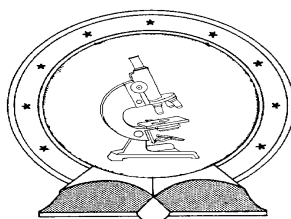


DE TTK



1949

C-Glikozil- és glikozil-amino-heterociklusok szintézise

Doktori (PhD) értekezés

Szócs Béla

Témavezető: Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2013

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola K/5 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2013. november 29.

*Szőcs Béla
jelölt*

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

Debrecen, 2013. november 29.

*Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta
témavezető*

C-Glikozil- és glikozil-amino-heterociklusok szintézise

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományban

Írta: Szócs Béla
Okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Doktori Iskolája
(K/5 alprogramja) keretében

Témavezető: Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Bányai István.....
tagok: Dr. Bozó Éva
Dr. Kövér Katalin

A doktori szigorlat időpontja: 2013. január 28.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2014.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta** egyetemi adjunktusnak, hogy munkámat végig lelkiismeretesen irányította, és hasznos szakmai tanácsaival segítette. Köszönöm végtelen türelmét, megértését és biztatását.

Ezúton szeretném megköszönni **Dr. Somsák László** egyetemi tanárnak hasznos szakmai tanácsait és segítségét, mellyel munkámat segítette. Szeretném megköszönni, hogy lehetővé tette doktori munkámnak a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportban való elkészítését.

Szeretném megköszönni **Dr. Bokor Éva** OTKA posztdoktornak a rengeteg önzetlen szakmai segítséget és hasznos tanácsait, mellyel nagymértékben hozzájárult munkám sikerességéhez. Köszönöm mindennapi segítségét és baráti támogatását.

Szeretném megköszönni **Dr. Czifrák Katalin** tudományos munkatársnak, **Dr. Juhász László** egyetemi adjunktusnak, **Kun Sándor** doktorjelöltnek és az **E-422-es labor összes dolgozójának** hasznos tanácsait, baráti támogatásukat.

Köszönöm **Kóder Lászlóné** vegyésztechnikusnak a laboratóriumi munkám során nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok **Dr. Patonay Tamás** tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra doktori munkám Szerves Kémiai Tanszéken való elkészítését.

Köszönettel tartozom **Dr. Kövér Katalin** egyetemi tanárnak az NMR mérések során nyújtott segítségével, **Dr. Kiss Attila** egyetemi adjunktusnak a tömegspektrometriai mérésekért, valamint **Dr. Gergely Pál** egyetemi tanárnak, illetve **Dr. Docsa Tibor** tudományos munkatársnak az enzimkinetikai vizsgálatokért.

Szeretném megköszönni **családomnak** és **kedvesemnek** segítségüket, és támogatásukat.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Glikogén – glükóz anyagcsere	5
2.2. A glikogén foszforiláz (GP) enzim jellemzése	7
2.3. A glikogén foszforiláz inhibitorok típusai	9
2.3.1. A purin (nukleozid) kötőhely inhibitorai	9
2.3.2. Az allosztérikus (AMP) kötőhely inhibitorai	10
2.3.3. Az új allosztérikus (indol) kötőhely inhibitorai	11
2.3.4. A katalitikus hely inhibitorai	12
2.4. Szintetikus előzmények	19
2.4.1. 2-Acíl/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise	19
2.4.2. C-(β-D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok előállítása	19
2.4.3. 2-Acíl/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-tiadiazolok szintézise	20
2.4.4. 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise	21
2.4.5. C-(β-D-Glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása	23
3. Saját vizsgálatok	25
3.1. Célkitűzés	25
3.2. 2-Acíl-amino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolok szintézise	26
3.3. 2-Arilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok és -tiadiazolok szintézise	34
3.4. 2-(β-D-Glükopiranozil-amino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása	37
3.5. Aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása	40
3.5.1. 3-(β-D-Glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok	40
3.5.2. Aszimmetrikus 3,5-diaril-1,2,4-triazolok	45
3.6. N-[Benzolkarboximidoil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromid reakciója nukleofilekkel	48
4. Szerkezet–hatás összefüggések	50
4.1. Az aromás aldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok, 4-fenil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-(tio)szemikarbazon és C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-(tio)szemikarbazon RMGPb enzimmel szembeni gátlása	50
4.2. 2-Fenilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol és 2-(β-D-glükopiranozil-amino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok RMGPb enzimmel szembeni gátlása	52
4.3. 2-Acíl-amino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolok RMGPb-vel szembeni gátlása	53

5. Kísérleti rész	54
5.1. Általános eljárás 4-fenil-[C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glikopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok szintézisére	54
5.2. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazonok szintézisére	55
5.3. Általános eljárás 2-arilamino-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére	56
5.4. Általános eljárás <i>O</i> -perbenzoilezett 4-acil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok szintézisére	57
5.5. Általános eljárás 4-acil-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolinok szintézisére	58
5.6. Általános eljárás 2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok és -tiadiazolok szintézisére	60
5.7. Általános eljárás aromás aldehid-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok szintézisére	62
5.8. Általános eljárás 5-aril-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazolok szintézisére	63
5.9. Általános eljárás az <i>O</i> -acetyl és <i>O</i> -benzoil védőcsoportok eltávolítására (Zemplén-féle elszappanosítás)	66
5.10. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazonok benzoil védőcsoportjainak eltávolítására	66
5.11. Általános eljárás <i>O</i> -peracilezett <i>N</i> -[C-(β -D-glikopiranozil)metilidénamino]-arénkarboximidamidok és -guanidin szintézisére	72
5.12. Általános eljárás <i>O</i> -peracilezett <i>N</i> -[arénkarboximidoil-C-(β -D-glikopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromidok szintézisére	74
5.13. Általános eljárás <i>O</i> -peracilezett 3-szubsztituált-5-(β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézisére	76
5.14. Általános eljárás <i>N</i> -[arilmetilidénamino]arénkarboximidamidok szintézisére	77
5.15. Általános eljárás aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézisére	83
5.16. Általános eljárás <i>N</i> -[benzolkarboximidoil-C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidok reakciójára nukleofilekkel	88
5.17. <i>N</i> -[(2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)(metoxi)metilidénamino]-benzolkarboximidamid	89
6. Összefoglalás	90
7. Summary	93
8. Irodalomjegyzék	97

1. Bevezetés

A szénhidrátok élővilágban betöltött szerepe igen jelentős: az élethez nélkülözhetetlen nukleinsavak (DNS, RNS) alkotói; glikoproteinek formájában részt vesznek a sejtek közötti kommunikáció és egyéb folyamatok (sejtdhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása stb.) kialakításában; fontos szerkezeti és vázanyagok, valamint tartalék tápanyagok.¹⁻⁴

Az emberi szervezet működéséhez nélkülözhetetlen energiaforrás a glükóz, amely a vérben meghatározott koncentrációtartományban állandóan jelen van. Ezt az értékes tápanyagot a szervezetünk glikogén formájában tárolja, amely nagy mennyiségben raktározódik a májban, de megtalálható a vázizmokban és az agyban is.

A szervezetben az egyensúlyi vércukorszint normál értéken (~ 4-6 mM) tartását két egymással ellentétes, és egymással egyensúlyban lévő folyamat – a glükóz és glikogén anyagcsere – befolyásolja, melyek működését hormonok és enzimek szabályozzák. Ezen hormonok egyike az inzulin, melynek hiányában a sejtek nem képesek felvenni a glükózt. Ennek hatására a vérben megemelkedik a glükóz koncentrációja (hiperglikémia), melynek krónikusan magas szintje cukorbetegség (*diabetes mellitus*) kialakulásához vezet.⁵ A cukorbetegség napjaink egyik legsúlyosabb és legnagyobb mértékben terjedő anyagcsere betegsége, amely hosszabb távon súlyos szövödmények (vese problémák, szív és érrendszeri betegségek, látászervi és idegrendszeri károsodások) kialakulásához vezethet. Két típusát különböztetjük meg:

Az 1-es típusú vagy inzulinfüggő cukorbetegség (IDDM, *insulin dependent diabetes mellitus*) a hasnyálmirigy inzulin-termelő β -sejtjeinek pusztulása miatt alakul ki. Kezelése ennek megfelelően külső inzulin bevitellel lehetséges.

A 2-es típusú vagy nem inzulinfüggő cukorbetegség (NIDDM, *non insulin dependent diabetes mellitus*) a nem megfelelő inzulin kiválasztással és/vagy inzulin érzéketlenséggel függ össze. A cukorbeteg 90-95%-ánál diagnosztizálták a betegség ezen típusát, amely általában az idősebb, 40 év feletti korosztályt érinti, bár napjainkban nem ritka a fiatal korban történő előfordulása sem. Kialakulásához hozzájárulnak a környezeti tényezők és az életmóddal összefüggő problémák: a mozgáshiány, az elhízás és a stressz.^{5,6}

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation) felmérése szerint az elmúlt 20 évben több mint 50%-kal nőtt a cukorbetegek száma a világon, mely

2011-ben elérte a 366 milliót. A legtöbb megbetegedést a népesebb országokban: Kínában, Indiában és az Egyesült Államokban diagnosztizálták. A növekedés üteme, valamint a betegek életkorának változása nagymértékben függ az egyes országok gazdasági helyzetétől. Az alacsony jövedelmű országokban ez a növekedés sokkal nagyobb, és a betegségben szenvedő emberek életkora is alacsonyabb (40-60 év), mint a magas jövedelmű országokban, ahol a növekedés kisebb mértékű, és a betegség jellemzően 60 éves kor felett jelentkezik.⁷ Előrejelzések szerint a 2-es típusú *diabetes mellitus*ban szenvedő betegek száma 2030-ra elérheti az 556 milliót, ami rendkívüli gazdasági és egészségügyi terhet jelent az adott országokra nézve.⁸

A 2-es típusú cukorbetegségnek csak tüneti kezelése lehetséges: első lépésben általában életmódváltást, sportot és diétát javasolnak az orvosok, később azonban általában szükség van gyógyszeres kezelésre, ún. hipoglikémiás szerek, végső esetben inzulin alkalmazására is.⁶

A vércukorszint-csökkentő szerek hátránya, hogy csupán a betegek ~60%-ánál hatásosak, és hosszú távú alkalmazásuk mellékhatásokkal jár.⁹⁻¹³ Ennek következtében megnőtt az igény új, hatékonyabb terápiás szerek kifejlesztése iránt. Ennek egyik példája a glikogén lebontás kulcsfontosságú enzimének, a glikogén foszforiláz enzimnek a gátlása, mely egyike azon terápiás lehetőségeknek, melyek a máj glükóztermelésének csökkentését célozzák meg.¹⁴⁻²⁰

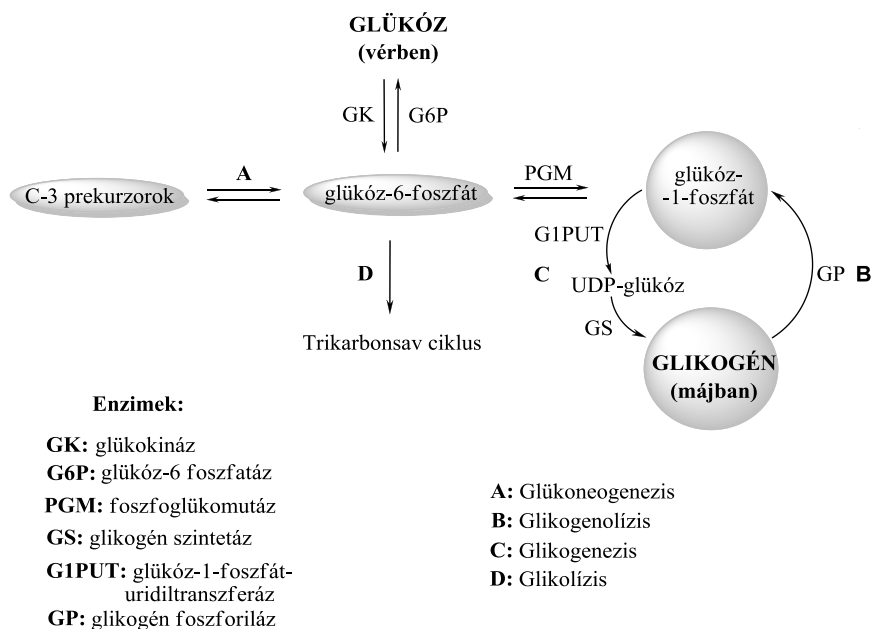
Az ilyen típusú antidiabetikumok fejlesztése napjaink egyik aktívan kutatott területe. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén, a Dr. Somsák László vezette Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportban csaknem húsz éve folynak kutatások a glikogén foszforiláz glükóz analóg inhibitorainak szintézise terén.

Doktori munkám célja, a fenti kutatási témához kapcsolódva, új típusú C-glükopiranozil-, valamint glükopiranozil-amino-heterociklusok előállítását volt.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Glikogén – glükóz anyagcsere

A vércukorszint szabályozásában a máj központi szerepet tölt be. Itt történik egyrészt a glükóz glikogén formájában történő raktározása, valamint a glikogén glükózzá történő lebontása. A két folyamat, melyek egymással egyensúlyban vannak: a glikogenolízis (1. ábra, **B** út) és a glikogenezis (1. ábra, **C** út). A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél a glikogenolízis révén abnormálisan megnő a glükóztermelés, ami emelkedett vércukorszinthez, hiperglikémiához vezet.^{15, 18, 21, 22}

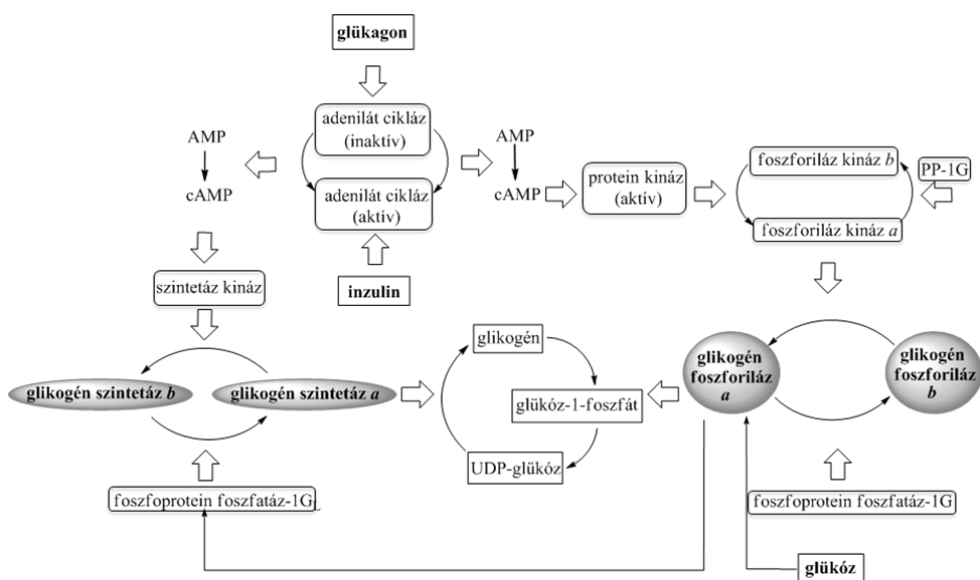


1. ábra: A máj glükóz metabolizmusa

A glikogenolízist, mely során a glikogénből glükóz-1-foszfát keletkezik a glikogén foszforiláz (GP), míg az ezzel ellentétes folyamatot, vagyis a glükóz-1-foszfátból uridiltranszferáz enzim hatására képződő UDP-glükóz (aktivált glükóz) glikogénbe történő beépülését, a glikogén szintetáz (GS) enzim katalizálja. A két enzim kulcsfontosságú szerepet tölt be a máj glükóz-anyagcseréjének szabályozásában.

Működésüket a vér glükóz-koncentrációjának változása határozza meg: a vércukorszint emelkedése a szervezetben a GP működésének leállításával, és a GS aktiválódásával jár.

A glikogén foszforiláz és a glikogén szintetáz enzimnek is két egymásba alakítható formája ismert: egy aktív (GP_a, GS_a) és egy inaktív (GP_b, GS_b) forma. A GP és GS enzimek aktivitása foszforiláltságuktól függ. Foszforilálás során a GP aktív (GP_a), míg a GS inaktív (GS_b) állapotba kerül, és működése leáll.^{21, 22}



2. ábra: A glikogenolízis és a glikogenezis folyamatának áttekintése

A máj glükóztermelésének szabályozása hormonok segítségével történik. A glikogén foszforiláz enzimet a glükagon aktiválja (2. ábra), amely a hasnyálmirigy α sejtjeiben termelődik. A glükagon gátolja a glikogén szintézist és a glikolízist, ugyanakkor stimulálja a glikogenolízist és a glükoneogenezist. Hatását a glükagon receptorhoz kapcsolódva fejt ki, melynek során az adenilát cikláz enzim ATP-ből cAMP-t állít elő, amely aktiválja a protein kinázt, ami a GP foszforilálódásához vezet. Ezzel egy időben a GS foszforilálódása is bekövetkezik, melynek eredményeként a glikogén szintézis leáll. A glükagonnal ellentétes hatású hormon az inzulin, melyet a hasnyálmirigy β -sejtjei termelnek. A hormon az inzulin receptorhoz kapcsolódva gátolja a glükoneogenezis bizonyos enzimeinek (piruvát-karboxiláz, fruktóz-difoszfátáz) szintézisét, és aktiválja a glikolízisben résztvevő glükokináz és fruktóz-foszfát kináz enzimek működését, valamint

elősegíti a sejtek glükózfelvételét a vérből. A szabályozás fontos része, hogy a glikogén foszforiláz *a* enzim allosztérikusan gátolja a glikogén szintetáz enzimet aktiváló foszfoprotein foszfátot.

A kettes típusú cukorbetegség kezelésének egyik új megközelítését a máj glükóz termelésének csökkentése jelenti, mely egyebek mellett a glikogén foszforiláz enzim gátlásával lehetséges.^{18, 19}

2.2. A glikogén foszforiláz (GP) enzim jellemzése

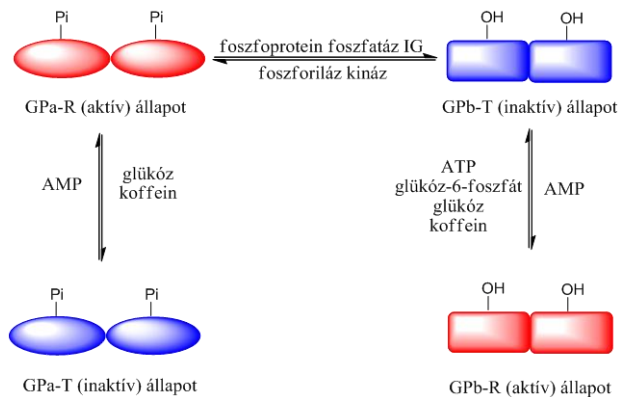
A glikogén foszforiláz egy homodimer szerkezetű, C_2 szimmetriájú fehérje. Két alegységből épül fel, melyek további két-két alegységre bonthatók: az *N*-terminális és a *C*-terminális doménre. Az *N*-terminális domén foglalja magába a foszforilációs helyet, a glikogén-, az AMP/ATP kötőhelyet és a katalitikus hely egy részét, míg a *C*-terminális domén tartalmazza a glükóz- és purin kötőhelyeket. Az aktív centrum az enzim alegységének középső részén helyezkedik el.²³

A GP-nek három izoformája található az emberi szervezetben: a májban (HLGP), a vázizmokban (HMGP), és az agyban (HBGP).²⁰

A glikogén foszforiláz enzim *GP_a* (aktív) és a *GP_b* (inaktív) formájának is létezik egy kevésbé aktív T, és egy aktívabb R állapota (3. ábra). A *GP_a* az R, míg a *GP_b* a T állapotban stabilizálódik.¹⁹

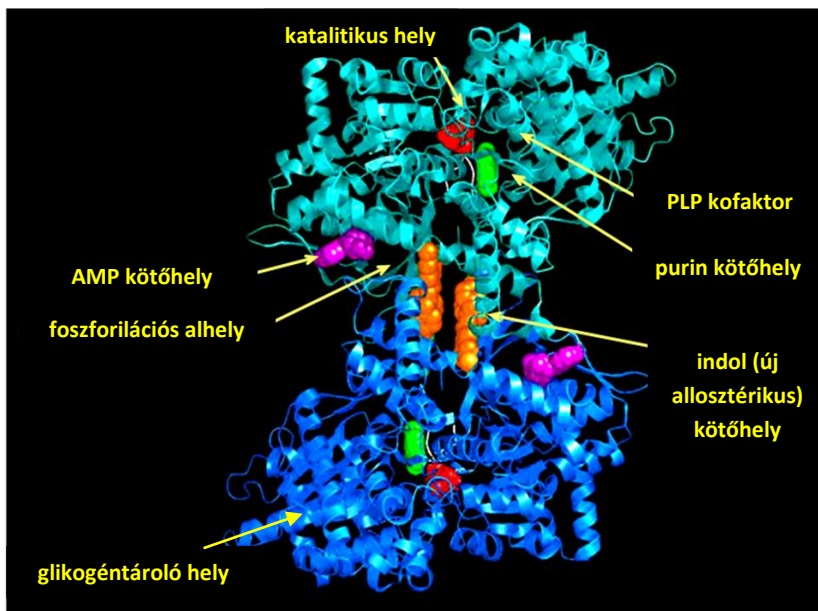
A glikogén foszforiláz enzim allosztérikus kontroll segítségével is szabályzott. Az allosztérikus aktivátor (AMP) lehetővé teszi, hogy az enzim az inaktív T állapotból az aktívabb R állapotba kerüljön, míg az allosztérikus inhibitorok (ATP, glükóz-6-foszfát, glükóz, koffein) a GP T állapotát stabilizálják. Foszforiláció során egy konformációs változás következik be az enzim szerkezetében, melynek eredményeként, a *GP_b*-T forma a *GP_a*-R formává alakul.^{24, 25}

Az enzim T állapotában a katalitikus helyet részlegesen blokkolja az ún. 280-as hurok. R állapotba kerülve azonban a konformáció változás miatt a hurok megnyílik, így a katalitikus helyhez vezető csatorna szabaddá válik, és kialakul a foszfát felismerő hely. Ez utóbbi folyamat teszi lehetővé a glikogén α -1,4-glikozidos kötéseinek foszforolitikus hasítását szervesen foszfát jelenlétében, melynek során glükóz-1-foszfát keletkezik.¹⁹



3. ábra: A Glikogén foszforiláz enzim allosztérikus átmeneteinek bemutatása

Az emberi májban lévő HLGP és a nyúl vázizomban megtalálható glikogén foszforiláz enzim (RMGP) 80%-ban megegyezik egymással, katalitikus helyük szerkezete pedig azonos.¹⁹ Ennek megfelelően a GP enzimmel végzett vizsgálatokban általában a könnyebben hozzáférhető RMGP-t alkalmazzák. Az enzimen számos kötőhelyet azonosítottak, melyek a 4. ábrán láthatók.



4. ábra: Az RMGPb enzim szerkezete és kötőhelyei

A katalitikus hely tartalmazza a piridoxál foszfát kofaktort (PLP), ami fontos szerepet játszik a szeretlen foszfát csoport megkötésében, valamint a katalitikus helyhez

kapcsolódó glikogén α -1,4-glikozidos kötéseinek hasításában, glükóz-1-foszfáttá történő átalakításában. Az enzim tartalmaz ezen kívül alegységként egy AMP, egy purin (nukleozid), egy indol (új allosztérikus), egy glikogéntároló kötőhelyet, valamint egy foszforilációs alhelyet.^{19, 26-28}

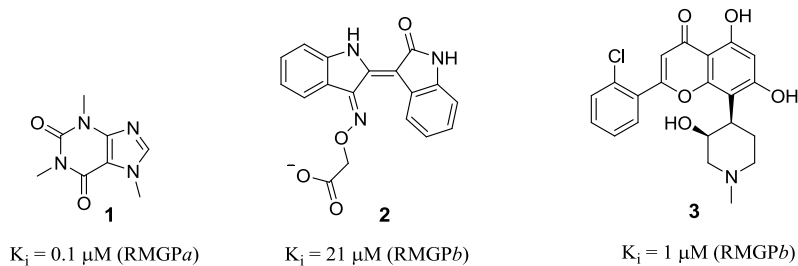
2.3. A glikogén foszforiláz inhibitorok típusai

A GP enzim szerkezetének meghatározása, valamint az enzim–inhibitor komplexek kinetikai és röntgenkristallográfiai vizsgálatai lehetővé tették a molekuláris kölcsönhatások mélyebb megértését, melynek eredményeként új, hatékony inhibitorok fejleszthetők. Az egyes vezérmolekulák szerkezetének szisztematikus változtatásával kapott vegyületek és az enzim között kialakuló kölcsönhatások analízisével lehetővé válik az inhibitor azon részeinek felderítése, melyek a kedvező gátló hatás kialakulásáért felelősek. Ezek alapján megállapíthatók bizonyos szerkezet–hatás összefüggések, melyek az új inhibitorok tervezésénél játszanak fontos szerepet.

Napjainkig számos különböző típusú glikogén foszforiláz inhibitorot állítottak elő. Az inhibitorok kötődési helyeik alapján az alábbi csoportokba sorolhatók: purin (nukleozid), allosztérikus (AMP), indol (új allosztérikus), és katalitikus (aktív) kötőhelyekhez kapcsolódó inhibitorok.

2.3.1. A purin (nukleozid) kötőhely inhibitorai

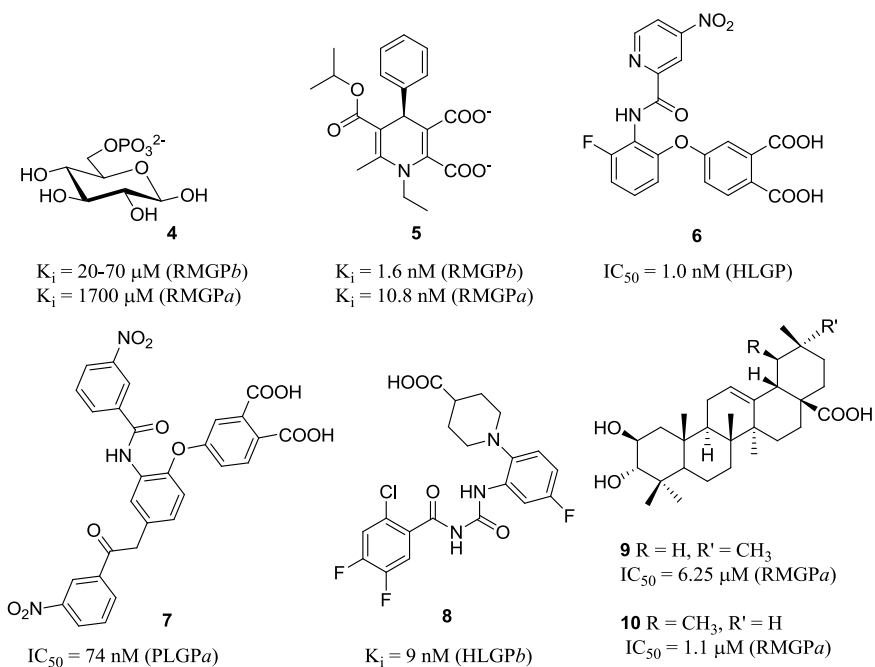
A purin vagy nukleozid kötőhely a katalitikus helyhez vezető csatorna bejáratánál elhelyezkedő hidrofób zseb. Az alhelyhez kapcsolódó inhibitor molekulák, pl. a koffein (5. ábra, **1**)²⁹, az indirubin származékok (pl. **2**),^{30, 31} a flavopiridol (**3**)³² és a nukleozidok (adenozin)³³ az enzim inaktív T állapotát stabilizálják, gátolva ezzel a glikogén kötődését a katalitikus helyhez.



