelyből triklór-acetonitrillel izzított kálium-karbonát jelenlétében állítottuk elő a [metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha,\beta$ -L-talopiranozil-triklór-acetimidátot (**25**). (28. ábra)

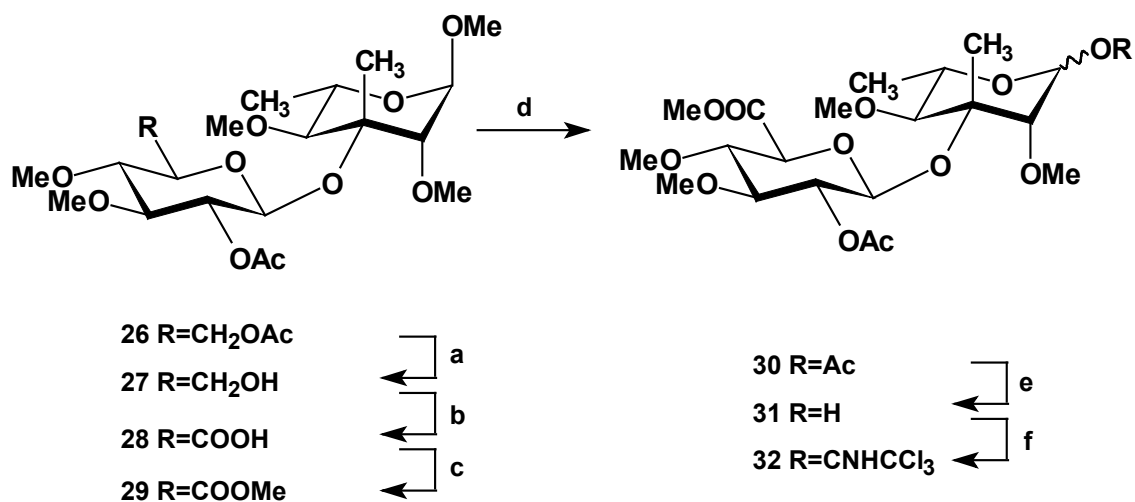
### 3.1.4. A *ramno* konfigurációjú egységet tartalmazó terminális diszacharid szintézise és glikozil donorrá alakítása

A fent említett monoszacharid donorral (**17**) glikozileztük a metil-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**13**). A glikozilezési reakcióban TMSOTf katalizátor jelenlétében,  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 42 %-os hozammal állítottuk elő a metil-2,6-di-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**26**). (29. ábra)



29. ábra

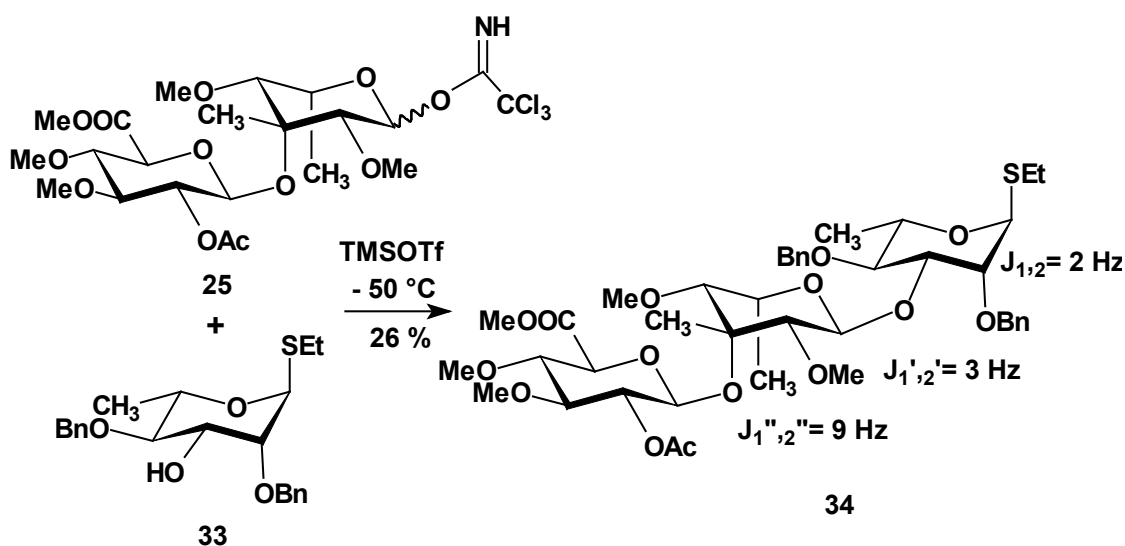
Ezután szelektíven eltávolítottuk a 6-OAc csoportot ( $\rightarrow$ **27**) és Jones oxidációval uronsavat állítottunk elő ( $\rightarrow$ **28**), melyet metilészterre alakítva jó hozammal izoláltuk (**29**). A glükuronsav származék acetolízise ( $\rightarrow$ **30**) után az anomer acetyl csoportot hidrazin-acetáttal szelektíven hasítottuk ( $\rightarrow$ **31**) és triklór-acetonitrillel izzított kálium-karbonát jelenlétében nyertük a kívánt [metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-L-ramnopiranozil triklóracetimidátot (**32**) anomer keverék formájában. (30. ábra)



(a) NaOMe; (b) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (c) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; (d) Ac<sub>2</sub>O, H<sup>+</sup>; (e) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>.HOAc; (f) Cl<sub>3</sub>CCN  
**30. ábra**

### 3.1.5. A terminális triszacharidok előállítása

A **25** triklór-acetimidát donorról elvégeztük az etil-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- $\alpha$ -L-ramnopiranozid<sup>7</sup> (**33**) glikozilezését, melynek szintézisét korábban már megvalósították a tanszéken. A **34** triszacharidot -50 °C-on, száraz diklór-metánban TMSOTf katalizátor jelenlétében 26 %-os hozammal állítottuk elő. (31. ábra)



**31. ábra**

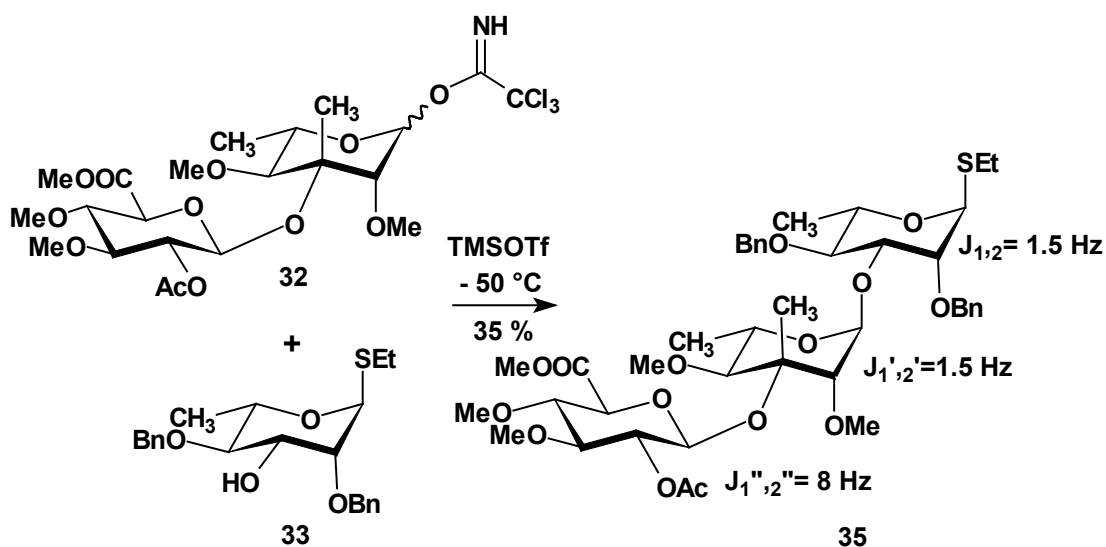
A **34** triszacharid szerkezetét NMR spektroszkópiával igazoltuk (2. táblázat). A **34** triszacharid <sup>1</sup>H-NMR spektrumában is megfigyelhető, hogy a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egység esetében a konformációs egyensúly jelentős arányú <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (L) konformert tartalmaz, mivel a H-1' és H-2' protonokhoz tartozó  $J_{1',2'}$  csatolási állandó még mindig viszonylag nagy,

3 Hz. Ez azt jelenti, hogy a teljesen szubsztituált 6-dezoxi-L-talopiranozil egység a triszacharidon belül is dokumentálható arányban  $^4C_1$  (L) konformációban van jelen.

	$\delta$ $^1H$	$\delta$ $^{13}C$
Rhap		
1	5.34 ( $J_{1,2} = 5$ )	81.3
2	3.86 ( $J_{2,3} = 4$ )	80.5
3	3.97 ( $J_{3,4} = 11.5$ )	80.7
4	3.54 ( $J_{4,5} = 11.5$ )	80.8
5	4.06	68.8
CH <sub>3</sub>	1.25 ( $J_{5,6} = 7$ )	17.5
SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.27, 2.60	17.1, 25.7
Talp		
1	5.07 ( $J_{1,2} = 3$ )	100.2
2	2.96	83.3
3	-	
4	2.8 ( $J_{4,5} = 3.5$ )	84.4
5	3.91	67.4
CH <sub>3</sub> (3)	1.42	18.1
CH <sub>3</sub> (6)	1.29 ( $J_{5,6} = 7$ )	15.2
Glc pA		
1	4.76 ( $J_{1,2} = 9$ )	96.0
2	4.99 ( $J_{2,3} = 11$ )	73.1
3	3.32 ( $J_{3,4} = 11$ )	84.6
4	3.61 ( $J_{4,5} = 12.5$ )	80.8
5	3.77	74.4
COOCH <sub>3</sub>	3.68	52.8

2. táblázat A 34 triszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

A fent leírt módon előállított **32** diszacharidot alkalmaztuk a **35** triszacharid előállításánál. (32. ábra) A **33**<sup>7</sup> vegyület szabad hidroxil csoportjának glikozilezését a fent említett glikozilezési reakcióban alkalmazott reakciókörülmények között végeztük és 35 %-os hozammal izoláltuk a kívánt triszacharidot, melynek szerkezetét az NMR spektrumok teljes aszignációjával bizonyítottuk (3. táblázat).



32. ábra

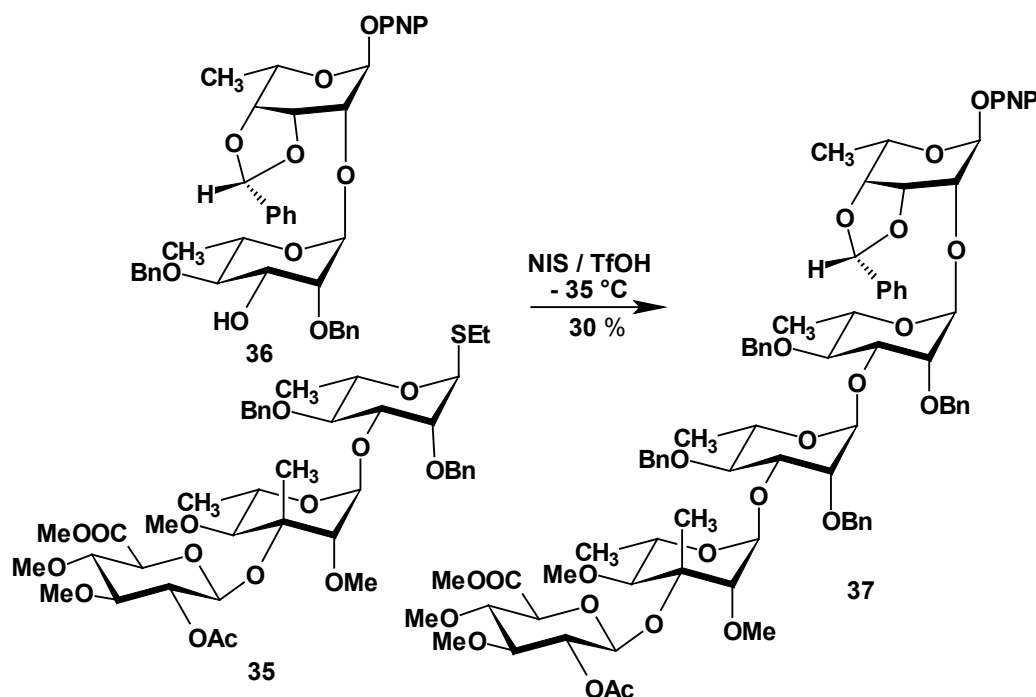
A **35** triszacharid  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a H-1' és H-2' protonokhoz tartozó  $J_{1,2}=1.5$  Hz, azaz a *ramno* konfigurációjú egység esetén a  $^4\text{C}^1$  (L) konformáció dominál.

	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
Rhap		
1	5.31 ( $J_{1,2} = 1.5$ )	81.1
2	3.86 ( $J_{2,3} = 3$ )	80.9
3	3.97 ( $J_{3,4} = 9.5$ )	79.6
4	3.59 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	80.7
5	4.06	68.7
CH <sub>3</sub>	1.27 ( $J_{5,6} = 6$ )	18.3
SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.21, 2.60	18.5, 25.5
3-C-Me-Rhap		
1	5.00 ( $J_{1,2} = 1.5$ )	99.8
2	3.18	83.8
3	-	
4	3.22 ( $J_{4,5} = 7$ )	84.0
5	3.65	67.7
CH <sub>3</sub> (3)	1.37	16.1
CH <sub>3</sub> (6)	1.21 ( $J_{5,6} = 6$ )	15.3
Glc pA		
1	4.76 ( $J_{1,2} = 8$ )	95.8
2	5.02 ( $J_{2,3} = 9.5$ )	72.6
3	3.32 ( $J_{3,4} = 9.5$ )	84.5
4	3.58 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	80.7
5	3.76	74.6
COOCH <sub>3</sub>	3.66	52.4

**3. táblázat** A **35** triszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

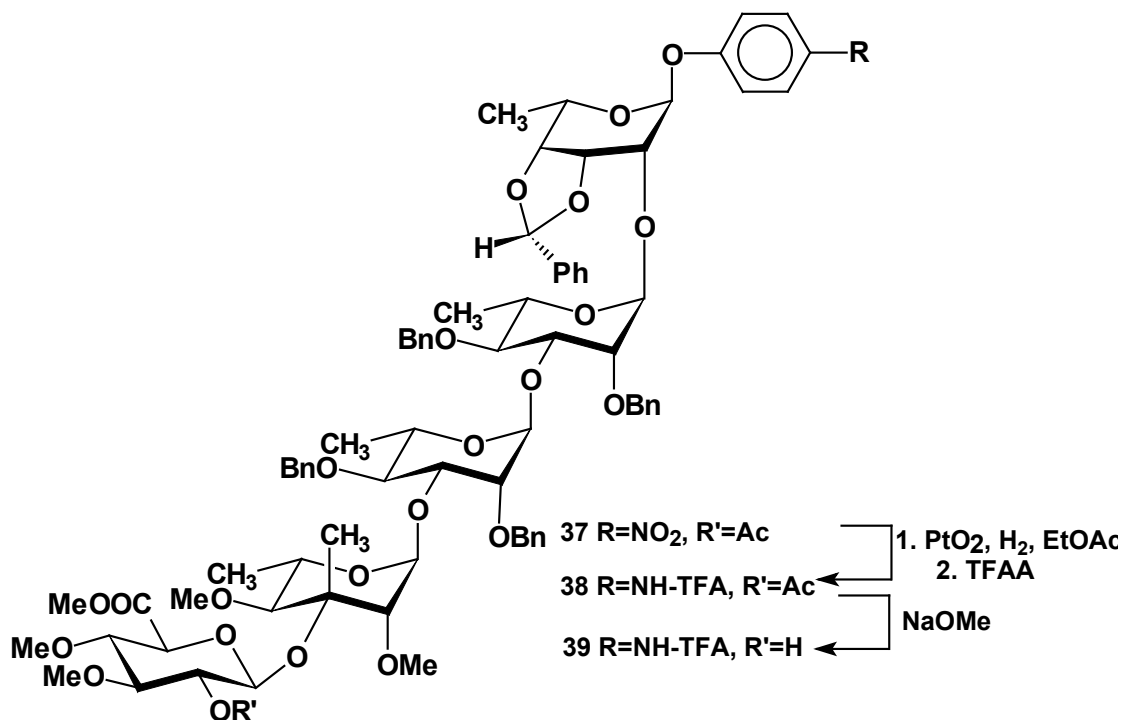
### 3.1.6 A védett pentaszacharid előállítása és a célvegyületté alakítása

Brennan és munkatársai közleményükben<sup>135</sup> megadják a glikopeptid hidrolízisével és redukciójával nyert alditolnak a  $^1\text{H}$  spektrumát.



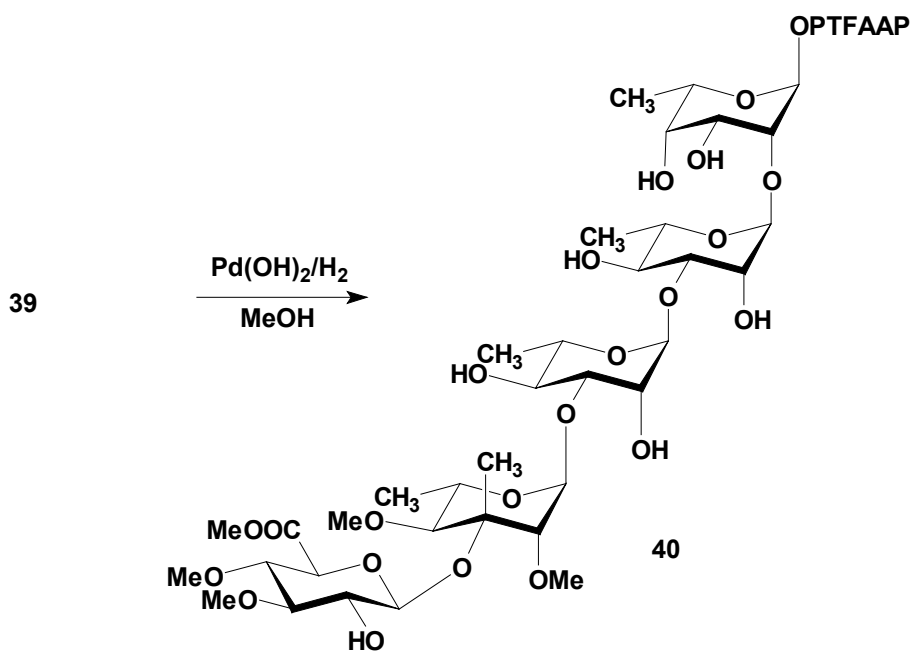
**33. ábra**

Ezt összevetve az általunk előállított di és triszacharidok  $^1\text{H}$  spektrumával arra a következtetésre jutottunk, hogy valószínűleg a *ramno* konfigurációjú monoszacharidot tartalmazza a célvegyületünk.



34. ábra

Ezért csak a *ramno* konfigurációjú egységet tartalmazó triszachariddal végeztük el a védett pentaszacharid szintézisét.



35. ábra

A fent említett tioetil aglikonnal rendelkező **35** triszacharid donorral végeztük el a *p*-nitro-fenil-2,4-di-*O*-benzil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-*endo*-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid<sup>7</sup> (**36**) glikozilezését, amelynek a szintézisét szintén megvalósították már korábban a tanszéken. A **37** pentaszacharidot 30 %-os hozammal sikerült előállítani NIS/TfOH promotor jelenlétében  $-35$  °C-on. (33. ábra)

	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
<b>Talp</b>		
1	5.66 ( $J_{1,2} = 6$ ) ( $J_{C1,H1} = 175.5$ )	98.6
2	4.24 ( $J_{2,3} = 3$ )	71.3
3	4.60 ( $J_{3,4} = 8$ )	74.9
4	4.25 ( $J_{4,5} = 2$ )	76.5
5	4.03	67.8
CH <sub>3</sub>	1.30 ( $J_{5,6} = 6.5$ )	15.8
PhCH	5.81	
<b>Rhap</b>		
1	5.05 ( $J_{1,2} = 1.8$ ) ( $J_{C1,H1} = 169.5$ )	98.9
2	3.73 ( $J_{2,3} = 3$ )	79.6
3	4.05 ( $J_{3,4} = 9$ )	79.3
4	3.50 ( $J_{4,5} = 9$ )	80.5
5	3.79	68.9
CH <sub>3</sub> (3)	1.18 ( $J_{5,6} = 6$ )	18.5
<b>Rhap</b>		
1	5.03 ( $J_{1,2} = 2$ ) ( $J_{C1,H1} = 169.5$ )	95.5
2	3.82 ( $J_{2,3} = 3$ )	78.4
3	3.96 ( $J_{3,4} = 9$ )	78.2
4	3.51 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	80.6
5	3.90	68.8
CH <sub>3</sub>	1.36 ( $J_{5,6} = 6$ )	18.3
<b>3-C-Me-Rhap</b>		
1	4.97 ( $J_{1,2} = 1.5$ ) ( $J_{C1,H1} = 169.5$ )	99.9
2	3.12	83.8
3	-	
4	3.17 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	83.9
5	3.60	67.6
CH <sub>3</sub> (3)	1.36	16.0
CH <sub>3</sub> (6)	1.17 ( $J_{5,6} = 6$ )	18.5
<b>Glc<sub>p</sub>A</b>		
1	4.72 ( $J_{1,2} = 8$ ) ( $J_{C1,H1} = 159.5$ )	95.7
2	5.00 ( $J_{2,3} = 10$ )	72.6
3	3.30 ( $J_{3,4} = 10$ )	84.5
4	3.56 ( $J_{4,5} = 10$ )	80.6
5	3.74	74.5
COOCH <sub>3</sub>	3.73	52.5

**4. táblázat** A **37** pentaszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

A **37** pentaszacharid szerkezetét NMR spektroszkópiával igazoltuk (4. táblázat).

Azt követte a célvegyület előállítása, melynek során először a **37** pentaszacharid *p*-nitrofenil aglikonját *p*-trifluor-acetamido-fenillé alakítottuk ( $\rightarrow$ **38**) két lépésben: katalitikus hidrogénezéssel PtO<sub>2</sub> katalizátor jelenlétében és az ezt követő trifluor-ecetsav-anhidriddel történő acilezéssel. A következő lépésben eltávolítottuk az acetil csoportot Zemplén szerinti dezacetilezéssel ( $\rightarrow$ **39**). (34. ábra) A benzil és benzilidén védőcsoportok hasítása hidrogénezéssel történt Pd(OH)<sub>2</sub> katalizátor jelenlétében ( $\rightarrow$ **40**). (35. ábra) A négy reakciólépés során a célvegyület 13 %-os összhozammal sikerült izolálni.

	$\delta$ <sup>1</sup> H	$\delta$ <sup>13</sup> C
<b>Talp</b>		
1	5.59 ( $J_{1,2} = 1$ )	98.2
2	4.09 ( $J_{2,3} = 3.5$ )	77.0
3	4.20 ( $J_{3,4} = 3.5$ )	65.8
4	3.73 ( $J_{4,5} = 1$ )	71.6
5	4.17	68.4
CH <sub>3</sub>	1.16 ( $J_{5,6} = 6.5$ )	15.6
<b>Rhap</b>		
1	4.98 ( $J_{1,2} = 1$ )	102.6
2	4.09 ( $J_{2,3} = 3$ )	70.1
3	3.82 ( $J_{3,4} = 9.5$ )	78.2
4	3.48 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	71.5
5	3.81	67.1
CH <sub>3</sub> (3)	1.26 ( $J_{5,6} = 6.5$ )	17.1
<b>Rhap</b>		
1	5.00 ( $J_{1,2} = 1$ )	102.8
2	4.13 ( $J_{2,3} = 3$ )	70.0
3	3.82 ( $J_{3,4} = 9.5$ )	78.2
4	3.53 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	71.3
5	3.81	69.6
CH <sub>3</sub>	1.23 ( $J_{5,6} = 6.5$ )	17.1
<b>3-C-Me-Rhap</b>		
1	5.05 ( $J_{1,2} = 1$ )	98.9
2	3.53	83.2
3	-	
4	3.78 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	69.8
5	3.14	84.6
CH <sub>3</sub> (3)	1.41	
CH <sub>3</sub> (6)	1.23 ( $J_{5,6} = 6.5$ )	17.1
<b>Glc<sub>p</sub>A</b>		
1	4.78 ( $J_{1,2} = 7.5$ )	96.7
2	3.42 ( $J_{2,3} = 9.5$ )	72.6
3	3.35 ( $J_{3,4} = 9.5$ )	85.2
4	3.43 ( $J_{4,5} = 9.5$ )	80.8
5	4.05	73.2
COOCH <sub>3</sub>	3.78	53.4

**5. táblázat** A **40** pentaszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

A **40** pentaszacharid szerkezetét az NMR spektrumok teljes asszignációjával bizonyítottuk (5. táblázat). Az így előállított pentaszacharid (**40**) olyan hídmolekulával rendelkezik, amely lehetővé teszi az oligoszacharid fehérjéhez történő kapcsolását és így szerodiagnózisra alkalmas neoglikoproteinhez juthatunk.

