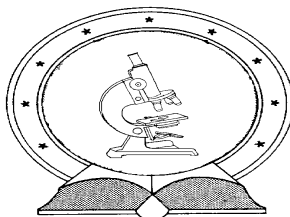


DE TTK



1949

KÉN- ÉS SZELÉNTARTALMÚ GLIKOMIMETIKUMOK SZINTÉZISE

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Szabó Tamás

Témavezető: Prof. Dr. Szilágyi László

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémia Doktori Iskola

Debrecen, 2019.

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

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

Debrecen, 2019.

a jelölt aláírása

*Tanúsítom, hogy **Szabó Tamás** doktorjelölt **2011-2019** között a fent megnevezett Doktori Iskola **K/5** programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult.*

Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2019.

a témavezető aláírása

KÉN- ÉS SZELÉNTARTALMÚ GLIKOMIMETIKUMOK SZINTÉZISE

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

Írta: **Szabó Tamás** okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia Doktori Iskolája
K/5 program (Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szilágyi László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Kéki Sándor
tagok:	Dr. Mátyus Péter
	Dr. Gyémánt Gyöngyi

A doktori szigorlat időpontja: 2016. április 1.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.
tagok:	Dr.
	Dr.
	Dr.
	Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 201...

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt és főként köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Szilágyi László egyetemi tanárnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és értékes szakmai tanácsaival segítette.

Köszönetet mondok Dr. Greiner Istvánnak a Richter Gedeon Nyrt. kutatási igazgatójának, Náray Zsófiának a kémiai főosztály vezetőjének, és osztályvezetőmnek Garadnay Sándornak, hogy lehetővé tették a képzésemet.

Köszönöm Dr. Bényei Attilának a röntgenkrisztallográfiai, Dr. Fehér Krisztinának a molekulamodellezési, Prof. Dr. Hans-Joachim Gabius és Dr. Marcelo Comini csoportjának a biológiai vizsgálatokat.

Köszönettel tartozom Balla Sára vegyésztechnikusnak az NMR, Dr. Kiss Attila egyetemi adjunktusnak a tömegspektrometriai mérésekért.

Köszönöm családomnak és barátaimnak, főként feleségemnek Dórának végtelen türelmét, állandó biztatását és támogatását.

A kutatás a Richter Gedeon Nyrt, az OTKA NN-109671, a GINOP-2.3.2-15-2016-00008, és GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az utóbbi esetében az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Rövidítések jegyzéke

AcOH	Ecetsav
AgAAc	Ezüst katalizálta azid alkin cikloaddíció
AgOAc	Ezüst-acetát
AIBN	2,2'-Azobisz(2-metilpropionitril)
CCl₄	Szén-tetraklorid
CuAAc	Réz katalizálta azid alkin cikloaddíció
DCM	Diklórmétán
DIBALH	Diizobutilalumínium hidrid
DIPEA	<i>N</i> -Etil- <i>N</i> -(propán-2-il)propán-2-amin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
Et₃N	Trietil-amin
EtOAc	Etil-acetát
EtOH	Etanol
Gal	Galaktopiranozil
Glc	Glükopiranozil
HBr/AcOH	Hidrogén-bromid 33%-os ecetsavas oldata
KSac	Kálium-tioacetát
Lac	Laktozil
Man	Mannopiranozil
MeCN	Acetonitril
MeOH	Metanol
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidon
Pd(C)	10% palládium aktív szénen
RuAAc	Ruténium katalizálta azid alkin cikloaddíció
TEBAF	Tetra- <i>N</i> -butilammónium fluorid
TEBAHSO₄	Tetra- <i>N</i> -butilammónium hidrogénsulfát
THF	Tetrahidrofurán
TMSCCH	Etinil-trimetilszilán
<i>syn</i>-(CH₃;CH₃)B	3,4,6,7-tetrametil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i>-(CH₂Br;CH₃)B	4,6-dibróm-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i>-(CH₂Sac;CH₃)B	4,6-bisz-[(acetiltio)metil]-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion

<i>syn</i> -(CH ₂ SH;CH ₃)B	4,6-bisz-(merkaptometil)-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₂ S-;CH ₃)B	4,6-(ditiаметilén)-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;Cl)B	4,6-dimetil-3,7-diklór-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;Br)B	4,6-dimetil-3,7-dibróm-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;H)B	4,6-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;I)B	4,6-dimetil-3,7-dijód-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;C≡CTMS)B	4,6-dimetil-3,7-bisz-[(trimetilszilil)etinil]-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;C≡CH)B	4,6-dimetil-3,7-dietinil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₂ SGliAc;CH ₃)B	4,6-bisz-{ 1-[(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)tio]metil }-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₂ SeGliAc;CH ₃)B	4,6-bisz-{ 1-[(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)szeleno]metil }-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₂ S ₂ GliAc;CH ₃)B	4,6-bisz-{ 1-[(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)ditio]metil }-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;TAGliAc)B	4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>syn</i> -(CH ₃ ;TAGli)B	4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(β-D-glikozil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
<i>anti</i> -(CH ₃ ;CH ₃)B	3,4,7,8-tetrametil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion
<i>anti</i> -(CH ₂ Br;CH ₃)B	4,8-dibróm-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion
<i>anti</i> -(CH ₂ SAc;CH ₃)B	4,8-bis-[(acetiltio)metil]-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion
<i>anti</i> -(CH ₂ SGliAc;CH ₃)B	4,8-bisz-{ 1-[(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)tio]metil }-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion
<i>anti</i> -(CH ₂ SeGliAc;CH ₃)B	4,8-bisz-{ 1-[(per- <i>O</i> -acetyl-β-D-glikozil)szeleno]metil }-3,7-dimetil-1,5-diazabicyklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
1.1. Glikánok és szerepük az élő szervezetekben.....	1
1.2. Lektinek és szerepük az élő szervezetekben.....	2
1.3. Szénhidrát alapú gyógyszermolekulák és glikomimetikumok	7
2. Saját vizsgálatok	11
2.1. Előzmények	11
2.2. Célkitűzések	12
2.3. Bivalens glikozilezett benzol és naftalin származékok	13
2.3.1. Tio- és szeleno-glikozidok előállítása.....	13
2.3.2. Diszulfido-glikozidok előállítása	18
2.3.3. Molekulamodellőzés eredményei	20
2.3.4. Glikozilezett benzol- és naftalinszármazékok lektinkötődése	22
2.4. Glikozilezett bimánszármazékok.....	27
2.4.1. Célkitűzés, irodalmi előzmények	27
2.4.2. Bimán tio- és szeleno-glikozidok előállítása	30
2.4.3. Bimán diszulfido-glikozidok előállítása	37
2.4.4. Triazolo-glikozidok irodalmi előzményei	43
2.4.5. Bimán triazolo-glikozidok előállítása	44
2.4.6. UV-Vis és fluoreszcens tulajdonságok	48
2.4.7. Röntgenkristallográfiai vizsgálatok	51
2.4.8. Új bimán származékok felhasználási lehetőségei	54

3. Kísérleti rész.....	56
3.1. Bisz-brómmetil naftalinok előállítása.....	57
3.2. Bisz-metánszulfoniltiometil benzol- és naftalinszármazékok előállítása..	58
3.3. Naftalin tioglikozidok előállítása.....	59
3.4. Benzol és naftalin ditio-glikozidok előállítása	61
3.5. Benzol- és naftalin-szelenogalaktozidok előállítása.....	66
3.6. Eljárások új bimán származékok előállítására.....	71
3.7. Syn- és anti-bimán szeleno-glikozidok előállítása	72
3.8. Syn- és anti-bimán tio-glikozidok előállítása	75
3.9. Syn-bimán diszulfido-glikozidok előállítása	81
3.10. Syn-bimán triazolo-glikozidok előállítása.....	83
4. Összefoglalás	87
5. Summary	90
6. Irodalomjegyzék	94

1. Bevezetés

Szénhidrátoknak általánosságban a $C_n(H_2O)_n$ képlettel leírható vegyületeket nevezzük, bár ez a jelölés leginkább a valódi monoszacharidokra igaz, és számtalan kivétel felsorolható. Minden élőlényben előfordulnak, a természetben megtalálható szerves anyagok közül a legnagyobb mennyiségben, és a monoszacharidok szerkezeti, konformációs, egymáshoz kapcsolódási variabilitásának köszönhetően rendkívül változatos formában. Szerepet játszanak a legkülönbözőbb biológiai folyamatokban, például lehetnek az anyagcsere energiaforrásai (keményítő, glikogén), az örökítőanyag szerkezeti egységei (ribóz, dezoxiribóz), élőlények vázanyagai (cellulóz, kitin). Szerkezetüket tekintve lehetnek mono-, oligo-, poliszacharidok.

Az oligoszacharidokban 2-10 szénhidrát monomer kapcsolódik egymáshoz glikozidos kötésekkel keresztül. Szerkezetük lehet elágazó vagy nem elágazó lánc, de gyűrűs példákat is találunk. Több fiziológiai folyamat részei, például az *N*- és *O*-glikozidok a fehérjék poszt-transzlációs módosítása során biztosítják a fehérjék stabilitását, részt vesznek a funkciójuk kialakításában,¹ de ezek alkotják azokat a glikánokat is, amelyek a sejtfelszín finomszerkezetét hozzák létre.

1.1. Glikánok és szerepük az élő szervezetekben

A sejtek egyedi glikán mintázatát glikozil transzferázok és glikozilázok sora alakítja ki.² A lehetséges szekvenciák és kialakítható glikánfürt formák nagy száma miatt ez a finomszerkezet óriási mennyiségű információtartalommal bír, amit gyakran „cukor kódoknak” is neveznek.³⁻⁵

A sejtfelszíni glikánok több felismerési folyamat részei, kulcsszerepük van pl. a sejt és a sejtek közötti mátrix kölcsönhatásaiban,⁶ a megtermékenyítés során,⁷ és a patogén-gazdatest kölcsönhatásokban.⁸ Megismerésük azért is fontos, mert betegségek hatására elváltozhatnak. Elsőként Hirst és csoportja figyelte fel arra, hogy az influenzavírus hatására a házi tyúk vörösvértestei először összetapadnak, majd szétesnek, azonban ha ezután újabb adag influenzavírral találkoznak, elmarad a fent említett folyamat.⁹ Ebből

arra következtettek, hogy a vírus a gazdasejtek felszínének receptorain kötődik, ami során egy vírus több vörösvértestet is agglutinál, majd egy enzim hatására ezek a receptorok megsemmisülnek, ami miatt a sejtek szét tudnak válni. Később kiderült, hogy ez az enzim a vörösvértestek felszínéről a szialsavakat lehasító szialidáz.¹⁰ A szialidáz hatására a sejtfelszín negatív töltése csökken, ami sejt elektroforézissel mérhető.

Aktuális példa a tumorsejtek abnormális glikozilezési mintájának kialakulása, amely a rákos sejtek legáltalánosabb elváltozása. A tumorsejtek epigenetikus elváltozásai nem feltétlenül a sejtek osztódását befolyásolják, de szerepük van az immunmodulációban és az áttétek kialakulásában.¹¹ Mára már sok, a betegséggel összefüggésben álló glikozilezési mintázatot vagyunk képesek követni specifikus monoklonális antitestekkel. A sejtek felszínén megjelenő szénhidrát antigének elváltozásaikkal célpontot adhatnak és adnak a diagnózisnak és a kezelésnek egyaránt.¹²⁻¹⁴ Egy másik módja az információ kiolvasásának megfelelő szénhidrátreceptor fehérjékkel (pl. lektinekkel) történő kölcsönhatás révén valósulhat meg. Ez a fehérje-glikán felismerési folyamat az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kapott.¹⁵⁻¹⁷

1.2. Lektinek és szerepük az élő szervezetekben

A lektinek olyan fehérjék, amelyek szelektíven képesek egy vagy több kötőhelyen szénhidrát egységeket megkötni. A lektinek glikánaffinitása döntően az epitóp topológiájától függ, mint amilyen az *N*- vagy *O*-glikánok elágazási formája, vagy a sejtmembrán mikrodomének szerkezete. A specifikusságuk miatt a laboratóriumi kutatások során célszerű a vizsgálatokat közvetlenül a sejteken végezni, de egyre nagyobb betekintést nyernek a lektinek szelektivitásába olyan *in vitro* eszközökön is, amelyek alacsony molekulatömegű oligo/multivalens glikokonjugátumokat tartalmaznak.¹⁸ Néhány példán felbuzdulva mesterséges glikozidfűrtökkel is mérik a lektinek topológiai tulajdonságait.^{5,19}

A lektin elnevezés Boyle nevéhez köthető,²⁰ aki az angol *selecting* szóból származtatta. Előtte ezeket a fehérjéket hemagglutinineknek nevezték, mert hatásukra a vörösvértestek kicsapódnak, vagy más néven agglutinálódnak. Első előállításuk Peter

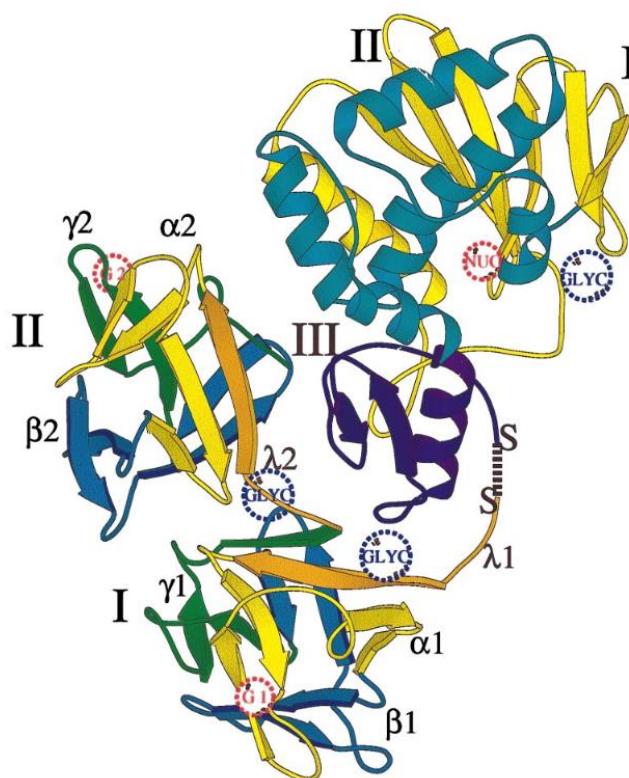
Hermann Stillmark nevéhez köthető, aki 1888-ban írt doktori tézisében számol be a *Ricinus communis* növényből kivont fehérjéről, a ricinről.²¹ A heterodimer szerkezetű ricin két egységét diszulfid-híd kapcsolja össze. A fehérje B-láncán (RTB) galaktóz-kötőhelyet tartalmaz,²² amivel a sejt felszínére kapcsolódik, majd abba endocitózissal kerül.²³ Ezt követően az RTB lánc közreműködésével a Golgi-apparátusból a toxin a citoszolba jut, majd a láncok közötti diszulfid-híd hasad, és az ezzel aktívvá váló RTA lánc kifejti katalitikus aktivitását, amivel a riboszómán található *N*-glikozidos kötéseket hasítani kezdi, ami egyet jelent a sejt elhalásával.²⁴

A második legismertebb fitohemagglutinin a Concanavalin A, amit kezdetben a *Canavalia ensiformis* (lóbab) terméséből vontak ki. Szerkezetét tekintve homotetramer. Mindegyik láncon egyenként egy α -mannozil és α -glükózil szénhidrát egységet képes felismerni és megkötni.²⁵ Gyakran alkalmazzák modellkísérletekben a szénhidrát-lektin kölcsönhatások vizsgálatára.²⁶⁻²⁸ A Concanavalin A-t más lektinekhez hasonlóan felhasználják a lektin affinitáskromatográfiában is. Az állófázishoz kötött lektinekkel lehetséges glikoproteineket glikánmintázatuk alapján egymástól elválasztani.²⁹

Az értekezés szempontjából közvetlenül érintett növényi lektin a fehér fagyöngyben található³⁰ viscumin, vagy más néven *Viscum album* agglutinin (VAA). Szerkezete és hatásmechanizmusa nagy hasonlóságot mutat a már tárgyalt ricinnel (1. ábra).³¹ Szintén heterodimer szerkezetű, a két láncot diszulfid-híd köti össze, szintén képes endocitózissal bejutni a sejtbe, ahol a diszulfid-híd hasadása után az A-lánc kifejti riboszóma inaktíváló hatását, ezért erős toxinként viselkedik állati szervezetekben. Nagyobb eltérés a fehérje B-láncán található, ami a ricintől eltérően két galaktóz egység megkötésére képes.³² A lektinek esetében megfigyelték, hogy a szénhidrát egységek kötődése szempontjából a több kötőhelyet is betöltő multivalens szénhidrátszármazékok erősebben kötődnek a monovalensekhez képest. Ebből a szempontból lényeges, hogy a VAA lektin két kötőhelyének egymástól mért távolsága 15 Å.³³

Az agglutininek közül a legerősebb toxin, az *Abrus precatorius* növényben található abrin LD₅₀ értéke 0,7 µg/kg.³⁴ Az eddig felsorolt α -mannóz, α -glükóz és β -galaktóz egységeket kötő növényi lektinen kívül léteznek *N*-acetyl-glükózaminra, szíalsavra vagy fukózra specifikusak is.³⁵ A vírusok, baktériumok, gombák és egyéb egysejtűek

számtalan lektintípust állítanak elő. Ezek között is több igen erős toxint ismerünk,³⁴ de a patogének esetében ezek jelentős szerepet játszanak a gazdasejtek felszínén való kötődésben is.³⁶



1. ábra
Viscum album agglutinin szerkezete

A toxikus növényi lektinek általában rendelkeznek hidrofób kötőhelyekkel is, ahol képesek naftalin-szulfonsavakat, indolil-ecetsavat, adeninszármazékokat, porfirinvázis vegyületeket megkötni, míg a szénhidrátkötőhelyek szabadon maradnak.³⁷ Ezzel lehetőséget adnak arra, hogy jelzett vegyületekként vizsgáljuk őket, illetve képesekké válhatnak akár gyógyszervegyületek célzott továbbítására is.

Az állati szervezetek szempontjából eddig egyértelműen úgy tűnik, hogy a növényi agglutininek olyan toxinok, amelyek a növény védelmét biztosítják az állandó támadásokkal szemben.³⁸ Ez túlnyomóan igaz is, de ellenpéldaként felhozhatjuk a nitrogénfixáló baktériumok és növények szimbiózisának kialakításában betöltött szerepüket.³⁹

Agglutininek és glikánok közötti kölcsönhatás egyik legfontosabb felhasználási területe a vércsoportok meghatározása. Az emberi vércsoportok polimorfizmusát elsőként Karl Landsteiner írta le és ABO rendszernek nevezte el.⁴⁰ Ezután Watkins és Morgen voltak, akik az állati és növényi lektinokkal azonosították a vércsoportokhoz tartozó oligoszacharidokat.

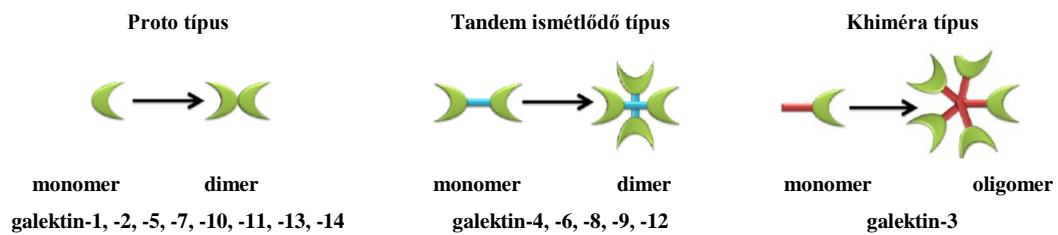
Az állati szervezetekben előforduló lektineknek ennél szélesebb körű funkcióit ismerjük.^{41,42} A velünk született immunrendszer részeként részt vesznek az idegen test felismerésében, ilyenek pl. a kollektinek, fikolinok, tachylektinek.⁴³ A komplement rendszerben részecskéket és patogéneket aggregálnak, illetve indukálják a fagocitózist. Részt vesznek az endocitózis mint transzportfolyamat szabályozásában, mint asialo glikoprotein⁴⁴ és mint makrofág mannózreceptor.⁴⁵

A P-típusú lektinek⁴⁶ nagyban különböznek a legtöbb lektintől, mert a mannóz-6-foszfátra specifikus receptorok (MPR). Egyik képviselőjük a sejten belül található MPR, ami a sejtben újonnan előállított lizoszómaenzimeket továbbítja a megfelelő helyre. A sejt felszínén található MPR a kettes típusú inzulin-szerű növekedési faktor receptoraként viselkedik, azonban az alapvetően sejtsztódást indukáló IGF2 faktort a lizoszómába szállítja.

Molekuláris gardedámként vesz részt a glikoproteinek szintézisében a kalnexin és a kalretikulin.⁴⁷

Az említett állati lektinek egyik legnépesebb családja a galektinek. Nevükkel ellentétben gyengén kötnek β -galaktózt és általában laktózra vagy *N*-acetyl-laktózinra specifikusak. A természetben összesen tizenöt galektint ismerünk, ezek közül tíz található meg az emberi szervezetben.⁴⁸

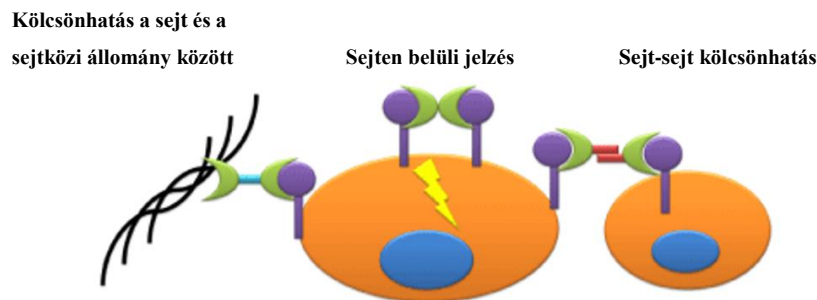
A szerkezetüket tekintve megkülönböztetünk proto, tandem és khiméra típusú lektineket és ezek dimer, illetve esetenként oligomer fajtáit (2. ábra).⁴⁹



2. ábra
Galektinek szerkezeti típusai

A leggyakoribb galektin szerkezeteket testesítik meg a proto-típusú galektin-1, a khiméra típusú galektin-3 és a tandem ismétlődő galektin-8.^{50,51}

A sejtfelszíni glikánok és galektinek kölcsönhatásainak meghatározó szerepe van a sejten belüli válaszreakciók kiváltásában, a sejt-sejt, a sejt-sejt közötti állomány kölcsönhatásaiban (3. ábra).⁴⁹



3. ábra
Galektinek funkciói

A galektinek, mint minden fehérje, a sejteken belül termelődnek. Általában a sejten kívüli térbe kerülve a sejtfelszíni glikánokhoz kapcsolódnak, de ismert olyan galektin is, mint a galektin-3, amely hatását a sejten belül is kifejtheti. Érdekes módon a galektin-3 a T-sejteken belül kedvez a sejt növekedésének és gátolja az apoptózist, míg a sejtől kiválasztódva a megfelelő glikánreceptorra kapcsolva indukálhatja azt.⁵² Rosszul szabályozott galektin-3 oka lehet autoimmun és rákos megbetegedéseknek. A galektinek közül a galektin-3 az a lektin, amelynek a leginkább tisztázott a rákos elváltozások során játszott szerepe.⁵³ Azt figyelték meg, hogy a tumorsejtek galektin-3 termelése nagyobb, mint a normál sejteké, ami az imént említett T-sejtekre gyakorolt hatása miatt előnytelen.

A helyzetet tovább rontja, hogy pozitív hatása van a daganatos sejtek angiogenezisére is, amivel javítja a daganat vérrellátását és segíti az áttétek terjedését.⁵⁴

Az előbbi intracelluláris szabályozástól eltekintve, a galektinek általában a sejt külső térbe választódnak ki, és ahogyan már említettük itt azután több különböző folyamatban vehetnek részt. Az egyik ezek közül a sejtnövekedés és apoptózis folyamatának szabályozása, amely során glikánokra kapcsolódva elindítják az apoptózist. A galektin-1 és galektin-9 szabályozza a csecsemőmirigyben a T-sejtek szelekcióját, ami során apoptózisra kényszeríti azokat, amelyek a saját antigénjüket felismerik. Apoptotikus hatással rendelkezik a galektin-7 és galektin-12 is.⁵⁵

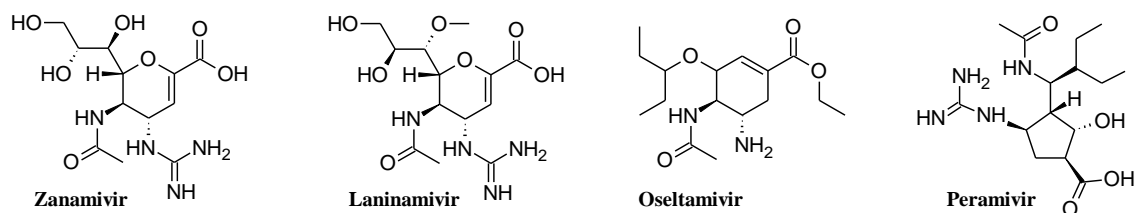
A galektinek betöltenek adhéziós feladatokat is, ezek során a sejtet kötik össze a sejt közötti állománnyal. Ilyen a tandem ismétlődő típusú galektin-8, ami mennyiségétől függően szabályozza a sejtadhéziót. Ha kevesebb van belőle, kötött állapotban van. Ekkor a fibronectinhez hasonlóan viselkedik, és a sejtet köti össze más szelektív integrin-receptorokkal. Az integrinek és a galektin-8 által kialakított komplex, az integrin által szabályozott kaszkádreakciókat indít el, mint a fokális adhéziós kináz (FAK) és paxilin aktiválása, ezzel növeli a sejtek kötődését. Ezzel ellentétben, ha a galektin-8 feleslegben van jelen, a sejtek fibronectinnel való kapcsolódására negatív hatással van, ami csökkenti a sejtek közötti adhéziót. Túlermelése hatással van a sejtek növekedésére és az áttétek kialakulására.⁵⁶

A galektinek rendellenes szabályozása, főként túlzott termelődése jelentős szerepet játszik több patológiai folyamatban, mint a rheumatoid arthritis,⁴⁹ kopásos ízületi gyulladás,⁵⁷⁻⁵⁹ fibrózis és a rák.^{60,61}

1.3. Szénhidrát alapú gyógyszermolekulák és glikomimetikumok

Szénhidrátszármazékok felhasználhatóak gyógyszerek hatóanyagaiként. Ilyen a kettes típusú diabetes mellitus és prediabétesz ellen használt Acarbose, illetve Miglitol, amelyek gátolják az α -glikozidázokat. Mivel gátolják az oligo- és poliszacharidok lebontását, csökkentik a szabad glükóz mennyiségét a vékonybélben.⁶²

Influenzavírus fertőzések kezelésére használható a 2-dezoxi-2,3-dehidro-*N*-acetylneuraminsav és származékai.⁶³ A Zanamivir, Oseltamivir, Peramivir, Laninamivir, (4. ábra) gátolja a vírus felületén megtalálható neuraminidáz enzimet. A neuraminidáz inhibíciója után a vírus nem képes a gazdasejt felszínéről a szíalsavat lehasítani, ezért nem képes arról leválni.

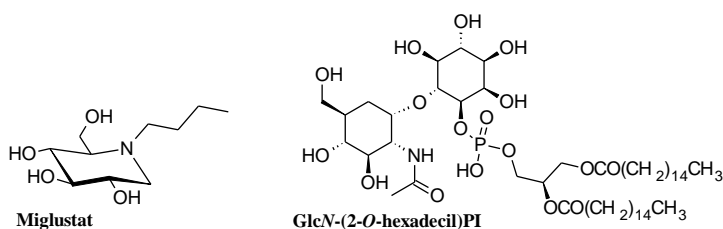


4. ábra

Neuraminidáz inhibitorok szerkezete

Az *N*-butil-dezoxinojirimicin (Miglustat) a vírusokban található α -glükózidázok inhibitora (5. ábra). Az említett enzim a vírusok *N*-glikánjainak feldolgozására és a glikoszfinbolipidek szintézisére van hatással, ezért ez a szénhidrátszármazék is hatásos vírusok ellen,⁶⁴ de I. típusú Gaucher-kór kezelésére is használják.⁶⁵

A GlcN-(2-*O*-hexadecil)foszfatidil-inozit (5. ábra) az afrikai álomkórt okozó *Trypanosoma brucei* fertőzés kezelésére használható, mert a protozoában található glükózil-foszfatidil-inozit-mannoziltranszferáz I enzim működését gátolja.⁶⁶

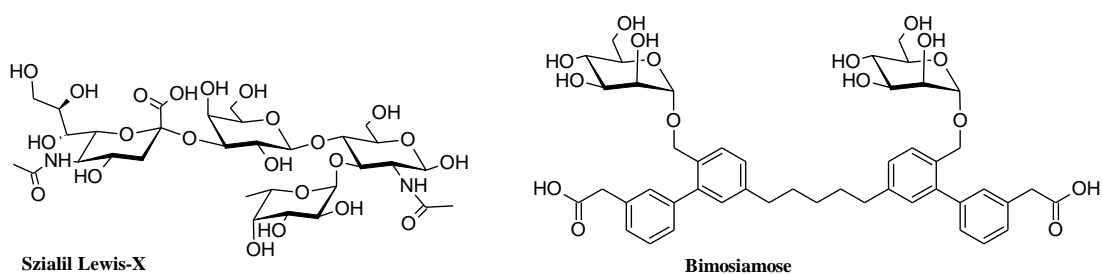


5. ábra

Glikoszfinbolipid mimetikumok

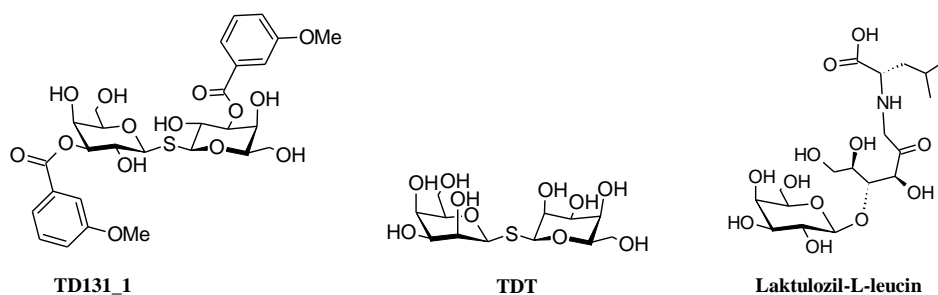
Az eddig ismertetett példákban, a glikomimetikumok az enzimek aktív centrumába kötődnek, ezzel csökkentve az enzimaktivitást. Olyan szénhidrát kötő fehérjék esetében, mint a ricin és Shiga toxin, bár a katalitikus aktivitás is számos kismolekulával csökkenthető,⁶⁷ lehetőség van ezen fehérjék sejten való megkötődésének gátlására. Galaktóz- és laktózszármazékokkal gátolták ricin toxin sejtadhézióját. Érdekes eredmény, hogy ebben az esetben a multivalens származékok nem bizonyultak hatásosabbnak a monovalens származékoknál.⁶⁸ Bakteriális adhezinek és toxinok (lektinek) káros hatásaival már korábban foglalkoztunk, ezek ellen is állítottak elő antiadhéziós multivalens szénhidrátmimetikumokat, amelyek hatásosnak bizonyultak olyan pentamer szerkezetű lektinokkal szemben, mint a kolera toxin,⁶⁹ és az E. coli toxin (Verotoxin).⁷⁰

Ahogy az már korábban tárgyaltuk, a lektinek nem megfelelő szabályozása gyakran kedvez olyan folyamatoknak, amelyek károsak a szervezet számára. A szelektinek családjában olyan adhéziós szerepeket betöltő fehérjék találhatók, mint az L-, E- és P-szelektinek, amelyek a leukociták endotéliumon való megkötődésének első néhány lépésében vesznek részt, ezzel jelentős szerepet játszanak az immunválasz és gyulladásos reakciók kialakulásában. Gátlásukkal a gyulladásos reakció visszaszorítható.⁷¹ A szelektinek gátlására használt szialilezett Lewis-X (6. ábra) klinikai vizsgálatokban hatásosan gátolta az iszkémiával érintett testrészek újbóli vérellátásakor fellépő allergiás reakciót,⁷² illetve az inhalált Bimosiamose (6. ábra) hatásos volt asztmás betegeknél a légutakban megjelenő gyulladásos reakció visszaszorítására.⁷³



6. ábra
Szelektin inhibitorok szerkezete

A daganatos megbetegedések jelentős részében a galektin-3 túlzott termelődése figyelhető meg, ami miatt a tumorsejtekben az apoptózis visszaszorul. Az irodalomban már több szénhidrátalapú, galaktózegységet tartalmazó galektin-3 inhibitorot állítottak elő. Egy áttekintés alapján⁷⁴ ezek közül a leginkább hatásosak a bivalens szimmetrikus digalaktozil-tioglikozid szerkezetek, illetve a multivalens laktóz C-1 módosított származékok. Egyik közülük a TD131_1 (7. ábra), amely hatékonyan csökkentette a pajzsmirigy tumorsejtek ellenállását, amikor a kemoterápiában használt Doxorubicinnel és az ionizáló sugárzással kombinálva használták.⁷⁵ Hasonlóan a Taxol által indukálta apoptózisra volt szinergikus hatással a laktulozil-L-leucin (7. ábra).⁷⁶



7. ábra

Galektin inhibitorok szerkezete

A galektin-1 és galektin-3 szerepe ellentétes egymással, ezért a szelektív gátlás elősegítésére több szerkezetoptimalizálást is végeztek. Ezek közül a C-3-szubsztituált szimmetrikus digalaktozil-tioglikozid származék galektin-3 affinitása 200-szorosa volt a galektin-1 lektinnel szemben mért értéknek.⁷⁷ Kiemelkedően magas szelektivitást tudtak elérni galaktóz C-2-epimer talózsármazékkal (TDT, 7. ábra).⁷⁸

2. Saját vizsgálatok

2.1. Előzmények

A téma előzményeként csoportunkban aszimmetrikus diszulfido-glikozidok,^{79,80} szelenoglikozidok, diglikozil-szelenidek és -diszelenidek,⁸¹ valamint a szénhidrátkémiában eddig ritka szelenoszulfid-kötést tartalmazó származékok előállításával foglalkoztak.⁸² Vizsgálatok indultak biológiai aktivitásuk tanulmányozására is.

A glikozidos kötésben az oxigénatom cseréje befolyásolja a glikozidos kötősszöget és a kötéstávot, ezért felmerül a kérdés, hogyan befolyásolják ezek a szerkezeti változások a biológiai aktivitást.²⁸ Korábbi vizsgálatok alapján kiderült, hogy az új típusú glikozidos kötések tartalmazó származékok különféle, markáns biológiai aktivitások megjelenését eredményezik. Így pl. néhány oligovalens, benzol központi magra diszulfid híddal kapcsolódó mannóz ligandumokat tartalmazó származék a megfelelő monoszacharidhoz képest erősebben kötődött a concanavalin A lektinhez.²⁸ Ehhez hasonló galaktozil konfigurációjú vegyületek jelentős inhibíciós aktivitást mutattak a Chagas kórt okozó *Trypanosoma cruzi* protozoával szemben.⁸³

Kimutatták továbbá, hogy egyes diglikozil-diszelenidek hatásosan gátolják az afrikai álmókórt okozó *Trypanosoma brucei* növekedését.⁸⁴

Szimmetrikus diszulfido-glikozidok is rendelkeztek lektin inhibíciós hatással, a szilárd fázisú tesztek és tumor sejtvonalon végzett vizsgálatok alapján.^{82,85} A diszulfido-galaktozid származékok hatásos inhibitorok bizonyultak növényi agglutininek esetében, de kevésbé voltak aktívak humán lektinekkel szemben.^{86,87} A tio- és diszulfido-glikozidokat felhasználják kombinatórikus könyvtárakban, amelyek kiegészülnek glikopeptidekkel és glikoproteinekkal is.⁸⁸⁻⁹¹

A szeleno- és diszeleno-galaktozidok galaktóz kötőhellyel rendelkező lektineken mért inhibíciós hatása, összemérhető a tio-galaktozid analógokkal.⁹²

Szénhidrátok 1,2,3-triazol származékai is többek között gyógyszerjelöltek, fluoreszcens jelzővegyületek, polimerek.⁹³ Az 1,2,3-triazolo-glikozidok is mutatnak

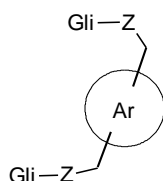
biológiai aktivitást és jó az ellenállásuk a glikozilázokkal szemben. *N*-acetil-glükózamin származékaikkal újabb antibiotikumokhoz jutottak, amelyek jó inhibitorok bizonyultak a *Bacillus subtilis* *N*-acetil-glükózaminidáz enzimmel szemben.⁹⁴ Szintén hatásos arabino 1,2,3-triazolo-glikozidokat állítottak elő *Mycobacterium bovis* (BCG) patogénnel szemben. A megfelelő hidrofób oldalláncot megválasztva hatásosan sikerült a baktérium sejtfalának bioszintézisét inhibítani.⁹⁵ 1,2,3-triazolo-glikozidok további előnye, hogy a megfelelő alkinekből és azidokból a CuAAC reakcióval könnyen előállíthatóak multivalens származékok, ami több esetben is fontosnak bizonyult a lektin inhibitorok esetén.^{96,97} A központi távtartó flexibilitását is fontosnak találták a fukóz szénhidrát kötő *Ulex europaeus* lektinen. Azt tapasztalták, hogy a multivalens származékok közül a flexibilisebb távtartóval rendelkező volt, amelyik hatásosabban kötődött a lektinhez.⁹⁸

2.2. Célkitűzések

Az ismertett előzményekre támaszkodva toxikus növényi agglutininek, illetve az emberi szervezetre káros lektinek gátlására potenciálisan alkalmas újabb antiadhéziós glikomimetikumok előállítását tűztük ki célul.

Előnyös, ha ezek a származékok olyan glikozidos kötésekkel rendelkeznek, amelyek ellenállóak a glikozidáz enzimekkel szemben, ezáltal elkerülhetővé válnak bizonyos deaktiválódási folyamatok biológiai körülmények között. Az *O*-glikozidos kötést az alábbiakban ismertetendő származékokban tio-, szeleno-, vagy diszulfid-kötésekkel, helyettesítettük.

Ahogy azt a 8. ábrán is bemutatjuk, benzol és naftalin központi vázra tio-, diszulfido- és szeleno-glikozidos kötéssel kapcsolt β -D-galaktóz (**1-8**) és β -D-laktóz (**9-12**) szénhidrátegységeket tartalmazó vegyületek szintézisét terveztük.⁹⁹



Vegyületszám	Ar	Z	Gli
1	1,5-naftilén	S ₂	β-D-Gal
2	1,4-naftilén	S ₂	β-D-Gal
3	1,4-naftilén	S	β-D-Gal
4	1,3-fenilén	Se	β-D-Gal
5	1,4-fenilén	Se	β-D-Gal
6	2,6-naftilén	Se	β-D-Gal
7	1,4-naftilén	Se	β-D-Gal
8	1,5-naftilén	Se	β-D-Gal
9	1,4-naftilén	S ₂	β-D-Lac
10	1,4-fenilén	S ₂	β-D-Lac
11	1,5-naftilén	S ₂	β-D-Lac
12	1,4-naftilén	S	β-D-Lac

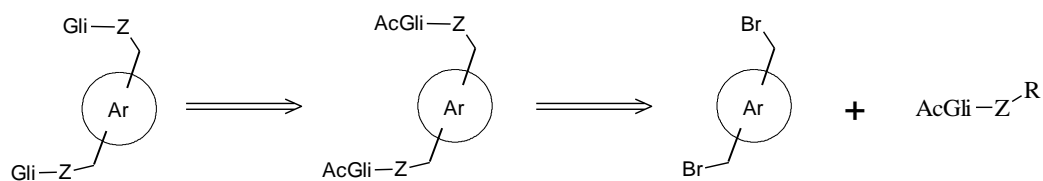
8. ábra

Benzol és naftalin központi vázas glikomimetikumok szerkezete

2.3. Bivalens glikozilezett benzol és naftalin származékok

2.3.1. Tio- és szeleno-glikozidok előállítása

Tio-glikozidokat előállíthatunk anomer halogenidek és a megfelelő tiolok reakciójában, ahol acetyl védőcsoportokat használva, szomszédcsoporthatás révén általában jó szelektivitással transz glikozidszármazékok képződnek.¹⁰⁰ Anomer halogenideket azonban gyenge stabilitásuk miatt közvetlenül a kapcsolás előtt szükséges előállítani. Lehetőség szerint több szintézisútban is felhasználható építőelemet szeretnénk volna használni, ehhez alapkövetelménynek tartottuk a jó eltarthatóságot, ezért a tio-glikozidok előállítására a per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil tiolok és 1,4-bisz(bróm-metil)-naftalin kapcsolási reakcióját alkalmaztuk, ennek retroszintetikus megjelenítése a 9. ábrán látható.