5. ábra: A purin kötőhely inhibitorai

2.3.2. Az allosztérikus (AMP) kötőhely inhibitorai

Az allosztérikus hely fiziológias inhibitora a glükóz-6-foszfát (6. ábra, **4**). Az alhelyhez ionos kölcsönhatások segítségével kötődő inhibitorok a GP enzim inaktív T állapotát stabilizálják. Az **5** dikarbonsav³⁴ karboxil csoportjai a glükóz-6-foszfát (**4**) foszfát csoportjához hasonlóan hidrogénkötéseket alakítanak ki a kötőhely arginin aminosavat tartalmazó részeivel, míg a halogén atom van der Waals, az aromás szubsztituensek pedig π - π -kölcsönhatásba lépnek a kötőhely megfelelő részeivel.^{17, 35}

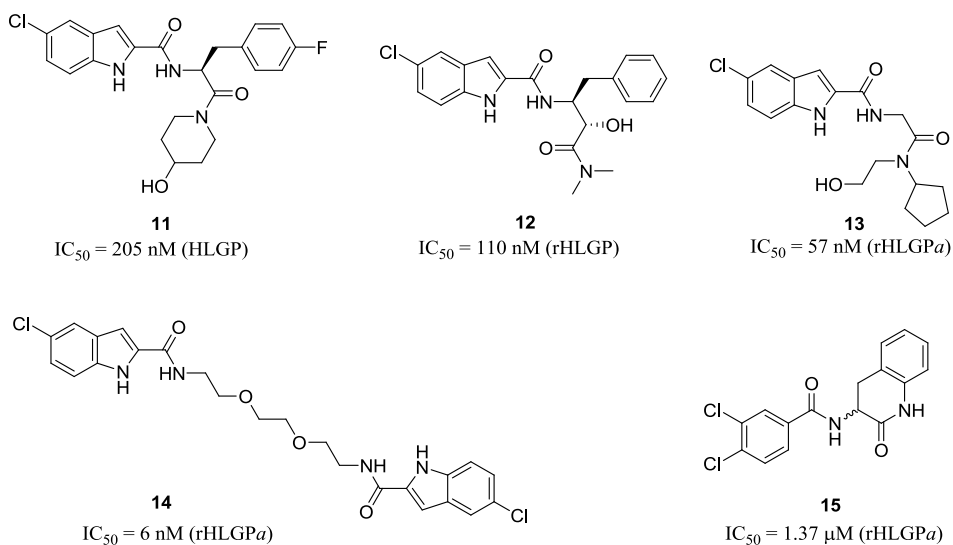


6. ábra: Az allosztérikus (AMP) kötőhely inhibitorai

További vizsgálatokkal igazolták, hogy a **6** és **7** ftálsav származékok,³⁶ a **8** acilkarbamid^{37, 38} valamint a **9** és **10** pentaciklikus triterpenoid származékok³⁹ is az allosztérikus helyhez kapcsolódnak, és jól gátolják a GP működését.

2.3.3. Az új allosztérikus (indol) kötőhely inhibitorai

Az indol kötőhelyhez főként olyan típusú inhibitorok kötődnek, melyek indol-2-karboxamid vázat tartalmaznak (7. ábra). A kötőhely hidrofób zsebéhez az inhibitor indol váza, míg a polárosabb üreghez a molekula karboxamid része kapcsolódik. A vegyületek a GP inaktív T állapotát stabilizálják.²⁸ A **11-13** inhibitor molekulák hidrogénkötések és van der Waals típusú kölcsönhatások révén erősen kötődnek az alhelyhez. Mivel a GP enzim mindkét alegységén megtalálható ez a kötőhely, ezért olyan molekulákat is szintetizáltak, melyekben két indol-2-karboxamid egységet etilén-glikol linkerrel kapcsoltak össze (pl. **14**). A **14** vegyület hatékonyan gátolta a két alegység közötti rotációt, ami az enzim aktív állapotba kerüléséhez nélkülözhetetlen.²⁶ Az indol-2-karboxamid származékokon kívül pl. a **15** vegyület⁴⁰ is kapcsolódik az alhelyhez.

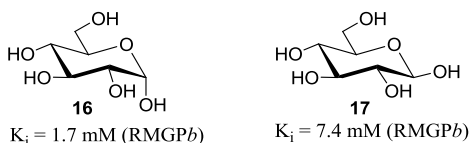


7. ábra: Az indol (új allosztérikus) kötőhely inhibitorai

2.3.4. A katalitikus hely inhibitorai

A katalitikus hely a GP egyes alegységeinek középső részén található. A kötőhelyhez vezető csatorna bejáratánál egy flexibilis hurok (280-as hurok) helyezkedik el, melynek konformációja az enzim allosztérikus átmeneteitől függően változik; ezzel megakadályozva, vagy éppen lehetővé téve a szubsztrát kötődését a katalitikus helyhez.

A glikogén foszforiláz enzim fiziológias inhibitora a D-glükóz (8. ábra, **16**, **17**). A **16** α -anomer négyszer jobban gátolja az enzim működését, mint a **17** β -anomer, ami a **16** vegyület és az enzimet alkotó aminosavak között kialakuló kedvezőbb hidrogénkötés hálózattal magyarázható.



8. ábra: A GP katalitikus helyéhez kötődő fiziológias inhibitorok

Az enzim-glükóz komplex röntgenkristallográfiás vizsgálata fontos információkat szolgáltatott a kötődés során kialakuló kölcsönhatások jellegéről, melyek nagymértékben segítettek a glükózanalóg inhibitorok tervezését. A vizsgálatok során kiderült, hogy a glükózanalóg inhibitorok elsődlegesen a GP katalitikus helyéhez kötődnek. Az erős kölcsönhatás kialakulásának egyik feltétele a glükopiranozil gyűrű megléte, amit az is bizonyít, hogy a cukorkonfiguráció megváltoztatása, vagy a hidroxilcsoportok módosítása a gátlás csökkenését, vagy megszűnését eredményezik.^{41, 42}

A D-glükóz α -anomer származékai esetén egy vízmolekulákat tartalmazó üreget, míg a β -anomer szubsztituenseinek vizsgálata során egy hidrofób és ugyanakkor ionos karakterű β -csatornát fedeztek fel.¹⁹ A GP első hatékony glükózanalóg inhibitorai az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminok (1. táblázat, **18-24**) voltak.^{19, 43-47} A vegyületek RMGPb enzimmel alkotott komplexekének röntgenkristallográfiás vizsgálata során kiderült, hogy a legtöbb esetben hidrogénkötés alakul ki az amid NH csoportja és az enzim His377 főlánckarbonil csoportja között, ami növeli az enzim-inhibitor komplex stabilitását. A kötődés erősségének mértéke ezen kívül nagymértékben függ a β -csatornával való kölcsönhatástól is: az acil csoport megfelelő méretű illetve orientációjú aromás

szubsztituense (**21**→**24**) kedvezőbb kölcsönhatás kialakítására képes a β -csatornával, melynek eredményeként a gátló hatás nő.

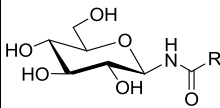
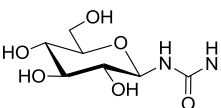
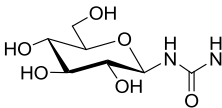

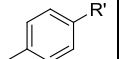
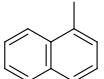
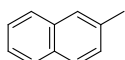
A szerkezet-hatás összefüggés tanulmányozása végett különböző *N*-aril-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidokat (**25-27**) is szintetizáltak, és vizsgálták azok gátló hatását.⁴⁸ A vegyületek az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminokhoz (**21**, **23**, **24**) képest jobb gátlószernek bizonyultak. Az aromás szubsztituensek méretének növekedése (**25**, **27**) ebben az esetben is növeli a gátló hatást, ami a β -csatornával kialakuló kedvező kölcsönhatás eredménye.

Az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (**28-33**) a **21-24** amidokhoz, és a **25-27** karbamidokhoz képest erősebben kötődnek a katalitikus helyhez.^{49, 50} A **29** *N*-benzoil karbamid származék RMGPb-vel képzett komplexének röntgenkristallográfiás vizsgálata során azonban kiderült, hogy nem alakul ki hidrogénkötés az inhibitor molekula amid NH csoportja és az aktív centrum His377-es karbonil oxigénje között.⁴⁹ A **29-33** acil-karbamidok ennek ellenére nagyobb mértékben gátolták a GP működését, mint a megfelelő **21-24** amidok és **25-27** karbamidok, ami azzal magyarázható, hogy az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok aglikon része kedvezőbb kölcsönhatást alakít ki az enzim β -csatornájával. A glükózanalog inhibitorok közül az *N*-benzoil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamid (**29**) nemcsak a katalitikus helyhez, hanem az új allosztérikus helyhez is kapcsolódik.⁴⁹

Az aromás szubsztituensek méretének növekedése, hasonlóan az előzőekben megfigyeltekhez, a molekulák gátló hatásának növekedésével jár. A **33** 2-naftoil származék például már a nanomólos tartományban gátolja az RMGPb működését. Megfigyelhető, hogy az amidok, karbamidok, és acil-karbamidok esetében a 2-naftil szubsztituens jelenléte (**24**, **27**, **33**) kedvezőbb az 1-naftil csoporthoz (**23**, **26**, **32**) képest, ami a 2-naftil csoport eltérő térállásával, és a β -csatornába történő jobb illeszkedésével magyarázható.

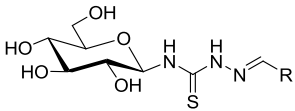
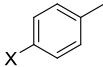



Ez indított el egy kiterjedt vizsgálat sorozatot, melynek célja az acil-karbamidok szerkezete és gátlása közötti összefüggések felderítése volt. A glükóz egység és az aromás szubsztituens közötti linker hosszának, illetve az alkotó atomok kapcsolódási sorrendjének változtatása során arra a következtetésre jutottak, hogy a legerősebb gátlás akkor érhető el, ha az aglikon rész szerkezete: -NH-CO-NH-CO-Ar.⁴⁸

1. táblázat: *N*-Acil- β -D-glükopiranozil-aminok és *N*-aril-/*N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok gátló hatása RMGPb enzimmel szemben⁴⁸

						
R		K_i (μM)		K_i (μM)		K_i (μM)
-CH ₃	18	32	-	-	28	305
-CF ₃	19	75	-	-	-	-
-NH ₂	20	140	-	-	-	-
	21	81	25	18	29	4.6
	22	R' = -CH ₃ 4500 (IC ₅₀)	-	-	30	R' = -CH ₃ 2.3
					31	R' = -C(CH ₃) ₃ 0.7
	23	444	26	350 (IC ₅₀)	32	10
	24	10	27	5.2	33	0.35

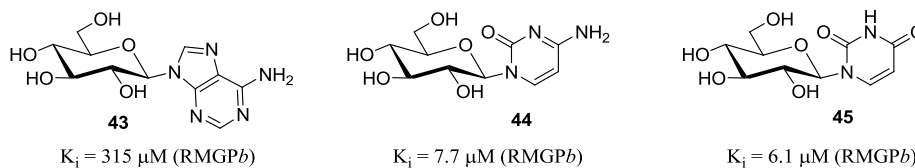
A glükózanalóg inhibitorok egyik új csoportja az aldehid-[4-(β -D-glükopiranozil)]-tioszemikarbazonok (**34-42**), melyek mikromólos tartományban gátolják a GP működését (2. táblázat). A vegyületek gátló hatását befolyásolja az aromás gyűrűn lévő szubsztituens helyzete (**38, 40**), minősége (**34-39**), illetve mérete (**35, 39**).⁵¹

2. táblázat: Aldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-tioszemikarbazonok gátló hatása (RMGPb)⁵¹

			
R	R	X	IC ₅₀ (μM)
	34	NO ₂	25.7±0.9
	35	F	5.7±0.4
	36	Cl	28.3±1.7
	37	Br	93.2±5.1
	38	OH	340.5±21.7
	39	CF ₃	524.3±11.4
	40		26.6±3.3
	41		23.2±0.5
	42		200.0±17.0

A nyílt láncú aglikon részt tartalmazó β-D-glükopiranozil-amin származékokon kívül különböző *N*-β-D-glükopiranozil-heterociklusok gátló hatását is vizsgálták.

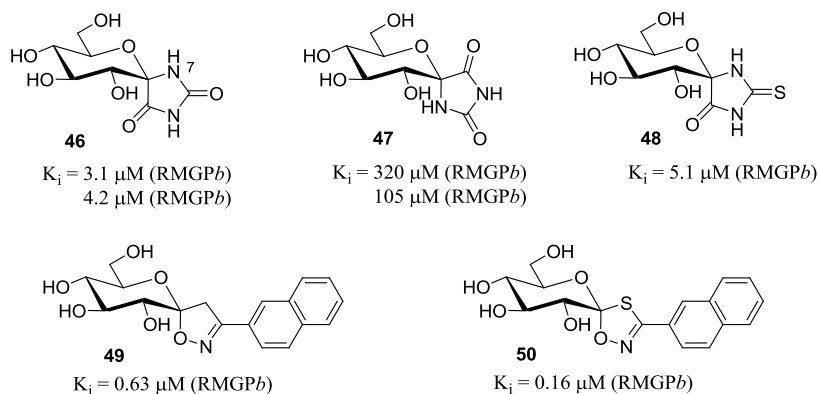
Nukleobázisok *N*-β-D-glükopiranozil származékai (9. ábra, **43-45**) esetében mikromólos gátlást mutattak ki.⁵²



9. ábra: *N*-(β-D-Glükopiranozil)-heterociklusok gátló hatása az RMGPb enzimmel szemben

A korai inhibitorok közül a 10. ábrán látható **46** glükopiranozilidén-spiro-hidantoin volt a legjobb glükózanalóg GP inhibitor.^{53, 54}

A vegyület enzimhez való kötődése során a hidantoin N(7)-H és a His377 karbonil csoportja között hidrogénkötés alakul ki, míg a **47** epimer származék esetén hidrogénkötés kialakulására nincs lehetőség, ezért a két vegyület gátlása jelentős mértékben különbözik. Az erős kötődés kialakulásához hozzájárul még a gyűrűrendszer merevszerkezete, és a vízmolekulákon keresztül kialakuló hidrogénkötés hálózat is.⁵⁵



10. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok gátló hatása az RMGPb enzimmal szemben

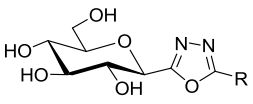
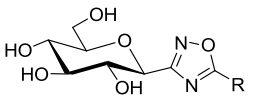
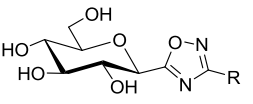

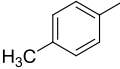
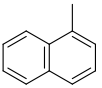
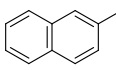
A **46** vegyülethez hasonlóan a **48** tio-analóg is hatékony GP inhibitornak bizonyult.⁵⁶ A közelmúltban további glükopiranozilidén-spiro vegyületeket: izoxazolinokat⁵⁷ és oxatiazolinokat^{58, 59} állítottak elő, melyek közül a **49** és **50** 2-naftil származékok nanomólos gátlószereknek bizonyultak. Az **50** oxatiazolin a ma ismert egyik legjobb glükózanalóg GP inhibitor.

Az irodalomból ismert, hogy az amid egység helyettesíthető különböző öttagú heterociklusokkal (pl. 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol gyűrűkkel), ún. nem-klasszikus bioizoszterekkel.^{60, 61} A bioizoszter helyettesítés vizsgálatára így olyan β -D-glükopiranozil származékokat állítottak elő, amelyek tartalmazzák az előzőekben felsorolt heterociklusok valamelyikét.

Az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminokban lévő amid egységet oxadiazol és triazol gyűrűkkel helyettesítve különböző *C*-glükopiranozil-oxadiazol, illetve *N*- és *C*-glükopiranozil-triazol származékokat állítottak elő. A 2-(β -D-glükopiranozil)-5-

szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (3. táblázat, **51-55**)^{62, 63} nem mutattak számottevő gátló hatást az RMGPb enzimmel szemben. A 3-(β -D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-oxadiazolok (**56-60**) közül csak a **60** vegyület bizonyult hatékony gátlószernek.⁶⁴

3. táblázat: C-(β -D-Glükopiranozil)-oxadiazol származékok gátló hatása az RMGPb enzimmel szemben

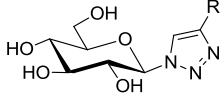
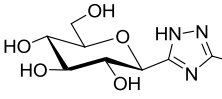

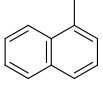
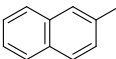
					
R		K_i (μM)		K_i (μM)	
-CH ₃	51	212 ⁶² 145 ⁶⁶	56	nem gátló ⁶⁴	-
	52	10% 625 μM-ban ⁶³	57	10% 625 μM-ban ⁶⁴	61
	53	nem gátló ⁶³	58	350 ⁶⁴	62
	54	10% 625 μM-ban ⁶³	59	nem gátló ⁶⁴	63
	55	10% 625 μM-ban ⁶³	60	38 ⁶⁴	64

Az 5-(β -D-glükopiranozil)-3-szubsztituált-1,2,4-oxadiazolok (**61-64**) ezzel ellentétben mikromólos tartományban gátlták a GP működését.^{63, 65} A **61-64** vegyületek esetén a hármas helyzetben lévő aromás szubsztituensek, illetve a 3-(β -D-glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol (**60**) 2-naftil csoportja kedvező kölcsönhatásba lép az enzim β -csatornájával.

Az amid egység 1,2,3-, illetve 1,2,4-triazol gyűrűvel történő helyettesítését is vizsgálták (4. táblázat), melynek során különböző 1-(β -D-glükopiranozil)-4-szubsztituált-1,2,3-triazolokat (**65-68**),⁶⁷ illetve 3-(β -D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolokat (**69-71**) szintetizáltak.⁶⁸⁻⁷⁰ A vegyületek az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminokhoz hasonlóan jól gátlták az enzim működését. Megfigyelhető még, hogy a vegyületek

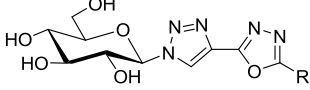
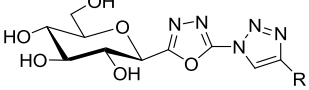

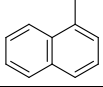
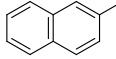
hidrofób sajátosságának növekedésével kedvezőbb kölcsönhatás alakul ki a β -csatornával, melynek eredményeként a gátló hatás nő.

4. táblázat: C-(β -D-Glükopiranozil)-1,2,3-triazol származékok RMGPb enzimre vonatkozó gátlási állandói

				
R		K_i (μ M)		K_i (μ M)
-CH ₂ OH	65	26 ⁶⁷	69	105 ⁷¹
	66	152 ⁶⁷	70	7 ⁷¹
	67	136 ⁷² IC ₅₀ = 625 ⁶⁷	-	-
	68	16 ⁷² 36 ⁶⁷	71	0.41 ⁷¹

Az amid egység bioizoszter cseréjének tanulmányozására olyan *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamid analógokat is előállítottak, melyekben mindkét NHCO egységet öttagú heterociklussal helyettesítették (5. táblázat).⁷³ A **72-77** vegyületek azonban csak kis mértékben gátolták az enzimet.

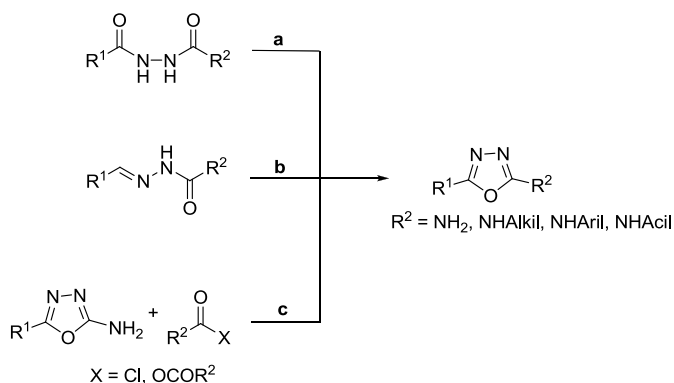
5. táblázat: (β -D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolil-1,2,3-triazol és -1,2,3-triazolil-1,3,4-oxadiazol származékok RMGPb enzimre vonatkozó gátlási állandói⁷³

				
R		K_i (μ M)		K_i (μ M)
	72	854 \pm 17	75	31% 1 mM-ban
	73	nem gátol	76	1318 \pm 86
	74	nem gátol	77	745 \pm 36

2.4. Szintetikus előzmények

2.4.1. 2-Acil/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise⁷⁴

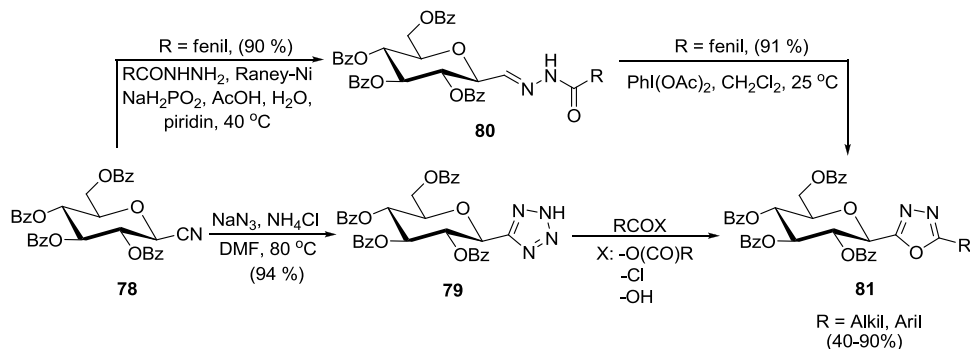
A 2-acil/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise megvalósítható a 11. ábrán vázolt módokon: *a*) diacil-hidrazin származékok dehidratálásával; *b*) *N*-acil-hidrazon származékok ($R^2 = \text{NHAril}$), és szemikarbazonok ($R^2 = \text{NH}_2, \text{NHAkíl}, \text{NHAril}$) oxidatív gyűrűzárásával (leggyakoribb oxidálószer: ólom (IV) vegyületek^{75, 76} ($\text{PbO}_2, \text{Pb(OAc)}_4$), vas (III)-klorid⁷⁷ és bróm⁷⁸⁻⁸⁰); *c*) 2-amino-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok acilezésével.



11. ábra: 2-Acil/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézisének lehetőségei

2.4.2. C-(β -D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok előállítása

A C-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézisének lehetőségeit a tanszéken korábban már vizsgálták.⁸¹ Ennek alapján kutatócsoportunkban kiváló hozammal állítottak elő 2-(C- β -D-glükopiranozil)-5-alkil-1,3,4-oxadiazolokat (12. ábra, **81**) az 5- β -D-glükopiranozil-tetrazol (**79**) trifluorecetsavanhidriddel, illetve ecetsavanhidriddel végzett reakcióiban.⁶² A **79** tetrazolt β -D-glükopiranozil-cianidból (**78**) nátrium-aziddal, DMF-ben képezték majd savkloridokkal, illetve karbonsavakkal DCC (*N,N'*-diciklohexilkarbodiimid) jelenlétében reagáltatva kiváló hozammal szintetizáltak számos aril-szubsztituált 1,3,4-oxadiazol származékot (**81**) is (12. ábra).⁶³

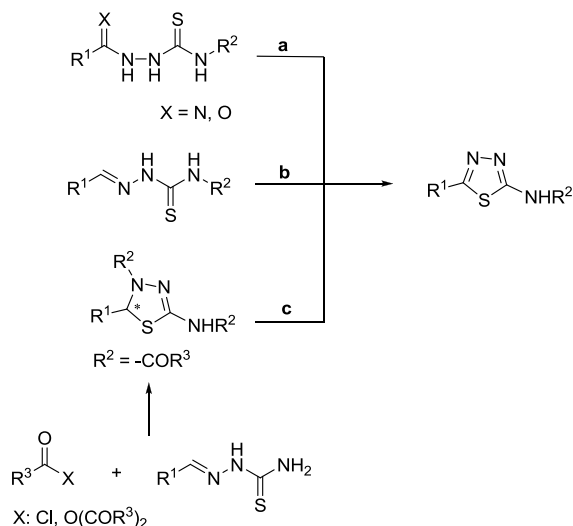


12. ábra: C-(β-D-Glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok szintézise

A β-D-glükopiranozil-cianidból (78) egy lépésben készíthető 80 anhidro-aldóz benzoilhidrazon oxidatív gyűrűzárását is alkalmazták az 5-fenil-2-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (81) előállítására (12. ábra).⁶³

2.4.3. 2-Acil/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-tiadiazolok szintézise

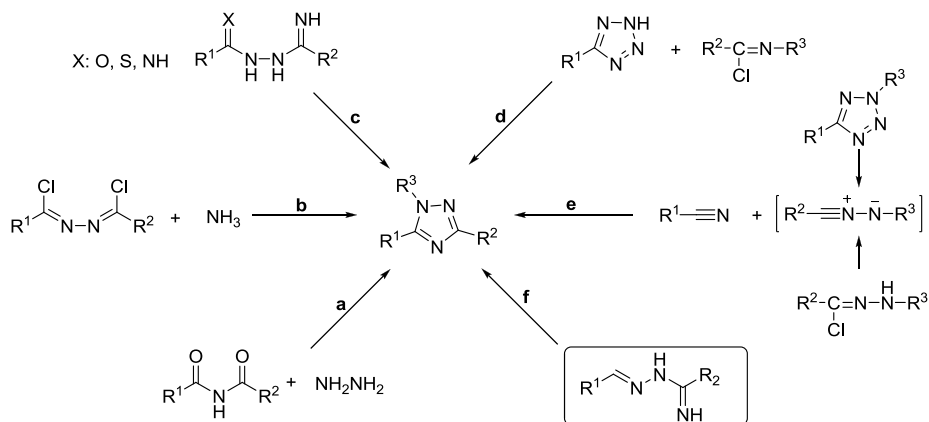
A 2-acyl/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-tiadiazol származékok szintézisét (13. ábra) leggyakrabban *a*) tioszemikarbazid származékokból ammónia vagy víz eliminációval végzett intramolekuláris gyűrűzárással;⁸²⁻⁸⁴ *b*) tioszemikarbazonok vas (III)-kloriddal,⁸⁵ vas (III)-kálium-hexaciano-ferrát komplexével,^{86, 87} illetve mangán-dioxiddal⁸⁸ végzett oxidatív gyűrűzárásával; *c*) tioszemikarbazonok és acilezőszerek reakciójában keletkező 1,3,4-tiadiazolin származékok KMnO_4 -tal vagy vas (III)-kloriddal történő oxidációjával⁸⁹⁻⁹¹ valósították meg. A C-(glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazolok szintézisére az irodalomban nem találtunk példát.