## 3.2. A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid metil éterei

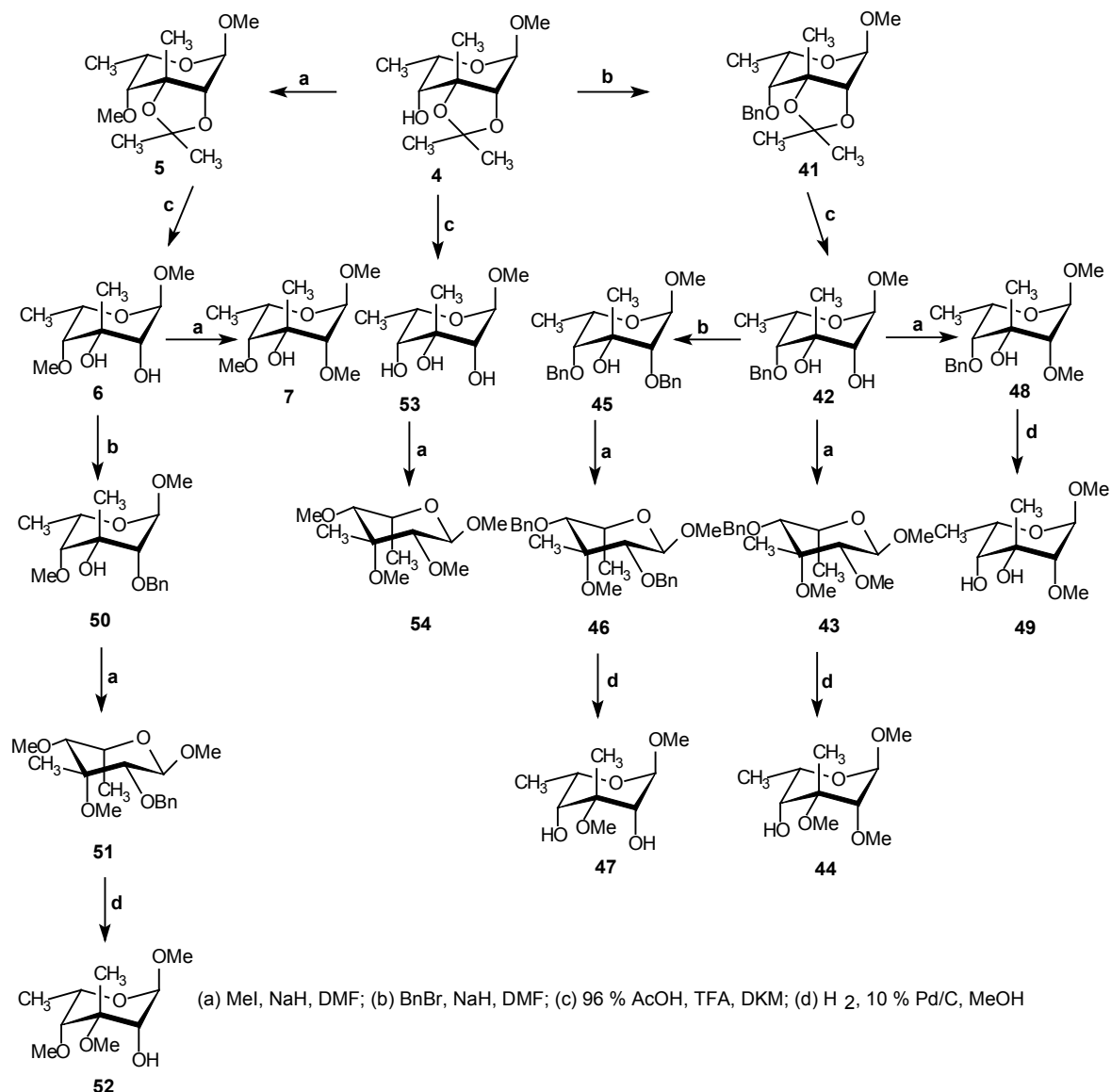
A metil-6-dezoxi-3-C-metil-4-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**6**) 2-es pozíciójában lévő hidroxil csoport szelektív metilezésekor, amit *N,N*-dimetil-formamidban 1.5 ekv. NaH jelenlétében és 3 ekv. metil-jodiddal végeztük, akkor 15 %-os hozammal egy másik termék is képződött. A melléktermék szerkezetét NMR spektroszkópiával meghatároztuk és ez a vegyület a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**54**) volt. Ennek a vegyületnek az NMR spektruma alapján ugyanazt mondhatjuk, mint a **18** diszacharid esetén, hogy a konformációs egyensúly  ${}^4C_1$  (L) konformációból eltolódott a  ${}^4C_1$  (L) konformáció irányába. Ennek a jelenségnek a tanulmányozása érdekében előállítottunk számos teljesen, illetve részlegesen alkilezett metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid származékot.

### 3.2.1. A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid metil étereinek szintézise

A két sorozat tagjainak szintézise gyakorlatilag azonos módon történt. Kivételt csak a szelektív alkilezési reakciók képeztek; a talopiranozid származékok metilezése és benzilezése NaH jelenlétében történt, míg mannopiranozid származékok esetében fázistranszfer-típusú katalizátorok alkalmazásával értünk el megfelelő szelektivitásokat. A metil-6-dezoxi-2,3-O-izopropilidén-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**4**), illetve - $\alpha$ -L-mannopiranozidot (**10**) *N,N*-dimetil-formamidban NaH jelenlétében és metil-jodid alkalmazásával metileztük és nyertük az **5**, ill. a **11** teljesen védett származékokat. A **4**, ill. a **10** benzilezése, hasonló körülmények között (NaH, BnBr, DMF), a **3**, ill. **21** vegyületeket eredményezte.

A **41**, ill. **55** vegyületekről savas hidrolízissel eltávolítottuk az izopropilidén csoportot és így előállítottuk a metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**42**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozidot (**56**). Mindkét vegyület (**42** és **56**) egy szekunder (OH-2) és egy alacsonyabb reaktivitású terciér (OH-3) hidroxil csoportot tartalmaz. Azt feltételeztük, hogy a szekunder hidroxil csoport szelektíven metilezhető a fentiek szerint. A két vegyület reakciókészsége között különbség figyelhető meg (a **6** és **12** vegyületekhez hasonlóan). A **42** metilezése *N,N*-dimetil-formamidban 1.5 ekv. NaH jelenlétében és 3 ekv. metil-jodid alkalmazásával<sup>142</sup> 60 %-os hozammal szolgáltatta a **48** vegyületet. A **56** vegyület hasonló körülmények közötti metilezésekor a regioszelektivitás rendkívül alacsony volt és komplex

reakcióelegyet kaptunk. Fázistranszfer katalizátor, tetrabutil-ammonium-bromid jelenlétében azonban 59 %-os hozammal sikerült előállítani a **62** vegyületet. A benzil csoportok eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel történt és kaptuk a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**49**) és az  $\alpha$ -L-mannopiranozidot (**63**). A **49** vegyület a természetben is előforduló vinelose<sup>147,148</sup>.



### 36. ábra

A **42** és **56** vegyületek regio szelektív benzilezésénél ugyanazt tapasztaltuk, mint a metilezési reakciónál; a **42** vegyület esetében már NaH jelenlétében is sikerült a szelektív benzilezést végrehajtani ( $\rightarrow$ **45**), míg a másik esetben csak fázistranszfer katalizátor alkalmazása vezetett eredményre ( $\rightarrow$ **59**).

A **45**, ill. **59** vegyületek szabad hidroxil csoportját ismét metileztük ( $\rightarrow$ **46**), ill. ( $\rightarrow$ **60**), majd ezekről a vegyületekről katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzil csoportokat és

így előállítottuk a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**47**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozidot (**61**).

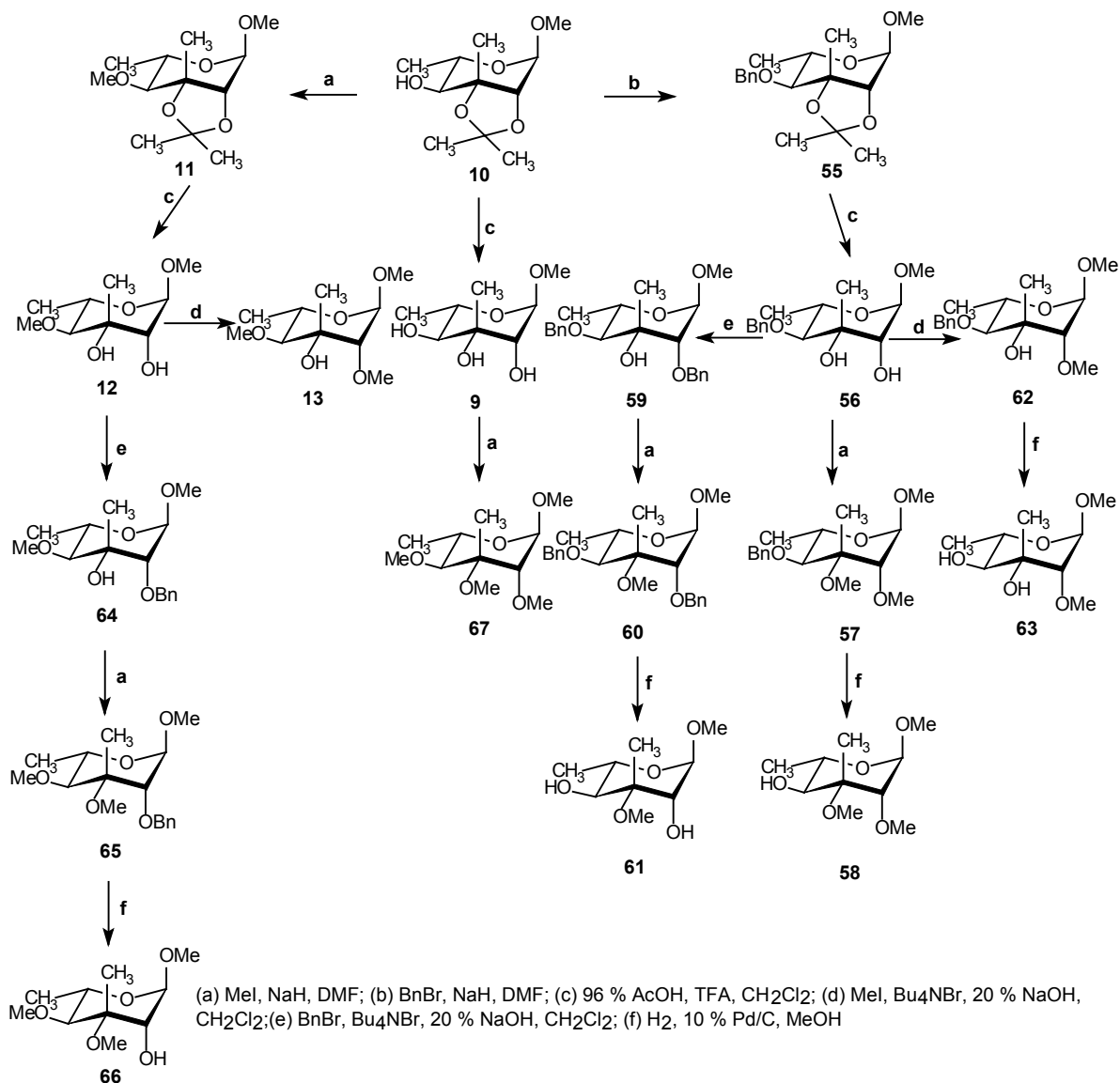
Az **5**, ill. **11** vegyületekből a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-4-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**6**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozid (**12**), továbbá ezen vegyületek 2-es hidroxil csoportjának szelektív metilezésével a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**7**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozid (**13**) szintéziséről a **3.2.1**, ill. **3.2.2** fejezetben már beszámoltunk.

A metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,3-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**44**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozid (**58**) előállítása a **42**, ill. a **56** vegyületek teljes metilezését ( $\rightarrow$ **43**, ill.  $\rightarrow$ **57**) követő hidrogenolízissel történt.

A metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-3,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**52**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozid (**66**) előállítása a **6**, ill. **12** regio szelektív benzilezésével történt; amelyet az első esetben NaH, míg a második esetben fázistranszfer katalizátor jelenlétében végeztük és nyertük a **50**, ill. **64** vegyület. A 3-as hidroxil csoportok metilezése adta a **51**, ill. **65** vegyületeket, amelyekről katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzil csoportokat és izoláltuk a **52** és **66** végtermékeket.

A permetilezett glikozidokat (**54** és **67**) a metil-6-dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**53**) és az - $\alpha$ -L-mannopiranozid (**9**) teljes metilezésével állítottuk elő. A **53** vegyületet a metil-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (**4**) savas hidrolízisével nyertük. A nogalose-t (**67**) a természetből izolálták és a szerkezetét is meghatározták.<sup>147,149</sup>

Mindkét 2,4-di-*O*-metil származék (**7** és **13**) 2,6-di-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-D-glükopiranozil-triklóracetimidáttal (**17**) történő glikozilezéséről a **3.2.3**, ill. a **3.2.4** fejezetekben már beszámoltunk. A nyert diszacharidok (**18** és **26**) konformációanalízise bizonyítékul szolgált arra, hogy a pentaszacharidban az utolsó előtti egység metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid.



37. ábra

### 3.2.2. A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid és - $\alpha$ -L-mannopiranozid metil étereinek konformációs vizsgálata

Mindkét szintetizált vegyület csoport valamennyi tagja két elkülönült spin-rendszerrel rendelkezik. A  $^3J_{1,2}$ , illetve a  $^3J_{4,5}$  csatolási állandók meghatározásával valamennyi vizsgált származék konformációja leírható.

Valamennyi metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid származék esetében a konformációs egyensúly a  $^4C^1$  konformáció irányába van eltolódva: a  $^3J_{1,2} \leq 2$  Hz, míg a  $^3J_{4,5} \geq 9$  Hz.

vegyületek	Me 6-deoxy-3-C-Me- $\alpha$ -L-Talp (53) <sup>a</sup>	-2-OMe (49) <sup>b</sup>	-3-OMe (47) <sup>b</sup>	-4-OMe (6) <sup>b</sup>	2,3-di-OMe (44) <sup>b</sup>	2,4-di-OMe (7) <sup>b</sup>	3,4-di-OMe (52) <sup>b</sup>	2,3,4-tri-OMe (54) <sup>b</sup>	2,6-di-OAc-3,4-di-OMe- $\beta$ -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 3)- (18) <sup>b</sup>
H-1	4.7 1.5	4.75 1.5	4.80 1.0	4.72 1.0	4.73 1.0	4.71 1.0	4.73 1.0	4.70 4.5	4.69 4.1
C-1	103.9	98.69	101.85	102.34	99.38	98.61	103.07	98.09	99.26
H-2	3.19	2.98	3.37	2.84	3.05	2.70	2.82	2.81	2.83
C-2	77.5	83.36	71.30	73.65	81.36	82.53	70.11	82.46	83.48
C-3	70.3	69.06	77.00	69.37	74.26	68.95	74.63	76.61	79.14
H-4	3.31 1.5	3.09 1.0	3.52 1.0	3.23 1.0	3.30 1.0	2.79 1.0	3.50 1.0	2.91 3.5	2.90 3.5
C-4	74.8	76.69	73.62	87.11	72.95	85.76	85.52	83.52	83.89
H-5	3.96	3.94	3.90	3.90	3.77	3.85	3.86	4.03	4.04
C-5	66.7	65.16	64.77	65.01	65.73	68.95	64.98	67.08	67.57
CH <sub>3</sub> (6)	1.24 6.0	1.27 6.5	1.32 6.5	1.25 6.5	1.27 6.5	1.26 6.5	1.23 6.5	1.29 7.0	1.26 6.7
CH <sub>3</sub> (6)	17.3	16.9	16.98	16.87	17.0	16.67	16.82	14.92	15.98
CH <sub>3</sub> (3)	1.25	1.3	1.26	1.28	1.27	1.27	1.22	1.29	1.38
CH <sub>3</sub> (3)	23.3	22.28	18.33	22.36	18.65	23.73	18.63	18.43	20.37

<sup>a</sup> CD<sub>3</sub>OD, <sup>b</sup> CDCl<sub>3</sub>

**6. táblázat** *A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid származékok NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])*

Egészen más a helyzet a metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid származékoknál, mert a teljesen szubsztituált glikozidoknál (**43**, **46**, **51**, **54** és **18**) a konformációs populáción belül a <sup>4</sup>C<sub>1</sub> konformáció dominál, így <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> ~ 5-6 Hz-re, míg <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> ~ 4-4.5 Hz-re nő. Figyelemre méltó azonban, hogy valamennyi mono- vagy diszubsztituált talopiranozid származék esetében kizárólagosan <sup>4</sup>C<sub>1</sub> konformáció a kedvezményezett. Ez a körülmény arra mutat rá, hogy a sztérikus zsúfoltság az, amely a konformációváltást kikényszeríti és szükséges hozzá mind a három hidroxil csoport szubsztitúciója.

Az a tény, hogy a *Mycobacterium avium* 19-es szerovariáns antigénjének lebontása során izolált tetraglikozil alditol<sup>135</sup> <sup>1</sup>H NMR spektrumában három ~ 1 Hz-es és egy 7.75 Hz-es csatolási állandóval rendelkező anomer jel látható, a 7.75 Hz-es csatolási állandójú jel a 3,4 di-*O*-metil- $\beta$ -D-glükuronil egységhez rendelhető. Ez bizonyítja, hogy a tetraglikozil részben az utolsó előtti egység L-mannopiranozid származék és nem L-talopiranozid.

vegyületek	Me 6-deoxy-3-C-Me- $\alpha$ -L-Manp (9) <sup>a</sup>	-2-OMe (63) <sup>a</sup>	-3-OMe (61) <sup>a</sup>	-4-OMe (12) <sup>a</sup>	2,3-di-OMe (58) <sup>b</sup>	2,4-di-OMe (13) <sup>b</sup>	3,4-di-OMe (66) <sup>b</sup>	2,3,4-tri-OMe (67) <sup>b</sup>	2,6-di-OAc-3,4-di-OMe- $\beta$ -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 3)- (26) <sup>b</sup>
H-1	4.58	4.68	4.63	4.57	4.71	4.71	4.70	4.66	4.60
		1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.5	2.0	1.8
C-1	103.28	100.19	103.14	103.22	98.32	97.78	100.44	97.94	99.05
H-2	3.47	3.06	3.74	3.40	3.27	3.08	3.70	3.23	3.21
C-2	76.39	86.32	75.51	76.39	80.34	86.20	71.29	80.73	83.70
C-3	73.58	73.80	78.18	74.52	77.05	73.25	78.32	77.96	80.76
H-4	3.39	3.31	3.48	3.04	3.50	2.90	3.02	3.02	3.17
	10	10	10	9.5	9.5	10	9.5	9.5	9.6
C-4	76.12	76.83	72.47	86.76	74.65	85.08	84.39	84.34	84.25
H-5	3.56	3.54	3.60	3.51	3.58	3.50	3.57	3.50	3.54
C-5	68.56	68.62	68.12	68.12	66.36	66.69	66.07	66.33	67.20
CH <sub>3</sub> (6)	1.26	1.23	1.31	1.25	1.27	1.29	1.29	1.25	1.28
	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.2
CH <sub>3</sub> (6)	18.40	18.51	14.99	18.48	17.95	18.01	17.90	18.03	18.50
CH <sub>3</sub> (3)	1.26	1.25	1.33	1.23	1.27	1.30	1.30	1.25	1.36
CH <sub>3</sub> (3)	19.18	19.11	18.46	19.54	14.50	18.54	14.37	14.99	15.80

<sup>a</sup> CD<sub>3</sub>OD, <sup>b</sup> CDCl<sub>3</sub>

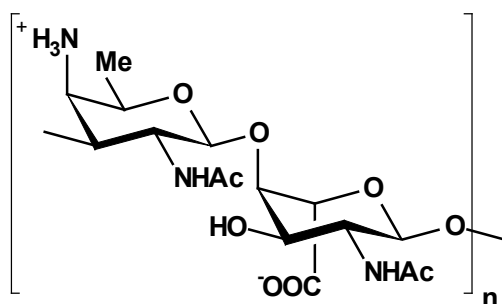
**7. táblázat** *A metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid származékok NMR adatai*  
( $\delta$  [ppm], *J* [Hz])

A 3.2 fejezetben leírt eredményekről nemzetközi folyóiratban már beszámoltunk.<sup>150</sup>

### 3.3. A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharid fragmenseinek előállítása

A *Shigella sonnei* humán patogén Gram-negatív baktérium, mely az emésztőtraktust fertőzi és a vérhas tünetegyüttest okozza. A betegség gyógyszeresen kezelhető, de az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulása, a vakcinálás, azaz a megelőzés szükségességét támasztja alá. Ha a baktérium sejtfalának felépítésében résztvevő lipopoliszacharidok O-specifikus poliszacharidjának (amelyek a specifikus immunreakció kiváltásáért felelősek) jól definiált fragmenseit előállítjuk, valamint immunogén hordozóhoz kötjük, akkor olyan glikokonjugátumokat nyerhetünk, amelyek oltóanyagként alkalmazhatóak.

A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharidja a következő ismétlődő diszacharid egységekből épül fel:  $\rightarrow 3$ )-4-NH<sub>2</sub>-4,6-dd- $\beta$ -D-GalpNAc-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-AltpNAcA-(1 $\rightarrow$ , melynek szerkezetét Kontrorh<sup>151</sup>, valamint Kenne és munkatársai<sup>152</sup> határozták meg. (38. ábra)



38. ábra A *Shigella sonnei* O-SP ismétlődő egysége

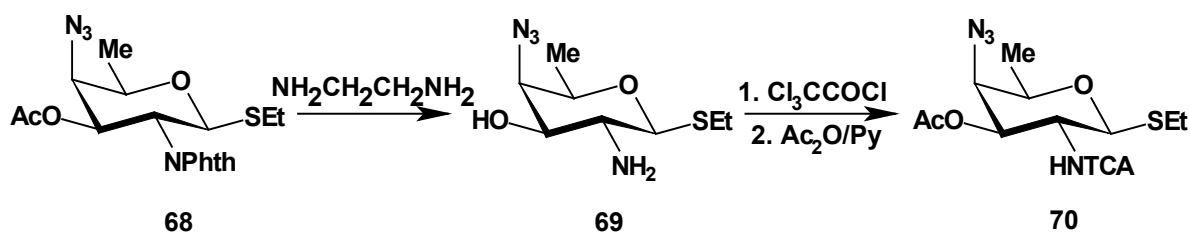
A fent látható ismétlődő diszacharid rendkívül érdekes szerkezettel rendelkezik. Megtalálható benne a peptidekre jellemző ikerionos szerkezet és az oligoszacharidokra jellemző interglikozidos kötések ( $\alpha$ -L és  $\beta$ -D). Változatos kötéstípusokkal [(1 $\rightarrow$ 3) és (1 $\rightarrow$ 4)] rendelkezik és mindkét monoszacharid egység 2-es pozíciójában acetamido csoport van jelen. van Boom és munkatársai módszert dolgoztak ki egy olyan tridezoxi galaktóz glikozil donor származék szintézisére, amely egy oligoszacharidnak a része és  $\alpha$ -interglikozidos kötéssel rendelkezik.<sup>153</sup> Ezenkívül megvalósították a benzil-2,4-diacetamido-2,4,6-tridezoxi- $\alpha$ -D-galaktopiranozid szintézisét.<sup>154</sup> A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharidjának ismétlődő diszacharid egységét alkotó altruronsav származék szintézise során Garegg és Haraldson azt tapasztalták, hogy 2-acetamido-2-dezoxi-D-galaktopiranoziduronsav észter származékot, ha forró nátrium-hidroxiddal kezelik, akkor C-5 epimerizáció történik és az egyensúlyi elegy 60 %-ban az L-*altro* konfigurációjú származékot tartalmazza.<sup>155</sup> A tanszéken elvégezték az

O-specifikus poliszacharid részletes NMR-vizsgálatát<sup>156</sup> és módszereket dolgoztak ki a diszacharidot felépítő monomerek előállítására.<sup>157</sup>

Célul tűztük ki a védett diszacharid és triszacharid metil glikozidjainak előállítását, a védőcsoportok eltávolítását és a szabad származékok biológiai vizsgálatát passzív hemolízis inhibíciós tesztel.<sup>158</sup> Mivel a célvegyületek 2-dezoxi-2-acetamido származékok, ezért fontos a megfelelő *N*-védőcsoportok alkalmazása és a glikozilezési reakciók során pedig a leghatékonyabb glikozil donor kiválasztása. Az *1,2-transz* interglikozidos kötések kialakítása során az irodalomban leginkább használatos *N*-ftaloil védőcsoportokat kívántuk résztvevő csoportként alkalmazni, de a kezdeti sikertelenségek miatt egy új *N*-védőcsoport bevezetése vált szükségessé, mégpedig az triklór-acetamido csoportté, ami szintén résztvevő csoportként viselkedik a glikozilezések során.<sup>159</sup> A monoszacharidok anomer centrumának aktiválásához tioetil-glikozidokat alkalmaztunk donorként.

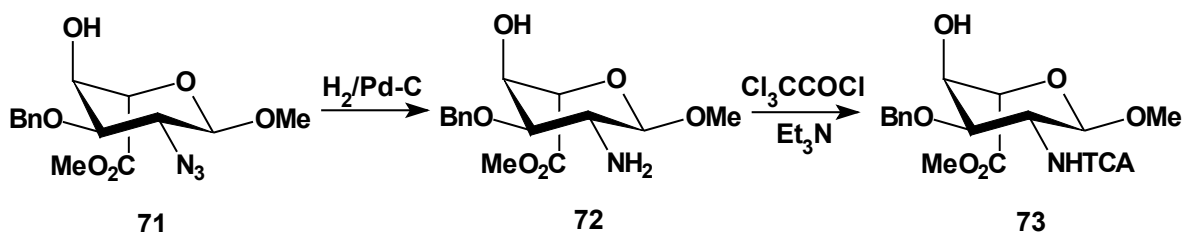
### 3.3.1. Az ismétlődő diszacharid egység metil-glikozidjának előállítása

A szintézis kiindulási anyaga az etil-3-*O*-acetil-4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (**68**)<sup>157</sup> volt, amelyről etilén-diaminnal eltávolítottuk a ftaloil csoportot ( $\rightarrow$ **69**), ezután az amino csoportot acileztük triklór-acetil-kloriddal trietil-amin jelenlétében, majd a nyers termék szabad hidroxil csoportjának acetilezésével előállítottuk a kívánt monoszacharid glikozil donort (**70**). (39. ábra)



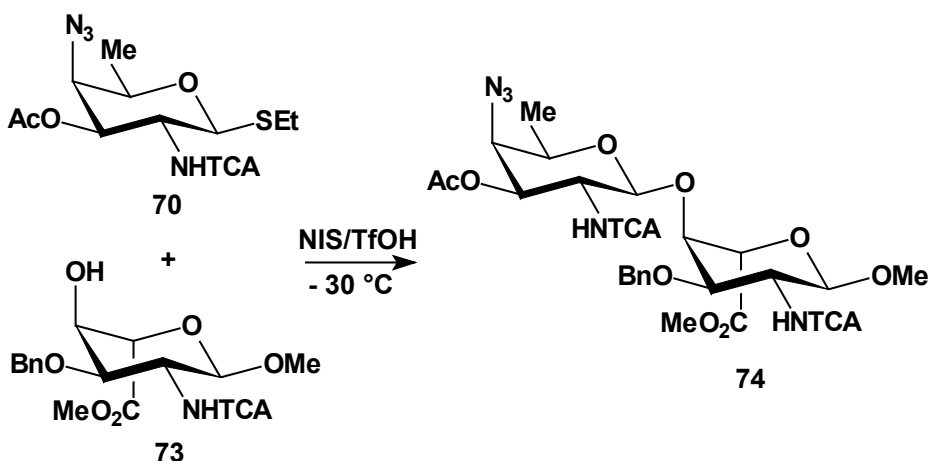
39. ábra

A monoszacharid akceptor szintézise metil-(metil-2-azido-3-*O*-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronátból (**71**)<sup>160</sup> történt. Az első lépésben az azido csoport redukcióját végeztük katalitikus hidrogénezéssel ( $\rightarrow$ **72**). A benzil csoport hidrogenolízissel történő hasítását egy ekvivalens piridin jelenlétével kerültük el. Ezután a nyers termék amino csoportját triklór-acetamido csoporttá alakítottuk a fent említett reakció körülmények között és így jutottunk a megfelelő glikozil akceptorhoz (**73**) jó hozammal. (40. ábra)



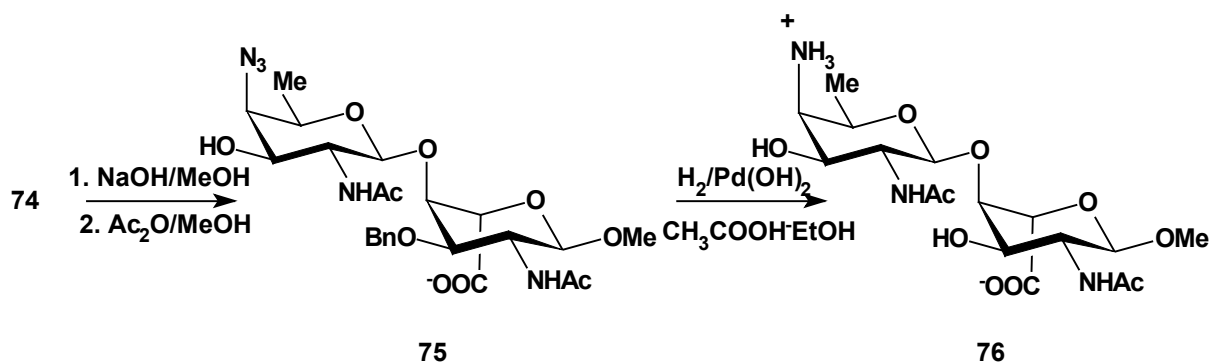
40. ábra

A **70** tioetil-glikoziddal elvégeztük a **73** altruronsav származék glikozilezését. A glikozilezési reakcióban jó hozammal előállítottuk a teljesen védett metil-(3-*O*-acetil-4-azido-2-triklóracetamido-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(metil-3-*O*-benzil-2-dezoxi-2-triklóracetamido- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronátot (**74**) NIS/TfOH promotor jelenlétében -30 °C-on. (41. ábra)



41. ábra

Az irodalomban a triklór-acetamido csoport átalakítását acetamido csoporttá  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -del és AIBN-nel végzett redukcióval írják le<sup>159</sup>, de ez a módszer a mi esetünkben nem működött. Szerencsére nátrium-hidroxiddal metanolban el tudtuk távolítani a *N*-védőcsoportokat, majd a szabad amino csoportokat acetileztük 0 °C-on ecetsav-anhidriddel metanolban ( $\rightarrow$ **75**).