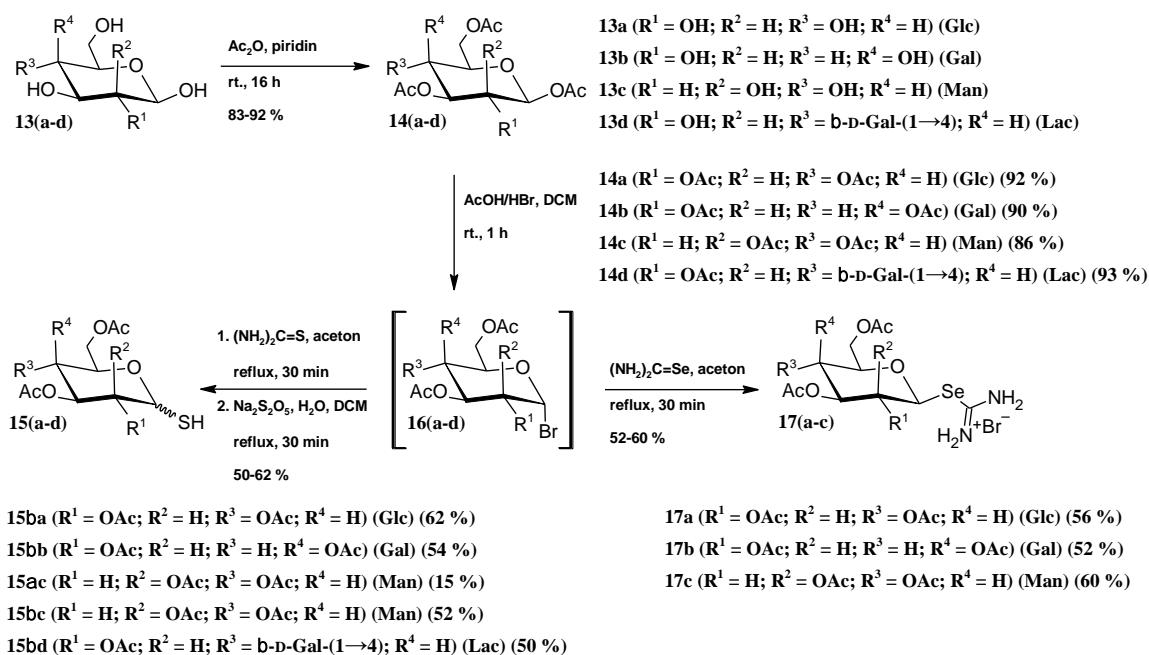
9. ábra

Tio- (Ar = 1,4-naftilén; Z = S; R = H; AcGli = Ac₄-β-D-Gal, Ac₇-β-D-Lac; Gli = β-D-Gal, β-D-Lac) és szeleno-glikozidok (Ar = fenilén, naftilén; Z = Se; R = C(NH₂)₂⁺Br⁻; AcGli = Ac₄-β-D-Gal; Gli = β-D-Gal) előállításának retroszintetikus megközelítése

A per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil szelenolok a per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil tiolokhoz képest fokozottan érzékenyek az oxidációra. Levegő oxigénjének hatására meglehetősen gyorsan szimmetrikus diszelenidekké alakulnak át. A szeleno-glikozidok előállítására a bisz-brómmetil-arének ezért per-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil izoszelenourónium bromidokkal reagáltattuk, ahogyan ez a 9. ábrán is látható.

A glikozil-tiolokat néhány kivételtől eltekintve,¹⁰¹ szinte kizárólag védőcsoportokkal ellátott szénhidrát anomer halogenidek, és kén nukleofilek reakciójával állítják elő. Védőcsoportként leggyakrabban acetilcsoportokat használnak. Erre a célra az anomer halogenideket általában tiokarbamiddal,¹⁰² vagy kálium-tioacetáttal¹⁰³ reagáltatják. Az így keletkező izotiourónium sóból, illetve tioacetátból bázikus hidrolízissel szabadítják fel az anomer tiolokat. Izotiourónium só esetében ez nátrium-piroszulfít vizes oldatával is elvégezhető. A glikozil-tiolokat, mint glikozildonor vegyületeket az értekezés második felében is használjuk, ezért előretekintésként a galaktóz és laktóz származékokon kívül a glükóz és mannóz származékok előállítását is itt tárgyaljuk.

A **15(a-d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil tiolokat a **13(a-d)** alap szénhidrátokból állítottuk elő (10. ábra), amelyeket első lépésben piridin jelenlétében ecetsav-anhidriddel acetileztünk. A **14(a-d)** teljesen acetilezett származékokat ezután az irodalomból ismert módon¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ hidrogén-bromidos ecetsavval per-*O*-acetyl-α-D-glikopiranozil bromidokká **16(a-d)** alakítottunk, majd ezekből „egylombik” reakcióban nyertük a **15(a-d)** glikozil tiolokat, amelyek a **15c** per-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil-tioltól eltekintve szelektíven β-anomerekként képződtek. A **15c** esetében jelentősebb mennyiségű α-anomer is keletkezett, de az epimerek oszlopkromatográfiával elválaszthatóak voltak.



10. ábra

Per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolok (**15**) és -szelenourónium bromidok (**17**) előállítása

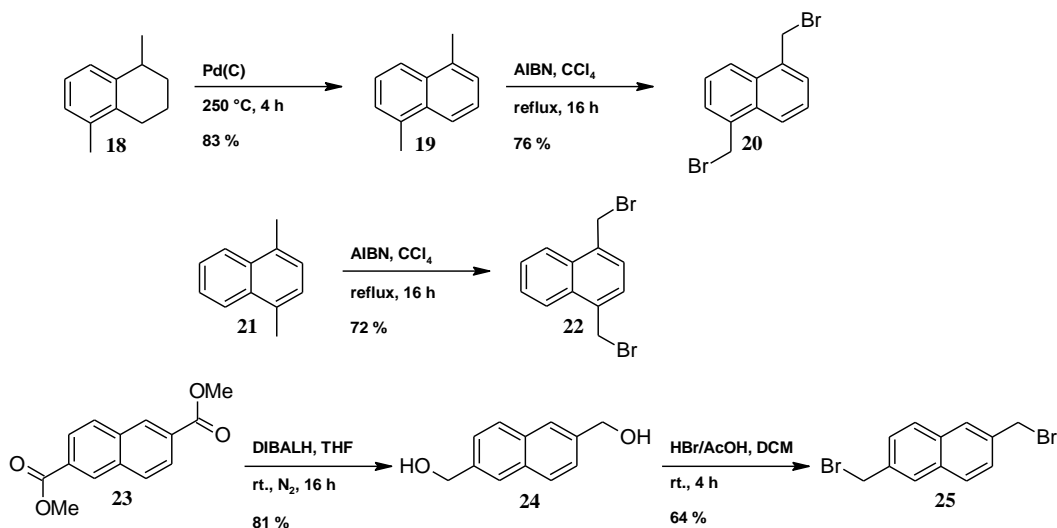
A **17(a-c)** per-*O*-acetyl-D-glikozil izoszelenourónium sók előállítása régóta ismert az irodalomban.¹⁰⁸ Reprodukciós kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a tiokarbamidhoz képest a szelenokarbamid jobb nukleofil partner volt, valamint a per-*O*-acetyl-D-glikozil-izotiourónium-bromidokkal szemben a **17(a-c)** per-*O*-acetyl-D-glikozil-izoszelenourónium-bromidok spontán kristályosodtak.

A hidrogén-bromidos jégecet hatására a **16d** per-*O*-acetyl-laktozil-bromid képződése mellett a glikozidos kötés bomlásával melléktermékek képződtek. A **17d** szelenourónium sót ezektől nem sikerült sem kristályosítással, sem oszlopkromatográfiával megtisztítani, ezért végül a **17d** per-*O*-acetyl-laktozil izoszelenourónium bromidot nem állítottuk elő.

A **20** 1,5-, **25** 2,6- és **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinokat a 6. ábrán bemutatott módon állítottuk elő, míg a **28** 1,3- és a **29** 1,4-xilil-dibromid kereskedelmi forgalomból beszerezhető volt.

A **20** 1,5-bisz(brómmetil)-naftalint **18** 1,5-dimetil-tetralinból állítottuk elő irodalmi példa alapján (11. ábra). Első lépésben az 1,5-dimetil-tetralint aromatizáltuk,¹⁰⁹ majd a

kapott **19** 1,5-dimetil-naftalint¹¹⁰ benzil helyzetben brómoztuk. Analóg módon a **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalin szintézisét az 1,4-dimetil-naftalinból végeztük el (11. ábra).

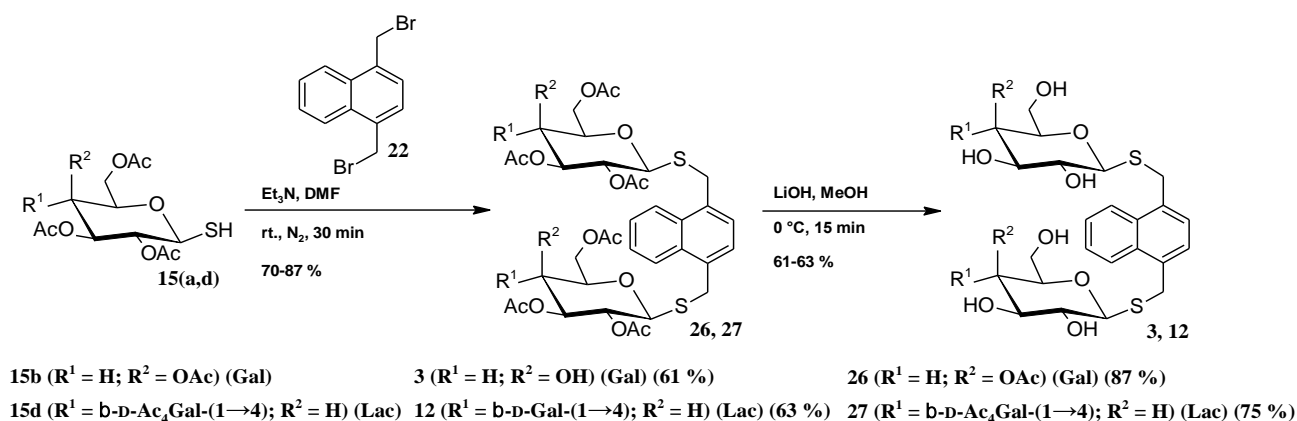


11. ábra
Bisz(brómmetil)-naftalinok előállítása

A **25** 2,6-bisz(brómmetil)-naftalint jó hozammal lehetett előállítani a **23** dimetil 2,6-naftalin-dikarboxilátból (11. ábra). A DIBALH redukciót követően a két benzil helyzetű hidroxilcsoportot hidrogén-bromidos jégeccettel brómra cseréltük.

A **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalint **15b** per-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil-tiollal, vagy **15d** per-*O*-acetyl-β-D-laktozil-tiollal reagáltattuk (12. ábra). Az így kapott **26**, **27** termék dezacetilezésével jutottunk a **3**, **12** tioglikozidokhoz.

A **3**, **12** tioglikozidok előállítása során a **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinhoz elegendő volt 2,0 ekvivalens **15(b,d)** per-*O*-acetyl-D-glikozil-tiol. Oldószerként dimetil-formamidot, bázisként feleslegben trietil-amint használtunk. A reakció gyors és kvantitatív volt. A **26**, **27** teljesen acetilezett termékeket további tisztítás nélkül használtuk fel a dezacetilezési reakcióban. Az acetyl csoportokat sztöchiometrikus mennyiségű lítium-hidroxid metanolos oldatával távolítottuk el.

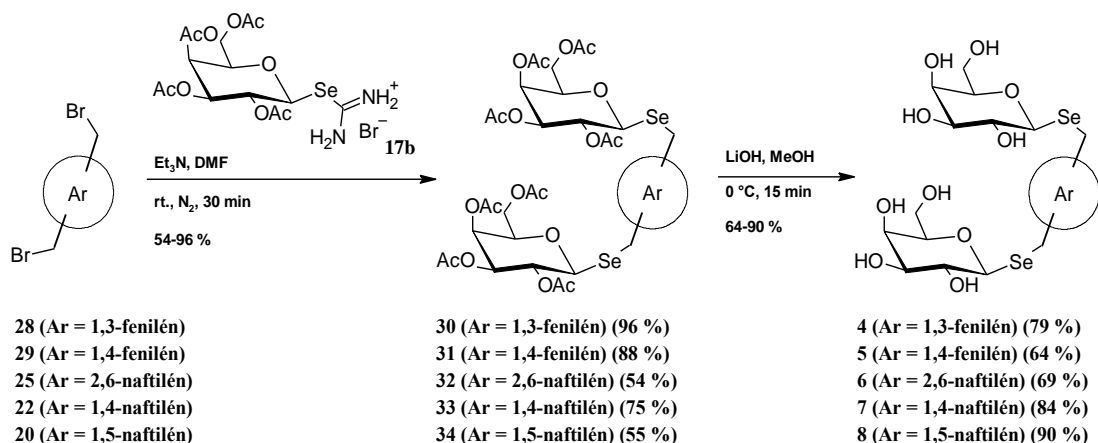


12. ábra

Naftalin központi vázas tioglikozidok előállítása

A szeleno-glikozidok előállítására ezért a megfelelő **20**, **22**, **25**, **28**, **29** bisz(brómmetil)-aréneket, a **17b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil-izoszelenourónium-bromiddal⁹² reagáltattuk (13. ábra).

A szimmetrikus digalaktozil-szelenidek képződése elkerülhető volt 2,0 mólekvalens frissen átkristályosított **17b** izoszelenourónium bromid használatával, gázmentesített oldószerekkel, nitrogén atmoszféra alatt. A már korábban közölt módszer alapján⁸¹ az acetil védőcsoportokat lehasítva kapjuk a **4-8** szelenoglikozidokat.



13. ábra

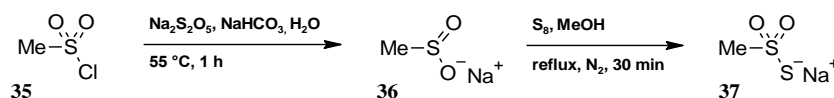
Naftalin és benzol központi vázas szelenogalaktozidok előállítása

2.3.2. Diszulfido-glikozidok előállítása

A diszulfid-híd kialakítható oxidációval, cserereakciókkal, de a szénhidrátok esetében, főként aszimmetrikus diszulfido-glikozidok előállításához, célszerű egy elektrofil és egy nukleofil kén reakcióját választani. A leggyakrabban használt kén nukleofilek a tiolok illetve belőlük származtatott tiolátok. Elektrofil kén gyakran szulfenil vegyületektől származik, erre a célra tioszulfonát észtereket ($R-S-SO_2-R'$), metán-tioszulfonátokat¹¹¹ és fenil-tioszulfonátokat használnak.¹¹²

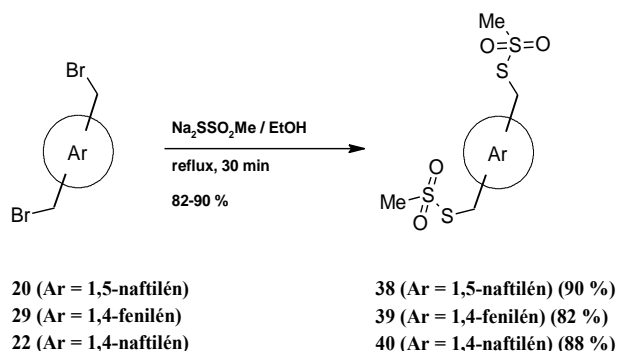
Ezen kívül számos reagens ismert a diszulfid-híd kialakításához, többek között diizopropil-azodikarboxilát,¹¹³ szulfén-savak,¹¹⁴ klórbenzotriazol,^{80,115} diszulfido-glikozidok,¹¹⁶ szelenosulfido-glikozidok,¹⁰⁵ acetyl-diszulfid ion,¹¹⁷ és szulfénamid származékok.¹¹⁸

A csoportunkban leggyakrabban használt elektrofil kén reagens a metántioszulfonát észterek.¹¹⁹ Metántioszulfonát észterek előállíthatók a megfelelő halogenid és metántioszulfonsav nátriumsó reakciójával. Az említett reagens beszerezhető, azonban viszonylag költséges, ezért előállítottuk. Metánszulfonsav-klorid és nátrium-szulfid reakciójával¹²⁰ nem keletkezett megfelelő tisztaságú termék. Más megközelítésben^{121,122} a **35** metánszulfonsav-kloridot nátrium-metabiszulfittal redukáltuk a **36** nátrium-metánszulfínáttá, ami kénnel reagáltatva a **37** nátrium-metántioszulfonátot képezt. A **36** nátrium-szulfínát levegő oxigénjére érzékeny, a köztiterméket nem preparáltuk és egy lépésben kaptuk a **37** kívánt reagenst (14. ábra).



14. ábra
Nátrium-metántioszulfonát előállítása

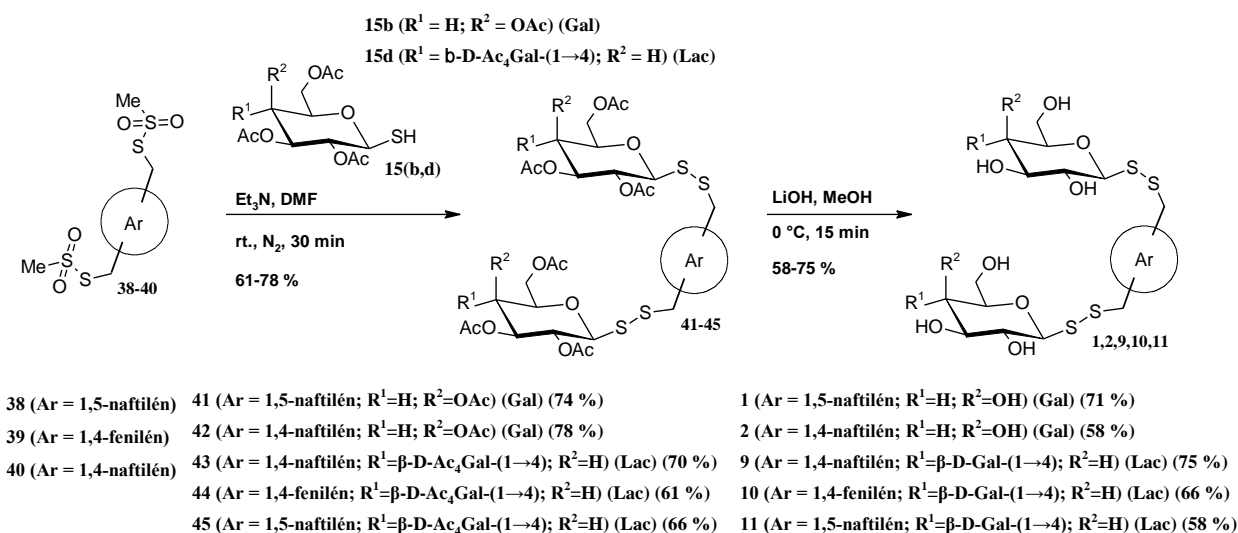
A **38-40** bisz(metánszulfoniltiometil)arén származékokat **20** 1,5-, **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalin, illetve **29** 1,4-xilil-dibromid és 2,1 ekvivalens **37** nátrium-metántioszulfonsav reakciójával nyertük (15. ábra).



15. ábra
Bisz(metánszulfoniltiometil)-arének előállítása

A **38-40** bisz(metánszulfoniltiometil)-arén származékok és **15(b,d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolok kapcsolásával nyertük a **41-45** teljesen acetilezett származékokat, amelyekről a védőcsoportot eltávolítva kaptuk az **1, 2, 9, 10, 11** diszulfido-glikozidokat (16. ábra).

A kapcsolási reakcióban kiindulási anyagként használt **38-40** bisz(metánszulfoniltiometil)arénekhez 2,1 ekvivalens **15(b,d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tioltadtunk. Oldószerként dimetil-formamidot, bázisként trietil-amint használtunk.

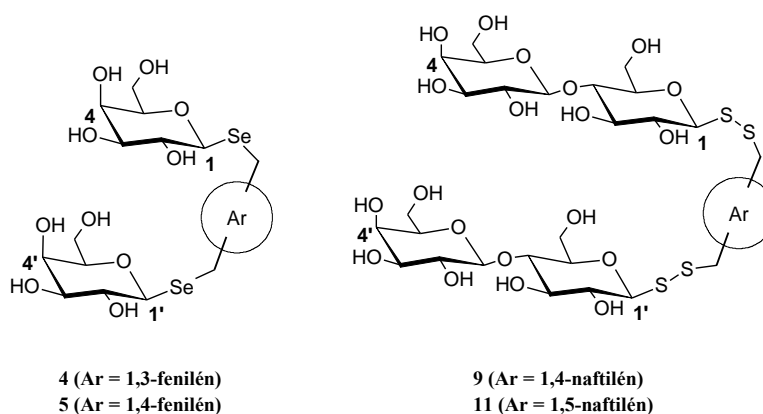


16. ábra
Naftalin és benzol központi vázas diszulfido-glikozidok előállítása

2.3.3. Molekulamodellzés eredményei

A benzol vázat **4** 1,3- és **5** 1,4- helyzetben szeleno-galaktozidokkal, illetve a naftalin vázat **9** 1,4- és **11** 1,5- helyzetben diszulfido-laktozidokkal szubsztituált vegyületek esetében a szerkezetek lehetséges konformációs terét molekulamodellzési eljárásokkal a Genti Egyetemen Dr. Fehér Krisztina határozta meg, aki a modellezés során minden vegyületnek 10 000 lehetséges konformerét vizsgálta. A modellekben (Discovery Studio Visualizer 4.5 (Biovia) (MD) a General Amber Force Field (GAFF) AMBER14 szimulációs protokollal 298K hőmérsékleten, 100 ns időkre számolt molekuladinamikát. A modellezés a környező vízmolekulák figyelembevételével történt.

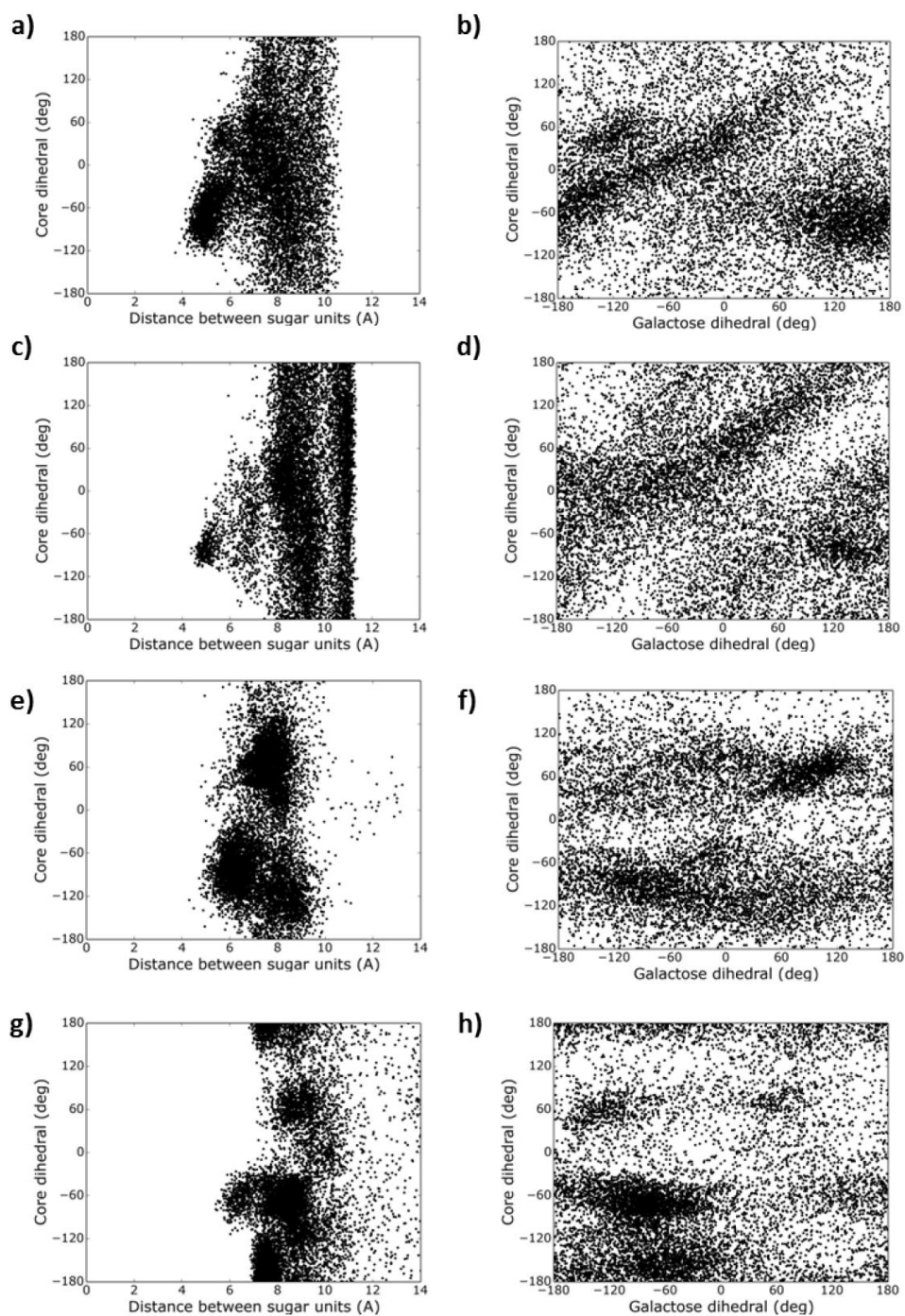
A kiválasztott párok összehasonlító vizsgálatához három paramétert választott ki. Az első a bivalens vegyületekben található anomer C-atomok távolsága. Második a laktóz egységek egymáshoz viszonyított helyzetét adta meg egy pszeudo torziós szögeként, amelyet a két laktóz egységben meghúzott $\text{Gal-C}^4 \rightarrow \text{Glc-C}^1 / \text{Gal-C}^{4'} \rightarrow \text{Glc-C}^{1'}$ vektorok bezárnak egymással.



17. ábra

Molekulamodellzésre kiválasztott vegyületek szerkezete

A harmadik a galaktóz egységek orientációját megadó pszeudo torziós szög, amit a $\text{Gal-O}^4 \rightarrow \text{Gal-C}^4 / \text{Gal-O}^{4'} \rightarrow \text{Gal-C}^{4'}$ vektorok zárnak be egymással (17. ábra). A glikozidegységek távolsága mindkét vegyülepár esetében 4-11 Å között változott (18. ábra).



18. ábra

A **4** (a;b), **5** (c;d), **9** (e;f) és **11** (g;h) vegyületek molekulamodellezéssel számolt geometriai paraméterei. Anomer szerek (C^1-C^1) távolságai (Å egységben megadva) az **a**, **c**, **e** és **g** ábrákon, a pszeudo torziós szögek (fokban) a galaktóz egységeket tartalmazó **4**, **5** vegyület esetében a **b** és **d** ábrán, a **9**, **11** laktóz származékok esetében az **f** és **h** ábrán találhatóak.

Miután a VAA lektinen a két galaktóz egységet felismerő hely legalább 15 Å távolságra helyezkedik el egymástól,³³ ennek a távolságnak az áthidalása ezekkel a vegyületekkel nehezen volt elképzelhető. Hasonló eredményekről számoltak be a búzacsíra agglutinin esetében (WGA), ahol összesen négy bivalens glikozilvegyülettel töltötték be a nyolc szénhidrát kötőhelyet.¹²³

A galaktózt és laktózt tartalmazó vegyületek pszeudo torziós szögek eloszlási mintázata alapján (18. ábra), eltekintve néhány kedvezőbb térállástól, a vegyületek lefedik az egész rendelkezésre álló konformációs teret.

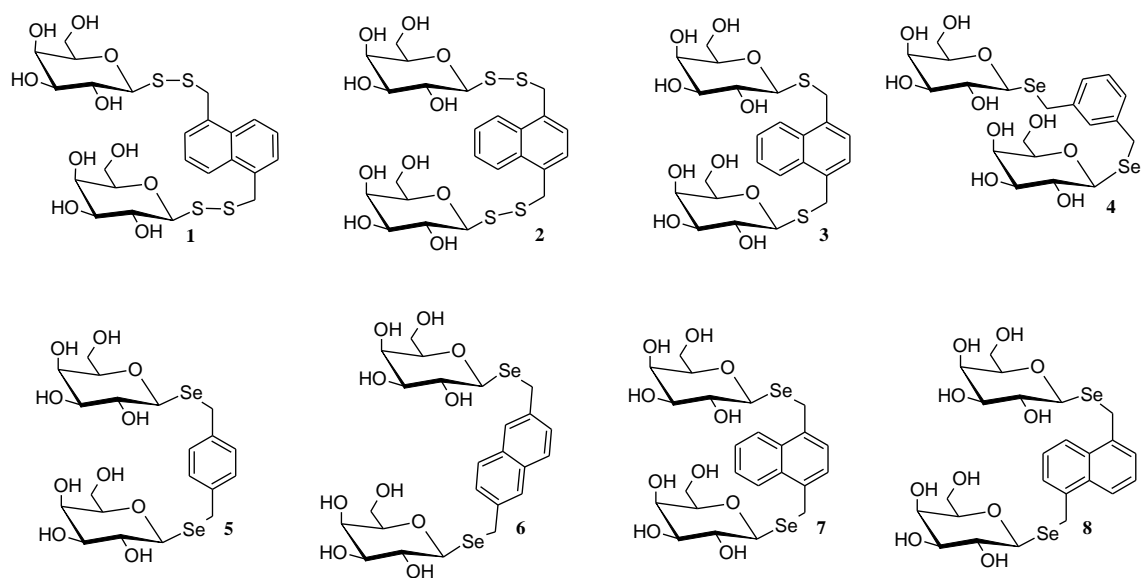
2.3.4. Glikozilezett benzol- és naftalinszármazékok lektinkötődése

Az **1-12** együletek lektinokkal szemben mutatott affinitását Prof. Hans-Joachim Gabius csoportja vizsgálta a müncheni Ludwig Maximillians Egyetemenen.

A *Viscum album* agglutininre, és az állati sejtek adhézióját, illetve növekedését szabályozó galektinokra potenciális inhibitor vegyületeket szilárd fázisú mesterséges sejtfelületeken, fiziológiailag releváns sejtvonalakon és szöveteken tesztelték.

A szilárd fázisú inhibíciós vizsgálatokhoz a kilenc kötőhellyel rendelkező aszialofetuint (ASF) adszorbálták mikrotiter lemez cellákon. Az aszialofetuin olyan *N*-glikán, amely terminális szénhidrátegységként *N*-acetyl-laktóزامint tartalmaz. Ezen sejt felszínhez kötötték az előzetesen biotinnal jelzett lektinokat, amelyeket a potenciális inhibitorok leszoríthatnak. Az aszialofetuinon telített állapotban 1:9 az ASF/VAA lektin aránya.¹²⁴ Az adott vegyület inhibíciós képességét a megfelelő alap szénhidráthoz viszonyítva határozták meg. A vegyület hatásosságával arányosan csökkent a felülethez kötött festéssel jelzett lektin mennyisége. A felületen kötött lektin maradékát spektrofotometriás módszerekkel mérték.

Az **1-8** galaktozidegységeket tartalmazó bivalens származékok (19. ábra) a vizsgált lektinokat 2,5-10-szer hatékonyabban szorították le, mint a szabad galaktóz. Leghatékonyabbnak a **2** diszulfido-galaktozid és a **6** szeleno-galaktozid bizonyultak.

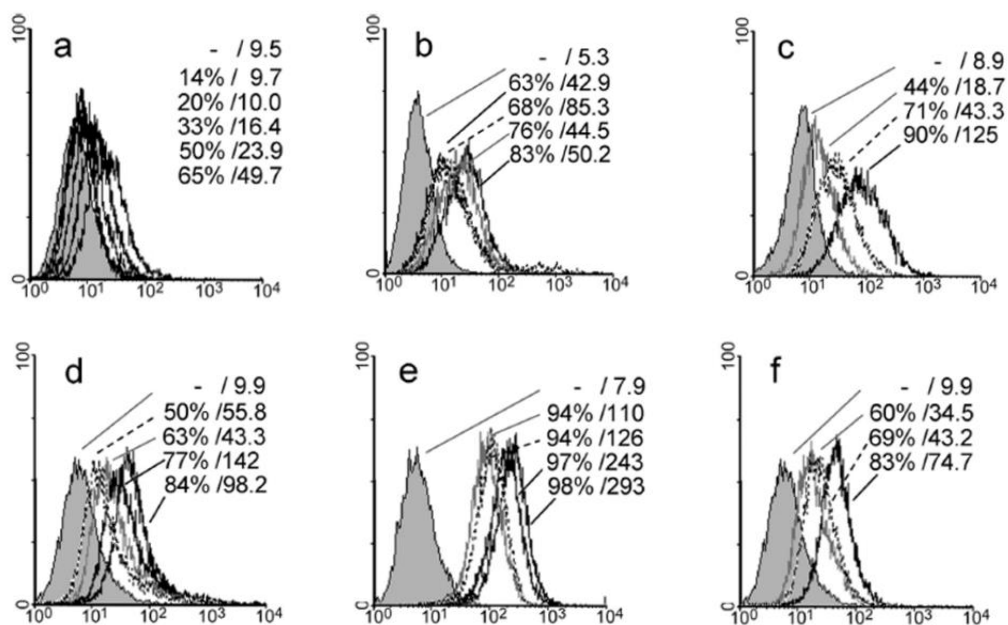


19. ábra

Galaktóz egységeket tartalmazó bivalens glikomimetikumok szerkezete

Az áramlásos citometriai vizsgálat során a festéssel jelölt lektineket a megfelelően immobilizált tumor sejt kultúrák felszínén található glikokonjugátumokhoz kötötték. Azt vizsgálták, hogy a sejtek felszínéről a megfelelő szénhidrátok, illetve glikozil mimetikumok milyen hatásossággal képesek a jelzett lektineket leszorítani.

A VAA lektin és a sejtek közötti kölcsönhatás esetében a mesterséges sejt felületeken kapottakkal megegyező eredményre jutottak (20. ábra). Ezek az eredmények összhangban vannak a bivalens gátlással kapcsolatos előzetes eredményekkel.¹²⁵⁻¹²⁹ Ezek alapján a VAA lektint a **2**, **6** vegyületek gátolták a leghatásosabban, ezért a továbbiakban ezeket használták fel a hisztokémiai vizsgálatokban.

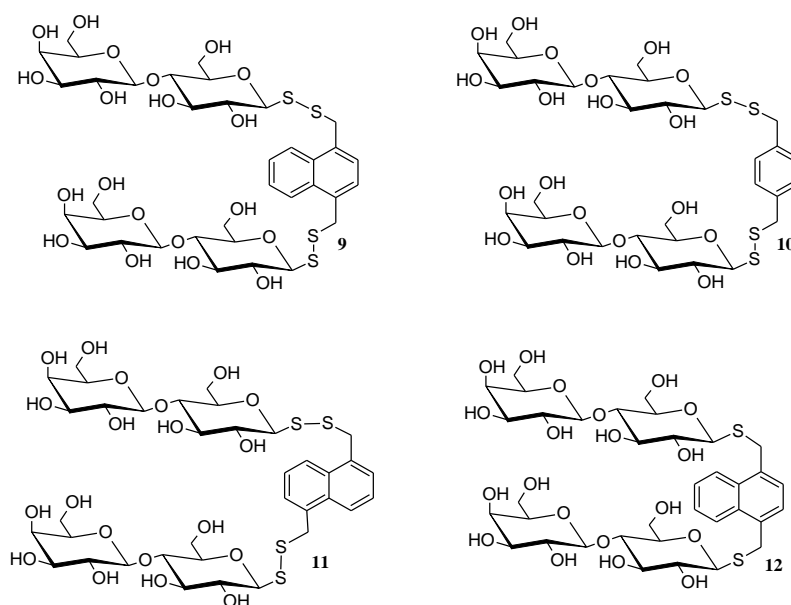


20. ábra

Áramlásos citometria (FACSscan) eredményei. A diagrammok függőleges tengelyén a sejtszám, a vízszintes tengelyen a fluoreszcencia intenzitás látható. Lektinkötődés inhibíció vizsgálatok humán vastagbél adenokarcinóma sejtvonalon SW480 (a-c) és hasnyálmirigy karcinóma sejtvonalon Capan-1 (d-f). A görbékhez tartozó értékek a festett sejtek számát adják meg százalékban/fluoreszcencia intenzitás középértékeként. Szürke színnel a festett lektin hiányában felvett háttér. A következőekben a felsorolás szerint fentről lefelé adjuk meg a számokhoz tartozó értékeket. (a) VAA festéssel felvett kalibrációs görbe, növekvő lektin koncentráció esetén 0,1 µg/ml, 0,2 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml. (b) VAA festett lektin 2 µg/ml, ehhez mérten 0,25 mM **2**, 1 mM **8**, 0,5 mM **3**, és galaktóz hiányában. (c) Festett galektin-3 (10 µg/ml), ehhez mérten, 0,05 mM **9**, 0,1 mM laktóz és laktóz hiányában. (d) Festett galektin-1 (10 µg/ml), ehhez mérten 10 mM laktóz, 0,5 mM **9**, 0,5 mM **11** és laktóz hiányában. (e) Festett galektin-1 dimer variáns (2 µg/ml), ehhez mérten 1 mM **9**, 10 mM laktóz, 1 mM **11** és laktóz hiányában. (f) Festett galektin-8 (2 µg/ml), ehhez mérten 1 mM **9**, 10 mM laktóz és laktóz hiányában.

A **9-12** laktózt tartalmazó bivalens glikozilmimetikumok (21. ábra) inhibíciós képességét is ezekkel a módszerekkel vizsgálták humán galektineken.

A laktóz származékok közül a mikrotiter lemezen a **9** diszulfido-glikozid volt a leghatékonyabb, míg a **12** tioglikozid kevésbé bizonyult jobbnak, mint a referenciaanyagként használt laktóz. A sejttényészeteken alkalmazott lektinleszorítási vizsgálatokkal ugyanezre az eredményre jutottak (20. ábra).