13. ábra: 2-Acil/arilamino-5-szubsztituált-1,3,4-tiadiazolok szintézisének lehetőségei

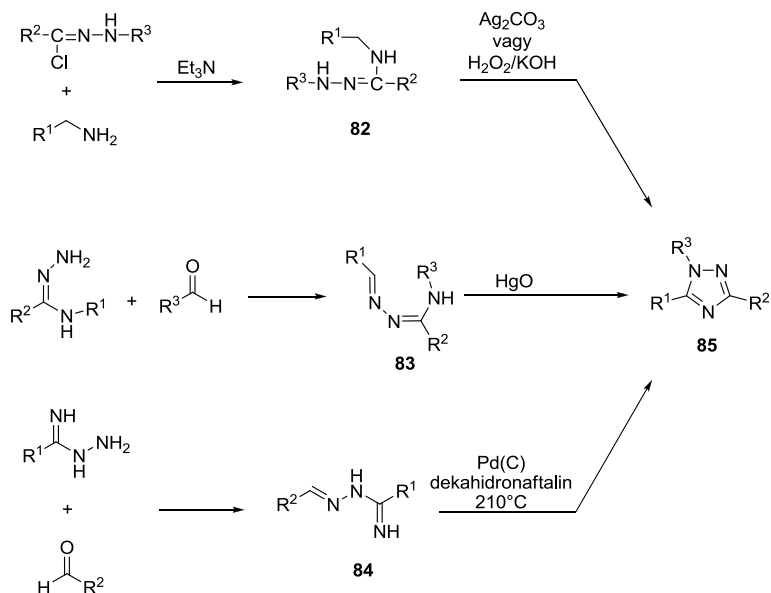
2.4.4. 3,5-Diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise

A 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise leggyakrabban a 14. ábrán vázolt reakciók alapján történhet: *a*) diacyl-aminokból hidrazinnal;⁹² *b*) diacyl-hidrazinokból foszfor-pentakloriddal képezhető dihalogén vegyületek és ammóniaforrások közötti reakcióval;⁹³ *c*) acil-amidrazon típusú vegyületekből intramolekuláris gyűrűzárással, ahol az acil-amidrazonok amidokból, tioamidokból, imidátokból, tioimidátokból, amidinekből, vagy nitrilekből savhidrazid származékokkal, illetve savkloridokból, tioimidátokból, imidátokból, nitrilekből amidrazonokkal képezhetők;⁹⁴⁻¹⁰¹ *d*) tetrazolból imidoilkloridokkal;¹⁰² *e*) halogénezett hidrazonokból bázissal vagy 2,5-diszubsztituált tetrazolok termolízisével képezhető nitrilimineket és nitrilek közti 1,3-dipoláros cikloaddícióval;^{103, 104} *f*) *N*-alkilidénamidrazon származékok oxidatív gyűrűzárásával.¹⁰⁵⁻¹¹⁰



14. ábra: Az 1,2,4-triazolok szintézisének lehetőségei

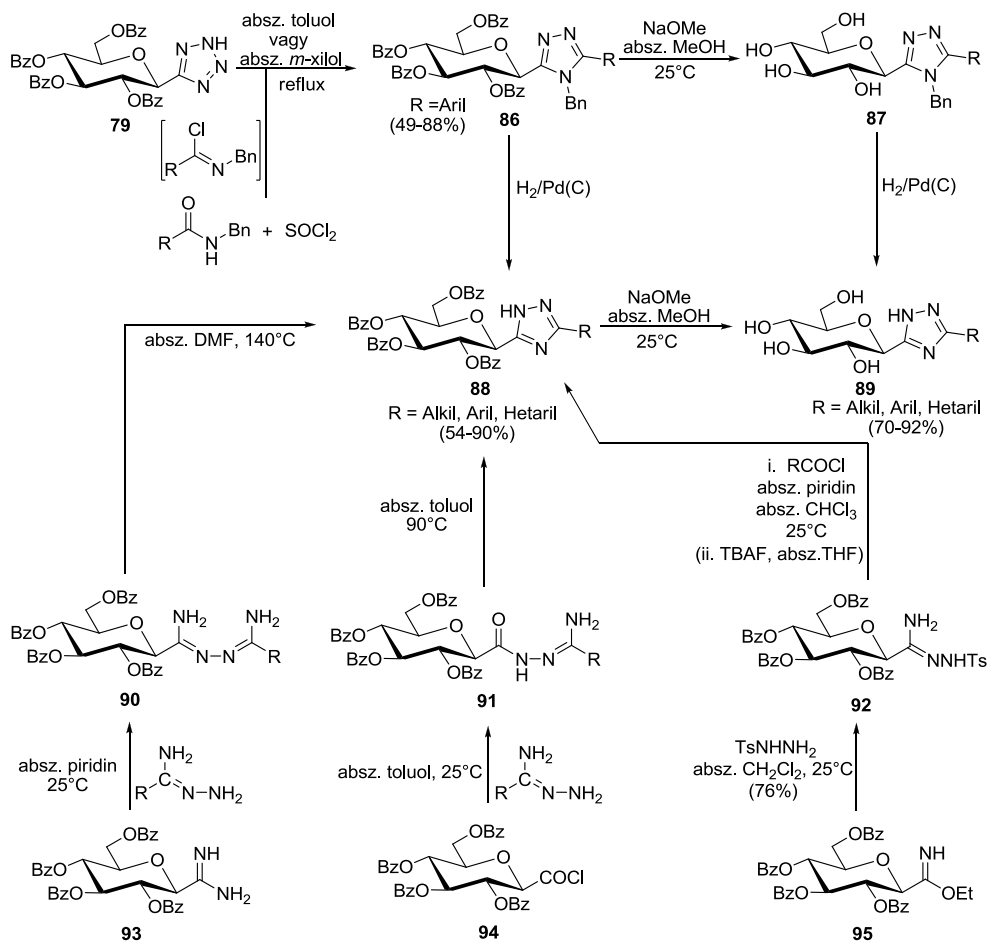
Mivel munkámhoz szorosan az *f*) módszer kapcsolódik, ezért röviden ezt részletezem. Az 1,2,4-triazol származékok ilyen típusú szintézisére csak néhány példa ismert az irodalomban (15. ábra). Ilyen például a **82** amidrazon származékból H_2O_2 -dal,¹⁰⁵ vagy Ag_2CO_3 -tal¹⁰⁶ illetve a **83**, **84** arilidénamidrazonokból HgO -dal^{107, 108} vagy $\text{Pd}(\text{C})$ -nel^{109, 110} végzett oxidáció.



15. ábra: 1,2,4-Triazolok szintézise oxidatív gyűrűzárással

2.4.5. C-(β-D-Glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

Kutatócsoportunkban a **79** 5-β-D-glükopiranozil-tetrazol és imidoil-kloridok közötti reakciókban szintetizálták a 4-benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolokat (**86**). A **86** származékok Zemlén-féle debenzoilezésével, majd katalitikus hidrogénezéssel végzett debenzilezéssel kiváló hozammal kapták a **89** 1,2,4-triazolokat.^{68, 71} C-(β-D-Glükopiranozil)formamidrazon származékokból (**90-92**) kiinduló szintézisutakat is kidolgoztak a **88** 3-(β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok szintézisére (16. ábra).



16. ábra: C-(β-D-Glükopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézise

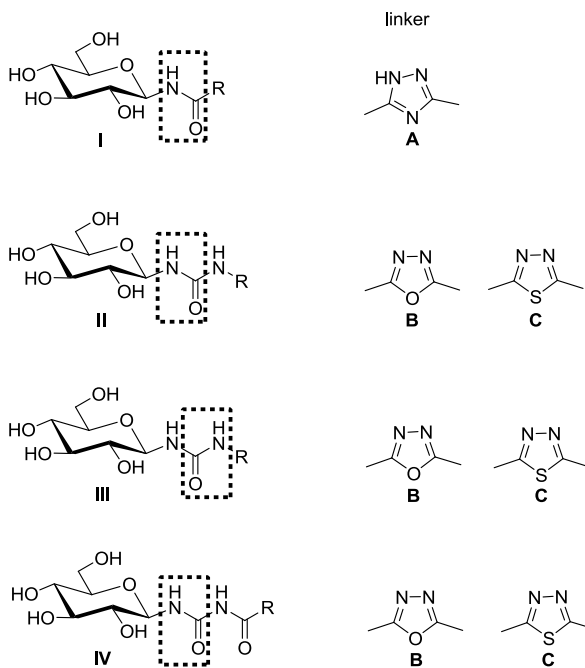
A **93** amidin és aromás amidrazonok közti reakcióban keletkező **90** *N*'-arilkarboximido-formamidrazonokból, és a C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)hangyasav-kloridból (**94**) aromás amidrazonokkal képezhető **91** *N*'-karboximido-hidrazidokból melegítéssel, míg a **95** imidát származékból tozilhidrazinnal előállítható **92** tozilamidrazonból savkloridokkal végzett gyűrűzárással kapták a **88** vegyületeket.^{69, 70} A **88** származékok védőcsoportjait Zemlén féle körülmények között eltávolítva kapták a **89** védőcsoport nélküli triazolokat (16. ábra).

3. Saját vizsgálatok

3.1. Célkitűzés

Az irodalmi bevezetésben bemutatott glükózanalóg glikogén foszforiláz inhibitorok közül az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminok, az *N*-aril-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok, és az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamid származékok jó gátlószerei a GP enzimnek. A vegyületek gátló hatását a molekulák aglikon részének szerkezete nagymértékben befolyásolja. Az enzim–inhibitor kölcsönhatás az -NH-CO-NH-CO-R szerkezet esetén a legkedvezőbb, de erősen függ a vegyület aromás szubsztituensétől is. Az enzimkinetikai vizsgálatok alapján a 2-naftil csoportot tartalmazó származékok bizonyultak a legjobb inhibitoroknak, itt alakul ki tehát a legkedvezőbb kölcsönhatás a GP β -csatornájával. A gátló hatás szempontjából fontos még a megfelelő hidrogénkötés hálózat kialakulása is az inhibitor molekula és a GP között, mely a vegyület cukor és aglikon részétől egyaránt függ. Az irodalomból ismert, hogy az amid egység helyettesíthető különböző öttagú heterociklusos bioizoszterekkel, mint például: 1,3,4-tiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-triazol és 1,2,4-triazol gyűrűkkel. Kutatócsoportunkban a bioizosztér helyettesítés, illetve a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozásának érdekében a β -D-glikopiranozil-amid, -karbamid, illetve -acilkarbamid származékok amid egységeinek a fent említett heterociklusokkal történő szisztematikus helyettesítését vizsgálják.

Ehhez a kutatási témához kapcsolódva célunk az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminokban lévő amid egység (**I**) 1,2,4-triazol (**A**), az *N*-aril- β -D-glükopiranozil-karbamidok amid egységeinek (**II**, **III**) 1,3,4-oxadiazol (**B**) és 1,3,4-tiadiazol (**C**), valamint az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-karbamidok első amid egységének (**IV**) 1,3,4-oxadiazol (**B**) és 1,3,4-tiadiazol (**C**) gyűrűkkel történő helyettesítése volt (17. ábra).

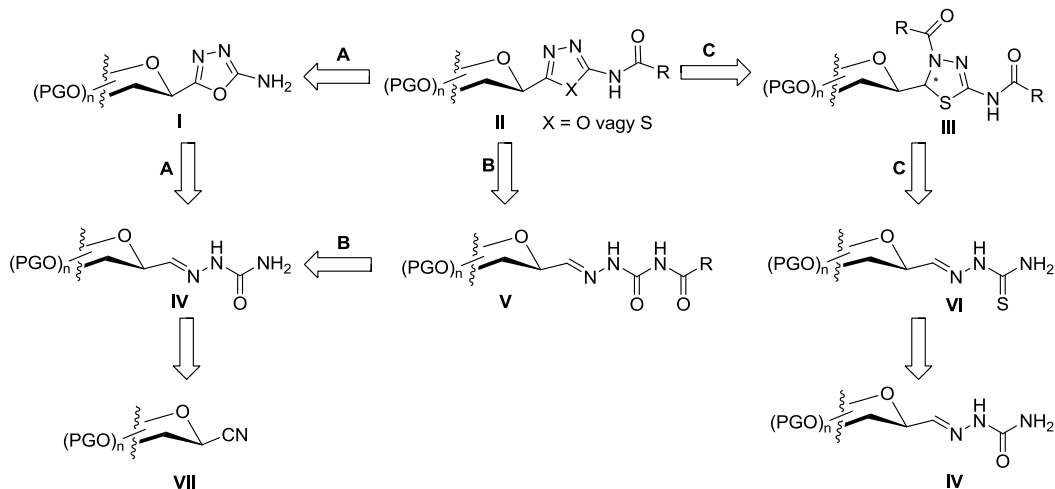


17. ábra: A bioizoszter helyettesítéssel tervezett molekulák

3.2. 2-Acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolok szintézise¹¹¹

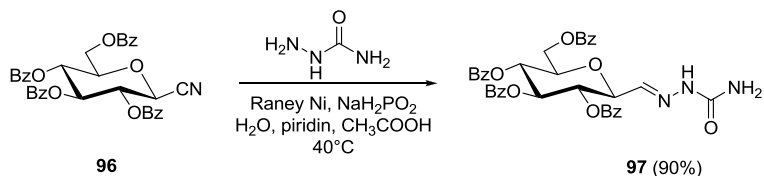
Az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-karbamidok első amid egységének bioizosztér helyettesítésére (17. ábra) 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolokat állítottunk elő.

A célvegyületek szintézisét az irodalomban nem cukorszarmazékokra leírt módszerekkel (11. és 13. ábra) analóg módon *C*-glikozil-formaldehid-szemikarbazonból a 18. ábrán feltüntetett **A** és **B** utaknak megfelelően, illetve *C*-glikozil-formaldehid-tioszemikarbazonból kiindulva a **C** út szerint terveztük.



18. ábra: A célvegyületek szintézisének tervezése

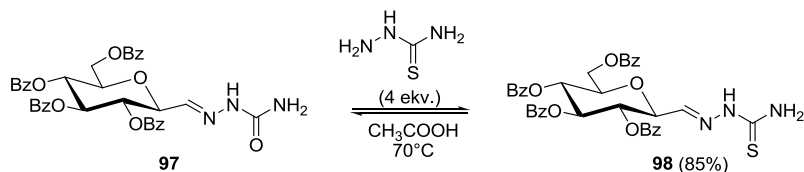
A tervezett heterocikus származékok prekursoraként a laboratóriumunkban kifejlesztett módszer szerint előállítottuk a **97** per-*O*-benzoilezett *C*-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazont (19. ábra).¹¹² A **96** β -D-glükopiranozil-cianidból szemikarbaziddal, Raney Ni katalizátor, és NaH_2PO_2 jelenlétében, víz, piridin és ecetsav oldószerkelegyen, 40°C -on végezve a reakciót kiváló hozammal (90%) kaptuk a védett **97** szemikarbazont.



19. ábra: *C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazon előállítása

Korábbi kísérletek alapján a **98** *C*-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon a **96** cianidból közvetlenül nem szintetizálható, ezért a **98** vegyületet a **97** szemikarbazonból savkatalizált transziminálási reakcióval állítottuk elő (20. ábra).¹¹² A **97** vegyületet jégcetes közegben 4 ekv. tioszemikarbaziddal különböző hőmérsékleteken reagáltattuk: 25°C -on 30%-os, 40°C -on 50%-os hozammal izoláltuk a

98 tioszemikarbazont. Végül a reakció hőmérsékletét tovább emelve, 70 °C-on kiváló hozammal (85%) kaptuk a **98** terméket.



20. ábra: C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon előállítás

Az acilamino-1,3,4-oxadiazolok szintézisét a 18. ábrán feltüntetett **A** útnak megfelelően, elsőként a per-O-benzoilezett 2-amino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (**99**) acilezésével terveztük, melyet a **97** [C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon oxidatív gyűrűzárásával kívántunk szintetizálni (6. táblázat). A **99** oxadiazol előállítására több kísérletet is tettünk, azonban a várt terméket a 6. táblázatban feltüntetett reakciókörülmények között nem sikerült előállítanunk.

6. táblázat: Kísérletek a 2-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol szintézisére

Oxidálószer	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Tapasztalat
FeCl ₃ ·6H ₂ O	piridin	100	komplex reakcióelegy
FeCl ₃	piridin	100	
CuCl ₂ ·2H ₂ O	MeCN	80	
PIDA	CH ₂ Cl ₂	25	

A tervezett heterociklusos vegyületek szintézisét a továbbiakban ezért acilezett szemikarbazonok és tiadiazolok oxidatív gyűrűzárásával terveztük (18. ábra, **B** és **C** út). Ehhez első lépésben a **97** szemikarbazont különböző reakciókörülmények között (oldószer, reakcióhőmérséklet, savklorid mennyisége) alakítottuk át a **100-103** acilezett

származékokká (7. táblázat). A reakciót absz. piridinben, 25 °C-on végezve, a savklorid mennyiségének növelésével (1.5 ekv. → 4 ekv.) nem tapasztaltunk átalakulást. A hőmérsékletet emelve (80 °C), 3 ekv. savklorid alkalmazása mellett is csak rossz hozammal izoláltuk a **100** fenil (20%) és a **101** naftil (6%) származékokat. A **97** szemikarbazonot ezután vízmentes diklórmetánban, 1.5 ekv. → 4 ekv. savkloriddal, Et₃N bázis jelenlétében, 25 °C-on reagáltattuk, de a **100**, **101** acilezett származékok képződését itt sem tapasztaltuk. Végül az átalakítást 40 °C-on, 3 ekv. savkloriddal végezve, közepes, illetve jó hozammal (47-70%) kaptuk a **100-103** termékeket.

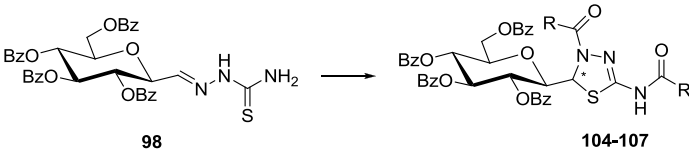

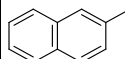
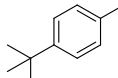
7. táblázat: 4-Acil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok előállítása

R		Reakciókörülmények				Hozam (%)
		RCOCl (ekv.)	Et ₃ N	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	
	100	1.5-4	-	absz. piridin	25	-
		3	-	absz. piridin	80	20
		1.5-4	+	absz. CH ₂ Cl ₂	25	-
		3	+	absz. CH ₂ Cl ₂	40	70
	101	3	-	absz. piridin	80	6
		3	+	absz. CH ₂ Cl ₂	40	50
	102	3	+	absz. CH ₂ Cl ₂	40	55
CH ₃	103	3	+	absz. CH ₂ Cl ₂	40	47

Az irodalomban található példát 1,3,4-tiadiazolinok tioszemikarbazonokból savkloridokkal történő szintézisére.⁹⁰ A **98** C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon acilezése során ennek megfelelően gyűrűzárt termékeket, 1,3,4-tiadiazolinokat izoláltunk a reakcióelegyekből (8. táblázat). A 4-acil-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-Δ²-1,3,4-tiadiazolinok (**104**, **105**) a **97** szemikarbazon acilezésénél alkalmazott reakciókörülmények (absz. CH₂Cl₂, 3 ekv. savklorid, Et₃N, 40°C) között csak rossz hozammal képződtek (15-25%). A reakciókat

vízmentes piridinben, 80°C-on megismételve közepes, illetve jó hozammal (38-77%) szintetizáltuk a **104-107** tiadiazolinokat, diasztereomerek keverékéként.

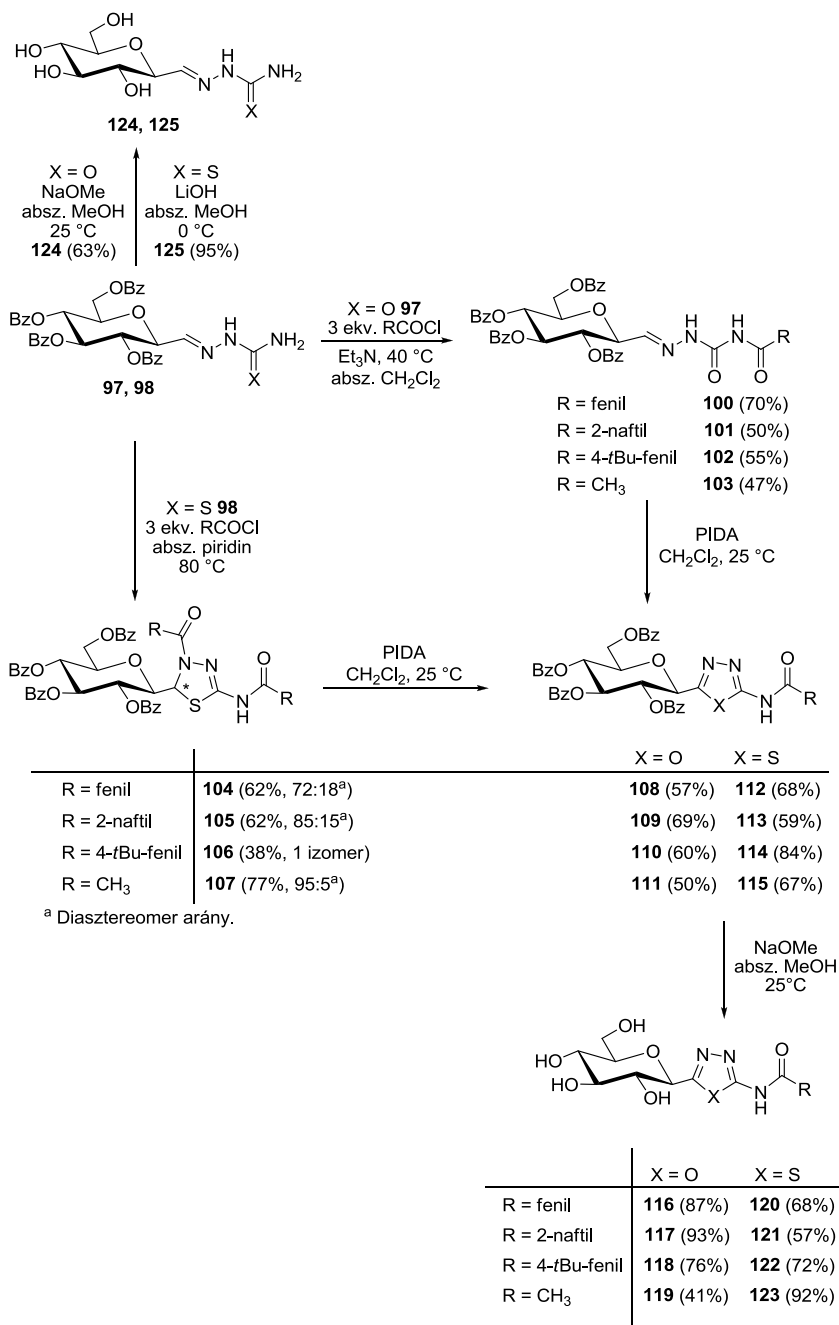
8. táblázat: 4-Acíl-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-Δ²-1,3,4-tiadiazolinok előállítása

						
R	Termék	Reakciókörülmények				Hozam (%)
		RCOCl (ekv.)	Et ₃ N	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	
	104	3	-	absz. CH ₂ Cl ₂	40	15
				absz. piridin	80	62
	105			absz. CH ₂ Cl ₂	40	25
			+	absz. piridin	80	62
	106		+	absz. piridin	80	38
CH ₃	107		-	absz. piridin	80	77

A továbbiakban a **100-103** vegyületek oxidatív gyűrűzárását tanulmányoztuk (21. ábra). A 4-acil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonokból (**100-103**) PIDA-val (jódbenzol-diacetát), CH₂Cl₂-ban, 25°C-on jó hozammal (50-69%) kaptuk a védett 2-acilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolokat (**108-111**).

A **104-107** 1,3,4-tiadiazolinok oxidációját szintén PIDA-val végeztük, melynek során jó hozammal (59-84%) kaptuk a védett 2-acilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazolokat (**112-115**).

Végül a **108-111** 1,3,4-oxadiazolok és a **112-115** 1,3,4-tiadiazolok, illetve a **97** szemikarbazon benzoil védőcsoportjait Zemplén-féle módszer szerint (katalitikus mennyiségű 1 M-os NaOMe/absz. MeOH oldat), míg a **98** tioszemikarbazon védőcsoportjait LiOH bázissal, absz. MeOH-os közegben távolítottuk el.



21. ábra: 2-Acilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok és -thiadiazolok előállítás

A megfelelő 2-acilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolokat (**116-119**), a 2-acilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-thiadiazolokat (**120-123**), illetve a C-(β-D-

glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazont (**124**) és -tioszemikarbazont (**125**) jó, illetve kiváló hozammal (41-95%) állítottuk elő.

A 4-acil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok (**100-103**) szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR mérések alapján határoztuk meg. A cukor egység $^4\text{C}_1$ (D) konformációjára a vázprotonok közötti 9.0-9.9 Hz-es csatolási állandókból következtettünk. A H-1, illetve a H-2 protonok közötti 8.1-9.9 Hz-es csatolási állandók a β -D-anomer konfigurációra utalnak. A konformációra, illetve a konfigurációra vonatkozó megállapítások valamennyi általunk szintetizált vegyületre érvényesek, így ezeket a továbbiakban nem részletezzük.

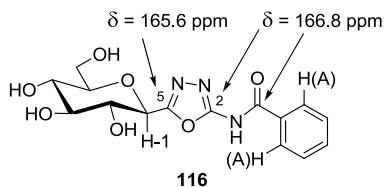
A **100-103** vegyületek ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 10.28-9.66$ ppm, 1H, s), CH=N ($\delta \sim 8.18-7.18$ ppm, 1H, s), NH ($\delta \sim 8.18-7.18$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCO, NHCONH ($\delta \sim 166.7-158.4$ ppm), CH=N ($\delta \sim 145.9-140.5$ ppm).

A 4-acil-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolinok (**104-107**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 9.43-8.71$ ppm, 1H, s), CH tiadiazolin ($\delta \sim 6.36-5.96$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCO ($\delta \sim 169.7-164.7$ ppm), C-tiadiazolin ($\delta \sim 148.4-145.9$ ppm), CH-tiadiazolin ($\delta \sim 69.1$).

A perbenzoilezett, illetve nem védett 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok (**108-111**, **116-119**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 8.71-7.13$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCO, C-2-, C-5-oxadiazol ($\delta \sim 167.0-160.9$ ppm).

A perbenzoilezett, illetve nem védett 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazolok (**112-115**, **120-123**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 8.71-7.13$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCO, C-2-, C-5-tiadiazol ($\delta \sim 168.8-158.9$ ppm).

Mind a védett **108-111**, mind a szabad **116-119** 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok esetében azt tapasztaltuk, hogy a ^{13}C NMR spektrumaikban a molekulák NHCO karbonil C atomjának, illetve az 1,3,4-oxadiazol C-2 atomjának jele hasonló kémiai eltolódás értéknél jelent meg.