42. ábra

Ezután katalitikus hidrogénezéssel egylépésben redukáltuk az azido csoportot és hasítottuk a benzil csoportot. A célvegyületünket, a metil-(2-acetamido-4-amino-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-acetamido-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronsavat (**76**) 51 %-os hozammal izoláltuk. (42. ábra) A **76** szabad diszacharid szerkezetét NMR spektroszkópiával igazoltuk. (8. táblázat)

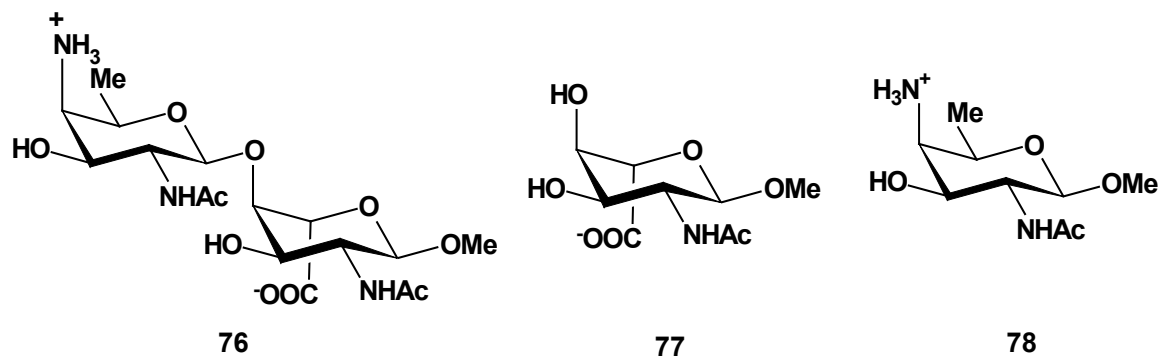
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
Galp		
1	4.70 ( $J_{1,2} = 8.1$ )	100.3
2	3.88 ( $J_{2,3} = 10.3$ )	52.1
3	3.70 ( $J_{3,4} = 2.8$ )	69.2
4	4.42 ( $J_{4,5} = 2.7$ )	77.9
5	4.55	76.9
CH <sub>3</sub> (6)	1.31 ( $J_{5,6} = 6.6$ )	16.31
AltpA		
1	4.73 ( $J_{1,2} = 8.4$ )	102.9
2	3.81 ( $J_{2,3} = 10.9$ )	52.8
3	3.90 ( $J_{3,4} = 4.3$ )	69.3
4	3.29 ( $J_{4,5} = 1.3$ )	54.6
5	3.88	69.2

**8. táblázat** A **76** diszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

A triklór-acetamido csoport lúgos hidrolízissel történő átalakításakor azt tapasztaltuk, hogy monoszacharid szinten a tridezoxi galaktóz származék esetében a reakció néhány perc alatt lejátszódott, az altruronsav származék esetében a reakcióidő már néhány óra volt, azonban a diszacharid esetében a teljes átalakuláshoz több mint két napra volt szükség. Előállítottuk a megfelelő tetraszacharidot is, ahol a 2-es pozíciókban *N*-védőcsoportként *N*-triklór-acetil csoportokat alkalmaztunk. Amikor erről az oligoszacharidról próbáltuk eltávolítani a lúgos hidrolízissel a négy *N*-triklór-acetil csoport, sajnos több nap után egy nagyon komplex reakcióelegyet kaptunk, amelyből nagyon rossz hozammal tudtuk izolálni a kívánt acetamido származékot. Ennek a vegyületnek a fragmentációját vizsgáltuk MALDI-TOF tömegspektrométerrel és így igazoltuk a szerkezetét.<sup>161</sup> Sajnos az előállított kis mennyiségű tetraszacharid származék katalitikus hidrogénezésének már nem volt értelme, ezért úgy döntöttünk, hogy a kezdeti kudarcok ellenére a széleskörűen alkalmazott *N*-ftaloil csoport alkalmazhatóságának érdekében megváltoztatjuk a szintézisstratégiát.

### 3.3.2. A szabad származékok biológiai vizsgálata

A szabad monoszacharidok és diszacharid biológiai vizsgálatát a Pécsi Egyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunitás Intézetben dr. Kontrohr Tivadar végezte el passzív hemolízis inhibíciós teszttel.<sup>158</sup> (43. ábra)



43. ábra

Haptén	IC <sub>50</sub> (mM)
76	3.9
77	6.9
78	9.8

IC<sub>50</sub>: 50 %-os inhibíciós koncentráció

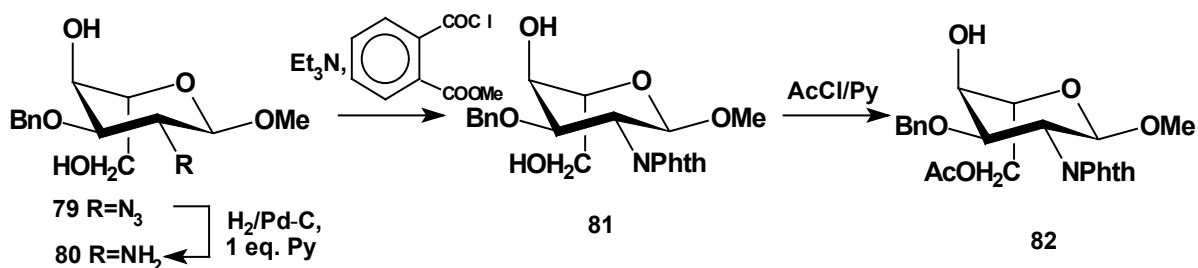
<sup>b</sup>: becült mérési hiba: ≤ 10 %

### 9. táblázat

Megállapította, hogy a természetes O-specifikus poliszacharid és az ellene termeltetett poliklonális antitest közötti kötődés jobb inhibitora volt a diszacharid, mint a monoszacharidok és a monoszacharidok közül az L-altruronsav származék bizonyult jobb inhibitornak. (9. táblázat) A 3.3.1. és a 3.3.2. fejezetekben leírt eredményekről nemzetközi folyóiratban beszámoltunk.<sup>162</sup>

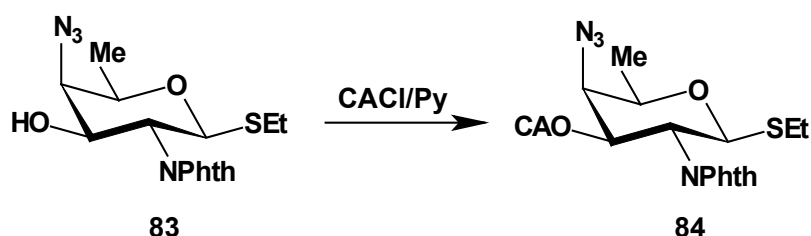
### 3.3.3. A szabad triszacharid előállítása

A szintézis első lépése a tanszéken már előállított metil-2-azido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid (**79**)<sup>157</sup> katalitikus hidrogénezése volt ( $\rightarrow$ **80**). A benzil csoportok hidrogenolízisét a **72** vegyület előállításához hasonlóan egy ekvivalens piridin alkalmazásával kerültük el. Ezután a szabad amint ftálimido származékká (**81**) alakítottuk 2-metoxi-karbonil-benzoosav-kloriddal trietil-amin jelenlétében.



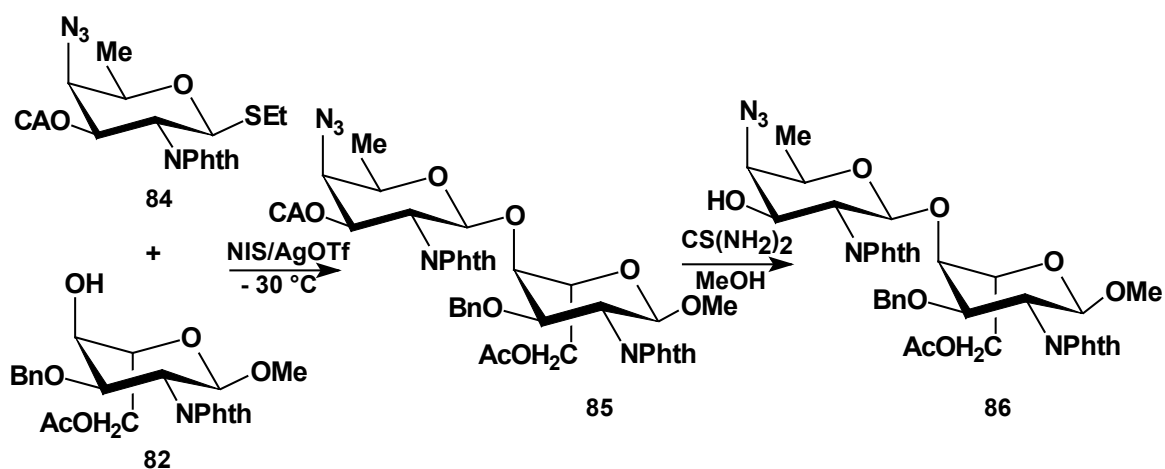
44. ábra

A következő lépésben a **81** vegyület primer hidroxil csoportját szelektíven acetileztük acetyl-kloriddal piridinben és így előállítottuk a megfelelő monoszacharid akceptort (**82**). (44. ábra) A glikozil donor szintézise a tanszéken már előállított etil-4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi-1-tio-β-D-galaktopiranozid (**83**)<sup>157</sup> szabad hidroxil csoportjának klór-acetilezésével történt (→**84**). (45. ábra)



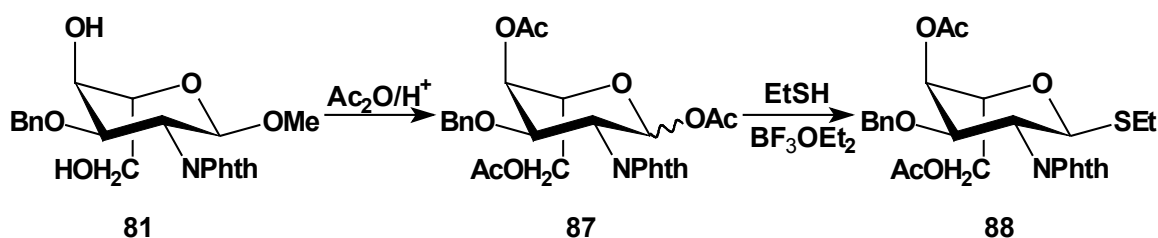
45. ábra

A **82** akceptor glikozilezését elvégeztük a **84** tioetil-glikoziddal NIS/AgOTf promotor jelenlétében -30 °C-on és így jó hozammal előállítottuk a metil-4-azido-2-ftálimido-3-O-klóracetil-2,4,6-tridezoxi-β-D-galaktopiranozil-(1→4)-6-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-α-L-altropiranozidot (**85**). A **85** diszacharidot glikozil akceptorrá alakítottuk a klór-acetil csoport tio-karbamiddal történő szelektív eltávolításával (→**86**). (46. ábra)



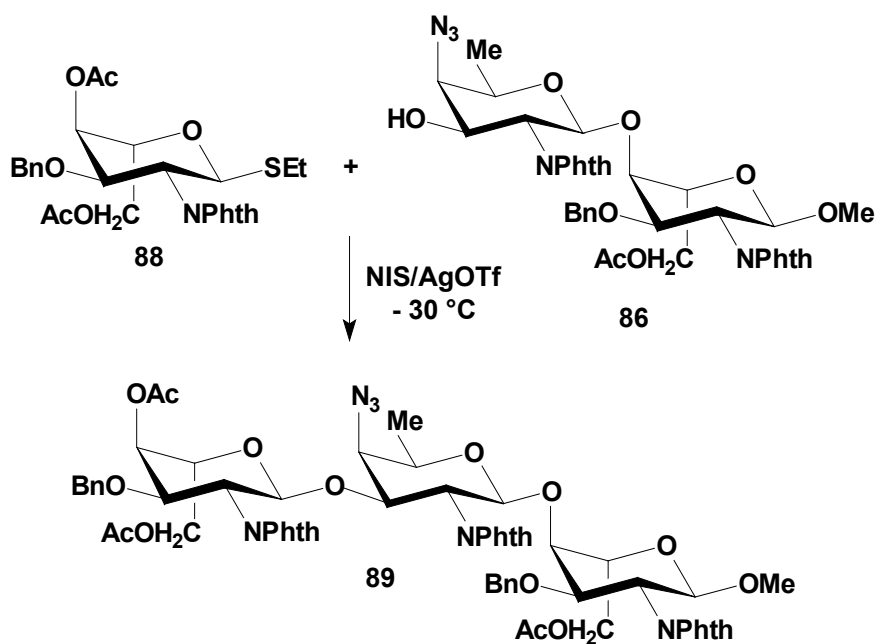
46. ábra

A triszacharid szintéziséhez szükséges monoszacharid donor előállítására a **81** vegyület acetolízisével ( $\rightarrow$ **87**), majd ennek az altróz származéknak tioetil-glikoziddá (**88**) alakításával történt. (47. ábra)



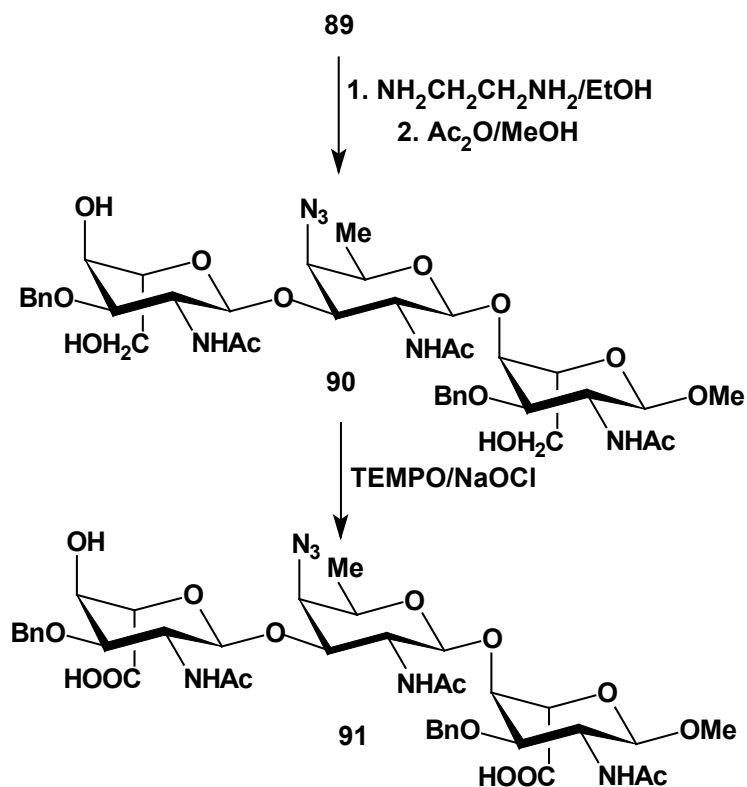
47. ábra

A **89** triszacharidot a **86** diszacharid akceptornak a **88** tioetilglikozid donorral történő glikozilezése során állítottuk elő, NIS/AgOTf promotor jelenlétében  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 72 %-os hozammal. (48. ábra)



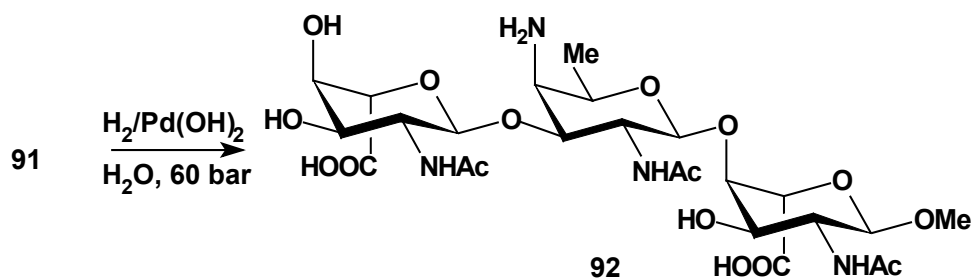
48. ábra

A **89** teljesen védett triszacharidról a védőcsoportok eltávolításának első lépése az acetil csoportok és a ftálimido csoportok etilén-diaminnal történő átalakítása volt ( $\rightarrow$ **90**). Ezt követte a **90** acetamido származék primer hidroxil csoportjainak karboxil csoporttá alakítása TEMPO oxidációval<sup>146</sup> ( $\rightarrow$ **91**). (49. ábra)



49. ábra

Végül a **91** uronsav származék katalitikus hidrogénezésével egy lépésben elvégeztük az azido csoport redukcióját és a benzil csoportok hasítását. A szabad triszacharidot (**92**) 63 %-os hozammal izoláltuk. (50. ábra)



50. ábra

	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
AlpA		
1	4.84 ( $J_{1,2} = 8.5$ )	100.2
2	3.94 ( $J_{2,3} = 11$ )	59.93
3	3.62 ( $J_{3,4} = 3$ )	68.59
4	4.32 ( $J_{4,5} = 3$ )	69.59
5	4.34	78.19
Galp		
1	4.71 ( $J_{1,2} = 8.5$ )	102.8
2	3.81 ( $J_{2,3} = 11$ )	51.48
3	4.11 ( $J_{3,4} = 5$ )	76.81
4	3.83 ( $J_{4,5} = 1$ )	55.02
5	4.00	68.00
CH <sub>3</sub> (6)	1.23 ( $J_{5,6} = 7$ )	16.1
AlpA		
1	4.84 ( $J_{1,2} = 8.5$ )	101.2
2	3.94 ( $J_{2,3} = 11$ )	59.93
3	3.62 ( $J_{3,4} = 3$ )	68.59
4	4.32 ( $J_{4,5} = 3$ )	69.59
5	4.34	78.19

**10. táblázat** A **92** triszacharid NMR adatai ( $\delta$  [ppm],  $J$  [Hz])

A **92** triszacharid szerkezetét az NMR spektrumok teljes aszignációjával bizonyítottuk. (10. táblázat) A **92** szabad triszacharid biológiai vizsgálata folyamatban van.

Tervezzük továbbá nagyobb tagszámú oligoszacharid szintézisét metil aglikonnal szerológiai vizsgálatokhoz, valamint megfelelő hídmolekulával rendelkező fragmensek előállítását és azok immunogén fehérjéhez kapcsolását.

## 4. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler készülékkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az optikai forgatóképességet (ha oldószer nics megadva, az oldószer kloroform) Perkin-Elmer 241 polariméterrel mértük, szobahőmérsékleten. Az NMR spektrumok felvétele Bruker WP-200 SY ( $^1\text{H}$  200 MHz,  $^{13}\text{C}$  50.3 MHz), valamint Bruker DRX 500 ( $^1\text{H}$  500.13 MHz,  $^{13}\text{C}$  125.76 MHz) készülékekkel történt szobahőmérsékleten,  $\text{CDCl}_3$  oldószerben (egyéb oldószer használata külön jelezve),  $\text{Me}_4\text{Si}$  belső standard alkalmazásával. Az IR felvételeket Perkin-Elmer 283B spektrofotométerrel készítettük. A reakciók lefutását Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  vékonyrétegen készült kromatogramok alapján ellenőriztük. A detektálás UV-fényben, majd ezt követő kénsavas lefújással és melegítéssel történt. Az oszlopkromatográfiás tisztítások során Kieselgel 60 (0.063-0.2 mm, Merck) adszorbenst használtunk. A kromatográfiához és extrakciókhoz használt oldószereket egyszeri desztillálással tisztítottuk. A száraz oldószerek készítésekor az adott oldószert a megfelelő szárítószerrel egy éjszakán át kevertettük, majd légköri (vagy csökkentett) nyomáson desztilláltuk és aktivált molekulaszitán, argon atmoszférában tároltuk. Az extraktív feldolgozások során a szerves oldatok szárítására izzított  $\text{MgSO}_4$ -ot használtunk.

### Metil-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-lyxo-hexopirán-4-ulozid (2)

22.6 g (0.10 mol) metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**1**)<sup>139</sup> feloldjuk 100 ml diklór-metánban, 32 g molekulaszitát (4 Å-ös), 20 ml ecetsav-anhidridet és kis adagokban 26 g (0.12 mol) piridínium-klórkromátot adunk hozzá, reflux hőmérsékleten kevertetjük. A reakciót VRK-val követjük, és a teljes átalakulás után a reagens felesleget dietil-éterrel kicsapjuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 9:1). A szirupos termék **2** tömege 17.7 g (82 %).  $R_f$  0.52 (hexán – etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -35.8$  ( $c = 0.77$ ); IR:  $\nu_{\text{max}} 1740 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  4.85 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1 \text{ Hz}$ , H-1), 4.44 (bs, 1H, H-2), 4.26 (bm, 1H, H-5), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.49 és 1.37 (2 s, 3-3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.41 (d, 3H,  $J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$ , H-6);  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ,  $M = 216.23$ ; Anal.: Számított: C, 55.55; H, 7.46; Mért: C, 55.51; H, 7.55.

### Metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-lyxo-hexopirán-4-ulozid (3)

13.2 ml (0.094 mol) diizopropil-amin 180 ml száraz tetrahydro-furános oldatához argon atmoszférában csepegtetünk 43 ml (0.11 mol) butil-lítium-oldatot (2.5 M-os hexános oldat). Az így elkészített reagens oldatot lehűtjük  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ -ra, majd 7.27 g (0.034 mol) **2** tetrahydro-

furános oldatát adjuk hozzá és 1 órán át kevertetjük -78 °C-on argon atmoszférában. Ezután 21.6 ml hexametil-foszforsav-triamidot, 15 ml (0.24 mol) metil-jodidot adunk az elegyhez, majd hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és további 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez 10 %-os ammónium-klorid oldatot csepegtetünk, hígítjuk etil-acetáttal, a szerves fázist mossuk 1 M-os HCl oldattal, majd telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal extraháljuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 9:1). A színtelen szirup tömege 6.43 g (82 %). R<sub>f</sub> 0.58 (hexán – etil-acetát 7 : 3); [α]<sub>D</sub> -65.8 (c = 0.38); IR: ν<sub>max</sub> 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H NMR: δ 4.92 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 1.3 Hz, H-1), 4.34 (bm, 1H, H-5), 4.07 (d, 1H, H-2), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.49 és 1.37 (2 s, 3-3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.41 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.8 Hz, H-6); C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>; M = 230.26; Anal.: Számított: C, 57.38; H, 7.88; Mért: C, 57.45; H, 7.79.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-O-izopropilidén-α-L-talopiranozid (4)**

3 g (0.013 mol) **3** 50 ml metanollal készült oldatát, 0 °C -ra hűtjük és kis részletekben 2.47 g (0.065 mol) NaBH<sub>4</sub>-et adunk hozzá. A kiindulási anyag teljes átalakulása után a reagens felesleget elbontjuk a reakcióelegy 10 perces reflux hőmérsékleten történő forralásával. Az elegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A színtelen szirup **4** tömege 2.71 g (90 %). R<sub>f</sub> 0.28 (hexán - etil-acetát 8:2); [α]<sub>D</sub> -42.1 (c = 1.08); <sup>1</sup>H NMR: δ 4.93 (bs, 1H, J<sub>1,2</sub> < 1 Hz, H-1), 3.88 (bm, 1H, J<sub>4,5</sub> = 1 Hz, H-5), 3.75 (bs, 1H, H-2), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 1 Hz, H-4), 2.48 (bd, 1H, OH), 1.57 és 1.38 (2 s, 3-3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.34 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, H-6); C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, M = 232.27; Anal.: Számított: C, 56.88; H, 8.68; Mért: C, 56.51; H, 8.75.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-O-izopropilidén-4-O-metil-α-L-talopiranozid (5)**

1.87 g (8.05 mmol) **4** 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 0.48 g (12 mmol) 60 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 1.5 ml (24 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük egy napon át, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). A színtelen szirup **5** tömege 1.65 g (83 %); R<sub>f</sub> 0.71 (hexán - etil-acetát 7:3); [α]<sub>D</sub> -37.8 (c = 0.35); <sup>1</sup>H NMR : δ 4.92 (bs, 1H, J<sub>1,2</sub> < 1 Hz, H-1), 3.83 (bm, 1H, H-5), 3.69 (bs, 1H, H-2), 3.52 és 3.37 (2 s, 3-3H, 2 OCH<sub>3</sub>), 2.69 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 1 Hz, H-4), 1.56

és 1.4 (2 s, 3-3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.31 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 109.03 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 98.4 (C-1), 89.2 (C-2), 78.69 (C-3), 78.6 és 64.4 (C-4 és C-5), 62.11 és 55.05 (2 OCH<sub>3</sub>), 26.78 és 25.69 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.84 és 16.75 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; M = 246.296; Anal.: Számított: C, 58.52; H, 9.00; Mért: C, 58.47; H, 9.12.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-4-O-metil-α-L-talopiranozid (6)**

1.37 g (5.56 mmol) **5** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 5 ml 60 %-os ecetsav oldatot és 60 °C-on kevertetjük két órán át. Ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 8:2). A színtelen szirup **6** tömege 0.95 g (83 %). R<sub>f</sub> 0.34 (diklór-metán - etil-acetát 7:3); [α]<sub>D</sub> -103.7 (c = 1.04); <sup>1</sup>H NMR : δ 4.78 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1$  Hz, H-1), 3.94 (bm, 1H, H-5), 3.59 és 3.37 (2 s, 3-3H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.36 (2 bs, 1-1H, 2 OH), 3.28 (bs, 1H, H-2), 2.89 (bs, 1H,  $J_{4,5} < 1$ , H-4), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.3 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 102.49 (C-1), 87.27 (C-2), 73.80 és 65.13 (C-4 és C-5), 69.48 (C-3), 62.84 és 55.27 (2 OCH<sub>3</sub>), 22.42 és 17.00 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; M = 206.24; Anal.: Számított: C, 52.41; H, 8.80; Mért: C, 52.47; H, 8.85.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil-α-L-talopiranozid (7)**

0.48 g (2.34 mmol) **6** 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 0.14 g (3.5 mmol) 60 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 0.68 ml (10.9 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük egy napon át, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). 304 mg (59 %) színtelen szirupos **7**-et nyertünk. R<sub>f</sub> 0.3 (hexán - etil-acetát 7:3); [α]<sub>D</sub> -56.3 (c = 0.7); <sup>1</sup>H NMR: δ 4.78 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1$  Hz, H-1), 3.91 (bm, 1H, H-5), 3.56, 3.47 és 3.37 (3 s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 2.84 és 2.76 (2 bs, 1-1H,  $J_{4,5} < 1$  Hz, H-2 és H-4), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.32 (d, 1H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 98.75 (C-1), 85.9 (C-2), 82.87 és 64.76 (C-4 és C-5), 69.1 (C-3), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 23.86 és 16.77 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; M = 220.27; Anal.: Számított: C, 54.53; H, 9.15; Mért: C, 54.45; H, 9.10.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-α-L-lyxo-hexopirán-4-ulozid (8)**

4.99 g (0.02 mol) **3** 20 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 10 ml 80 %-os ecetsavat, majd 5 ml (0.065 mol) trifluor-ecetsavat. A reakcióelegyet 70 °C-on kevertetjük 5 órán át. Az elegyet bepároljuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón

9:1). A színtelen szirup **8** tömege 2.66 g (70 %).  $R_f$  0.45 (diklór-metán - aceton 9:1);  $[\alpha]_D -101.5$  ( $c = 1.26$ );  $^1H NMR$ :  $\delta$  4.85 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1$  Hz, H-1), 4.52 (bm, 1H, H-5), 4.22 és 3.97 (2 bs, 1-1H, 2 OH), 3.52 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.43 (bs, 1H, H-2), 1.54 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.34 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C NMR$ :  $\delta$  104.04 (C-4), 100.47 (C-1), 86.58 (C-3), 78.23 és 66.78 (C-2 és C-5), 55.98 ( $OCH_3$ ), 23.88 ( $CH_3(3)$ ), 13.81 (C-6);  $C_8H_{14}O_5$ ;  $M = 190.20$ ; *Anal.*: Számított: C, 50.52; H, 7.42; Mért: C, 50.45; H, 7.32.