21. ábra

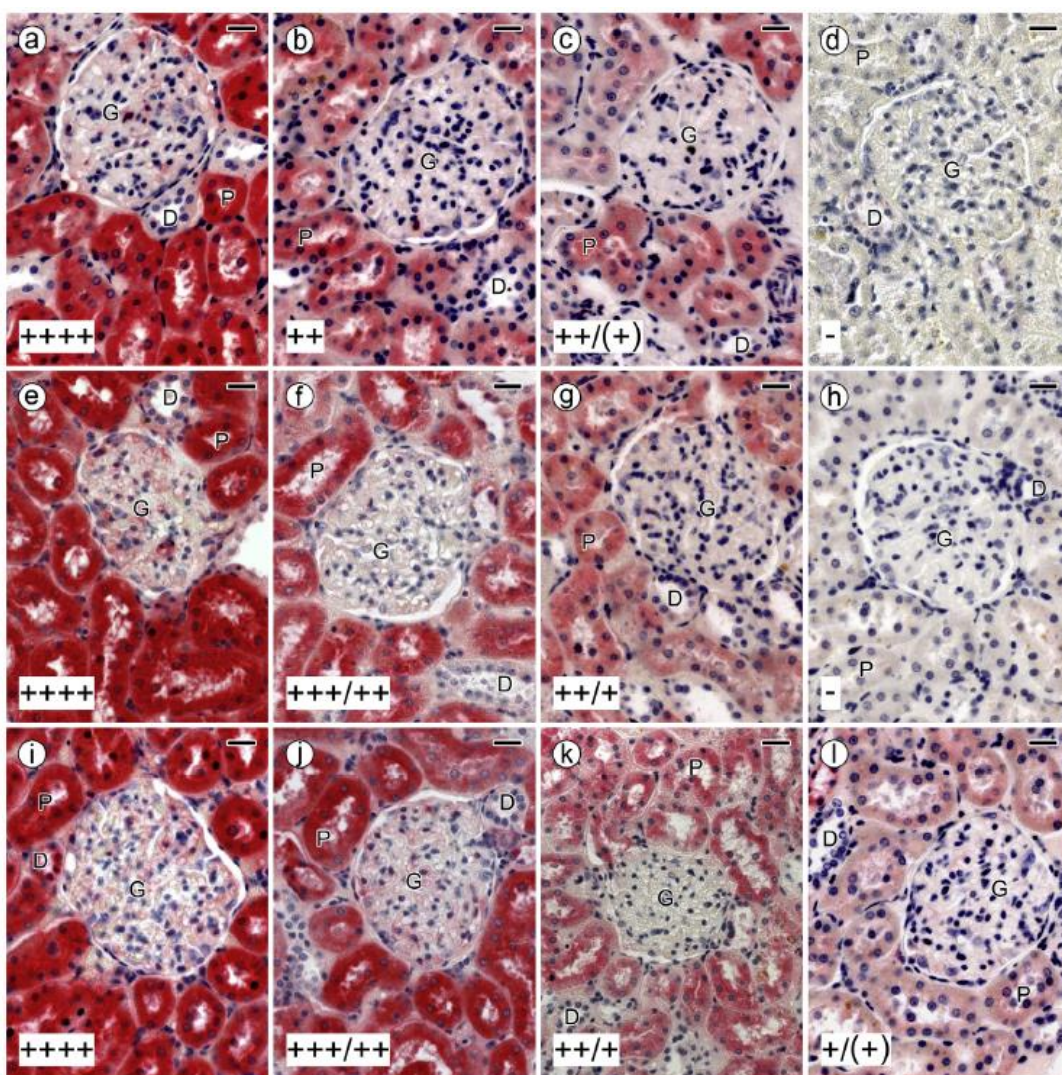
Laktóz egységeket tartalmazó bivalens glikomimetikumok szerkezete

A hisztokémiai vizsgálatokban sejtmetszetekhez megfestett lektineket adtak, ahol azok elfoglalták a szövetek reaktív pontjait. Az inhibitor hozzáadásával a gátlás mértékével arányosan a festés mértéke csökkent (22. ábra). A megfelelő alap szénhidráttal felvett végpontmeghatározás után, vizsgálták a galaktóz és laktóz tartalmú glikozilmimetikumok gátlóképességét, és meghatározták az ehhez rendelhető IC_{50} értékeket (1. táblázat).

	VAA lektin	Galektin-1	Galektin-3	Galektin-8
Vegyület / IC_{50}	2 / 0,5 mM	9 / 0,15 mM	9 / 25 μM	9 / 25 μM
	6 / 1,0 mM		12 / 50 μM	12 / 50 μM

1. táblázat

Benzol és naftalin központi vázra kapcsolt bivalens glikomimetikumok VAA lektinre és galektinekre hisztokémiai módszerrel meghatározott IC_{50} értékei



22. ábra

Festéssel jelölt VAA lektin (1 $\mu\text{g/ml}$) leszorításának vizsgálata egér veseszöveten. Felső sorban (a) 2 mM, (b) 5 mM, (c) 10 mM, (d) 50 mM szabad galaktóz, középső és alsó sorban (e, i) 50 μM , (f, j) 250 μM , (g, k) 0,5 mM, (h, l) 2,5 mM **2**, illetve **6** inhibíciós hatása látható. (P) proximális kanyarulat csatorna, (G) érgomolyag, (D) disztális kanyarulat csatorna. Mérték 20 μm .

Az IC_{50} értékek alapján a VAA lektinnel szemben a galaktóz tartalmú **2** diszulfido-glikozid és a **6** szeleno-glikozid hasonló értékeket mutatott, 0,5 mM és 1 mM koncentrációban adta az 5 mM szabad galaktózzal egyenértékű eredményeket.

A vizsgálatokat kiterjesztették két további szövetre is. Az egyik a tengerimalac *epididymis*, amit már korábban vizsgáltak VAA lektinnekkel,¹³⁰ a másik a tengerimalac *jejunum*.

Ahogy már említettük, a szövetben található sejtípusok különböző mértékben festődtek, annak függvényében, hogy mennyi galaktóz csoportvég található a sejtek felszínén (22. ábra). A galektinek esetén a megfelelő alap szénhidráttal, a laktózzal összemérve végezték a vizsgálatokat. A galektin-3 esetében az IC₅₀ érték a már többször említett **9** diszulfido-glikozid esetében volt a legkisebb: a tengerimalac *jejunum* esetében 25 µM. Az **12** tio-glikozid származék is kiemelkedő gátlást mutatott (50 µM) 1 mM laktózzal szemben. Galektin-1-re a **9** diszulfido-glikozid hatszorosan bizonyult jobbnak, mint a szabad laktóz. Galektin-8 esetében ez a különbség százszoros volt a **9** diszulfido-glikozidra ötvenszeres a **12** tio-glikozidra (1. táblázat).

Az inhibíciós hatás mindkét esetben erősebbnek bizonyult a hisztokémiai vizsgálatokban, mint a tumor sejtenyészeteken. A vizsgálatok összehasonlításából látható, hogy a hisztokémiai megközelítés további előnyökkel bír, mert azt is láthatjuk, hogy a szövetek melyik régiójához van a lektineknek nagyobb affinitása.

2.4. Glikozilezett bimánszármazékok

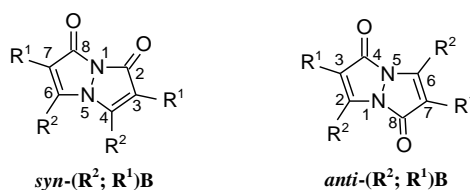
2.4.1. Célkitűzés, irodalmi előzmények

A naftalin és benzol központi vázra kapcsolt bivalens tio-, szeleno-, diszulfido-glikozidok fentebb tárgyalt biológiai aktivitására alapozva szeretnénk volna tovább bővíteni az aromás aglikont tartalmazó bivalens glikozil mimetikumok körét. Központi aromás gyűrűként a „bimán” összefoglaló néven ismert¹³¹ heterobiciklusokat választottuk. A bimán váz mellett azért döntöttünk, mert kis molekulatömegű, több helyen funkcionálizálható, és főként mert erősen fluoreszcens.

Fluoreszcens szénhidrátszármazékokat régóta használnak sejtfelszín topográfia,¹³² membrántranszport folyamatok,¹³³ poliszacharid-mobilitás,¹³⁴ gélképződési mechanizmusok,¹³⁵ szénhidrát ligandumok indukálta fluoreszcens változások^{136,137} tanulmányozására és glikoproteinek analízisére.¹³⁸ Bimán fluorofórokat is kiterjedten használnak biofizikai vizsgálatokban, a konformációváltozások, fehérjék vándorlásának

és kölcsönhatásainak vizsgálatára.¹³⁹⁻¹⁴⁴ Ezek alapján úgy ítéltük meg, célszerű lehet bimán glikokonjugátumok előállítása biológiai kölcsönhatások tanulmányozása céljából. Egy másik indíttatása is volt annak, hogy a bimán vázra esett a választásunk, ugyanis néhány bimán származék antiparazitikus hatást is mutatott.¹⁴⁵

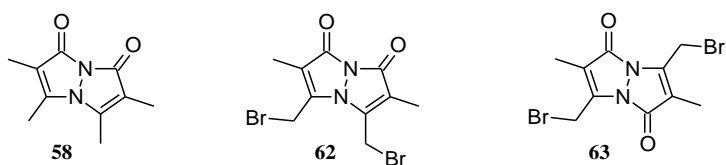
A bimán heterociklusos gyűrűrendszer két szerkezeti izomer formája a *syn*-izomer 1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion és az *anti*-izomer 1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion. Elsőként E. M. Kosower és munkatársai írták le.¹³¹ A bimán vázra az általunk következőekben alkalmazott *syn*-(R²;R¹)B, illetve *anti*-(R²;R¹)B rövidítéseket a Kosower és munkatársai által közölt cikkből¹³¹ (23. ábra).



23. ábra
syn- és *anti*-bimán váz

Bár az alapváz eredeti recept szerinti preparálása¹³¹ a gyakorlatban nem okoz problémát, a vegyület előállításának „zöldebb” alternatíváját nemrég publikálták.¹⁴⁶ A *syn*-bimánok előállításával párhuzamosan az *anti*-izomer is képződik. A *syn*-bimánok erősebben fluoreszkálnak, mint az *anti*-izomerek.¹⁴⁷ Utóbbiak azonban képesek az alacsony hőmérsékletű foszforeszcenciára.¹⁴⁸

A haloalkil-bimánok (24. ábra), mint a **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B és **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B,¹⁴⁷ meglehetősen reakcióképes származékok, amelyeket felhasználnak biológiai minták fluoreszcens jelölésére is.¹³⁸⁻¹⁴¹ A **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B erre a célra különösen előnyös, mert önmagában nem fluoreszcens, ellentétben tioéter származékaival.



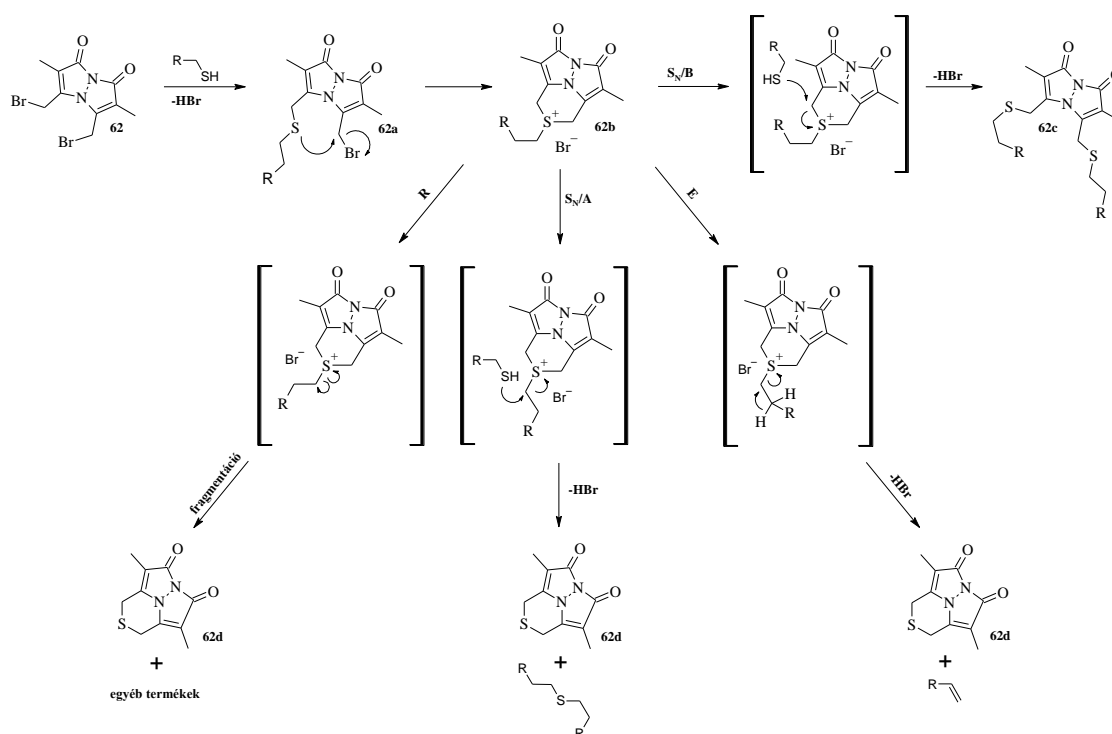
24. ábra

Tetrametil **58** *syn*-(CH₃;CH₃)B, és haloalkil **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B és **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B bimánok szerkezete

Bimán tioéterek keletkeznek a **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B és alifás/aromás tiolok, mint cisztein,¹⁴³ szubsztituált cisztein,¹⁴⁹ és glutation^{143,150} reakciójában. A **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B alkilezési reakciókban azt tapasztalták bimán ciklikus tioéter-származék képződött nátrium-szulfiddal,¹⁵¹ hidrogén-szulfiddal.¹⁴³ Meglepődve tapasztalták, hogy a tiolokkal való reakciója során a reakciópartnerből kénatomot képes kihasítani,^{151,143} ennek szemléltetése a 25. ábrán látható. Az első intermolekuláris alkilezés után kialakult **62a** köztitermék nem stabil, benne intramolekuláris *S*-alkilezés következik be, ami során egy **62b** szulfónium só képződik. A keletkező gyűrűzárt szulfónium bromid ezután nukleofil szubsztitúcióval, eliminációval és gyökös fragmentációval is a **62d** ciklikus tioétert hozza létre, ami során a folyamattól függően egyéb melléktermékek is keletkeznek. Az említett **62d** ciklikus tioéter képződésével egy versengő reakcióban a **62c** bisz tioéter is képződik.

A szimmetrikus bimánok esetében készültek dimetilén-hídon keresztül kapcsolt ciklikus tioéterek is.¹⁵²

Ezeket az alkilezési reakciókat arra is felhasználták, hogy fiziológiai koncentrációban tudják meghatározni glutation,¹⁵³ egyéb tiolok és kén-hidrogén koncentrációját.¹⁴³ A monoklór-bimán származék és szelenocisztein reakciójában a várt szelenoéter helyett az **58** *syn*-(CH₃;CH₃)B származékot (24. ábra) kapták.¹⁵⁴



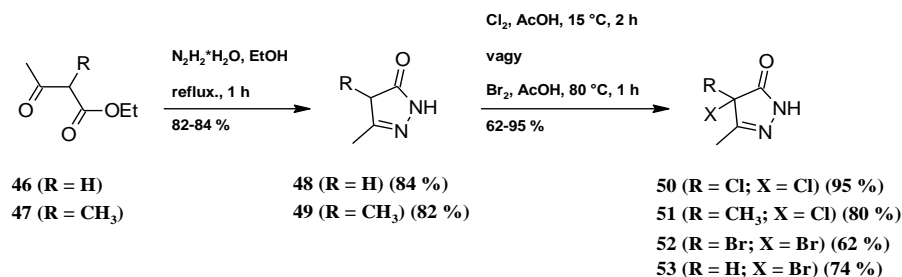
25. ábra

Dibrom-bimán kén kihatási reakciójának mechanizmusa gyökösen (R), nukleofil szubsztitúción (S_N/A) és elimináción (E) keresztül, illetve a dialkilezett termék kialakulása (S_N/B)

2.4.2. Bimán tio- és szeleno-glikozidok előállítása

Az **1-12** naftalin és benzol központi magra kapcsolt származékok preparatív tapasztalatai alapján a **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B és **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B jó kiindulási anyagnak látszott a tio- és szeleno-glikozid származékok előállítására.

A bimán alapvázaz vegyületeket a **46**, **47** acetecet-észterekből állítottuk elő (26. ábra). Acetecet-észtereket hidrazin-hidráttal a **48**, **49** pirazonokká alakítottuk, majd ezeket halogéneztek. A klórozást irodalmi leírás alapján reprodukáltuk,¹⁵⁵ a brómozást a klórozással analóg módon végeztük.



26. ábra

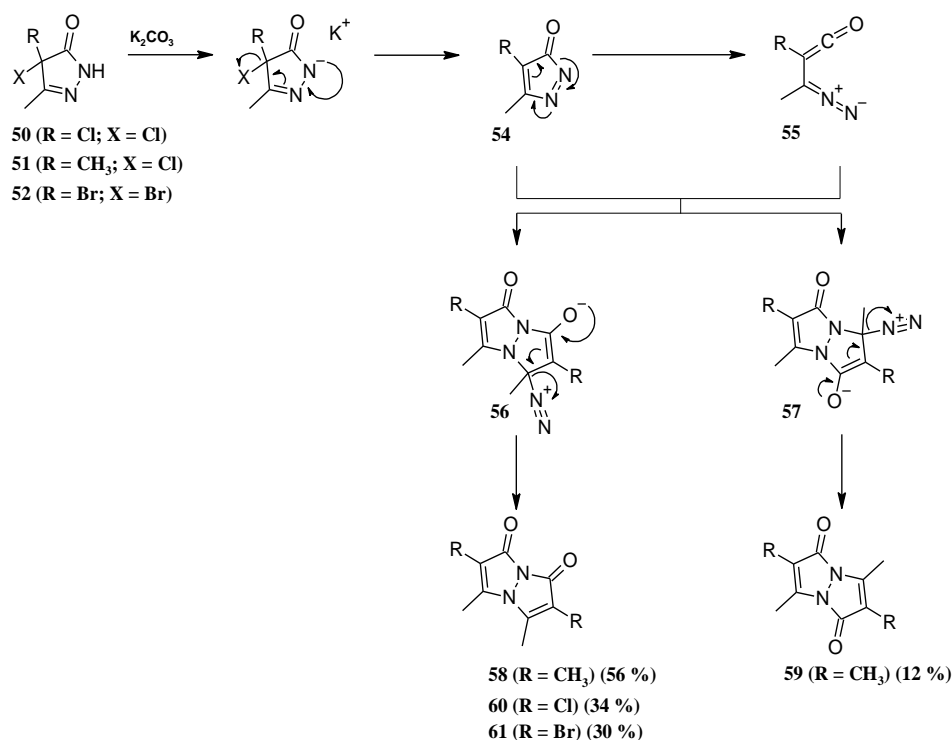
Halopirazonok származékainak előállítása

A **48**, **49** pirazonok származékai klórral exoterm reakcióban reagáltak. A **48** 3-metil-5-pirazon esetében a dihalogénezett **50** vegyület is teljes konverzióval képződött szobahőmérsékleten.

A bromozás során azonban azt tapasztaltuk, hogy a **48** pirazonból kiinduló reakciót szobahőmérsékleten végezve egy ekvivalens bróm hozzáadásáig a reakció exoterm volt, mialatt az **53** monobróm származék készségesen képződött. A második ekvivalens brómmal viszont már csak 80 °C felett reagált, ami jól követhető volt a bróm színének eltűnésével. Az **53** monobróm származék diklór-metánban *N*-bróm-szukcinimiddel bromozva is szelektíven képződött szobahőmérsékleten.

A halopirazonok számunkra legfontosabb tulajdonsága, hogy bázis hatására a megfelelő *syn*- és *anti*-bimánokká alakulnak át.¹³¹

A reakció feltételezett mechanizmusában¹³¹ (27. ábra) az **50-52** halopirazonról bázis hatására első lépésben egy hidrogén-halogenid eliminálódik, majd a kialakult **54** pirazon reagál a belőle képződött **55** nitril-imin és ketén funkciós csoportot tartalmazó köztitermékkel. A dimerizáció során a meglehetősen reaktív köztitermék némi szelektivitással az **58** *syn*-bimán izomert hozza létre. Főként az **51** 4-klór-3,4-dimetil-5-pirazon esetében jelentős mennyiségű **59** *anti* izomer is keletkezik.



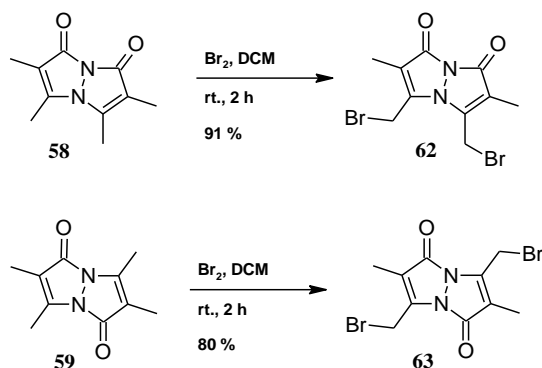
27. ábra

Bimán váz keletkezésének mechanizmusa

Az **50-52** halopirazonok már gyenge bázisokra is reagáltak. Kosower¹³¹ és munkatársai által leírtakhoz hasonlóan tapasztaltunk: a *syn* származékok kitermelése szempontjából előnyösebb a kálium-karbonát, mint az *N,N*-diizopropil-etilamin használata.¹³¹ Az általuk leírt eljárásban kálium-karbonát szeszkvihidráját ($2\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) használták, de nem tapasztaltunk eltérést amennyiben vízmentes kálium-karbonátot alkalmaztunk. Az **58**, **60**, **61** *syn* bimánokat acetonitrilből jól lehetett kristályosítani. Az *anti* bimán izomerek közül, csak az **59** *anti*-(CH_3 ; CH_3)B származékot nyertük ki.

Az **53** monobróm-metil-pirazonból bázis hatására nem képződött bimán származék, a pirazon karbonyl melletti szénatomon a halogén távozó csoporton kívül egy további szubsztituensre is szükség volt.

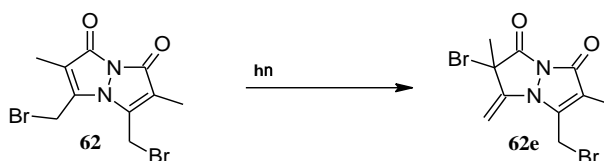
Kosower csoportja által leírt eljárás alapján¹³¹ elvégeztük az **58** *syn*-(CH_3 ; CH_3)B és **59** *anti*-(CH_3 ; CH_3)B brómozását (28. ábra).



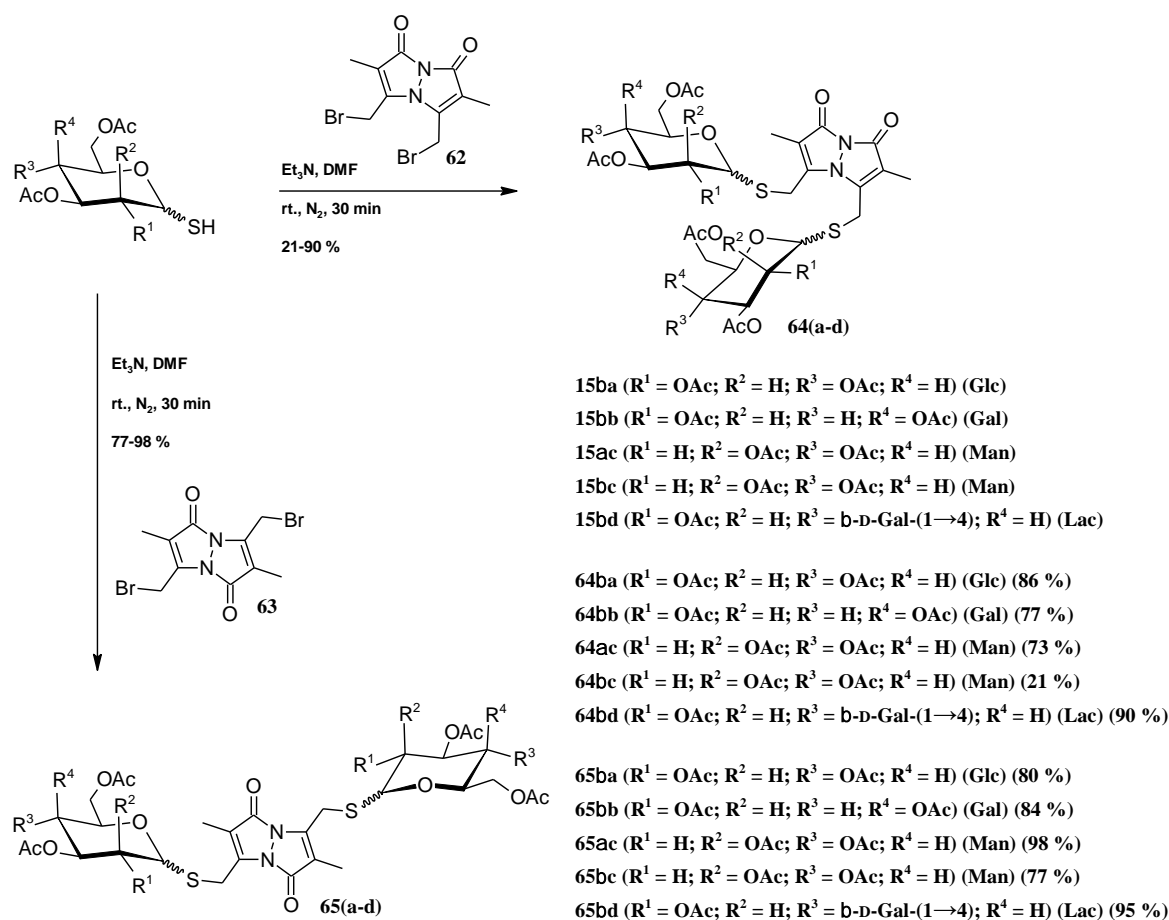
28. ábra
Dibrom bimánok előállítása

A brómozási reakció láthatóan a monobrom származékon keresztül ment végbe, azonban ezt nem preparáltuk, mert bivalens származékok előállítását tűztük ki célul. A brómozás mindkét esetben a **62** *syn*-($\text{CH}_2\text{Br};\text{CH}_3$)B és **63** *anti*-($\text{CH}_2\text{Br};\text{CH}_3$)B származéknál megállt. A **62**, **63** dibrom-bimánok további brómozását hosszabb reakcióidőkkel, magasabb hőmérsékleten és gyökös iniciátorokkal sem sikerült elérni. A klór és *N*-klór-szukcinimid diklórozott származékokat adtak, további klórozásuk nem adott értékelhető eredményt.

A **62** *syn*-($\text{CH}_2\text{Br};\text{CH}_3$)B nem fluoreszcens, viszont meglepődve tapasztaltuk, hogy UV-VIS sugárzás hatására fluoreszcenssé válik. Később kiderült, a vegyületben található brom fénny hatására allil átrendeződéssel a karbonil melletti szénre kerül át (29. ábra).¹⁴⁷



29. ábra
Dibrom-bimán fény hatására bekövetkező allil átrendeződése

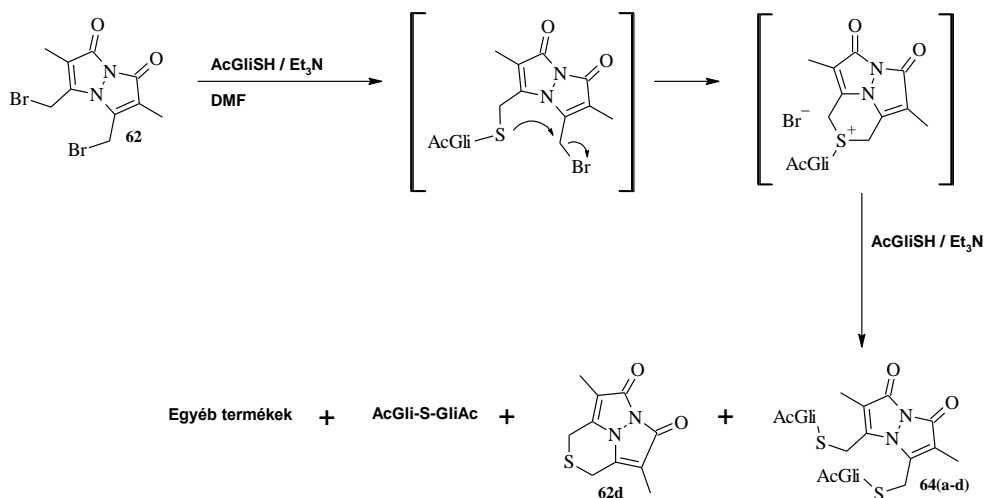


30. ábra

64(a-d) *syn*-, 65(a-d) *anti*-(CH_2SGliAc ; CH_3)B előállítás

A **64** *syn*-, **65** *anti*-(CH_2SGliAc ; CH_3)B előállítására a megfelelő **62** *syn*-(CH_2Br ; CH_3)B vagy **63** *anti*-(CH_2Br ; CH_3)B származékokat, és 2,0 ekvivalens **15(a-d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolokat dimetil-formamidban oldottuk. A reakció a trietil-amin bázis hozzáadásával indult, és minden esetben fél órán belül végbement (30. ábra).

A **64(a-d)** *syn*-(CH_2SGliAc ; CH_3)B bimánok esetében számos melléktermék képződött. Ezek közül egy a 25. ábrán már bemutatott úton képződő kén kihalásából származó **62d** termék, és a peracetilezett szimmetrikus glikozil tioglikozid (31. ábra).¹⁴³



31. ábra

62 *syn*-(CH₂Br;CH₃)B és per-*O*-acetyl-glikozil-tiolok reakciója
(AcGli = Ac₄-β-D-Glc, Ac₄-β-D-Gal, Ac₄-α-D-Man, Ac₄-β-D-Man, Ac₇-β-D-Lac)

A **15(a-d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolok mólekvalencia növelésével a melléktermék mennyisége növekedett, de jelentős mennyiségben további számos egyéb szennyezés is megjelent. Ez utóbbi a bimán származékok nukleofilekkel szembeni gyenge stabilitásának tudható be.¹⁴⁷ Ezekben az esetekben a **64(a-d)** *syn*-(CH₂SGliAc;CH₃)B nyerstermégeket oszlopkromatográfiával tisztítani kellett. A **64(a-d)** *syn*-bimánok esetében a termék erősen fluoreszcens, fotolitikusan stabil.

A várakozásoknak megfelelően a nem fluoreszcens **65(a-d)** *anti*-(CH₂SGliAc;CH₃)B bimán származékok esetében egységes termékeket kaptunk, nem volt szükség további tisztításra.

A **62** *syn*-, **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B származékok és a **15(a-d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolok reakciójában képződő **64** *syn*-, **65** *anti*-(CH₂SGliAc;CH₃)B származékok anomer konfigurációja változatlan maradt. A glükóz-, galaktóz-, laktóz-származékok esetében a béta konfiguráció a ¹H NMR spektrumban jellemző transz *J*_{H1,H2} = 10 Hz csatolási állandót adta. A **15c** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-mannopiranozil-tiolból mindkét anomer rendelkezésünkre állt.¹⁵⁶ A **64c** *syn*-, **65c** *anti*-(CH₂SManAc₄;CH₃)B kapcsolt termékek anomer konfigurációit a NOESY spektrum alapján lehetett megkülönböztetni. A H1/H3 és H1/H5 keresztcsúcs alapján β-anomer konfigurációt, míg ennek hiányában α-mannóz származékokat lehetett azonosítani. Érdekes a **64c** *syn*-, **65c**

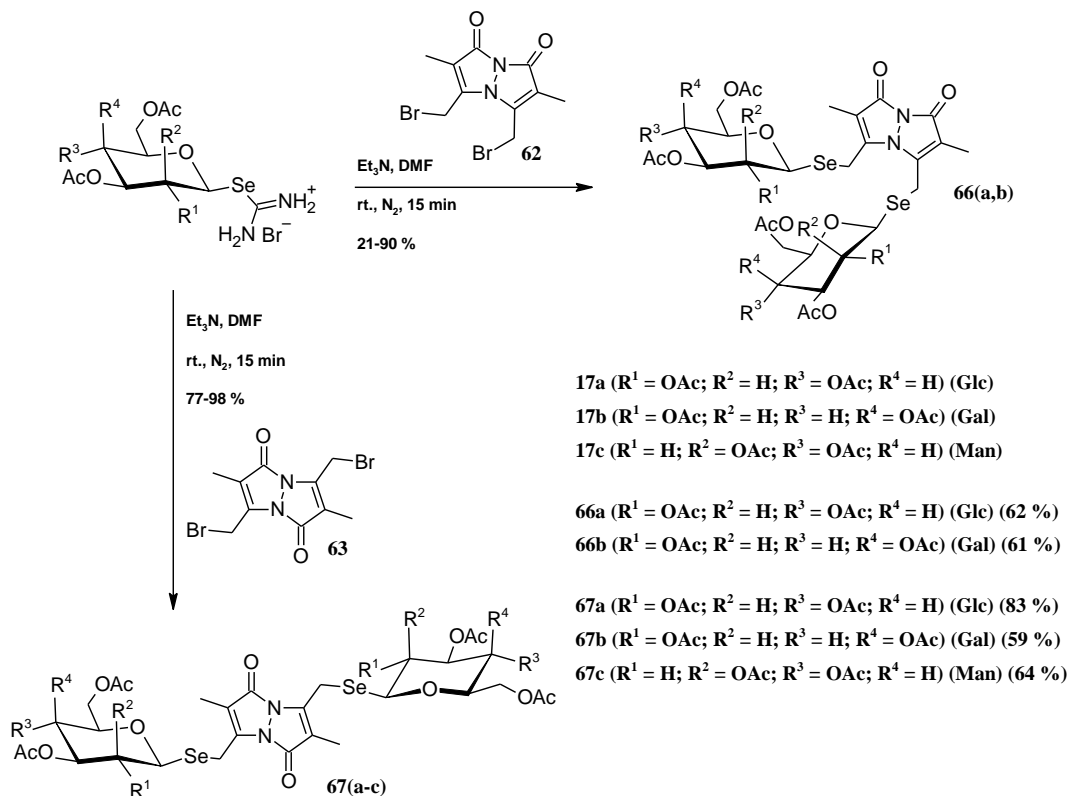
anti-(CH₂SManAc₄;CH₃)B vegyületekben a H5 proton kémiai eltolódás változása. Az α-anomer esetén a H5 proton ~0,5 ppm-mel nagyobb eltolódást adott a β-anomerekhez képest.

A kapott **64** *syn*-, **65** *anti*-(CH₂SGliAc;CH₃)B származékok dezacetilezése lítium-hidroxid metanolos oldatával nem adott értékelhető eredményt. A **64a** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B az említett körülmények között bomlott. A bimán váz rendkívül érzékeny volt a nukleofil bázisokra, és ez a tulajdonság mind a *syn*-, mind az *anti*-bimán izomer esetében fennállt.¹⁴⁷ Sav katalizálta átészterezések is sikertelenek voltak, nem történt átalakulás.

A **15a** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-tiolból Zemplén-féle dezacetilezéssel β-D-glükopiranozil-tiolt állítottunk elő, majd a bázis semlegesítése után, ezt próbáltuk reakcióba vinni a **62** *syn*-, **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B származékokkal. Egyik esetben sem lehetett egységes termékeket kinyerni.

A **66** *syn*- és **67** *anti*-(CH₂SeGliAc₄;CH₃)B szelenoglikozidokat nem lehetett a **64** *syn*- és **65** *anti*-(CH₂SGliAc;CH₃)B glikozidokhoz hasonlóan előállítani, mert a glikozil szelenolok rendkívül instabilak,¹⁰⁸ de előállíthatóak közvetlenül az izoszelenourónium sókból az irodalomból ismert módszerrel.⁸¹

A **66** *syn*- és **67** *anti*-(CH₂SeGliAc₄;CH₃)B bimán szeleno-glikozidokat a **30-34** naftalin és benzolvázhoz kapcsolt szeleno-glikozidoknál alkalmazott eljárással a **17(a-c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil-izoszelenourónium-bromid és **62** *syn*-, **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B reakciójával állítottuk elő (32. ábra). A **64(a-d)** *syn*-(CH₂SGliAc;CH₃)B tioglikozidoknál már említett kén kihasítással járó mellékreakcióhoz hasonló, szelén kihasítást tapasztaltunk. A **17c** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil-izoszelenourónium bromid és **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B reakciójában ez a folyamat annyira előtérbe került, hogy a reakciót nem lehetett preparatív célra felhasználni. A **66(a,b)** *syn*-(CH₂SeGliAc₄;CH₃)B bimánok előállítása során a **64(a-d)** *syn*-(CH₂SGliAc;CH₃)B tioglikozidokhoz hasonlóan minden esetben szükség volt a nyers termék tisztítására. A **67(a-c)** *anti*-(CH₂SeGliAc₄;CH₃)B bimán szelenoglikozidok esetében nem tapasztaltunk mellékreakciókat, ezekben az esetekben a nyers termék már megfelelő minőségű volt, nem volt szükség további tisztításra.

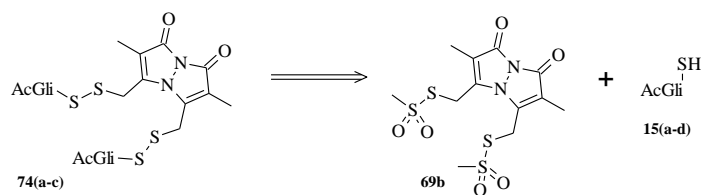


32. ábra
66 syn-, **67** anti-(CH₂SeGliAc;CH₃)B előállítása

A kapott **66** syn- és **67** anti-(CH₂SeGliAc;CH₃)B származékokról az acetil védőcsoportokat a **64** syn- és **65** anti-(CH₂SGliAc;CH₃)B származékokhoz hasonlóan nem tudtuk eltávolítani. A bimán váz továbbra is bázisérzékenynek bizonyult, illetve savkatalizálta átészteressítésekkel sem jutottunk dezacetilezett termékekhez.

2.4.3. Bimán diszulfido-glikozidok előállítása

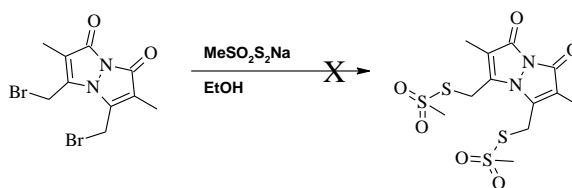
Mint már korábban ezt említettük, a diszulfido-glikozidok szintézisének több módja is ismert.^{80,82,117,118} A **38-40** benzol- és naftalinszármazékokhoz hasonlóan a **74(a-c)** előállításához a megfelelő tiomezilát és tiol reakcióját választottuk (33. ábra).



33. ábra

74(a-c) (CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B diszulfido-glikozidok tervezett előállításának retroszintetikus ábrázolása (AcGli = Ac₄-β-D-Glc, Ac₄-β-D-Gal, Ac₄-β-D-Man, Ac₇-β-D-Lac)

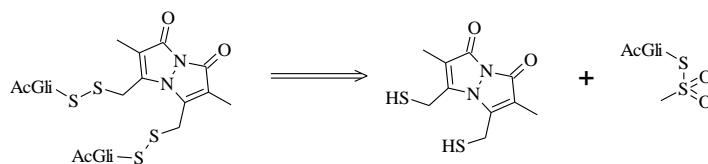
62 *syn*- és **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B származékokból kíséreltük meg a megfelelő tiomezilát előállítását. A dibrom-bimánok és **37** tiometánszulfonsav nátriumsó reakciójából kapott termék oldatban gyorsan bomlott, a kapcsolási reakcióban nem lehetett felhasználni (34. ábra).



34. ábra

62 *syn*-(CH₂Br;CH₃)B reakciója tiometánszulfonsav nátriumsóval

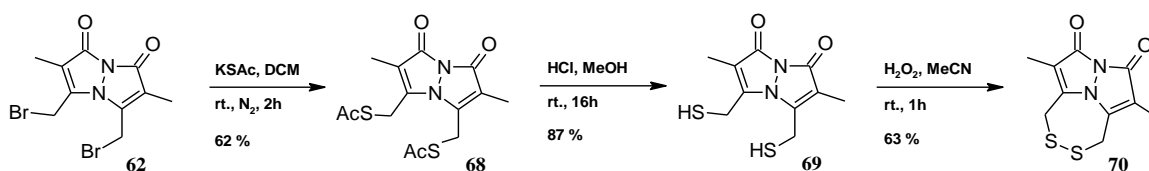
Az elektrofil és nukleofil partnert felcseréltük (35. ábra), ehhez előállítottuk a **69** *syn*- és **72** *anti*-(CH₂SH;CH₃)B bimán-ditiolokat, majd ezeket reakcióba vittük a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiometánszulfonsav metilészterekkel.



35. ábra

74(a-c) (CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B diszulfido-glikozidok tervezett előállításának retroszintetikus ábrázolása (AcGli = Ac₄-β-D-Glc, Ac₄-β-D-Gal, Ac₄-β-D-Man, Ac₇-β-D-Lac)

A **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B származékot tiokarbamiddal reagáltattuk, de összetett reakcióelegyet kaptunk, ezért a tioloikat **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B tioacetátokon keresztül próbáltuk előállítani (36. ábra). A **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B származékot kálium-tioacetáttal reagáltattuk. A szubsztitúciót DMA, MeCN, Me₂CO, THF, DCM oldószerekben elvégezve, tetrahidrofuránban és diklór-metánban nem képződtek melléktermékek. A többi esetben, feltételezhetően a kálium-tioacetát bázikusabb és reagál a gyűrűs imiddel. A továbbiakban diklór-metánt használtunk oldószerként, mert az extrakciók szempontjából praktikusabb. A reakciót nem volt szükséges melegíteni, szobahőmérsékleten két óra alatt végbement.