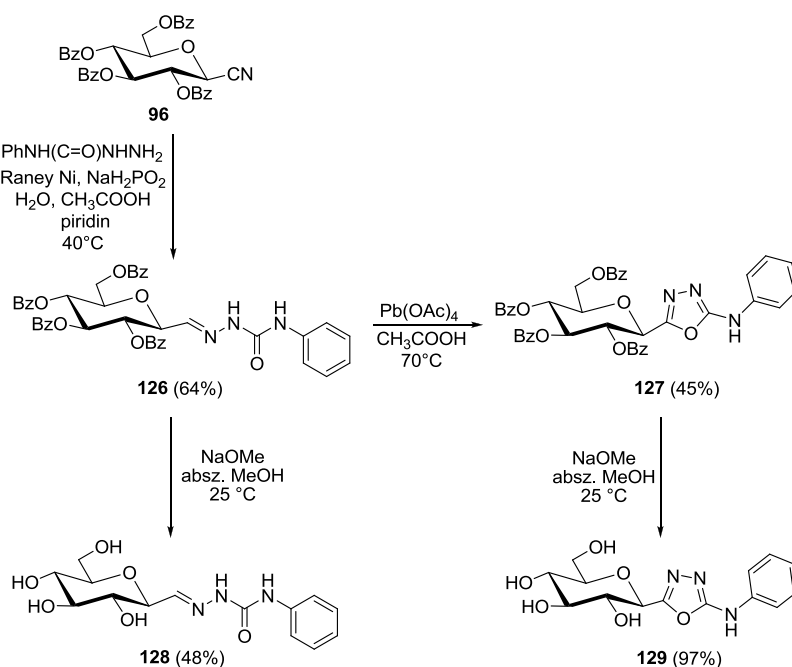
22. ábra: 2-Benzoilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol

Így a 2-benzoilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (**116**) szerkezetének igazolására HMBC méréseket végeztünk (22. ábra). A vegyület 2D spektrumában jól megfigyelhető, hogy az aromás H(A) hidrogének keresztcsúcsot adnak a nagyobb ($\delta = 166.8$ ppm) eltolódás értéknél megjelenő kvaterner C atom jelével, amely (mivel az 1,3,4-oxadiazol C-2 atomja távolabb helyezkedik el a H(A) protontól) az NHCO egység karbonil C atomjához rendelhető. Ugyanakkor a glükóz egység H-1-es protonja keresztcsúcsot adott az 1,3,4-oxadiazol gyűrű hozzá közelebb eső C-5 atomjának 165.6 ppm-nél megjelenő jelével. Mivel a 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok (**116-119**) ^{13}C NMR spektrumaiban ugyanezt a jelenséget tapasztaltuk, valamennyi 1,3,4-oxadiazol származék HMBC spektrumát felvettük, és a fentebb leírt megállapítások alapján azonosítottuk a szerkezeteket.

3.3. 2-Arilamino-5-(β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok és -tiadiazolok szintézise¹¹¹

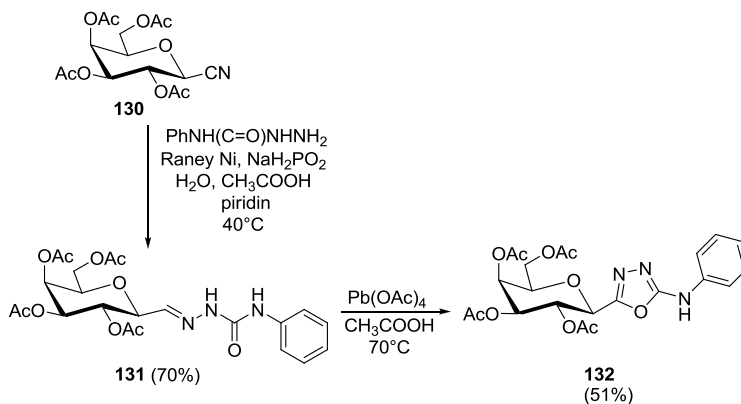
Az *N*-aril-β-D-glikopiranozil-karbamidok első amid egységének bioizosztér helyettesítésére a 17. ábra szerint 2-arilamino-5-(β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok és -tiadiazolok szintézisét terveztük.

Az oxadiazolok szintéziséhez első lépésben előállítottuk a 4-fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glikopiranozil)formaldehid]-szemikarbazont (23. ábra, **126**) a **96** β-D-glikopiranozil-cianid fenil-szemikarbaziddal, Raney Ni katalizátor jelenlétében végzett reakciójával. Ezt követően vizsgáltuk a **126** vegyület oxidatív gyűrűzárását. Oxidálószerként PIDA-t és FeCl₃-t alkalmazva azonban sokkomponensű reakcióelegyet kaptunk, melyekből a várt **127** terméket nem tudtuk izolálni. Végül a reakciót Pb(OAc)₄-tal, jégecetes közegben, 70°C-on végezve a 2-fenilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolt (**127**) közepes hozammal (45%) nyertük. A **126** és **127** vegyületek védőcsoportjait Zemplén-féle reakciókörülmények között távolítottuk el. A **128**, **129** származékokat közepes (48%) és kiváló hozammal (97%) állítottuk elő.



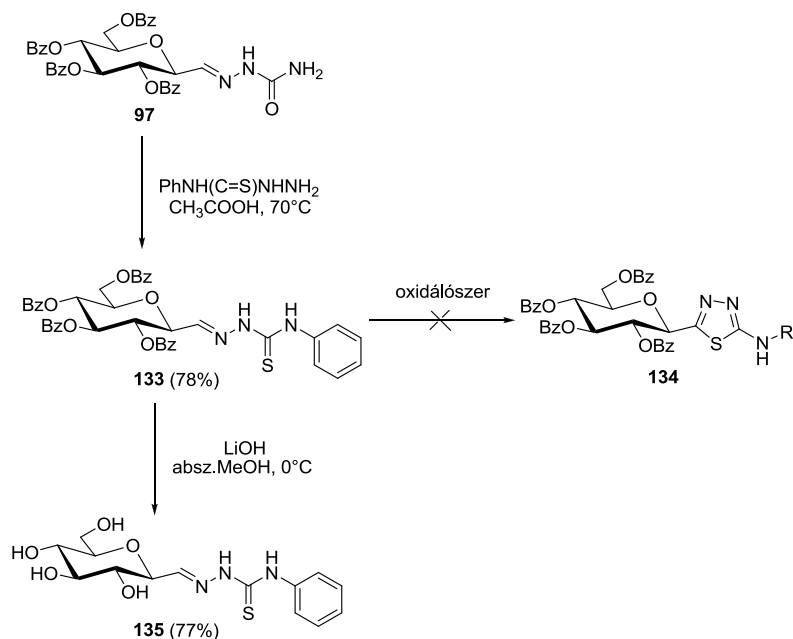
23. ábra: 2-Fenilamino-5-(β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazol előállítása

A módszer alkalmazhatóságának vizsgálatára a 2-fenilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,3,4-oxadiazolt (**132**) is előállítottuk a 4-fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (**131**) oxidációjával (24. ábra).



24. ábra: 2-Fenilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,3,4-oxadiazol szintézise

A 4-fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon (**133**) a **97** szemikarbazonból 4-fenil-tioszemikarbaziddal ecetsavas közegben, 70°C-on végzett transziminálási reakcióval állítottuk elő (25. ábra). A **133** tioszemikarbazon oxidatív gyűrűzárására több kísérletet is tettünk. Az alkalmazott oxidálószeres (Pb(OAc)₄, FeCl₃, Br₂, PIDA, aktivált MnO₂, K₃Fe(CN)₆) esetén azonban minden esetben komplex reakcióelegyet kaptunk. A **134** gyűrűzárt terméket nem sikerült előállítanunk. A **133** vegyület benzoyl védőcsoportjait LiOH bázissal absz. MeOH-ban távolítottuk el, mely során a **135** származékot jó hozammal (77%) kaptuk.



25. ábra: 4-Fenil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon előállítás

A védett és nem védett 2-fenilamino-5-(β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok (**127**, **129**, **132**) ¹H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 8.87\text{-}8.08$ ppm, 1H, s). A ¹³C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C-2-, C-5-oxadiazol ($\delta \sim 163.0\text{-}160.0$; $159.5\text{-}154.0$ ppm).

A C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazon (**124**), illetve a védett és nem védett 4-fenil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (**126**, **128**) ¹H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: CH=N ($\delta \sim 7.30\text{-}7.17$ ppm, 1H, s). A ¹³C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCONH ($\delta \sim 160.1\text{-}155.9$ ppm), CH=N ($\delta \sim 143.3\text{-}143.2$ ppm).

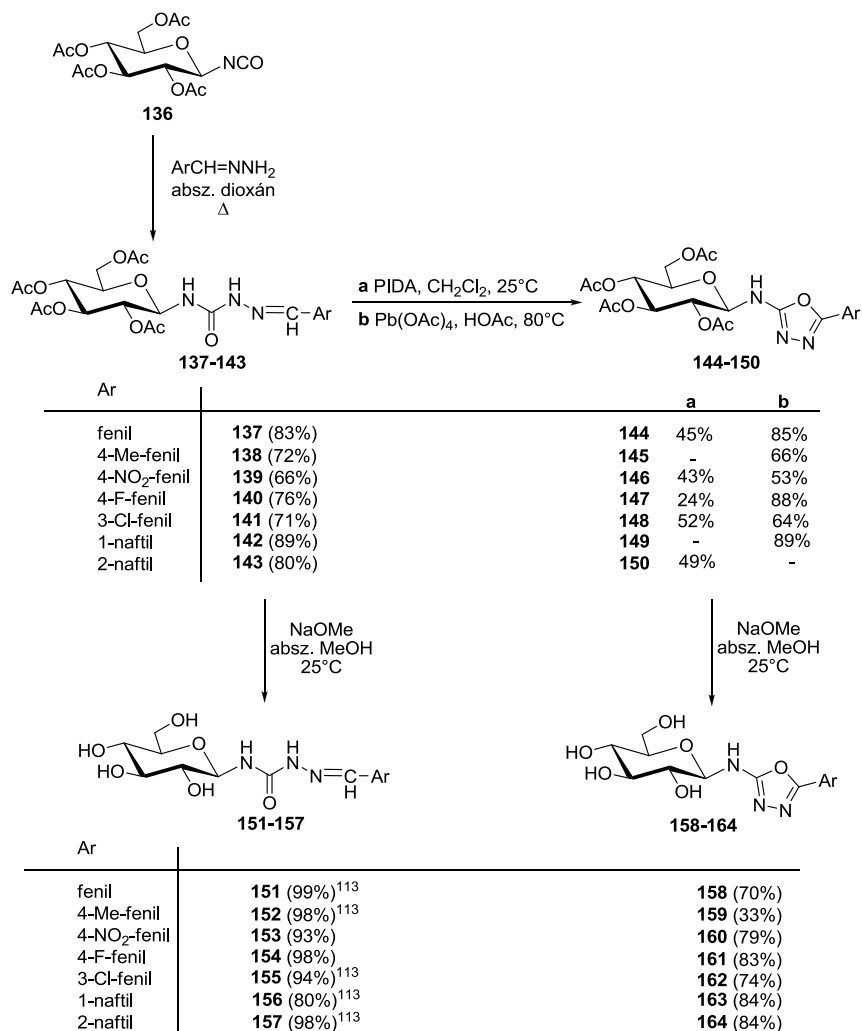
A védett és nem védett C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon (**98**, **125**), illetve a 4-fenil-[C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon (**133**, **135**) ¹H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: CH=N ($\delta \sim 7.42\text{-}7.30$ ppm, 1H, s). A ¹³C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCSNH ($\delta \sim 180.0\text{-}178.3$ ppm), CH=N ($\delta \sim 145.5\text{-}144.7$ ppm).

3.4. 2-(β -D-Glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok előállítása¹¹³

Az *N*-aril- β -D-glükopiranozil-karbamidok második amid egységének bioizosztérikus helyettesítésére a 17. ábra alapján a 2-(β -D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**144-150**) szintézisét terveztük.

A tervezett heterociklusok szintézisére a 26. ábrán feltüntetett aromás aldehid-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**137-143**) oxidatív gyűrűzárását kívántuk felhasználni. Ehhez első lépésben irodalmi módszer szerint előállítottuk a **136** glükopiranozil-izocianátot,¹¹⁴ melyet aromás aldehid-hidrazonokkal absz. dioxánban, forráshőmérsékleten reagáltatva jutottunk a **137-143** szemikarbazonokhoz (26. ábra). Ez utóbbi reakciót laboratóriumunkban Kaszás Tímea dolgozta ki.¹¹⁵ Módszere alapján valamennyi szemikarbazon szintézisét újra elvégeztük, illetve újabb származékok (**139, 140**) szintézisével bővítettük ki a vizsgált vegyületek sorát.

A **137-143** szemikarbazonok oxidatív gyűrűzárását különböző reakciókörülmények között vizsgáltuk. A reakciót PIDA jelenlétében, CH₂Cl₂-ban, 25°C-on végezve („a” módszer) a megfelelő **144-150** 2,5-diszubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat rosszabb hozammal (24-52%), míg Pb(OAc)₄ jelenlétében, ecetsavas közegben, 80°C-on („b” módszer) jó hozammal (53-89%) nyertük. A **137-143** szemikarbazonok, valamint a **144-150** oxadiazolok védőcsoportjait Zemplén-féle módszerrel távolítottuk el, a megfelelő **151-157**, valamint **158-164** származékokat jó és kiváló hozammal (80-99%; 33-84%) kaptuk.

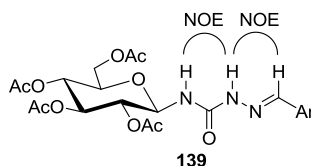


26. ábra: Aromás aldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok és 2-(β-D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise

A védett és nem védett aromás aldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**137-143**, **153**, **154**) ¹H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: N(2)H ($\delta \sim 10.09-9.72$ ppm, 1H, s), CH=N ($\delta \sim 7.98-7.78$ ppm, 1H, s), NH ($\delta \sim 7.28-7.12$ ppm, 1H, d, $J_{NH,H-1} = 9.2$ Hz). A ¹³C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: NHCONH ($\delta \sim 155.8-155.0$ ppm), CH=N ($\delta \sim 141.4-138.0$ ppm).

A **137-143** szemikarbazonok ¹H spektrumait a deutertált oldószerben való oldódást követően kb. 5 perc elteltével vettük fel, a mintákban ekkor csak az egyik izomer volt

jelen. A jelenlévő izomer konfigurációját (*E* vagy *Z*) a **139** 4-nitrofenil származék esetében szelektív NOE méréssel határoztuk meg (27. ábra).



27. ábra: 4-Nitrobenzalhid-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazon

Az N(2)H jel besugárzásával pozitív NOE jelet kaptunk a CH=N (7.86 ppm) és az N(4)H (7.25 ppm) protonokkal, melyből arra következtettünk, hogy a C=N kettős kötés *E* konfigurációjú. A **139** vegyületből készített minta ^1H NMR spektrumát 72 óra múlva újra felvettük. A spektrumban ekkor mindkét izomer (*E/Z*) jelei megjelentek, arányuk: ~1:1 volt. Az *E* izomer karakterisztikus kémiai eltolódás értékei: δ (ppm) 10.10 (N(2)H), 7.86 (CH=N), 7.25 (N(4)H); a *Z* izomer karakterisztikus kémiai eltolódás értékei: δ (ppm) 8.62 (N(2)H), 7.41 (CH=N), 7.15 (N(4)H), mely értékek jó egyezésben vannak az irodalomban leírt szemikarbazon származékok esetén tapasztaltakkal.¹¹⁶

A védett, illetve nem védett 2-(β -D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**144-150**, **158-164**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH (δ ~ 6.94-6.22 ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C-2-, C-5-oxadiazol (δ ~ 164.8-161.0; 160.7-157.2 ppm).

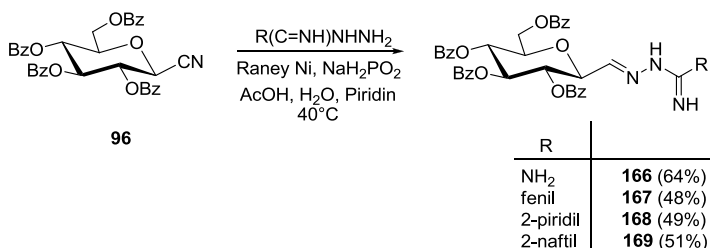
Az aromás aldehyd-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**137-143**) ^1H spektrumaiban az H-1 és az N(4)H között 9.2-9.8 Hz-es csatolást mértünk, míg az ezekből képzett 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**144-150**) esetében a H-1 és az NH között mért csatolási állandó a protonok közti diéderes szög miatt nagyon kis értéknek adódott ($J_{\text{H-1,NH}} < 1\text{ Hz}$).

3.5. Aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása

3.5.1. 3-(β-D-Glikopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok⁷¹

Az *N*-acil-β-D-glükopiranozil-aminokban lévő amid egység 1,2,4-triazol gyűrűvel történő bioizoszter helyettesítését laboratóriumunkban Bokor Éva és Kun Sándor korábban már vizsgálták (16. ábra). Az általuk szintetizált 3-(β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok a legjobb glükózanalóg GP inhibitorok közé tartoznak.^{68, 69}

Célunk egy új, az előzőeknél hatékonyabb szintézis kidolgozása volt, mely a korábbi módszerekhez képest a **96** perbenzoilezett β-D-glükopiranozil-cianidból kiindulva rövidebb szintézisutat jelent. Ehhez első lépésben a laboratóriumunkban Szabó Erzsébet Katalin által kidolgozott eljárás¹¹⁷ szerint a **96** cianidból guanidinnel, illetve aromás amidrazon reagensekkel, Raney Ni katalizált reakcióban jó és közepes hozammal (48-64%) nyertük az *N*-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)metilidénamino]-arénkarboximidamidokat és -guanidint (**166-169**) (28. ábra).



28. ábra: *N*-[*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)metilidénamino]-arénkarboximidamidok és -guanidin szintézise

Ezt követően vizsgáltuk a **166**, **167** vegyületek 1,2,4-triazolokká történő oxidatív gyűrűzárását. Számos kísérletet tettünk a kívánt **170**, **171** vegyületek előállítására, azonban ezek sikertelenek voltak (9. táblázat).

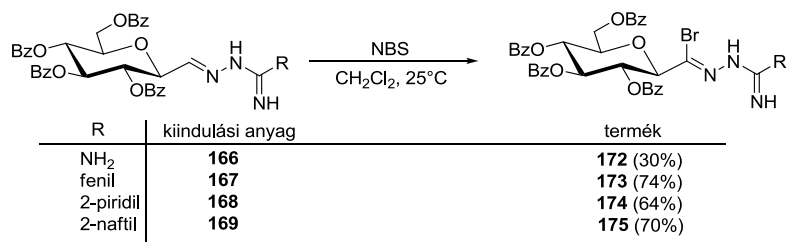
9. táblázat: Kísérletek *N*-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)metilidén-amino]-arénkarboximidamid származékok oxidatív gyűrűzárására

		Reakciókörülmények			Tapasztalat
R		Oxidálószer (ekv.)	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	
NH ₂	166	FeCl ₃ (1)	absz. MeOH	reflux	Komplex reakcióelegy
		K ₃ [Fe(CN) ₆] (1)	absz. EtOH	reflux	
fenil	167	K ₃ [Fe(CN) ₆] (1-3)	absz. EtOH	25→reflux	
		K ₃ [Fe(CN) ₆] (1-3)	absz. CH ₃ CN	25→reflux	
		Pb(OAc) ₄ (1)	absz. CH ₃ CN	25→reflux	
		aktivált MnO ₂ (1)	absz. CH ₂ Cl ₂	25	
		PIDA (1)	absz. CH ₂ Cl ₂	25	
		KMnO ₄ (1)	CH ₃ COOH	25	

Az oxidációt NBS-sel végezve a **166** és **167** vegyületekből a **170**, **171** 1,2,4-triazol származékok helyett a megfelelő **172** és **173** brómszármazékok képződtek.

Az említett nehézségek miatt a triazolok szintézisét egy másik úton, az *N*-[arénkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidok (**172-175**) gyűrűzárásával terveztük.

Ehhez első lépésben a **166-169** arénkarboximidamidokból NBS-sel, CH₂Cl₂-ban, 25°C-on szintetizáltuk a **172-175** karbohidrazonoil-bromidokat (29. ábra).



29. ábra: *N*-[Arénkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidok szintézise

Ezután vizsgáltuk a **173** karbohidrazonoil-bromid ciklizációját (10. táblázat).

10. táblázat: Kísérletek a 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol előállítására

Reakciókörülmények			Tapasztalat
Reagens	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	
K_2CO_3	absz. aceton	25→reflux	Komplex reakcióelegy
Ag_2CO_3	absz. toluol	25→reflux	
$Ag(OTf)$	absz. CH_2Cl_2	25→reflux	
$Yb(OTf)_3$	absz. toluol	reflux	
$FeCl_3$	absz. CH_2Cl_2	reflux	
$FeCl_3$	absz. toluol	reflux	
NH_3 absz. MeOH	-	25→reflux	25% (171) 35% (176)

A gyűrűzárási reakciókban reagensként különböző karbonátokat (K_2CO_3 , Ag_2CO_3), triflátokat ($Yb(OTf)_3$, $Ag(OTf)$), vas (III)-kloridot, illetve ammóniával telített metanolos oldatot alkalmaztunk. A várt **171** 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazol keletkezését csak ez utóbbi esetben tapasztaltuk, melyet rossz hozammal (25%) tudtunk izolálni. A reakció főtermékeként a **176** származék képződött, mely a **173** hidrazonoil-bromid és az oldószerként alkalmazott MeOH közti nukleofil szubsztitúciós reakció során keletkezhetett (10. táblázat). A **176** vegyület szerkezetére az 1H NMR spektrumában megjelenő MeO csoport jele alapján következtettünk.

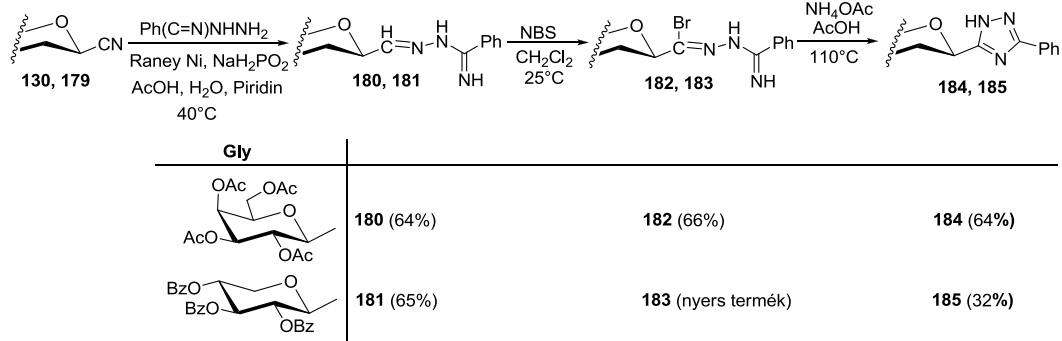
A **172-175** karbohidrazonoil-bromidok ciklizációját tovább vizsgálva, a reakciókat NH_4OAc -tal ecetsavas közegben, 70°C-on is elvégeztük (11. táblázat). Ilyen körülmények között a 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-fenil-, illetve 2-piridil-1,2,4-triazolok (**171**, **177**) alacsony (31-32%), míg a **178** 2-naftil származék közepes hozammal (55%) képződött. A reakció hőmérsékletének 110°C-ra történő emelésével a **171** fenil származékot jobb hozammal (56%), míg a **177** 2-piridil származékot rosszabb hozammal (19%) kaptuk. Az eljárás a 3-amino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (**170**) szintézisére nem volt alkalmas.

11. táblázat: 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása

R	Kiindulási anyag	Reakciókörülmények				Hozam (%)
		Reagens	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Termék	
NH ₂	172	NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	70	170	komplex reakcióelegy
		NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	110		
		-	absz. piridin	100		
fenil	173	NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	70	171	31
		NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	110		56
		-	absz. piridin	100		58
2-piridil	174	NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	70	177	32
		NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	110		19
		-	absz. piridin	100		53
2-naftil	175	NH ₄ OAc	CH ₃ COOH	70	178	55

A hozamok javítása érdekében a **172-174** hidrazonoil-bromidokból vízmentes piridinben, 100°C-on is elvégeztük a reakciókat. Az alkalmazott reakciókörülmények között a **171** fenil, és a **177** 2-piridil származékokat jobb hozammal nyertük (58%, 53%). A **170** amino származékot azonban ilyen körülmények között sem sikerült előállítanunk.

A módszer alkalmazhatóságának tanulmányozására előállítottuk a **180** galaktopiranozil- és a **181** xilopiranozil-karboximidamidokat a megfelelő **130** β -D-galaktopiranozil-cianidból, illetve a **179** β -D-xilopiranozil-cianidból benzamidrazonnal, Raney Ni katalizált reakciókban (30. ábra). A **180** vegyületből NBS-sel, CH₂Cl₂-ban, 25°C-on jó hozammal (66%) kaptuk a **182** hidrazonoil-bromidot. Ezzel szemben a **181** vegyületből az azonos reakciókörülmények között képződő *N*-[benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)]karbohidrazonoil-bromid (**183**) kevésbé volt stabilis, ezért a reakcióelegy bepárlásával nyert nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépésben.



30. ábra: Per-*O*-acilezett 3-(β-D-glikopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok előállítás

Az így kapott **182** és **183** brómszármazékokból NH_4OAc -tal, ecetsavas közegben, 110°C -on jó hozammal állítottuk elő a **184** és **185** 3-(β-D-glikopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolokat.

A peracilezett *N*-[*C*-(β-D-glikopiranozil)metilidénamino]arénkarboximidamidok és -guanidin (**166-169**, **180**, **181**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 6.58\text{-}5.60$ ppm, 2H, s); CH=N ($\delta \sim 8.45\text{-}7.21$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C=NH ($\delta \sim 160.8\text{-}157.7$ ppm), CH=N ($\delta \sim 151.9\text{-}143.1$ ppm).

A peracilezett *N*-[arénkarboximidoil-*C*-(β-D-glikopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidok (**172-175**, **182**, **183**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH ($\delta \sim 6.60\text{-}6.14$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C=NH ($\delta \sim 161.5\text{-}155.4$ ppm), C(=N)Br ($\delta \sim 147.3\text{-}127.0$ ppm).

A peracilezett 3-szubsztituált-5-(β-D-glikopiranozil)-1,2,4-triazolok (**171**, **177**, **178**, **184**, **185**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH-triazol ($\delta \sim 13.14\text{-}12.50$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C-3-, C-5-triazol ($\delta \sim 160.2\text{-}157.9$; $158.0\text{-}157.5$ ppm).

3.5.2. Aszimmetrikus 3,5-diaril-1,2,4-triazolok

A 3-(β -D-glikopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására kidolgozott eljárást kiterjesztettük aromás vegyületek szintézisére is (12. táblázat). A 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítását ennek megfelelően karbohidrazonoil-bromidok gyűrűzárásával végeztük.

Munkánk során két aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazol vegyületsorozat szintézisét (**191** és **192**) valósítottuk meg. Ehhez első lépésben a **189** *N*-[aril-metilidénamino]benzolkarboximidamidokat és a **190** *N*-[aril-metilidénamino]piridin-2-karboximidamidokat állítottuk elő. A **189** benzolkarboximidamidokat két különböző úton képeztük. Az **A** módszer szerint a **186** etilimidátból hidrazonokkal vízmentes EtOH-ban, forráshőmérsékleten állítottuk elő a **189** származékokat.