### Metil-3-C-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (9)

2.56 g (0.013 mol) **8**-as vegyületet oldunk 10 ml jégcetben. 1.52 g (0.04 mmol)  $NaBH_4$ -t adagolunk kis részletekben 60 ml ecetsavhoz 0 °C-on, 10 percig kevertetjük, majd hozzáadjuk a **8** ecetsavas oldatát. A reakcióidő 5 óra. Ioncserélő gyantával (Amberlite IR 120  $H^+$ ) elbontjuk a reagens felesleget. A gyantát kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán -metanol 94:6), nyerve 2.46 g **9**-et (98 %);  $R_f$  0.49 (diklór-metán - metanol 9:1);  $[\alpha]_D -83.3$  ( $c = 0.85$ , metil-alkohol);  $^1H NMR$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  4.58 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1$ , H-1), 3.56 (bm, 1H, H-5), 3.47 (s, 1H, H-2), 3.39 (d, 1H,  $J_{4,5} = 10$  Hz, H-4) 3.34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.26 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6), 1.24 (s, 3H,  $CH_3(3)$ );  $^{13}C NMR$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  103.28 (C-1), 76.39 (C-2), 76.12 és 68.56 (C-4 és C-5), 73.58 (C-3) 55.3 ( $OCH_3$ ), 19.18 és 18.4 ( $CH_3(3)$  és  $CH_3(6)$ );  $C_8H_{16}O_5$ ,  $M = 192.21$ ; *Anal.*: Számított: C, 49.99; H, 8.39; Mért: C, 50.05; H, 8.35.

### Metil-2,3-O-izopropilidén-3-C-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (10)

2.23 g (11.6 mmol) **9** 5 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 10 ml 2,2-dimetoxi-propánt, 10 mg (0.05 mmol) *p*-toulol-szulfonsavat és szobahőmérsékleten kevertetjük három órán át. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, telített  $NaHCO_3$  oldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A színtelen szirup **10** tömege 2.64 g (98 %);  $R_f$  0.46 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -53.7$  ( $c = 1.10$ );  $^1H NMR$ :  $\delta$  4.85 (bs, 1H,  $J_{1,2} < 1$ , H-1), 3.87 (bs, 1H, H-2), 3.61 (bm, 1H, H-5), 3.54 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9$  Hz, H-4), 3.38 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.02 (bs, 1H, OH), 1.53 és 1.38 (2 s, 3-3H,  $C(CH_3)_2$ ), 1.36 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.3 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C NMR$ :  $\delta$  108.76 ( $C(CH_3)_2$ ), 98.04 (C-1), 81.56 és 80.74 (C-2 és C-3), 76.65 és 65.52 (C-4 és C-5), 54.95 ( $OCH_3$ ), 28.2 és 26.4 ( $C(CH_3)_2$ ), 17.51 és 17.45 ( $CH_3(3)$  és C-6);  $C_{11}H_{20}O_5$ ;  $M = 232.27$ ; *Anal.*: Számított: C, 56.88; H, 8.68; Mért: C, 56.75; H, 8.52.

### **Metil-2,3-*O*-izopropilidén-3-*C*-metil-4-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (11)**

2 g (8.6 mmol) **10** 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 0.52 g (13 mmol) 60 % -os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 1.61 ml (25.8 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük egy napon át, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). A színtelen szirup **11** tömege 1.44 g (68 % );  $R_f$  0.46 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -72.7$  ( $c = 1.07$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  4.83 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 3.8 (d, 1H, H-2), 3.56 (bm, 1H, H-5), 3.54 és 3.37 (2 s, 3-3H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3,12 (d, 1H,  $J_{4,5} = 10$  Hz, H-4), 1.55 és 1.37 (2 s, 3-3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.27 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  108.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 98.01 (C-1), 85.74 és 81.90 (C-2 és C-3), 81.06 és 65.2 (C-4 és C-5), 60.49 és 54.99 (2 OCH<sub>3</sub>), 28.28 és 27.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 17.87 és 17.73 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; M = 246.392; *Anal.*: Számított: C, 58.52; H, 9.00; Mért: C, 58.41; H, 9.06.

### **Metil-3-*C*-metil-4-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (12)**

1.38 g (5.6 mmol) **11** 20 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 10 ml 80 %-os ecetsavat, majd 2 ml (25.9 mmol) trifluor-ecetsavat. A reakcióelegyet 70 °C-on kevertetjük egy órán át. Az elegyet bepároljuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **12** tömege 0.93 g (80 %).  $R_f$  0.19 (diklór-metán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -99.4$  ( $c = 0.81$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  4.67 d, 1H,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 3.59 (bm, 1H, H-5), 3.55 (d, 1H, H-2), 3.57 és 3.36 (2 s, 3-3H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.05 (d, 1H,  $J_{4,5} = 10$  Hz, H-4), 2.68 (bs, 2H, 2 OH), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.31 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  100.94 (C-1), 85.39 (C-2), 73.84 (C-3), 75.29 és 66.77 (C-4 és C-5), 61.72 és 55.11 (2 OCH<sub>3</sub>), 19.41 és 18.08 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; M = 206.24; *Anal.*: Számított: C, 52.41; H, 8.80; Mért: C, 52.35; H, 8.62.

### **Metil-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (13)**

258 mg (1.25 mmol) **12** 26 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 7.8 ml 20 %-os NaOH oldatot, 2.6 ml (0.042 mmol) metil-jodidot, 52 mg (0.16 mmol) tetrabutyl-ammónium-bromidot. Az reakcióelegyet három napig 0 °C-on intenzíven kevertetjük. Hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk vákuumban, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 95:5). A színtelen szirup **13** tömege 180 mg (65 %);  $R_f$  0.44 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D -57.7$  ( $c = 0.75$ );  $^1H$  NMR:

$\delta$  4.71 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 3.53 (bm, 1H, H-5), 3.58, 3.49 és 3.36 (3 s, 9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 3.07 (d, 1H, H-2), 3.01 (s, 1H, OH), 2.9 (d, 1H,  $J_{4,5} = 10$  Hz, H-4), 1.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.28 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  97.78 (C-1), 86.2 (C-2), 85.08 és 66.69 (C-4 és C-5), 73.25 (C-3), 61.6, 59.07 és 54.94 (3 OCH<sub>3</sub>), 18.54 és 18.01 (CH<sub>3</sub>(3) és C-6); C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; M = 220.27; Anal.: Számított: C, 54.53; H, 9.15; Mért: C, 54.45; H, 9.22.

### 1,2,6-Tri-O-acetil-3,4-di-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranoz (15)

3.94 g (18.94 mmol) 3,4-di-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranozt (**14**)<sup>145</sup> oldunk 50 ml piridinben, majd 20 ml ecetsav-anhidridet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten kevertetjük két órán át, ezután a reakcióelegyet bepároljuk. Diklór-metánnal hígítjuk, 1 M-os sósavval extraháljuk, telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal semlegesítjük a szerves fázist, szárítjuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 7:3) és így 5.48 g (86 %)  $\alpha,\beta$ -**15** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az  $\alpha$  termék található meg túlsúlyban.. R<sub>f</sub> 0.37 (hexán – etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D +55.0$  (c = 1.06); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  6.21 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, H-1), 4.9 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.5$  Hz, H-2), 4.31 (dd, 1H,  $J_{6,6'} = 11.5$  Hz, H-6'), 4.24 (dd, 1H, H-6), 3.48 (ddd, 1H,  $J_{5,6'} = 2.5$  Hz,  $J_{5,6} = 4$  Hz, H-5), 3.56 és 3.59 (2 s, 3-3H, OCH<sub>3</sub>), 3.5 (s, 1H, OH), 3.25 és 3.61 (2 dd, 1-1H,  $J_{3,4} = 8.5$  Hz,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-3 és H-4), 2.07, 2.1 és 2.15 (3 s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  168.91, 169.85 és 170.63 (3 COCH<sub>3</sub>) 89.53 (C-1), 81.14 (C-2), 71.23, 71.47 és 78.99 (C-3, C-4, C-5), 62.51 (C-6), 60.79 és 60.80 (2 OCH<sub>3</sub>), 20.68 és 20.84 (3 COCH<sub>3</sub>); C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>; M = 334.32; Anal.: Számított: C, 50.30; H, 6.63; Mért: C, 50.42; H, 6.49.

### 2,6-Di-O-acetil-3,4-di-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranoz (16)

A **7**-ből 600 mg-t (1.79 mmol) oldunk 20 ml száraz *N,N*-dimetil-formamidban, majd 300 mg hidrazin-acetátot (3.24 mmol) adunk hozzá. Négy órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. Diklór-metánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 6:4) és így 480 mg (92 %)  $\alpha,\beta$ -**16** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az  $\alpha$  termék található meg túlsúlyban.. R<sub>f</sub> 0.23 (hexán – etil-acetát 1:1); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  5.35 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, H-1), 4.73 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10$  Hz, H-2), 4.21 (dd, 1H,  $J_{6,6'} = 12$  Hz, H-6'), 4.36 (dd, 1H, H-6), 4.00 (ddd, 1H,  $J_{5,6'} = 2$  Hz,  $J_{5,6} = 4.5$  Hz, H-5), 3.59 és 3.53 (2 s, 3-3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 9$  Hz, H-3), 3.61 (dd, 1H,  $J_{4,5} = 10$  Hz, H-4), 2.15 és 2.11 (2 s, 3-3H, 2 COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.94 és 170.40 (2 COCH<sub>3</sub>) 90.34 (C-1), 79.65 (C-2), 79.47, 73.32 és 68.80 (C-3, C-4, C-5), 62.99

(C-6), 60.86 és 60.68 (2 OCH<sub>3</sub>), 21.01 és 20.86 (2 COCH<sub>3</sub>); C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>; M = 292.29; *Anal.*: Számított: C, 49.31; H, 6.90; Mért: C, 49.45; H, 6.82.

### **2,6-Di-O-acetil-3,4-di-O-metil-β-D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (17)**

A **16**-as vegyület 50 mg-ját (0.17 mmol) odjuk 5 ml száraz diklór-metánban, hozzáadunk 0.5 ml triklór-acetonitrilt (5 mmol) és 400 mg izzított kálium-karbonátot. Szobahőmérsékleten intenzíven kevertetjük. A reakcióidő két óra. Szűrjük az elegyet és vákuumban bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 9:1, 1 % trietil-amin). A szirupos **17** tömege 45 mg (61 %). R<sub>f</sub> 0.33 (hexán – etil-acetát 8:2, 1 % trietil-amin); <sup>1</sup>H NMR: δ 8.64 (s, 1H, NH), 5.74 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz, H-1), 5.17 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub> = 8 Hz, H-2), 4.31 (dd, 1H, J<sub>6,6'</sub> = 11.5 Hz, H-6'), 4.37 (dd, 1H, H-6), 3.64 (ddd, 1H, J<sub>5,6'</sub> = 2 Hz, J<sub>5,6</sub> = 4.5 Hz, H-5), 3.56 és 3.54 (2 s, 3-3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 és 3.42 (2 dd, 1-1H, J<sub>3,4</sub> = 8 Hz, J<sub>4,5</sub> = 8 Hz, H-3 és H-4), 2.08 és 2.1 (2 s, 3-3H, 2 COCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: δ 95.80 (C-1), 84.32 (C-2), 78.75, 73.61 és 71.53 (C-3, C-4, C-5), 62.62 (C-6), 60.60 és 60.35 (2 OCH<sub>3</sub>), 20.84 (2 COCH<sub>3</sub>); C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>; M = 436.67.

### **Metil-(2,6-di-O-acetil-3,4-di-O-metil-α,β-D-glükopiranozil)-(1→3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil α-L-talopiranozid (18,19)**

1035 mg (2.37 mmol) donor **17** és 347 mg (1.58 mmol) akceptor **7** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk kb. 20 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd argon atmoszférában -50 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük. Majd az elegyhez csepegtetjük a 129 μl (0.67 mmol) TMSOTf 0.5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát. 20 perc múlva 100 μl (0.72 mmol) trietil-amint adunk az elegyhez. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyerste mékeket oszlopkromatográfiával szétválasztjuk (hexán - etil-acetát 7 : 3 → 1 : 1) az egyik szintelen szirup **18** tömege 265 mg (34 %) és a másik **19** 195 mg (25 %). **18** (β): R<sub>f</sub> 0.23 (hexán – etil-acetát 1:1); [α]<sub>D</sub> -24.2 (c = 1.13); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): δ 4.91 (dd, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 9.2 Hz, H-2'), 4.75 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 7.8 Hz, H-1'), 4.69 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 4.1 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, J<sub>6'a,6'b</sub> = 11.7 Hz, H-6'a), 4.18 (dd, 1H, H-6'b), 4.04 (bm, 1H, H-5), 3.40 (ddd, 1H, J<sub>5',6'a</sub> = 2.3 Hz, J<sub>5',6'b</sub> = 6.5 Hz, H-5'), 3.29 (t, 1H, J<sub>3',4'</sub> = 8.8 Hz, H-3'), 3.19 (dd, 1H, J<sub>4',5'</sub> = 9.8 Hz, H-4'), 2.90 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 3.5 Hz, H-4), 2.83 (d, 1H, H-2), 3.49, 3.41, 3.40, 3.35 (4 s, 15H, OCH<sub>3</sub>), 2.06, 2.04 (2 s, 3-3H, COCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.26 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.8 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz) δ 170.6, 169.4 (COCH<sub>3</sub>), 99.3 (C-1), 95.8 (C-1'), 85.4

(C-3'), 83.9 (C-4), 83.5 (C-2), 80.1 (C-4'), 79.2 (C-3), 73.3 (C-2'), 73.1 (C-5'), 67.6 (C-5), 63.7 (C-6'), 60.4, 61.0, 59.9, 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 21.2, 20.8, (COCH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>(3)), 16.0 (C-6); C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>; M = 494.54; *Anal.*: Számított: C, 53.43; H, 7.74; Mért: C, 53.40; H, 7.83.

**19** ( $\alpha$ ): R<sub>f</sub> 0.37 (hexán – etil-acetát 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 53.9 (c = 0.82); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz):  $\delta$  5.48 (d, 1H, J<sub>1,2'</sub> = 3.8 Hz, H-1'), 4.77 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 7.1 Hz, H-1), 4.63 (dd, 1H, J<sub>2',3'</sub> = 10 Hz, H-2'), 4.28 (m, 1-1H, H-5 és H-6'a), 4.19 (m, 1-1H, H-5' és H-6'b), 3.57 (t, 1H, J<sub>3',4'</sub> = 8.9 Hz, H-3'), 3.57, 3.53, 3.50, 3.47 és 3.39 (5s, 15H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (t, 1H, J<sub>4',5'</sub> = 8.9 Hz, H-4'), 3.02 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 6 Hz, H-4), 2.69 (d, 1H, H-2), 2.1 és 2.09 (2s, 3-3H, COCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.44 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 7 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz)  $\delta$  170.7 és 170.0 (COCH<sub>3</sub>), 97.7 (C-1), 91.6 (C-1'), 84.3 (C-2), 83.0 (C-4), 82.0 (C-3'), 80.2 (C-3), 80.0 (C-4'), 73.5 (C-2'), 69.2 (C-5), 68.2 (C-5'), 63.7 (C-6'), 61.1, 60.8, 60.6, 59.5 és 56.3 (5 OCH<sub>3</sub>), 21.2 (COCH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>(3)), 14.2 (C-6).

#### **Metil-(3,4-di-O-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (20)**

48 mg (0.1 mmol) **18** 3 ml metanolban készült oldatához adunk 10  $\mu$ l (0.002 mmol) NaOMe metanolos-oldatát (2 M-os), a reakcióelegyet 3 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd semlegesítjük ioncserélő gyantával (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>), a gyantát kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 6 : 4) a szintelen szirup **20** tömege 39 mg (95 %). R<sub>f</sub> 0.2 (diklór-metán – acetón 7:3); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –43 (c = 0.13); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  4.84 (bs, 1H, OH-2'), 4.78 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 6 Hz, H-1), 4.54 (d, 1H, J<sub>1,2'</sub> = 7,5 Hz, H-1'), 4.25 (bm, 1H, J<sub>4,5</sub> = 4.5 Hz, H-5), 3.67, 3.54, 3.52, 3.49, 3.45 (5s, 15H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (bs, 1H, OH-6'), 2.81 (d, 1H, H-2), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.40 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 7 Hz, H-6); C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub>; M = 410.46; *Anal.*: Számított: C, 52.67; H, 8.35; Mért: C, 52.49; H, 8.52.

#### **Metil-[metil-(3,4-di-O-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (22)**

48 mg **20**-as vegyületet (0.11 mmol) 2 ml telített NaHCO<sub>3</sub> oldatban szuszpendáltatjuk, 1 mg (0.008 mmol) KBr-ot és 2 mg (0.013 mmol) 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxil adunk a szuszpenzióhoz, majd 0 °C-ra hűtjük és 1 ml (5.25 %-os) nátrium-hipoklorit oldatot csepegtetünk hozzá. Az így kapott szuszpenziót egy napon át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot (**21**) oldjuk 4 ml *N,N*-dimetil-formamidban és 0 °C-ra hűtjük, majd 10  $\mu$ l (0.16 mmol) metil-

jodidot adunk hozzá. Egy napos szobahőmérsékleten történő kevertetés után a reakcióelegyet bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, mossuk vízzel, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór - metán – acetón 9 : 1), a színtelen szirup **22** tömege 30 mg (62 %).  $R_f$  0.46 (diklór-metán – acetón 8:2)  $[\alpha]_D$  -64.5 ( $c = 0.32$ )  $^1H$  NMR:  $\delta$  4.74 (bs, 1H, OH-2'), 4.48 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 8$  Hz, H-1'), 4.69 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.5$  Hz, H-1), 4.06 (bm, 1H, H-5), 3.73, 3.59, 3.44, 3.44, 3.43 és 3.33 (6s, 18H, OCH<sub>3</sub>), 3.07 (d, 1H,  $J_{4,5} = 4$  Hz, H-4), 2.80 (d, 1H, H-2), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.32 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  168.8 (COOCH<sub>3</sub>), 99.2 (C-1), 97.8 (C-1'), 79.89, (C-3), 86.05, 82.98, 80.4, 74.43, 74.36 és 67.22 (C-3', C-4, C-2, C-4', C-2', C-5' és C-5), 61.01, 60.5, 60.4 és 55.64 (5 OCH<sub>3</sub>), 52.37 (COOCH<sub>3</sub>), 21.02 (CH<sub>3</sub>(3)), 15.91 (C-6); C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>11</sub>; M = 438.47; *Anal.*: Számított: C, 52.05; H, 7.82; Mért: C, 52.17; H, 7.52.

**[Metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-1-O-acetil-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha,\beta$ -L-talopiranóz (23)**

50 mg (0.11 mmol) **22** 1 ml ecetsav-anhidridben és 1 ml 96 %-os ecetsavban készült oldatához adunk 85  $\mu$ l (1.1 mmol) trifluor-ecetsavat. A reakcióelegyet egy napon át kevertetjük 60 °C-on, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 9 : 1) és így 36 mg (64 %)  $\alpha,\beta$ -**23** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az  $\alpha$  termék található meg túlsúlyban.  $R_f$  0.49 (diklór-metán – acetón 8:2);  $[\alpha]_D$  +40.00 ( $c=0.13$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  4.97 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 9$  Hz, H-2'), 4.89 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 7.5$  Hz, H-1'), 6.14 (d, 1H,  $J_{1,2} = 2$  Hz, H-1), 4.18 (bm, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.52, 3.51, 3.45 és 3.44 (4 s, 12H, 3 OCH<sub>3</sub>), 2.99 (d, 1H,  $J_{4,5} = 3.5$  Hz, H-4), 2.96 (d, 1H, H-2), 2.1 és 2.08 (2 s, 3-3H, 2 COCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.34 (d, 1H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  169.2 és 168.8 (2 COCH<sub>3</sub>), 168.6 (COOCH<sub>3</sub>), 96.0 (C-1), 91.2 (C-1'), 78.9 (C-3), 84.4, 83.2, 82.3, 80.3, 74.1, 72.6 és 69.7 (C-3', C-4, C-2, C-4', C-2', C-5' és C-5), 61.0, 60.5, 60.3 és 59.8, (4 OCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 21.2 és 20.96 (2 COCH<sub>3</sub>), 20.6 (C-6), 15.5 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>13</sub>; M = 508.52; *Anal.*: Számított: C, 51.96; H, 7.14; Mért: C, 51.78; H, 7.23.

**[Metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranóz (24)**

22 mg **23** (0.043 mmol) 2 ml metanolban készült oldatához adunk 5.4 mg dibutil-ónoxidot (0.022 mmol). A reakcióelegyet négy napon át kevertetjük 50 °C-on, majd vákuumban

bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – acetón 8 : 2, 1% Et<sub>3</sub>N) és így 12 mg (60 %) **α,β-24** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az α termék található meg túlsúlyban. R<sub>f</sub> 0.16 (diklór-metán – acetón 8:2); **α-24**: <sup>1</sup>H NMR: δ 5.02 (dd, 1H, J<sub>2',3'</sub> = 9 Hz, H-2'), 4.90 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 8 Hz, H-1'), 5.15 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3 Hz, H-1), 3.80 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.58, 3.55, 3.47 és 3.41 (4 s, 12H, 4 OCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.40 (d, 1H, J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-6); C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>12</sub>; M = 466.48

**[Metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-O-metil-α-L-talopiranozil-triklóracetimidát (25)**

30 mg (0.06 mmol) **24** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk 1 ml (10 mmol) triklór-acetonitrilt és 500 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot. A reakcióelegyet egy napon át kevertetjük szobahőmérsékleten. Majd hígítjuk diklór-metánnal, szűrjük és bepároljuk. A színtelen szirup **25** tömege 28 mg. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban. R<sub>f</sub> 0.7 (diklór-metán – acetón 8:2, 1 % trietil-amin); C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>; M = 610.87.

**Metil-(2,6-di-O-acetil-3,4-di-O-metil-β-D-glükopiranozil)-(1→3)-3-C-metil-2,4-di-O-metil-α-L-ramnopiranozid (26)**

560 mg (1.28 mmol) donor (**17**) és 180 mg (0.82 mmol) akceptor (**13**) 4 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk kb. 20 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -50 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 78 µl (0.41 mmol) TMSOTf 0.5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát. 20 perc múlva 100 µl (0.72 mmol) trietil-amint adunk az elegyhez. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95 : 5), a színtelen szirup tömege **26** (165 mg, 42 %). R<sub>f</sub> 0.36 (hexán – etil-acetát 1:1); [α]<sub>D</sub> -25.5 (c = 0.3). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz): δ 4.98 (dd, 1H, J<sub>2',3'</sub> = 9.6 Hz, H-2'), 4.75 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 8 Hz, H-1'), 4.6 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 1.8 Hz, H-1), 4.37 (dd, 1H, J<sub>6'a,6'b</sub> = 11.8 Hz, H-6'a), 4.22 (dd, 1H, H-6'b), 3.54 (bm, 1H, H-5), 3.42 (ddd, 1H, J<sub>5',6'a</sub> = 2.1 Hz, J<sub>5',6'b</sub> = 6.1 Hz, H-5'), 3.31 (dd, 1H, J<sub>3',4'</sub> = 8.9 Hz, H-3'), 3.21 (d, 1H, H-2), 3.20 (dd, 1H, J<sub>4',5'</sub> = 9.8 Hz, H-4'), 3.17 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 9.6 Hz, H-4), 3.32, 3.4, 3.41, 3.5 (4 s, 12H, 4 OCH<sub>3</sub>), 2.8, 2.6 (2 s, 3-3H, 2 COCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.28 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.2 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz): δ 170.6, 169.2 (2 COCH<sub>3</sub>), 99.0 (C-1), 95.5 (C-1'), 85.4 (C-3'), 84.2 (C-4), 83.7 (C-2), 80.6 (C-3), 79.8 (C-4'), 73.3 (C-5'), 73.1 (C-2'), 67.2 (C-5),

63.4 (C-6'), 61.4, 60.7, 59.3, 55.2, (4 OCH<sub>3</sub>), 21.2, 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 18.5 (C-6), 15.8 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>, M=494.54; *Anal.*: Számított: C, 53.43; H, 7.74; Mért: C, 53.58; H, 7.53.

**Metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-α-L-ramnopiranozid (27)**

160 mg (0.32 mmol) **26** 10 ml metanolban készült oldatához adunk 60 μl (0.06 mmol) NaOMe metanolos oldatát (1M). A reakcióelegyet 8 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd semlegesítjük ioncserélő gyantával (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>), a gyantát kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - aceton 9 : 1) a szintelen szirup **27** tömege 125 mg (86 %). R<sub>f</sub> 0.26 (diklór-metán – aceton 8:2); [α]<sub>D</sub> -32.4 (c = 0.95); <sup>1</sup>H NMR: δ 4.96 (t, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 8 Hz, H-2'), 4.82 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 8 Hz, H-1'), 4.67 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz, H-1), 3.87 (dd, 1H, J<sub>5',6'a</sub> = 2 Hz, J<sub>6'a,6'b</sub> = 12 Hz, H-6'a), 3.76 (dd, 1H, J<sub>5',6'b</sub> = 3 Hz, H-6'b), 3.57, 3.53, 3.44 és 3.35 (4 s, 15H, 5 OCH<sub>3</sub>), 3.19 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz, H-2), 3.16 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 9.5 Hz, H-4), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.29 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 169.3 (COCH<sub>3</sub>), 98.3 (C-1), 95.0 (C-1'), 80.9 (C-3), 61.9 (C-6'), 87.8, 84.2, 83.0, 78.8, 75.6, 72.9 és 67.1 (C-3', C-4, C-2, C-4, C-5', C-2' és C-5), 61.2, 60.4, 60.0, 58.8 és 55.03 (5 OCH<sub>3</sub>), 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 18.2 (C-6), 16.4 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>11</sub>; M = 452.50; *Anal.*: Számított: C, 53.09; H, 8.02; Mért: C, 53.17; H, 8.13.

**Metil-[metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-α-L-ramnopiranozid (29)**

70 mg (0.15 mmol) **27** 3 ml acetonnal készült oldatához adunk 170 mg (1.7 mmol) CrO<sub>3</sub>, amelyet 500 μl 3.5 M-os H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-as oldatát, a reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd jégre öntjük, diklór-metánnal hígítjuk, a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket (**28**) oldjuk 5 ml száraz diklór-metánban és CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> éteres oldatát csepegtetjük hozzá a kiindulási anyag teljes átalakulásáig, majd vákuumban bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7 : 3). Az így kapott szintelen szirup **29** tömege 46 mg (64 %). R<sub>f</sub> 0.2 (hexán – etil-acetát 6:4) [α]<sub>D</sub> -50.7 (c = 0.98); <sup>1</sup>H NMR: δ 5.03 (dd, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 9.5 Hz, H-2'), 4.8 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 8 Hz, H-1'), 4.62 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz, H-1), 3.78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.54, 3.51, 3.42, 3.36, 3.34 (5 s, 15H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 9.5 Hz, H-4), 3.18 (d, 1H, H-2), 2.1 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.28 (d, 1H, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 169.1 (COCH<sub>3</sub>), 168.4 (COOCH<sub>3</sub>), 98.4 (C-1), 95.6 (C-1'), 81.0 (C-3), 84.3, 83.8, 83.1, 80.3, 74.3, 72.4 és 67.0

(C-3', C-4, C-2, C-4, C-5', C-2' és C-5), 61.2, 60.41, 60.2, 58.6, 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 18.1 (C-6), 15.9 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>, M = 482.53; *Anal.*: Számított: C, 52.27; H, 7.94; Mért: C, 52.34; H, 7.85.

**[Metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-1-O-acetil-3-C-metil-2,4-di-O-metil-α,β-L-ramnopiranoz (30)**

70 mg (0.14 mmol) **29** 1 ml ecetsav-anhidridben és 1 ml 96 %-os ecetsavban készült oldatához adunk 50 µl (0.65 mmol) trifluor-ecetsavat, a reakcióelegyet egy napon át kevertetjük 60 °C-on. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 85 : 15) és így 48 mg (67 %) **α,β-30** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint α termék található meg túlsúlyban. R<sub>f</sub> 0.25 (diklór-metán – etil-acetát 8:2); [α]<sub>D</sub> -53.8 (c=0.97); **α-30**: <sup>1</sup>H NMR: δ 5.04 (dd, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 9.5 Hz, H-2'), 4.8 (d, 1H, J<sub>1,2'</sub> = 7.5 Hz, H-1'), 6.05 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz, H-1), 3.78 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.54, 3.53, 3.4, 3.36 (4-s, 12H, 4 OCH<sub>3</sub>), 3.33 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 9.5 Hz, H-4), 3.22 (d, 1H, H-2), 2.1 és 2.09 (2 s, 3-3H, 2 COCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.29 (d, 1H, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 169.1 és 169.1 (2 COCH<sub>3</sub>), 168.3 (COOCH<sub>3</sub>), 90.9 (C-1), 95.6 (C-1'), 80.2 (C-3), 84.3, 83.2, 82.1, 80.3, 74.4, 72.4 és 69.5 (C-3', C-4, C-2, C-4, C-5', C-2' és C-5), 61.3, 60.5, 60.3 és 58.7, (4 OCH<sub>3</sub>), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 21.3 (2 COCH<sub>3</sub>), 18.2 (C-6), 15.9 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>13</sub>; M = 508.52; *Anal.*: Számított: C, 51.96; H, 7.14; Mért: C, 51.86; H, 7.19.

**[Metil-(2-O-acetil-3,4-di-O-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-C-metil-2,4-di-O-metil-α,β-L-ramnopiranoz (31)**

60 mg (0.12 mmol) **30** 2 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 32 mg (0.35 mmol) hidrazin-acetátot és a reakcióelegyet egy napon át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 1 : 1) és így 46 mg (82 %) **α,β-31** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az α termék található meg túlsúlyban. R<sub>f</sub> 0.15 (hexán – etil-acetát 1:1); [α]<sub>D</sub> -19.9 (c=0.73); **α-31**: <sup>1</sup>H: δ 4.99 (dd, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 9 Hz, H-2'), 4.82 (d, 1H, J<sub>1,2'</sub> = 8 Hz, H-1'), 5.18 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 2 Hz, H-1), 4.75 (s, 1H, OH) 3.81 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.65, 3.54, 3.5, 3.45 (4 s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.3 (d, 1H, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 169.0 (COCH<sub>3</sub>), 168.5 (COOCH<sub>3</sub>), 92.2 (C-1), 96.2 (C-1'), 81.9 (C3), 85.7,

84.5, 84.3, 80.7, 73.9, 72.5 és 70.4 (C-3', C-4, C-2, C-4, C-5', C-2' és C-5), 62.7, 60.8, 60.4 és 58.8, (4 OCH<sub>3</sub>), 52.6 (COOCH<sub>3</sub>), 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 18.5 (C-6), 14.1 (CH<sub>3</sub>(3)); C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>12</sub>; M = 466.48; *Anal.*: Számított: C, 51.50; H, 7.35; Mért: C, 51.56; H, 7.29.

**[Metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-β-L-ramnopiranozil-triklóracetimidát (32)**

50 mg (0.11 mmol) **31** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk 314 μl (1.5 mmol) triklór-acetonitrilt és 500 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot. Reakcióidő egy nap szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, szűrjük és bepároljuk. A szintelen szirup **31** tömege 42 mg. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban. R<sub>f</sub> 0.33 (hexán – etil-acetát 1:1, 1 % trietil-amin); C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>; M = 610.87.

**Etil-[metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-α-L-talopiranozil-(1→3)-2,4-di-*O*-benzil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (34)**

40 mg (0.065 mmol) donor (**32**) és 60 mg (0.17 mmol) etil-2,4-di-*O*-benzil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (**33**)<sup>7</sup> 200 μl száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk kb. 10 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -50 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 3.5 μl (0.019 mmol) TMSOTf 50 μl száraz diklór-metánnal készült oldatát. 20 perc múlva 10 μl (0.072 mmol) trietil-amint adunk az elegyhez. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 6 : 4) a szintelen szirup **34** tömege 14 mg (26 %). [α]<sub>D</sub> -47.3 (c=0.29). <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR adatokat a **2. táblázat** tartalmazza. R<sub>f</sub> 0.12 (hexán – etil-acetát 6:4); C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>15</sub>S; M = 836.99.

**Etil-[metil-(2-*O*-acetyl-3,4-di-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil-α-L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-*O*-benzil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (35)**

42 mg (0.069 mmol) donor (**32**) és 46.5 mg (0.13 mmol) etil-2,4-di-*O*-benzil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (**33**)<sup>7</sup> 500 μl száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk kb. 10 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -50 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 3.5 μl (0.019 mmol) TMSOTf 50 μl száraz diklór-metánnal készült oldatát. 20 perc múlva 10 μl (0.072 mmol) trietil-amint adunk az elegyhez. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, majd

vákuumban bepároljuk. A nyerste­méket osz­lopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7 : 3) a színtelen szirup **35** tömege 20 mg (35 %).  $R_f$  0.24 (hexán – etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -67.4 (c=1.11).  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **3. táblázat** tartalmazza.  $C_{42}H_{60}O_{15}S$ ;  $M = 836.99$ .

***p*-Nitro-fenil-[metil-(2-*O*-acetil-3,4-di-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-*O*-benzil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-*O*-benzil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→2)-endo-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid (**37**)**

25 mg (0.03 mmol) donor (**35**) és 42 mg (0.06 mmol) *p*-nitro-fenil-(2,4-di-*O*-benzil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil)-(1→2)-endo-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid (**36**)<sup>7</sup> 400  $\mu$ l száraz diklór-metánnal készült oldatához adunk kb. 10 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -30 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 8.2 mg (0.036 mmol) NIS 50  $\mu$ l száraz tetrahydro-furánnal és az 1  $\mu$ l (0.011 mmol) TfOH 50  $\mu$ l száraz diklór-metánnal készült oldatát. 30 perc múlva 10  $\mu$ l (0.072 mmol) trietil-amint adunk az reakcióelegyhez. Ezután hígítjuk diklór-metánnal, extraháljuk 10 %-os  $Na_2S_2O_3$  oldattal majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyerste­méket osz­lopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 6:4), a színtelen szirup **37** tömege 13.5 mg (30 %).  $R_f$  0.43 (hexán – etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D$  -70.7 (c=0.13).  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **4. táblázat** tartalmazza.  $C_{79}H_{95}O_{26}N$ ;  $M = 1474.61$ .

***p*-Trifluor-acetamido-fenil-[metil-(3,4-di-*O*-metil- $\beta$ -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→3)-3-*C*-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→3)- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→3)- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→2)-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid (**40**)**

13 mg (0.009 mmol) **37** 2 ml etil-acetáttal készül oldatához adunk 10 mg  $PtO_2$ -ot és a reakcióelegyet intenzíven kevertetjük  $H_2$  atmoszférában szobahőmérsékleten. Két óra elteltével a kevertetést argon atmoszférában folytatjuk és az elegyet 0°C-ra hűtjük. Ezután 100  $\mu$ l (1.24 mmol) piridint és 50  $\mu$ l (0.36 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet adunk a reakcióelegyhez és egy órán át kevertetjük. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyerste­méket osz­lopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán : etil-acetát 8:2) az így nyert trifluor-acetamido-fenil származék (**38**) tömege 7 mg, amelynek 2 ml metanollal készült oldatához adunk 10  $\mu$ l (0.001 mmol) NaOMe metanolos oldatát (0.1 M-os) és a reakcióelegyet egy napon át kevertetjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet

semlegesítjük ioncserélő gyantával (Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>), szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 6:4) a dezacetilezett termék (**39**) tömege 5 mg. A szirup (**39**) metanollal készült oldatához adunk 10 mg Pd(OH)<sub>2</sub>/C-t és a reakcióelegyet intenzíven kevertetjük H<sub>2</sub> atmoszférában egy napon át szobahőmérsékleten. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyerterméket HPLC-vel (SUPELCOSIL SPLC-Si, etil-acetát: hexán 85 : 15, 254 nm) tisztítjuk, a szintelen szirup **40** tömege 1.2 mg (13 %). R<sub>f</sub> 0.21 (diklór-metán– metanol 9:1); [α]<sub>D</sub> -50.16 (c=0.06, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR adatokat az **5. táblázat** tartalmazza. C<sub>44</sub>H<sub>66</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>24</sub>; M = 1050.00.

#### **Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-O-izopropilidén-α-L-talopiranozid (41).**

4.25 g (0.018 mol) **4** 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 1.09 g (0.036 mol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 6.5 ml (0,104) benzil-bromidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük egy napon át, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). A szintelen szirup **41** tömege 4.83 g. A nyerterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban. R<sub>f</sub> 0.7 (hexán - etil-acetát 7:3); C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>, M = 310.39.

#### **Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-α-L-talopiranozid (42).**

4.83 g (15.56 mmol) **41** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 10 ml 60 %-os ecetsav oldatot és 2 ml trifluor-ecetsavat, majd szobahőmérsékleten kevertetjük egy órán át. Ezután a reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7:3). A szintelen szirup **42** tömege 4.3 g (99 %). R<sub>f</sub> 0.3 (hexán - etil-acetát 7:3); [α]<sub>D</sub> -89.2 (c = 0.49); <sup>1</sup>H NMR : δ 7.33 (m, 5H, Ph), 4.8 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 1 Hz, H-1), 4.75 (m, CH<sub>2</sub>Ph), 3.97 (bm, 1H, H-5), 3.3 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 1 Hz, H-4), 3.2 (d, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(3)), 1.27 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 103.3 (C-1), 84.9 (C-4), 76.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (C-2), 69.58 (C-3), 65.1 (C-5), 55.2(OCH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>(3)), 17.1 (C-6); C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; M = 278.3; *Anal.*: Számított:C, 64.74; H, 6.52; Mért: C, 64.70; H, 6.49.

**Metil-4-*O*-benzil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,3-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (43).**

266 mg (0.96 mmol) **42** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 113 mg (3.77 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 351  $\mu$ l (5.64 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). A színtelen szirup **43** tömege 209 mg (71 % );  $R_f$  0.4 (diklór-metán - acetón 95:5);  $[\alpha]_D$  -54.9 ( $c = 0.56$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.32 (m, 5H,Ph), 4.80 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6$  Hz, H-1), 4.75 (m,  $CH_2Ph$ ), 4.15 (bm, 1H, H-5), 3.28 (d, 1H,  $J_{4,5} = 5$  Hz, H-4), 2.79 (d, 1H, H-2), 3.53, 3.46 és 3.41 (3 s, 9H,  $OCH_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.38 (d, 3H,  $J_{5,6} = 7$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  98.0 (C-1), 84.0 (C-2), 80.9 (C-4), 77.94 (C-3), 73.5 ( $CH_2Ph$ ), 68.5 (C-5), 60.8, 56.1 és 51.7 (3  $OCH_3$ ), 17.7 ( $CH_3(3)$ ), 14.3 (C-6);  $C_{17}H_{23}O_5$ ;  $M = 307.37$ ; *Anal.*: Számított: C, 66.43; H, 7.54; Mért: C, 66.38; H, 7.55.

**Metil-6-dezoxi-3-*C*-metil-2,3-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (44).**

130 mg (0.42 mmol) **43** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **44** tömege 90 mg (97 % );  $R_f$  0.13 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D$  -80.1 ( $c = 0.26$  );  $C_{10}H_{20}O_5$ ;  $M = 220.27$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.*: Számított: C, 66.43; H, 7.54; Mért: C, 66.38; H, 7.45.

**Metil-2,4-di-*O*-benzil-6-dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (45).**

1.1 g (3.95 mmol) **42** 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 175 mg (5.83 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 1.39 ml (11.7 mmol) benzil-bromidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 8:2). A színtelen szirup **45** tömege 1.06 g (72 % );  $R_f$  0.48 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -30.6 ( $c = 0.21$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.35 (m, 10H, Ph), 4.87 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 4.74 és 4.70 (m, 2-2H,  $CH_2Ph$ ), 3.99 (bm, 1H, H-5), 3.19 (d, 1H,  $J_{4,5} = 2$  Hz, H-4), 3.12 (d, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.33 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);

$^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  99.3 (C-1), 83.2 (C-4), 80.3 (C-2), 69.7 (C-3), 75.9 és 73.8 (2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.1 (C-5), 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3(3)$ ), 16.7 (C-6);  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$ ;  $M = 372.46$ ; *Anal.* : Számított: C, 70.94; H, 7.58; Mért: C, 70.96; H, 7.52.

**Metil-2,4-di-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (46).**

359 mg (0.96 mmol) **45** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 43 mg (1.43 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 180  $\mu\text{l}$  (2.89 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklórmetánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 9:1). A színtelen szirup **46** tömege 306 mg (82 % );  $R_f$  0.62 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -37.5$  ( $c = 0.89$ );  $^1\text{H}$  NMR :  $\delta$  7.36 (m, 10H, Ph), 4.67 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6$  Hz, H-1), 4.77 (m,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.22 (bm, 1H, H-5), 3.32 (d, 1H,  $J_{4,5} = 5.5$  Hz, H-4), 3.05 (d, 1H, H-2), 3.54 és 3.47 (2s, 3-3H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 1.3 (s, 3H,  $\text{CH}_3(3)$ ), 1.49 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR :  $\delta$  98.2 (C-1), 82.0 (C-2), 81.0 (C-4), 78.2 (C-3), 74.4 és 73.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.1 (C-5), 56.3 és 52.2 (2  $\text{OCH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3(3)$ ), 13.9 (C-6);  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$ ;  $M = 389.49$ ; *Anal.* : Számított: C, 71.48; H, 7.82; Mért: C, 71.43; H, 7.85.

**Metil-6-dezoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (47).**

150 mg (0.39 mmol) **46** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $\text{H}_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **47** tömege 73 mg (92 % );  $R_f$  0.47 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D -93.4$  ( $c = 0.37$ );  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5$ ;  $M = 203.22$ ;  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 53.19; H, 7.44; Mért: C, 53.12; H, 7.39.

**Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-2-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (48).**

500 mg (1.8 mmol) **42** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 79 mg (2.63 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 327  $\mu\text{l}$  (5.27 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklórmetánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **48** tömege 320 mg (60 % );  $R_f$  0.26 (hexán - etil-

acetát 7:3);  $[\alpha]_D -47.2$  ( $c = 0.37$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.33 (m, 5H, Ph), 4.81 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.72 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.89 (bm, 1H, H-5), 3.06 (d, 1H,  $J_{4,5} = 1$  Hz, H-4), 2.85 (d, 1H, H-2), 3.47 és 3.36 (2s, 3-3H, 2  $OCH_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.18 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $C_{16}H_{24}O_5$ ;  $M = 296.36$ ; *Anal.* : Számított: C, 64.84; H, 8.16; Mért: C, 64.75; H, 8.11.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (49).**

150 mg (0.51 mmol) **48** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3) tisztítjuk. A színtelen szirup **47** tömege 96 mg (91 %);  $R_f$  0.22 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D -57.7$  ( $c = 0.26$ );  $C_9H_{18}O_5$ ;  $M = 206.24$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 52.41; H, 8.80; Mért: C, 52.39; H, 8.85.

#### **Metil-2-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-4-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (50).**

1.215 g (5.89 mmol) **6** 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 266 mg (8.87 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 2.1 ml (17.68 mmol) benzil-bromidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **50** tömege 1.34 g (77 %);  $R_f$  0.4 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -29.1$  ( $c = 0.35$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.32 (m, 5H, Ph), 4.67 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.68 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ) 3.91 (bm, 1H, H-5), 3.1 (d, 1H,  $J_{4,5} = 1$  Hz, H-4), 2.77 (d, 1H, H-2), 3.55 és 3.27 (2 s, 3-3H, 2  $OCH_3$ ), 1.3 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.34 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  99.7 (C-1), 85.5 (C-4), 79.7 (C-2), 73.9 ( $CH_2Ph$ ), 69.34 (C-3), 64.8 (C-5), 62.6 és 54.9 (2  $OCH_3$ ), 23.9 ( $CH_3(3)$ ), 16.6 (C-6);  $C_{16}H_{24}O_5$ ;  $M = 296.36$ ; *Anal.* : Számított: C, 64.84; H, 8.16; Mért: C, 64.76; H, 8.11.

#### **Metil-2-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-3,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (51).**

300 mg (1.01 mmol) **50** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 45 mg (1.5 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 189  $\mu$ l (3.04 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk

(hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **51** tömege 270 mg (86 % );  $R_f$  0.44 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -23.7$  ( $c = 0.31$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.32 (m, 5H, Ph), 4.84 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, H-1), 4.76 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.24 (bm, 1H, H-5), 3.05 (d, 1H,  $J_{4,5} = 5$  Hz, H-4), 3.02 (d, 1H, H-2), 3.5, 3.42 és 3.39 (3 s, 9H, 3  $OCH_3$ ), 1.29 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.42 (d, 3H,  $J_{5,6} = 7$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  98.5 (C-1), 83.5 (C-4), 81.9 (C-2), 74.4 ( $CH_2Ph$ ), 78.0 (C-3), 68.6 (C-5), 59.6, 56.2 és 52.1 (3  $OCH_3$ ), 17.5 ( $CH_3(3)$ ), 13.9 (C-6);  $C_{17}H_{26}O_5$ ;  $M = 310.39$ ; *Anal.*: Számított: C, 65.78; H, 8.44; Mért: C, 65.77; H, 8.49.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-3,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (52).**

200 mg (0.64 mmol) **51** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **52** tömege 113 mg (80 % );  $R_f$  0.16 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D -85.5$  ( $c = 0.28$ );  $C_{10}H_{20}O_5$ ;  $M = 220.27$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 54.53; H, 9.15; Mért: C, 54.55; H, 9.06.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (53).**

320 mg (1.38 mmol) **4** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 5 ml 60 %-os ecetsav oldatot és 1 ml trifluor-ecetsavat, majd 50 °C-on kevertetjük két órán át. Ezután a reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk ( $CH_2Cl_2$  - acetone 8:2). A színtelen szirup **53** tömege 250 mg (94 %).  $R_f$  0.06 ( $CH_2Cl_2$  - acetone 95:5);  $[\alpha]_D -94$  ( $c = 0.29$ );  $C_8H_{16}O_5$ ;  $M = 192.21$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 49.99; H, 8.39; Mért: C, 49.91; H, 8.41.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid (54).**

190 mg (0.99 mmol) **53** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 180 mg (6 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 562  $\mu$ l (9 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 1:1). A színtelen szirup **54** tömege 150 mg (65 % );  $R_f$  0.29 (hexán - etil-

acetát 1:1);  $[\alpha]_D$  -58.1 ( $c = 0.97$ );  $C_{11}H_{22}O_5$ ;  $M = 234.29$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 56.39; H, 9.46; Mért: C, 56.36; H, 9.49.

**Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-2,3-O-izopropilidén-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (55).**

1.3 g (5.6 mmol) **4** 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 338 mg (11.27 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 2 ml (16.84 mmol) benzil-bromidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet kevertetjük egy napon át, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - acetón 95:5). A színtelen szirup **56** tömege 1.5 g. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.  $R_f$  0.76 (hexán - etil-acetát 7:3);  $C_{17}H_{26}O_5$ ;  $M = 310.39$ .

**Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (56).**

1.5 g (4.83 mmol) **55** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 10 ml 60 %-os ecetsav oldatot és 1 ml trifluor-ecetsavat, majd szobahőmérsékleten kevertetjük egy órán át. Ezután a reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **56** tömege 1.07 g (80 %).  $R_f$  0.3 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -82.6 ( $c = 0.59$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.3 (m, 5H, Ph), 4.59 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 4.76 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.59 (bm, 1H, H-5), 3.35 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.45 (d, 1H, H-2), 3.31 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.23 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^1H$  NMR:  $\delta$  103.2 (C-1), 84.7 (C-4), 76.5 (C-2), 76.5 (C-3), 74.79 ( $CH_2Ph$ ), 67.6 (C-5), 55.4 ( $OCH_3$ ), 18.6 ( $CH_3(3)$ ), 19.8 (C-6);  $C_{15}H_{18}O_5$ ;  $M=278.3$ ; *Anal.* : Számított: C, 64.74; H, 6.52; Mért: C, 64.75; H, 6.44.

**Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-di-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (57).**

214 mg (0.77 mmol) **56** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 91 mg (3.03 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 282  $\mu$ l (4.53 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **57** tömege 152 mg (64 %);  $R_f$  0.4 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -61.6 ( $c = 0.33$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.33 (m, 5H, Ph), 4.76 (d, 1H,  $J_{1,2} = 2$  Hz, H-1),

4.76 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.68 (bm, 1H, H-5), 3.4 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.34 (d, 1H, H-2), 3.52, 3.38 és 3.3 (3 s, 9H, 3  $OCH_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.33 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  98.1 (C-1), 83.0 (C-4), 80.8 (C-2), 78.4 (C-3), 75.3 ( $CH_2Ph$ ), 66.3 (C-5), 58.7, 54.9 és 48.5 (3  $OCH_3$ ), 15.6 ( $CH_3(3)$ ), 18.3 (C-6);  $C_{17}H_{23}O_5$ ,  $M=307.37$ ; *Anal.*: Számított: C, 66.43; H, 7.54; Mért: C, 66.41; H, 7.55.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-di-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (58).**

128 mg (0.42 mmol) **57** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3). A színtelen szirup **58** tömege 61 mg (66 %);  $R_f$  0.24 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D -38.2$  ( $c = 0.28$ );  $C_{10}H_{20}O_5$ ;  $M = 220.27$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza. *Anal.*: Számított: C, C, 54.53; H, 9.15; Mért: C, 54.56; H, 9.12.

#### **Metil-2,4-di-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (59).**

380 mg (1.36 mmol) **56** 30 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 10 ml 20 %-os NaOH oldatot, 1.8 ml (15.15 mmol) benzil-bromidot, 64 mg (0.2 mmol) tetrabutil-ammonium-bromidot. Az reakcióelegyet egy napig intenzíven kevertetjük. Hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk vákuumban, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 8:2). A színtelen szirup **59** tömege 320 mg (63 %);  $R_f$  0.44 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -20.5$  ( $c = 0.48$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.36 (m, 10H, Ph), 4.78 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 4.80 és 4.70 (m, 2-2H, 2  $CH_2Ph$ ), 3.68 (bm, 1H, H-5), 3.3 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.34 (d, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.36 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  98.4 (C-1), 84.3 (C-4), 83.3 (C-2), 73.4 (C-3), 75.2 és 73.4 (2  $CH_2Ph$ ), 66.5 (C-5), 54.8 ( $OCH_3$ ), 18.2 ( $CH_3(3)$ ), 19.0 (C-6);  $C_{22}H_{28}O_5$ ;  $M = 372.46$ ; *Anal.*: Számított: C, 70.94; H, 7.58. Mért: C, 70.91; H, 7.56.