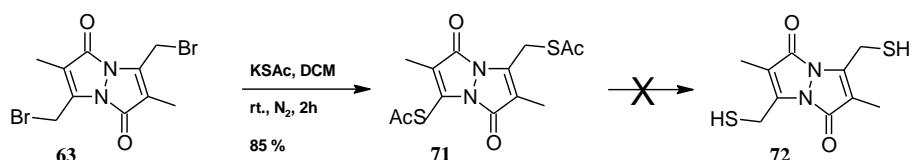
36. ábra

syn-ditio bimán származékok előállítása

A **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B származékról az acetyl-csoportokat az alapváz bázisérzékenysége miatt savkatalízissel hasítottuk le. A **68** tioacetát bontására megfelelt a metanollal hígított cc. sósav és kénsav is, de praktikus okokból 1N metanos sósav oldatot használtunk. A **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B termék szobahőmérsékleten levegő hatására oxidálódik, belőle a **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B belső diszulfid-hidas vegyület képződik. A folyamat hidrogén-peroxiddal acetonitrilben gyorsan végbement. Az utóbbi a **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B előállítására is felhasználható volt. A vegyület az első olyan bimán származék, amely intramolekuláris diszulfid hídval rendelkezik.

A **72** *anti*-(CH₂SH;CH₃)B bimán-ditiolt is tioacetáton keresztül kíséreltük meg előállítani (37. ábra). Első lépésben könnyen kaptuk a *syn*-bimán izomernél alkalmazott módszerrel a **71** *anti*-(CH₂SAc;CH₃)B ditioacetátot, azonban ezt követően az acetyl-csoport hasításával problémák adódtak. A *syn*-bimán izomer esetében alkalmazott savkatalízissel nem történt átalakulás, míg a bázikus hidrolízis során vagy nem történt reakció (ammóniás metanol, nátrium-bikarbonát), vagy gyakorlatilag oldhatatlan

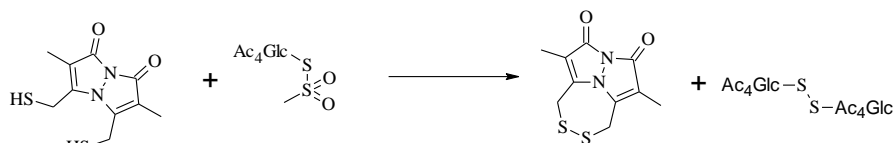
polimereket kaptunk (lítium-hidroxid, metilamin, diizopropil-amin), ezért a továbbiakban a **74(a-c)** (CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B diszulfido-glikozidok előállításához csak a **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B ditiolt használtuk.



37. ábra

anti-bimán ditio származék előállítása

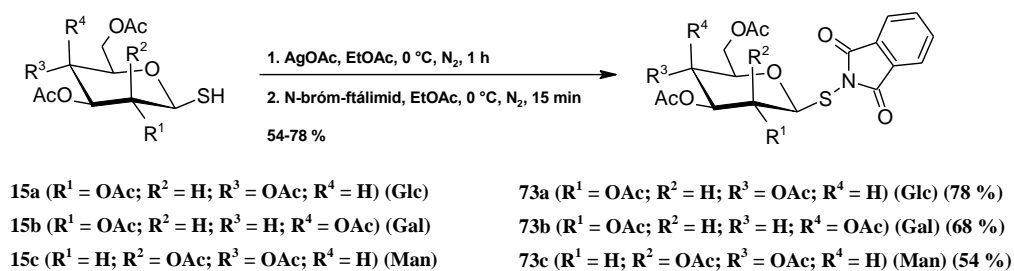
A **74a** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B előállítására a **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B ditiolt próbaként 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-tiometánszulfonsav metilészterrel reagáltattuk (38. ábra), azonban kizárólag a **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B és a szimmetrikus bisz(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfid keletkezett.



38. ábra

69 *syn*-(CH₂SH;CH₃)B ditiol reakciója 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-tiometánszulfonsav metilészterrel

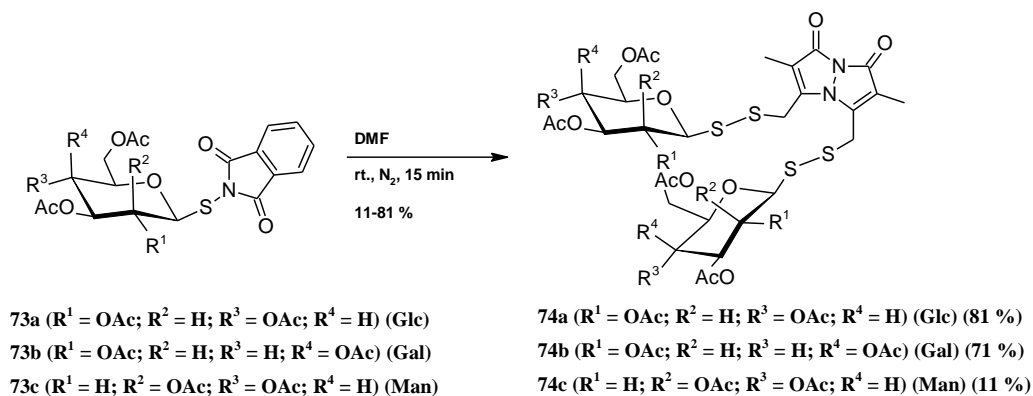
A **74(a-c)** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B glikozil-diszulfidok előállítására a **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-szulfénamidok és a **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B ditiol reakciója bizonyult alkalmasnak (40. ábra).¹¹⁸



39. ábra
N-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)szulfénamidok

A szulfénamid típusú vegyületek közül a **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)szulfénamidok voltak a legjobban használhatóak a gyakorlatban, mert könnyen elő lehetett állítani a megfelelő **15(a-c)** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozból. Előállításukhoz a **15(a-c)** tiolokból ezüst(I)-acetáttal ezüst-tiolátot képeztünk, amit ezután *N*-bróm-ftálimiddel reagáltattunk (39. ábra).¹¹⁸

A **74(a-c)** *syn*-(CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B származékokat a **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B és **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)szulfénamidok reakciójával állítottuk elő (40. ábra). Bázis hiányában, dimetil-formamidban a reakció gyorsan végbement.



40. ábra
74 *syn*-(CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B előállítása

A kapcsolási reakcióban a 38. ábrán korábban már említett **15(a-c)** glikozil-tiolból, és **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B származékból képződő szimmetrikus diszulfid

melléktermékek ebben az esetben is megjelentek. A reakció optimálását a 2. táblázatban foglaltuk össze.

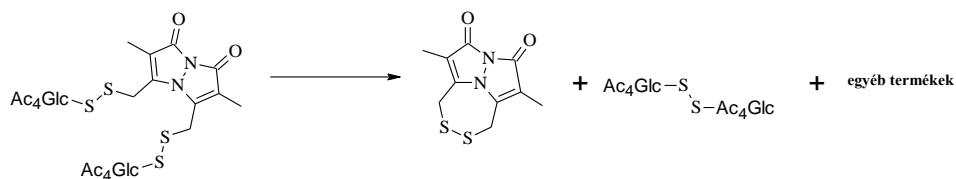
73a (eq.)	Oldószer	Hőmérséklet	Kitermelés
2,0	DCM	25 °C	~*
2,2	DCM	25 °C	51 %
2,5	DCM	25 °C	76 %
2,5	DCM	25 °C	~**
2,5	DCM	0 °C	71 %
2,5	DCM	-78 °C	66 %
2,5	MeCN	25 °C	75 %
2,5	MeOH	25 °C	~*
2,5	DMF	25 °C	81 %

2. táblázat

74(a-c) *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B előállítás optimálása. *A konverzió túl alacsony volt, a reakcióelegy nem lett feldolgozva. **Fordított adagolással.

Az említett melléktermékek képződése a **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)-szulfénamidok mennyiségének növelésével (2,5 eq.) csökkent. Az eljárás során a dimetil-formamidban oldott **73(a-c)** glikozil donor vegyülethez adtuk a **69** bimán-ditiolt. Az adagolási sorrend megfordításával a várt termék képződése elmaradt. A melléktermékek képződésére a hőmérséklet csökkentése (-78 °C, 0 °C, 25 °C), és az oldószer cseréje (DCM, MeCN, MeOH) nem volt hatással. A képződő terméket ezért minden esetben oszlopkromatográfiával tisztítottuk meg a melléktermékektől.

A tisztított **74(a-c)** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B termékek szilárd formában kinyerve stabilak, azonban oldatban bomlanak. A fő bomlástermékek a diszulfid cserereakcióból képződő **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B és a bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil)diszulfid, de számos azonosítatlan vegyület is keletkezett (41. ábra). A bomlás 40 °C metanolban egy éjszaka alatt teljesen végbement, diklór-metánban valamivel stabilabb volt a termék, de egy nap szobahőmérsékletű állás után már számottevő mennyiségben lehetett látni melléktermékeket.



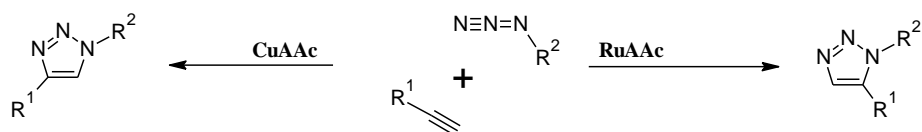
41. ábra

69 *syn*-(CH₂SH;CH₃)B ditiol reakciója 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-tiometánszulfonsav metilészterrel

A védőcsoportok eltávolítása sikertelen volt, hasonlóan az előzőekben már ismertetett **64-67** tio- és szelenoglikozidokhoz.

2.4.4. Triazolo-glikozidok irodalmi előzményei

A Huisgen féle 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióban¹⁵⁷ terminális alkinek és azidok közötti reakció megy végbe, ami során triazol származékok képződnek. A reakció kezdetekben magas hőmérsékleten, elhúzódó reakcióidő mellett regioizomerek keverékét adta termékként.¹⁶⁰ A réz(I)-sók katalizálta azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció megjelenése után (CuAAC) az 1,4 regioizomert már szelektíven és enyhe reakciókörülmények között lehetett előállítani (42. ábra). A CuAAC reakció ezzel megnyitotta az utat számtalan biokonjugátum előállítására, amit az is mutat, hogy megjelenése óta ugrásszerűen nőtt a reakció alkalmazásainak száma.^{158,159}



42. ábra

Azid-alkin cikloaddíciós reakció katalizátorfüggő regioszelektivitása

A CuAAC reakciót egymástól függetlenül fedezte fel Sharpless¹⁶⁰ és Meldal.¹⁶¹ Nem sokkal később Sharpless és társai kidolgozták a ruténium(I)-sók katalizálta reakciót is

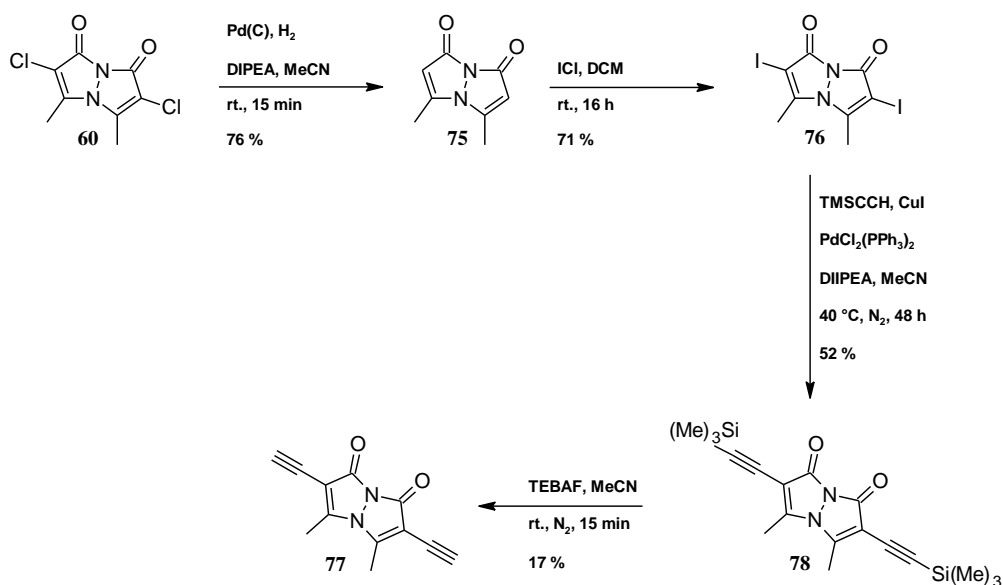
(RuAAC), amiben a kapcsolás szelektíven 1,5-triazolo termékeket eredményez (42. ábra),¹⁶² illetve a nem terminális alkinek esetén az elektonegatívabb szén kapcsolódik az azid terminális nitrogénjével.¹⁶³ Az utóbbi időben beszámoltak ezüst(I)-sók által katalizált reakciókról is (AgAAC), ezekben az esetekben a réz(I)-sók katalizálta reakciókhoz hasonlóan az 1,4-triazolo vegyületek képződtek.

Szénhidrátok esetében általában glikozil-azidokat reagáltatnak alkinekkal,¹⁶⁴ vagy *O*-propargil-glikozidokat azidokkal.¹⁶⁵

2.4.5. *Bimán triazolo-glikozidok előállítása*

Bimánok alkinszármazékainak szintézisét Kosover és munkatársai leírták (43. ábra).¹⁶⁶ Ezek alapján a **60** *syn*-(CH₃;Cl)B kiindulási származékot hidrogéneztük. Mivel az irodalomban a **60** vegyület katalitikus hidrogénezésére nem található pontos leírás, ezért az átalakításra eljárást dolgoztunk ki. A keletkező **75** *syn*-(CH₃;H)B könnyen túlhidrogénezhetőnek bizonyult, amennyiben a reakciót acetonitrilben, *N,N*-diizopropil-etilamin, 10 % palládium-szén katalizátor jelenlétében, 6,0 bar hidrogén nyomáson végeztük. A hidrogénezéshez használt katalizátor mennyiségét 1%-ra csökkentettük, 2,0 bar nyomáson hidrogéneztünk. A reakció lényegesen lassabb lett, és megfigyelhető volt a köztitermék monoklór-bimánná, majd a **75** *syn*-(CH₃;H)B származékká alakulása, és elkerülhető volt a túlhidrogénezés.

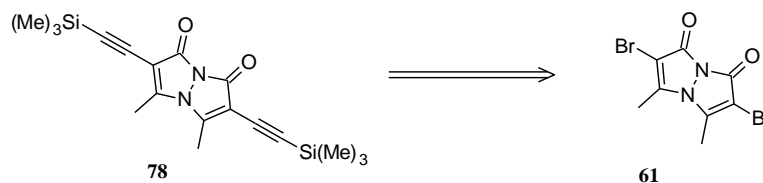
A **75** *syn*-(CH₃;H)B terméket jód-monokloriddal reagáltattuk, diklór-metánban a reakció készségesen lejátshódott. A kapott **76** *syn*-(CH₃;I)B vegyületre az alkin funkciós csoportot Sonogashira-kapcsolással vittük fel. Az irodalmi leírást követve¹⁶⁶ kaptuk a **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B származékot.



43. ábra

Bimán-alkin származékok előállítása

A szintézis egyszerűsítésére a kapcsolást a **61** *syn*-(CH_3 ;Br)B származékkal is megpróbáltuk, de a Sonogashira-kapcsolás nem ment végbe (44. ábra).



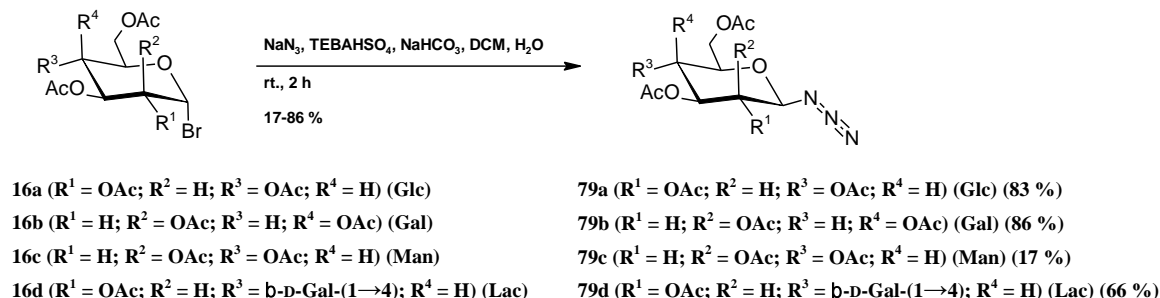
44. ábra

78 *syn*-(CH_3 ;C \equiv CTMS)B retroszintézise **61** *syn*-(CH_3 ;Br)B származékból

Néhány próbát tettünk oldószer változtatásokkal (DMF, NMP), réz(I)-jodid komplexálással (fenantrolin), tetrakisz-trifenilfoszfin-palládium(0) katalizátorral, de nem kaptunk terméket.

Kosower és csoportja által leírt eljárásban¹⁶⁶ a **78** *syn*-(CH_3 ;C \equiv CTMS)B származék trimetil-szilil védőcsoportjait tetrabutyl-ammonium-fluoriddal hasították le (43. ábra). Az eljárást reprodukálva azt tapasztaltuk, hogy a hozamok rendkívül alacsonyak és problémát okozott a **77** *syn*-(CH_3 ;C \equiv CH)B acetilén származék rendkívül rossz oldhatóságán kívül annak alacsony stabilitása is.

A **79(a-d)** per-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil azidokat a megfelelő **16(a-d)** per-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil bromidokból állítottuk elő, irodalmi példa alapján (45. ábra).¹⁶⁷



45. ábra

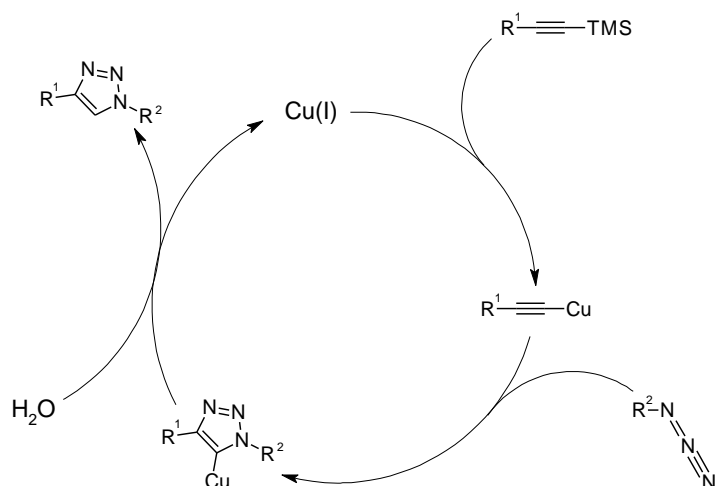
Per-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil azidok előállítása

A **79c** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopiranozil-azid esetében a cikk¹⁶⁷ állításával ellentétben a *cis*z térállású β -anomert preparáltuk, mely vegyület anomer konfigurációját a NOESY spektrumból, a H1/H3 és H1/H5 keresztcsúcs alapján lehetett azonosítani.

A **77** *syn*-(CH₃;C \equiv CH)B származék bomlékony és rossz kitermeléssel lehet kinyerni, ezért a **80(a-d)** *syn*-(CH₃;TAGliAc)B glikozidokat a **78** *syn*-(CH₃;C \equiv CTMS)B trimetil-szililezett bimán-acetilén és a **79(a-d)** per-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil-azidok kapcsolásával próbáltuk meg előállítani (47. ábra).

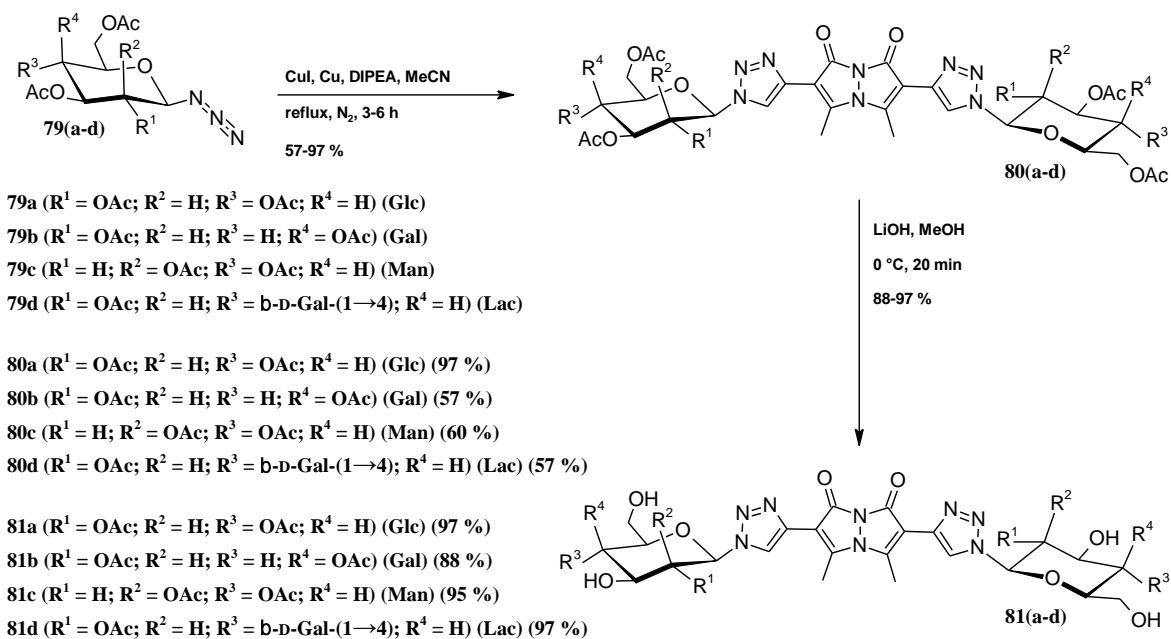
Kezdetben katalizátorként 10 mol% réz(I)-jodidot, bázisként *N,N*-diizopropil-etilamint használtunk, acetonitrilben, nitrogén alatt, szobahőmérsékleten a **80a** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B esetében 52 óra alatt ment végbe a kapcsolás. A kapott vegyület már nem tartalmazott trimetil-szilil védőcsoportokat, azok a CuAAC körülményei között lehasadtak. Hasonló reakciót észleltek¹⁶⁸ benzil-azidok trimetil-szililezett fenilacetilénnel való reakciójában réz(I)-bromid katalizátor jelenlétében.

Feltételezésünk szerint a dominó reakció első lépéseként a trimetil-szilil csoport hasad le a réz(I)-bromid hatására, majd innen a katalitikus ciklus egyezik a CuAAC reakcióval (46. ábra). A trimetil-szilil csoport hasítható ezüst-nitráttal is,¹⁶⁹ ezért megpróbáltunk AgAAC reakciót kivitelkezni hasonló módon, de nem történt átalakulás.



46. ábra
Deszililezés és CuAAC dominó reakció katalitikus ciklusa

Ezek után katalizátorként 30% réz(I)-bromidot, redukálószerként 30 mol% kis szemcseméretű rézport, bázisként 2,0 ekvivalens *N,N*-diizopropil-etilamint, oldószerként acetonitrilt használtunk. Kezdetben a kapcsolási reakciót 30 °C-on végeztük, de az átalakulás lassú volt, 24 óra után is tartalmazott kiindulási acetilén-bimánt, illetve monotriazol származékot. A kapcsolás 80 °C-on a mannózszármazék esetében 6 óra, a többi esetben 3 óra alatt ment végbe (47. ábra).



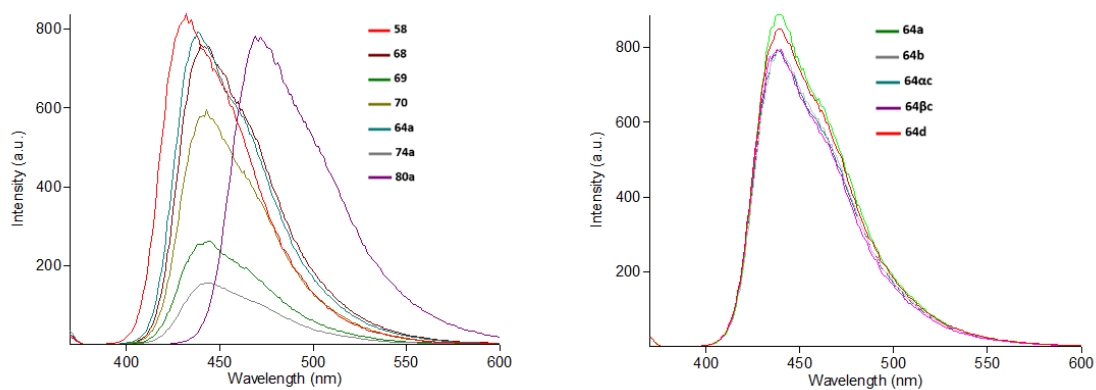
47. ábra
Syn-(CH₃;TAGli)B előállítása

Az eddig bemutatott bimán glikozidoktól eltérően, a **80** *syn*-(CH₃;TAGliAc)B védett származékok sztöchiometrikus mennyiségű lítium-hidroxiddal dezacetilezhetőek voltak. Minden esetben egységes **81** *syn*-(CH₃;TAGli)B terméket kaptunk.

2.4.6. UV-Vis és fluoreszcens tulajdonságok

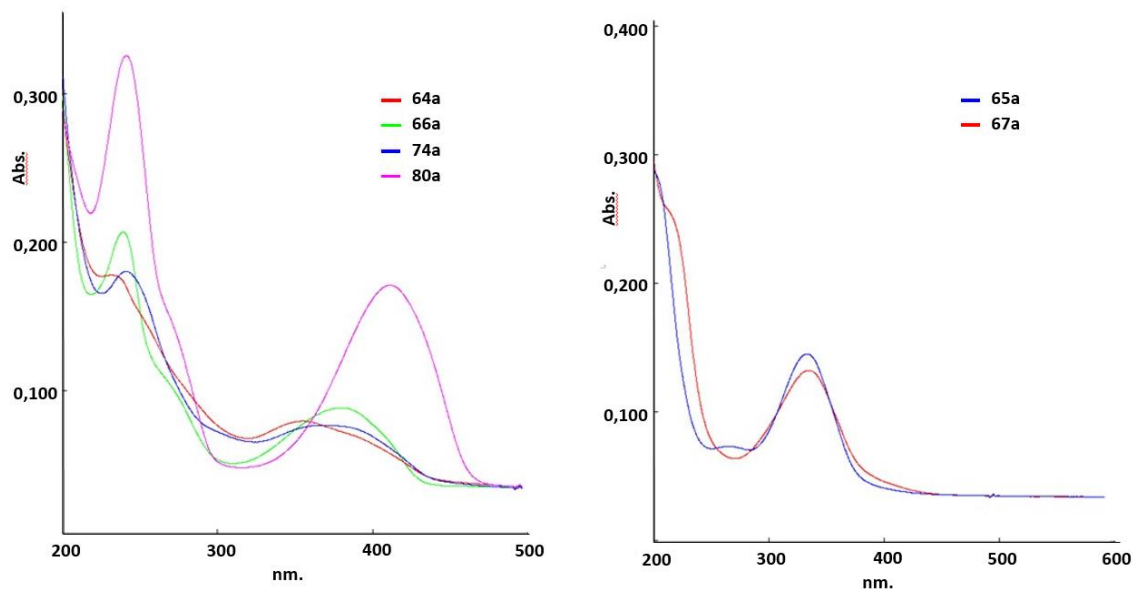
Ahogy már említettük a *syn* bimánok erősen, míg az *anti* izomerek kevésbé fluoreszkálnak. Fluoreszcens tulajdonságaikat azonban nem csak ez a *syn/anti* szerkezeti izoméria, egyéb finomszerkezeti sajátságok is befolyásolják.^{170,171} Célunk volt, hogy megvizsgáljuk, a glikozid egységek befolyásolhatják-e ezeket a szerkezeti sajátságokat, és ha vannak ilyenek, azonosítsuk őket. Felvettük az egyes tio-, szeleno-, diszulfido-, 1,2,3-triazolo-glikozid származékok abszorpciós és fluoreszcens spektrumait. A 48. ábrából kitűnik, hogy a szénhidrát egységeknek nincs hatása a vegyületek fluoreszcens tulajdonságaira: a glikozilezett származékok abszorpciós/emissziós maximumai fedésben voltak egymással. A bimán vázhoz kapcsolt glikozidok abszorpciós spektrumai is nagyon

hasonlóak (49. ábra). Ez a megállapítás nem csak a *syn*-, az *anti*-bimán származékokra is igaznak bizonyult.^{147,172}



48. ábra

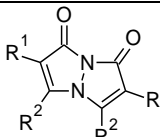
syn-bimán származékok fluoreszcencia spektrumai: **58** *syn*-(CH₃;CH₃)B, **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B, **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **64a** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **64b** *syn*-(CH₂SGalAc₄;CH₃)B, **64ac** *syn*-(CH₂S- α -ManAc₄;CH₃)B, **64bc** *syn*-(CH₂S- β -ManAc₄;CH₃)B, **64d** *syn*-(CH₂SLacAc₇;CH₃)B, **74a** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B, **80a** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B



49. ábra

syn- és *anti*-bimán származékok abszorbanancia spektrumai: **64a** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **65a** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **66a** *syn*-(CH₂SeGlcAc₄;CH₃)B, **67a** *anti*-(CH₂SeGlcAc₄;CH₃)B, **74a** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B, **80a** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B

A **66(a,b)** *syn*-(CH₂SeGliAc₄;CH₃)B vegyületek a **64(a-d)** *syn*-(CH₂SGliAc;CH₃)B tioanalógokkal szemben nem bizonyultak fluoreszcensnek. Irodalomból ismert analógia szerint ennek oka a fluorofór és a szelén közötti fotoindukált elektron-transzfer (PET) folyamat, ami kioltja a fluoreszcenciát.¹⁷³ Ezzel együtt érdemes megjegyezni, hogy a **66a** *syn*-(CH₂SeGlcAc₄)B vegyület abszorpciós koefficiensse 370 nm hullámhosszon jelentősen alacsonyabb (800) a többi *syn*-bimánhoz képest (4-5000) (3. táblázat).

Vegyület			Abszorpció λ_{\max} , nm (ϵ_{\max})	Emisszió λ_{\max} , nm (Φ_F)
	R ²	R ¹		
68 (<i>syn</i>)	CH ₂ SAc	CH ₃	375 (5600); 238 (21100)	445 (0.86)
69 (<i>syn</i>)	CH ₂ SH	CH ₃	375 (5400); 237 (14300)	445 (0.70)
70 (<i>syn</i>)	CH ₂ S-	CH ₃	360 (4200); 232 (13100)	442 (0.74)
67 (<i>anti</i>)	CH ₂ Se- β -GlcAc ₄	CH ₃	335 (2800); 217 (5100)	nem fluoreszcens
66 (<i>syn</i>)	CH ₂ Se- β -GlcAc ₄	CH ₃	360 (800); 237 (26100)	nem fluoreszcens
65 (<i>anti</i>)	CH ₂ S- β -GlcAc ₄	CH ₃	333 (2500); 206 (3900)	nem fluoreszcens
64 (<i>syn</i>)	CH ₂ S- β -GlcAc ₄	CH ₃	364 (5100); 255 (23100)	444 (0.89)
74 (<i>syn</i>)	CH ₂ S ₂ - β -GlcAc ₄	CH ₃	378 (4600); 245 (13200)	449 (0.57)
80 (<i>syn</i>)	CH ₃	TA- β -GlcAc ₄	411 (3500); 242 (4400)	475 (0.86)

3. táblázat

Bimán származékok abszorpciós és fluoreszcens adatok

A fluoreszcencia-kvantumhasznosítási tényezőt (Φ) a következő egyenlettel számítottuk:

$$\Phi F_s = \frac{F_s (\epsilon_{\text{ref}} c_{\text{ref}} \Phi F_{\text{ref}})}{F_{\text{ref}} (\epsilon_s c_s)}$$

F: fluoreszcens görbe alatti terület

s: minta

ref: *syn*-(CH₃,CH₃)B

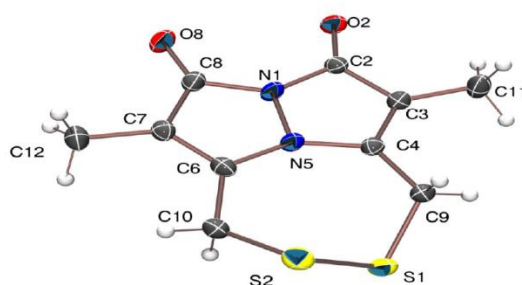
c: koncentráció (mol/dm³)

ϵ : abszorpciós koefficiens

Referenciaanyagként az irodalomban már leírt **58** *syn*-(CH₃;CH₃)B származékot használtuk ($\phi F_{\text{ref}} = 0.72$, 1 μM / MeCN, 370 nm)¹⁴⁷, a besugárzást minden esetben 370 nm hullámhosszon végezzük.

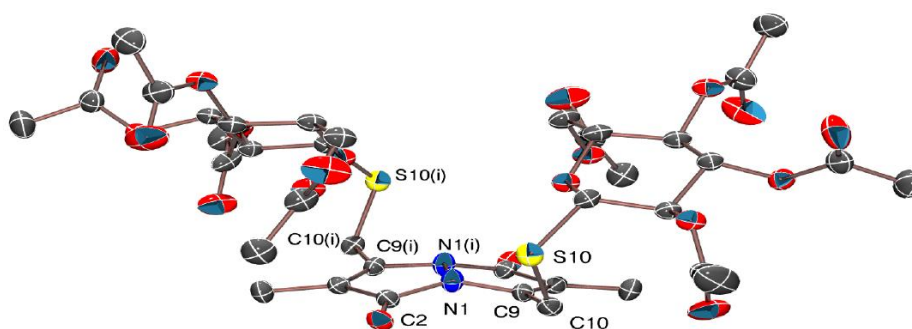
2.4.7. Röntgenkristallográfiai vizsgálatok

Az új glikozilezett és alap bimán vegyületek szerkezetét röntgenkristallográfiai módszerrel Dr. Bényei Attila határozta meg a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén. A következő ábrákon a vegyületek 50 % valószínűségnél kontúrozott ORTEP megjelenítése látható. Ezek közül a **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B diszulfidszármazéka, az első olyan bimán származék, amelyben belső diszulfid-híd található (50. ábra).



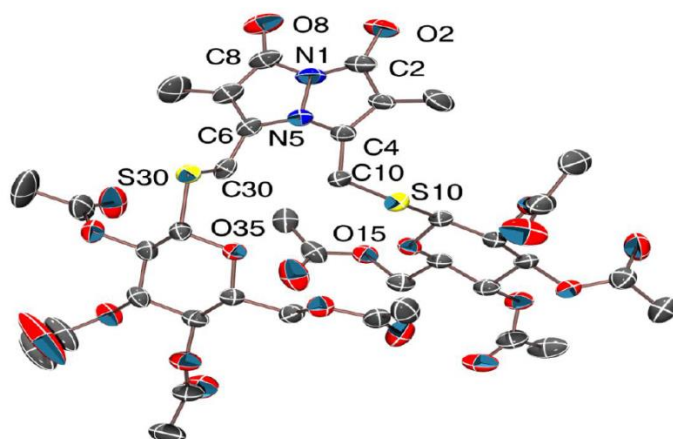
50. ábra
syn-(CH₂S-;CH₃)B

A következő 51. ábrán a **65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B vegyület 30 % valószínűségnél kontúrozott ORTEP nézete látható.

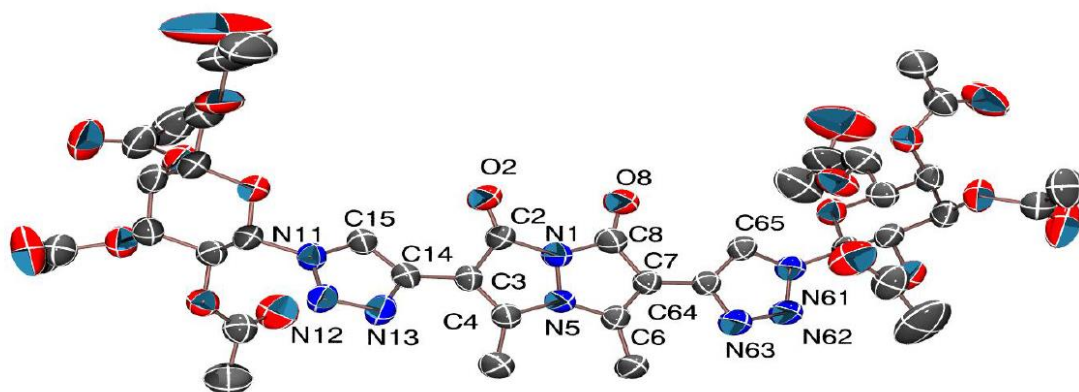


51. ábra
anti-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B

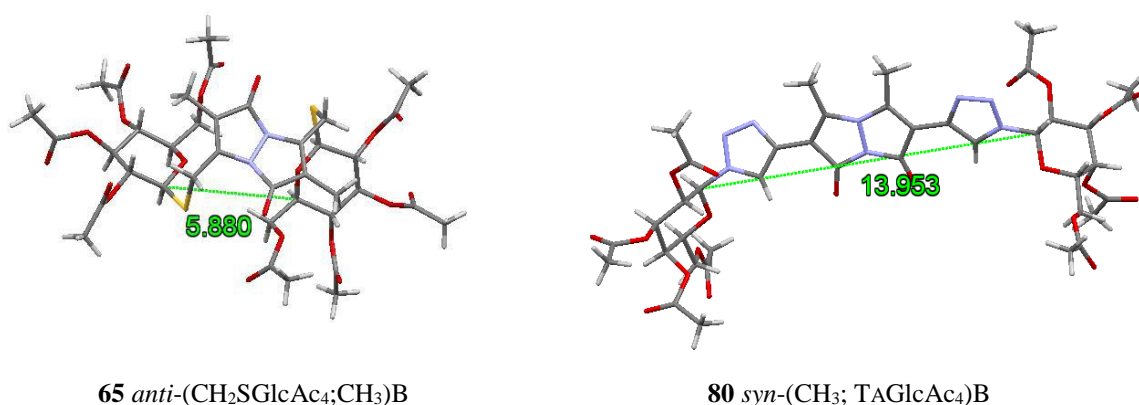
A **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B (52. ábra) és **80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B (53. ábra) vegyületek esetében két aszimmetrikus egységet találunk, amelyek kisebb konformációs különbségeket mutatnak.



52. ábra
syn-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B



53. ábra
syn-(CH₃;TAGlcAc₄)B



54. ábra

Bivalens tio- és triazolo-glikozidok anomer szeneinek távolsága (Å)

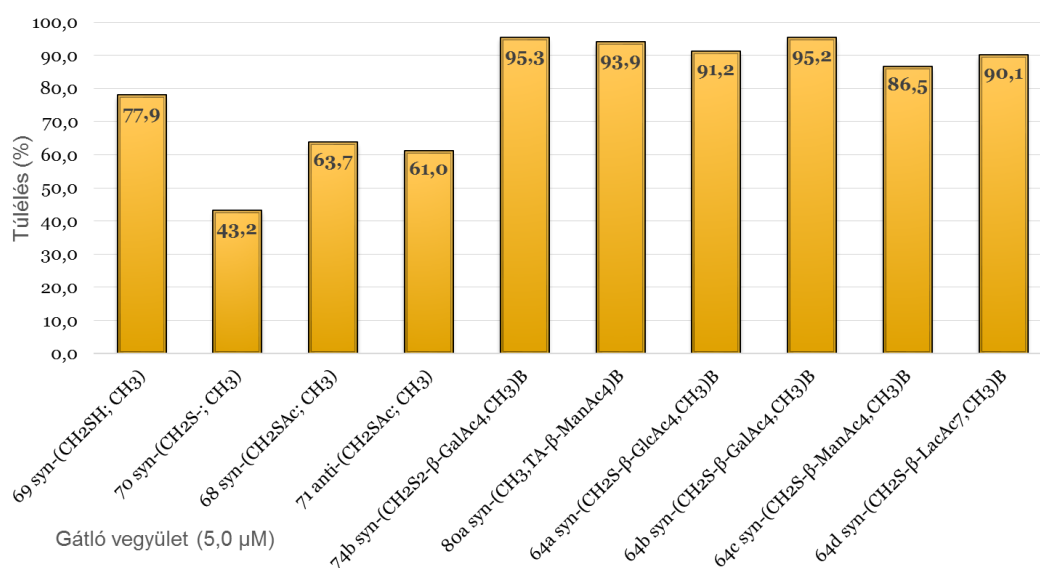
A glikozilegységek közötti távolságokat már korábban tárgyaltuk a naftalin-származékok esetében.¹⁷⁴ A **65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B és **80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B esetében a naftalin származékokhoz képest nagyobbak bizonyult az anomer szénatomok közötti távolság (54. ábra).