12. táblázat: Aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise

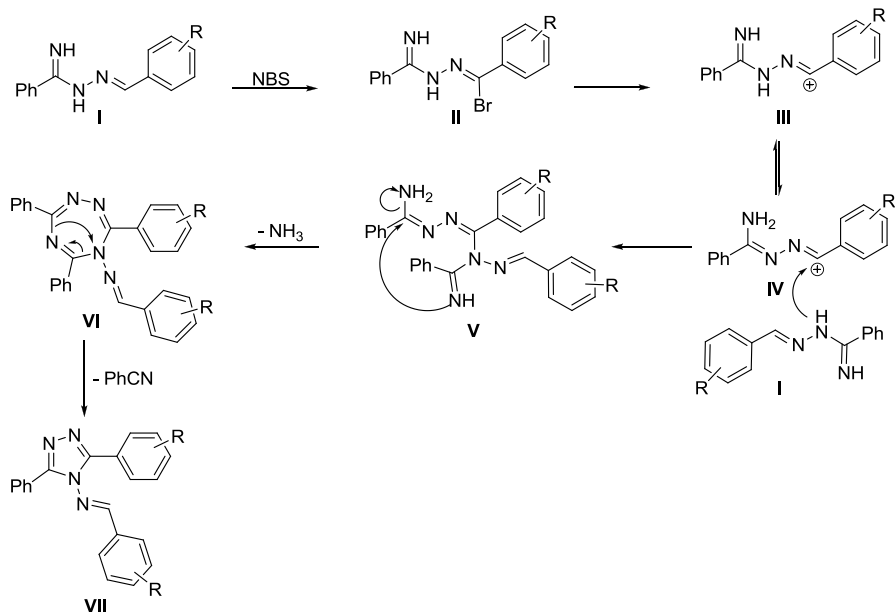
		Ar ¹ = Ph				Ar ¹ = 2-Piridil		
Ar ²		amidrazon (189)		triazol (191)		triazol (193)	amidrazon (190)	triazol (192)
		A	B	C	D	C	B	D
a	4-Br-fenil	39%	85%	22%	60%	nem izoláltuk	85%	40%
b	4-F-fenil	86%	93%	22%	68%	14%	75%	59%
c	3-Cl-fenil	-	81%	34%	64%	nem izoláltuk	61%	45%
d	4-NO ₂ -fenil	59%	94%	-	34%	-	87%	-
e	4-MeO-fenil	47%	90%	-	60%	-	79%	58%
f	4-piridil	-	77%	-	40%	-	81%	30%
g	4-Me-fenil	-	82%	17%	50%	38%	74%	58%
h	4-OH-fenil	-	93%	-	-	-	79%	-
i	4-MeS-fenil	-	80%	30%	61%	nem izoláltuk	82%	4-MeS(O)-fenil 56%
j	4-AcNH-fenil	74%	82%	-	56%	-	95%	61%
k	4-CN-fenil	84%	78%	-	35%	-	81%	40%

A módszer hátránya, hogy a reakciók során a hidrazonok bomlásából származó melléktermékek is képződtek. A továbbiakban ezért a **189** molekulákat a **B** módszer szerint, benzamidrazon (**187**)⁷⁰ és aromás aldehidek közötti reakcióval állítottuk elő. A reakciók során melléktermékek képződését nem tapasztaltuk, a **189** karboximidamidokat így jó és kiváló hozammal (77-94%) izoláltuk. Az *N*-[aril-metilidénamino]piridin-2-karboximidamidokat (**190**) a 2-cianopiridinből hidrazin hidráttal képezhető **188** amidrazon¹¹⁸ és aromás aldehidek közötti reakciókban szintén jó és kiváló hozammal (61-95%) szintetizáltuk.

A szénhidrát származékok esetében alkalmazott **C** módszer alapján a **189** karboximidamidokból NBS-sel, CH₂Cl₂-ban, 25°C-on állítottuk elő a megfelelő karbohidrazonoil-bromidokat. A képződő brómszármazékok kis stabilitása miatt a vegyületeket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépésben.

A reakcióelegyek bepárlásával kapott nyerstermékekből NH₄OAc-tal, ecetsavban, 110°-on képeztük a **191** 1,2,4-triazolokat, melyek ilyen körülmények között csak gyenge hozammal (22-34%) voltak izolálhatók. A reakciók során melléktermékként a **193** 1,3,5-triszubsztituált-1,2,4-triazol származékok keletkezését is tapasztaltuk. Az irodalomban található példát *N*-arilidén-4-amino-3-(aril)-5-fenil-1,2,4-triazolok arilidénhidrazidokból történő szintézisére.¹¹⁹ A szerzők által javasolt mechanizmus alapján esetünkben az 1,3,5-triszubsztituált-1,2,4-triazol képződésének feltételezett mechanizmusa a 31. ábrán látható.

A mellékreakció elkerülése végett a következőkben az eljárást úgy módosítottuk, hogy megváltoztattuk a reagensek adagolásának sorrendjét: az NH₄OAc-ot és a **189**, **190** amidrazon származékokat először ecetsavban oldottuk, és az NBS-t csak ezután adtuk a reakcióelegyhez (**D** módszer). A **191**, **192** 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolokat így közepes, illetve jó hozammal (34-68%) kaptuk. Az alkalmazott reakciókörülmények között nem tapasztaltuk a **193** triszubsztituált melléktermékek képződését sem. Az *N*-[4-metiltiofenil-metilidénamino]piridin-2-karboximidamid származékból (**190i**) az alkalmazott körülmények között (**D** módszer) a várt termék helyett az oxidált 3-(2-piridil)-5-(4-metilszulfínilfenil)-1,2,4-triazolt (**192i**) kaptuk.



31. ábra: *N*-Arididén-4-amino-3-aryl-5-fenil-1,2,4-triazol képződésének feltételezett mechanizmusa

A **189** *N*-[aril-metilidénamino]benzolkarboximidamidok ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: $\text{CH}=\text{N}$ ($\delta \sim 8.56\text{-}8.35$ ppm, 1H, s), NH ($\delta \sim 7.35\text{-}6.73$ ppm, 2H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: $\text{C}=\text{NH}$ ($\delta \sim 160.7\text{-}158.4$ ppm), $\text{CH}=\text{N}$ ($\delta \sim 151.2\text{-}153.8$ ppm).

A **190** *N*-[aril-metilidénamino]piridin-2-karboximidamidok ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: $\text{CH}=\text{N}$ ($\delta \sim 8.60\text{-}8.44$ ppm, 1H, s), NH ($\delta \sim 7.44\text{-}7.11$ ppm, 2H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: $\text{C}=\text{NH}$ ($\delta \sim 157.5\text{-}155.7$ ppm), $\text{CH}=\text{N}$ ($\delta \sim 154.3\text{-}151.7$ ppm).

Az aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok (**191**, **192**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: NH-triazol ($\delta \sim 15.15\text{-}10.33$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C-3-, C-5-triazol ($\delta \sim 162.0\text{-}156.8$; $158.8\text{-}154.3$ ppm).

Az *N*-(4-F/Me-benzilidén)-3-(4-F/Me-fenil)-4-amino-5-fenil-1,2,4-triazolok (**193**) ^1H NMR spektrumaiban található jellegzetes rezonancia értékek a következők: $\text{CH}=\text{N}$ ($\delta \sim 8.57\text{-}8.56$ ppm, 1H, s). A ^{13}C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia

értékek a következők: C-3-, C-5-triazol ($\delta \sim 159.7\text{-}150.0$ ppm), CH=N ($\delta \sim 171.0\text{-}154.7$ ppm).

3.6. *N*-[Benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromid reakciója nukleofilekkel

A **173** karbohidrazonoil-bromid gyűrűzárási reakciójának vizsgálatokor az NH_3/MeOH -os oldat alkalmazása során a kívánt **171** 1,2,4-triazol származék mellett a **176** MeO csoporttal szubsztituált termék képződését is tapasztaltuk. Ezért érdekesnek tűnt a karbohidrazonoil-bromidok nukleofil szubsztitúciós reakcióinak vizsgálata is. Ennek céljából a **173** karbohidrazonoil-bromidot különböző C-, N-, O-, és S-nukleofilekkel reagáltattuk (13. táblázat). Benzilaminnal és ciánamiddal, Et_3N jelenlétében, vízmentes acetonitrilben végezve az átalakítást jó hozammal kaptuk a megfelelő **194** és **195** szubsztituált származékokat. Tiofenollal az előzőekben leírt körülmények között a **173** karbohidrazonoil-bromidból csak közepes hozammal (34%) sikerült izolálnunk az *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)(fenilszulfanil)-metilidénamino]benzolkarboximidamidot (**196**).

13. táblázat: *N*-[Benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromid reakciója nukleofilekkel

Reagens (1.2 ekv.)	Bázis	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Termék	
				Nu	Tapasztalat
BnNH_2	Et_3N	absz. CH_3CN	82	BnNH	77% (194)
NH_2CN	Et_3N	absz. CH_3CN	82	CNNH	53% (195)
PhSH	Et_3N	absz. CH_3CN	82	PhS	34% (196)
H_2O	-	H_2O	100	 37% (171)	
AgCN	-	absz. CH_3NO_2	25	CN	Komplex reakcióelegy
$\text{Hg}(\text{CN})_2$	-	absz. CH_3NO_2	25	CN	Komplex reakcióelegy

A reakciót vizes közegben egyéb nukleofil és bázis jelenléte nélkül 100°C-on végezve a **171** 1,2,4-triazol képződését tapasztaltuk. A C-nukleofilekkel (AgCN, HgCN₂) szubsztituált származékok előállításában azonban sikertelen volt. A vizsgálatok folytatásával a módszer alkalmas lehet szubsztituált karboximidamidok szintézisére.

Az *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)metilidénamino]benzol-karboximidamid (**176**, **194-196**) ¹³C NMR spektrumaiban található karakterisztikus rezonancia értékek a következők: C=NH ($\delta \sim 160.0-156.0$ ppm), –C=N– ($\delta \sim 155.8-145.9$ ppm).

4. Szerkezet–hatás összefüggések

A glükóz származékok nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz *b* enzimmel (RMGP*b*) szembeni gátló hatását a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében határozták meg.

4.1. Az aromás aldehid-[4-(β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok, a 4-fenil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-(tio)szemikarbazon és a C-(β -D-glükopiranozil)-formaldehid-(tio)szemikarbazon RMGP*b* enzimmel szembeni gátlása^{111, 113}

Az aromás aldehid-[4-(β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**151-157**), melyek a 2-(β -D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**158-164**) nyílt láncú prekursorai az alacsony mikromólos tartományban gátolták a GP-t. Az általunk szintetizált **153** 4-NO₂-fenil, és a **157** 2-naftil származék bizonyult a leghatékonyabbnak a vegyületsorozatban. A hatékony gátló hatás valószínűleg az aglikon rész nagy hidrofób csoportjainak köszönhető.

A szintetizált nyílt láncú vegyületek K_i értékeit korábban vizsgált hasonló szerkezetű vegyületek gátlási állandóival vetettük össze (14. táblázat).

A **153-155** vegyületek gátlási állandóit összehasonlítva az irodalomból ismert **34-36** tioszemikarbazon analógokéval,⁵¹ a szemikarbazonoknál a **153** 4-NO₂-fenil, míg a tioszemikarbazonok esetén a **35** 4-F-fenil származék bizonyult a leghatékonyabbnak. Ha a benzaldehid-[4-(β -D-glükopiranozil)] szemikarbazon (**151**) inhibíciós állandóját összehasonlítjuk a **197** biuret típusú vegyület K_i értékével, akkor kitűnik, hogy ez utóbbi kétszer jobb gátlást mutatott a GP-vel szemben. Ebből arra következtethetünk, hogy bár a cukor és az aromás gyűrű közötti atomok száma megegyezik, a gátlás szempontjából mindkét karbonil egységnek fontos szerepe van. Ugyanakkor a **151** molekula kb. 15-ször erősebben kötődik az enzimhez, mint a **198** vegyület, mely a **197** származékhoz hasonlóan szintén két C=O egységet tartalmaz, és amelyben az egyik NH csoport helyén rotációra képes CH₂ rész helyezkedik el. Ez arra utal, hogy a **151** vegyület merev szerkezete fontos szerepet játszik a kedvező kölcsönhatás kialakításában. A **151** vegyület hatását összehasonlítva a **128** molekula gátlásával, ahol a szemikarbazon linker formálisan fordítva helyezkedik el a szénhidrát gyűrű és a fenil csoport között, ez utóbbi a jobb gátlószer. Az inhibitor kötődés szempontjából a második karbonil egység jelenléte

tehát fontos szerepet tölt be. Ez jó egyezésben van a meghatározott K_i értékekkel, azaz a **128** és **197** származékok hasonló mértékben gátolnak, míg a **151** vegyület esetén a gátló hatás kb. a felére csökken. A **128** molekula tioanalógja, a **135** tioszemikarbazon, melyben a második amid egység karbonil csoportja helyett tiokarbonil rész található, nem képes erős kölcsönhatást kialakítani az enzimmel. A **124**, **128** szemikarbazonok jobb gátló hatással rendelkeznek, mint az analóg **125**, **135** tioszemikarbazonok.

14. táblázat: Aromás aldehyd-[4-(β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok, 4-fenil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-(tio)szemikarbazon, C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-(tio)szemikarbazon és *N'*-acil- β -D-glükopiranozil-karbamid származékok gátló hatásának összehasonlítása RMGPb enzim esetén ($K_i = [\mu\text{M}]$)^{111, 113}

Ar	X = O	X = S	X = NH	X = CH ₂	X = O	X = S		
	151 38 ¹¹⁵	-	197 21 ⁴⁸	198 600 ⁴⁸	R			
					H	Ph		
	152 136 ¹¹⁵	-			124 332	128 29	125 nem gátol	135 300
	153 4.5	34 25.7 (IC ₅₀) ⁵¹						
	154 48	35 5.7 (IC ₅₀) ⁵¹						
	155 30 ¹¹⁵	36 23.2 (IC ₅₀) ⁵¹						
	156 124 ¹¹⁵	-						
	157 5.5 ¹¹⁵	-						

A **128**, **135** fenil szubsztituált származékok hatékonyabb inhibitorok, mint a szubsztituátlan **124**, **125** vegyületek, mivel a **128**, **135** vegyületek aglikon része nagyobb aromás csoportot tartalmaz, így erősebb kölcsönhatás kialakítására képesek az enzim β -csatornájával.

4.2. 2-Fenilamino-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol és 2-(β-D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok RMGPb enzimmel szembeni gátlása^{111, 113}

Az *N*-aril-β-D-glükopiranozil-karbamidok amid egységeit 1,3,4-oxadiazol gyűrűre cserélve közepes gátló hatású vegyületeket kaptunk (15. táblázat).

15. táblázat: 2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok, 2-(fenilamino)-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol RMGPb-vel szemben mutatott gátló hatása ($K_i = [\mu\text{M}]$)^{111, 113}

Ar			
	25 18 ⁴⁸	129 nem gátol	158 20
	-	-	159 12
	-	-	160 15
	-	-	161 14
	-	-	162 33
	26 350 (IC ₅₀) ⁴⁸	-	163 315 (IC ₅₀)
	27 5.2 ⁴⁸	-	164 27

A **25** – **158** és **26** – **163** karbamid – oxadiazol párok esetén nincs szignifikáns változás a kötődés erősségében.

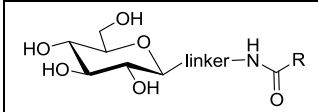

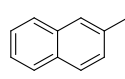
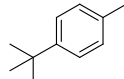
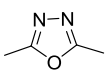
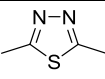
A **159** – **161**, 4-es helyzetben szubsztituált fenil származékok kismértékű növekedést eredményeztek a gátló hatásban, míg a **162** 3-Cl-fenil származék gyengébb gátló hatást mutatott a **158** vegyülethez képest. Ezen származékok esetén tehát az 1,3,4-oxadiazolok elfogadható bioizoszterei az amid egységnek. Ezzel szemben a **27** – **164** 2-naftil származékok gátló hatását összehasonlítva, az amid – heterociklus csere a gátló hatás

csökkenését eredményezte, melynek oka valószínűleg az, hogy a **164** molekula nagyméretű, merev aglikon része nem képes a megfelelő pozíciót felvenni az enzim β -csatornájában. A **129** 2-fenilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol esetén a gátló hatás megszűnt. Ez egyezésben van az *N*-acil-(β -D-glükopiranozil)-aminok esetében tapasztaltakkal, ahol az amid egység 1,3,4-oxadiazol gyűrűvel való helyettesítése szintén a gátló hatás megszűnését eredményezte.⁶³

4.3. 2-Acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolok RMGPb-vel szembeni gátlása¹¹¹

Az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-karbamidokban lévő első amid egységnek 1,3,4-oxadiazol, illetve 1,3,4-tiadiazol gyűrűvel való helyettesítésével kapott **116-119**, illetve **120-123** vegyületek inaktívak voltak a GP-vel szemben (16. táblázat). Az 1,3,4-oxadiazol és az 1,3,4-tiadiazol gyűrűk ebben az esetben nem képesek biztosítani a kedvező kölcsönhatás kialakulását a GP aktív centrumával. Ez egyezésben van az *N*-acil-(β -D-glükopiranozil)-aminok esetében tapasztaltakkal, ahol az amid egység 1,3,4-oxadiazol gyűrűvel való helyettesítése szintén a gátló hatás megszűnését eredményezte.⁶³

16. táblázat: 2-Acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa-, és-tiadiazolok RMGPb-vel szemben mutatott gátló hatása ($K_i = [\mu\text{M}]$)¹¹¹

	R			
linker	CH ₃			
NHCO	305 ⁴⁸	4.6 ⁴⁸	0.35 ⁴⁸	0.7 ⁴⁸
	116 nem gátol	117 nem gátol	118 nem gátol	119 nem gátol
	120 nem gátol	121 nem gátol	122 nem gátol	123 nem gátol

5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, melyeket Kofler típusú fűthető olvadáspontmérővel határoztunk meg. Az optikai forgatóképesség értékeit szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 polariméter alkalmazásával mértük. Az NMR spektrumokat Bruker 360 (360/90 MHz $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) vagy Bruker 400 (400/100 MHz $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) spektrométerekkel rögzítettük. A kémiai eltolódás értékeit TMS-re, illetve a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva határoztuk meg. Az ESI-MS méréseket Bruker micrOTOF-Q készülékkel végeztük. A vékonyréteg kromatográfias vizsgálatokhoz DC-Alurolle Kieselgel F₂₅₄ (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat UV-fény segítségével, illetve óvatos melegítéssel, szükség esetén kénsavas előhívó alkalmazásával tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfias elválasztásokhoz Kieselgel 60 (Merck, 0.063-0.200 mm szemcseméretű) szilikagélt használtunk. Munkánk során at. és alt. minőségű vegyszereket alkalmaztunk. A felhasznált szerves oldószereket a szokásos desztillációs eljárásokkal tisztítottuk. A szerves oldatokat vízmentes MgSO₄-on szárítottuk, és csökkentett nyomáson 40-50 °C-os vízfürdőn pároltuk be.

A kiindulási anyagokat:

A 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil-cianidot (**96**),¹²⁰ 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-cianidot (**130**)¹²¹, a 2,3,4 -tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil-cianidot (**96**)¹²², a *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazont (**97**)¹¹², a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-izocianátot (**136**)¹¹⁴, az aldehid hidrazonokat¹²³ és az aromás amidrazon származékokat⁷⁰ irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.

5.1. Általános eljárás 4-fenil-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glikopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok (126, 131) szintézisére

Piridin (14 mL), víz (9 mL) és ecetsav (9 mL) elegyéhez szobahőmérsékleten erőteljes kevertetés közben hozzáadtuk a Raney Ni-t (3.53 g, vizes szuszpenzió, Merck). Ezt követően a reakcióelegyhez rendre a következő reagenseket mértük: nátrium-hipofoszfát (1.76 g, 20.0 mmol), 4-fenil-szemikarbazid (0.75 g, 4.96 mmol), végül a *O*-peracilezett- β -D-glikopiranozil-cianid (**96**, **130**, 2.48 mmol) A reakcióelegyet 40 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakciót VRK segítségével követtük (1:2 EtOAc–hexán), majd a reakció lejátszódását követően a reakcióelegyből az oldhatatlan anyagokat G3-as üvegszűrőn kiszűrtük, és mostuk EtOAc-tal (3 x 15 ml). A szűrletet extraháltuk 10% HCl oldattal (2 x 15 ml), telített NaHCO₃ oldattal (3 x 20 ml) és vízzel (2 x 15 ml). A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A piridin maradékát

toluallal többször ismételt bepárlással távolítottuk el. A nyerste­r­méket osz­lopkromatográfiá­san tisztítottuk.

4-Fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (126)

A **96** cianidból (1.50 g, 2.48mmol) és 4-fenil-szemikarbazidból (0.75 g, 4.96 mmol) az 5.1. általános eljárás szerint. Osz­lopkromatográfiás tisztítás (2:3 EtOAc–hexán) után fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.17 g (64%). $[\alpha]_D = +33$ (*c* 0.52, CHCl₃); R_f: 0.44 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 10.36 (1H, s, NH), 8.20 (1H, s, NH), 8.05-7.02 (26H, m, Ar, CH=N), 6.08, 6.03, 5.77 (3H, 3 pt, *J* = 9.2, 9.5 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.67 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.7 Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, *J*_{1, CH=N} = 4.1 Hz, *J*_{1,2} = 9.1 Hz, H-1), 4.40 (1H, dd, H-6b), 4.25 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 3.0 Hz, *J*_{5,6b} = 4.5 Hz, *J*_{4,5} = 9.9 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.8, 165.0 (CO), 153.7 (NHCONH), 138.0 (CH=N), 136.5-119.4 (Ar), 76.3, 76.2, 74.3, 69.3 (C-1–C-5), 63.0 (C-6). Elemanalízis: C₄₂H₃₅N₃O₁₀ (741.74): Számított: C, 68.01, H, 4.76; N, 5.67. Talált: C, 68.12; H, 4.83; N, 5.62.

4-Fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (131)

A **130** cianidból (1.00 g, 2.80 mmol) és 4-fenil-szemikarbazidból (0.85 g, 5.60 mmol) az 5.1. általános eljárás szerint. Osz­lopkromatográfiás tisztítva (2:3 EtOAc–hexán) sárga olajat kaptunk. Kitermelés: 0.97 g (70%). $[\alpha]_D = +2$ (*c* 0.98, CHCl₃); R_f: 0.50 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.32 (1H, s, NH), 8.18 (1H, s, NH), 7.68 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.34 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.22 (1H, t, *J* = 4.0 Hz, CH=N), 7.08 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, Ar), 5.69 (1H, pt, *J*_{1,2} = 10.1 Hz, H-2), 5.49 (1H, dd, *J*_{3,4} = 3.3 Hz, *J*_{4,5} < 1 Hz, H-4), 5.14 (1H, dd, *J*_{3,4} = 3.4, *J*_{2,3} = 10.2 Hz, H-3), 4.19 (1H, dd, *J*_{CH=N,1} = 4.0 Hz, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, H-1), 4.10-4.15 (2H, m, H-6a, H-6b), 5.69 (1H, pt, *J*_{5,6} = 6.5 Hz, H-5), 2.19, 2.07, 2.03, 2.02 (12 H, 4 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 170.4, 170.3, 170.2, 170.1 (CO), 153.7 (NHCONH), 138.0 (Ar), 136.8 (CH=N), 128.8, 123.2, 119.4 (Ar), 76.3, 74.3, 71.9, 67.4, 66.0 (C-1–C-5), 61.6 (C-6). 20.9, 20.6, 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₇N₃O₁₀ (493.46); Számított: C, 53.55; H, 5.51; N, 8.52. Talált: C, 53.62; H, 5.38; N, 8.61.

5.2. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazonok (98, 133) szintézisére

A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazont (**97**, 1.50 g, 2.25 mmol) feloldottuk jégec­te­ben (65 mL), majd az oldathoz tioszemikarbazid származékot (9.00 mmol) adtunk. A reakcióelegyet 70 °C-on 4 órán keresztül kevertettük. A reakciót VRK segítségével követtük (1:1 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet jeges vízzel (200 mL) hígítottuk, ezután EtOAc-tal (4 x 40 mL) extraháltuk. A kapott szerves fázist mostuk hűtött, telített NaHCO₃ oldattal (3 x 25 mL) és vízzel (1 x 20 mL). A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyerste­r­méket osz­lopkromatográfiá­san tisztítottuk.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon (98)

A **97** szemikarbazonból (1.50 g, 2.25 mmol) és tioszemikarbazidból (0.83 g, 9.05mmol) az 5.2. általános eljárás szerint. Osz­lopkromatográfiás tisztítva (1:3 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.30 g (85%). $[\alpha]_D = +11$ (*c* 0.35, CHCl₃);

R_f: 0.33 (1:2 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.94 (1H, s, NH), 8.07-7.10 (21H, m, Ar, CH=N), 6.34 (1H, s, *J* = 2.4 Hz, NH), 5.98, 5.87, 5.71 (3H, 3 pt, *J* = 9.5, 9.8 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.66 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.5 Hz, H-6a), 4.49-4.43 (2H, m, H-1, H-6b), 4.22 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 2.9 Hz, *J*_{5,6b} = 5.0 Hz, *J*_{4,5} = 9.9 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 179.2 (CS), 166.1, 165.9, 165.8, 165.1 (CO), 139.2 (CH=N), 133.7-128.3 (Ar), 76.9, 76.4, 73.9, 69.6, 69.1 (C-1–C-5), 62.9 (C-6). Elemanalízis: C₃₆H₃₁N₃O₉S (681.71): számított: C, 63.43; H, 4.58; N, 6.16; S, 4.70. Talált: C, 63.54; H, 4.67; N, 6.09; S, 4.78.

4-Fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon (133)

A **97** szemikarbazonból (1.00 g, 1.50 mmol) és 4-fenil-tioszemikarbazidból (1.00 g, 6.00 mmol) az 5.2. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc–hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.00 g (87%). [α]_D = +7 (*c* 0.33, CHCl₃); R_f: 0.55 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 10.74 (1H, s, NH), 9.19 (1H, s, NH), 8.04-7.18 (26H, m, Ar, CH=N), 6.09-5.99 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 5.76 (1H, pt, *J* = 9.3 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.66 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 2.4 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.2 Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, *J*_{1, CH=N} = 4.0 Hz, *J*_{1,2} = 9.2 Hz, H-1), 4.49 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 5.3 Hz, H-6b), 4.26-4.22 (1H, m, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 176.0 (CS), 166.0, 165.2, 165.2, 164.9 (CO), 138.1 (CH=N), 137.6-124.5 (Ar), 76.0, 76.1, 74.1, 69.33, 69.1 (C-1–C-5), 62.8 (C-6). Elemanalízis: C₄₂H₃₅N₃O₉S (757.81): Számított: C, 66.57; H, 4.66; N, 5.54; S, 4.23. Talált: C, 66.63; H, 4.72; N, 5.58; S, 4.29.