#### **Metil 2,4-di-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (60).**

306 mg (0.82 mmol) **59** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 37 mg (1.23 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 50  $\mu$ l (0.8 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk

(hexán - etil-acetát 9:1). A színtelen szirup **60** tömege 251 mg (78.6 %);  $R_f$  0.54 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -24.8 ( $c = 0.55$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.38 (m, 10H, Ph), 4.77 (d, 1H,  $J_{1,2} = 2$  Hz, H-1), 4.78, 4.72 (m, 2-2H, 2  $CH_2Ph$ ), 3.72 (bm, 1H, H-5), 3.52 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.58 (d, 1H, H-2), 3.37 és 3.26 (2 s, 3-3H,  $OCH_3$ ), 1.4 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.37 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  99.1 (C-1), 82.9 (C-4), 78.6 (C-2), 78.6 (C-3), 75.1 és 72.8 (2  $CH_2Ph$ ), 66.6 (C-5), 54.9 és 48.9 (2  $OCH_3$ ), 15.6 ( $CH_3(3)$ ), 18.4 (C-6);  $C_{23}H_{30}O_5$ ;  $M = 389.49$ ; *Anal.*: Számított: C, 71.48; H, 7.82; Mért: C, 71.42; H, 7.85.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (61).**

200 mg (0.51 mmol) **60** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 1:1). A színtelen szirup **61** tömege 95 mg (91.7 %);  $R_f$  0.2 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D$  -72.9 ( $c = 0.57$ );  $C_9H_{15}O_5$ ;  $M = 203.22$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza. *Anal.*: Számított: C, 53.19; H, 7.44; Mért: C, 53.17; H, 7.41.

#### **Metil-4-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-2-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (62).**

207 mg (0.74 mmol) **56** 17 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 5 ml 20 % -os NaOH oldatot, 1.7 ml (27.3 mmol) metil-jodidot, 34 mg (0.105 mmol) tetrabutil-ammonium-bromidot. Az reakcióelegyet három napig intenzíven kevertetjük. Hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk vákuumban, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 8:2). A színtelen szirup **62** tömege 130 mg (59 %);  $R_f$  0.44 (hexán - etil-acetát 8:2);  $[\alpha]_D$  -79.3 ( $c = 0.59$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.33 (m, 5H, Ph), 4.81 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.72 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.89 (bm, 1H, H-5), 3.06 (d, 1H,  $J_{4,5} = 1$  Hz, H-4), 2.85 (d, 1H, H-2), 3.47 és 3.36 (2 s, 3-3H,  $OCH_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.18 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  97.6 (C-1), 85.0 (C-4), 75.1 ( $CH_2Ph$ ), 84.0 (C-2), 73.4 (C-3), 66.4 (C5), 59.0 és 54.8 (2  $OCH_3$ ), 18.1 ( $CH_3(3)$ ), 18.9 (C-6);  $C_{16}H_{24}O_5$ ;  $M = 296.36$ ; *Anal.*: Számított: C, 64.84; H, 8.16; Mért: C, 64.79; H, 8.12.

#### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (63).**

130 mg (0.44 mmol) **62** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát

1:1) tisztítjuk. A színtelen szirup **63** tömege 76 mg (84 %);  $R_f$  0.14 (hexán - etil-acetát 1:1);  $[\alpha]_D$  -44.2 ( $c = 0.30$ );  $C_9H_{18}O_5$ ;  $M = 206.24$ ;  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 52.41; H, 8.80; Mért: C, 52.45; H, 8.76.

#### **Metil 2-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-4-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (64).**

108 mg (0.52 mmol) **12** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 3.3 ml 20 % -os NaOH oldatot, 622  $\mu$ l (5.24 mmol) benzil-bromidot, 22 mg (0.068 mmol) tetrabutil-ammónium-bromidot. Az reakcióelegyet három napig intenzíven kevertetjük. Hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk vákuumban, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 8:2). A színtelen szirup **64** tömege 135 mg (87 %);  $R_f$  0.44 (hexán - etil-acetát 8:2);  $[\alpha]_D$  -15.4 ( $c = 0.10$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.24 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.52 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ) 3.43 (bm, 1H, H-5), 2.86 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.22 (d, 1H, H-2), 3.43 és 3.2 (2s, 3-3H, 2  $OCH_3$ ), 1.18 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.18 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6).  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  98.7 (C-1), 86.1 (C-4), 83.0 (C-2), 73.4 ( $CH_2Ph$ ), 73.4 (C-3), 66.7 (C-5), 61.4 és 54.9 (2  $OCH_3$ ), 17.9 ( $CH_3(3)$ ), 18.5 (C-6);  $C_{16}H_{24}O_5$ ;  $M = 296.36$ ; *Anal.* : Számított: C, 64.84; H, 8.16; Mért: C, 64.81; H, 8.18.

#### **Metil-2-O-benzil-6-dezoxi-3-C-metil-3,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (65).**

120 mg (0.405 mmol) **64** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 18 mg (0.6 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 76  $\mu$ l (1.22 mmol) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 9:1). A színtelen szirup **65** tömege 93 mg (74 %);  $R_f$  0.62 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D$  -26 ( $c = 0.21$ );  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.33 (m, 5H, Ph), 4.72 (d, 1H,  $J_{1,2} = 2$  Hz, H-1), 4.68 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.61 (bm, 1H, H-5), 3.18 (d, 1H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.05 (d, 1H, H-2), 3.5, 3.34 és 3.22 (3 s, 9H, 3  $OCH_3$ ), 1.3 (s, 3H,  $CH_3(3)$ ), 1.33 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6$  Hz, H-6));  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  99.0 (C-1), 84.4 (C-4), 78.6 (C-2), 72.7 ( $CH_2Ph$ ), 78.1 (C-3), 66.6 (C-5), 61.1, 54.8 és 48.9 (3  $OCH_3$ ), 15.2 ( $CH_3(3)$ ), 18.2 (C-6);  $C_{17}H_{26}O_5$ ;  $M = 310.39$ ; *Anal.*: Számított: C, 65.78; H, 8.84; Mért: C, 65.77; H, 8.80.

### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-3,4-di-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (66).**

83 mg (0.27 mmol) **65** 10 ml metanollal készült oldatához adunk 10 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet H<sub>2</sub> atmoszférában kevertetjük egy órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán - etil-acetát 7:3) tisztítjuk. A színtelen szirup **66** tömege 55 mg (73 %); R<sub>f</sub> 0.48 (hexán - etil-acetát 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -112.1 (c = 0.21); C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; M = 278.3; <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 54.53; H, 9.15; Mért: C, 54.55; H, 9.19.

### **Metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid (67).**

200 mg (1.04 mmol) **9** 5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához adunk 189 mg (6.3 mmol) 80 %-os NaH-et és egy órán át kevertetjük 0 °C-on, majd 592  $\mu$ l (3 ekv.) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd metanollal elbontjuk a hidrid felesleget. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hígítjuk diklór-metánnal, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, bepároljuk, oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 9:1). A színtelen szirup **66** tömege 153 mg (63 %); R<sub>f</sub> 0.52 (hexán - etil-acetát 1:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -54.7 (c = 0.46); C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>; M = 234.29; <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza. *Anal.* : Számított: C, 56.39; H, 9.46; Mért: C, 56.42; H, 9.51.

### **Etil-2-amino-4-azido-2,4,6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (69)**

1.9 g (4.7 mmol) etil 3-*O*-acetil-4-azido-2-ftálimido-2, 4, 6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (**68**)<sup>157</sup> 20 ml etanollal készült oldatához adunk 5 ml (74.87 mmol) etiléndiamint és reflux hőmérsékleten kevertetjük 3 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán --metanol 9 : 1). A színtelen szirup **69** tömege 1.03 g (94 %). R<sub>f</sub> 0.4 (diklór-metán --metanol 9 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -87.4 (c= 1.02); <sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  4.15 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 10 Hz, H-1), 3.69 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub> = 3.5 Hz, J<sub>4,5</sub> = 1.5 Hz, H-4), 3.68 (dq, 1H, H-5), 3.62 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub> = 10 Hz, H-3), 2.89 (t, 1H, H-2), 2.72 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.32 (bs, 3H, NH<sub>2</sub>, OH), 1.36 (d, 3H, J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  87.37 (C-1), 75.59 és 73.62 (C-4 és C-5), 65.21 (C-3), 53.06 (C-2), 24.01 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.14 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.98 (C-6); C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M = 232.30; *Anal.* : Számított: C, 41.36; H, 6.94; Mért: C, 41.49; H, 6.85.

**Etil-3-*O*-acetil-4-azido-2-triklóracetamido-2,4,6-tridezoxi-1-tio-β-D-galaktopiranozid (70)**

100 mg **69** (0.43 mmol) 10 ml diklór-metánnal készült oldatához adunk 100 µl (0.72 mmol) trietil-amint és 53 µl (0.47 mmol) triklóracetil-kloridot. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 20 percig, majd bepároljuk. A nyers termék 5 ml piridinnel készült oldatához adunk 2 ml ecetsav-anhidridet és 2 órán át kevertetjük, majd bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 8 : 2) A színtelen szirup **70** tömege 171 mg (94 %).  $R_f$  0.36 (hexán - etil-acetát 7:3);  $[\alpha]_D -52.1$  ( $c= 0.43$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  6.64 (bd, 1H,  $J_{2,NH}= 9.5$  Hz, NH), 5.37 (dd, 1H,  $J_{2,3}= 10.5$  Hz,  $J_{3,4}= 3.5$  Hz, H-3), 4.63 (d, 1H,  $J_{1,2}=10$  Hz, H-1), 4.24 (ddd, 1H,  $J_{2,NH}=9.5$  Hz, H-2), 3.85 (dd, 1H,  $J_{4,5}= 1.5$  Hz, H-4), 3.79 (dq, 1H, H-5), 2.74 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 1.26 (t, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.37 (d, 3H,  $J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  161.81 (Cl<sub>3</sub>CCO), 83.27 (C-1), 73.57 és 73.01 (C-4 és C-5), 63.62 (C-3), 51.53 (C-2), 23.87 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.52 (COCH<sub>3</sub>), 14.81 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.73 (C-6); C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S; M = 421.73; *Anal.* : Számított: C, 34.18; H, 4.54; Mért: C, 34.31; H, 4.45.

**Metil-(metil-2-amino-3-*O*-benzil-2-dezoxi-α-L-altropiranozid)-uronát (72)**

2.0 g (5.9 mmol) metil-(metil-2-azido-3-*O*-benzil-2-dezoxi-α-L-altropiranozid)-uronát (**71**)<sup>160</sup> 100 ml metanollal készült oldatához adunk 500 µl (6.19 mmol) piridint és 50 mg (10 %) Pd-C-t. A reakcióelegyet H<sub>2</sub> atmoszférában kevertetjük 2 órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk vákuumban. A nyers terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.  $R_f$  0.3 (diklór-metán – metanol 95 : 5). A nyers termék **72** tömege 1.5 g. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>; M = 311.33;

**Metil-(metil-3-*O*-benzil-2-dezoxi-2-triklóracetamido-α-L-altropiranozid)-uronát (73)**

480 mg (1.54 mmol) **72** 10 ml száraz diklór-metánban készült oldatához 0 °C-on adunk 500 µl (3.61 mmol) trietil-amint és 190 µl (1.69 mmol) triklór-acetil-kloridot. A reakcióelegyet egy órán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – etil-acetát 98 : 2). A színtelen szirup **73** tömege 488 mg (69 %).  $R_f$  0.48 (diklór-metán – etil-acetát 8:2);  $[\alpha]_D -68.1$  ( $c= 0.47$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.35 (m, 5H, Ph), 6.93 (d, 1H,  $J_{2,NH}= 8.5$  Hz, NH), 4.85 és 4.60 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.82 (d, 1H,  $J_{4,5}= 3$  Hz, H-5), 4.56 (d, 1H,  $J_{1,2}= 8$  Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H,  $J_{3,4}= 4$  Hz, H-3), 4.01 (bm, 1H, H-2) 3.92 (t, 1H,  $J_{3,4}= 4$  Hz, H-4), 3.81 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.72 (bd, 1H, OH);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  170.12 (COOCH<sub>3</sub>), 161.77 (Cl<sub>3</sub>CCO), 99.28 (C-1),

71.93 (PhCH<sub>2</sub>), 74.32, 69.82 és 65.91 (C-3, C-4 és C-5), 56.37 (COOCH<sub>3</sub>), 52.63 (C-2), 50.94 (OCH<sub>3</sub>); C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>; M = 456.71; *Anal.* : Számított: C, 44.71; H, 4.41; Mért: C, 44.63; H, 4.49.

**Metil-[metil-(3-O-acetil-4-azido-2-triklóracetamido-2,4,6-tridezoxi-β-D-galaktopiranozil)-(1→4)-(3-O-benzil-2-dezoxi-2-triklóracetamido-α-L-altropiranozid)]-uronát (74)**

200 mg (0.47 mmol) donor (70) és 110 mg (0.24 mmol) akceptor (73) 1 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához adunk kb. 20 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -30 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 130 mg (5.78 mmol) NIS 300 µl száraz tetrahidro-furánnal és az 5 µl (0.057 mmol) TfOH 200 µl száraz diklórmetánnal készült oldatát. 90 perc múlva 50 µl (0.36 mmol) trietil-amint adunk az reakcióelegyhez. Ezután hígítjuk diklórmetánnal, extraháljuk 10 %-os Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldattal majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 7 : 3) a színtelen szirup 74 tömege 172 mg (85 %). R<sub>f</sub> 0.45 (diklórmetán - acetón 9:1); [α]<sub>D</sub> -35 (c= 0.63); <sup>1</sup>H NMR: δ 7.35 (m, 5H, Ph), 6.80 és 6.74 (2 d, 1-1H, J<sub>2,NH</sub> = 11 Hz, 2 NH), 5.20 (dd, 1H, J<sub>2,3'</sub> = 11 Hz, H-3'), 4.97 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub> = 7.5 Hz, H-1'), 4.73 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 7 Hz, H-1) 4.71 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 3 Hz, H-5), 4.39 (t, 1H, J<sub>3,4</sub> = 3 Hz, H-4), 4.20 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub> = 7 Hz, H-3), 4.02 (dd, 1H, J<sub>2,NH</sub> = 11 Hz, H-2), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.77 (bd, 1H, J<sub>3',4'</sub> = 3.5 Hz, H-4'), 3.72 (m, 1H, J<sub>2',NH</sub> = 7 Hz, H-2'), 3.57 (bm, 1H, H-5'), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.32 (d, 1H, J<sub>5',6'</sub> = 6.5 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR: δ 170.36 (COOCH<sub>3</sub>), 169.28 (COCH<sub>3</sub>), 161.95, 161.69 (Cl<sub>3</sub>CCO), 100.47 (C-1), 98.52 (C-1'), 92.33 (Cl<sub>3</sub>CCO), 73.00 (PhCH<sub>2</sub>), 74.35, 73.50, 73.50, 72.07, 69.55 és 63.19 (C-3, C-3', C-4, C-4', C-5 és C-5'), 56.84 (COOCH<sub>3</sub>), 54.35 és 52.97 (C-2 és C-2'), 52.67 (OCH<sub>3</sub>), 20.43 (CH<sub>3</sub>CO), 17.33 (C-6'); C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>; M = 814.29; *Anal.* : Számított: C, 39.83; H, 3.84; Mért: C, 39.76; H, 3.69.

**Metil-(2-acetamido-4-azido-2,4,6-tridezoxi-β-D-galaktopiranozil)-(1→4)-(3-O-benzil-2-dezoxi-2-acetamido-α-L-altropiranozid)-uronsav (75)**

48 mg (0.059 mmol) 74 2 ml metanollal készült oldatához adunk 1 ml 1 M-os NaOH oldatot és kevertetjük 2.5 napon át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban, oldjuk 2 ml metanolban és 0 °C-ra hűtjük, majd 200 µl ecetsav-anhidridet csepegtetünk hozzá. Reakcióidő egy óra. A

reakcióelegyet bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – metanol 8 : 2) a színtelen szirup **75** tömege 23 mg (72 %).  $R_f$  0.54 (diklór-metán – metanol – víz 6 : 4 : 0.6);  $[\alpha]_D -7.9$  ( $c = 0.14$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.35 (m, 5H, Ph), 4.72 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 8.5$  Hz, H-1'), 4.57 (d, 1H,  $J_{1,2} = 8.5$  Hz, H-1) 4.47 (d, 1H,  $J_{4,5} = 3$  Hz, H-5), 4.64 (t, 1H,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, H-4), 3.59 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10.5$  Hz, H-3), 4.07 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10.5$  Hz, H-2), 3.86 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 10.5$  Hz, H-3'), 3.67 (bd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.5$  Hz, H-4'), 3.77 (m, 1H, H-2'), 3.49 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.29 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 6.5$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  174.58 (COOH), 174.58 és 172.61 (2  $COCH_3$ ), 103.24 (C-1), 100.76 (C-1'), 72.58 (PhCH<sub>2</sub>), 78.18, 78.09, 75.69, 73.18, 69.79 és 66.72 (C-3, C-3', C-4, C-4', C-5 és C-5'), 56.41 és 54.26 (C-2, C-2'), 51.41 ( $OCH_3$ ), 22.27 és 22.48 (2  $COCH_3$ ), 17.03 (C-6');  $C_{24}H_{27}N_5O_{10}$ ;  $M = 541.51$ ; *Anal.* : Számított: C, 52.84; H, 4.99; Mért: C, 52.95; H, 4.92.

#### **Metil-(2-acetamido-4-azido-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-dezoxi-2-acetamido- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronsav (76)**

A 19.5 mg (0.036 mmol) **75** diszacharid etanol : ecetsav 1 ml : 1.2 ml elegyében készült oldatához adunk 10 mg  $Pd(OH)_2/C$ -t, majd  $H_2$  (6 atm) atmoszférában kevertetjük 4 napig. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – metanol - víz 5 : 5 : 0.1). A színtelen szirup **76** tömege 8 mg (51 %).  $R_f$  0.05 (diklór-metán – metanol 1:1);  $[\alpha]_D -27.7$  ( $c = 0.39$ ,  $H_2O$ ); A  $^1H$  és  $^{13}C$  NMR adatokat a **8. táblázat** tartalmazza.  $C_{17}H_{29}N_3O_{10}$ ;  $M = 435.43$ .

#### **Metil-2-amino-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid (80)**

500 mg (1.61 mmol) metil-2-azido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid (**79**)<sup>157</sup> 20 ml metanollal készült oldatához adunk 132  $\mu$ l (1.63 mmol) piridint és 10 mg (10 %)  $Pd-C$ -t. A reakcióelegyet  $H_2$  atmoszférában kevertetjük 2 órán át. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.  $R_f$  0.19 (diklór-metán – metanol 95 : 5). A nyerstermék **80** tömege 395 mg.  $C_{14}H_{21}NO_5$ ;  $M = 283.32$

#### **Metil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- $\alpha$ -L-altropiranozid (81)**

395 mg ( 1.39 mmol) **80** 15 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 1.13 ml (8.15 mmol) trietil-amint adunk, majd 0 °C-ra hűtjük. Ezután hozzácsepegtetjük a 378.7 mg (8.15 mmol) ftálsav-monoészterből és 7.42 ml (0.102 mmol) tionil-kloridból előállított 2-metoxi-karbonil-

benzoesav-klorid 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát. Reakcióidő egy nap. A reakcióelegyet bepároljuk, diklór-metánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 1 : 1) a színtelen szirup **81** tömege 440 mg (76.6 %).  $R_f$  0.45 (diklór-metán – metanol 9 : 1);  $[\alpha]_D^{+7}$  ( $c = 0.26$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.81-7.69 (m, 4H, Phth), 7.35 (m, 5H, Ph), 5.16 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6$  Hz, H-1), 4.60 és 4.37 (2d, 1-1H,  $PhCH_2$ ), 4.10 (m, 1H, H-5), 4.36 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-3), 4.55 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 11$  Hz, H-2) 4.22 (t, 1H, H-4), 3.86 (m, 1-1H, H-6<sub>a</sub> és H-6<sub>b</sub>), 3.35 (s, 3H,  $OCH_3$ );  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  168.08 (2 CO), 98.83 (C-1), 72.03 ( $PhCH_2$ ), 75.23, 73.08 és 65.37 (C-3, C-4 és C-5), 63.11 (C-6), 55.34 (C-2), 51.54 ( $OCH_3$ );  $C_{22}H_{23}NO_7$ ;  $M = 413.43$ ; *Anal.* : Számított: C, 63.92; H, 5.61; Mért: C, 63.81; H, 5.76.

#### **Metil-6-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- $\alpha$ -L-altropiranozid (82)**

1.02 g (2.47 mmol) **81** 20 ml piridinnel készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 177  $\mu$ l (2.48 mmol) acetil-kloridot. A reakcióidő félóra. A reakcióelegyet bepároljuk, diklór-metánnal hígítjuk és 1 M-os sósav oldattal mossuk, majd telített  $NaHCO_3$  oldattal semlegesítjük. A szerves fázist szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán - etil-acetát 8 : 2) a színtelen szirup **82** tömege 823 mg (73 %).  $R_f$  0.67 (diklór-metán – metanol 9 : 1);  $[\alpha]_D^{+13.9}$  ( $c = 0.46$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.83-7.70 (m, 4H, Phth), 7.08 (m, 5H, Ph), 5.19 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, H-1), 4.57 és 4.40 (2d, 1-1H,  $PhCH_2$ ), 4.54-4.20 (m, 5H, H-2, H-3, H-5, H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub>), 4.04 (t, 1H,  $J_{3,4} = 4$  Hz, H-4), 3.34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $CH_3CO$ );  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  170.65 ( $CH_3CO$ ) 168.01 (2 CO), 98.13 (C-1), 72.17 ( $PhCH_2$ ), 73.02, 72.70 és 65.74 (C-3, C-4 és C-5), 64.00 (C-6), 55.40 (C-2), 51.49 ( $OCH_3$ );  $C_{24}H_{25}NO_8$ ;  $M = 455.46$ ; *Anal.* : Számított: C, 63.29; H, 5.53; Mért: C, 63.21; H, 5.41.

#### **Etil-4-azido-2-ftálimido-3-O-klóracetil-2, 4, 6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (84)**

204 mg (0.56 mmol) etil-4-azido-2-ftálimido-2, 4, 6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (**83**)<sup>157</sup> 10 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd 628  $\mu$ l (4.53 mmol) trietil-amint és 314  $\mu$ l (3.94 mmol) klór-acetil-kloridot adunk hozzá. Reakcióidő egy óra. A reakcióelegyet hígítjuk diklór-metánnal, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 8 : 2) a színtelen szirup **84** tömege 180 mg (73 %).  $R_f$  0.62 (hexán – etil acetát 7 : 3);  $[\alpha]_D^{-37.9}$  ( $c = 0.64$ );  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.90-7.70 (m, 4H, Phth), 5.95 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10.5$  Hz,  $J_{3,4} = 4$  Hz, H-3), 5.33 (d, 1H,

$J_{1,2}=10.5$  Hz, H-1), 4.24 (t, 1H, H-2), 4.01 (dd, 1H,  $J_{4,5}=1$  Hz, H-4), 3.98 (s, 2H, ClCH<sub>2</sub>CO), 2.58 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (d, 3H,  $J_{5,6}=6.5$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 80.58 (C-1), 73.17, 73.15 és 63.53 (C-4, C-5 és C-3), 49.70 (C-2), 40.10 (ClCH<sub>2</sub>CO), 23.61 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.69 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.77 (C-6); C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S; M = 438.89; Anal. : Számított: C, 49.26; H, 4.36; Mért: C, 49.19; H, 4.48.

**Metil-(3-O-klóracetil-4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi-β-D-galaktopiranozil)-(1→4)-(6-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-α-L-altropiranozid) (85)**

147 mg (0.33 mmol) donor (**84**) és 110 mg (0.24 mmol) akceptor (**82**) 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához adunk kb. 20 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -30 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 85 mg (0.38 mmol) NIS 300 µl száraz tetrahydro-furánnal és az 13 mg (0.05 mmol) AgOTf 200 µl száraz toluollal készült oldatát. 90 perc múlva 100 µl (1.24 mmol) piridint adunk az reakcióelegyhez. Ezután hígítjuk diklórmetánnal, extraháljuk 10 %-os Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán - etil-acetát 1 : 1) a szintelen szirup **85** tömege 130 mg (65 %). R<sub>f</sub> 0.34 (hexán – etil acetát 1 : 1); [α]<sub>D</sub> -86.8 (c= 0.29); <sup>1</sup>H NMR : δ 7.7-6.8 (m, 13H, Ph, 2 Phth), 6.05 (dd, 1H,  $J_{2,3'}=11$  Hz, H-3'), 5.23 (d, 1H,  $J_{1',2'}=8.5$  Hz, H-1'), 4.21 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.5$  Hz, H-1), 5.02 (t, 1H,  $J_{3,4}=J_{4,5}=3$  Hz, H-4), 4.65 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>) 4.33-3.96 (m, 6H, H-2, H-2', H-3, H-5, H-6<sub>b</sub>, PhCH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 2H, ClCH<sub>2</sub>), 3.77 (t, 1H,  $J_{3',4'}=2.5$  Hz, H-4'), 3.88 (bm, 1H, H-5'), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.38 (d, 1H,  $J_{5',6'}=6.5$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR : δ 99.10 és 98.72 (C-1 és C-1'), 74.54, 72.88, 72.52, 72.20, 72.07, 68.90, 63.47 és 63.06 (C-3, C-3', C-4, C-4', C-5, C-5', C-6 és PhCH<sub>2</sub>), 54.84 és 50.95 (C-2 és C-2'), 50.91 (OCH<sub>3</sub>), 40.16 (ClCH<sub>2</sub>CO), 20.61 (CH<sub>3</sub>CO), 17.36 (C-6'); C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>13</sub>; M = 832.22; Anal. : Számított: C, 57.73; H, 4.60; Mért: C, 57.87; H, 4.51.

**Metil-(4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi-β-D-galaktopiranozil)-(1→4)-(6-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-α-L-altropiranozid) (86)**

154 mg (0.18 mmol) **85** 5 ml metanollal készült oldatához 82.5 mg (1.08 mmol) tiokarbamidot adunk és reflux hőmérsékleten forraljuk hat órán át. A reakcióelegyet bepároljuk, majd diklórmetánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán - aceton 95 : 5) a szintelen szirup **86** tömege 105 mg (77 %). R<sub>f</sub> 0.55 (diklórmetán – aceton 9 : 1); [α]<sub>D</sub> -75.2 (c= 0.22);

$^1H$  NMR :  $\delta$  7.97-6.7 (m, 13H, Ph, 2 Phth), 5.10 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 8.5$  Hz, H-1'), 5.01 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6$  Hz, H-1), 4.84 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 11$  Hz,  $J_{3',4'} = 3.5$  Hz, H-3'), 4.39-3.78 (m, 11H, H-2, H-2', H-3, H-4, H-4', H-5, H-5', H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub> és PhCH<sub>2</sub>), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.41 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 6$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  170.71 (CH<sub>3</sub>CO) 99.39 és 98.64 (C-1 és C-1'), 74.30, 72.93, 72.62, 69.54, 68.07 és 66.55 (C-3, C-3', C-4, C-4', C-5 és C-5'), 72.01 (PhCH<sub>2</sub>), 63.52 (C-6), 54.71 és 54.13 (C-2 és C-2'), 50.91 (OCH<sub>3</sub>), 20.70 (CH<sub>3</sub>CO), 17.40 (C-6'); C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>; M = 755.74; Anal. : Számított: C, 60.39; H, 4.93; Mért: C, 60.27; H, 4.85.