A Cambridge szerkezeti adatbázisban (CSD)¹⁷⁵ 28 *syn*- illetve 11 *anti*-bimán szerkezet volt megtalálható (2016 májusig), a mért kötéstávok és a kötésszögek az elvárt tartományba esnek. Az adatbázisban található leírások szerint, a bimán vázban található két anellált pirazolon gyűrű nincs egy síkban, az eltérés 0-50 fok között változik. Ez abból a szempontból fontos, hogy az általunk vizsgált esetekben gyakran a kristályban két független molekula detektálható asszimmetrikus egységként. A két pirazolon gyűrű síktól való eltérése a **68** *syn*-(CH₂SAC;CH₃)B esetében 13/22 fok, a **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B esetén 5/19 fok, míg az intramolekuláris diszulfid-híd esetén a **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B vegyületben 4/19 fok. Ezek az eredmények is azt támasztják alá, hogy a bimán váz nem annyira planáris, mint azt kezdetben leírták,^{176,177} bár ugyanezen szerzők később felismerték a szerkezetek flexibilitását.^{178,179} A vizsgálatok azt mutatták, hogy a kristályrács kölcsönhatásai könnyen meg tudják hajlítani a bimán gyűrűrendszerét, ami a glikozilezett származékok esetében is megnyilvánul. Irodalmi adatok szerint a két pirazolon gyűrű síktól való eltérése az intramolekuláris tioéter esetében a legnagyobb (~30 fok), ami valószínűleg szterikus okoknak tudható be.¹⁵⁰

2.4.8. Új bimán származékok felhasználási lehetőségei

További munkánk során egy sor új fluoreszcens és nem fluoreszcens glikokonjugátumot állítottunk elő és jellemeztünk, amelyekben mono- és diszacharid egységekkel láttuk el az 1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (bimán) heteroaromás gyűrűrendszert. *Syn*- és *anti*-bimán központi magra mono- és diszacharid egységeket tio-, ditio- és szeleno-glikozidos kötéssel kapcsoltuk. További bivalens bimán szénhidrát származékokat nyertünk glikozil azidok és bimán dietinil származékának CuAAC reakciójából, amelyekben a központi bimán vázra a cukor egységek 1,2,3-triazol gyűrűvel kapcsolódtak.

Az újonnan előállított bimán származékok biológiai aktivitását Dr. Marcelo Comini vizsgálta a Montevideói Pasteur Intézetben. Ahogyan az 55. ábrán is látható, előzetes vizsgálatok azt mutatták, hogy az újonnan előállított vegyületek közül a **69** ($\text{CH}_2\text{SH};\text{CH}_3$)B, **70** ($\text{CH}_2\text{S}-;\text{CH}_3$)B, **68** ($\text{CH}_2\text{SAc};\text{CH}_3$)B és **64βc** ($\text{CH}_2\text{S}-\beta\text{-ManAc}_4,\text{CH}_3$)B származékok 5,0 μM koncentrációban hatásosan gátolták az afrikai álmokort okozó *Trypanosoma brucei* parazita szaporodását.



55. ábra

Új bimán származékok hatása *Trypanosoma brucei* parazita szaporodására

Továbbá a korábbi céljainknak megfelelően, ezen vegyületek főként a fluoreszcens tulajdonságaikból adódóan különösen jól használhatóak lehetnek szénhidrát kötő fehérjék vizsgálatában. Közülük a **81b** *syn*-(CH₃;TAGal)B, **81d** *syn*-(CH₃;TALac)B vegyületek a naftalin központi vázas glikomimetikumokhoz képest megnövekedett anomer szén távolságukból adódóan potenciálisan felhasználhatóak lehetnek VAA lektin és galektinek gátlására.

3. Kísérleti rész

Munkánk során a Sigma Aldrich és Alfa Aesartól vásárolt alt. és at. tisztaságú finomvegyszereket és oldószereket használtunk. A vizes feldolgozásokat követően az oldatokat izzított MgSO_4 felett szárítottuk, bepárlásukat 40-45 °C vízfürdőn, vákuumban végeztük. A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket, oszlopkromatográfiához Merck Kieselgel (szemcseméret 0,063-0,200 mm) normál fázisú állófázist használtunk. A vékonyréteg kromatogramokat vanillines előhívóval, vagy tiolmaradékok vizsgálata esetén Ellman-reagenssel [5,5'-ditio-bisz-(2-nitrobenzoesav)], illetve a kromofór csoportokat tartalmazó származékok esetében UV fény segítségével is detektálhatóvá tettük.

Az olvadáspontok meghatározását kapillárisban végeztük, az értékek korrigálatlanok. Az előállított új vegyületek szerkezetét elsősorban NMR mérésekkel igazoltuk, emellett alkalmaztunk tömegspektrometriás módszereket, valamint egykristály röntgen-diffrakciót. Az NMR vizsgálatok során a termékek teljes ^1H -, ^{13}C -, egyes esetekben ^{15}N -NMR hozzárendelését egy-, illetve kétdimenziós technikák (^1H - ^1H COSY, TOCSY, ^{13}C - ^1H HSQC, ^{13}C - ^1H HMBC, ^{15}N - ^1H HSQC és ^{15}N - ^1H HMBC) alkalmazásával végeztük el. Az NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 500 (^1H : 500,13 MHz, ^{13}C : 125,77 MHz, ^{15}N : 50,69 MHz), valamint Bruker AC-200 spektrométereken vettük fel, a kémiai eltolódások (δ , ppm) Me_4Si (^1H NMR) vagy az oldószer jelre (^{13}C NMR) vonatkoznak. A tömegspektrumok Bruker micro OTOF-Q vagy Thermo LTQ FT Ultra spektrométeren lettek felvéve. Az UV és fluoreszcens adatokat a Perkin Elmer Lambda 11 és Jasco FP-8200 spektrofotométerekkel nyertük. Az optikai forgatóképességeket Perkin-Elmer 241 polariméterrel határoztuk meg szobahőmérsékleten. A röntgenkrisztallográfiai mérések Bruker-D8 Venture diffraktométeren készültek és a hozzárendeléseket is beleértve Dr. Bényei Attilától származnak.

Az **20** 1,5-bisz(brómmetil)-naftalin,^{109,110} **37** metántioszulfonsav nátrium só,^{121,122} **62** *syn*-(CH_2Br ; CH_3)B, **63** *anti*-(CH_2Br ; CH_3)B,¹⁴⁷ **78** *syn*-(CH_3 ; $\text{C}\equiv\text{CTMS}$)B,¹⁶⁶ **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil)sulfénamidok,¹¹⁸ **79(a-d)** per-*O*-

acetilezett- β -D-glikopiranozil azidok,¹⁶⁷ **17(a-c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glikopiranozil-izoszelenourónium bromidok,¹⁰⁸ **15(a-c)** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glikopiranoz,^{103-105,156} **15d** 1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetil-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil)- β -D-glükopiranoz¹⁰⁷ irodalomban leírt eljárásokkal készültek.

3.1. Bisz-brómmetil naftalinok előállítása

1,4-bisz(brómmetil)-naftalin (**22**): 5,00 g (32,0 mmol) **21** 1,4-dimetil-naftalin 30 ml széntetrakloriddal elkészített oldatához hozzáadtunk 103 mg (0,63 mmol) AIBN-t, majd refluxon cseppenként 3,31 ml (64,3 mmol) brómot. 16 órán át tovább refluxoltattuk, ezután szobahőmérsékletre hűtöttük, a kivált anyagot szűrtük, mostuk szén-tetrakloriddal, majd *n*-hexánnal. Az így nyert 7,28 g (72 %) törtfehér por a **22**.

Op.: 189-191 °C (Irodalmi Op.: 190-191 °C),¹⁸⁰ ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.25 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.70 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.65 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 4.37 (s, 4H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 135.61 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.53 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.16 (C-2, C-3)^{Napht}; 127.15 (C-6, C-7)^{Napht}; 125.25 (C-5, C-8)^{Napht}; 33.04 (CH₂-Br).

2,6-bisz(hidroximetil)-naftalin előállítása (**24**): 40 ml 1 N DIBALH toluolos oldatához, nitrogén alatt, 0-5 °C között 2,00 g (8,2 mmol) **23** dimetil 2,6-naftalin-dikarboxilátot adtunk, fokozatosan szobahőmérsékletre melegítettük és további 16 órát kevertettük. Ezt követően a reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítottuk, majd fél órát utókevertettük. Az így nyert szerves fázist mostuk 100 ml 6 M sósavval, 100 ml desztillált vízzel, majd szárítottuk magnézium-szulfáton és bepároltuk. A bepárlási maradékot 20 ml diklórmetán : diizopropil-éter = 1 : 1 keverékből kristályosítottuk. Az így nyert 1,23 g (80 %) fehér kristályos anyag, a **24**. Op.: 169-171 °C. (Irodalmi Op.: 171 °C);⁷⁴ ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.84 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.79 (s, 2H, (H-1, H-5)^{Napht}); 7.44 (d, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 5.29 (t, 2H, OH); 4.65 (d, 4H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125

MHz): δ 140.26 (C-2, C-6)^{Napht}; 132.51 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.89 (C-4, C-8)^{Napht}; 125.83 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.66 (C-1, C-5)^{Napht}; 63.57 (CH₂-OH).

2,6-bisz(brómmetil)-naftalin előállítása (**25**): 10 ml 33% hidrogén-bromidos ecetsavhoz szobahőmérsékleten egy részletben hozzáadtunk 1,00 g (5,3 mmol) **24** 2,6-bisz(hidroximetil)-naftalint. Két óra után a reakcióelegyet 30 ml jeges vízre öntöttük, a kivált terméket szűrtük, majd szárítottuk. Az így nyert 1,07 g (64 %) fehér por a **25**. Op.: 180-181 °C. (Irodalmi Op.: 182 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.99 (s, 2H, (H-1, H-5)^{Napht}); 7.91 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.58 (d, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.88 (s, 4H, CH₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 136.83 (C-2, C-6)^{Napht}; 132.87 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 129.00 (C-4, C-8)^{Napht}; 128.37 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.66 (C-1, C-5)^{Napht}; 35.32 CH₂-OH).

3.2. Bisz-metánszulfoniltiometil benzol- és naftalinszármazékok előállítása

5,0 mmol **20**, **22**, **29** megfelelő bisz(brómmetil)-arén származékot és **37** 10,5 mmol metántioszulfonsav nátriumsót nitrogén alatt, 20 ml vízmentes etanolban forraltunk. Egy óra után az elegyet visszahűtöttük szobahőmérsékletre. A hűtés közben kivált **38-40** bisz(metánszulfoniltiometil)-aréneket szűrtük, fedve mostuk etanollal.

1,5-bisz(metánszulfoniltiometil)-naftalin előállítása (**38**): **20** 1,5-bisz(brómmetil)-naftalinból (1,57 g, 5,0 mmol), metántioszulfonsav nátriumsóból (1,41 g, 10,5 mmol), 1,70 g (90 %) **38** termék képződött. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.16 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.72 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.61 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.59 (s, 4H, CH₂); 3.42 (s, 6H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 132.05 (C-1, C-5)^{Napht}; 131.63 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 129.22 (C-2, C-6)^{Napht}; 126.72 (C-3, C-7)^{Napht}; 125.28 (C-8, C-4)^{Napht}; 50.84 (CH₂-S); 38.20 (CH₃).

1,4-bisz(metánszulfoniltiometil)-naftalin előállítása (**39**): **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinból (1,57 g, 5,0 mmol), metántioszulfonsav nátriumsóból (1,41 g, 10,5 mmol), 1,55 g (82 %) **39** termék képződött. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.19 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.69 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.64 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 4.99 (s, 4H, CH₂); 3.43 (s, 6H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 132.23 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.64 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.40 (C-2, C-3)^{Napht}; 127.54 (C-6, C-7)^{Napht}; 125.20 (C-5, C-8)^{Napht}; 50.85 (CH₂-S); 37.97 (CH₃).

1,4-bisz(metánszulfoniltiometil)-benzol előállítása (**40**): **29** 1,4-bisz(bromometil)-benzolból (1,50 g, 5,7 mmol), metántioszulfonsav nátriumsóból (1,60 g, 11,9 mmol), 1,64 g (88 %) **40** termék képződött. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.35 (s, 4H)^{Xyl}; 4.41 (s, 4H, CH₂); 3.26 (s, 6H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 135.65 (C-1, C-4)^{Xyl}; 130.12 (C-2, C-3, C-5, C-6)^{Xyl}; 50.86 (CH₂-S); 40.32 (CH₃).

3.3. Naftalin tioglikozidok előállítása

0,50 mmol **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalin és 1,0 mmol **15(b,d)** glikozil-tiol nitrogén alatt szobahőmérsékleten kevertetett 5,0 ml vízmentes dimetil-formamidos oldatához 1,5 mmol trietil-amint adtunk. Egy óra után az elegyet 50 ml vízre öntöttük. A kivált anyagot szűrtük, fedve mostuk desztillált vízzel, majd szárítás után kaptuk a **26**, **27** peracetilezett termékeket. 0,50 mmol nyers termék 0 °C-os metanolos oldatához az acetyl csoportokkal ekvivalens mennyiségű 0,1 M koncentrációjú lítium-hidroxid 5,0 ml metanolos oldatát adtuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük. Fél óra után a pH semlegesítésére erős kationcserélő gyantát adtunk. A gyantát kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A bepárlási maradékhoz 10,0 ml acetont adtunk, majd fél órát kevertettük. A szuszpenziót szűrtük, fedve mostuk acetonnal, és szárítás után kaptuk a **3**, **12** 1,4-bisz{1-[(β -D-glikopiranozil)tio]metil}naftalinokat.

1,4-bisz{1-[(β -D-galaktopiranozil)tio]metil}naftalin (**3**): **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinból (140 mg, 0,44 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-galaktopiranozól (324,9 mg, 0,89 mmol), trietil-aminnal (0,1 ml, 1,36 mmol) 340 mg (87 %) peracetilezett **26** termék képződött. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.20 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.59 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.38 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 5.45 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4} = 3.1$ Hz); 5.32 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3} 10.0$ Hz); 4.97 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.37 (m, 6H, $\text{CH}_{2a}^{\text{Napht}}$, $\text{CH}_{2b}^{\text{Napht}}$, H-1,1'^{Gal}); 4.26 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b} 11.3$ Hz, $J_{5,6b} = J_{5,6a} 6.8$ Hz); 4.26 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 4.17 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.12, 1.99, 1.91 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.40, 170.24, 169.97, 169.77 (COCH₃)^{Gal}; 132.90 (C-1, C-4)^{Napht}; 132.07 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.05 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.24 (C-6, C-7)^{Napht}; 124.84 (C-5, C-8)^{Napht}; 82.76 (C-1,1')^{Gal}; 74.48 (C-5,5')^{Gal}; 71.78 (C-3,3')^{Gal}; 67.29 (C-2,2')^{Gal}; 67.01 (C-4,4')^{Gal}; 61.58 (C-6,6')^{Gal}; 31.39 (CH₂-S); 20.75, 20.71, 20.62 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 56,4 mg (61 %) **3** terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{22} - 243$ (c 0.12 DMSO); ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD-DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 8.23 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.57 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.39 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 4.46 (d, 2H, CH_{2a}, $J_{a,b} 13$ Hz); 4.38 (d, 2H, CH_{2b}); 4.25 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2} 9.7$ Hz); 3.89 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4} 2.7$ Hz); 3.83 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{5,6a} 7.0$ Hz, $J_{6a,6b} 11.5$ Hz); 3.75 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b} 5.1$ Hz); 3.60 (dd, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3} 9.4$ Hz); 3.52 (m, 2H, H-5,5'); 3.38 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, $J_{3,4} 2.8$ Hz, $J_{2,3} 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO, 125 MHz): δ 134.16 (C-1, C-4)^{Napht}; 132.13 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.18 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.21 (C-6, C-7)^{Napht}; 125.53 (C-5, C-8)^{Napht}; 84.57 (C-1,1')^{Gal}; 79.95 (C-5,5')^{Gal}; 75.18 (C-3,3')^{Gal}; 70.42 (C-2,2')^{Gal}; 69.03 (C-4,4')^{Gal}; 61.33 (C-6,6')^{Gal}; 30.34 (CH₂-S). HRMS m/z Számított: C₂₄H₃₂O₁₀S₂ [M+Na]⁺: 567.133. Talált: 567.134.

1,4-bisz{1-[(β -D-galaktozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glükózil)tio]metil}naftalin (**12**): **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinból (48,3 mg, 0,15 mmol), **15d** 1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)- β -D-glükopiranozól (201 mg, 0,31 mmol), trietil-aminnal (0,1 ml, 1,36 mmol) 168,3 mg (75 %) peracetilezett **27** termék képződött.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.16 (m, 2H, (H-5, H-8) $^{\text{Napht}}$); 7.56 (m, 2H, (H-6, H-7) $^{\text{Napht}}$); 7.34 (s, 2H, (H-2, H-3) $^{\text{Napht}}$); 5.37 (d, 2H, H-4,4' $^{\text{Gal}}$, $J_{3,4}$ 2.8 Hz); 5.32 (m, 4H, H-2,2' $^{\text{Gal}}$, H-3,3' $^{\text{Glc}}$); 5.00 (m, 4H, H-3,3' $^{\text{Gal}}$, H-2,2' $^{\text{Glc}}$); 4.57 (d, 2H, $\text{CH}_{2a}^{\text{Napht}}$, $J_{a,b}$ 11.8 Hz); 4.52 (d, 2H, H-1,1' $^{\text{Gal}}$, $J_{1,2}$ 8.0 Hz); 4.34 (m, 6H, H-1,1' $^{\text{Glc}}$, $\text{CH}_{2b}^{\text{Napht}}$); 4.14 (m, 8H, H-6a,6a' $^{\text{Gal}}$, H-6b,6b' $^{\text{Gal}}$, H-6a,6a' $^{\text{Glc}}$, H-6b,6b' $^{\text{Glc}}$); 3.89 (t, 2H, H-5,5' $^{\text{Gal}}$); 3.83 (t, 2H, H-4,4' $^{\text{Glc}}$); 2.19, 2.16, 2.09, 2.04, 1.99, 1.89 (s, 42H, 14x $\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.34, 170.11, 169.83, 169.70 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); 132.82 (C-1, C-4) $^{\text{Napht}}$; 132.07 (C-1a, C-4a) $^{\text{Napht}}$; 126.94 (C-2, C-3) $^{\text{Napht}}$; 126.94 (C-6, C-7) $^{\text{Napht}}$; 124.81 (C-5, C-8) $^{\text{Napht}}$; 101.14 (C-1,1') $^{\text{Gal}}$; 82.07 (C-1,1') $^{\text{Glc}}$; 76.30 (C-5,5') $^{\text{Glc}}$; 73.71 (C-4,4') $^{\text{Glc}}$; 71.00 (C-2,2') $^{\text{Gal}}$; 70.74 (C-5,5') $^{\text{Gal}}$; 70.10 (C-3,3') $^{\text{Gal}}$; 69.16 (C-3,3') $^{\text{Glc}}$; 68.61 (C-2,2') $^{\text{Glc}}$; 66.14 (C-4,4') $^{\text{Gal}}$; 62.27 (C-6,6') $^{\text{Gal}}$; 60.77 (C-6,6') $^{\text{Glc}}$; 31.38 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 20.93, 20.63 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$). A dezacetilezés után 56,7 mg (63 %) **12** terméket kaptunk. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 92$ (c 0.15 DMSO); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.29 (m, 2H, (H-5, H-8) $^{\text{Napht}}$); 7.57 (m, 2H, (H-6, H-7) $^{\text{Napht}}$); 7.46 (s, 2H, (H-2, H-3) $^{\text{Napht}}$); 4.49 (d, 2H, CH_{2a} , $J_{a,b}$ 13.1 Hz); 4.38 (m, 4H, CH_{2b} , H-1,1' $^{\text{Gal}}$ $J_{1,2}$ 7.7 Hz); 4.27 (d, 2H, H-1,1' $^{\text{Glc}}$, $J_{1,2}$ 9.8 Hz); 3.95 (dd, 2H, H-6,6'a $^{\text{Glc}}$, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, $J_{5,6a}$ 2.6 Hz); 3.86 (dd, 2H, H-6,6'b $^{\text{Glc}}$, $J_{5,6b}$ 4.6 Hz); 3.83 (d, 2H, H-4,4' $^{\text{Gal}}$, $J_{3,4}$ 3.2 Hz); 3.78 (dd, 2H, H-6,6'a $^{\text{Gal}}$, $J_{6a,6b}$ 11.5 Hz, $J_{5,6a}$ 3.9 Hz); 3.71 (dd, 2H, H-6,6'b $^{\text{Gal}}$, $J_{5,6b}$ 4.6 Hz); 3.59 (m, 6H, H-5,5' $^{\text{Gal}}$, H-4,4' $^{\text{Glc}}$, H-2,2' $^{\text{Glc}}$); 3.50 (dd, 2H, H-3,3' $^{\text{Gal}}$, $J_{2,3}$ 9.8 Hz, $J_{3,4}$ 3.2 Hz); 3.47 (m, 2H, H-5,5' $^{\text{Glc}}$); 3.44 (t, 2H, H-3,3' $^{\text{Glc}}$, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 8.9 Hz); 3.34 (2H, H-2,2' $^{\text{Gal}}$); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): δ 133.95 (C-1, C-4) $^{\text{Napht}}$; 132.12 (C-1a, C-4a) $^{\text{Napht}}$; 127.26 (C-2, C-3) $^{\text{Napht}}$; 126.27 (C-6, C-7) $^{\text{Napht}}$; 125.56 (C-5, C-8) $^{\text{Napht}}$; 104.34 (C-1,1') $^{\text{Gal}}$; 83.69 (C-1,1') $^{\text{Glc}}$; 81.35 (C-5,5') $^{\text{Glc}}$; 79.67 (C-4,4') $^{\text{Glc}}$; 76.93 (C-2,2') $^{\text{Gal}}$; 75.98 (C-5,5') $^{\text{Gal}}$; 73.71 (C-3,3') $^{\text{Gal}}$; 73.31 (C-3,3') $^{\text{Glc}}$; 71.00 (C-2,2') $^{\text{Glc}}$; 68.61 (C-4,4') $^{\text{Gal}}$; 61.25 (C-6,6') $^{\text{Gal}}$; 60.86 (C-6,6') $^{\text{Glc}}$; 30.32 ($\text{CH}_2\text{-S}$). HRMS m/z Számított: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_{20}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 891.239. Talált: 891.236.

3.4. Benzol és naftalin ditio-glikozidok előállítása

0,25 mmol **38-40** bisz(metánszulfoniltiometil)-aréneket és 0,50 mmol **15(b,d)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glikopiranozokat 5,0 ml dimetil-formamidban oldottuk

szobahőmérsékleten, majd nitrogén alatt, kevertetés közben, hozzáadtunk az oldatokhoz 2,5 mmol trietil-amint. Egy óra után az elegyet 50 ml vízre öntöttük, majd a továbbiakban a bisz{1-[(β-D-glikopiranozil)tio]metil}arének előállításánál leírtaknak megfelelően jártunk el.

1,5-bisz{1-[(β-D-galaktopiranozil)ditio]metil}naftalin (1): **38** 1,5-bisz(metánszulfoniltiometil)naftalinból (95,1 mg, 0,25 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-galaktopiranózból (184,0 mg, 0,50 mmol), trietil-aminnal (0,1 ml, 1,36 mmol) 177,0 mg (74 %) peracetilezett **41** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.12 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.53 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.50 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 5.46 (m, 4H, H-2,2'^{Gal}, H-4,4'^{Gal}); 5.07 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, *J*_{2,3} 5.0 Hz, *J*_{3,4} 10.0 Hz); 4.59 (d, 2H, CH_{2a}^{Napht} *J*_{a,b} 10.0 Hz); 4.51 (d, 2H, CH_{2b}^{Napht}); 4.46 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} 10.0 Hz); 4.24 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, *J*_{6a,6b} 15.0 Hz, *J*_{5,6b} = *J*_{5,6a} 5.0 Hz); 4.19 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 4.06 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.06, 2.01 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.39, 170.22, 170.07, 169.38 (COCH₃)^{Gal}; 133.12 (C-1, C-5)^{Napht}; 131.87 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.61 (C-2, C-6)^{Napht}; 125.65 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.57 (C-8, C-4)^{Napht}; 89.43 (C-1,1')^{Gal}; 74.89 (C-5,5')^{Gal}; 71.80 (C-3,3')^{Gal}; 67.25 (C-2,2')^{Gal}; 66.74 (C-4,4')^{Gal}; 61.61 (C-6,6')^{Gal}; 42.89 (CH₂-S); 20.73 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 68,9 mg (71 %) **1** terméket kaptunk. [α]_D²² – 40 (c 0.19 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 8.25 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.53 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.49 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.67 (d, 2H, CH_{2a}) 4.57 (d, 2H, CH_{2b} *J*_{a,b} 10 Hz); 4.34 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} 9.8 Hz); 3.94 (m, 4H, H-4,4'^{Gal}, H-6a,6a'^{Gal}); 3.81 (m, 4H, H-6b,6b'^{Gal}, H-2,2'^{Gal}); 3.59 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.53 (m, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 133.68 (C-1, C-5)^{Napht}; 132.00 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.93 (C-2, C-6)^{Napht}; 126.22 (C-3, C-7)^{Napht}; 125.35 (C-8, C-4)^{Napht}; 91.97 (C-1,1')^{Gal}; 80.27 (C-5,5')^{Gal}; 75.09 (C-3,3')^{Gal}; 68.96 (C-2,2')^{Gal}; 68.76 (C-4,4')^{Gal}; 61.39 (C-6,6')^{Gal}; 42.24 (CH₂-S). HRMS *m/z* Számított: C₂₄H₃₂O₁₀S₄ [M+Na]⁺: 631.078. Talált: 631.073.

1,4-bisz{1-[(β -D-galaktopiranozil)ditio]metil}naftalin (2): **39** 1,4-bisz(metánszulfoniltiometil)-naftalinból (206,8 mg, 0,55 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-galaktopiranozból (400,0 mg, 1,10 mmol), trietil-aminnal (0,4 ml, 5,45 mmol) 406,0 mg (78 %) peracetilezett **42** termék képződött. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.17 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.62 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.41 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 5.49 (m, 4H, H-2,2'^{Gal}, H-4,4'^{Gal}); 5.10 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, $J_{2,3}$ 2.5 Hz, $J_{3,4}$ 5.0 Hz); 4.55 (m, 6H, CH_{2a} ^{Napht}, CH_{2b} ^{Napht}, H-1,1'^{Gal}); 4.23 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 15.0 Hz, $J_{5,6b} = J_{5,6a}$ 5.0 Hz); 4.18 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 4.06 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.20, 2.06, 2.02 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.38, 170.23, 170.08, 169.36 (COCH₃)^{Gal}; 132.93 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.83 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.74 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.36 (C-6, C-7)^{Napht}; 124.81 (C-5, C-8)^{Napht}; 89.50 (C-1,1')^{Gal}; 74.91 (C-5,5')^{Gal}; 71.82 (C-3,3')^{Gal}; 67.22 (C-2,2')^{Gal}; 66.73 (C-4,4')^{Gal}; 61.57 (C-6,6')^{Gal}; 42.86 (CH₂-S); 20.77, 20.73, 20.60 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 55,9 mg (58 %) **2** terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{22} - 64$ (c 0.16 DMSO); ^1H NMR (CD_3OD -DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.34 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.62 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.50 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 4.65 (d, 2H, CH_{2a}) 4.55 (d, 2H, CH_{2b} $J_{a,b}$ 10 Hz); 4.35 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.8 Hz); 3.97 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.2 Hz $J_{4,5}$ 1 Hz); 3.82 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{5,6a}$ 7.2 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.9 Hz); 3.86 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b}$ 5.1 Hz); 3.81 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3} = J_{1,2}$ 9.4 Hz); 3.64 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.57 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 133.30 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.89 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.37 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.74 (C-6, C-7)^{Napht}; 125.67 (C-5, C-8)^{Napht}; 91.99 (C-1,1')^{Gal}; 80.26 (C-5,5')^{Gal}; 75.09 (C-3,3')^{Gal}; 68.96 (C-2,2')^{Gal}; 68.75 (C-4,4')^{Gal}; 61.39 (C-6,6')^{Gal}; 42.02 (CH₂-S). HRMS *m/z* Számított: C₂₄H₃₂O₁₀S₄ [M+Na]⁺: 631.078. Talált: 631.075.

1,4-bisz{1-[(β -D-galaktozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glükozil)ditio]metil}naftalin (9): **39** 1,4-bisz(metánszulfoniltiometil)-naftalinból (206,8 mg, 0,55 mmol), **15b** 1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetil-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil)- β -D-glükopiranoz (717,0 mg, 1,10 mmol), trietil-aminnal (0,2 ml, 2,72 mmol) 586,1 mg (70 %) peracetilezett **43** termék

képződött. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.15 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.59 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.37 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 5.39 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.1 Hz); 5.29 (m, 4H, H-2,2'^{Gal}, H-3,3'^{Glc}); 5.16 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{1,2}$ 10.0 Hz); 5.01 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{3,4}$ 3.3 Hz); 4.63 (d, 2H, CH_{2a} ^{Napht}, $J_{a,b}$ 12.1 Hz); 4.57 (m, 4H, H-1,1'^{Gal}, CH_{2b} ^{Napht}); 4.20 (m, 4H, H-1,1'^{Glc}, H-6a,6a'^{Gal}); 3.83 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}); 4.14 (m, 6H, H-6b,6b'^{Gal}, H-6a,6a'^{Glc}, H-6b,6b'^{Glc}); 3.89 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.10, 2.09, 2.07, 2.04, 2.00 (s, 42H, 14xCOCH₃^{Lac}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.37, 170.21, 169.37 (COCH₃)^{Lac}; 132.92 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.94 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.10 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.45 (C-6, C-7)^{Napht}; 124.91 (C-5, C-8)^{Napht}; 101.35 (C-1,1')^{Gal}; 88.24 (C-1,1')^{Glc}; 78.41 (C-5,5')^{Glc}; 78.37 (C-4,4')^{Glc}; 75.60 (C-2,2')^{Gal}; 75.25 (C-5,5')^{Gal}; 72.10 (C-3,3')^{Gal}; 70.84 (C-3,3')^{Glc}; 70.69 (C-2,2')^{Glc}; 67.40 (C-4,4')^{Gal}; 60.26 (C-6,6')^{Gal}; 60.35 (C-6,6')^{Glc}; 40.14 (CH₂-S); 20.76, 20.54 (COCH₃)^{Lac}. A dezacetilezés után 67,7 mg (75 %) **9** terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{22}$ – 173 (c 0.19 DMSO); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.25 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.59 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.46 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 4.61 (d, 2H, CH_{2a}) 4.56 (d, 2H, CH_{2b} $J_{a,b}$ 12.2 Hz); 4.43 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 7.7 Hz); 4.34 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, $J_{1,2}$ 9.4 Hz); 3.94 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, $J_{5,6a}$ 2.1 Hz); 3.89 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Glc}, $J_{5,6b}$ 4.0 Hz); 3.83 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 2.5 Hz); 3.80 (d, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 11.3 Hz); 3.72 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b}$ 4.5 Hz); 3.67 (m, 4H, H-4,4'^{Glc}, H-2,2'^{Glc}); 3.63 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.57 (m, 4H, H-3,3'^{Glc}, H-2,2'^{Gal}); 3.50 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.1 Hz); 3.42 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 133.30 (C-1, C-4)^{Napht}; 131.82 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.46 (C-2, C-3)^{Napht}; 126.57 (C-6, C-7)^{Napht}; 125.54 (C-5, C-8)^{Napht}; 104.18 (C-1,1')^{Gal}; 90.12 (C-1,1')^{Glc}; 80.34 (C-5,5')^{Glc}; 79.84 (C-4,4')^{Glc}; 76.61 (C-2,2')^{Gal}; 76.07 (C-5,5')^{Gal}; 73.73 (C-3,3')^{Gal}; 71.42 (C-3,3')^{Glc}; 71.02 (C-2,2')^{Glc}; 68.66 (C-4,4')^{Gal}; 61.00 (C-6,6')^{Gal}; 60.92 (C-6,6')^{Glc}; 41.72 (CH₂-S). HRMS *m/z* Számított: C₃₆H₅₂O₂₀S₄ [M+Na]⁺: 955.183. Talált: 955.179.

1,4-bisz{1-[(β-D-galaktozil-(1→4)-β-D-glükózil)ditio]metil}benzol (**10**): **40** 1,4-bisz(metánszulfoniltiometil)benzolból (179,3 mg, 0,55 mmol), **15d** 1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetil-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil)-β-D-glükopiranoz (717,0 mg, 1,10 mmol), trietil-aminnal (0,2 ml, 2,72 mmol) 491,1 mg (61 %) nyers peracetilezett **44**

termék képződött. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.28 (s, 4H) $^{\text{Xyl}}$; 5.38 (d, 2H, H-4,4' $^{\text{Gal}}$, $J_{3,4}$ 2.9 Hz); 5.23 (m, 4H, H-2,2' $^{\text{Gal}}$, H-3,3' $^{\text{Glc}}$); 5.14 (t, 2H, H-2,2' $^{\text{Glc}}$, $J_{1,2}$ 10.0 Hz); 5.00 (dd, 2H, H-3,3' $^{\text{Gal}}$, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{3,4}$ 3.3 Hz); 4.60 (d, 2H, $\text{CH}_{2a}^{\text{Napht}}$, $J_{a,b}$ 10.8 Hz); 4.54 (m, 4H, H-1,1' $^{\text{Gal}}$, $\text{CH}_{2b}^{\text{Napht}}$); 4.20 (m, 6H, H-1,1' $^{\text{Glc}}$, H-6a,6a' $^{\text{Gal}}$, H-6a,6a' $^{\text{Glc}}$); 3.99 (m, 4H, H-6b,6b' $^{\text{Gal}}$, H-6b,6b' $^{\text{Glc}}$); 3.91 (t, 2H, H-5,5' $^{\text{Gal}}$); 3.86 (t, 2H, H-4,4' $^{\text{Glc}}$); 3.68 (m, 2H, H-5,5' $^{\text{Glc}}$); 2.18, 2.12, 2.09, 2.08, 2.05, 1.99 (s, 42H, $14 \times \text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.25, 169.76, 169.06 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); 136.15 (C-1, C-4) $^{\text{Xyl}}$; 129.56 (C-2, C-3, C-5, C-6) $^{\text{Xyl}}$; 101.07 (C-1,1') $^{\text{Gal}}$; 87.81 (C-1,1') $^{\text{Glc}}$; 78.21 (C-5,5') $^{\text{Glc}}$; 76.02 (C-4,4') $^{\text{Glc}}$; 73.78 (C-2,2') $^{\text{Gal}}$; 70.97 (C-5,5') $^{\text{Gal}}$; 70.72 (C-3,3') $^{\text{Gal}}$; 69.48 (C-3,3') $^{\text{Glc}}$; 69.13 (C-2,2') $^{\text{Glc}}$; 66.59 (C-4,4') $^{\text{Gal}}$; 62.04 (C-6,6') $^{\text{Gal}}$; 60.76 (C-6,6') $^{\text{Glc}}$; 43.97 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 20.88, 20.71, 20.65, 20.52 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$). A dezacetilezés után 59,3 mg (66 %) **10** terméket kaptunk. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 5$ (c 0.13 DMSO); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ 7.31 (s, 4H) $^{\text{Xyl}}$; 4.44 (d, 2H, CH_{2a} , $J_{a,b}$ 9.1 Hz); 4.38 (d, 2H, H-1,1' $^{\text{Gal}}$, $J_{1,2}$ 7.7 Hz); 4.35 (d, 2H, CH_{2b}); 4.30 (d, 2H, H-1,1' $^{\text{Glc}}$, $J_{1,2}$ 9.3 Hz); 3.92 (d, 2H, H-6a,6a' $^{\text{Glc}}$, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz); 3.84 (dd, 2H, H-6b,6b' $^{\text{Glc}}$, $J_{5,6b}$ 4.2 Hz); 3.80 (s, 2H, H-4,4' $^{\text{Gal}}$); 3.77 (d, 2H, H-6a,6a' $^{\text{Gal}}$, $J_{6a,6b}$ 11.4 Hz); 3.70 (dd, 2H, H-6b,6b' $^{\text{Gal}}$, $J_{5,6b}$ 4.7 Hz); 3.58 (m, 6H, H-4,4' $^{\text{Glc}}$, H-2,2' $^{\text{Glc}}$, H-5,5' $^{\text{Gal}}$); 3.47 (m, 6H, H-3,3' $^{\text{Gal}}$, H-3,3' $^{\text{Glc}}$, H-2,2' $^{\text{Gal}}$); 3.43 (m, 2H, H-5,5' $^{\text{Gal}}$); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): δ 136.85 (C-1, C-4) $^{\text{Xyl}}$; 129.91 (C-2, C-3, C-5, C-6) $^{\text{Xyl}}$; 104.19 (C-1,1') $^{\text{Gal}}$; 90.11 (C-1,1') $^{\text{Glc}}$; 80.55 (C-5,5') $^{\text{Glc}}$; 79.67 (C-4,4') $^{\text{Glc}}$; 76.61 (C-2,2') $^{\text{Gal}}$; 76.01 (C-5,5') $^{\text{Gal}}$; 73.73 (C-3,3') $^{\text{Gal}}$; 71.55 (C-3,3') $^{\text{Glc}}$; 71.01 (C-2,2') $^{\text{Glc}}$; 68.62 (C-4,4') $^{\text{Gal}}$; 61.01 (C-6,6') $^{\text{Gal}}$; 60.89 (C-6,6') $^{\text{Glc}}$; 43.31 ($\text{CH}_2\text{-S}$). HRMS m/z Számított: $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_{20}\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 905.168. Talált: 905.167.

1,5-bisz{1-[(β -D-galaktozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glükózil)ditio]metil}naftalin (**11**): **38** 1,5-bisz(metánszulfoniltiometil)-naftalinból (110,1 mg, 0,29 mmol), **15d** 1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)- β -D-glükopiranozból (381,7 mg, 0,58 mmol), trietil-aminnal (0,1 ml, 1,36 mmol) 295,1 mg (66 %) peracetilezett **45** termék képződött. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, 2H, (H-4, H-8) $^{\text{Napht}}$); 7.51 (d, 2H, (H-2, H-6) $^{\text{Napht}}$); 7.49 (t, 2H, (H-3, H-7) $^{\text{Napht}}$); 5.39 (d, 2H, H-4,4' $^{\text{Gal}}$, $J_{3,4}$ 3.0 Hz); 5.28 (m, 4H, H-2,2' $^{\text{Gal}}$, H-3,3' $^{\text{Glc}}$); 5.16 (t, 2H, H-2,2' $^{\text{Glc}}$, $J_{1,2}$ 10.0 Hz); 5.01 (dd, 2H, H-3,3' $^{\text{Gal}}$, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{3,4}$ 3.3 Hz); 4.62 (d, 2H, $\text{CH}_{2a}^{\text{Napht}}$, $J_{a,b}$ 10.8 Hz); 4.57 (m, 4H, H-1,1' $^{\text{Gal}}$, $\text{CH}_{2b}^{\text{Napht}}$);

4.21 (m, 6H, H-1,1'^{Glc}, H-6a,6a'^{Gal}, H-6a,6a'^{Glc}); 4.12 (m, 4H, H-6b,6b'^{Gal}, H-6b,6b'^{Glc}); 3.94 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.88 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}); 3.72 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.19, 2.10, 2.09, 2.08, 2.03, 2.00 (s, 42H, 14xCOCH₃^{Lac}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.38, 170.16, 169.76 (COCH₃)^{Lac}; 133.05 (C-1, C-5)^{Napht}; 131.89 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.58 (C-2, C-6)^{Napht}; 125.48 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.63 (C-8, C-4)^{Napht}; 101.11 (C-1,1')^{Gal}; 88.02 (C-1,1')^{Glc}; 77.09 (C-5,5')^{Glc}; 76.11 (C-4,4')^{Glc}; 73.78 (C-2,2')^{Gal}; 70.98 (C-5,5')^{Gal}; 70.75 (C-3,3')^{Gal}; 69.45 (C-3,3')^{Glc}; 69.13 (C-2,2')^{Glc}; 66.62 (C-4,4')^{Gal}; 62.14 (C-6,6')^{Gal}; 60.81 (C-6,6')^{Glc}; 42.65 (CH₂-S); 20.86, 20.82, 20.67, 20.51 (COCH₃)^{Lac}. A dezacetilezés után 55,9 mg (58 %) **11** terméket kaptunk. [α]_D²² – 13 (c 0.13 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 8.21 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.53 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.49 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.63 (d, 2H, CH_{2a}) 4.57 (d, 2H, CH_{2b} *J*_{a,b} 12.1 Hz); 4.43 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} 7.6 Hz); 4.34 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, *J*_{1,2} 9.4 Hz); 3.95 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, *J*_{6a,6b} 12.2 Hz, *J*_{5,6a} 2.0 Hz); 3.89 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Glc}, *J*_{5,6b} 4.1 Hz); 3.83 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 2.5 Hz); 3.81 (d, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, *J*_{6a,6b} 11.3 Hz); 3.72 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, *J*_{5,6b} 4.5 Hz); 3.68 (m, 4H, H-4,4'^{Glc}, H-2,2'^{Glc}); 3.63 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.57 (m, 4H, H-3,3'^{Glc}, H-2,2'^{Gal}); 3.50 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, *J*_{2,3} 9.75 Hz); 3.43 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 133.95 (C-1, C-5)^{Napht}; 131.93 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 129.00 (C-2, C-6)^{Napht}; 126.03 (C-3, C-7)^{Napht}; 125.09 (C-8, C-4)^{Napht}; 104.19 (C-1,1')^{Gal}; 90.13 (C-1,1')^{Glc}; 80.37 (C-5,5')^{Glc}; 79.84 (C-4,4')^{Glc}; 76.62 (C-2,2')^{Gal}; 76.06 (C-5,5')^{Gal}; 73.72 (C-3,3')^{Gal}; 71.43 (C-3,3')^{Glc}; 71.03 (C-2,2')^{Glc}; 68.65 (C-4,4')^{Gal}; 61.01 (C-6,6')^{Gal}; 60.92 (C-6,6')^{Glc}; 42.00 (CH₂-S). HRMS *m/z* Számított: C₃₅H₅₀O₂₀S₄ [M+Na]⁺: 955.183. Talált: 955.181.