5.3. Általános eljárás 2-arilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok (127, 132) szintézisére

A megfelelő szemikarbazont (**126**, **131** 0.27 mmol) jégecetben oldottuk (3 mL). Ezt követően az oldathoz ólom-tetraacetátot (0.18 g, 0.40 mmol) adtunk, majd a reakcióelegyet 70°C-on 4 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:2 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően az elegyet vízzel hígítottuk (15 mL), és etil-acetáttal (3 x 10 ml) extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

2-Fenilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (127)

A **126** vegyületből (0.20 g, 0.27 mmol) az 5.3. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 90 mg (45%). [α]_D = -17 (*c* 0.21, CHCl₃); R_f: 0.41 (1:2 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.87 (1H, s, NH), 8.02-7.00 (25H, m, Ar), 6.08, 5.93, 5.83 (3H, 3 pt, *J* = 9.5, 9.7 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.13 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, H-1), 4.65 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 2.0 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.4 Hz, H-6a), 4.51 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 5.2 Hz, H-6b) 4.40-4.30 (1H, m, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.1, 165.7, 165.1, 164.9 (CO), 161.2, 154.8 (C-2-, C-5-oxadiazol), 137.4-117.8 (Ar), 76.8, 73.6, 71.9, 70.1, 69.1 (C-1–C-5), 63.0 (C-6). Elemanalízis: C₄₂H₃₃N₃O₁₀ (739.73): Számított: C, 68.19; H, 4.50; N, 5.68. Talált: C, 68.25; H, 4.59; N, 5.61.

2-Fenilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (132)

A **131** vegyületből (0.10 g, 0.20 mmol) az 5.3. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) halványbarna amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 51 mg, 51%. R_f : 0.30 (1:1 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +22$ (c 0.32, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 8.08 (1H, s, NH), 7.51-7.47 (2H, m, Ar), 7.40-7.35 (2H, m, Ar), 7.12-7.07 (1H, m, Ar), 5.55 (1H, pt, $J_{1,2} = 10.1$ Hz, H-2), 5.54 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4), 5.20 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, H-3), 4.71 (1H, d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.17-4.08 (3H, m, H-5, H-6a, H-6b), 2.20, 2.05, 2.02, 1.97 (12 H, 4 s, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 170.4, 170.1, 169.9, 169.5 (CO), 160.9, 155.0 (C-2-, C-5-oxadiazol), 137.3, 129.3, 123.3, 117.7 (Ar), 75.1, 71.9, 71.3, 67.2, 66.5 (C-1-C-5), 61.5 (C-6). 20.6, 20.5 (CH_3). Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (491.45); Számított: C, 53.77; H, 5.13; N, 8.55. Talált: C, 53.89; H, 5.23; N, 8.61.

5.4. Általános eljárás *O*-perbenzoilezett 4-acil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonok (100-103) szintézisére

[C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazont (**97**, 0.10 g, 0.15 mmol) oldottunk absz. diklórmetánban (5 mL), majd az elegyhez trietil-amint (0.063 mL, 0.45 mmol) és savkloridot (0.45 mmol) adtunk. A reakcióelegyet 40°C-on 5 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:1 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően az oldószert lepároltuk, a nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

4-Benzoil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (100)

A **97** szemikarbazonból (0.10 g, 0.15 mmol) és benzoil-kloridból (53 μL , 0.45 mmol) az 5.4. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc–hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés 81 mg (70%). $[\alpha]_D = -61$ (c 0.18, CHCl_3); R_f : 0.51 (1:1 EtOAc–hexán); $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN , 360 MHz) δ (ppm) 10.28 (1H, bs, NH), 8.06-7.30 (27H, m, Ar, CH=N, NH), 6.06, 5.80, 5.73 (3H, 3 pt, $J = 9.5$, 9.8 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.70-4.65 (1H, m, H-5), 4.59 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 4.1$ Hz, H-6b), 4.42 (1H, d, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1). $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN , 360 MHz) δ (ppm) 166.7, 166.4, 166.1, 166.0, 164.5 (CO, NHCO, NHCONH), 145.9 (CH=N) 134.5-118.2 (Ar), 78.6, 76.5, 75.1, 71.5, 70.0 (C-1–C-5), 63.7 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (769.75); Számított C, 67.09, H, 4.58; N, 5.46. Talált: C, 67.01; H, 4.50; N, 5.55.

4-(2-Naftoil)-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (101)

A **97** szemikarbazonból (0.20 g, 0.30 mmol) és 2-naftoil-kloridból (172 mg, 0.90 mmol) az 5.4. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:7 EtOAc–toluol) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 123 mg (50%). $[\alpha]_D = -134$ (c 0.16, CHCl_3); R_f : 0.43 (2:7 EtOAc–toluol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) 9.79 (1H, bs, NH), 8.18-7.23 (29H, m, Ar, CH=N, NH), 6.06, 5.77, 5.65 (3H, 3 pt, $J = 8.7$ Hz, 9.3 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.73-4.58 (2H, m, H-1, H-6a), 4.48 (1H, dd, $J_{5,6b} = 4.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, H-6b), 4.32-4.19 (1H, m, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) 166.1, 165.7, 165.3, 164.3 (CO, NHCO, NHCONH), 145.1 (CH=N), 134.8-123.8 (Ar), 78.5, 76.3, 73.6, 70.8, 69.4 (C-1–C-5), 63.2 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (819.81); Számított: C, 68.86, H, 4.55; N, 5.13. Talált: C, 68.97; H, 4.65; N, 5.20.

4-(4-*terc*-Butilbenzoil)-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-formaldehid]-szemikarbazon (102)

A **97** szemikarbazonból (0.10 g, 0.15 mmol) és 4-*terc*-butilbenzoil-kloridból (88 μ L, 0.45 mmol) az 5.4. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 68 mg (55%). $[\alpha]_D = +41$ (*c* 0.52, CHCl₃); R_f: 0.27 (1:2 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.66 (1H, bs, NH), 8.01-7.21 (26H, m, Ar, CH=N, NH), 6.06, 5.77, 5.64 (3H, 3 pt, *J* = 8.6, 9.3 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.76-4.56 (2H, m, H-1, H-6a), 4.49 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 4.9 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.1 Hz, H-6b), 4.32-4.18 (1H, m, H-5), 1.26 (9H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.6, 165.2 (CO, NHCO, NHCONH), 144.6 (CH=N), 155.4, 133.4-125.2 (Ar), 78.6, 76.2, 73.6, 70.8, 69.3 (C-1–C-5), 63.2 (C-6), 34.7 (C*t*Bu), 30.9 (CH₃). Elemanalízis: C₄₇H₄₃N₃O₁₁ (825.86); Számított: C, 68.35, H, 5.25; N, 5.09. Talált: C, 68.44; H, 5.36; N, 5.16.

4-Acetil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (103)

A **97** szemikarbazonból (0.19 g, 0.29 mmol) és acetyl-kloridból (62 μ L, 0.87 mmol) az 5.4. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc–hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 91 mg (47%). $[\alpha]_D = +8$ (*c* 0.35, CHCl₃); R_f: 0.37 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.83 (1H, s, NH), 8.10-7.80 (8H, m, Ar), 7.58-7.18 (14H, m, Ar, CH=N, NH), 6.00, 5.73, 5.66 (3H, 3 pt, *J* = 9.6, 9.7 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.65 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 1.8 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.2 Hz, H-6a), 4.52-4.37 (2H, m, H-1, H-6b), 4.28-4.17 (1H, m, H-5), 1.91 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 173.8, 166.1, 165.8, 165.3, 165.1, 158.4 (CO, NHCO, NHCONH), 140.5 (CH=N), 133.4-128.2 (Ar), 77.7, 76.2, 73.7, 70.2, 69.3 (C-1–C-5), 63.0 (C-6), 19.7 (CH₃). Elemanalízis: C₃₈H₃₃N₃O₁₁ (707.68); Számított: C, 64.49, H, 4.70; N, 5.94. Talált: C, 64.59; H, 4.79; N, 5.86.

5.5. Általános eljárás 4-acil-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolinok (104-107) szintézisére

[C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon (**98**, 0.10 g, 0.14 mmol) oldottunk absz. piridinben (5 mL) és savkloridot (0.44 mmol) adtunk az elegyhez. A reakcióelegyet 80 °C-on 5 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:2 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően az oldószert lepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

2-(Benzamido)-4-benzoil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolin (104)

A **98** tioszemikarbazonból (0.50 g, 0.74 mmol) és benzoil-kloridból (258 μ L, 2.22 mmol) az 5.5. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 400 mg (62%). $[\alpha]_D = -295$ (*c* 0.16, CHCl₃); R_f: 0.34 (1:2 EtOAc–hexán). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 890.33 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₅₀H₃₉N₃O₁₁S (889.92); Számított: C, 67.48, H, 4.42; N, 4.72; S, 3.60. Talált: C, 67.42; H, 4.45; N, 4.81; S, 3.63.

A izomer: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 9.26 (1H, s, NH) 8.05-7.10 (30H, m, Ar), 6.34 (1H, s, CH-tiadiazolin), 6.02 (1H, pt, *J* = 9.5 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.72-5.60 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.62 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.7 Hz, H-1), 4.54 (1H, dd,

$J_{5,6a} = 5.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.48 (1H, dd, $J_{5,6b} = 1.9$ Hz, H-6b), 4.17-4.11 (1H, m, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 166.6, 166.2, 165.7, 165.7, 165.1, 165.0 (CO, NHCO), 148.4 (C-tiadiazolin) 133.7-127.3 (Ar), 76.5, 75.9, 73.7, 69.2, 67.7 (C-1-C-5), 69.1 (CH-tiadiazolin), 62.6 (C-6).

B izomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 9.10 (1H, s, NH), 6.63 (1H, s, CH-tiadiazolin), 6.09, 5.90 (2H, 2 pt, $J = 9.5$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.72 (1H, d, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1), 4.67 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, H-6a), 4.41 (1H, dd, $J_{5,6b} = 4.9$ Hz, H-6b), 4.26-4.20 (1H, m, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 76.1, 74.8, 68.6 (C-1-C-5), 60.3 (C-6). A többi jel az A izomer jeleivel együtt jelenik meg.

2-(2-Naftamido)-4-(2-naftoil)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolin (105)

A **98** tioszemikarbazonból (0.50 g, 0.74 mmol) és 2-naftoil-kloridból (423 mg, 2.22 mmol) az 5.5. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc-hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 450 mg (62%). $[\alpha]_{\text{D}} = -318$ (c 0.16, CHCl_3); R_f : 0.43 (1:8 EtOAc-toluol). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 990.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{58}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ (989.26); Számított: C, 70.36, H, 4.38; N, 4.24; S, 3.24. Talált: C, 70.32; H, 4.36; N, 4.21; S, 3.27.

A izomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 9.30 (1H, s, NH), 8.36-6.84 (34H, m, Ar), 6.36 (1H, d, CH-tiadiazolin), 5.96 (1H, pt, $J = 9.5$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.70-5.61 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.60 (1H, dd, $J_{1,\text{CH}} = 1.4$ Hz, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.52 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.46 (1H, dd, H-6b), 3.97 (1H, ddd, $J_{5,6b} = 2.7$ Hz, $J_{5,6a} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 169.7, 166.5, 166.3, 165.8, 165.7, 165.0 (CO, NHCO), 148.1 (C-tiadiazolin), 135.3-123.5 (Ar), 76.4, 75.8, 73.7, 69.1, 68.0 (C-1-C-5), 69.1 (CH-tiadiazolin), 62.5 (C-6).

B izomer: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 6.68 (1H, d, CH-tiadiazolin), 6.13, 5.89 (2H, 2 pt, $J = 9.5$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.76 (1H, dd, $J_{1,\text{CH}} = 2.5$ Hz, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.65 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.19 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, $J_{5,6b} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 167.3, 166.2, 165.4, 164.9 (CO, NHCO), 148.7 (C-tiadiazolin), 76.1, 75.4, 74.8, 68.5, 67.8 (C-1-C-5), 63.0 (C-6). A többi jel az A izomer jeleivel együtt jelenik meg.

2-(4-*terc*-Butilbenzamido)-4-(4-*terc*-butilbenzoil)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolin (106)

A **98** tioszemikarbazonból (0.15 g, 0.22 mmol) és 4-*terc*-butilbenzoil-kloridból (129 μL , 0.66 mmol) az 5.5. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc-hexán) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 83 mg (38%). $[\alpha]_{\text{D}} = -378$ (c 0.18, CHCl_3); R_f : 0.48 (1:2 EtOAc-hexán); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) 8.71 (1H, s, NH), 8.01-7.14 (28H, m, Ar), 6.36 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, CH-tiadiazolin), 6.01, 5.65, 5.64 (3H, 3 pt, $J = 9.5$ Hz, H-2, H-3, H-4), 4.64-4.55 (2H, m, H-6a, H-1), 4.42 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, H-6b), 4.14 (1H, ddd, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-5), 1.36 (9H, bs, CH_3), 1.31 (9H, s, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm) 166.4, 166.3, 165.8, 165.8, 165.2, 164.7 (CO, NHCO), 156.9, 154.3 (C-fenil), 145.9 (C-tiadiazolin), 133.7-124.7 (Ar), 76.6, 76.0, 73.8, 69.3, 67.8, (C-1-C-5), 69.1 (CH-tiadiazolin), 62.8 (C-6), 35.2, 34.9 (CtBu), 31.2, 31.1 (CH_3). ESI-MS (pozitív mód)

m/z:1002.33 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₅₈H₅₅N₃O₁₁S (1002.14); Számított: C, 69.51, H, 5.53; N, 4.19; S, 3.20. Talált: C, 69.54; H, 5.56; N, 4.16; S, 3.25.

2-Acetamido-4-acetil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-Δ²-1,3,4-tiadiazolin (107)

A **98** tioszemikarbazonból (0.20 g, 0.28 mmol) és acetil-kloridból (60 μL, 0.84 mmol) az 5.5. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 170 mg (77%). [α]_D = –178 (c 0.35, CHCl₃); R_f: 0.30 (1:2 EtOAc–toluol); ESI-MS (pozitív mód) m/z: 766.25 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₄₀H₃₅N₃O₁₁S (765.78); Számított: C, 62.74, H, 4.61; N, 5.49; S, 4.19. Talált: C, 62.71; H, 4.65; N, 5.46; S, 4.15.

A izomer: ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.43 (1H, s, NH), 8.10–7.11 (20H, m, Ar), 6.05–5.96 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, CH-tiadiazolin), 5.68, 5.56 (2H, 2 pt, *J* = 9.8 Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.53–4.42 (3H, m, H-6a, H-6b, H-1), 4.15–4.08 (1H, m, H-5), 1.99, 1.93 (6H, 2 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 169.0, 166.0, 165.6, 165.0 (CO, NHCO), 147.4 (C-tiadiazolin), 133.6–125.1 (Ar), 76.0, 75.2, 73.5, 69.1, 66.3 (C-1–C-5), 69.1 (CH-tiadiazolin), 62.4 (C-6), 22.6, 21.5 (CH₃).

B izomer: ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.14 (1H, s, NH), 5.84, 5.43 (2H, 2 pt, *J* = 9.5, 9.7, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4). A többi jel az A izomer jeleivel együtt jelenik meg.

5.6. Általános eljárás 2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolok (108-111) és -tiadiazolok (112-115) szintézisére

4-Acil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazont (**100-103**, 0.3 mmol) vagy 4-acil-2-(acilamino)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazolint (**104-107**, 0.3 mmol) oldottunk diklórmetánban (10 mL). Az elegyhez jódbenzol-diacetátot (0.11 g, 0.33 mmol) adtunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:1 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően az oldószert lepároltuk, a kapott nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

2-Benzamido-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (108)

A **100** vegyületből (0.084 g, 0.11 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (57%). [α]_D = –205 (c 0.4, CHCl₃); R_f: 0.68 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.06–7.26 (26H, m, Ar, NH), 6.11, 6.02, 5.88 (3H, 3 pt, *J* = 9.5, 9.8 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.28 (1H d, *J*_{1,2} = 9.8 Hz, H-1), 4.71 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.4 Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, H-6b) 4.39 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 2.4 Hz, *J*_{5,6b} = 5.2 Hz, *J*_{4,5} = 9.4 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.6, 165.1, 164.8, 160.9 (CO, NHCO, C-2-, C-5-oxadiazol), 133.5–123.3 (Ar), 77.0, 73.5, 71.8, 70.2, 69.0 (C-1–C-5), 62.9 (C-6). Elemanalízis: C₄₃H₃₃N₃O₁₁ (767.74); Számított: C, 67.27, H, 4.33; N, 5.47. Talált: C, 67.35; H, 4.42; N, 5.40.

2-(2-Naftamido)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (109)

A **101** vegyületből (0.28 g, 0.34 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:6 EtOAc–toluol) sárga amorf anyag. Kitermelés: 192 mg (69%). [α]_D = –121 (c 0.16, CHCl₃); R_f: 0.58 (2:7 EtOAc–toluol); ¹H NMR

(CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.52 (1H, s, NH), 8.11-7.10 (27H, m, Ar), 6.18, 6.11, 5.95 (3H, 3 pt, $J = 9.7$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.27 (1H, d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, H-6b) 4.39 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 4.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.6, 164.8, 161.1 (CO, NHCO, C-2-, C-5-oxadiazol), 134.7-120.5 (Ar), 77.0, 73.6, 71.9, 70.3, 69.1 (C-1-C-5), 63.0 (C-6). Elemanalízis: C₄₇H₃₅N₃O₁₁ (817.79); Számított: C, 69.03, H, 4.31; N, 5.14. Talált: C, 69.11; H, 4.41; N, 5.05.

2-(4-*terc*-Butilbenzamido)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (110)

A **102** vegyületből (0.09 g, 0.11 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc-hexán) szintelen amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 80 mg (60%). $[\alpha]_D = -82$ (c 1.50, CHCl₃); R_f: 0.29 (1:3 EtOAc-hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.05-7.20 (25H, m, Ar, NH), 6.11, 6.02, 5.88 (3H, 3 pt, $J = 9.5, 9.7$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.28 (1H, d, $J_{1,2} = 9.7$ Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, H-6b), 4.40 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.3$ Hz, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-5), 1.34 (9H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.6, 165.1, 164.8, 161.1 (CO, NHCO, C-2-, C-5-oxadiazol), 155.6, 133.5-120.5 (Ar), 77.0, 73.6, 71.8, 70.2, 69.1 (C-1-C-5), 63.0 (C-6), 35.0 (C(CH₃)₃), 31.0 (CH₃). Elemanalízis: C₄₇H₄₁N₃O₁₁ (823.84); Számított: C, 68.52, H, 5.02; N, 5.10. Talált: C, 68.61; H, 5.11; N, 5.18.

2-Acetamido-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (111)

A **103** vegyületből (0.16 g, 0.23 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc-hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 81 mg (50%). $[\alpha]_D = -2$ (c 0.25, CHCl₃); R_f: 0.38 (1:3 EtOAc-toluol); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.03-7.22 (21H, m, Ar, NH), 6.08, 5.86, 5.84 (3H, 3 pt, $J = 9.7$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.18 (1H, d, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.71-4.60 (1H, dd, $J_{5,6a} < 1$ Hz, H-6a), 4.52 (1H, dd, $J_{5,6b} = 4.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, H-6b), 4.40-4.30 (1H, m, H-5), 2.53 (1H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.0, 165.6, 165.2, 165.0, 164.8, 160.9 (CO, NHCO, C-2-, C-5-oxadiazol), 133.5-128.3 (Ar), 76.9, 73.4, 71.8, 70.3, 68.9 (C-1-C-5), 62.9 (C-6), 11.0 (CH₃). Elemanalízis: C₃₈H₃₁N₃O₁₁ (705.67); Számított: C, 64.68, H, 4.43; N, 5.95. Talált: C, 64.60; H, 4.51; N, 5.86.

2-Benzamido-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (112)

A **104** vegyületből (0.09 g, 0.10 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc-hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 54 mg (68%). $[\alpha]_D = -111$ (c 0.20, CHCl₃); R_f: 0.21 (1:2 EtOAc-hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.20-7.26 (26H, m, Ar, NH), 6.12, 5.86, 5.77 (3H, 3 pt, $J = 9.5, 9.8$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.32 (1H, d, $J_{1,2} = 9.7$ Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, H-6a), 4.55 (1H, dd, H-6b) 4.40 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.2, 165.7, 165.1, 165.0, 164.9, 162.5, 161.1 (CO, NHCO, (C-2-, C-5-tiadiazol), 133.3-128.3 (Ar), 77.0, 76.3, 73.6, 72.2, 69.2, (C-1-C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₄₃H₃₃N₃O₁₀S (783.8); Számított: C, 65.89, H, 4.24; N, 5.36; S, 4.09. Talált: C, 65.94; H, 4.35; N, 5.28; S, 4.01.

2-(2-Naftamido)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (113)

A **105** vegyületből (0.20 g, 0.20 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:6 EtOAc–toluol) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 100 mg (59%). $[\alpha]_D = -205$ (*c* 0.16, CHCl₃); R_f : 0.39 (1:6 EtOAc–toluol); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.71 (1H, s, NH), 8.12-7.11 (27H, m, Ar), 6.15, 5.91, 5.80 (3H, 3pt, *J* = 9.6 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.35 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.7 Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.3 Hz, H-6a), 4.57 (1H, dd, H-6b), 4.41 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 2.0 Hz, *J*_{5,6b} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 9.4 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.1, 165.7, 165.2, 165.1, 165.0, 162.5, 160.9 (CO, NHCO, C-2-, C-5-tiadiazol), 135.5-124.2 (Ar), 76.9, 76.3, 73.6, 72.3, 69.3 (C-1–C-5), 63.1 (C-6). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 834.33 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₄₇H₃₅N₃O₁₀S (833.86); Számított: C, 67.70, H, 4.23; N, 5.04; S, 3.85. Talált: C, 67.81; H, 4.15; N, 5.12; S, 3.76.

2-(4-*terc*-Butilbenzamido)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (114)

A **106** vegyületből (0.17 g, 0.17 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 120 mg (84%). $[\alpha]_D = -179$ (*c* 0.20, CHCl₃); R_f : 0.20 (1:3 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.05-7.22 (25H, m, Ar, NH), 6.12, 5.86, 5.80 (3H, 3pt, *J* = 9.5, 9.7 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.31 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.6 Hz, H-1), 4.68 (1H, dd, *J*_{5,6a} < 1 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.2 Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 5.0 Hz, H-6b), 4.43-4.35 (1H, m, H-5), 1.38 (9H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 166.1, 165.8, 165.2, 165.0, 164.8, 161.8, 160.9 (CO, NHCO, C-2-, C-5-tiadiazol), 156.9, 133.5-125.8 (Ar), 76.9, 76.3, 73.7, 72.2, 69.4 (C-1–C-5), 63.2 (C-6), 31.9 (C*t*Bu), 31.1 (CH₃). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 840.42 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₄₇H₄₁N₃O₁₀S (839.91); Számított: C, 67.21, H, 4.92; N, 5.00; S, 3.82. Talált: C, 67.31; H, 4.83; N, 5.09; S, 3.91.

2-Acetamido-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (115)

A **107** vegyületből (0.17 g, 0.22 mmol) az 5.6. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 106 mg (67%). $[\alpha]_D = -81$ (*c* 0.25, CHCl₃); R_f : 0.42 (1:2 EtOAc–toluol); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.09-7.13 (21H, m, Ar, NH), 6.09, 5.81, 5.74 (3H, 3 pt, *J* = 9.6, 9.8 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.25 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.6 Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.3 Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, H-6b), 4.36 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 3.0 Hz, *J*_{5,6b} = 4.8 Hz, *J*_{4,5} = 9.5 Hz, H-5), 1.82 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 168.8, 166.1, 165.7, 165.1, 164.7 (CO, NHCO, C-2-, C-5-tiadiazol), 133.5-128.4 (Ar), 76.9, 76.0, 73.5, 71.7, 69.2 (C-1–C-5), 62.9 (C-6). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 722.33 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₃₈H₃₁N₃O₁₀S (721.76); Számított: C, 63.24, H, 4.33; N, 5.82; S, 4.44. Talált: C, 63.21; H, 4.35; N, 5.84; S, 4.41.

5.7. Általános eljárás aromás aldehid-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (137-143) szintézisére

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil izocianátot (**136**, 0.22 g, 0.59 mmol) adtunk az aromás aldehid hidrazon (0.27 g, 1.80 mmol) absz. dioxános (5 mL) oldatához. A reakcióelegyet 24 órán keresztül forraltuk, és kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK 1:1 EtOAc–hexán) a reakcióelegyet G3-as üvegszűrőn szűrtük, dioxánnal

(2 x 5ml) mostuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

4-Nitrobenzaldehyd-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazon (139)

A **136** izocianátból (0.40 g, 1.07 mmol) és 4-nitrobenzaldehyd hidrazonból (0.37 g, 2.14 mmol) az 5.7. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 380 mg (66%). $[\alpha]_D = -71$ (*c* 0.35, CHCl₃); R_f : 0.18 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 9.72 (1H, bs, NH), 8.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.86 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.82 (1H, s, CH=N), 7.22 (1H, d, *J*_{1,NH} = 9.2 Hz, NH), 5.40, 5.24, 5.15, 5.11 (4H, 4 pt, *J* = 9.3, 9.8 Hz, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.38 (1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.5 Hz, H-6a), 4.12 (1H, dd, H-6b), 3.91 (1H, *J*_{5,6a} = 4.1 Hz, *J*_{5,6b} = 2.1 Hz, *J*_{4,5} = 9.9 Hz, m, H-5), 2.09, 2.06, 2.04 (12H, 3 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.7, 170.5, 169.9, 169.4 (CO), 155.7 (NHCONH), 148.2 (C-NO₂), 139.8 (CH=N), 139.6, 127.5, 124.0 (Ar), 79.3, 73.2, 72.5, 70.4, 68.1 (C-1–C-5), 61.6 (C-6), 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₆N₄O₁₂ (538.46); Számított: C, 49.07; H, 4.87; N, 10.40. Talált: C, 48.98; H, 4.80; N, 10.52.

4-Fluorbenzaldehyd-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazon (140)

A **136** izocianátból (0.25 g, 0.67 mmol) és 4-fluorbenzaldehyd hidrazonból (0.19 g, 1.23 mmol) az 5.7. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 260 mg (76%). $[\alpha]_D = -54$ (*c* 0.27, CHCl₃); R_f : 0.22 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 10.09 (1H, bs, NH) 7.78 (1H, s, CH=N), 7.68 (2H, dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.21-7.07 (3H, m, Ar, NH), 5.41, 5.29, 5.15, 5.12 (4H, 4 pt, *J* = 9.3, 9.9 Hz, H-1, H-2, H-3, H-4), 4.38 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 3.7 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.5 Hz, H-6a), 4.12 (1H, dd, *J*_{5,6b} < 1 Hz, H-6b), 3.97-3.89 (1H, m, H-5), 2.05 (12H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.5, 169.9, 169.4 (CO), 163.7 (d, *J* = 250.0 Hz, Ar), 155.8 (NHCONH), 141.4 (CH=N), 129.9 (Ar), 128.9 (d, *J* = 7.3 Hz, Ar), 115.8 (d, *J* = 22.0 Hz, Ar), 79.3, 73.1, 72.7, 70.3, 68.1 (C-1–C-5), 61.6 (C-6), 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₆FN₃O₁₀ (511.45); Számított: C, 51.66; H, 5.12; N, 8.22. Talált: C, 51.54; H, 5.23; N, 8.33.