### 1,4,6-tri-*O*-acetil-3-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- $\alpha,\beta$ -L-altropiranóz (87)

100 mg (0.24 mmol) **81**-et oldjuk 3.55 ml ecetsav-anhidrid, 1.4 ml 96 %-os ecetsav oldat és 36  $\mu$ l tömény kénsav elegyében 0 °C-on. Reakcióidő négy óra. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 6 : 4) és így 80 mg (63.4 %)  $\alpha,\beta$ -**87** anomer keveréket kapunk, amelyben az NMR spektrum szerint az  $\alpha$  termék található meg túlsúlyban. R<sub>f</sub> 0.29 (hexán – etil-acetát 6 : 4);  $[\alpha]_D +54.3$  (c= 0.36);  $\alpha$ -**87**:  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.82-7.71 (m, 4H, Phth), 6.99 (m, 5H, Ph), 6.49 (t, 1H,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-4), 5.52 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.56, 4.27 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.64-4.04 (m, 5H, H-2, H-3, H-5, H-6<sub>a</sub> és H-6<sub>b</sub>), 2.19, 2.16 és 2.02 (3 s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>CO);  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  170.51, 170.28, 169.07 (3 CH<sub>3</sub>CO) 168.01 (2 CO), 90.31 (C-1), 71.71 (PhCH<sub>2</sub>), 73.95, 70.41 és 66.62 (C-3, C-4 és C-5), 63.01 (C-6), 51.24 (C-2), 20.94, 20.82 és 20.72 (CH<sub>3</sub>CO); C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>; M = 525.51; Anal. : Számított: C, 61.71; H, 5.18; Mért: C, 61.85; H, 5.23.

### Etil-4,6-di-*O*-acetil-3-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- $\alpha$ -L-altropiranozid (88)

555 mg (1.056 mmol) **87** 20 ml száraz diklór-metánban készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd 100  $\mu$ l (1.35 mmol) etántiolt és 244  $\mu$ l (1.94 mmol) BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O-t adunk hozzá. Reakcióidő 2 óra. A reakcióelegyet diklór-metánnal hígítjuk, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán – etil-acetát 7 : 3) a szintelen szirup **88** tömege 470 mg (84 %). R<sub>f</sub> 0.61 (hexán – etil-acetát 1 : 1);  $[\alpha]_D +47$  (c= 0.47);  $^1H$  NMR :  $\delta$  7.79-7.69 (m, 4H, Phth), 5.57 (m, 5H, Ph), 6.49 (t, 1H,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-4), 5.49 (d, 1H,  $J_{1,2} = 1$  Hz, H-1), 4.64-4.04 (m, 7H, H-2, H-3, H-5, H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub> és PhCH<sub>2</sub>), 2.64 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.19 és 2.13 (2s, 3-3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.18 ( t, 3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR :  $\delta$  170.31 (2 CH<sub>3</sub>CO) 167.57 (2 CO), 78.46 (C-1), 71.23 (PhCH<sub>2</sub>),

78.46, 74.41 és 70.89 (C-3, C-4 és C-5), 62.09 (C-6), 51.15 (C-2), 20.92 és 20.64 (CH<sub>3</sub>CO) 24.12 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.71 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>S; M = 527.59; *Anal.* : Számított: C, 61.47; H, 5.54; Mért: C, 61.36; H, 5.62.

**Metil-4,6-di-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- $\alpha$ -L-altropiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acetil-3-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- $\alpha$ -L-altropiranozid (89)**

209 mg (0.4 mmol) donor (88) és 132 mg (0.175 mmol) akceptor (86) 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához adunk kb. 20 mg molekulaszitát (4 Å-ös, golyó), majd -30 °C-ra hűtjük és egy órán át kevertetjük argon atmoszférában. Majd az elegyhez csepegtetjük a 98 mg (0.43 mmol) NIS 300  $\mu$ l száraz tetrahidro-furánnal és az 15 mg (0.058 mmol) AgOTf 200  $\mu$ l száraz toluóllal készült oldatát. 90 perc múlva 100  $\mu$ l (1.24 mmol) piridint adunk az reakcióelegyhez. Ezután hígítjuk diklórmetánnal, extraháljuk 10 %-os Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – acetón 96 : 4) a színtelen szirup **89** tömege 143 mg (67 %). R<sub>f</sub> 0.33 (diklórmetán – acetón 95 : 5); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -45.3 (c= 0.32); <sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  7.62-6.67 (m, 22H, 2 Ph, 3 Phth), 5.49 (d, 1H, J<sub>1'', 2''</sub> = 8.5 Hz, H-1''), 5.37 (dd, 1H, J<sub>4'', 5''</sub> = 2 Hz, H-4''), 4.92 (d, 1H, J<sub>1', 2'</sub> = 7 Hz, H-1'), 4.91 (d, 1H, J<sub>1, 2</sub> = 8 Hz, H-1), 4.91 (dd, 1H, J<sub>2', 3'</sub> = 11 Hz, J<sub>3', 4'</sub> = 3.5 Hz, H-3'), 4.5 (dd, 1H, J<sub>2'', 3''</sub> = 11 Hz, H-2''), 4.43 (dd, 1H, J<sub>2, 3</sub> = 11 Hz, H-2), 4.28 (dd, 1H, J<sub>3'', 4''</sub> = 3 Hz, H-3''), 3.99 (dd, 1H, J<sub>4', 5'</sub> = 1 Hz, H-4'), 3.73 (m, 1H, H-5''), 3.36 (t, 1H, J<sub>3, 4</sub> = 4 Hz, J<sub>4, 5</sub> = 4 Hz, H-4), 4.29-3.88 (m, 12H, H-2', H-3, H-5, H-5', H-6<sub>a</sub>, H-6<sub>b</sub>, H-6<sub>a</sub>'', H-6<sub>b</sub>'' és 2 PhCH<sub>2</sub>), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 és 2.02 (3s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>), 1.87 (d, 1H, J<sub>5', 6'</sub> = 6.5 Hz, H-6'); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.70, 170.37 és 167.20 (3 CH<sub>3</sub>CO), 99.46 (C-1''), 98.78 (C-1'), 98.47 (C-1), 75.89 (C-3'), 74.07 (C-4), 69.04 (C-5'), 66.56 (C-4''), 65.48 (C-4'), 72.76, 72.43, 71.98, 71.60, 70.43, 63.60 és 63.35 (C-3, C-3'', C-5, C-5'', 2 PhCH<sub>2</sub>, C-6 és C-6''), 54.55 (OCH<sub>3</sub>), 52.01 (C-2''), 51.92 (C-2), 50.89 (C-2'), 20.94 és 20.78 (3 CH<sub>3</sub>CO), 17.50 (C-6'); C<sub>63</sub>H<sub>60</sub>N<sub>6</sub>O<sub>20</sub>; M = 1221.20; *Anal.* : Számított: C, 61.96; H, 4.95; Mért: C, 61.83; H, 4.99.

**Metil-2-acetamido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-acetamido-4-azido-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid (90)**

120 mg (0.098 mmol) **89** 5 ml etanóllal készült oldatához adunk 100  $\mu$ l (1.5 mmol) etiléndiamint és reflux hőmérsékleten kevertetjük egy napon át. A reakcióelegyet vákuumban

bepároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban, oldjuk 5 ml metanolban és 0 °C-ra hűtjük, majd 1 ml ecetsav-anhidridet csepegtetünk hozzá. Reakcióidő egy óra. A reakcióelegyet bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – metanol 8 : 2) a színtelen szirup **90** tömege 47 mg (59 %).  $R_f$  0.44 (diklór-metán – metanol 8 : 2);  $[\alpha]_D -76.9$  (c= 0.38, metil-alkohol);  $^1H$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.49-7.23 (m, 10H, 2 Ph), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.97, 1.94 és 1.76 (3s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>), 1.30 (d, 1H,  $J_{5,6'} = 6.5$  Hz, H-6');  $^{13}C$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  174.01, 172.86 és 172.70 (3 CH<sub>3</sub>CO), 103.25, 102.04 és 100.39 (C-1'', C-1', C-1), 55.65 (OCH<sub>3</sub>), 54.12, 51.45 és 50.29 (C-2'', C-2, C-2'), 23.38 és 22.59 (3 CH<sub>3</sub>CO), 17.67 (C-6'); C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>; M = 830.89; Anal. : Számított: C, 56.38; H, 6.55; Mért: C, 56.29; H, 6.61.

**Metil-(2-acetamido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozil)-uronsav-(1→3)-2-acetamido-4-azido-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1→4)-(2-acetamido-3-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronsav (91)**

104 mg (0.125 mmol) **90**-es vegyületet 1.5 ml telített NaHCO<sub>3</sub> oldatban szuszpendáltatjuk, 6.6 mg (0.053 mmol) KBr-ot és 1 mg (0.007 mmol) 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxilt adunk a szuszpenzióhoz, majd 0 °C-ra hűtjük és 1.5 ml 5.25 %-os nátrium-hipoklorit oldatot csepegtetünk hozzá. Az így kapott szuszpenziót két napon át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet mossuk diklór-metánnal, majd a vizes fázist megsavanyítjuk 1 M-os sósav oldattal és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázis szárítjuk, bepároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – metanol 6 : 4) a színtelen szirup **91** tömege 37 mg (44 %).  $R_f$  0.12 (diklór-metán – metanol 6 : 4);  $[\alpha]_D -41.7$  (c= 0.13, metil-alkohol);  $^1H$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.38-7.19 (m, 10H, 2 Ph), 5.08 (d, 1H,  $J_{1,2} = 7$  Hz, H-1), 4.80 (d, 1H,  $J_{1,2'} = 8$  Hz, H-1'), 4.74 (d, 1H,  $J_{1'',2''} = 8$  Hz, H-1''), 4.63 (dd, 1H,  $J_{4',5'} = 1$  Hz, H-4'), 4.56 (d, 1H, H-5''), 4.46 (d, 1H, H-5), 4.46 (t, 1H, H-4), 4.18 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 11$  Hz, H-2), 4.16 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 10$  Hz, H-2'), 4.16 (dd, 1H, H-3''), 4.09 (dd, 1H, H-4''), 3.86 (dd, 1H,  $J_{2'',3''} = 9$  Hz, H-2''), 3.73 (dd, 1H, H-3), 3.69 (m, 1H, H-5'), 3.59 (dd, 1H, H-3'), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.96, 1.93 és 1.86 (3s, 9H, 3 COCH<sub>3</sub>), 1.30 (d, 1H,  $J_{5,6'} = 6.5$  Hz, H-6');  $^{13}C$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  99.23 (C-1'), 97.60 (C-1), 97.24 (C-1''), 75.73 (C-3''), 74.35 (C-3'), 74.3 (C-5''), 73.50 (C-5'), 73.00 (C-5), 71.35 (C-4'), 68.59 és 68.75 (2 PhCH<sub>2</sub>), 66.46 (C-3), 63.84 (C-4), 62.97 (C-4''), 52.73 (OCH<sub>3</sub>), 47.93 (C-2 és C-2'), 49.77 (C-2''), 19.45, 18.99 és 18.92 (3 CH<sub>3</sub>CO), 13.82 (C-6'); MALDI-TOF: 881.34 [M+Na]<sup>+</sup>, számított: C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>16</sub>, 881.32 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Metil-(2-acetamido-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozil)-uronsav-(1 $\rightarrow$ 3)-2-acetamido-4-amino-2,4,6-tridezoxi- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-acetamido-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid)-uronsav (92)**

A 22 mg (0.03 mmol) **91** 2 ml vízzel készült oldatához adunk 10 mg Pd(OH)<sub>2</sub>/C-t, majd H<sub>2</sub> (60 bar) atmoszférában kevertetjük egy napig. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán – metanol - víz 5 : 5 : 1). A színtelen szirup **92** tömege 10 mg (51 %). R<sub>f</sub> 0.1 (diklór-metán – metanol - víz 5 : 5 : 1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -10.1 (c= 0.38, víz); A <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR adatokat a **10. táblázat** tartalmazza. C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub>; M = 652.61.

## 5. Összefoglalás

Az értekezés első része a *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns pentaszacharid haptén előállításával foglalkozik. A pentaszacharid két részből áll: az invariáns diszacharidból és az immunválasz kiváltásáért felelős terminális triszacharidból. Az utóbbi egy különleges szerkezetű molekula, amelyben egy glükuronsav származék  $\beta$ -interglikozidos kötéssel kapcsolódik egy *tercier* hidroxil csoportozhoz.

Az elágazást tartalmazó monoszacharid egység C-4 konfigurációja ismeretlen, ezért módszert dolgoztunk ki mind a *ramno*, mind a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú monoszacharidok előállítására. A fent említett monoszacharidok előállításának kulcs vegyülete a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopirán-4-ulozid (**3**) volt, amelyet két lépésben állítottunk elő: először az **1** 4-OH csoportját oxidáltuk PCC-vel, majd a keletkezett **2**-t C-metileztük a Klemer szerinti nagy szelektivitást biztosító C-alkilezési eljárással ( $\rightarrow$ **3**). A **3** NaBH<sub>4</sub>-del történő redukciója során sztérikus okok miatt kizárólag a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozid (**4**) keletkezett. Abban az esetben, ha a **3**-ról előbb eltávolítottuk a 2,3-*O*-izopropilidén csoportot, majd ezután redukáltuk NaBH<sub>4</sub>-del ecetsavas közegben, akkor szelektíven metil-3-C-metil- $\alpha$ -L-*ramno*piranozid (**9**) keletkezett. Ezen vegyületek 2-OH csoportjának megfelelően végzett szelektív metilezésével előállítottuk a kívánt monoszacharid akceptorokat, a metil-6-dezoxi-3-C-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**7**) és a metil-3-C-metil-2,4-di-*O*-metil- $\alpha$ -L-*ramno*piranozidot (**13**)

A fent említett akceptorok glikozilezésével állítottuk elő a két megfelelő C-4 epimert tartalmazó terminális diszacharidot, mivel a szubsztituált glükuronsav származékok nem elég aktív glikozil donorok, ezért a megfelelően szubsztituált glükóz származékot (**17**) alkalmaztuk donorként. A *ramno* konfigurációjú egységet tartalmazó diszacharidot (**26**) 42 %-os hozammal sikerült előállítani, míg a *talo* konfigurációjú egységet tartalmazó diszacharid (**18**, **19**) esetén  $\alpha,\beta$  anomer keveréket kaptunk. Ezenkívül azt tapasztaltuk a **18**, **19** diszacharidok NMR spektroszkópiai vizsgálata során, hogy a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egység konformációs egyensúlya  ${}^4C_1$  (L) konformációból eltolódott a  ${}^4C_1$  (L) konformáció irányába, melynek eredményeként a  $J_{1,2}$  csatolási állandó 1 Hz-ről 4.1 Hz-re változott. Ennek a jelenségnek a tanulmányozása érdekében előállítottunk számos teljesen, illetve részlegesen alkilezett metil-6-dezoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid és -talopiranozid származékot. Ezen vegyületek NMR spektroszkópiai vizsgálatával igazoltuk, hogy a teljesen alkilezett metil-6-

dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid származékok esetében a  ${}^4C_1$  (L) konformáció a kedvezményezett, míg a részlegesen alkilezett metil-6-dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-talopiranozid származékok, valamint a részlegesen és teljesen alkilezett metil-6-dezoxi-3-*C*-metil- $\alpha$ -L-mannopiranozid származékok esetében a  ${}^4C_1$  (L) konformáció dominál.

A fent említett diszacharidokat (**18** és **26**) az irodalomból ismert módszerekkel triklór-acetimidát donorrá alakítottuk át (**25** és **32**) és felhasználtuk az etil-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- $\alpha$ -L-ramnopiranozid<sup>7</sup> (**33**) glikozilezésére és így sikeresen előállítottuk a megfelelő triszacharidokat (**34** és **35**). A **34** triszacharid <sup>1</sup>H-NMR spektrumában is megfigyelhető, hogy a 6-dezoxi-*talo* konfigurációjú egység esetében a konformációs egyensúly jelentős arányú  ${}^4C_1$  (L) konformert tartalmaz, mivel a H-1' és H-2' protonokhoz tartozó  $J_{1,2'}$  csatolási állandó még mindig viszonylag nagy, 3 Hz. Ez azt jelenti, hogy a teljesen szubsztituált 6-dezoxi-L-talopiranozil egység a triszacharidon belül is dokumentálható arányban  ${}^4C_1$  (L) konformációban van jelen.

Brennan és munkatársai közleményükben<sup>135</sup> megadják a glikopeptid hidrolízisével és redukciójával nyert alditolnak a <sup>1</sup>H spektrumát. Ezt összevetve az általunk előállított di- és triszacharidok <sup>1</sup>H NMR spektrumával arra a következtetésre jutottunk, hogy valószínűleg a *ramno* konfigurációjú monoszacharidot tartalmazza a célvegyületünk. Ezért csak a *ramno* konfigurációjú egységet tartalmazó triszacharid donorral (**35**) végeztük el a *p*-nitro-fenil-2,4-di-*O*-benzil- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1→2)-*endo*-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid<sup>7</sup> (**36**) glikozilezését és sikeresen előállítottuk a védett pentaszacharidot (**37**). A védőcsoportok eltávolításával egy hídmolekulával rendelkező szabad pentaszacharidot (**40**) nyertünk, amelyet fehérjéhez lehet kötni és így szerodiagnózisra alkalmas neoglikoproteinhez juthatunk.

A dolgozat második része a *Shigella sonnei* Gram-negatív baktérium O-specifikus poliszacharid fragmenseinek szintézisét tárgyalja. A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharidja ismétlődő diszacharid egységekből épül fel, amely rendkívül érdekes szerkezettel rendelkezik: megtalálható benne a peptidekre jellemző ikerionos szerkezet és az oligoszacharidokra jellemző interglikozidos kötések ( $\alpha$ -L és  $\beta$ -D). Ezenkívül változatos kötéstípusokkal [(1→3) és (1→4)] rendelkezik, valamint mindkét monoszacharid egység 2-es pozíciójában acetamido csoport van.

Mivel a célvegyületek 2-dezoxi-2-acetamido származékok, ezért fontos a megfelelő *N*-védőcsoportok alkalmazása és a glikozilezési reakciók során pedig a leghatékonyabb glikozil donor kiválasztása. Az *1,2-transz* interglikozidos kötések kialakítása során *N*-

védőcsoportként *N*-triklór-acetil és *N*-ftaloil csoportokat, donorként pedig tioetil-glikozidokat használtunk.

A tanszéken módszert dolgoztak ki a monomerek szintézisére. Ezen munka során előállított etil-3-*O*-acetil-4-azido-2-ftálimido-2,4,6-tridezoxi-1-tio- $\beta$ -D-galaktopiranozid (**68**) ftálimido csoportját átalakítottuk triklór-acetamido csoporttá ( $\rightarrow$ **70**), valamint metil-2-azido-3-*O*-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozid (**71**) azido csoportjának redukciójával, majd az ezt követő *N*-triklór-acetilezéssel kialakítottuk a **73** monomeren is a kívánt *N*-védőcsoportot. A **73** akceptor **70** tioetil donorral történő glikozilezésével előállítottuk a **74** diszacharidot, amelynek lúgos hidrolízisével, *N*-acetilezésével és katalitikus hidrogénezésével sikeresen izoláltuk az ismétlődő diszacharid egységet (**76**) szabad formában.

A szabad monoszacharidok (**77**, **78**) és diszacharid (**76**) biológiai vizsgálatát a Pécsi Egyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunitás Intézetben dr. Kontrohr Tivadar végezte el passzív hemolízis inhibíciós teszttel. Ezen vizsgálatok szerint a természetes O-specifikus poliszacharid és az ellene termeltetett poliklonális antitest közötti kötődés jobb inhibitora volt a diszacharid (**76**), mint a monoszacharidok és a monoszacharidok közül az L-altruronsav származék bizonyult jobb inhibitornak.

A nagyobb tagszámú oligoszacharidok szintézise során az *N*-triklór-acetil csoportok eltávolítása nem volt sikeres, ezért stratégiát dolgoztunk ki az *N*-ftaloil védőcsoport alkalmazhatósága érdekében. Ennek során csak a ftaloil csoportok eltávolítása után végeztük el az altropiranozil egységek primer hidroxil csoportjainak oxidációját. A már előállított metil-2-azido-3-*O*-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -L-altropiranozidon (**79**) kialakítottuk a ftálimido csoportot ( $\rightarrow$ **82**) glikozilezését elvégeztük a megfelelő tridezoxi-galaktóz donorral (**84**) és így nyertük a védett diszacharidot (**85**), amelyet glikozil akceptorrá alakítottuk a klór-acetil csoport eltávolításával ( $\rightarrow$ **86**). A **81** altróz származékot tioetil-glikoziddá ( $\rightarrow$ **88**) alakítottuk irodalomból ismert módszerekkel és a **86** glikozilezésére használtuk fel, nyerve a védett triszacharidot (**89**). Ezután a ftaloil védőcsoportokat átalakítottuk acetamido csoportokká, majd a primer hidroxil csoportok oxidációja után katalitikus hidrogénezéssel nyertük a szabad, szerológiai vizsgálatra alkalmas triszacharidot (**92**). A szabad triszacharid biológiai vizsgálata folyamatban van.

## 6. Summary

### Synthesis of the pentasaccharide hapten of the serovariant 19 of the *Mycobacterium avium* complex

In the first part of this dissertation we present a chemical synthesis of the pentasaccharide hapten of the serovariant 19 of the *Mycobacterium avium* complex.

*Mycobacteria*, in the diseases they cause, further remain a serious problem. The magnitude of worldwide incidence of tuberculosis (caused by *Mycobacterium tuberculosis*) and leprosy (*Mycobacterium leprae*) is enormous. But also the so called atypical *Mycobacteria* (for example members of the *Mycobacterium avium* serocomplex) are opportunistic pathogens and can cause serious infections. The synthesis of oligosaccharide haptens of the cell-surface antigens helps in diagnosis of Mycobacterial infection in early stage.

Structural analysis of the cell-surface glycopeptidolipid-type (GLP) antigen of serovar 19 showed that it contains the *O*-linked pentasaccharide (Figure 19.). This pentasaccharide contains a 3,4-di-*O*-methyl glucuronic acid and a 3-*C*-methyl-2,4-di-*O*-methyl branched sugar. While most of the structural features of the penultimate residue have been determined, ambiguity persists regarding the stereochemistry at C-4 of this unit.

We developed a method for the stereoselective synthesis of methyl 6-deoxy-3-*C*-methyl-2,4-di-*O*-methyl- $\alpha$ -L-talopyranoside (**7**) and methyl 3-*C*-methyl-2,4-di-*O*-methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (**13**). Precursor for both the above-mentioned derivatives was methyl 6-deoxy-3-*C*-methyl-2,3-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyrano-4-uloside (**3**) that was prepared with *C*-methylation (developed by Klemer) of methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyrano-4-uloside (**2**). Reduction of compound **3** with NaBH<sub>4</sub> resulted in the 6-deoxy-*talo* isomer **4**, exclusively. Methylation of compound **4** yielded **5** from which the isopropylidene group was removed ( $\rightarrow$ **6**). Methylation of the axial OH-2 of **6** required rather drastic conditions (1.5 eq. NaH and 3 eq. MeI) and gave **7**, and formation of fully methylated product (**54**) was also observed (15 %). Compound **54** exists in <sup>4</sup>C<sub>1</sub> conformation.

To prepare the *rhamno* isomer (**9**) from compound **3**, its isopropylidene group was hydrolyzed, then the free ulose derivative (**8**) was treated with NaBH<sub>4</sub> in acetic acid. Isopropylideneation of **9** gave compound **10**. After methylation of **10** ( $\rightarrow$ **11**) and acidic

hydrolysis, the resulting diol **12** was selectively methylated at OH-2 at 0 °C under phase-transfer conditions to give **13**.

For the synthesis of terminal disaccharides glucose derivative (**17**) was used instead of the glucuronic acid derivative as a glycosyl donor. Glycosylation of acceptor **13** with trichloro-acetimidate donor **17** in the presence of TMSOTf afforded exclusively the  $\beta$ -disaccharide **26** in a yield of 42 %. However, upon glycosylation of acceptor **7** with **17** two disaccharides have been formed: one with  $\beta$  (**18**) and the second one with  $\alpha$  interglycosidic linkage (**19**). It was interesting that the conformation of the aglycone has been changed from  ${}^4C_1$  (L) to  ${}^4C_1$  (L) in the disaccharides (**18**, **19**).

For explanation of this phenomena we decided to synthesize each of the methyl ethers of the two sugars, and also to study and compare their conformational properties. Each representative of both of the synthesized carbohydrate series possesses two separated spin systems, and by the determination of the  $J_{1,2}$  and  $J_{4,5}$  coupling constants the conformation of all prepared compounds can be studied. All of the 6-deoxy-3-*C*-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranoside derivatives adopt the  ${}^1C_4$  conformation:  $J_{1,2} \leq 2$  Hz and  $J_{4,5} \geq 9$  Hz. The situation in the case of the 6-deoxy-3-*C*-methyl- $\alpha$ -L-talopyranosides is completely different: for the fully substituted glycosides (**43**, **46**, **51**, **54** and **18**) the  ${}^4C_1$  conformation is predominant, as proved by the coupling constants ( $J_{1,2} \approx 5$ -6 Hz and  $J_{4,5} \approx 4$ -4.5 Hz). However, it is to be noted that all of the mono- and disubstituted talopyranoside derivatives exist exclusively in the  ${}^4C_1$  conformation.

The fact that in the anomeric region of the  ${}^1H$  NMR spectra of the tetraglycosyl alditol<sup>135</sup> (isolated by the degradation of the antigene of the serovar 19) three ca. 1 Hz and one 7.75 Hz coupling constants could be determined, and that this last coupling constant (7.75 Hz) was assigned to the 3,4-di-*O*-methyl- $\beta$ -D-glucuronic acid moiety proves that the building block next to the last one possesses *L-manno* (thus, not *L-talo*) configuration.