3.5. Benzol- és naftalin-szelenogalaktozidok előállítása

0,25 mmol **20**, **22**, **25**, **28**, **29** bisz(brómmetil)-arén és 0,50 mmol **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil-izoszelenourónium-bromidot 5,0 ml dimetil-formamid oldatán szeptumozott gömblombikban nitrogént buborékkoltattunk át. Ezt követően a szeptumon át szobahőmérsékleten 2,5 mmol trietil-amint adtunk az elegyhez. Egy óra

után az elegyet 50 ml vízre öntöttük, majd a továbbiakban a bisz{1-[(β-D-glikopiranozil)tio]metil}arének előállításánál leírt módon jártunk el.

1,3-bisz{1-[(β-D-galaktopiranozil)szeno]metil}benzol (4): **28** 1,3-bisz(brómmetil)benzolból (120 mg, 0,45 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil-izoszenourónium bromidból (486 mg, 0,91 mmol), trietil-aminnal (0,2 ml, 2,72 mmol) 421,8 mg (96 %) peracetilezett **30** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.26 (m, 4H)^{Xyl}; 5.46 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4}=2.8 Hz); 5.36 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 10.0 Hz); 5.01 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.61 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.19 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, *J*_{6a,6b} 11.3 Hz, *J*_{5,6b} = *J*_{5,6a} 6.7 Hz); 4.12 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 4.05 (d, 2H, CH_{2a}^{Xyl}, *J*_{a,b} 11.4 Hz); 3.91 (m, 4H, H-5,5'^{Gal}, CH_{2b}^{Xyl}); 2.19, 2.09, 2.05, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.35, 169.72, 169.40 (COCH₃)^{Gal}; 138.38 (C-1, C-3)^{Xyl}; 129.68 (C-2)^{Xyl}; 128.89 (C-5)^{Xyl}; 127.82 (C-4, C-6)^{Xyl}; 77.57 (C-1,1')^{Gal}; 75.57 (C-5,5')^{Gal}; 71.63 (C-3,3')^{Gal}; 67.86 (C-2,2')^{Gal}; 67.38 (C-4,4')^{Gal}; 61.50 (C-6,6')^{Gal}; 26.44 (CH₂-Se); 20.82, 20.70 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 75,0 mg (79 %) **4** terméket kaptunk. [α]_D²² – 137 (c 0.17 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD-DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.39 (m, 1H)^{Xyl}; 7.21 (m, 3H)^{Xyl}; 4.41 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} 9.9 Hz); 4.12 (d, 2H, CH_{2a}) 3.87 (d, 2H, CH_{2b} *J*_{a,b} 11.6 Hz); 3.89 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 3.4 Hz *J*_{4,5} 0.7 Hz); 3.84 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, *J*_{5,6a} 7.1 Hz, *J*_{6a,6b} 11.2 Hz); 3.74 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, *J*_{5,6b} 5.0 Hz); 3.69 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, *J*_{2,3} = *J*_{1,2} 9.2 Hz); 3.58 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.38 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 140.26 (C-1, C-3)^{Xyl}; 129.93 (C-2)^{Xyl}; 128.65 (C-5)^{Xyl}; 127.34 (C-4, C-6)^{Xyl}; 81.11 (C-1,1')^{Gal}; 79.94 (C-5,5')^{Gal}; 75.18 (C-3,3')^{Gal}; 71.51 (C-2,2')^{Gal}; 69.15 (C-4,4')^{Gal}; 61.29 (C-6,6')^{Gal}; 24.94 (CH₂-Se). HRMS *m/z* Számított: C₂₀H₃₀O₁₀Se₂ [M+Na]⁺: 613.007. Talált: 613.007.

1,4-bisz{1-[(β-D-galaktopiranozil)szeno]metil}benzol (5): **29** 1,4-bisz(brómmetil)benzolból (120 mg, 0,45 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil izoszenourónium bromidból (486 mg, 0,91 mmol), trietil-aminnal (0,2 ml, 2,72 mmol) 372 mg (88 %) nyers peracetilezett **31** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.29 (s, 4H)^{Xyl}; 5.45 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 2.9 Hz); 5.36 (t, 2H, H-

2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 4.99 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.55 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.20 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 11.4 Hz, $J_{5,6b} = J_{5,6a}$ 6.7 Hz); 4.14 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 4.06 (d, 2H, CH_{2a}^{Xyl}, $J_{a,b}$ 11.5 Hz); 3.94 (d, 2H, CH_{2b}^{Xyl}); 3.86 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.10, 2.05, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.03, 169.74, 169.60 (COCH₃)^{Gal}; 136.81 (C-1, C-4)^{Xyl}; 129.31 (C-2, C-3, C-5, C-6)^{Xyl}; 77.49 (C-1,1')^{Gal}; 75.57 (C-5,5')^{Gal}; 71.62 (C-3,3')^{Gal}; 67.85 (C-2,2')^{Gal}; 67.35 (C-4,4')^{Gal}; 61.55 (C-6,6')^{Gal}; 26.26 (CH₂-Se); 20.71, 20.58 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 60,6 mg (64 %) **5** terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{22} - 197$ (c 0.15 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD-DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.30 (s, 4H)^{Xyl}; 4.46 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.8 Hz); 4.09 (d, 2H, CH_{2a}) 3.91 (d, 2H, CH_{2b}, $J_{a,b}$ 11.6 Hz); 3.88 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.5 Hz $J_{4,5} \sim 1$ Hz); 3.79 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{5,6a}$ 7.2 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.6 Hz); 3.71 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b}$ 5.1 Hz); 3.67 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3} = J_{1,2}$ 9.2 Hz); 3.47 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.77 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 138.36 (C-1, C-4)^{Xyl}; 129.27 (C-2, C-3, C-5, C-6)^{Xyl}; 81.14 (C-1,1')^{Gal}; 80.09 (C-5,5')^{Gal}; 75.16 (C-3,3')^{Gal}; 71.54 (C-2,2')^{Gal}; 69.08 (C-4,4')^{Gal}; 61.21 (C-6,6')^{Gal}; 24.83 (CH₂-Se). HRMS *m/z* Számított: C₂₀H₃₀O₁₀Se₂ [M+Na]⁺: 613.007. Talált: 613.006.

2,6-bisz{1-[(β -D-galaktopiranozil)szeno]metil}naftalin (**6**): **25** 2,6-bisz(brómmetil)-naftalinból (120 mg, 0,38 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil izoszenourónium bromidból (410 mg, 0,76 mmol), trietil-aminnal (0,2 ml, 2,72 mmol) 200 mg (54 %) nyers peracetilezett **32** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.77 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.72 (s, 2H, (H-1, H-5)^{Napht}); 7.48 (d, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 5.45 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 2.8 Hz); 5.39 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 4.97 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.59 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.23 (m, 4H, H-6a,6a'^{Gal}, CH_{2a}^{Napht}); 4.13 (m, 4H, H-6a,6a'^{Gal}, CH_{2b}^{Napht}); 3.88 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.18, 2.11, 2.03, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.39, 169.76, 169.76 (COCH₃)^{Gal}; 135.52 (C-2, C-6)^{Napht}; 132.35 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 128.11 (C-4, C-8)^{Napht}; 127.86 (C-3, C-7)^{Napht}; 127.23 (C-1, C-5)^{Napht}; 77.59 (C-1,1')^{Gal}; 75.63 (C-5,5')^{Gal}; 71.63 (C-3,3')^{Gal}; 67.87 (C-2,2')^{Gal}; 67.52 (C-4,4')^{Gal}; 61.67 (C-6,6')^{Gal}; 26.95 (CH₂-Se); 20.71, 20.50 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 67,6 mg (69 %) **6** terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{22} - 201$ (c 0.14 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD-DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.65 (s, 2H, (H-1, H-5)^{Napht});

7.64 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.39 (dd, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.29 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.8 Hz); 4.16 (d, 2H, CH_{2a}); 3.92 (d, 2H, CH_{2b}, $J_{CH2a,b}$ 11.8 Hz); 3.75 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz); 3.71 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{5,6a}$ 7.2 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.9 Hz); 3.61 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b}$ 5.1 Hz); 3.57 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3} = J_{1,2}$ 9.8 Hz); 3.33 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.20 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 137.41 (C-2, C-6)^{Napht}, 132.10 (C-1a, C-4a)^{Napht}, 128.35 (C-4, C-8)^{Napht}, 127.98 (C-3, C-7)^{Napht}, 127.09 (C-1, C-5)^{Napht}, 81.38 (C-1,1'^{Gal}); 79.80 (C-5,5'^{Gal}); 75.17 (C-3,3'^{Gal}); 71.49 (C-2,2'^{Gal}); 69.22 (C-4,4'^{Gal}); 61.47 (C-6,6'^{Gal}); 25.28 (CH₂-Se). HRMS *m/z* Számított: C₂₄H₃₂O₁₀Se₂ [M+Na]⁺: 663.022. Talált: 663.024.

1,4-bisz{1-[(β -D-galaktopiranozil)szeno]metil}naftalin (**7**): **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalinból (240 mg, 0,76 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil izoszenenourónium bromidból (820 mg, 1,53 mmol), trietil-aminnal (0,4 ml, 5,45 mmol) 557 mg (75 %) nyers peracetilezett **33** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.19 (m, 2H, (H-5, H-8)^{Napht}); 7.59 (m, 2H, (H-6, H-7)^{Napht}); 7.38 (s, 2H, (H-2, H-3)^{Napht}); 5.47 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 2.9 Hz); 4.98 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 4.97 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.65 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.47 (m, 4H, CH₂^{Napht}, $J_{a,b}$ 11.5); 4.25 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 11.3 Hz, $J_{5,6b} = J_{5,6a}$ 6.7 Hz); 4.18 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 3.91 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.12, 1.99, 1.95 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.74, 170.40, 170.05 (COCH₃)^{Gal}; δ 133.76 (C-1, C-4)^{Napht}, 131.92 (C-1a, C-4a)^{Napht}, 126.79 (C-2, C-3)^{Napht}, 126.32 (C-6, C-7)^{Napht}, 125.12 (C-5, C-8)^{Napht}, 77.93 (C-1,1'^{Gal}), 75.60 (C-5,5'^{Gal}), 71.63 (C-3,3'^{Gal}), 67.75 (C-2,2'^{Gal}), 67.36 (C-4,4'^{Gal}), 61.55 (C-6,6'^{Gal}), 24.23 (CH₂-Se); 20.74, 20.59 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 82,1 mg (84 %) **7** terméket kaptunk. [α]_D²² – 271 (c 0.12 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD-DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.22 (m, 2H)^{Napht}; 7.57 (m, 2H)^{Napht}; 7.37 (s, 2H)^{Napht}; 4.40 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.8 Hz); 4.41 (d, 2H, CH_{2a}); 4.30 (d, 2H, CH_{2b}, $J_{a,b}$ 11.9 Hz); 3.77 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.2 Hz, $J_{4,5} \sim 1$ Hz); 3.71 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{5,6a}$ 7.2 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.9 Hz); 3.62 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}, $J_{5,6b}$ 5.1 Hz); 3.56 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3}$ 9.4 Hz); 3.40 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.24 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 135.19 (C-1, C-4)^{Napht}, 131.94 (C-1a, C-4a)^{Napht}, 126.82 (C-2, C-3)^{Napht}, 126.07 (C-6, C-7)^{Napht}, 125.52 (C-5, C-8)^{Napht},

81.29 (C-1,1')^{Gal}; 80.62 (C-5,5')^{Gal}; 75.18 (C-3,3')^{Gal}; 71.51 (C-2,2')^{Gal}; 69.14 (C-4,4')^{Gal}; 61.34 (C-6,6')^{Gal}; 22.58 (CH₂-Se). HRMS m/z Számított: C₂₄H₃₂O₁₀Se₂ [M+Na]⁺: 663.022. Talált: 663.020.

1,5-bisz{1-[(β-D-galaktopiranozil)szeno]metil}naftalin (**8**): **20** 1,5-bisz(brómmetil)-naftalinból (240 mg, 0,76 mmol), **15b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil-izoszelenourónium bromidból (820 mg, 1,53 mmol), trietil-aminnal (0,4 ml, 5,45 mmol) 410 mg (55 %) nyers peracetilezett **34** termék képződött. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.11 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.49 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.28 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 5.47 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 2.9); 5.39 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 10.0 Hz); 4.98 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}, *J*_{2,3} 3.3 Hz, *J*_{3,4} 10.0 Hz); 4.64 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} 10.0 Hz); 4.53 (d, 2H, CH_{2a}^{Napht} *J*_{a,b} 11.5 Hz); 4.44 (d, 2H, CH_{2b}^{Napht}); 4.23 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, *J*_{6a,6b} 11.4 Hz, *J*_{5,6b} = *J*_{5,6a} 6.8 Hz); 4.17 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 3.90 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}); 2.19, 2.11, 1.99, 1.95 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.41, 170.04, 169.61 (COCH₃)^{Gal}; 134.61 (C-1, C-5)^{Napht}; 132.03 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.53 (C-2, C-6)^{Napht}; 125.49 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.11 (C-8, C-4)^{Napht}; 77.92 (C-1,1')^{Gal}; 75.63 (C-5,5')^{Gal}; 71.63 (C-3,3')^{Gal}; 67.75 (C-2,2')^{Gal}; 67.38 (C-4,4')^{Gal}; 61.59 (C-6,6')^{Gal}; 24.19 (CH₂-Se); 20.75, 20.71, 20.59 (COCH₃)^{Gal}. A dezacetilezés után 88,6 mg (90 %) **8** terméket kaptunk. [α]_D²² – 321 (c 0.12 DMSO); ¹H NMR (CD₃OD-DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.19 (d, 2H, (H-4, H-8)^{Napht}); 7.56 (d, 2H, (H-2, H-6)^{Napht}); 7.50 (t, 2H, (H-3, H-7)^{Napht}); 4.58 (d, 2H, CH_{2a}); 4.56 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 9.8 Hz); 4.46 (d, 2H, CH_{2b} *J*_{a,b} 11.9 Hz); 3.92 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 3.3 Hz *J*_{4,5} 1.0 Hz); 3.86 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal} *J*_{5,6a} 7.0 Hz, *J*_{6a,6b} 11.9 Hz); 3.77 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal} *J*_{5,6b} 5.2 Hz); 3.70 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}); 3.56 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}); 3.39 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 136.50 (C-1, C-5)^{Napht}; 131.99 (C-1a, C-4a)^{Napht}; 127.18 (C-2, C-6)^{Napht}; 125.65 (C-3, C-7)^{Napht}; 124.16 (C-8, C-4)^{Napht}; 81.37 (C-1,1')^{Gal}; 80.36 (C-5,5')^{Gal}; 75.18 (C-3,3')^{Gal}; 71.52 (C-2,2')^{Gal}; 69.20 (C-4,4')^{Gal}; 61.41 (C-6,6')^{Gal}; 22.68 (CH₂-Se). HRMS m/z Számított: C₂₄H₃₂O₁₀Se₂ [M+Na]⁺: 663.022. Talált: 663.022.

3.6. Eljárások új bimán származékok előállítására

syn-(CH₂SAc;CH₃)B; 4,6-bisz-[(acetiltio)metil]-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**68**): 3,50 g (10,0 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B 50 ml diklór-metánnal elkészített oldatához, kevertetés közben, szobahőmérsékleten, nitrogén alatt 3,43 g (30,0 mmol) kálium-tioacetátot adtunk. Másfél óra után 2,00 g szilikagélt adtunk a reakcióelegyhez, majd szűrtük és mostuk 50 ml diklór-metánnal. A szűrlet bepárlási maradékát 10 ml metanolból kristályosítottuk. Az így nyert 2,10 g (62 %) sárga kristályos anyag, a **68**. Mp.: 131-135 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 4.25 (s, 4H, 2xCH₂); 2.43 (s, 6H, 2xCH₃); 1.79 (s, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 193.4 (SCO); 159.6 (C-2, C-8); 146.9 (C-4, C-6); 114.2 (C-3, C-7); 30.1 (COCH₃); 22.4 (CH₂); 6.8 (CH₃). HRMS m/z Számított: C₁₄H₁₆N₂O₄S₂ [M+H]⁺: 341.062 Talált: 341.062.

syn-(CH₂SH;CH₃)B; 4,6-bisz-(merkaptometil)-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**69**): 65 ml metanolba 2,6 ml (36,4 mmol) acetyl-kloridot adagoltunk, majd ennek lehűtött (0 °C) elegyében 2,60 g (7,6 mmol) **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B oldottunk. A reakcióelegyet ezután fokozatosan hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a hűtést eltávolítva éjszakán át tovább kevertettük szobahőmérsékleten. Másnap reggel a kivált anyagot szűrtük és fedve mostuk metanollal. Az így nyert 1,70 g (87 %) sárga kristályos anyag, a **69**. Mp.: 169-172 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3.88 (s, 4H, 2xCH₂); 3.75 (s, 2H, 2xSH); 1.79 (s, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 160.2 (C-2, C-8); 150.0 (C-4, C-6); 111.7 (C-3, C-7); 17.1 (CH₂); 6.4 (CH₃). HRMS m/z Számított: C₁₀H₁₂N₂O₂S₂ [M+H]⁺: 257.041 Talált: 257.041.

syn-(CH₂S-;CH₃)B; 4,6-(ditiаметilén)-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**70**): 500 mg (0,51 mmol) **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B oldottuk 100 ml metanol és 50 ml diklór-metán elegyében, majd 3,6 ml 30 % hidrogén-peroxidot adtunk hozzá. Az elegyet két órát kevertettük szobahőmérsékleten, ezután hozzáadtunk 200 ml 10 %

nátrium-biszulfit oldatot. A metanolt és a diklór-metánt csökkentett nyomáson lepároltuk, majd a vizes fázist extraháltuk 200 ml etil-acetáttal. A szerves fázist mostuk csapvízzel, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (mozgó fázis etil-acetát) kapott 310 mg (63 %) sárga por a **70**. Mp.: 151-157 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.12 (s, 4H, 2xCH₂); 1.81 (s, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 159.0 (C-2, C-8); 149.4 (C-4, C-6); 113.1 (C-3, C-7); 36.1 (CH₂); 6.5 (CH₃). HRMS m/z Számított: C₁₀H₁₀N₂O₂S₂ [M+Na]⁺: 277.008 Talált: 277.007.

anti-(CH₂SAc;CH₃)B; 4,8-bis-[(acetiltio)metil]-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**71**): 800 mg (2,3 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B oldottuk 100 ml diklór-metánban, szobahőmérsékleten nitrogén alatt, hozzáadtunk 784 mg (6,9 mmol) kálium-tioacetátot. Másfél óra után 2,00 g szilikagélt adtunk hozzá, majd a szuszpenziót megszűrtük, és a kiszűrt anyagot fedve mostuk 50 ml diklór-metánnal. A szűrletet bepároltuk, majd a bepárlási maradékot metanolból kristályosítottuk. Az így nyert 660 mg (85 %) fehér por, a **71**. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.19 (s, 4H, 2xCH₂); 2.35 (s, 6H, 2xCH₃); 1.94 (s, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 194.0 (SCO); 160.3 (C-2, C-6); 143.9 (C-4, C-8); 114.3 (C-3, C-7); 30.0 (COCH₃); 22.1 (CH₂); 6.7 (CH₃). HRMS m/z Számított: C₁₄H₁₆N₂O₄S₂ [M+Na]⁺: 363.045 Talált: 363.044.

3.7. *Syn*- és *anti*-bimán szeleno-glikozidok előállítása

0,25 mmol **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, vagy **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B és 0,50 mmol **17(a-c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil-izoszelenourónium-bromidot 5,0 ml vízmentes dimetil-formamidban oldottuk, majd egy szeptumozott gömblombikban kevertetve nitrogént buborékolattunk át rajta. A szeptumon át ezután trietil-amint adtunk hozzá. 30 perc után a reakcióelegyet 50 ml vízre öntöttük. A kivált anyagot szűrtük, fedve mostuk desztillált vízzel, majd tömegállandóra szárítottuk. A nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítva (toluol : izopropil-alkohol = 9,5 : 0,5) nyertük a **67** *anti*-, és **66** *syn*- szelenoglikozidokat.

anti-(CH₂Se-β-GlcAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)szeno]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67a**): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, 313 mg (0,58 mmol) **17a** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil izoszelenourónium bromid, 0,2 ml (1,4 mmol) trietilamin reakciójából nyert 239 mg (83 %) fehér por, a **67a**. [α]_D²⁷ – 5 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.23 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 9.5 Hz); 5.10 (m, 6H, H-3,3'^{Glc}, H-4,4'^{Glc}, H-1,1'^{Glc}); 4.29 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, *J*_{5,6a} 4.5 Hz, *J*_{a,b} 12.5 Hz); 4.14 (m, 4H, H-6b,6b'^{Glc}, CH_{2a,a'}^{Bim}, *J*_{CH2a,b} 13.0 Hz); 3.93 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.77 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.09, 2.03, 2.02, 2.01 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Glc}); 1.87 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.6, 170.1, 169.5 (COCH₃)^{Glc}; 160.7 (C-2, C-6)^{Bim}; 147.2 (C-4, C-8)^{Bim}; 112.6 (C-3, C-7)^{Bim}; 77.3 (C-1,1')^{Glc}; 76.8 (C-5,5')^{Glc}; 73.5 (C-3,3')^{Glc}; 70.7 (C-2,2')^{Glc}; 68.0 (C-4,4')^{Glc}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 20.7, 20.6 (COCH₃)^{Glc}; 12.6 (CH₂)^{Bim}; 6.7 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀Se₂ [M+Na]⁺: 1035.102 Talált: 1035.102.

anti-(CH₂Se-β-GalAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)szeno]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67b**): 200 mg (0,57 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, **17b** 626 mg (1,2 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil izoszelenourónium bromid, 0,4 ml (2,9 mmol) trietilamin reakciójából nyert 340 mg (59 %) fehér por, a **67b**. [α]_D²⁷ + 64 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.47 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 2.5 Hz); 5.26 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 10.0 Hz); 5.08 (m, 4H, H-3,3'^{Gal}, H-1,1'^{Gal}); 4.12 (m, 6H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, CH_{2a,a'}^{Bim}); 3.99 (m, 2H, H-5,5'^{Gal}, CH_{2b,b'}^{Bim}); 2.16, 2.05, 2.04, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); 1.87 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.3, 169.9, 169.8 (COCH₃)^{Gal}; 160.6 (C-2, C-6)^{Bim}; 147.1 (C-4, C-8)^{Bim}; 112.5 (C-3, C-7)^{Bim}; 78.2 (C-1,1')^{Gal}; 75.6 (C-5,5')^{Gal}; 71.4 (C-3,3')^{Gal}; 68.0 (C-4,4')^{Gal}; 67.3 (C-2,2')^{Gal}; 61.1 (C-6,6')^{Gal}; 20.7 (COCH₃)^{Gal}; 12.9 (CH₂)^{Bim}; 6.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀Se₂ [M+Na]⁺: 1035.102 Talált: 1035.103.

anti-(CH₂Se-β-ManAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil)szeleno]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67c**): 50 mg (0,14 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, **17c** 157 mg (0,29 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil izoszelenourónium bromid, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 92 mg (64 %) fehér por, az **67c**. [α]_D²⁷ – 18 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.72 (s, 2H, H-1,1'^{Man}); 5.42 (d, 2H, H-2,2'^{Man}, *J*_{2,3} 3.5 Hz); 5.34 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 10.0 Hz); 5.23 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 4.31 (m, 4H, H-6a,6a'^{Man}, H-5,5'^{Man}, *J*_{5,6a} 5.0 Hz); 4.16 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Man}, *J*_{5,6b} 1.9 Hz, *J*_{6a,6b} 12.0 Hz); 3.96 (dd, 4H, 2xCH₂^{Bim}, *J*_{CH2a,b} 13.0 Hz); 2.17, 2.10, 2.06, 1.98 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.86 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.5, 169.7 (COCH₃)^{Man}; 160.1 (C-2, C-6)^{Bim}; 145.4 (C-4, C-8)^{Bim}; 113.7 (C-3, C-7)^{Bim}; 77.9 (C-1,1')^{Man}; 71.1 (C-5,5')^{Man}; 70.6 (C-3,3')^{Man}; 69.8 (C-2,2')^{Man}; 66.1 (C-4,4')^{Man}; 62.3 (C-6,6')^{Man}; 20.9, 20.7 (COCH₃)^{Man}; 13.9 (CH₂)^{Bim}; 6.8 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀Se₂ [M+Na]⁺: 1035.102 Talált: 1035.104.

syn-(CH₂Se-β-GlcAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)szeleno]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66a**): 200 mg (0,57 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, **17a** 625 mg (1,2 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil izoszelenourónium bromid, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 358 mg (62 %) sárga por, a **66a**. [α]_D²⁷ – 5 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.22 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, *J*_{2,3} = *J*_{1,2} 9.5 Hz); 5.08 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, *J*_{3,4} 9.5 Hz); 5.07 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}); 4.81 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}); 4.28 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, *J*_{5,6a} 5.0 Hz, *J*_{6a,6b} 12.5 Hz); 4.14 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Glc}, *J*_{5,6b} 1.5 Hz); 4.08 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, *J*_{CH2a,b} 13.0 Hz); 3.99 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.73 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.10, 2.06, 2.03, 2.02, (s, 24H, 8xCOCH₃^{Glc}); 1.90 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.5, 169.9, 169.4 (COCH₃)^{Glc}; 160.0 (C-2, C-8)^{Bim}; 146.2 (C-4, C-6)^{Bim}; 114.2 (C-3, C-7)^{Bim}; 77.4 (C-1,1')^{Glc}; 76.8 (C-5,5')^{Glc}; 73.2 (C-3,3')^{Glc}; 70.3 (C-2,2')^{Glc}; 67.9 (C-4,4')^{Glc}; 61.9 (C-6,6')^{Glc}; 20.7, 20.5 (CH₂)^{Bim}; 13.6 (COCH₃)^{Glc}; 7.1 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀Se₂ [M+H]⁺: 1013.120 Talált: 1013.123.

syn-(CH₂Se-β-GalAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)szeleno]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66b**): 100 mg (0,29 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, **17b** 313 mg (0,58 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil izoszelenourónium bromid, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 176 mg (61 %) sárga por, a **66b**. $[\alpha]_D^{27} - 75$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.45 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 2.0 Hz); 5.24 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 5.06 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.81 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.11 (m, 8H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, 2xCH₂^{Bim}); 3.96 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 10.0 Hz); 2.19, 2.07, 2.06, 2.00 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); 1.92 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.3, 170.1, 169.8 (COCH₃)^{Gal}; 160.0 (C-2, C-8)^{Bim}; 146.2 (C-4, C-6)^{Bim}; 114.0 (C-3, C-7)^{Bim}; 78.3 (C-1,1')^{Gal}; 76.1 (C-5,5')^{Gal}; 71.2 (C-3,3')^{Gal}; 67.5 (C-4,4')^{Gal}; 67.1 (C-2,2')^{Gal}; 61.3 (C-6,6')^{Gal}; 20.7 (COCH₃)^{Gal}; 14.0 (CH₂)^{Bim}; 7.1 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀Se₂ [M+H]⁺: 1013.120 Talált: 1013.123.

3.8. *Syn- és anti-bimán tio-glikozidok előállítása*

0,50 ml **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, vagy **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B oldottuk 5,0 ml vízmentes dimetil-formamidban, hozzáadtunk 1,0 mmol **15(a-d)** 1-tio-per-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozókat. Alapos inertizálás után hozzáadtuk a trietil-amint. 30 perc után a reakcióelegyet 50 ml vízre öntöttük. Az így kapott szuszpenziót szűrtük, a kiszűrt anyagot fedve mostuk desztillált vízzel, majd tömegállandóra szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítva (toluol : izopropil alkohol = 9,5 : 0,5) kaptuk a **67 anti**- és **66** *syn*-(CH₂SGliAc₄;CH₃)B tio-glikozidokat.

anti-(CH₂S-β-GlcAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67a**): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, 219 mg (0,60 mmol) **15a** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranoz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert

210 mg (80 %) fehér por, a **67a**. $[\alpha]_D^{27} + 6$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.24 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.5 Hz); 5.12 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.5 Hz); 5.06 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}); 4.76 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}); 4.24 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{5,6a}$ 4.5 Hz, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz); 4.16 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.5 Hz); 4.10 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Glc}, $J_{5,6b}$ 1.5 Hz); 3.91 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.75 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.09, 2.04, 2.01, 2.00 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Glc}); 1.89 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.6, 170.1, 169.4 (COCH₃)^{Glc}; 160.5 (C-2, C-6)^{Bim}; 145.9 (C-4, C-8)^{Bim}; 113.8 (C-3, C-7)^{Bim}; 82.5 (C-1,1')^{Glc}; 76.0 (C-5,5')^{Glc}; 73.6 (C-3,3')^{Glc}; 69.8 (C-2,2')^{Glc}; 68.1 (C-4,4')^{Glc}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 21.7 (CH₂)^{Bim}; 20.6 (COCH₃)^{Glc}; 6.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+Na]⁺: 939.213 Talált: 939.215.

anti-(CH₂S-β-GalAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67b**): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, 219 mg (0,60 mmol) **15b** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranóz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 220 mg (84 %) fehér por, a **67b**. $[\alpha]_D^{27} - 40$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.44 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.0 Hz); 5.20 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 5.07 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.78 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.08 (m, 10H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, 2xCH₂^{Bim}, H-5,5'^{Gal}); 2.16, 2.05, 2.04, 1.97 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); 1.88 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.3, 170.1, 169.6 (COCH₃)^{Gal}; 160.4 (C-2, C-6)^{Bim}; 145.7 (C-4, C-8)^{Bim}; 113.9 (C-3, C-7)^{Bim}; 83.4 (C-1,1')^{Gal}; 74.5 (C-5,5')^{Gal}; 71.6 (C-3,3')^{Gal}; 67.3 (C-4,4')^{Gal}, (C-2,2')^{Gal}; 61.0 (C-6,6')^{Gal}; 22.3 (CH₂)^{Bim}; 20.7, 20.5 (COCH₃)^{Gal}; 6.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+Na]⁺: 939.213 Talált: 939.210.

anti-(CH₂S-β-ManAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67b**c): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, 219 mg (0,60 mmol) **15b**c 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranóz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából

nyert 260 mg (98 %) fehér por, a **67βc**. $[\alpha]_D^{27} + 10$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.47 (d, 2H, H-2,2'^{Man}, $J_{2,3}$ 3.5 Hz); 5.29 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 10.0 Hz); 5.10 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 5.04 (s, 2H, H-1,1'^{Man}); 4.24 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Man}, $J_{5,6a}$ 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.15 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Man}, $J_{5,6b}$ 2.0 Hz); 4.11 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.5 Hz); 3.95 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.73 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 2.17, 2.09, 2.04, 1.96 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.85 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.7, 170.0, 169.5 (COCH₃)^{Man}; 160.2 (C-2, C-6)^{Bim}; 145.4 (C-4, C-8)^{Bim}; 114.0 (C-3, C-7)^{Bim}; 81.5 (C-1,1')^{Man}; 76.5 (C-5,5')^{Man}; 71.7 (C-3,3')^{Man}; 69.9 (C-2,2')^{Man}; 65.7 (C-4,4')^{Man}; 62.6 (C-6,6')^{Man}; 22.7 (CH₂)^{Bim}; 20.9, 20.7, 20.5 (COCH₃)^{Man}; 6.5 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+Na]⁺: 939.213 Talált: 939.214.

anti-(CH₂S-α-ManAc₄;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67ac**): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B, 219 mg (0,60 mmol) **15ac** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-mannopiranoz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 201 mg (77 %) fehér por, a **67ac**. $[\alpha]_D^{27} + 91$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.30 (m, 6H, H-2,2'^{Man}, H-1,1'^{Man}, H-4,4'^{Man}); 5.19 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, $J_{3,4}$ 10.0 Hz); 4.36 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 4.26 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Man}, $J_{5,6a}$ 5.5 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.12 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Man}, $J_{5,6b}$ 2.0 Hz); 3.95 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.0 Hz); 3.88 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 2.13, 2.06, 2.02, 1.93 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.84 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.4, 169.6 (COCH₃)^{Man}; 159.9 (C-2, C-6)^{Bim}; 143.8 (C-4, C-8)^{Bim}; 115.0 (C-3, C-7)^{Bim}; 81.5 (C-1,1')^{Man}; 70.0 (C-5,5')^{Man}; 69.4 (C-3,3')^{Man}; 69.4 (C-2,2')^{Man}; 66.1 (C-4,4')^{Man}; 62.4 (C-6,6')^{Man}; 22.4 (CH₂)^{Bim}; 20.8, 20.5 (COCH₃)^{Man}; 6.5 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+Na]⁺: 939.213 Talált: 939.213.

anti-(CH₂S-β-LacAc₇;CH₃)B; 4,8-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktózil-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glükózil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion (**67d**): 100 mg (0,29 mmol) **63** *anti*-

(CH₂Br;CH₃)B, 392 mg (0,60 mmol) **15d** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil-(1→4)-1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetil-β-D-glükopiranoz, 0,1 ml (0,72 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 407 mg (95 %) fehér por, a **67d**. $[\alpha]_D^{27} + 6$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.34 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.5 Hz); 5.22 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.5 Hz); 5.09 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 8.0 Hz); 4.95 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.93 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{1,2}$ 9.5 Hz); 4.72 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}); 4.48 (m, 4H, H-1,1'^{Gal}, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.09 (m, 8H, CH_{2a,a'}^{Bim}, H-4,4'^{Glc}, H-6b,6b'^{Glc}, H-6b,6b'^{Gal}); 3.88 (m, 4H, CH_{2b,b'}^{Bim}, H-6a,6a'^{Gal}); 3.82 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 10.0 Hz); 3.64 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.14, 2.12, 2.06, 2.04, 2.03, 2.02, 1.96, 1.84 (s, 48H, 14xCOCH₃^{Lac}, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.3, 170.0, 169.6, 169.1 (COCH₃)^{Lac}; 160.5 (C-2, C-6)^{Bim}; 145.8 (C-4, C-8)^{Bim}; 113.8 (C-3, C-7)^{Bim}; 101.0 (C-1,1')^{Gal}; 82.4 (C-1,1')^{Glc}; 76.7 (C-5,5')^{Glc}; 75.9 (C-4,4')^{Glc}; 73.6 (C-3,3')^{Glc}; 71.0 (C-5,5')^{Gal}; 70.7 (C-3,3')^{Gal}; 70.3 (C-2,2')^{Gal}; 69.1 (C-2,2')^{Glc}; 66.6 (C-4,4')^{Gal}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 60.8 (C-6,6')^{Gal}; 21.9 (CH₂)^{Bim}; 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (COCH₃)^{Lac}; 6.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₆₂H₈₀N₂O₃₆S₂ [M+Na]⁺: 1515.382 Talált: 1515.390.

syn-(CH₂S-β-GlcAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66a**): 100 mg (0,29 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, 219 mg (0,60 mmol) **15a** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranoz, 0,1 ml (0,72 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 225 mg (86 %) halványsárga por, a **66a**. $[\alpha]_D^{27} - 97$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.24 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.5 Hz); 5.08 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}, $J_{4,5}$ 9.5 Hz); 5.03 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{1,2}$ 9.5 Hz); 4.53 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}); 4.27 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{5,6a}$ 5.0 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.13 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Glc}, $J_{5,6b}$ 1.5 Hz); 4.11 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.0 Hz); 4.01 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.73 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.11, 2.06, 2.04, 2.02 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Glc}); 1.94 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.5, 170.0, 169.3 (COCH₃)^{Glc}; 159.9 (C-2, C-8)^{Bim}; 144.8 (C-4, C-6)^{Bim}; 115.0 (C-3, C-7)^{Bim}; 81.8 (C-1,1')^{Glc}; 76.5 (C-5,5')^{Glc}; 73.3 (C-3,3')^{Glc}; 69.5 (C-2,2')^{Glc}; 67.9 (C-4,4')^{Glc}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 22.3 (CH₂)^{Bim}; 20.7, 20.6 (COCH₃)^{Glc}; 7.2 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+H]⁺: 917.231 Talált: 917.230.

syn-(CH₂S-β-GalAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66b**): 200 mg (0,57 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, 438 mg (1,2 mmol) **15b** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranóz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 401 mg (77 %) halvány sárga por, a **66b**. $[\alpha]_D^{27} - 86$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.45 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, *J*_{3,4} 1.5 Hz); 5.20 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 10.0 Hz); 5.07 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.52 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.10 (m, 8H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, CH_{2a,a'}^{Bim}, CH_{2b,b'}^{Bim}); 3.96 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} 6.5 Hz); 2.20, 2.07, 2.06, 2.00 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); 1.96 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.2, 169.6 (COCH₃)^{Gal}; 159.8 (C-2, C-8)^{Bim}; 144.8 (C-4, C-6)^{Bim}; 114.6 (C-3, C-7)^{Bim}; 82.7 (C-1,1')^{Gal}; 75.0 (C-5,5')^{Gal}; 71.2 (C-3,3')^{Gal}; 67.0 (C-2,2')^{Gal}; 66.6 (C-4,4')^{Gal}; 61.3 (C-6,6')^{Gal}; 22.6 (CH₂)^{Bim}; 20.5 (COCH₃)^{Gal}; 6.9 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈O₂₀N₂S₂ [M+H]⁺: 917.231 Talált: 917.232.

syn-(CH₂S-β-ManAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66bc**): 200 mg (0,57 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, 438 mg (1,2 mmol) **15bc** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranóz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 382 mg (73 %) halvány sárga por, a **66bc**. $[\alpha]_D^{27} - 106$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.50 (d, 2H, H-2,2'^{Man}, *J*_{2,3} 3.0 Hz); 5.26 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 10.0 Hz); 5.11 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 5.01 (s, 2H, H-1,1'^{Man}); 4.26 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Man}, *J*_{5,6a} 6.0 Hz, *J*_{6a,6b} 12.5 Hz); 4.17 (m, 4H, H-6b,6b'^{Man}, CH_{2a,a'}^{Bim}); 3.93 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}, *J*_{CH2a,b} 15.0 Hz); 3.88 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 2.18, 2.09, 2.02, 1.92 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.88 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.0, 169.7, 169.3 (COCH₃)^{Man}; 158.7 (C-2, C-8)^{Bim}; 142.6 (C-4, C-6)^{Bim}; 114.9 (C-3, C-7)^{Bim}; 78.7 (C-1,1')^{Man}; 75.8 (C-5,5')^{Man}; 71.0 (C-3,3')^{Man}; 69.8 (C-2,2')^{Man}; 65.2 (C-4,4')^{Man}; 62.5 (C-6,6')^{Man}; 22.8 (CH₂)^{Bim}; 20.2 (COCH₃)^{Man}; 6.5 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+H]⁺: 917.231 Talált: 917.233.

syn-(CH₂S- α -ManAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopiranozil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66ac**): 176 mg (0,50 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, 376 mg (1,0 mmol) **15ac** 1-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopirannóz, 0,2 ml (1,4 mmol) trietil-amin reakciójából nyert 96,5 mg (21 %) halvány sárga por, a **66ac**. $[\alpha]_D^{27} + 4$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.34 (dd, 2H, H-2,2'^{Man}, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, $J_{2,3}$ 3.5 Hz); 5.30 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 10.0 Hz); 5.18 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 5.12 (d, 2H, H-1,1'^{Man}); 4.34 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 4.27 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Man}, $J_{5,6a}$ 6.0 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.21 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Man}, $J_{5,6b}$ 2.0 Hz); 4.00 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 15.0 Hz); 3.91 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}); 2.17, 2.13, 2.09, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.92 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 169.9, 169.3, 169.0 (COCH₃)^{Man}; 159.0 (C-2, C-8)^{Bim}; 142.9 (C-4, C-6)^{Bim}; 115.6 (C-3, C-7)^{Bim}; 80.0 (C-1,1')^{Man}; 69.6 (C-3,3')^{Man}; 69.1 (C-5,5')^{Man}; 69.0 (C-2,2')^{Man}; 65.6 (C-4,4')^{Man}; 62.1 (C-6,6')^{Man}; 22.6 (CH₂)^{Bim}; 20.4, 20.2 (COCH₃)^{Man}; 6.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₂ [M+Na]⁺: 939.214 Talált: 939.216.

syn-(CH₂S- β -LacAc₇;CH₃)B; 4,6-bisz-{1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktozil-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükózil)tio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**66d**): 100 mg (0,29 mmol) **62** *syn*-(CH₂Br;CH₃)B, 392 mg (0,60 mmol) **15d** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 4)-1-tio-2,3,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil, 0,1 ml (0,72 mmol) trietil-amin, reakciójából nyert 383 mg (90 %) halvány sárga por, a **66d**. $[\alpha]_D^{27} - 81$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.27 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 5.0 Hz); 5.13 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 10.0 Hz); 5.01 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 4.89 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.84 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}); 4.43 (m, 4H, H-1,1'^{Gal}, H-1,1'^{Glc}); 4.38 (d, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz); 3.98 (m, 10H, 2xCH₂^{Bim}, H-6b,6b'^{Glc}, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}); 3.83 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}, $J_{4,5}$ 10.0 Hz); 3.69 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 9.5 Hz); 3.55 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.07, 2.05, 1.98, 1.97, 1.96, 1.88, 1.83 (s, 48H, 14xCOCH₃^{Lac}, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.4, 169.9, 169.4, 169.0 (COCH₃)^{Lac}; 159.7 (C-2, C-8)^{Bim}; 144.6 (C-4, C-6)^{Bim}; 114.7 (C-3, C-7)^{Bim}; 100.9 (C-1,1')^{Gal}; 81.7 (C-1,1')^{Glc}; 77.4 (C-5,5')^{Glc}; 75.6 (C-4,4')^{Glc}; 73.1 (C-3,3')^{Glc}; 70.8

(C-5,5')^{Gal}; 70.6 (C-3,3')^{Gal}; 69.8 (C-2,2')^{Glc}; 69.0 (C-2,2')^{Gal}; 66.5 (C-4,4')^{Gal}; 61.9 (C-6,6')^{Glc}; 60.7 (C-6,6')^{Gal}; 22.4 (CH₂)^{Bim}; 20.5, 20.4 (COCH₃)^{Lac}; 7.0 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₆₂H₈₀N₂O₃₆S₂ [M+H]⁺: 1493.400 Talált: 1493.404.