5.8. Általános eljárás 5-aril-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazolok (144-150) szintézisére

A: Az aromás aldehyd-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazon (**137-143**, 0.3 mmol) diklórmétánban (10 mL) oldottuk, majd az oldathoz jódbenzoldiacetátot (0.11 g, 0.33 mmol) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK, 1:1 EtOAc–hexán) az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

B: Az aromás aldehyd-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)] szemikarbazon (**137-143**, 0.3 mmol) jégcetben (8 mL) oldottuk, majd ólom-tetraacetátot (0.13 g, 0.3 mmol) adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 80°C-on 4 órán keresztül kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK, 1:1 EtOAc–hexán) a reakcióelegyet vízzel (18 mL) hígítottuk, és EtOAc-tal (3 x 15 mL) extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk (MgSO₄), majd vákuumban lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

5-Fenil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (144)

A **137** vegyületből (0.11 g, 0.23 mmol) a 5.8./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (45%).

A **137** vegyületből (0.25 g, 0.51 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 212 mg (85%). $[\alpha]_D = -20$ (c 0.28, CHCl₃); R_f : 0.23 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 7.96–7.83 (2H, m, Ar), 7.54–7.42 (3H, m, Ar), 6.22 (1H, bs, NH), 5.39 (1H, pt, $J = 9.4$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.21 (1H, d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, H-1), 5.14, 5.11 (2H, 2 pt, $J = 9.4, 9.9$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.33 (1H, dd, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, H-6a), 4.11 (1H, dd, $J_{5,6b} = 1.2$ Hz, H-6b), 3.98–3.88 (1H, m, H-5), 2.09, 2.06, 2.05 (12H, 3 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.8, 170.5, 169.8, 169.5 (CO), 161.4, 160.0 (C-2-, C-5-oxadiazol), 131.0, 128.9, 125.0, 123.8 (Ar), 82.7, 73.4, 72.6, 70.6, 68.1 (C-1–C-5), 61.6 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₅N₃O₁₀ (491.45); Számított: C, 53.77; H, 5.13; N, 8.55. Talált: C, 53.89; H, 5.24; N, 8.64.

5-(4-Metilfenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (145)

A **138** vegyületből (0.29 g, 0.57 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 190 mg (66%). $[\alpha]_D = -14$ (c 0.27, CHCl₃); R_f : 0.31 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 6.40 (1H, bs, NH), 5.38 (1H, pt, $J = 9.4$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.21 (1H, d, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1), 5.14, 5.12 (2H, 2 pt, $J = 9.3, 9.7$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.31 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, H-6a), 4.09 (1H, dd, H-6b), 3.92 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 4.2$ Hz, $J_{5,6b} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H-5), 2.39, 2.07, 2.04, 2.03 (16H, 4 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.6, 170.5, 169.8, 169.4 (CO), 161.2, 160.0 (C-2-, C-5-oxadiazol), 141.3, 129.5, 125.9, 121.0 (Ar), 82.6, 73.2, 72.7, 70.5, 68.0 (C-1–C-5), 61.6 (C-6), 21.4 (CH₃), 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₃H₂₇N₃O₁₀ (505.47); Számított: C, 54.65; H, 5.38; N, 8.31. Talált: C, 54.78; H, 5.49; N, 8.42.

5-(4-Nitrofenil)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (146)

A **139** vegyületből (0.19 g, 0.35 mmol) az 5.8./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 80 mg (43%).

A **139** vegyületből (0.25 g, 0.46 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 130 mg (53%). $[\alpha]_D = -21$ (c 0.23, CHCl₃); R_f : 0.27 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 8.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar), 8.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar), 6.45 (1H, bs, NH), 5.41 (1H, pt, $J = 9.4$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.24 (1H, d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, H-1), 5.16, 5.12 (2H, 2 pt, $J = 9.7, 10.0$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.34 (1H, dd, $J_{5,6a} = 4.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, H-6a), 4.14 (1H, dd, $J_{5,6b} < 1.0$ Hz, H-6b), 4.00–3.91 (1H, m, H-5), 2.10, 2.07 (12H, 2s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.9, 170.5, 169.8, 169.5 (CO), 162.1, 158.2 (C-2-, C-5-oxadiazol), 148.9 (C-NO₂), 129.3, 126.7, 124.3 (Ar), 82.6, 73.4, 72.5, 70.6, 68.0

(C-1–C-5), 61.5 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₄N₄O₁₂ (536.45); Számított: C, 49.26; H, 4.51; N, 10.44. Talált: C, 49.37; H, 4.42; N, 10.33.

5-(4-Fluorfenil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (147)

A **140** vegyületből (0.20 g, 0.39 mmol) az 5.8./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 48 mg (24%).

A **140** vegyületből (0.1 g, 0.19 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 85 mg (88%). $[\alpha]_D = -4$ (*c* 0.30, CHCl₃); R_f : 0.33 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 7.91 (2H, dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.16 (2H, pt, *J* = 8.4 Hz Ar), 6.27 (1H, bs, NH), 5.39 (1H, pt, *J* = 9.4 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.21 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.2 Hz, H-1), 5.14, 5.10 (2H, 2 pt, *J* = 9.3, 9.8 Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.34 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 4.3 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.3 Hz, H-6a), 4.12 (1H, dd, *J*_{5,6b} < 1.0 Hz, H-6b), 3.98–3.88 (1H, m, H-5), 2.09, 2.06, 2.05 (12H, 3s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.8, 170.5, 169.8, 169.5 (CO), 164.1 (d, *J* = 252.0 Hz, Ar), 161.4, 159.1 (C-2-, C-5-oxadiazol), 128.2 (d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 120.1, 116.2 (d, *J* = 22.3 Hz, Ar), 82.6, 73.3, 72.6, 70.5, 68.0 (C-1–C-5), 61.5 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₄FN₃O₁₀ (509.44); Számított: C, 51.87; H, 4.75; N, 8.25. Talált: C, 51.76; H, 4.87; N, 8.38.

5-(3-Klórfenil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (148)

A **141** vegyületből (0.13 g, 0.24 mmol) az 5.8./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 65 mg (52%).

A **141** vegyületből (0.17 g, 0.33 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 110 mg (64%). $[\alpha]_D = -13$ (*c* 0.32, CHCl₃); R_f : 0.29 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 7.89 (1H, bs, Ar), 7.80 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar), 7.51–7.36 (2H, m, Ar), 6.22 (1H, bs, NH), 5.39 (1H, pt, *J* = 9.4 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.21 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.2 Hz, H-1), 5.14, 5.10 (2H, 2 pt, *J* = 9.4, 9.8 Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.33 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 4.4 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.4 Hz, H-6a), 4.13 (1H, dd, *J*_{5,6b} < 1.0 Hz, H-6b), 3.99–3.90 (1H, m, H-5), 2.09, 2.06, 2.05 (12H, 3 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.9, 170.5, 169.8, 169.5 (CO), 161.5, 158.8 (C-2-, C-5-oxadiazol), 135.0, 131.0, 130.3, 125.9, 125.4, 124.1 (Ar), 82.6, 73.4, 72.6, 70.6, 68.1 (C-1–C-5), 61.6 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₂H₂₄ClN₃O₁₀ (525.89); Számított: C, 50.25; H, 4.60; N, 7.99. Talált: C, 50.38; H, 4.71; N, 7.89.

5-(1-Naftil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (149)

A **142** vegyületből (0.34 g, 0.63 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 305 mg (89%). $[\alpha]_D = -10$ (*c* 0.29, CHCl₃); R_f : 0.32 (1:1 EtOAc–hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 9.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.86–7.69 (3H, m, Ar), 7.52–7.26 (3H, m, Ar), 6.94 (1H, bs, NH), 5.32 (1H, pt, *J* = 9.2 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.19 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.0 Hz, H-1), 5.09, 5.06 (2H, 2 pt, *J* = 9.5, 9.8, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.22 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 4.0 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.7 Hz, H-6a), 4.02 (1H, dd,

$J_{5,6b} < 1.0$ Hz, H-6b), 3.90-3.80 (1H, m, H-5), 1.98, 1.93, 1.90 (12H, 3 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 170.3, 170.2, 169.7, 169.3 (CO), 161.2, 159.5 (C-2-, C-5-oxadiazol), 133.4-120.1 (Ar), 82.4, 73.1, 72.7, 70.4, 67.9 (C-1-C-5), 61.5 (C-6), 20.3 (CH₃). Elemanalízis: C₂₆H₂₇N₃O₁₀ (541.51); Számított: C, 57.67; H, 5.03; N, 7.76. Talált: C, 57.55; H, 5.12; N, 7.63.

5-(2-Naftil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (150)

A **143** vegyületből (0.31 g, 0.57 mmol) az 5.8./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc-hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 150 mg (49%). $[\alpha]_D = -19$ (c 0.28, CHCl₃); R_f : 0.20 (1:1 EtOAc-hexán); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8.34 (1H, s, Ar), 8.10-7.69 (4H, m, Ar), 7.68-7.40 (2H, m, Ar), 6.20 (1H, bs, NH), 5.41 (1H, pt, $J = 9.0$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.30-5.08 (3H, m, H-1, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.35 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.13 (1H, dd, $J_{5,6b} < 1.0$ Hz, H-6b), 4.02-3.88 (1H, m, H-5), 2.10, 2.06 (12H, 2s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm) 171.0, 170.6, 169.9, 169.5 (CO), 161.4, 160.2 (C-2-, C-5-oxadiazol), 134.3-121.1 (Ar), 82.7, 73.4, 72.6, 70.6, 68.1 (C-1-C-5), 61.6 (C-6), 20.7, 20.5 (CH₃). Elemanalízis: C₂₆H₂₇N₃O₁₀ (541.51); Számított: C, 57.67; H, 5.03; N, 7.76. Talált: C, 57.79; H, 5.14; N, 7.87.

5.9. Általános eljárás az O-acetil és O-benzoil védőcsoportok eltávolítására (Zemplén-féle elszappanosítás)

Az acetilezett vagy benzoilezett vegyületet (100 mg) vízmentes metanolban (5 ml) oldottuk (pár csepp vízmentes kloroformot adtunk az elegyhez, ha az oldódás nem volt teljes), majd katalitikus mennyiségű nátrium-metilátot adtunk hozzá (~1 M koncentrációjú absz. metanolos oldat formájában). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, és a reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük (eluens: CHCl₃-MeOH = 7:3). Az átalakulást követően a reakcióelegyet Amberlyst 15 kationcserélő gyantával semlegesítettük, szűrtük, majd bepároltuk. Szükség esetén a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

5.10. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazonok benzoil védőcsoportjainak eltávolítására

Az O-perbenzoilezett tioszemikarbazon származékot (100 mg) absz. MeOH-ban (14 mL) oldottuk, és LiOH-ot (16 ekv.) adtunk az elegyhez. A reakcióelegyet 0°C-on 4 órán keresztül kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK, 7:3 CHCl₃-MeOH) az elegyet Amberlyst 15 kation cserélő gyantával semlegesítettük. Szűrést és bepárlást követően a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

2-Benzamido-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (116)

A **108** vegyületből (0.15 g, 0.43 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (8:1 CHCl₃-metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (87%). $[\alpha]_D = +11$ (c 0.13, DMSO); R_f : 0.26 (3:1 CHCl₃-metanol); ¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 8.07 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.65-7.50 (3H, m, Ar), 4.66 (1H d, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 3.93 (1H, dd, $J_{5,6a} = 1.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, H-6a), 3.85 (1H, pt, $J = 9.0$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.74 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.2$ Hz, H-6b) 3.60-3.43 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5). ¹³C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 166.8 (NHCO, C-2-oxadiazol), 165.6 (C-5-oxadiazol), 133.4, 130.4, 128.0, 124.6

(Ar), 82.8, 79.0, 74.6, 73.4, 71.2 (C-1–C-5), 62.7 (C-6). Elemanalízis: C₁₅H₁₇N₃O₇ (351.31); Számított: C, 51.28, H, 4.88; N, 11.96. Talált: C, 51.20; H, 4.93; N, 12.06.

2-(2-Naftamido)-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (117)

A **109** vegyületből (0.16 g, 0.40 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (8:1 CHCl₃–metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 73 mg (93%). $[\alpha]_D = +13$ (*c* 0.10, DMSO); R_f: 0.13 (8:1 CHCl₃–metanol); ¹H NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 7.81 (1H, bs, Ar), 7.35-7.10 (4H, m, Ar), 6.82 (2H, bs, Ar), 3.87 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.6 Hz, H-1), 3.15-3.02 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, H-6a), 2.97-2.87 (1H, m, H-6b), 2.80-2.64 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 164.8 (NHCO, C-2-oxadiazol), 164.2 (C-5-oxadiazol), 134.4-120.5 (Ar), 81.9, 77.3, 72.9, 71.8, 69.9 (C-1–C-5), 61.0 (C-6). Elemanalízis: C₁₉H₁₉N₃O₇ (401.37); Számított: C, 56.86, H, 4.77; N, 10.47. Talált: C, 56.79; H, 4.88; N, 10.38.

2-(4-terc-Butilbenzamido)-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (118)

A **110** vegyületből (0.15 g, 0.37 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:1 CHCl₃–metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 56 mg (76%). $[\alpha]_D = +13$ (*c* 0.29, DMSO); R_f: 0.30 (7:1 CHCl₃–metanol); ¹H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.99 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.62 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 4.66 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.8 Hz, H-1), 3.92 (1H, m, H-6a), 3.84 (1H, pt, *J* = 9.1 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.72 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 4.6 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, H-6b), 3.62-3.42 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5), 1.37 (9H, s, CH₃). ¹³C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 167.0 (NHCO, C-2-oxadiazol), 165.4 (C-5-oxadiazol), 157.3, 127.9, 127.4, 121.8 (Ar), 82.9, 79.1, 74.6, 73.4, 71.3 (C-1–C-5), 62.8 (C-6), 36.0 (CtBu), 31.5 (CH₃). Elemanalízis: C₁₉H₂₅N₃O₇ (407.42); Számított: C, 56.01, H, 6.18; N, 10.31. Talált: C, 56.12; H, 6.27; N, 10.21.

2-Acetamido-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (119)

A **111** vegyületből (0.18 g, 0.62 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 CHCl₃–metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 30 mg (41%). $[\alpha]_D = +38$ (*c* 0.15, H₂O); R_f: 0.28(3:1 CHCl₃–metanol); ¹H NMR (D₂O+MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 4.69 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, H-1), 3.91 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 1.4 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.1 Hz, H-6a), 3.82-3.70 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, H-6b), 3.66-3.57 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, H-5), 3.52 (1H, pt, *J* = 9.2 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 2.57 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (D₂O+MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 166.6 (NHCO, C-2-oxadiazol), 163.8 (C-5-oxadiazol), 80.4, 76.6, 72.3, 71.5, 69.2 (C-1–C-5), 62.7 (C-6), 10.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₀H₁₅N₃O₇ (289.24); Számított: C, 41.52, H, 5.23; N, 14.53. Talált: C, 41.59; H, 5.29; N, 14.62.

2-Benzamido-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (120)

A **112** vegyületből (0.11 g, 0.30 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (8:1 CHCl₃–metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 35 mg (68%). $[\alpha]_D = +9$ (*c* 0.20, DMSO); R_f: 0.13 (8:1 CHCl₃–metanol); ¹H NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 8.09 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.66 (1H, pt, *J* = 7.2 Hz, Ar), 7.56 (2H, pt, *J* = 7.5 Hz, Ar), 4.54 (1H, d, *J*_{1,2} = 8.7 Hz, H-1), 3.76-3.66 (1H, m, H-6a), 3.45 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 6.0 Hz, *J*_{6a,6b} = 11.9 Hz, H-6b), 3.40-3.29 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5), 3.20 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 165.5 (NHCO), 163.4, 160.2 (C-2-, C-5-tiadiazol), 133.2, 131.6, 128.9, 128.5 (Ar), 81.7, 77.6, 76.9, 74.6, 70.0 (C-1–C-5), 61.2 (C-6). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 368.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (367.38); Számított: C, 49.04, H, 4.66; N, 11.44; S, 8.73. Talált: C, 49.13; H, 4.75; N, 11.53; S, 8.62.

2-(2-Naftamido)-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (121)

A **113** vegyületből (0.14 g, 0.34 mmol) a 6.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:1 CHCl_3 –metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 40 mg (57%). $[\alpha]_{\text{D}} = +10$ (c 1.10, DMSO); R_f : 0.32 (7:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 8.81 (1H, bs, Ar), 8.15–8.00 (4H, m, Ar), 7.72–7.60 (2H, m, Ar), 4.55 (1H, d, $J_{1,2} = 8.9$ Hz, H-1), 3.76–3.68 (1H, m, H-6a), 3.40–3.30 (4H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5, H-6b), 3.21 (1H, pt, $J = 8.9$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 165.5 (NHCO), 163.2, 160.0 (C-2-, C-5-tiadiazol), 134.9–122.8 (Ar), 81.6, 77.6, 76.8, 74.5, 69.9 (C-1–C-5), 61.1 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (417.44); Számított: C, 54.67, H, 4.59; N, 10.07; S, 7.68. Talált: C, 54.56; H, 4.68; N, 10.01; S, 7.78.

2-(4-*terc*-Butilbenzamido)-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (122)

A **114** vegyületből (0.18 g, 0.43 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:1 CHCl_3 –metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (66%). $[\alpha]_{\text{D}} = +9$ (c 1.00, DMSO); R_f : 0.36 (7:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 8.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.59 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 4.55 (1H, d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, H-1), 3.78–3.70 (1H, m, H-6a), 3.48 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.8$ Hz, H-6b), 3.41–3.30 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5), 3.22 (1H, pt, $J = 8.7$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 1.33 (9H, s, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 165.1 (NHCO), 163.3, 160.0 (C-2-, C-5-tiadiazol), 156.3, 128.7, 128.4, 125.7 (Ar), 81.7, 77.6, 76.9, 74.5, 70.0 (C-1–C-5), 61.2 (C-6), 35.0 (CtBu), 31.0 (CH_3). Elemanalízis: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (423.48); Számított: C, 53.89, H, 5.95; N, 9.92; S, 7.57. Talált: C, 53.97; H, 6.02; N, 9.99; S, 7.50.

2-Acetamido-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-tiadiazol (123)

A **115** vegyületből (0.18 g, 0.59 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (8:1 CHCl_3 –metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (92%). $[\alpha]_{\text{D}} = +25$ (c 0.27, DMSO); R_f : 0.12 (8:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 4.48 (1H, d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, H-1), 3.69 (1H, dd, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.6$ Hz, H-6a), 3.47–3.27 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-6b), 3.22–3.18 (1H, m, H-5), 2.19 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz) δ (ppm) 168.5 (NHCO), 162.8, 158.9 (C-2-, C-5-tiadiazol), 81.5, 77.6, 76.7, 74.5, 69.9 (C-1–C-5), 61.1 (C-6), 22.3 (CH_3). Elemanalízis: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (305.31); Számított: C, 39.34, H, 4.95; N, 13.76; S, 10.50. Talált: C, 39.25; H, 4.86; N, 13.65; S, 10.59.

C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazon (124)

A **97** vegyületből (0.17 g, 0.26 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (8:5 CHCl_3 –metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 40 mg (63%). $[\alpha]_{\text{D}} = +32$ (c 0.30, DMSO); R_f : 0.17 (2:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.19 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 3.88–3.72 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.70–3.52 (1H, m, H-6a), 3.50–3.22 (4H, m, H-2 és/vagy H-3

és/vagy H-4, H-5, H-6b). ^{13}C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 160.1 (NHCONH), 143.2 (CH=N), 81.8, 80.2, 79.4, 73.4, 71.4 (C-1–C-5), 62.7 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{84}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ (249.22); Számított: C, 38.55, H, 6.07; N, 16.86. Talált: C, 38.63; H, 6.12; N, 16.93.

C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon (125)

A **98** vegyületből (0.16 g, 0.24 mmol) az 5.10. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl_3 –metanol) halványsárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (95%). $[\alpha]_{\text{D}} = +6$ (c 2.00, DMSO); R_f : 0.24 (3:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.39 (1H, s, CH=N), 3.92–3.81 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.68 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3.1$ Hz, $J_{6a,6b} = 10.9$ Hz, H-6a), 3.52–3.32 (4H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5, H-6b). ^{13}C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 180.0 (NHCSNH), 145.5 (CH=N), 81.7, 79.8, 79.0, 73.2, 71.4 (C-1–C-5), 62.7 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (265.29); Számított: C, 36.22, H, 5.70; N, 15.84; S, 12.09. Talált: C, 36.12; H, 5.81; N, 15.92; S, 12.17.

4-Fenil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (128)

A **126** vegyületből (0.20 g, 0.27 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl_3 –metanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 42 mg (48%). $[\alpha]_{\text{D}} = +52$ (c 0.43, DMSO); R_f : 0.23 (4:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.46 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.30–7.17 (3H, m, Ar, CH=N), 7.01 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, Ar), 3.91–3.79 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.65 (1H, dd, $J_{5,6a} = 4.5$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.4$ Hz, H-6a), 3.42–3.21 (4H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5, H-6b), ^{13}C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 155.9 (NHCONH), 143.3 (CH=N), 139.7, 129.8, 124.5, 121.3 (Ar), 82.0, 80.2, 79.5, 73.5, 71.5 (C-1–C-5), 62.8 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (325.32); Számított: C, 51.69, H, 5.89; N, 12.92. Talált: C, 51.79; H, 5.98; N, 12.85.

2-Fenilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (129)

A **127** vegyületből (0.16 g, 0.22 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:1 CHCl_3 –methanol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 68 mg (97%). $[\alpha]_{\text{D}} = +14$ (c 0.21, DMSO); R_f : 0.24 (7:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.33 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.03 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, Ar), 4.44 (1H, d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 3.93–3.85 (1H, m, H-6a), 3.77–3.65 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, H-6b), 3.55–3.37 (3H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5). ^{13}C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 162.4, 159.2 (C-2-, C-5-oxadiazol), 139.6, 130.2, 123.8, 118.8 (Ar), 82.6, 79.1, 74.6, 73.2, 71.3 (C-1–C-5), 62.8 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ (323.30); Számított: C, 52.01, H, 5.30; N, 13.00. Talált: C, 52.11; H, 5.39; N, 13.11.

Fenil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-tioszemikarbazon (135)

A **133** vegyületből (0.20 g, 0.26 mmol) az 5.10. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:1 CHCl_3 –metanol) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (77%). $[\alpha]_{\text{D}} = +33$ (c 0.13, MeOH); R_f : 0.40 (3:1 CHCl_3 –metanol); ^1H NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 7.61 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.42–7.30 (3H, m, Ar, CH=N), 7.21 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar), 3.97–3.82 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 3.71 (1H, dd, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.8$ Hz, H-6a), 3.48–3.33 (4H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4, H-5, H-6b). ^{13}C NMR (MeOD, 360 MHz) δ (ppm) 178.3 (NHCSNH), 144.7 (CH=N), 140.1, 129.4, 126.8, 126.2 (Ar), 82.0, 80.1, 79.5, 73.4, 71.5 (C-1–C-5), 62.8

(C-6). Elemanalízis: C₁₃H₁₉N₃O₅S (341.38); Számított: C, 49.26, H, 5.61; N, 12.31; S, 9.39. Talált: C, 49.19; H, 5.70; N, 12.39; S, 9.29.

4-Nitrobenzaldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazon (153)

A **139** vegyületből (0.15 g, 0.28 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 CHCl₃-MeOH) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 107 mg (93%). [α]_D = +30 (c 0.29, DMSO); R_f : 0.70 (2:3 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.28 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar), 7.98 (1H, s, CH=N), 4.94 (1H, d, J_{1,2} = 8.5 Hz, H-1), 3.84 (1H, dd, J_{5,6b} = 1.0 Hz, J_{6a,6b} = 12.3 Hz, H-6b), 3.70 (1H, dd, J_{5,6a} = 4.5 Hz, J_{6a,6b} = 11.9 Hz, H-6a), 3.51-3.43 (2H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, H-5), 3.40-3.36 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 155.0 (NHCONH), 147.3 (C-NO₂), 138.0 (CH=N), 141.0, 127.8, 129.8 (Ar), 80.9, 78.4, 77.4, 71.9, 69.9 (C-1-C-5), 61.0 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₈N₄O₈ (370.31); Számított: C, 45.41; H, 4.90; N, 15.13. Talált: C, 45.54; H, 4.79; N, 15.24.

4-Fluorbenzaldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazon (154)

A **140** vegyületből (0.12 g, 0.24 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃-MeOH) halvány barna amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 80 mg (98%). [α]_D = +42 (c 0.28, DMSO); R_f : 0.20 (4:1 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.89 (1H, s, CH=N), 7.78 (2H, dd, J = 5.6 Hz, J = 8.5 Hz, Ar), 7.15 (2H, pt, J = 8.7 Hz, Ar), 4.95 (1H, d, J_{1,2} = 8.4 Hz, H-1), 3.86 (1H, dd, J_{5,6b} < 1.0 Hz, J_{6a,6b} = 11.7 Hz, H-6b), 3.70 (1H, dd, J_{5,6a} = 4.0 Hz, H-6a), 3.48-3.29 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 162.8 (d, J = 246.4 Hz, Ar), 155.4 (NHCOHN), 138.0 (CH=N), 131.2, 129.2 (d, J = 6.4 Hz, Ar), 115.8 (d, J = 21.6 Hz, Ar), 80.9, 78.4, 77.5, 72.1, 70.1 (C-1-C-5), 61.1 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₈FN₃O₆ (343.31); Számított: C, 48.98; H, 5.28; N, 12.24. Talált: C, 49.10; H, 5.41; N, 12.13.

2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (158)

A **144** vegyületből (0.09 g, 0.18 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃-MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 41 mg (70%). [α]_D = +7 (c 0.5, MeOH); R_f : 0.50 (3:1 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm) 7.94-7.84 (2H, m, Ar), 7.55-7.45 (3H, m, Ar), 4.80 (1H, d, J_{1,2} = 8.6 Hz, H-1), 3.87 (1H, dd, J_{5,6b} = 1.3 Hz, J_{6a,6b} = 11.8 Hz, H-6a), 3.68 (1H, dd, J_{5,6a} = 5.0 Hz, H-6b), 3.50-3.33 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5). ¹³C NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm) 164.8, 160.7 (C-2-, C-5-oxadiazol), 132.3, 130.3, 126.9, 125.1 (Ar), 85.6, 79.5, 78.9, 74.2, 71.4 (C-1-C-5), 62.7 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₇N₃O₆ (323.30), Számított: C, 52.01; H, 5.30; N, 13.00. Talált: C, 52.13; H, 5.19; N, 13.12.