The NMR data of the trisaccharides (**34** and **35**) also supported this finding. First we converted two disaccharides to glycosyl donors (**25** and **32**) through deprotection, oxidation, acetolysis, deacetylation and trichloroacetimidate formation. Glycosylation of ethyl 2,4-di-*O*-benzyl-1-thio- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside<sup>7</sup> (**33**) with trichloro-acetimidate donor **25** afforded trisaccharide **34**. Based on the  ${}^1H$  spectra of the **34**, the 6-deoxy-3-*C*-methyl-2,4-di-*O*-methyl-*L*-talopyranose unit adopts the  ${}^4C_1$  conformation:  $J_{1,2} = 3$  Hz. Therefore we used trisaccharide donor **35** for the synthesis of pentasaccharide. The trichloroacetimidate donor **32** and the acceptor **33** gave **35** in a yield of 35 %.

We planned to prepare the pentasaccharide with 3+2 blocksynthesis. For the preparation of pentasaccharide we used the *p*-nitrophenyl 2,4-di-*O*-benzyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*endo*-3,4-*O*-benzylidene-6-deoxy- $\alpha$ -L-talopyranoside<sup>7</sup> (**36**) as a glycosyl acceptor. Glycosylation of **36** with trisaccharide donor **35** under NIS/TfOH promotion gave the fully protected pentasaccharide **37** in a yield of 30 %.

The *p*-nitrophenyl aglycon of the pentasaccharide **37** was converted into *p*-trifluoroacetamido phenyl ( $\rightarrow$ **38**) by hydrogenation and subsequent treatment with trifluoroacetic anhydride. The removal of the acetyl group in **38** under Zemplén's condition we obtained **39**. After the final hydrogenation we isolated the spacer-armed pentasaccharide **40**. The anomeric region of the <sup>1</sup>H NMR spectra of **40** was identical with that of the native hapten.

### **Synthesis of oligosaccharide fragments of the O-specific polysaccharide of *Shigella sonnei***

The second part of this dissertation deals with the chemical synthesis of oligosaccharide fragments of the O-SP of the *Shigella sonnei*.

*Shigella sonnei* is a Gram-negative bacterium that can cause dysentery in humans, an acute inflammatory disease of the large intestine. Because all groups of *Shigella* acquired resistance to most available antibiotics, the effort to prevent shigellosis should go toward vaccine development. A major cell surface component of this bacterium is its O-specific polysaccharide (O-SP) that is the outmost, serodeterminant domain of the highly complex lipopolysaccharide. The O-SP is an essential virulence factor of *Shigellae* including *Shigella sonnei*: only strains that have their O-SP fully expressed are virulent. The O-SP of *Shigella sonnei* is a nonimmunogenic molecule that must be conjugated to an immunogenic protein carrier to induce antibodies.

Kontrohr and Kene *et al.* established that the O-SP of *Shigella sonnei* is a linear heteropolysaccharide which is built up a disaccharide repeating unit consisting of rare monosaccharides,  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 3)-linked 2-acetamido-2-deoxy-L-altruronic acid and  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4)-linked 2-acetamido-4-amino-2,4,6-trideoxy-D-galactose (Figure 38). Synthetic studies concerning this unusual polysaccharide that incorporates both a free amino and a carboxy group are scarce.

The synthetic route started from ethyl 3-*O*-acetyl-4-azido-2-phthalimido-2, 4, 6-trideoxy-1-thio- $\beta$ -D-galactopyranoside (**68**)<sup>156</sup> that was converted to the amine **69** by treatment with ethylenediamine. Next a trichloroacetyl group was installed at the free amino

group with trichloroacetyl chloride in the presence of triethylamine and after acetylation we obtained the glycosyl donor **70**.

Then we reduced the azido group in methyl (methyl-2-azido-3-*O*-benzyl-2-deoxy- $\alpha$ -L-altropyranoside)-uronate (**71**)<sup>159</sup> to an amino group with H<sub>2</sub> over Pd/C to afford **72**. Hydrogenolytic cleavage of the benzyl group in this step was avoided by the use of one equivalent of pyridine. Subsequent treatment of **72** with trichloroacetyl chloride afforded **73**.

Glycosylation of **73** with glycosyl donor **70** under NIS/TfOH promotion gave the fully protected disaccharide **74** in a yield of 85 %. Replacement of the *N*-trichloroacetyl groups with the acetyl groups was previously described by Bu<sub>3</sub>SnH-mediated reductive cleavage of the chlorine atoms.<sup>158</sup> This approach failed when we applied it to **74**. Fortunately, treatment of **74** with NaOH in methanol removed the *N*-trichloroacetyl groups afforded amine that was converted to the *N*-acetamido derivative **76** by acetylation. Hydrogenolytic cleavage of the benzyl groups that simultaneously reduced the azido group yielded the repeating disaccharide **76**.

The antigenicity of the disaccharide **76** and those of the component monosaccharide **77** and **78** was assayed by the passive hemolysis inhibition test as described by Kontrohr and Péterffy.<sup>157</sup> The results (Table 9) show that the disaccharide **76** is a better inhibitor of the binding between the O-SP and a polyclonal antibody directed against it than either one of its monosaccharide components of which the altruronic acid derivative **77** is superior.

Unfortunately, the removal of trichloroacetyl groups from higher-membered oligosaccharides was unsuccessful. Therefore we used *N*-phthaloyl group as *N*-protecting group for the synthesis of trisaccharide fragment of the O-SP of the *Shigella sonnei*. In this case the synthetic route started from methyl 2-azido-3-*O*-benzyl-2-deoxy- $\alpha$ -L-altropyranoside (**79**)<sup>156</sup>. In the first step we reduced this azido group to amino group with H<sub>2</sub> over Pd/C ( $\rightarrow$ **80**). Hydrogenolytic cleavage of the benzyl group in this step was avoided by the use of one equivalent of pyridine. The amine **80** was converted to phthalimido derivative by conventional procedures ( $\rightarrow$ **81**). Then we regioselectively acetylated the diol **81** at the primary hydroxyl group with a limited amount of acetyl chloride to afford the acceptor **82**. The chloroacetylation of the ethyl 4-azido-2-phthalimido-2,4,6-trideoxy-1-thio- $\beta$ -D-galactopyranoside (**83**)<sup>156</sup> afforded glycosyl donor **84**. Glycosylation of acceptor **82** with ethylthio glycoside **84** under NIS/AgOTf promotion gave the disaccharide **85** in an acceptable yield.

Then we converted disaccharide **85** to glycosyl acceptor through dechloroacetylation ( $\rightarrow$ **86**). In the next step we transformed altrose derivative **81** into ethylthio glycoside through acetolysis followed by Lewis-acid catalyzed thioglycoside formation ( $\rightarrow$ **88**). Glycosylation of disaccharide acceptor **86** with glycosyl donor **88** under NIS/AgOTf promotion afforded the trisaccharide **89** in an acceptable yield.

Phthalimido groups in compound **89** were converted to acetamido groups with ethylenediamine ( $\rightarrow$ **90**) and subsequent *N*-acetylation. In the next step hydroxymethyl groups were transformed into carboxyl groups at the presence of secondary hydroxyl groups. TEMPO oxidation of the triol **90** afforded the uronic acid derivative **91** in a yield of 43 %, without the need of using regioselective protection of the secondary hydroxyl groups. Finally *O*-benzyl groups were removed by hydrogenolysis and simultaneously the azido group was reduced to amino group and gave free trisaccharide (**92**) in a yield of 63 %.

The structure of all intermediates and the end-products was confirmed by one- and two dimensional  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic methods.

## 7. Saját közlemények

1. K. Gyergyói, **A. Tóth**, I. Bajza and A. Lipták  
Unusual sugars of the GPL-type antigen of *Mycobacterium avium* serovar 19.  
Stereoselective synthesis of methyl 6-deoxy-3-C-methyl-2,4-di-O-methyl- $\alpha$ -L-mannopyranoside and its C-4 epimer  
*Synlett.*, 127-128 (1998).
2. **A. Tóth**, A. Medgyes, I. Bajza, A. Lipták, Gy Batta, T. Kontrohr, K. Péterffy, V. Pozsgay  
Synthesis of the Repeating Unit of the O-specific Polysaccharide of *Shigella sonnei* and Quantitation of its Serologic Activity  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 19-21 (2000).
3. Gy. Gyémánt, **A. Tóth**, I. Bajza, L. Kandra, A. Lipták  
Identification and structural analysis of synthetic oligosaccharides of *Shigella sonnei* using MALDI-TOF MS  
*Carbohydrate Research* **334**, 315-322 (2001)
4. **A. Tóth**, J. Remenyik, I. Bajza, A. Lipták  
Synthesis of the methyl ethers of methyl 6-deoxy-3-C-methyl-2,4-di-O-methyl- $\alpha$ -L-talopyranoside and - $\alpha$ -L-mannopyranoside. Examination of the conformation and chromatographic properties of the compounds  
*Arkivoc* **V**, 28-45 (2003)

## 8. Irodalomjegyzék

1. R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 212 (1986).
2. T. Feizi, R.A. Childs, *Trends Biol. Science* 24 (1995).
3. A. Varki, *Glycobiology*, **3**, 97 (1993).
4. Z. Szurmai, J. Kerékgyártó, J. Harangi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **164**, 313 (1987).
5. A. Lipták, J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, H. Duddeck, *Carbohydr. Res.*, **175**, 241 (1988).
6. A. Borbás, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **241**, 99 (1993).
7. J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **245**, 65 (1993).
8. I. Bajza, J. Kerékgyártó, J. Hajkó, L. Szilágyi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **253**, 111 (1994).
9. I. Bajza, K. E. Kövér, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **308**, 247 (1998).
10. Zs. Varga, I. Bajza, Gy. Batta, A. Lipták, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5283 (2001).
11. Zs. Varga, I. Bajza, Gy. Batta, A. Lipták, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3145 (2002).
12. M.B. Goren, *Annu. Rev. Microbiol.*, **31**, 507 (1977).
13. J. Mills, H. Masur, *Tudomány*, **10**, 28 (1990).
14. C. Ratledge, J. Stanford, *The biology of mycobacteria*, Academic Press, **1**, 1 (1982).
15. M.M. Braun, R.H. Byers, W.L. Heyward, C.A. Ciesielski, A.B. Bloch, R.L. Berkelman, D.E. Snider, *Arch. Inter. Med.*, **150**, 1913 (1990).
16. E. Wolinsky, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **119**, 107 (1979).
17. C.E. Smith, I. Stergus, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **89**, 497 (1964).
18. P.J. Brennan, H. Nikaido, *Annu. Rev. Biochem.*, **64**, 29 (1995).
19. P.J. Brennan, *Rev. Infect. Dis.*, **11**, S420 (1989).
20. M. McNeil, A.Y. Tsang, P.J. Brennan, *J. Biol. Chem.*, **262**, 2630 (1987).
21. T.L. Lowary, *Glycoscience*, **2**, 2005 (2001).
22. P.J. Brennan, G.O. Aspinall, J.E. Nam Shin, *J. Biol. Chem.*, **260**, 4117 (1985).
23. D. Chatterjee, G.O. Aspinall, P.J. Brennan, *J. Biol. Chem.*, **262**, 3528 (1987).

24. D. Chatterjee, C. Bozic, G.O. Aspinall, P.J. Brennan, *J. Biol. Chem.*, **263**, 4092 (1988).
25. P.J. Brennan, *Microbial Lipids*, Academic Press, 203 (1988).
26. G.O. Aspinall, D. Chatterjee, P.J. Brennan, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **51**, 169 (1995).
27. S.J. Brett, P. Draper, S.N. Payne, R.J.W. Rees, *Clin. Exp. Immunol.*, **52**, 271 (1983).
28. A. Lipták, A. Borbás, I. Bajza, *Med. Res. Rev.*, **14**, 307 (1994).
29. R.C. Good, *Annu. Rev. Microbiol.*, **39**, 347 (1985).
30. P.J. Brennan, *Microbiology*, 366 (1984).
31. D.B. Young, *Br. Med. Bull.*, **44**, 562 (1988).
32. B. Rivoire, B.J. Ranchoff, D. Chatterjee, H. Gaylord, A.Y. Tsang, A. H. J. Kolk, G.O. Aspinall, P.J. Brennan, *Infect. Immun.*, **57**, 3147 (1989).
33. G.O. Aspinall, A.M. Crane, D.W. Gammon, I.H. Ibrahim, N.K. Khare, D. Chatterjee, B. Rivoire, P.J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, **216**, 337 (1991).
34. R.T. Camphausen, R.L. Jones, P.J. Brennan, *J. Bacteriol.*, **168**, 660 (1986).
35. G.O. Aspinall, D.W. Gammon, R.K. Sood, D. Chatterjee, B. Rivoire, P.J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, **237**, 57 (1992).
36. R.S. Coimbra, F. Grimont, P.A.D. Grimont, *Res. Microbiol.*, **150**, 543 (1999).
37. New vaccine development: establishing priorities. Diseases of importance in developing countries., *National Academic Press*, **2**, 329 (1986).
38. J. McIver, G.F. Grady, S.B. Formal, *J. Infect. Immun.*, **136**, 416 (1977).
39. S. Ashkenazi, M. May-Zahav, G. Dinari, U. Gabbay, A. Zilberman, Z. Samra, *Clin. Infect. Dis.*, **17**, 897 (1993).
40. World Health Organization. Development of vaccines against shigellosis: memorandum from a WHO meeting, *Bull. W. H. O.*, **65**, 17 (1986).
41. L. Kenne, B. Lindberg, *The Polysaccharides.*, Academic Press, **2**, 287 (1983).
42. V.N. Shibaev, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **44**, 227 (1986).
43. B. Lindberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **48**, 279 (1990).

44. F. Croakert, M.J. Lismont, M.P. van der Liden, E. Yourassowky, *Rev. Med. Microbiol.*, **3**, 241 (1992).
45. M. Heidelberger, O.T. Avery, *J. Exp. Med.*, **38**, 73 (1923).
46. D. Lörincy, B. Kocsis, *Termochimica Acta.*, **372**, 19 (2001).
47. J.B. Robbins, R. Schneerson, S.C. Szu, *New Generation Vaccines*, 803 (1997).
48. T.Jr Francis, W.S. Tillet, *J. Exp. Med.*, **52**, 573 (1930).
49. M. Heidelberger, M.M. Dilapi, M. Spiegel, A.W. Walter, *J. Immunol.*, **65**, 535 (1950).
50. C. Jones, *Carbohydr. in Europe*, **21**, 10 (1998).
51. H.J. Jennigs, *Carbohydr. in Europe*, **21**, 17 (1998).
52. K. Landsteiner, H. Lampl, *Biochem. Zeitschr.*, **86**, 343 (1918).
53. W.F. Goebel, O.T. Avery, *J. Exp. Med.*, **54**, 431 (1931).
54. O.T. Avery, W.F. Goebel, *J. Exp. Med.*, **54**, 437 (1931).
55. R. Schneerson, O. Barrera, A. Sutton, J.B. Robbins, *J. Exp. Med.*, **152**, 361 (1980).
56. V. Pozsgay, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **56**, 153 (2001).
57. P. Sinaÿ, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 1437 (1978).
58. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 155 (1982).
59. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **42**, 179 (1987).
60. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **42**, 226 (1987).
61. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **42**, 308 (1987).
62. H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.*, **13**, 15 (1984).
63. A. F. Bochkov, G. E. Zaikov, *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford, (1979).
64. R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **50**, 21 (1994).
65. R.R. Schmidt, K.-H. Jung, *Carbohydr. in Europe*, **27**, 12 (1999).
66. P. Sinaÿ, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 519 (1991).
67. T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.*, **23**, 397 (1994).

68. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **26**, 2400 (1893).
69. W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **34**, 957 (1901).
70. D.D. Reynolds, W.L. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2559 (1938).
71. G. Zemplén, A. Gerecs, *Chem. Ber.*, **63**, 2720 (1930).
72. B. Helferich, K. Weis, *Chem. Ber.*, **89**, 314 (1956).
73. B. Helferich, J. Zirner, *Chem. Ber.*, **95**, 2612 (1962).
74. F.J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **27**, 379 (1973).
75. R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4056 (1975).
76. H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell, P. Stenzel, *Carbohydr. Res.*, **64**, 339 (1978).
77. G. Ekborg, B. Lindberg, J. Lönngren, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 3287 (1972).
78. J. Banoub, P. Boullanger, D. Lafont, *Chem. Rev.*, **92**, 1167 (1992).
79. T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, 432 (1981).
80. S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984).
81. H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 283 (1985).
82. S. Kobayashi, K. Koide, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2435 (1990).
83. M. Kreuzer, J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, **149**, 347 (1986).
84. H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 47 (1990).
85. G. Böhm, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3843 (1995).
86. S. Hosono, W. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **60**, 4 (1995).
87. K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6879 (1989).
88. R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.*, **27**, 55 (1973).
89. P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **116**, 162 (1983).
90. K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2430 (1983).
91. H. Lönn, *Carbohydr. Res.*, **139**, 115 (1985).
92. P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **149**, C9 (1986).

93. G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1331 (1990).
94. G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 275 (1990).
95. D. Kahne, S. Walker, Y. Chang, D. van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6881 (1989).
96. B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. R. Mootoo, U. Udodong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 823 (1988).
97. B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. Udodong, H. Ottosson, *J. Org. Chem.*, **55**, 6068 (1990).
98. D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5538 (1988).
99. R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 731 (1980).
100. R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.*, 1343 (1984).
101. F.J. Urban, B.S. Mooer, R. Breiten, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4421 (1990).
102. M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **163**, 209 (1987).
103. J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5343 (1995).
104. K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4696 (1988).
105. S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Carbohydr. Chem.*, **12**, 131 (1993).
106. A. Lubineau, B. J. Drouillat, *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 1179 (1997).
107. H. Waldmann, G. Boehm, U. Schmid, H. Roettele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1994 (1994).
108. B. Wegmann, R.R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.*, **6**, 357 (1987).
109. R.R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett*, 694 (1990).
110. J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5343 (1995).
111. T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6123 (1992).
112. K. Kondo, Y. Ichikawa, C. -H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8748 (1992).
113. T. Müller, R. Schneider, R.R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4763 (1994).
114. T. Müller, G. Hummel, R.R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **324** (1994).
115. R. U. Lemieux, W. P. Shyluk, *Can. J. Chem.*, **31**, 528 (1953).

116. J. Dahmén, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori, *Carbohydr. Res.*, **114**, 328 (1983).
117. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **79**, C13 (1980).
118. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *J. Org. Chem.*, **46**, 1121 (1981).
119. M. J. Ford, S. V. Ley, *Synlett*, 255 (1990).
120. J. -R. Pougny, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 529 (1986).
121. M. J. Ford, J. G. Knight, S. V. Ley, S. Vile, *Synlett*, 331 (1990).
122. N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya, V.J.Snyatkova, *Carbohydr. Res.*, **16**, 17 (1971).
123. T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.*, **93**, C6 (1981).
124. R. U. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.*, **42**, 1473 (1964).
125. R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.*, **43**, 2190 (1965).
126. K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, **54**, 85 (1977).
127. J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis*, 696 (1978).
128. K. K. -C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **59**, 1892 (1994).
129. K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, R. D. Croneberg, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 555 (1991).
130. L. A. J. M. Sliedrecht, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4015 (1994).
131. G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 275 (1990).
132. R. W. Friesen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6656 (1989).
133. O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 12073 (1994).
134. G.O. Aspinall, A.M. Crane, D.W. Gammon, I.H. Ibrahim, N.K. Khare, D. Chatterjee, B. Rivoire, P.J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, **216**, 337 (1991).
135. D. Chatterjee, C. Bozic, G.O. Aspinall, P.J. Brennan, *J. Biol. Chem.*, **263**, 4092 (1988)
136. E.J. Corey, Yong-Jin Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8871 (1993).
137. S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4081 (1994).
138. C.R. McBroom, C.H. Samanen, I.J. Goldstein, *Methods Enzymol.*, **28**, 212 (1972).
139. R.F. Butterworth, S. Hanessian, *Synthesis*, **70** (1971).

140. A. Klemer, H. Beermann, *J. Carbohydr. Chem.*, **2**, 457 (1983).
141. V. Pozsgay, *Carbohydr. Res.*, **69**, 284 (1979).
142. D.C. Billington, R. Baker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1011 (1987).
143. D.A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carrera, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3560 (1988)
144. K. Gyergyói, **A. Tóth**, I. Bajza, A. Lipták, *Synlett.*, 127 (1998).
145. D.J. Bell, G.D. Greville, *J. Chem. Soc.*, 1902 (1950).
146. A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis*, **10**, 1153 (1996)
147. P.F. Wiley, F. A. MacKellar, E. L. Caron, R.B. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, 663 (1968)
148. J.S. Brimacombe, S. Mahmood, A.J. Rollins, *J.C.S. Perkin 1*, 1292 (1975).
149. P.F. Wiley, D.J. Duchamp, V. Hsiung, C.G. Chidester, *J. Org. Chem.*, **36**, 2670 (1971).
150. **A. Tóth**, J. Remenyik, I. Bajza, A. Lipták, *Arkivoc.*, **V**, 28, (2003)
151. T. Kontrohr, *Carbohydr. Res.*, **58**, 498 (1977).
152. L. Kenne, B. Lindberg, K. Petersson, A. Katzenellenbogen, E. Romanowska, *Carbohydr. Res.*, **78**, 119 (1980).
153. P. Smid, W.P.A. Jörning, A.M.G. van Duuren, G.J.P.H. Boons, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 849 (1992).
154. J.P.G. Hermans, C.J.J. Elie, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **6**, 451 (1987).
155. P.J. Garegg, M. Haraldson, *Tetrahedron*, **46**, 13 (1990).
156. Gy. Batta, A. Lipták, R. Schneerson, V. Pozsgay, *Carbohydr. Res.*, **305**, 93 (1997).
157. A. Medgyes, E. Farkas, A. Lipták, V. Pozsgay, *Tetrahedron*, **53**, 4159 (1997).
158. T. Kontrohr, K. Péterffy, *J. Immunol. Methods*, **13**, 271 (1976).
159. G. Blatter, J.C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.*, **288**, 109 (1996).
160. A. Medgyes, I. Bajza, E. Farkas, V. Pozsgay, A. Lipták, *J. Carbohydr. Chem.*, **19**, 285 (2000).
161. Gy. Gyémánt, **A. Tóth**, I. Bajza, L. Kandra, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **334**, 315 (2001).

162. **A. Tóth**, A. Medgyes, I. Bajza, A. Lipták, Gy Batta, T. Kontrohr, K. Péterffy, V. Pozsgay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 19, (2000).

# Függelék

## I. Rövidítések jegyzéke

Ac	acetyl
AgOTf	Ezüst-trifluor-metánszulfonát
bs	kiszélesedett szingulett
Bu	butyl
Bn	benzyl
CA	klóracetyl
d	dublett
$\delta$	kémiai eltolódás
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én
DIPEA	diizopropil-etyl-amin
DMF	<i>N,N</i> -dimetyl-formamid
DMP	dimetoxi-propán
DMTST	dimetyl-metiltio-szulfónium-trifluor-metánszulfonát
ekv.	ekvivalens
Et	etyl
GPL	glikopeptidolipid
HMPT	hexametyl-foszforsav-triamid
IDCP	jodónium-di-( <i>szim</i> )kollidin-perklorát
Ip	izopropilidén
LDA	lítium-diizopropil-amid
m	multipllett
Me	metyl
MeOTf	metyl-trifluor-metánszulfonát
mmol	millimól
NBS	N-bróm-borostyánkősav-imid
NIS	N-jód-borostyánkősav-imid
NMR	mágneses magrezonancia
OTf	trifluor-metánszulfonil
PCC	piridínium-klórkromát
Ph	fenil
Phth	ftaloil
PNP	<i>p</i> -nitrofenil
PTC	fázistranszfer-katalízis
Py	piridin
q	kvadruplett
RT	szobahőmérséklet
s	szingulett
t	triplett
TBDMS	terc-butyl-dimetyl-szilil
TBPA	<i>tris</i> -(4-bróm-fenil)-ammóniumil
TCA	triklór-acetyl
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-piperidin-1-oxil
TFA	trifluor-acetyl
TFAA	trifluor-ecetsav-anhidrid

TfOH	trifluor-metánszulfonsav
Tf <sub>2</sub> O	trifluor-metánszulfonsav-anhidrid
THF	tetrahidrofurán
TMS	trimetilszilil
TMSOTf	trimetilszilil-trifluor-metánszulfonát
TsOH	<i>p</i> -toluolszulfonsav

## II. Előadások és poszterek

1. **Tóth A.**, Bajza I., Lipták A.  
A *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns sejtfelszíni antigén diszacharid egységének előállítás  
XX. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1997. Október 13-15
2. **A. Tóth**, K. Gyergyói, I. Bajza, A. Lipták  
Synthesis of the immunodeterminant pentasaccharide fragment of the cell surface GLP of *Mycobacterium avium* serovar 19  
2. German-East-European Carbohydrate Workshop, Güstrow/Rostock, March 24-28, 1999
3. **Tóth A.**, Bajza I., Pozsgay V. és Lipták A.  
A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharidját felépítő oligoszacharid szekvenciák szintézise  
Vegyészkonferencia, Eger, 1999. Június 22-24
4. **A. Tóth**, I. Bajza, V. Pozsgay, A. Lipták  
Synthesis of di- and trisaccharide fragments of the O-specific polysaccharide of *Shigella sonnei*  
10<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Galway, July 11-16, 1999
5. **A. Tóth**, I. Bajza, V. Pozsgay, A. Lipták  
Synthesis of oligosaccharide fragments of the O-specific polysaccharide of *Shigella sonnei*  
6<sup>th</sup> European Training Course on Carbohydrates, Debrecen, July 8-14, 2000
6. I. Bajza, **A. Tóth**, T. Kontrohr, V. Pozsgay, A. Lipták  
Synthesis of higher-membered oligosaccharide fragments of the LPS of *Shigella sonnei*  
20<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Hamburg, August 27-September 1, 2000
7. **Tóth A.**, Bajza I., Pozsgay V. és Lipták A.  
A *Mycobacterium avium* komplex 19-es szerovariáns sejtfelszíni pentaszacharid haptén szintézise  
Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001. Június 22-24
8. **A. Tóth**, I. Bajza, V. Pozsgay, A. Lipták  
Synthesis of trisaccharide fragment of the O-specific polysaccharide of *Shigella sonnei*  
Annual Meeting of the Committee of Carbohydrates of Chemistry of the Hungarian Academy of the Sciences, Mátrafüred, May 21-23, 2002
9. **A. Tóth**, I. Bajza, V. Pozsgay, A. Lipták  
Synthesis of trisaccharide fragment of the O-specific polysaccharide of *Shigella sonnei*  
Summer Course Glycosciences (7<sup>th</sup> European Training Course on Carbohydrates), Wageningen, June 23-27, 2002

## **Baktériumok immundetermináns oligoszacharidjainak szintézise**

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

Írta: Tóth Anikó okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi Kar kémiai doktori iskolája  
(szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezet-  
meghatározása programja) keretében

Témavezető: Dr. Lipták András akadémikus, egyetemi tanár

A doktori szigorlati bizottság:

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

A doktori szigorlat időpontja: 200... ..

Az értekezés bírálói:

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

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 200... ..