3.9. *Syn-bimán diszulfido-glikozidok előállítása*

0,50 mmol **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B nitrogén alatt 5,0 ml dimetil-formamidban kevertetett oldatához szobahőmérsékleten nitrogén alatt egy részletben hozzáadtunk 1,3 mmol **73(a-c)** N-ftalil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glikopiranozil)sulfénamidot. 30 perc után a reakcióelegyet 50 ml vízre öntöttük. A kivált anyagot szűrtük, fedve mostuk. A nyers termékeket oszlopkromatográfiával tisztítva (toluol : izopropil-alkohol = 9,5 : 0,5) nyertük a **74(a-c)** *syn*-(CH₂S₂GlcAc₄;CH₃)B diszulfido-glikozidokat.

syn-(CH₂S₂-β-GlcAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil)ditio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**74a**): 130 mg (0,51 mmol) **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, 650 mg (1,3 mmol) **73a** N-ftalil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil)sulfénamid reakciójából nyert 406 mg (81 %) sárga por, a **74a**. [α]_D²⁷ – 161 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.38 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, J_{1,2} = J_{2,3} 9.5 Hz); 5.29 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}); 5.15 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}, J_{3,4} = J_{4,5} 9.5 Hz); 4.59 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}); 4.27 (m, 6H, 2xCH₂^{Bim}, H-6a,6a'^{Glc}, J_{6a,6b} 12.5 Hz, J_{5,6a} 5.0 Hz); 3.96 (d, 2H, H-6b,6b'^{Glc}); 3.85 (m, 2H, H-5,5'^{Glc}); 2.10, 2.06, 2.03 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Glc}); 1.96 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.5, 169.9, 169.3, 169.0 (COCH₃)^{Glc}; 159.9 (C-2, C-8)^{Bim}; 144.5 (C-4, C-6)^{Bim}; 116.1 (C-3, C-7)^{Bim}; 86.1 (C-1,1')^{Glc}; 77.3 (C-5,5')^{Glc}; 73.4 (C-3,3')^{Glc}; 68.6 (C-2,2')^{Glc}; 67.8 (C-4,4')^{Glc}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 32.7 (CH₂)^{Bim}; 20.6, 20.5 (COCH₃)^{Glc}; 7.4 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₄ [M+Na]⁺: 1003.158 Talált: 1003.153.

syn-(CH₂S₂-β-GalAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{ 1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil)ditio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion

(**74b**): 68 mg (0,27 mmol) **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, 340 mg (0,67 mmol) **73b** N-ftalil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil)-szulfénamid reakciójából nyert 185 mg (71 %) halvány sárga por, a **74b**. $[\alpha]_D^{27} - 108$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.55 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 5.49 (dd, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, $J_{4,5}$ 0.5 Hz); 5.12 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 5.11 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.19 (m, 6H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, CH_{2a,a'}^{Bim}); 4.06 (td, 2H, H-5,5'^{Gal}, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 6.5 Hz, $J_{4,5}$ 0.5 Hz); 4.01 (d, 2H, CH_{2a,a'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.5 Hz); 2.22, 2.07, 2.05, 2.01 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Gal}); 1.97 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.4, 170.0, 169.4 (COCH₃)^{Gal}; 160.0 (C-2, C-8)^{Bim}; 144.3 (C-4, C-6)^{Bim}; 116.2 (C-3, C-7)^{Bim}; 87.0 (C-1,1')^{Gal}; 75.5 (C-5,5')^{Gal}; 71.5 (C-3,3')^{Gal}; 67.2 (C-2,2')^{Gal}; 66.1 (C-4,4')^{Gal}; 61.9 (C-6,6')^{Gal}; 32.7 (CH₂)^{Bim}; 20.7, 20.6 (COCH₃)^{Gal}; 7.5 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₄ [M+Na]⁺: 1003.158 Talált: 1003.152.

syn-(CH₂S₂-β-ManAc₄;CH₃)B; 4,6-bisz-{1-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-mannopiranozil)ditio]metil}-3,7-dimetil-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion
(**74c**): 130 mg (0,51 mmol) **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, 650 mg (1,3 mmol) **73c** N-ftalil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-mannopiranozil)-szulfénamid reakciójából nyert 54 mg (11 %) halvány sárga por, a **74c**. $[\alpha]_D^{27} - 18$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.53 (d, 2H, H-2,2'^{Man}, $J_{2,3}$ 3.0 Hz); 5.27 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 10.0 Hz); 5.04 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 4.97 (s, 2H, H-1,1'^{Man}); 4.29 (m, 6H, H-6a,6a'^{Man}, H-6b,6b'^{Man}, CH_{2a,a'}^{Bim}); 3.89 (d, 2H, CH_{2b,b'}^{Bim}, $J_{CH2a,b}$ 14.5 Hz); 3.79 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 2.17, 2.10, 2.07, 1.99 (s, 24H, 8xCOCH₃^{Man}); 1.98 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.0, 169.5, 169.1 (COCH₃)^{Man}; 159.6 (C-2, C-8)^{Bim}; 143.7 (C-4, C-6)^{Bim}; 116.4 (C-3, C-7)^{Bim}; 88.9 (C-1,1')^{Man}; 76.7 (C-5,5')^{Man}; 71.0 (C-3,3')^{Man}; 68.8 (C-2,2')^{Man}; 64.8 (C-4,4')^{Man}; 61.9 (C-6,6')^{Man}; 32.2 (CH₂)^{Bim}; 20.2, 20.1 (COCH₃)^{Man}; 7.1 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₃₈H₄₈N₂O₂₀S₄ [M+Na]⁺: 1003.158 Talált: 1003.150.

3.10. *Syn-bimán triazolo-glikozidok előállítása*

0,28 mmol **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B 10,0 ml acetonitrilben nitrogén alatt kevertetett oldatához, hozzáadtunk 0,70 mmol **79** per-*O*-acetilezett-1-azido-glikopiranozókat, 0,05 mmol réz(I)-bromidot, 0,25 mmol rézport, és 0,57 mmol *N,N*-diizopropil-etil-amint. 6 óra forralás után a reakcióelegyet szárazra pároltuk. A bepárlási maradékhoz 10 ml diklórmetánt adtunk, majd az így nyert szuszpenzió mosatásos oszlopkromatográfiás tisztítása után (diklórmetán, majd etil-acetát) kaptuk a megfelelő **80(a-d)** peracetilezett triazolo-glikozidokat. 0,20 mmol peracetilezett termék 0 °C 5,0 metanollal elkészített oldatához, az acetyl csoportokkal ekvivalens mennyiségű 0,1 M koncentrációjú lítium-hidroxid metanolos oldatát adtuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük. Fél óra után, a pH semlegesítésére erős kationcserélő gyantát adtunk. A gyantát kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A bepárlási maradékhoz 10 ml acetont adtunk, majd fél órát kevertettük. A szuszpenziót szűrtük, fedve mostuk acetonnal, és szárítás után kaptuk a **81(a-d)** *syn*-(CH₃;TAGliAc)B triazolo-glikozidokat.

syn-(CH₃;TA-β-Glc)B; 4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(β-D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**81a**): 100 mg (0,28 mmol) **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B, 261 mg (0,70 mmol) **79a** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil azid, 12 mg (0,05 mmol) réz(I)-bromid, 16 mg (0,25 mmol) rézpor, 0,1 ml (0,57 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin reakciójából nyert 175 mg (97 %) sárga por, a peracetilezett **80a**. [α]_D²⁷ – 125 (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.92 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 6.25 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, *J*_{1,2} 9.5 Hz); 5.97 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.5 Hz); 5.73 (t, 2H, H-4,4'^{Glc}, *J*_{4,5} 9.5 Hz); 5.27 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}); 4.22 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, *J*_{5,6a} 5.5 Hz, *J*_{6a,b} 13.0 Hz); 4.13 (m, 4H, H-6b,6b'^{Glc}, H-5,5'^{Glc}); 3.06 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); 2.07, 2.00, 1.85 (s, 24H, 4xCOCH₃^{Glc}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.6, 169.4, 168.7 (COCH₃)^{Glc}; 157.1 (C-2, C-8)^{Bim}; 145.5 (C-4, C-6)^{Bim}; 138.0 (C-4,4')^{Taz}; 122.6 (C-3, C-7)^{Bim}; 107.7 (C-5,5')^{Taz}; 85.2 (C-1,1')^{Glc}; 74.5 (C-5,5')^{Glc}; 73.4 (C-3,3')^{Glc}; 69.8 (C-2,2')^{Glc}; 68.2 (C-4,4')^{Glc}; 61.8 (C-6,6')^{Glc}; 20.7, 20.3 (COCH₃)^{Glc}; 13.4 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₄₀H₄₆N₈O₂₀ [M+H]⁺: 959.290 Talált: 959.292. A dezacetilezés során 170 mg (97 %) **81a**

terméket nyertünk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.50 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 5.65 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, $J_{1,2}$ 9.5 Hz); 3.82 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{2,3}$ 9.5 Hz); 3.71 (d, 2H, H-6a,6a'^{Glc}, $J_{6a,b}$ 9.5 Hz); 3.39 (m, 8H, H-6b,6b'^{Glc}, H-5,5'^{Glc}, H-3,3'^{Glc}, H-4,4'^{Glc}); 2.93 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 156.8 (C-2, C-8)^{Bim}; 145.7 (C-4, C-6)^{Bim}; 136.7 (C-4,4')^{Taz}; 121.8 (C-3, C-7)^{Bim}; 106.1 (C-5,5')^{Taz}; 87.5 (C-1,1')^{Glc}; 80.0 (C-5,5')^{Glc}; 76.9 (C-3,3')^{Glc}; 72.1 (C-2,2')^{Glc}; 69.5 (C-4,4')^{Glc}; 60.7 (C-6,6')^{Glc}; 12.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₂₄H₃₁N₈O₁₂ [M+H]⁺: 623.206 Talált: 623.205.

syn-(CH₃;TA- β -Gal)B; 4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(β -D-galaktopiranozil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**80b**): 100 mg (0,28 mmol) **78** *syn*-(CH₃;C \equiv CTMS)B, 261 mg (0,70 mmol) **79b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil azid, 12 mg (0,05 mmol) réz(I)-bromid, 16 mg (0,25 mmol) rézpor, 0,1 ml (0,57 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin reakciójából nyert 150 mg (57 %) narancssárga por, a peracetilezett **80b**. [α]_D²⁷ – 123 (c 0.25 CDCl₃). ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.70 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 6.03 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.0 Hz); 5.83 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3}$ 9.0 Hz); 5.55 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 2.0 Hz); 5.39 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.32 (t, 2H, H-5,5'^{Gal}, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 5.0 Hz); 4.20 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz); 4.12 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Gal}); 3.03 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); 2.23, 2.00, 1.86 (s, 24H, 4xCOCH₃^{Gal}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 170.3, 170.0, 168.7 (COCH₃)^{Gal}; 157.1 (C-2, C-8)^{Bim}; 145.5 (C-4, C-6)^{Bim}; 138.0 (C-4,4')^{Taz}; 121.9 (C-3, C-7)^{Bim}; 107.7 (C-5,5')^{Taz}; 86.0 (C-1,1')^{Gal}; 73.8 (C-5,5')^{Gal}; 71.2 (C-3,3')^{Gal}; 67.8 (C-2,2')^{Gal}; 67.0 (C-4,4')^{Gal}; 61.4 (C-6,6')^{Gal}; 20.7, 20.6 (COCH₃)^{Gal}; 13.4 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₄₀H₄₆N₈O₂₀ [M+H]⁺: 959.290 Talált: 959.290. A dezacetilezés során 86 mg (88 %) **81b** terméket nyertünk. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.51 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 5.59 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}, $J_{1,2}$ 9.0 Hz); 4.06 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{2,3}$ 9.0 Hz); 3.75 (m, 4H, H-4,4'^{Gal}, H-5,5'^{Gal}); 3.55 (m, 6H, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Gal}, H-3,3'^{Gal}); 2.80 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 156.8 (C-2, C-8)^{Bim}; 146.7 (C-4, C-6)^{Bim}; 137.0 (C-4,4')^{Taz}; 121.1 (C-3, C-7)^{Bim}; 106.0 (C-5,5')^{Taz}; 88.2 (C-1,1')^{Gal}; 78.6 (C-5,5')^{Gal}; 73.6 (C-3,3')^{Gal}; 69.4 (C-2,2')^{Gal}; 68.6 (C-4,4')^{Gal}; 60.5 (C-6,6')^{Gal}; 12.5 (CH₃)^{Bim}. HRMS m/z Számított: C₂₄H₃₁N₈O₁₂ [M+H]⁺: 623.206 Talált: 623.205.

syn-(CH₃;TA-β-Man)B; 4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(β-D-mannopiranozil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**80c**): 100 mg (0,28 mmol) **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B, 261 mg (0,70 mmol) **79c** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-mannopiranozil azid, 12 mg (0,05 mmol) réz(I)-bromid, 16 mg (0,25 mmol) rézpor, 0,1 ml (0,57 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin reakciójából nyert 156 mg (60 %) narancssárga por, a peracetilezett **80c**. $[\alpha]_D^{27} - 127$ (c 0.25 CDCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.43 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 6.24 (d, 2H, H-1,1'^{Man}, *J*_{1,2} 0.5 Hz); 5.67 (dd, 2H, H-2,2'^{Man}, *J*_{2,3} 3.5 Hz); 5.38 (t, 2H, H-4,4'^{Man}, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 10.0 Hz); 5.31 (dd, 2H, H-3,3'^{Man}); 4.28 (dd, 2H, H-6a,6a'^{Man}, *J*_{5,6a} 5.5 Hz, *J*_{6a,6b} 13.5 Hz); 4.23 (dd, 2H, H-6b,6b'^{Man}, *J*_{5,6b} 2.5 Hz); 3.98 (m, 2H, H-5,5'^{Man}); 2.95 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); 2.18, 2.08, 2.07, 1.98 (s, 24H, 4xCOCH₃^{Man}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.6, 169.8, 169.4 (COCH₃)^{Man}; 157.0 (C-2, C-8)^{Bim}; 145.4 (C-4, C-6)^{Bim}; 137.6 (C-4,4')^{Taz}; 121.3 (C-3, C-7)^{Bim}; 107.4 (C-5,5')^{Taz}; 84.5 (C-1,1')^{Man}; 76.0 (C-5,5')^{Man}; 70.7 (C-3,3')^{Man}; 68.6 (C-2,2')^{Man}; 64.9 (C-4,4')^{Man}; 61.9 (C-6,6')^{Man}; 20.6, 20.4 (COCH₃)^{Man}; 13.1 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₄₀H₄₆N₈O₂₀ [M+H]⁺: 959.290 Talált: 959.290. A dezacetilezés során 96 mg (95 %) **81c** terméket nyertünk. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.55 (s, 2H, H-5,5'^{Taz}); 6.08 (s, 2H, H-1,1'^{Man}); 3.89 (m, 2H, H-2,2'^{Man}); 3.75 (m, 2H, H-6a,6a'^{Man}, *J*_{6a,6b} 10.5 Hz, *J*_{5,6a} 5.0 Hz); 3.63 (m, 2H, H-3,3'^{Man}); 3.50 (m, 4H, H-6b,6b'^{Man}, H-4,4'^{Man}); 3.41 (m, 4H, H-5,5'^{Man}); 2.96 (s, 6H, 2xCH₃^{Bim}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 156.6 (C-2, C-8)^{Bim}; 146.6 (C-4, C-6)^{Bim}; 136.4 (C-4,4')^{Taz}; 122.0 (C-3, C-7)^{Bim}; 106.3 (C-5,5')^{Taz}; 86.1 (C-1,1')^{Man}; 80.5 (C-5,5')^{Man}; 73.1 (C-3,3')^{Man}; 70.5 (C-2,2')^{Man}; 66.2 (C-4,4')^{Man}; 61.0 (C-6,6')^{Man}; 12.6 (CH₃)^{Bim}. HRMS *m/z* Számított: C₂₄H₃₁N₈O₁₂ [M+H]⁺: 623.206 Talált: 623.205.

syn-(CH₃;TA-β-Lac)B; 4,6-dimetil-3,7-bisz[(1-(β-D-galaktozil-(1→4)-1-tio-β-D-glükózil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]-1,5-diazabiciklo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion (**80d**): 100 mg (0,28 mmol) **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B, 464 mg (0,70 mmol) **79d** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galaktopiranozil-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil azid, 12 mg (0,05 mmol) réz(I)-bromid, 16 mg (0,25 mmol) rézpor, 0,1 ml (0,57 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin reakciójából nyert 247 mg (57 %) sárga por, a peracetilezett **80d**.

$[\alpha]_D^{27} - 117$ (c 0.25 CDCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.49 (s, 2H, C-5,5'^{Taz}); 5.91 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, $J_{1,2}$ 10.0 Hz); 5.57 (t, 2H, H-2,2'^{Glc}, $J_{2,3}$ 10.0 Hz); 5.44 (t, 2H, H-3,3'^{Glc}, $J_{3,4}$ 10.0 Hz); 5.36 (d, 2H, H-4,4'^{Gal}, $J_{3,4}$ 5.0 Hz); 5.11 (t, 2H, H-2,2'^{Gal}, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10.0 Hz); 5.00 (dd, 2H, H-3,3'^{Gal}); 4.57 (d, 2H, H-1,1'^{Gal}); 4.50 (d, 2H, H-6a,6a'^{Gal}, $J_{6a,6b}$ 15.0 Hz); 4.03 (m, 12H, H-4,4'^{Glc}, H-5,5'^{Glc}, H-6a,6a'^{Glc}, H-6b,6b'^{Glc}, H-5,5'^{Gal}, H-6b,b'^{Gal}); 3.00 (s, 6H, 2x CH_3^{Bim}); 2.14, 2.08, 2.05, 2.03, 1.95, 1.84 (s, 48H, 14x $\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.4, 170.3, 170.0, 169.7, 168.9 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); 157.1 (C-2, C-8)^{Bim}; 145.6 (C-4, C-6)^{Bim}; 138.1 (C-4,4')^{Taz}; 121.4 (C-3, C-7)^{Bim}; 107.6 (C-5,5')^{Taz}; 101.1 (C-1,1')^{Gal}; 85.5 (C-1,1')^{Glc}; 75.6 (C-5,5')^{Gal}; 75.6 (C-5,5')^{Glc}; 72.7 (C-3,3')^{Glc}; 71.0 (C-3,3')^{Gal}; 70.8 (C-4,4')^{Glc}; 70.6 (C-2,2')^{Glc}; 69.1 (C-2,2')^{Gal}; 66.7 (C-4,4')^{Gal}; 61.8 (C-6,6')^{Gal}; 60.9 (C-6,6')^{Glc}; 20.7, 20.5 ($\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); 13.3 (CH_3^{Bim}). HRMS m/z Számított: $\text{C}_{64}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{36}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1535.459 Talált: 1535.461. A dezacetilezés során 147 mg (97 %) **81d** terméket nyertünk. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 8.52 (s, 2H, C-5,5'^{Taz}); 5.76 (d, 2H, H-1,1'^{Glc}, $J_{1,2}$ 10.0 Hz); 5.63-4.54 (m, 16H, 16xOH); 3.92-3.35 (m, 26H, H-1,1'^{Gal}, H-2,2'^{Glc}, H-2,2'^{Gal}, H-3,3'^{Glc}, H-3,3'^{Gal}, H-4,4'^{Gal}, H-4,4'^{Glc}, H-5,5'^{Gal}, H-5,5'^{Glc}, H-6a,6a'^{Glc}, H-6a,6a'^{Gal}, H-6b,6b'^{Glc}, H-6b,b'^{Gal}); 3.00 (s, 6H, 2x CH_3^{Bim}); 2.14, 2.08, 2.05, 2.03, 1.95, 1.84 (s, 48H, 14x $\text{COCH}_3^{\text{Lac}}$); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): 156.8 (C-2, C-8)^{Bim}; 146.7 (C-4, C-6)^{Bim}; 136.8 (C-4,4')^{Taz}; 121.8 (C-3, C-7)^{Bim}; 106.0 (C-5,5')^{Taz}; 103.8 (C-1,1')^{Gal}; 86.9 (C-1,1')^{Glc}; 79.7 (C-5,5')^{Gal}; 77.9 (C-5,5')^{Glc}; 75.6 (C-3,3')^{Glc}; 75.2 (C-3,3')^{Gal}; 73.2 (C-4,4')^{Glc}; 71.8 (C-2,2')^{Glc}; 70.6 (C-2,2')^{Gal}; 68.2 (C-4,4')^{Gal}; 60.4 (C-6,6')^{Gal}; 60.1 (C-6,6')^{Glc}; 12.6 (CH_3^{Bim}). HRMS m/z Számított: $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_{22}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 947.311 Talált: 947.314.

4. Összefoglalás

A sejtek felszínén található páratlan glikánmintázat a lehetséges szekvenciák és kialakítható fűrtformáknak köszönhetően óriási mennyiségű információtartalommal bír. Az információ kiolvasásának egyik módja a megfelelő szénhidrátreceptorokkal való kölcsönhatáson alapul. Ezen felismerési folyamatban résztvevő fehérjék legismertebb képviselői a lektinek, amelyeket elsőként növényekből izoláltak.

Az állati szervezetekben előforduló lektineknek részt vesznek sejten belüli válaszreakciók kiváltásában, a sejt-sejt, a sejt-sejt közötti állomány kölcsönhatásaiban. Egyik legnépesebb családjuk a galektinek. A galektinek rendellenes szabályozása, főként túlzott termelődése jelentős szerepet játszik több patológiai folyamatban, mint a rheumatoid arthritis, gyulladások, fibrózis és rák.

A lektin-glikán kölcsönhatások megismerésében jelentős szerepet játszanak a szénhidrátmimetikumok.

Célul tűztük ki a toxikus növényi agglutininek, illetve az emberi szervezetre káros lektinek gátlására alkalmas új glikomimetikumok szintézisét. Előnyös, ha ezek a szénhidrátszármazékok olyan glikozidos kötések tartalmazzak, amelyek ellenállóak glikozidáz enzimekkel szemben. Ismeretes, hogy a glikozidos oxigénatom kénre vagy szelénre történő cseréje ilyen tulajdonságú származékokat eredményez.

A lektin-gátlási vizsgálatok céljára ezért olyan szénhidrátszármazékokat szintetizáltunk, amelyek egy központi központi aromás vázhoz (benzol, naftalin, vagy 1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion, 1,5-diazabicyclo[3.3.0]okta-3,7-dién-2,6-dion „bimán”) tio-, szeleno-, vagy diszulfido glikozidos kötéssel, illetve 1,2,3-triazolgyűrűn keresztül kapcsolt mono- vagy diszacharid egységeket tartalmaztak. A szénhidrát részt tekintve galaktóz-, glükóz- mannóz- és laktózszármazékokat állítottunk elő.

A **22** 1,4-bisz(brómmetil)-naftalint **15(b,d)** per-*O*-acetyl-D-glikopiranozil-tiolokkal reagáltatva a **26**, **27** tioglikozidokat, míg a **20**, **22**, **25**, **28**, **29** bisz(brómmetil)-aréneket **17b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil-szelenourónium-bromiddal reagáltatva **30-34** szelenoglikozidokat kaptunk. A **41-45** ditioglikozidokat a **15(b,d)** per-*O*-acetyl-β-

D-glikopiranozil-tiolok és **38-40** bisz-metántioszulfonsav észterek reakciójában állítottuk elő.

A **41-45**, **26**, **27**, **30-34** benzol és naftalin alapvázra kapcsolt szénhidrát egységek acetil védőcsoportjait sztöchiometrikus mennyiségű lítium-hidroxiddal eltávolítva jó hozammal kaptunk **1-12** szabad cukor származékokat.

Molekulamodelllezési számítások szerint (Dr. Fehér Krisztina, Genti Egyetem) a **4**, **5** szeleno-galaktozidokban, illetve **9**, **11** diszulfido-laktozidokban a glikozid egységek anomer szénatomjai közötti távolság 4-11 Å között változott, és néhány kedvezőbb térállástól eltekintve a glikozidos kötés menti rotációval a vegyületek majdnem az egész rendelkezésre álló konformációs teret képesek betölteni.

Az **1-12** vegyületek a müncheni Ludwig Maximilians Egyetemen (Prof. Hans-Joachim Gabius csoportja) végzett vizsgálatok alapján lektinátlló hatással rendelkeznek. A lektinaffinitást kompetitív módon a megfelelő alap szénhidráthoz viszonyítva mérték ki. A VAA lektinnel szembeni inhibíció a galaktózegységeket tartalmazó **2** (1 mM) és **6** (1 mM) vegyületek esetében volt a legjobb, míg a laktózszerifikus galektinekkal szemben a **9** (25 µM) és **12** (50 µM) laktózszerifikusok bizonyultak a leghatásosabbnak.

A **62** *syn*- és **63** *anti*- bimánszerifikusokat a **15(a-d)** per-*O*-acetil-D-glikopiranozil-tiolokkal reagáltatva a **64(a-d)**, **65(a-d)** tioglikozidokat, míg a **17(a-c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glikopiranozil-szenourónium-bromidokkal reagáltatva a **66(a,b)** és a **67(a-c)** szenoglikozidokat kaptuk.

Új, nem-glikozilezett bimánszerifikusokat állítottunk elő: **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B, **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **71** *anti*-(CH₂SAc;CH₃)B.

74(a-c) *syn*-(CH₂S₂GliAc₄;CH₃)B szerifikusokat a **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B és a megfelelő **73(a-c)** *N*-ftaloil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glikopiranozil)-szulfénamidok reakciójával állítottuk elő.

A peracetilezett **80(a-d)** 1,2,3-triazolo-glikozidokat a **78** *syn*-(CH₃;C≡CTMS)B és **79** per-*O*-acetil-β-D-glikopiranozil-azidok dipoláris cikloaddícós ("katt") reakciójával kaptuk. A kapcsolás során a trimetil-szilil védőcsoport eltávolítását és a CuAAC tandem reakcióját tapasztaltuk.

A **64(a-d)**, **66(a,b)**, **74(a-c)**, **80(a-d)** *syn*- és **65(a-d)**, **67(a-c)** *anti*-bimánokról megkíséreltük az acetil védőcsoportok eltávolítását, azonban csak az **80(a-d)** 1,2,3-triazolo-származékokból kaptunk szabad glikozidokat **81(a-d)**, a többi esetben a bimánváz elbomlott.

Az új bimánszármazékokat UV-vis abszorpciós és fluoreszcencia spektroszkópiai mérésekkel is jellemeztük. Az emissziós maximumok a tio-, szeleno- és diszulfidoglikozidok esetén közel estek egymáshoz, míg a triazolo-glikozidok a kiterjedt konjugációs rendszer miatt magasabb hullámhosszon sugároztak vissza. A szénhidrát-egységek változtatásának nincs hatása a fluoreszcens tulajdonságokra.

A **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B bimánszármazékok egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata (Dr. Bényei Attila, Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszék) azt mutatta, hogy a bimánvázat alkotó két anellált pirazonon gyűrű nincs egy síkban, az eltérés 0-50 fok között változik. Az általunk vizsgált esetekben a kristályban gyakran két független molekula alkotja az aszimmetrikus egységet. A két pirazonon gyűrű síktól való eltérése a **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B esetében 13/22 fok, a **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B esetén 5/19 fok, még az intramolekuláris diszulfid-hidat tartalmazó **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B molekulában 4/19 fok.

A glikozilegységek anomer szénatomjai közötti távolság 5.9 Å (**65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B) és 14.0 Å (**80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B) között változott.

Előzetes vizsgálatok azt mutatták, hogy az újonnan előállított **69** (CH₂SH;CH₃)B, **70** (CH₂S-;CH₃)B, **68** (CH₂SAc;CH₃)B és **64βc** (CH₂S-β-ManAc₄,CH₃)B származékok közepes hatékonysággal gátolták az afrikai álomkórt okozó *Trypanosoma brucei* parazita szaporodását.

5. Summary

The glycan structures on the surface of living cells harbor enormous amounts of information by virtue of their vast variety of sequence, branching, and stereochemical patterns. A powerful approach to get access to this information is based on the study of interactions between glycans and carbohydrate counterreceptor proteins. One of the most important representatives of the latter are the lectin proteins first isolated from plants. Lectins are prevalent in animal/human organisms as well and participating in essential biochemical/biophysical processes such as intracellular signalling, cell-cell or cell-intracellular matrix interactions. Galectins, an important class of animal/human lectins, are responsible for a range of pathological processes such as rheumatoid arthritis, inflammations, fibrosis or cancer.

Small-medium sized molecules, known as carbohydrate mimetics or glycoconjugates, play an important role in the elucidation of the molecular mechanisms of lectin-glycan interactions.

The main objective of the investigations described in my PhD thesis was to synthesize novel glycoconjugates with the potential to inhibit toxic plant agglutinins and/or harmful animal/human lectins, in particular, galectins. For this purpose carbohydrate derivatives characterized by the attachment of mono- or disaccharides to central aromatic or heteroaromatic cores such as benzene, naphthalene or 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,6-diene-2,8-dione or 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-diene-2,6-dione („bimane”) were synthesized. To avoid potential decomposition of these compounds by hydrolyses or other carbohydrate-processing enzymes the glycosidic oxygen was replaced by other atoms or fragments resistant to hydrolysis. The carbohydrate moieties were therefore attached to the aromatic skeletons via thio-, seleno- or disulfido glycosidic linkages, or 1,2,3-triazolo rings. The carbohydrate residues in these derivatives represented gluco-, galacto- or manno configurations or lactose.

Reactions of **22** 1,4-bis(bromomethyl)naphthalene with **15(b,d)** per-*O*-acetyl-D-glycopyranosyl thiols furnished **26**, **27** thioglycosides, whereas reactions of **20**, **22**, **25**, **28**, **29** bis(bromomethyl)arenes with **17b** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl

selenouronium bromides resulted in the formation of **30-34** selenoglycosides. The **41-45** dithioglycosides were obtained via reacting **15(b,d)** per-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl thiols with **38-40** bismethanethiosulfonic acid esters.

The acetyl protecting groups from the per-*O*-acetylated derivatives **41-45**, **26**, **27**, **30-34** have been removed by treatment with stoichiometric amounts of lithium hydroxide to furnish aromatic glycoconjugates **1-12** with free OH-groups in good yields.

The conformational properties of selected examples from among molecules **1-12** were explored by Dr. Krisztina Fehér (University of Gent) using molecular dynamics calculations. Inter-headgroup orientations were characterized by distances between anomeric (C-1) atoms of the two glycosyl units attached to the aromatic cores. These distances varied in the range between 4-11 Å for selenogalactosides **4** and **5**, or disulfido lactosides **9** and **11** indicating accessibility to nearly the full conformational space allowed by rotations around the glycosidic bonds.

The biological activities of **1-12** were investigated by Prof. Hans-Joachim Gabius and his group (Ludwig Maximillians University, Munich). Inhibitory activities against lectin binding to glycans were tested competitively with respect of the cognate sugar. The galactose-presenting **2** (1 mM) and **6** (1 mM) were the most efficient inhibitors against the plant toxin VAA. On the other hand, disulfidoglycoside **9** (25 μ m) and thioglycoside **12** (50 μ m) emerged as the most active molecules to inhibit binding of three different human galectins to glycans.

Reactions of **62** *syn*- and **63** *anti*-(CH₂Br;CH₃)B with **15(a-d)** per-*O*-acetylated-D-glycopyranosyl thiols furnished thioglycosides **64(a-d)** and **65(a-d)**, whereas the same dibromobimanes provided **66(a,b)**, **67(a-c)** selenoglycosides when reacted with **17(a-c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl selenouronium bromides.

Reactions with non-sugar thiols resulted in the formation of novel sulfur containing bimanies such as **68** *syn*-(CH₂SAc;CH₃)B, **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B, **71** *anti*-(CH₂SAc;CH₃)B, including **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B featuring an intramolecular disulfide bridge.

A further interglycosidic linkage motif, the disulfide bond, has been introduced to obtain novel glycosylated bimanies **74(a-c)** *syn*-(CH₂S₂GlyAc₄;CH₃)B via reacting

73(a-c) *N*-phthaloyl-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl)sulfenamides with the bimanane dithiol **69** *syn*-(CH₂SH;CH₃)B.

Exploring further possibilities for the attachment of carbohydrate moieties to bimananes exploitation of the CuAAC („click”) reaction appeared to be an attractive option in view of the convenient availability of glycosyl azides. Reactions of per-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl azides **79(a-d)** with the *syn*-(CH₃;C \equiv CTMS)B **78** resulted in the formation of 1,2,3-triazolo glycosides **80(a-d)** in good yields. The trimethylsilyl groups of alkyne **78** were cleaved in a tandem reaction during the coupling with the azides. The acetyl groups of **80(a-d)** could be removed by treatment with LiOH to furnish triazolo derivatives **81(a-d)** with free OH-groups.

To investigate potential influence of appended glycosyl moieties on the known fluorescent properties of the bimanane skeleton UV-Vis absorption and fluorescence spectra of the novel glycosylated bimananes have been measured. *Syn* isomers were found to be fluorescent as expected with one notable exception: missing fluorescence in *Se*-glycoside **66** is likely to be attributed to a photoinduced electron-transfer (PET) process between *Se* and the bimanane fluorophore. Configuration changes in the glycosyl units did not, however, have any noticeable influence on the fluorescent properties.

Single-crystal X-ray diffraction measurements have been performed by Dr. Attila Bényei to determine the solid state structures of **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, **68** *syn*-(CH₂SAC;CH₃)B, **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B, **80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B. Two independent molecules have often been observed in the asymmetric units. Crystallographic analysis in several cases revealed nonplanarity of the bimanane skeleton, ie. the angle subtended by the mean planes of the two pyrazolone rings varying between 0-50 deg. This angle was found to be 13/22 deg. in **68** *syn*-(CH₂SAC;CH₃)B, 5/19 deg. in **64** *syn*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B, and 4/19 deg. in **70** *syn*-(CH₂S-;CH₃)B for the corresponding two molecules in the asymmetric units. Distances between the glycosyl units in different molecules, characterized by the separation of anomeric C-atoms, are varying within an extended range as exemplified by 5.9 Å for **65** *anti*-(CH₂SGlcAc₄;CH₃)B to 14.0 Å for **80** *syn*-(CH₃;TAGlcAc₄)B.

Preliminary assays have indicated moderate inhibition activity on the growth of *Trypanosoma brucei* parasite, the causing agent of African sleeping disorder for some of our novel derivatives such as **69** (CH₂SH;CH₃)B, **70** (CH₂S-;CH₃)B, **68** (CH₂SAc;CH₃)B and **64βc** (CH₂S-β-ManAc₄,CH₃)B.

6. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Tran D.T. and Ten H.K.G., Mucin-type O-glycosylation during development, *J. Biol. Chem.* **2013**;288:6921–6929.
- ² Gabius H-J., The magic of the sugar code, *Trends Biochem. Sci.* **2015**;40:341.
- ³ Caselitz J., Lectins and blood group substances as “tumor markers”, *Curr. Top. Pathol.* **1987**;77:245–277.
- ⁴ Gabius H-J., Roth J., An introduction to the sugar code, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**;147:111–117.
- ⁵ Chabre Y.M., Roy R., Gabius H-J., The sugar code Fundamentals of glycosciences., Weinheim, Germany: Wiley-VCH **2009**.
- ⁶ Zhang L. and Ten Hagen K.G., The cellular microenvironment and cell adhesion: a role for O-glycosylation, *Biochem. Soc. Trans.* **2011**;39:378–382.
- ⁷ Cortes P.P. et al., Sperm binding to oviductal epithelial cells in the rat: role of sialic acid residues on the epithelial surface and sialic acid-binding sites on the sperm surface, *Biol. Reprod.* **2004**;71:1262–1269.
- ⁸ Alemka A. et al., Defense and adaptation: the complex interrelationship between *Campylobacter jejuni* and mucus, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2012**;2:15.
- ⁹ Hirst G.K., Adsorption of influenza hemagglutinins and virus by red blood cells, *Exp. Med.* **1942**;76:195-204.
- ¹⁰ Cook G.M.W., Glycobiology of the cell surface: the emergence of sugars as an important feature of the cell periphery, *Glycobiology* **1995**;5:449–461.
- ¹¹ Stowell S.R., Ju T., Cummings R.D., Protein glycosylation in cancer, *Annu. Rev. Pathol.* **2015**;10:473–510.
- ¹² Hakomori S., Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens, *Adv. Cancer. Res.* **1989**;52:257–331.
- ¹³ Bhide G.P., Colley K.J., Sialylation of N-glycans: mechanism, cellular compartmentalization and function, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**;147:149–174.
- ¹⁴ Corfield A., Eukaryotic protein glycosylation: a primer for histochemists and cell biologists, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**;147:119–147.

-
- ¹⁵ Gabius H-J., Kaltner H., Kopitz J., André S., The glycobiology of the CD system: a dictionary for translating marker designations into glycan/lectin structure and function, *Trends Biochem. Sci.* **2015**;40:360–376.
- ¹⁶ Manning J.C., Romero A., Habermann F., García C.G., Kaltner H., Gabius H-J., Lectins: a primer for histochemists and cell biologists, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**;147:199–222.
- ¹⁷ Roth J., Zuber C., Quality control of glycoprotein folding and ERAD: the role of N-glycan handling, EDEM1 and OS-9, *Histochem. Cell. Biol.* **2017**;147:269–284.
- ¹⁸ Roy R., Murphy P.V., Gabius H-J., Multivalent carbohydrate-lectin interactions: how synthetic chemistry enables insights into nanometric recognition, *Molecules* **2016**;21:629.
- ¹⁹ Chabre Y.M., Roy R., Design and creativity in synthesis of multivalent neoglycoconjugates, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**;63:165–393.
- ²⁰ Boyd W. C. and Shapleige H., Diagnosis of subgroups of blood groups A and AB by use of plant agglutinins (lectins), *J. Lab. Clin. Med.* **1954**;44:235-237.
- ²¹ Stillmark H., Ueber Ricin, ein giftiges Ferment aus den Samen von Ricinus comm. L. und einigen anderen Euphorbiaceen, Inaugural-Dissertation, University of Tartu **1888**.
- ²² Earl R., Jon D. R., Structure of Ricin B-chain at 2.5 Å Resolution, *Proteins Function and Genetics*, **1991**;10:260.
- ²³ Olnes S., Pihl A., The molecular action of toxins and viruses. In: “The Molecular Action of Toxins and Viruses”, N.Y.:Elsevier, **1982**;52-105.
- ²⁴ Tonie W., Jon D. R., The intersubunit disulfide bridge of ricin is essential for cytotoxicity, *Arch. Biochem. Biophys.* **1987**;1(256):280-284.
- ²⁵ Karl D. H. and Clinton F. A., Structure of concanavalin A at 2.4-Ång resolution, *Biochem.* **1972**;11(26):4910–4919.
- ²⁶ Yixuan X., Chao P., Yunyi G., Xiaohong L., Tianbo L., Abraham J.; Mannose-Based Graft Polyesters with Tunable Binding Affinity to Concanavalin A, *J. Pol. Sci. Part A: Polymer chemistry*, **2017**;55:3908–3917.
- ²⁷ Hans G. S. et. al, Ultrastructural Visualization of Surface Carbohydrate Structures on Mycoplasma Membranes by Concanavalin A, *J. Bact.* **1975**;1598-1600.

-
- ²⁸ Murthy B. N.; Sinha S.; Surolia A.; Jayaraman N.; Szilágyi L.; Szabó I.; Kövér K. E., Interactions of aromatic mannosyl disulfide derivatives with concanavalin A: synthesis, thermodynamic and NMR spectroscopy studies, *Carbohydr. Res.* **2009**;344:1758–1763.
- ²⁹ Hudson H. F., Lectin Affinity Chromatography, *Current Protocols in Protein Science* **1995**;9.1.1-9.1.2
- ³⁰ Olsnes S., Stirpe F., Sandvig K., Pihl A., Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (mistletoe), *J. Biol. Chem.*, **1982**;257(22):13263–13270.
- ³¹ Krauspenhaar R., Eschenburg S., Perbandt M., Kornilov V., Konareva N., Mikailova I., Stoeva S., Wacker R., Maier T., Singh T., Mikhailov A., Voelter W., Betzel C., Crystal structure of mistletoe lectin I from *Viscum album*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**;257(2):418-424.
- ³² Ruth M. et al., Mistletoe lectin I in complex with galactose and lactose reveals distinct sugar-binding properties, *Acta. Cryst. F* **2005**;61:17.
- ³³ Jiménez M., André S., Siebert H-C., Gabius H-J., Solís D., AB-type lectin (toxin/agglutinin) from mistletoe: differences in affinity of the two galactosidebinding Trp/Tyr-sites and regulation of their functionality by monomer/dimer equilibrium, *Glycobiology* **2006**;16:926–937.
- ³⁴ Michael G., Bacterial toxins: a table of lethal amounts., *Microb. Rev.* **1982**;86-94.
- ³⁵ Van Damme E. J., Willy J. P., Annick B., Pierre R., Plant Lectins: A Composite of Several Distinct Families of Structurally and Evolutionary Related Proteins with Diverse Biological Roles, *Crit. Rev. Plant Sci.* **1998**;17(6):575–692.
- ³⁶ Cipolla L., *Carbohydrate Chemistry: State of the Art and Challenges for Drug Development*; Imperial College Press, London, UK, **2015**.
- ³⁷ Sneha S.K., Mannem K. and Musti J. S., Beyond carbohydrate binding: new directions in plant lectin research, *Org. Biomol. Chem.* **2006**;4:973–988.
- ³⁸ Peumans W., Van Damme E. J., The role of lectins in plant defence, *Histochem J.* **1995**;27(4):253-71.
- ³⁹ De Hoff P.L., Brill L.M., Hirsch A.M., Plant lectins: the ties that bind in root symbiosis and plant defense, *Mol. Genet. Genom.* **2009**;282(1):1-15.
- ⁴⁰ Landsteiner K., Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe, *Bakteriol. Orig.* **1900**;27:357-362.

-
- ⁴¹ Varki A., Biological roles of glycans, *Glycobiology* **2017**;27:3–49.
- ⁴² Gabius H-J., Manning J.C., Kopitz J., André S., Kaltner H., Sweet complementarity: the functional pairing of glycans with lectins, *Cell. Mol. Life Sci.* **2016**;73:1989–2016.
- ⁴³ Garred P., Genster N., Pilely K., Bayarri-Olmos R., Rosbjerg A., Ma Y.J., Skjoedt M.O., A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond, *Immunol. Rev.* **2016**;274(1):74–97.
- ⁴⁴ Martin S., The asialoglycoprotein receptor: a model for endocytic transport receptors, *Biochem.* **1990**;29(43):10009–10018.
- ⁴⁵ Henrik J. Jürgensen, Kristina Johansson, Daniel H. Madsen, Astrid Porse, Maria C. Melander, Kristine R. Sørensen, Christoffer Nielsen, Thomas H. Bugge, Niels Behrendt and Lars H. Engelholm, Complex Determinants in Specific Members of the Mannose Receptor Family Govern Collagen Endocytosis, *J. Biol. Chem.* **2014**;289(11):7935–7947.
- ⁴⁶ Dahms N., Hancock M.K., P-type lectins, *Biochim. Biophys. Acta.* **2002**;19:1572(2-3):317-40.
- ⁴⁷ Ursula G., Danilczyk M. F. Cohen D. and David B. Williams, Functional Relationship between Calreticulin, Calnexin, and the Endoplasmic Reticulum Luminal Domain of Calnexin, *J. Biol. Chem.* **2000**;275:13089-13097.
- ⁴⁸ Klyosov A. A., Witzhak Z. A., Platt D., *Galectins*, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2008**.
- ⁴⁹ Song L., Yangsheng Y., Christopher D. K., Zhixin Z. and Kaihong S., Galectins in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *J. Clin. Cell Immunol.* **2013**;4(5):164.
- ⁵⁰ Smetana Jr. K., André S., Kaltner H., Kopitz J., Gabius H-J., Context-dependent multifunctionality of galectin-1: a challenge for defining the lectin as therapeutic target, *Expert. Opin. Ther. Targets.* **2013**;17:379–392.
- ⁵¹ Friedel M., André S., Goldschmidt H., Gabius H-J., Schwartz-Albiez R., Galectin-8 enhances adhesion of multiple myeloma cells to vascular endothelium and is an adverse prognostic factor, *Glycobiology* **2016**;26:1048–1058.
- ⁵² Daniel K. Hsu, Ri-Yao Yang, Jun Saegusa, and Fu-Tong Liu, Analysis of the Intracellular Role of Galectins in Cell Growth and Apoptosis, *Met. Mol. Biol.* **2015**;1207:451–463.
- ⁵³ Hafiz Ahmed, Dina M. M. AlSadek, Galectin-3 as a Potential Target to Prevent Cancer Metastasis, *Clin. Med. Insights Oncol.* **2015**;9:113–121.

-
- ⁵⁴ Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P., Galectin-3 in angiogenesis and metastasis, *Glycobiology* **2014**; 24(10):886-91.
- ⁵⁵ Joseph D. Hernandez and Linda G. Baum, Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate, *Glycobiology* **2002**;12(10)127R–136R.
- ⁵⁶ Yehiel Zick, Miriam Eisenstein, Rinat A. Goren, Yaron R. Hadari, Yifat Levy, Denise Ronen, Role of galectin-8 as a modulator of cell adhesion and cell growth, *Glycoconj. J.* **2002**;19(7–9):517–526.
- ⁵⁷ Toegel S., Bieder D., André S. et al., Human osteoarthritic knee cartilage: fingerprinting of adhesion/growth-regulatory galectins in vitro and in situ indicates differential upregulation in severe degeneration, *Histochem. Cell Biol.* **2014**;142:373–388.
- ⁵⁸ Toegel S., Weinmann D., André S. et al., Galectin-1 couples glycobiology to inflammation in osteoarthritis through the activation of an NF- κ B-regulated gene network, *J. Immunol.* **2016**;196:1910–1921.
- ⁵⁹ Weinmann D., Schlangen K., André S. et al., Galectin-3 induces a pro-degradative/inflammatory gene signature in human chondrocytes, teaming up with galectin-1 in osteoarthritis pathogenesis, *Sci. Rep.* **2016**;6:39112.
- ⁶⁰ Anatole A. Klyosov, Peter G. Traber, Galectins and Disease Implications for Targeted Therapeutics, ACS Symposium Series **2012**;1114, eISBN: 9780841228818
- ⁶¹ Jan H., Anki G., Michael E. B., Characteristics of protein–carbohydrate interactions as a basis for developing novel carbohydrate-based antirejection therapies, *Immun. Cell Biol.* **2005**;83:694–708.
- ⁶² Weiwei Zhang, Dong Jun, Kim Elizabeth, Philip Zahid, Miyan Irina, Barykina Birgit, Schmidt Herbert Stein, A Multinational, Observational Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Acarbose as Add-On or Monotherapy in a Range of Patients: The GlucoVIP Study, *Clinical Drug Investigation* **2013**;33(4):263–274
- ⁶³ I-Chueh Huang, Wenhui Li, Jianhua Sui, Wayne Marasco, Hyeryun Choe, Michael Farzan, Influenza A Virus Neuraminidase Limits Viral Superinfection, *J. Vir.*, **2008**;82(10):4834–4843.
- ⁶⁴ Platt F. M., Neises G. R., Dwek R. A., Butters T.D., N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis., *J. Biol. Chem.* **1994**;269(11):8362-8365.
- ⁶⁵ Cox T. M., Aerts J. M., Andria G., Beck M., Belmatoug N., Bembi B., Chertkoff R., Vom Dahl S., Elstein D., Erikson A., Giralt M., Heitner R., Hollak C., Hrebicek M.,

Lewis S., Mehta A., Pastores G. M., Rolfs A., Miranda M. C., Zimran A.; Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease., The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement.; *J. Inherit. Metab. Dis.* **2003**;26(6):513–526.

⁶⁶ Smith T. K., Sharma D. K., Crossman A., Brimacombe J. S., Ferguson M. A., Selective inhibitors of the glycosylphosphatidylinositol biosynthetic pathway of *Trypanosoma brucei*., *EMBO J.* **1999**;18(21):5922–5930.

⁶⁷ Wahome P. G., Robertus J. D., Mantis N. J., Small-molecule inhibitors of ricin and Shiga toxins, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2012**;357:179–207.

⁶⁸ R. M. Dawson, M. R. Alderton, D. Wells and P. G. Hartley, Monovalent and polyvalent carbohydrate inhibitors of ricin binding to a model of the cell-surface receptor, *J. Appl. Toxicol.* **2006**;26:247–252.

⁶⁹ Thomas R. Branson and W. Bruce Turnbull, Bacterial toxin inhibitors based on multivalent scaffolds, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**;42:4613–4623.

⁷⁰ M. Muniesa, J. A. Hammerl, S. Hertwig, B. Appel and H. Brussow, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: a new challenge for microbiology., *Appl. Environ. Microbiol.*, **2012**;78:4065–4073.

⁷¹ Mark E. Beauharnois, Kevin C. Lindquist, Dhananjay Marathe, Peter Vanderslice, Jie Xia, Khushi L. Matta, and Sriram Neelamegham, Affinity and Kinetics of Sialyl Lewis-X and Core-2 Based Oligosaccharides Binding to L- and P-Selectin, *Biochemistry* **2005**;44:9507-9519.

⁷² Buerke M., Weyrich A. S., Zheng Z., Gaeta F. C., Forrest M. J., Lefer A. M., Sialyl Lewisx-containing oligosaccharide attenuates myocardial reperfusion injury in cats, *J. Clin. Invest.* **1994**;93:1140–1148.

⁷³ Beeh KM1, Beier J, Meyer M, Buhl R, Zahlten R, Wolff G., Bimosiamose, an inhaled small-molecule pan-selectin antagonist, attenuates late asthmatic reactions following allergen challenge in mild asthmatics: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical cross-over-trial., *Pulm Pharmacol Ther.* **2006**;19(4):233-241.

⁷⁴ Vanessa L. C., Marcelo F. M., Lilian C. R., Marcelo D-B., Synthetic glycoconjugates inhibitors of tumor-related galectin-3: an update, *Glycoconjugate J.* **2016**;33(6):853–876.

⁷⁵ Chi-Iou Lin, Edward E. Whang, David B. Donner, Xiaofeng Jiang, Brendan D. Price, Adelaide M. Carothers, Tamara Delaine, Hakon Leffler, Ulf J. Nilsson, Vania Nose, Francis D. Moore, Jr., and Daniel T. Ruan, Galectin-3 Targeted Therapy with a Small

Molecule Inhibitor Activates Apoptosis and Enhances Both Chemosensitivity and Radiosensitivity in Papillary Thyroid Cancer, *Mol. Cancer Res.* **2009**;7(10):1655–1652.

⁷⁶ V. V. Glinsky, G. Kiriakova, O. V. Glinskii, V. V. Mossine, T. P. Mawhinney, J. R. Turk, A. B. Glinskii, V. H.

Huxley, J. E. Price, G. V. Glinsky, Synthetic Galectin-3 Inhibitor Increases Metastatic Cancer Cell Sensitivity to Taxol-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo, *Neoplasia* **2009**;11:901–909.

⁷⁷ Hilde van Hattum, Hilbert M. Branderhorst, Ed E. Moret, Ulf J. Nilsson, Hakon Leffler and Roland J. Pieters, Tuning the Preference of Thiodigalactoside- and Lactosamine-Based Ligands to Galectin over Galectin, *J. Med. Chem.*, **2013**;56(3):1350–1354.

⁷⁸ Khuchtumur Bum-Erdene, Ivan A. Gagarinov, Patrick M. Collins, Moritz Winger, Andrew G. Pearson, Jennifer C. Wilson, Hakon Leffler, Ulf J. Nilsson, I. Darren Grice and Helen Blanchard, Investigation into the Feasibility of Thioditaloside as a Novel Scaffold for Galectin-3-Specific Inhibitors, *Chem. Bio. Chem.* **2013**;14:1331–1342.

⁷⁹ Szilágyi L., Illyés T.Z., Herczegh P., Elaboration of a novel type of interglycosidic linkage: syntheses of disulfide disaccharides, *Tetrah. Lett.* **2001**;42:3901–3903.

⁸⁰ Stellenboom N., Hunter R., Caira M.R., Szilágyi L., A high-yielding, one-pot preparation of unsymmetrical glycosyl disulfides using 1-chlorobenzotriazole as an in situ trapping/oxidizing agent, *Tetrah. Lett.* **2010**;51:5309–5312.

⁸¹ Kumar A.A., Illyés T.Z., Kövér K.E., Szilágyi L., Convenient syntheses of 1,2-trans selenoglycosides using isoselenuronium salts as glycosylselenenyl transfer reagents, *Carbohydr. Res.* **2012**;360:8–18.

⁸² Illyés T. Z., Balla S., Bényei A., Kumar A. A., Timári I., Kövér K. E., Szilágyi L., Exploring the Syntheses of Novel Glycomimetics Carbohydrate Derivatives with Se-S- or Se-Se- Glycosidic Linkages, *ChemistrySelect* **2016**;1:2383–2388.

⁸³ Gutiérrez B., Muñoz C., Osorio L. et al., Aromatic glycosyl disulfide derivatives: evaluation of their inhibitory activities against *Trypanosoma cruzi*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**;23:3576–3579.

⁸⁴ Franco, J., Sardi F., Szilágyi L., Kövér K. E., Fehér K., Comini M. A., Diglycosyl diselenides alter redox homeostasis and glucose consumption of infective African trypanosomes, *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2017**;7:303–313.

⁸⁵ Szilágyi L., Varela O., Non-conventional Glycosidic Linkages: Syntheses and Structures of Thiooligosaccharides and Carbohydrates with Three-bond Glycosidic Connections, *Curr. Org. Chem.* **2006**;10:1745–1770.

-
- ⁸⁶ André S., Pei Z., Siebert H-C., Ramström O., Gabius H-J., Glycosyldisulfides from dynamic combinatorial libraries as O-glycoside mimetics for plant and mammalian lectins: their reactivities in solid-phase and cell assays and conformational analysis by molecular dynamics simulations, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**;14:6314–6323.
- ⁸⁷ Martín-Santamaría S., André S., Buzamet E. et al., Symmetric dithiodigalactoside: strategic combination of binding studies and detection of selectivity between a plant toxin and human lectins, *Org. Biomol. Chem.* **2011**;9:5445–5455.
- ⁸⁸ Ramström O., Lehn J-M., In situ generation and screening of a dynamic combinatorial carbohydrate library against concanavalin A, *Chem. Bio. Chem.* **2000**;1:41–48.
- ⁸⁹ Ramström O., Lohmann S., Bunyapaiboonsri T., Lehn J.M., Dynamic combinatorial carbohydrate libraries: probing the binding site of the concanavalin A lectin, *Chem. Eur. J.* **2004**;10:1711–1715.
- ⁹⁰ Sando S., Narita A., Aoyama Y., A facile route to dynamic glycopeptide libraries based on disulfide-linked sugar-peptide coupling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**;14:2835–2838.
- ⁹¹ Bernardes G.J., Grayson E.J., Thompson S. et al., From disulfide- to thioether-linked glycoproteins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**;47:2244–2247.
- ⁹² André S., Kövér K.E., Gabius H-J., Szilágyi L., Thio- and selenoglycosides as ligands for biomedically relevant lectins: valency-activity correlations for benzenebased dithiogalactoside clusters and first assessment for (di) selenodigalactosides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**;25:931–935.
- ⁹³ He X. P., Zeng Y. L., Zang Y., Li J., Field R. A., Chen G. R., Carbohydrate CuAAC click chemistry for therapy and diagnosis, *Carbohydr. Res.* **2016**;429:1-22.
- ⁹⁴ Helene Kuhn, Danielle Gutelius, Eimear Black, Christina Nadolny, Amit Basu and Christopher Reid., Anti-bacterial glycosyl triazoles – identification of an N-acetylglucosamine derivative with bacteriostatic activity against *Bacillus subtilis*, *Med. Chem. Commun.* **2014**;5:1213-1217.
- ⁹⁵ Brendan L., Wilkinson H., Long E.S., Antony J.F., Synthesis of Arabino glycosyl triazoles as potential inhibitors of mycobacterial cell wall biosynthesis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**;18(23):6265-6267.
- ⁹⁶ Cecioni S.; Imberty A.; Vidal S., Glycomimetics versus Multivalent Glycoconjugates for the Design of High Affinity Lectin Ligands, *Chem. Rev.* **2015**;115:525-561.

-
- ⁹⁷ Bouckaert J., Li Z., Xavier C., Almant M., Caveliers V., Lahoutte T., Weeks S. D., Kovensky J., Gouin S. G., Heptyl α -D-Mannosides Grafted on a β -Cyclodextrin Core To Interfere with *Escherichia coli* Adhesion: An In Vivo Multivalent Effect, *Chem. Eur. J.* **2013**;19:7847-7855.
- ⁹⁸ Itxaso Azcune, Eva Balentová, Maialen Sagartzazu-Aizpurua, J. Ignacio Santos, Jose I. Miranda, Raluca M. Fratila, Jesus M. Aizpurua, Modulating Lectin Inhibition with N-Glycosyl-1,2,3-triazole Scaffolds, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**;(2013)12:2434-2444.
- ⁹⁹ Kaltner H., Szabó T., Fehér K., André S., Balla S., Manning J. C., Szilágyi L., Gabius H-J. Bivalent O-glycoside mimetics with S/disulfide/Se substitutions and aromatic core: Synthesis, molecular modeling and inhibitory activity on biomedically relevant lectins in assays of increasing physiological relevance, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**;25:3158–3170.
- ¹⁰⁰ Pan Li, Lihong Sun, Donald W. Landry, Kang Zhao, Synthesis of 1-thioglycosides, *Carbohydrate Research* **1995**;275:179-184.
- ¹⁰¹ Goncalo J. L. Bernardes, David P. Gamblin, and Benjamin G. Davis, The Direct Formation of Glycosyl Thiols from Reducing Sugars Allows One-Pot Protein Glycoconjugation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**;45:4007–4011.
- ¹⁰² Blair D. Johnston and B. Mario Pinto, Synthesis of Thio-Linked Disaccharides by 1f2 Intramolecular Thioglycosyl Migration: Oxacarbenium versus Episulfonium Ion Intermediates, *J. Org. Chem.* **2000**;65:4607-4617.
- ¹⁰³ James M. MacDougall, Xiao-Dong Zhang, Willma E. Polgar, Taline V. Khroyan, Lawrence Toll and John R. Cashman, Design, Chemical Synthesis, and Biological Evaluation of Thiosaccharide Analogues of Morphine- and Codeine-6-Glucuronide, *J. Med. Chem.* **2004**;47:5809-5815.
- ¹⁰⁴ Cerny M., Pacak J., Štanek J., 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan und dessen Anwendung zur Synthese von β -D-Thiogalaktosiden, *Monatsh. Chem.* **1963**;94:290–294.
- ¹⁰⁵ Gamblin D.P., Garnier P., Van Kasteren S., Oldham N.J., Fairbanks A.J., Davis B.G., Glyco-SeS: selenenylsulfide-mediated protein glycoconjugation: a new strategy in post-translational modification, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**;43:828–833.
- ¹⁰⁶ Juan Jose' Garcí'a-Lo'pez, Fernando Herná'ndez-Mateo, Joaquín Isac-Garcí'a, Jin Mi Kim, René' Roy, Francisco Santoyo-Gonzá'lez, and Antonio Vargas-Berenguel, Synthesis of Per-Glycosylated Cyclodextrins Having Enhanced Lectin Binding Affinity, *J. Org. Chem.* **1999**;64:522-531.

-
- ¹⁰⁷ Štanek J., Šindlerová M., Cerny M., Derivatives of D-thioxylopyranose and of some reducing 1-deoxy-1-thiodisaccharides, *Collect. Czech Chem. Commun.* **1965**;30:297–303.
- ¹⁰⁸ Wagner G., Nuhn P., Synthese von Selenoglykosiden mit Acetyl-glykosyl-isoselenuronium-bromiden. 4. Mitt. über „Selenoglykoside”, *Arch. Pharm.* **1964**;297:462-473.
- ¹⁰⁹ Francis E. C. and George M., Cyclization-rearrangement of alkylstyrenes. 2. Applications to the synthesis of some naphthalene and phenanthrene derivatives, *J. Org. Chem.* **1980**; 45(10):2009–2010
- ¹¹⁰ Gayane K., Dennis C., Liana M. K., Simon J. T., Jasper L. T. and Yi Liu, Dual Selectivity Expressed in [2 + 2 + 1] Dynamic Clipping of Unsymmetrical [2]Catenanes, *Org. Lett.* **2010**;12(7):1528–1531.
- ¹¹¹ Davis B. G., Lloyd R. C., Jones J. B., Controlled Site-Selective Glycosylation of Proteins by a Combined Site-Directed Mutagenesis and Chemical Modification Approach, *J. Org. Chem.* **1998**; 63:9614–9615.
- ¹¹² Gamblin D. P., Garnier P., Ward S. J., Oldham N. J., Fairbanks A. J., Davis B. G., Glycosyl phenylthiosulfonates (Glyco-PTS): novel reagents for glycoprotein synthesis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**;1:3642–3644.
- ¹¹³ Morais G. R., Falconer R. A., Efficient one-pot synthesis of glycosyl disulfides, *Tetrah. Lett.* **2007**;48:7637–7641.
- ¹¹⁴ Aversa M. C., Barattucci A., Bonaccorsi P., Efficient Synthesis of Unsymmetrical Disulfides through Sulfenic Acids, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**;36:6355–6359.
- ¹¹⁵ Roger Hunter, Mino Caira and Nashia Stellenboom, Inexpensive, One-Pot Synthesis of Unsymmetrical Disulfides Using 1-Chlorobenzotriazole, *J. Org. Chem.*, **2006**;71(21):8268–8271.
- ¹¹⁶ Macindoe W. M., van Oijen A. H., Boons G. J., A unique and highly facile method for synthesising disulfide linked neoglycoconjugates: a new approach for remodelling of peptides and proteins, *Chem. Commun.* **1998**;847–848.
- ¹¹⁷ Morais G. R., Springett B. R., Pauze M., Schroder L., Northrop M., Falconer R. A., Novel strategies for the synthesis of unsymmetrical glycosyl disulfides, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**;14:2749-2754.
- ¹¹⁸ Tünde-Zita Illyés, Tamás Szabó, László Szilágyi. Glycosylation via mixed disulfide formation using glycosylthio-phthalimides and -succinimides as glycosylsulfenyl-transfer reagents, *Carboh. Res.* **2011**; 346:1622–1627.

-
- ¹¹⁹ Davis B. G., Maughan M. A. T., Green M. P., Ullman A., Jones J. B., Glycomethanethiosulfonates: powerful reagents for protein glycosylation, *Tetrah. Asymmetry* **2000**;11:245–262.
- ¹²⁰ Ze'ev Shaked, Richard P. Szajewski, and George M. Whitesides, Rates of thiol-disulfide interchange reactions involving proteins and kinetic measurements of thiol pKa values, *Biochemistry* **1980**;19(18):4156–4166.
- ¹²¹ M. S. A. Vrijland, Sulfonyl cyanides: methanesulfonyl cyanide, *Org. Synth.* **1977**;57:88.
- ¹²² Cooper Matthew, Li Xin, US2009/275721 A1
- ¹²³ Schwefel D., Maierhofer C., Beck J.G. et al., Structural basis of multivalent binding to wheat germ agglutinin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**;132:8704–8719.
- ¹²⁴ Gupta D., Kaltner H., Dong X., Gabius H-J., Brewer CF., Comparative cross-linking activities of lactose-specific plant and animal lectins and a natural lactosebinding immunoglobulin G fraction from human serum with asialofetuin, *Glycobiology* **1996**;6:843–849.
- ¹²⁵ André S., Liu B., Gabius H-J., Roy R., First demonstration of differential inhibition of lectin binding by synthetic tri- and tetravalent glycoclusters from crosscoupling of rigidified 2-propynyl lactoside, *Org. Biomol. Chem.* **2003**;1:3909–3916.
- ¹²⁶ André S., Specker D., Bovin N.V. et al., Carbamate-linked lactose: design of clusters and evidence for selectivity to block binding of human lectins to (neo) glycoproteins with increasing degree of branching and to tumor cells, *Bioconjugate Chem.* **2009**;20:1716–1728.
- ¹²⁷ André S., Lahmann M., Gabius H-J., Oscarson S., Glycocluster design for improved avidity and selectivity in blocking human lectin/plant toxin binding to glycoproteins and cells, *Mol. Pharmaceut.* **2010**;7:2270–2279.
- ¹²⁸ Giguère D., André S., Bonin M.A. et al., Inhibitory potential of chemical substitutions at bioinspired sites of α -D-galactopyranose on neoglycoprotein/cell surface binding of two classes of medically relevant lectins., *Bioorg. Med. Chem.* **2011**;19:3280–3287.
- ¹²⁹ André S., Jarikote D.V., Yan D. et al., Synthesis of bivalent lactosides and their activity as sensors for differences between lectins in inter- and intrafamily comparisons, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**;22:313–318.

-
- ¹³⁰ Lohr M., Kaltner H., Schwartz-Albiez R., Sinowatz F., Gabius H-J., Towards functional glycomics by lectin histochemistry: strategic probe selection to monitor core and branch-end substitutions and detection of cell-type and regional selectivity in adult mouse testis and epididymis, *Anat. Histol. Embryol.* **2010**;39:481–493.
- ¹³¹ Kosower E. M., Pazhenchevsky B., Hershkowitz E., 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes). Strongly fluorescent syn isomers, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**;100:6516-6518.
- ¹³² N. Sharon, Lectins, *Sci. Am.* 1977;236:108; R. D. Berlin, J. M. Pliver, T. E. Ukena, and H. H. Yin. Control of cell surface topography, *Nature*, 1974;247:45; J. S. Becker, J. M. Oliver and R. D. Berlin, Fluorescence techniques for following interactions of microtubule subunits and membranes, *Nature* **1975**;254:152
- ¹³³ J. P. Reeves, E. Shechter, R. Weil, H. R. Kaback., Dansyl-Galactoside, a Fluorescent Probe of Active Transport in Bacterial Membrane Vesicles, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1973**;70:2722.
- ¹³⁴ G. Holzwarth, Molecular weight of xanthan polysaccharide, *Carb. Res.* **1978**;66:173-186.
- ¹³⁵ A. Hayashi, K. Kinoshita and M. Kuwano, Studies of the agarose gelling system by the fluorescence polarization method I., *Polym. J.* **1977**;9:219.
- ¹³⁶ E. Zissis and Cornelis P. J. Glaudemans, 5-(dimethylamino)-1-Naphthalenesulfonyl (dansyl) derivatives of saccharides, *Carb. Res.* **1978**;63:99-103.
- ¹³⁷ Muñoz F.J., Santos J.I., Ardá A. et al., Binding studies of adhesion/growthregulatory galectins with glycoconjugates monitored by surface plasmon resonance and NMR spectroscopy, *Org. Biomol. Chem.* **2010**;8:2986–2992.
- ¹³⁸ Hase S., Hara S., Matsushima Y., Tagging of sugars with a fluorescent compound, 2-aminopyridine, *J. Biochem.* **1979**;85(1):217-220.
- ¹³⁹ Kosower N. S., Kosower E. M., Newton G. L., Ranney H. M., Bimane fluorescent labels: labeling of normal human red cells under physiological conditions, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**;76:3382-3386.
- ¹⁴⁰ Mansoor S. E., Farrens D. L., High-Throughput Protein Structural Analysis Using Site-Directed Fluorescence Labeling and the Bimane Derivative (2-Pyridyl)dithiobimane, *Biochemistry* **2004**;43:9426-9438.
- ¹⁴¹ Mansoor S. E., DeWitt M. A., Farrens D. L., Distance Mapping in Proteins Using Fluorescence Spectroscopy: The Tryptophan-Induced Quenching (TrIQ) Method, *Biochemistry* **2010**;49:9722-9731.

-
- ¹⁴² Taraska J. W., Puljung M. C., Zagotta W. N., Short-distance probes for protein backbone structure based on energy transfer between bimanane and transition metal ions, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**;106:16227-16232.
- ¹⁴³ Montoya L. A., Shen X. G., McDermott J. J., Kevil C. G., Pluth M. D., Mechanistic investigations reveal that dibromobimane extrudes sulfur from biological sulfhydryl sources other than hydrogen sulfide, *Chem. Sci.* **2015**;6:294-300.
- ¹⁴⁴ Newton G. L., Fahey R. C., Rawat M., Detoxification of toxins by bacillithiol in *Staphylococcus aureus*, *Microbiology-Sgm.* **2012**;158:1117-1126. Erratum: 2012;158:2450.
- ¹⁴⁵ Kosower E. M., Radkowsky A. E., Fairlamb A. H., Croft S. L., Neal R. A., Bimanane cyclic esters, possible stereologues of trypanothione as antitrypanosomal agents. *Bimanes* 29, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**;30:659-671. Erratum: 1996;31:172.
- ¹⁴⁶ Neogi I., Das P. J., Grynszpan F., Dihalogen and Solvent-Free Preparation of syn-Bimane, *Synlett* **2018**;29(08):1043-1046.
- ¹⁴⁷ Kosower E. M., Pazhenchevsky B., *Bimanes*. 5. Synthesis and properties of syn- and anti-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes), *J. Am. Chem. Soc.* **1980**;102:4983-4993.
- ¹⁴⁸ Chwee T. S., Lim G. S., Wong Z. C., Sullivan M. B., Fan W. Y., Rapid intersystem crossings in anti bimanane, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**;18:7404-7413.
- ¹⁴⁹ Krishnan B., Szymanska A., Gierasch L. M., Site-specific Fluorescent Labeling of Poly-histidine Sequences Using a Metal-chelating Cysteine, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2007**;69:31-40.
- ¹⁵⁰ Radkowsky A. E., Kosower E. M., Eisenberg D., Goldberg I., *Bimanes*. 18. (Haloalkyl)-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones [halo-9,10-dioxabimanes]: sulfur "extraction" by syn-(1-bromoethyl, methyl)bimane. Glutathione " sulfide" from the tripeptide thiol, glutathione, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**;108:4532-4541.
- ¹⁵¹ Radkowsky A. E., Kosower E. M., *Bimanes*. 17. (Haloalkyl)-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (halo-9,10-dioxabimanes): reactivity toward the tripeptide thiol, glutathione, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**;108: 4527-4531.
- ¹⁵² Kosower E. M., Zbaida D., Baudhuin M., Marciano D., Goldberg I., *Bimanes*. 23. The synthesis and properties of vinyl-9,10-dioxabimanes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**;112:7305-7314.

-
- ¹⁵³ Čapek J., Hauschke M., Bruckova L., Rousar T., Comparison of glutathione levels measured using optimized monochlorobimane assay with those from ortho-phthalaldehyde assay in intact cells, *J. Pharm. Tox. Meth.* **2017**;88:40-45.
- ¹⁵⁴ Imai T., Kurihara T., Esaki N., Mihara H., Selective fluorescence detection method for selenide and selenol using monochlorobimane, *Anal. Biochem.* **2017**;532:1-8.
- ¹⁵⁵ Methods of Combatting Bacteria or Fungi Using 3-methyl-4,4-dichloro-5-pyrazolone, DE2140761A1
- ¹⁵⁶ Haque M. B., Roberts B. P., Tocher D. A., Enantioselective radical-chain hydrosilylation of alkenes using homochiral thiols as polarity-reversal catalysts, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1.* **1998**;2881-2889.
- ¹⁵⁷ R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**;0:357-396.
- ¹⁵⁸ Meldal M., Tornøe C. W., Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition, *Chem. Rev.* **2008**;108(8):2952–3015.
- ¹⁵⁹ Thirumurugan P., Matosiuk D., Jozwiak K., Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications, *Chem. Rev.* **2013**;113:4905-4979.
- ¹⁶⁰ Rostovtsev V. V., Green K. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**;41:2596-2599.
- ¹⁶¹ Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides, *J. Org. Chem.* **2002**;67:3057-3064.
- ¹⁶² Li Zhang, Xinguo Chen, Peng Xue, Herman H. Y. Sun, Ian D. Williams, K. Barry Sharpless, Valery V. Fokin and Guochen Jia, Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**;127(46):15998–15999.
- ¹⁶³ Brant C. Boren, Sridhar Narayan, Lars K. Rasmussen, Li Zhang, Haitao Zhao, Zhenyang Lin, Guochen Jia and Valery V. Fokin, Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**;130(28):8923–8930.
- ¹⁶⁴ Zoltán Györgydeák and JoachimThiem, Synthesis and Transformation of Glycosyl Azides, *Adv. Carbohyd. Chem. Biochem.* **2006**;60:103-182
- ¹⁶⁵ Vinod K. Tiwari, Bhuwan B. Mishra, Kunj B. Mishra, Nidhi Mishra, Anoop S. Singh, and Xi Chen, Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry, *Chem. Rev.* **2016**;116(5):3086–3240.

-
- ¹⁶⁶ Edward M. Kosower and Marcia Ben-Shoshan, Bimane Acetylenes and Diacetylenes. Bimanes. 33, *J. Org. Chem.* **1996**;61(17):5871–5884.
- ¹⁶⁷ Rishi Kumar, Pallavi Tiwari, Prakas R. Maulik, and Anup K. Misra, A Generalized Procedure for the one-Pot Preparation of Glycosyl Azides and Thioglycosides Directly from Unprotected Reducing Sugars under Phase-Transfer Reaction Conditions, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**;1:74–79.
- ¹⁶⁸ Félix Cuevas, Ana I. Oliva, Miquel A. Pericàs, Cycloaddition of Organic Azides with TMS-Protected Alkynes, *Synlett* **2010**;(12):1873-1877.
- ¹⁶⁹ H. M. Schmidt, J. F. Arens, Cleavage of the carbon-silicon bond in 1-alkynylsilanes by silver nitrate: Protection of a terminal triple bond in hydrogenation reactions with the trimethylsilyl group, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1967**;86(10):1138-1142.
- ¹⁷⁰ Huppert D., Kanety H., Pines E., Kosower E. M., Bimanes. 12. Unusual substituent effects on the triplet-state decay of anti-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (anti-9,10-dioxabimanes), *J. Phys. Chem.* **1981**;85:3387-3390.
- ¹⁷¹ Kosower E. M., Kanety H., Dodiuk H., Hermolin J., Bimanes. 9. Solvent and substituent effects on intramolecular charge-transfer quenching of the fluorescence of syn-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (syn-9,10-dioxabimanes), *J. Phys. Chem.* **1982**;86:1270-1277.
- ¹⁷² Kosower E. M., Kanety H., Dodiuk H., Bimanes VIII: Photophysical properties of syn- and anti-1,5-diazabicyclo[3.3.0] octadienediones (9,10-dioxabimanes), *J. Photochem.* **1983**;21:171-182.
- ¹⁷³ He J., Jia L., Li Y., Liu S., Chen R., Jin L., Jin J., Zheng C., Fan Q., Huang W., Selenide-containing organic resonance molecules as turn-on fluorescent probes for the selective detection of hypochlorous acid, *Chem. Commun.* **2018**;54:2926-2929.
- ¹⁷⁴ Kaltner H., Toegel S., García C. G., Manning J. C., Ledeen R. W., Gabius H-J., Galectins: their network and roles in immunity/tumor growth control, *Histochem. Cell Biol.* **2017**;147:239–256.
- ¹⁷⁵ Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C., The Cambridge Structural Database, *Acta Cryst. B – Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**;72:171-179.
- ¹⁷⁶ Kosower E. M., Bernstein J., Goldberg I., Pazhenchevsky B., Goldstein E., Configuration and planarity of fluorescent and nonfluorescent 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes) by x-ray crystallography, *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**;101:1620-1621.

-
- ¹⁷⁷ Goldberg I., Bernstein J., Kosower E. M., Structure of the mixed-valence compound dipotassium tribromo(pyridine)platinate(II) pentabromo(pyridine)platinate(IV) dihydrate, *Acta Cryst. B – Struct. Sci.* **1982**;38:1990-2000.
- ¹⁷⁸ Goldberg I., Kosower E. M., Bimanes. 13. Crystal structure of 9,10-dioxo-syn-(hydrochloro)bimane (3,7-dichloro-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,6-diene-2,8-dione) and its relation to solid-state ultraviolet-visible spectroscopic shifts, *J. Phys. Chem.* **1982**;86:332-335.
- ¹⁷⁹ Goldberg I., Bernstein J., Kosower E. M., Goldstein E., Pazhenchevsky B., Bimanes. 19. Characteristics of the molecular structures of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes) determined by x-ray crystallography, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**; 20:903-912.
- ¹⁸⁰ Houston S. Brown, Chrysa P. Muenchausen, and Lynn R. Sousa, Synthesis of crown ethers that geometrically orient cations relative to a naphthalene .pi. system. A look at the equilibration of enantiomeric conformations by "rope-skipping" crown ethers, *J. Org. Chem.*, **1980**;45(9):1682–1686.