2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (159)

A **145** vegyületből (0.14 g, 0.28 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl₃-MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 31 mg (33%). [α]_D = +2 (c 0.18, DMSO); R_f : 0.40 (3:1 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz, Ar), 4.80 (1H, d, J_{1,2} = 8.7 Hz, H-1), 3.87 (1H, dd, J_{5,6b} = 1.8 Hz, J_{6a,6b} = 12.0 Hz, H-6b), 3.70 (1H, dd, J_{5,6a} = 5.1 Hz, H-6a), 3.50-3.35 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5), 2.42 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ (ppm) 162.8, 157.9

(C-2-, C-5-oxadiazol), 140.5, 129.7, 125.1, 121.3 (Ar), 84.4, 78.4, 77.4, 72.4, 69.8 (C-1–C-5), 60.8 (C-6), 21.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₉N₃O₆ (337.33); Számított: C, 53.41; H, 5.68; N, 12.46. Talált: C, 53.53; H, 5.59; N, 12.58.

2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (160)

A **146** vegyületből (0.13 g, 0.24 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃–MeOH) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (79%). [α]_D = +6 (c 0.15, DMSO); R_f : 0.19 (4:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.40 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 8.16 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 4.84 (1H, d, *J*_{1,2} = 8.7 Hz, H-1), 3.88 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 1.0 Hz, *J*_{6a,6b} = 11.7 Hz, H-6b), 3.73–3.35 (5H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a). ¹³C NMR (DMSO-d₆+D₂O, 360 MHz) δ (ppm) 164.0, 157.2 (C-2-, C-5-oxadiazol), 129.7, 126.8, 124.9 (Ar), 84.4, 78.6, 77.3, 72.5, 70.0 (C-1–C-5), 61.0 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₆N₄O₈ (368.10); Számított: C, 45.66; H, 4.38; N, 15.21. Talált: C, 45.77; H, 4.49; N, 15.12.

5-(4-Fluorfenil)-2-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (161)

A **147** vegyületből (0.09 g, 0.18 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃–MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (83%). [α]_D = +4 (c 0.20, DMSO); R_f : 0.20 (4:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.97 (2H, dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.28 (2H, pt, *J* = 8.7 Hz, Ar), 4.80 (1H, d, *J*_{1,2} = 8.7 Hz, H-1), 3.88 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 1.6 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, H-6b), 3.70 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 5.2 Hz, H-6a), 3.50–3.30 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5). ¹³C NMR (DMSO-d₆+D₂O, 360 MHz) δ (ppm) 163.3 (d, *J* = 249.0 Hz, Ar), 163.0, 157.3 (C-2-, C-5-oxadiazol), 128.0 (d, *J* = 7.2 Hz, Ar), 120.7 (Ar), 116.6 (d, *J* = 22.4 Hz, Ar), 84.3, 78.4, 77.3, 72.4, 69.8 (C-1–C-5), 60.8 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₆FN₃O₆ (341.29); Számított: C, 49.27; H, 4.27; N, 12.31. Talált: C, 49.15; H, 4.38; N, 12.42.

5-(3-Klórfenil)-2-(β-D-glükopiranozilamino)-1,3,4-oxadiazol (162)

A **148** vegyületből (0.11 g, 0.21 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃–MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 55 mg (74%). [α]_D = +15 (c 0.21, DMSO); R_f : 0.19 (4:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.90 (1H, bs, Ar), 7.84 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.56–7.48 (2H, m, Ar), 4.82 (1H, d, *J*_{1,2} = 8.7 Hz, H-1), 3.88 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 1.4 Hz, *J*_{6a,6b} = 11.9 Hz, H-6b), 3.70 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 5.1 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, H-6a), 3.52–3.35 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5). ¹³C NMR (DMSO-d₆+D₂O, 360 MHz) δ (ppm) 163.6, 157.5 (C-2-, C-5-oxadiazol), 134.4, 131.8, 131.1, 126.0, 125.2, 124.4 (Ar), 84.5, 78.6, 77.4, 72.7, 70.1 (C-1–C-5), 61.2 (C-6). Elemanalízis: C₁₄H₁₆ClN₃O₆ (357.75); Számított: C, 47.00; H, 4.51; N, 11.75. Talált: C, 47.10; H, 4.62; Cl, 9.93; N, 11.87.

2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-(1-naftil)-1,3,4-oxadiazol (163)

A **149** vegyületből (0.09 g, 0.24 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl₃–MeOH) barna amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (84%). [α]_D = +5 (c 0.18, DMSO); R_f : 0.40 (3:1 CHCl₃–MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm) 9.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 8.06–7.88 (3H, m, Ar), 7.67–7.47 (3H, m, Ar), 4.90 (1H, d, *J*_{1,2} = 8.5 Hz, H-1), 3.93 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 2.0 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.0 Hz, H-6b), 3.93 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 5.3 Hz, H-6a), 3.66–3.40 (4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5). ¹³C NMR (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm) 164.6, 160.5 (C-2-, C-5-oxadiazol),

135.3-121.7 (Ar), 85.7, 79.6, 74.2, 71.4 (C-1-C-5), 62.7 (C-6). Elemanalízis: C₁₈H₁₉N₃O₆ (373.36); Számított: C, 57.90; H, 5.13; N, 11.25. Talált: C, 57.78; H, 5.24; N, 11.36.

2-(β-D-Glükopiranozilamino)-5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol (164)

A **150** vegyületből (0.12 g, 0.22 mmol) az 5.9. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 CHCl₃-MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (84%). [α]_D = +9 (c 0.20, DMSO); R_f : 0.20 (5:1 CHCl₃-MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 360 MHz) δ (ppm) 9.03 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 8.03 (2H, t, J = 7.3 Hz, Ar), 7.74-7.57 (3H, m, Ar), 4.71 (1H, d, J_{1,2} = 8.1 Hz, H-1), 3.78-3.65 (1H, m, H-6b), 3.45 (1H, dd, J_{5,6a} = 5.6 Hz, J_{6a,6b} = 11.7 Hz, H-6a), 3.32-3.20 (3H, m, H-2, H-3, H-4), 3.17-3.10 (1H, m, H-5). ¹³C NMR (DMSO-d₆+D₂O, 360 MHz) δ (ppm) 162.7, 157.7 (C-2-, C-5-oxadiazol), 133.4-120.3 (Ar), 84.4, 78.5, 77.4, 72.5, 69.9 (C-1-C-5), 61.2 (C-6). Elemanalízis: C₁₈H₁₉N₃O₆ (373.36); Számított: C, 57.90; H, 5.13; N, 11.25. Talált: C, 57.79; H, 5.22; N, 11.14.

5.11. Általános eljárás O-peracilezett N-[C-(β-D-glükopiranozil)metilidénamino]-arénkarboximidamidok (167-181) és -guanidin (166) szintézisére

Az arénkarboxamidrazont (0.50 mmol) vagy az aminoguanidin karbonát sóját (0.50 mmol) oldottuk piridin (1.5 mL) és víz (0.9 mL) elegyében. A reakcióelegyet 20 percig szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtuk az ecetsavat (0.9 mL), a Raney-Ni-t (0.38 g, vizes szuszpenzió, Merck), a NaH₂PO₂ (0.20 g) reagenst, és a megfelelő per-O-acilezett β-D-glükopiranozil-cianidot (**96**, **130**, **179**, 0.25 mmol). A reakcióelegyet 40 °C-on erőteljesen 3 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiásan (1:2 EtOAc-hexán) követtük. A reakció lejátszódását követően az oldhatatlan anyagokat üvegszűrőn kiszűrtük, mostuk diklórmetánnal (2x10 mL). Az elválasztott szerves fázist mostuk vízzel (2 x 6 mL), szárítottuk (MgSO₄), és vákuumban lepároltuk. A piridin nyomokat toluol többszöri lepárlásával távolítottuk el. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

N-[C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)metilidénamino]guanidin (166)

A **96** vegyületből (3.00 g, 4.95 mmol) és aminoguanidin karbonát sójából (1.35 g, 9.90 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (16:1 CHCl₃-metanol) barna amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 2.1 g (64%). R_f: 0.22 (16:1 CHCl₃-metanol); [α]_D = +45 (c 0.58, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.04-7.99 (2H, m, Ar), 7.94-7.89 (2H, m, Ar), 7.87-7.80 (4H, m, Ar), 7.55-7.23 (13H, m, Ar, CH=N), 6.58 (4H, bs, NH), 5.97, 5.88, 5.69 (3H, 3 pt, J = 9.6, 10.0 Hz, H-2, H-3, H-4), 4.64 (1H, dd, J_{5,6a} = 2.9 Hz, J_{6a,6b} = 12.2 Hz, H-6a), 4.48 (1H, dd, J_{CH,1} = 4.3 Hz, J_{1,2} = 9.5 Hz, H-1), 4.46 (1H, dd, J_{5,6b} = 5.0 Hz, J_{6a,6b} = 12.2 Hz, H-6b), 4.18-4.23 (1H, m, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 165.9, 165.8, 165.1 (CO), 158.2 (C=NH), 143.1 (CH=N), 133.5-128.3 (Ar), 76.8, 76.2, 74.1, 69.8, 69.4 (C-1-C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₃₆H₃₂N₄O₉ (664.66); Számított: C, 65.05; H, 4.85; N, 8.43. Talált: C, 65.14; H, 4.93; N, 8.39.

***N*-[*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)metilidénamino]-benzolkarboximidamid (167)**

A **96** vegyületből (2.52 g, 4.16 mmol) és benzamidrazonból (**187**, 1.12 g, 8.32 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.45 g (49%). R_f : 0.50 (2:3 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +16$ (c 0.40, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.04–7.23 (26 H, m, Ar, CH=N), 6.06–5.99 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 5.80–5.58 (3H, m, H-2 vagy H-3 vagy H-4, NH, C=NH), 4.67 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.62 (1H, dd, $J_{CH,1} = 2.7$ Hz, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1), 4.50 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6b), 4.26 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.8$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 165.8, 165.6, 165.1 (CO), 160.6 (C=NH), 151.3 (CH=N), 133.3–126.5 (Ar), 77.1, 76.1, 74.4, 70.0, 69.5 (C-1–C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₄₂H₃₅N₃O₉ (725.74); Számított: C, 69.51; H, 4.86; N, 5.79. Talált: C, 69.41; H, 4.76; N, 5.71.

***N*-[*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (168)**

A **96** vegyületből (2.00 g, 3.31 mmol) és piridin-2-karboxamidrazon (**188**, 0.90 g, 6.62 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.18 g (49%). R_f : 0.55 (1:1 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +59$ (c 0.28, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.45–7.21 (25H, m, Ar, CH=N), 6.43 (2H, bs, NH, C=NH), 6.10–6.02 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 5.80 (1H, pt, $J = 9.3, 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.70 (1H, dd, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.66 (1H, dd, $J_{CH,1} = 4.2$ Hz, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.54 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.4$ Hz, $J_{5,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.30 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.1$ Hz, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 165.9, 165.7, 165.5, 165.0 (CO), 157.7 (C=NH), 151.5 (CH=N), 149.6, 148.0, 136.3–121.3 (Ar), 77.1, 76.1, 74.3, 70.0, 69.4 (C-1–C-5), 63.0 (C-6). Elemanalízis: C₄₁H₃₄N₄O₉ (726.73); Számított: C, 67.76; H, 4.72; N, 7.71. Talált: C, 67.65; H, 4.62; N, 7.61.

***N*-[*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)metilidénamino]naftalin-2-karboximidamid (169)**

A **96** vegyületből (1.54 g, 2.55 mmol) és naftalin-2-karboxamidrazonból (0.96 g, 5.10 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 1.00 g (51%). R_f : 0.44 (1:2 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +1$ (c 1.10, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.13–7.21 (28H, m, Ar, CH=N), 6.09–6.01 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 5.77 (1H, pt, $J = 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.67 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.63 (1H, dd, $J_{CH,1} = 4.3$ Hz, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1), 4.51 (1H, dd, $J_{5,6b} = 4.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.24 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 165.9, 165.7, 165.1 (CO), 160.8 (C=NH), 151.4 (CH=N), 134.3–123.7 (Ar), 77.1, 76.1, 74.4, 70.0, 69.5 (C-1–C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₄₆H₃₇N₃O₉ (775.80); Számított: C, 71.22; H, 4.81; N, 5.42. Talált: C, 71.11; H, 4.72; N, 5.51.

***N*-[*C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (180)**

A **126** vegyületből (1.00 g, 2.80 mmol) és benzamidrazonból (**187**, 0.76 g, 5.6 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 2:3) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 860 mg (65%). R_f : 0.28 (1:1 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +20$ (c 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.85–7.37 (6H, m, Ar, CH=N),

5.77 (2H, bs, NH, C=NH), 5.62 (1H, pt, $J = 9.9$ Hz, H-2), 5.47 (1H, d, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4), 5.13 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, H-3), 4.22 (1H, dd, $J_{CH,1} = 4.6$ Hz, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.16-4.08 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.00 (1H, m, H-5), 2.17, 2.05, 2.01, 2.00 (12H, 4s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 170.3, 170.2, 170.1 (CO), 160.6 (C=NH), 151.6 (CH=N), 133.5, 130.8, 128.5, 126.6 (Ar), 77.3, 74.3, 72.0, 67.5, 66.7 (C-1-C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₂₂H₂₇N₃O₉ (477.46); Számított: C, 55.34; H, 5.70; N, 8.80. Talált: C, 55.47; H, 5.83; N, 8.92.

***N*-[*C*-(2,3,4-Tri-*O*-benzoil- β -*D*-xilopiranozil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (181)**

A **179** vegyületből (1.00 g, 2.12 mmol) és benzamidrazonból (**187**, 0.58g, 4.3 mmol) az 5.11. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 760 mg (64%). R_f: 0.31 (2:3 EtOAc–hexán); [α]_D = -4 (c 0.29, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.12-7.23 (21H, m, Ar, CH=N), 5.96, 5.93 (2H, 2 pt, $J = 9.1, 9.6$ Hz, H-2, H-3), 5.61 (1H, bs, NH), 5.44 (1H, ddd, $J_{4,5a} = 5.3$ Hz, $J_{4,5b} = 9.4$ Hz, $J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-4), 4.77 (1H, bs, NH), 4.53-4.41 (2H, m, H-1, H-5a), 3.68 (1H, pt, $J = 10.5$ Hz, H-5b). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 165.9, 165.7, 165.5 (CO), 160.6 (C=NH), 151.9 (CH=N), 133.5-126.6 (Ar), 77.5, 73.7, 70.0, 69.9 (C-1-C-4), 66.9 (C-5). Elemanalízis: C₃₄H₂₉N₃O₇ (591.61); Számított: C, 69.03; H, 4.94; N, 7.10. Talált: C, 69.15; H, 5.07; N, 7.00.

5.12. Általános eljárás *O*-peracilezett *N*-[arénkarboximidoil-*C*-(β -*D*-glikopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromidok szintézisére. (172-175, 182, 183)

A védett *N*-[*C*-(β -*D*-glikopiranozil)metilidénamino]arénkarboximidamidot vagy guanidint (**166-169, 180, 181**, 0.28 mmol) diklórmétánban (4 mL) oldottunk, majd az oldathoz *N*-brómszukcinimidet (0.05 g, 0.28 mmol) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiásan (1:2 EtOAc–hexán) követtük. A reakció lejátszódását követően az oldószert lepároltuk, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**172-175, 182**). A **183** származékot bepárlás után, izolálás nélkül használtuk fel a következő reakció során.

***N*-[Aminokarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glikopiranozil)]karbohidrazonoil-bromid (172)**

A **166** vegyületből (0.60 g, 0.90 mmol) és NBS (0.18 g, 0.99 mmol) reagensből az 5.12. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (12:1 CHCl₃–metanol) sárga amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 200 mg (30 %). R_f: 0.40 (12:1 CHCl₃–metanol); [α]_D = +21 (c 0.32, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.45 (1H, bs, NH), 9.35 (2H, bs, NH₂), 8.04-7.23 (21H, m, Ar, NH), 6.12, 5.98, 5.63 (3H, 3 pt, $J = 9.5$ Hz, H-2, H-3, H-4), 4.77 (1H, d, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1), 4.66 (1H, dd, $J_{5,6a} < 1$, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.1$ Hz, H-6b), 4.32 (m, 1 H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.7, 165.1 (CO), 155.4 (C=NH), 147.3 (C(=N)Br), 133.6-128.2 (Ar), 76.5, 74.0, 73.0, 69.2, 68.6 (C-1-C-5), 63.2 (C-6). Elemanalízis: C₃₆H₃₁N₄O₉Br (743.56); Számított: C, 58.56; H, 4.20; N, 7.53. Talált: C, 58.47; H, 4.09; N, 7.65.

***N*-[Benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromid (173)**

A **167** vegyületből (0.40 g, 0.55 mmol) és NBS (0.10 g, 0.55 mmol) reagensből az 5.12. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 330 mg (74%). R_f : 0.30 (1:2 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +30$ (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.06–7.24 (26H, m, Ar, NH), 6.30 (1H, s, NH), 6.24, 5.99, 5.73 (3H, 3 pt, $J = 9.6$ Hz, H-2, H-3, H-4), 4.78 (1H, d, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.68 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.32 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 166.0, 165.8, 165.2 (CO), 161.5 (C=NH), 133.4–127.0 (Ar, C(=N)Br), 82.3, 76.5, 74.3, 70.4, 69.6 (C-1–C-5), 63.2 (C-6). Elemanalízis: C₄₂H₃₄N₃O₉Br (804.64); Számított: C, 62.69, H, 4.26; Br, 9.93; N, 5.22. Talált: C, 62.59; H, 4.15; Br, 9.82; N, 5.10.

***N*-[(Piridin-2-karboximidoil)-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromid (174)**

A **168** vegyületből (0.30 g, 0.41 mmol) és NBS (0.09 g, 0.41 mmol) reagensből az 5.12. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:8 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 120 mg (36%). R_f : 0.50 (1:8 EtOAc–toluol); $[\alpha]_D = +55$ (c 0.38, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.52–7.25 (25H, m, Ar, NH), 6.60 (1H, 1bs, NH), 6.30, 6.00, 5.75 (3H, 3 pt, $J = 9.4, 9.6$ Hz, H-2, H-3, H-4), 4.76 (1H, d, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.70 (1H, dd, $J_{5,6a} = 1.0$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, H-6b), 4.41–4.18 (m, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 165.9, 165.8, 165.1 (CO), 158.8 (C=NH), 149.1, 148.2, 136.7, 133.4–122.3 (Ar, C(=N)Br), 82.4, 76.5, 74.4, 70.4, 69.6 (C-1–C-5), 63.2 (C-6). Elemanalízis: C₄₁H₃₄N₃O₉Br (805.63); Számított: C, 64.12, H, 4.13; Br, 9.92; N, 6.95. Talált: C, 64.24; H, 4.26; Br, 9.81; N, 6.83.

***N*-[(Naftalin-2-karboximidoil)-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -*D*-glükopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromid (175)**

A **169** vegyületből (0.30 g, 0.39 mmol) és NBS (0.08 g, 0.39 mmol) reagensből az 5.12. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) sárgás-fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 230 mg (70%). R_f : 0.40 (1:2 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +17$ (c 0.07, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.21–7.21 (28H, m, Ar, NH), 6.31 (1H, pt, $J = 9.5, 9.7$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 6.14 (1H, bs, NH), 6.00, 5.76 (2H, 2pt, $J = 9.6, 9.8$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.77 (1H, d, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.69 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.2$, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.29 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.4$ Hz, $J_{5,6b} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.8, 165.1 (CO), 161.4 (C=NH), 134.5–123.8 (Ar, C(=N)Br), 82.4, 76.3, 74.4, 70.4, 69.5 (C-1–C-5), 63.1 (C-6). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 856.167 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₄₆H₃₆N₃O₉Br (854.70); Számított: C, 64.64, H, 4.25; Br, 9.35; N, 4.92. Talált: C, 64.54; H, 4.16; Br, 9.21; N, 5.12.

***N*-[Benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromid (182)**

A **180** vegyületből (0.35 g, 0.73 mmol) és NBS (0.13 g, 0.73 mmol) reagensből az 5.12. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 270 mg (66%). R_f : 0.40 (1:1 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = -8$ (c 0.85, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.86 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar),

7.56-7.38 (3H, m, Ar), 5.86 (1H, pt, $J = 9.8$ Hz, H-2), 5.47 (1H, d, $J_{3,4} = 2.6$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4), 5.11 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-3), 4.36 (1H, d, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.24 (1H, dd, $J_{5,6a} = 6.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.1$ Hz, H-6a), 4.15 (1H, dd, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.1$ Hz, H-6b), 4.07 (1H, pt, $J = 6.5$ Hz, H-5), 2.19, 2.07, 2.01 (12 H, 3 s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 170.4, 170.3, 170.2, 170.1 (CO), 161.5 (C=NH), 132.7, 131.4, 130.9, 128.6, 127.0 (C(=N)Br, Ar), 82.5, 74.7, 72.1, 67.3 (C-1-C-5), 61.9 (C-6). Elemanalízis: C₂₂H₂₆N₃O₉Br (556.36); Számított: C, 47.49, H, 4.71; Br, 14.36; N, 7.55. Talált: C, 47.39; H, 4.63; Br, 14.28; N, 7.63.

5.13. Általános eljárás *O*-peracilezett 3-szubsztituált-5-(β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézisére (171, 177, 178, 184, 185)

A: A **173**, **174** karbohidrazonoil-bromid származékokat (0.10 mmol) vízmentes piridinben (6 mL) oldottuk. A reakcióelegyet 100 °C-on egy éjszakán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfia (1:3 EtOAc–toluol) segítségével követtük. A reakció lejátszódását követően az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

B: A **172**, **175**, **182**, **183** karbohidrazonoil-bromid származékokat (0.14 mmol) jégecetben (3 mL) oldottuk, majd a reakcióelegyhez hozzáadtuk az NH₄OAc (0.012 g, 0.15 mmol) reagenst. A reakcióelegyet 110 °C-on egy éjszakán keresztül kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK: 2:7 EtOAc–toluol) a reakcióelegyet vízzel (6 mL) hígítottuk, majd diklórmetánnal (3 x 7 mL) extraháltuk. A szerves fázist hideg telített NaHCO₃ oldattal (8 mL), és vízzel (8 mL) mostuk, majd szárítottuk (MgSO₄), és lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

3-Fenil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazol (171)

A **173** vegyületből (0.04 g, 0.05 mmol) az 5.13./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 21 mg (58%).

A **173** vegyületből (0.1 g, 0.12 mmol) az 5.13./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (56%). Op: 219–221 °C; $[\alpha]_D = +14$ (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 12.70 (1H, s, NH-triazol), 7.93–7.11 (25H, m, Ar), 6.32, 6.15, 6.00 (3H, 3 pt, $J = 9.2, 10.6$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.38 (1H, d, $J_{1,2} = 10.6$ Hz, H-1), 4.63–4.55 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.42 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.6, J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{4,5} = 10.6$ Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.3, 166.1, 165.3, 165.1 (CO), 158.0, 157.7 (C-3-, C-5-triazol), 133.4–126.4 (Ar), 76.7, 74.5, 74.2, 71.3, 69.6 (C-1-C-5), 63.3 (C-6). ESI-MS (pozitív mód) m/z: 724.724 [M+H]⁺. Elemanalízis: C₄₂H₃₃N₃O₉ (723.73); Számított: C, 69.70; H, 4.60; N, 5.81. Talált: C, 69.79; H, 4.72; N, 5.68.

3-(Piridin-2-il)-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glikopiranozil)-1,2,4-triazol (177)

A **174** vegyületből (0.11 g, 0.10 mmol) az 5.13./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (53 %).

A **174** vegyületből (0.25 g, 0.31 mmol) az 5.13./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (31%). Op: 229–231 °C; $[\alpha]_D = -37$ (c 0.22, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 13.14 (1H, s, NH-triazol), 8.61–7.22 (24H, m, Ar), 6.24, 6.06, 5.90 (3H, 3 pt, $J = 9.2, 10.6$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.18 (1H, d, $J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1), 4.67 (1H, dd,

$J_{5,6a} = 3.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.9$ Hz, H-6a), 4.57 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.9$ Hz, H-6b), 4.42 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 3.9$ Hz, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 166.2, 165.9, 165.2, 164.7 (CO), 160.2, 154.8 (C-3-, C-5-triazol), 149.2, 145.5, 137.7, 133.3-122.2 (Ar), 76.6, 74.7, 74.6, 71.3, 69.7 (C-1-C-5), 63.5 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_9$ (724.71); Számított: C, 67.95; H, 4.45; N, 7.73. Talált: C, 67.82; H, 4.38; N, 7.61.

3-(Naftalin-2-il)-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (178)

A **175** vegyületből (0.12 g, 0.14 mmol) az 5.13./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:7 EtOAc-toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (55 %). Op: 222-224 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -1$ (c 0.22, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 12.50 (1H, s, NH-triazol), 8.19-7.08 (27H, m, Ar), 6.45, 6.24, 6.08 (3H, 3 pt, $J = 9.2, 10.6$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.47 (1H, d, $J_{1,2} = 9.2$ Hz, H-1), 4.67-4.59 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.49 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 2.6$ Hz, $J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $J_{4,5} = 10.6$ Hz, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 166.3, 166.0, 165.2, 165.1 (CO), 157.9, 157.8 (C-3-, C-5-triazol), 133.8-123.3 (Ar), 76.7, 74.5, 74.2, 71.4, 69.5 (C-1-C-5), 63.2 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$ (773.78); Számított: C, 71.40; H, 4.56; N, 5.43. Talált: C, 71.48; H, 4.67; N, 5.56.

3-Fenil-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-1,2,4-triazol (184)

A **182** vegyületből (0.13 g, 0.23 mmol) az 5.13./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc-hexán) színtelen amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (64%). R_f: 0.22 (1:1 EtOAc-hexán); $[\alpha]_{\text{D}} = +22$ (c 0.32, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.01-7.94 (2H, m, Ar), 7.44-7.36 (3H, m, Ar), 5.73 (1H, pt, $J = 10.0$ Hz, H-2), 5.54 (1H, d, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4), 5.25 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-3), 4.81 (1H, d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.17-4.13 (3H, m, H-5, H-6a, H-6b), 2.08, 2.01, 1.96 (12H, 3 s, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 170.4, 170.3, 170.1, 170.0 (CO), 158.0, 157.5 (C-3-, C-5-triazol), 130.0, 128.7, 128.0, 126.4 (Ar), 74.9, 74.0, 71.9, 67.9, 67.4 (C-1-C-5), 61.5 (C-6). Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9$ (475.45); Számított: C, 55.58; H, 5.30; N, 8.84. Talált: C, 55.41; H, 5.19; N, 8.93.

3-Fenil-5-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-triazol (185)

A **183** vegyületből (nyerstermék, 0.23 g, 0.35 mmol) az 5.13./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:3 EtOAc-hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (32%). Op: 173-175 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -48$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 12.60 (1H, s, NH-triazol), 8.08-7.76 (8H, m, Ar), 7.50-7.20 (12H, m, Ar), 6.15-5.97 (2H, m, H-2, H-3), 5.62-5.47 (1H, m, H-4), 5.06 (1H, d, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, H-1), 4.52 (1H, dd, $J_{4,5a} = 5.4$, $J_{5a,5b} = 11.3$ Hz, H-5a), 3.76 (1H, pt, $J = 10.6$ Hz, H-5b). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 165.9, 165.5, 165.3 (CO), 158.2, 158.0 (C-3-, C-5-triazol), 133.4-126.5 (Ar), 74.5, 73.6, 71.2, 70.0 (C-1-C-4), 67.2 (C-5). Elemanalízis: $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ (589.59); Számított: C, 69.26; H, 4.62; N, 7.13. Talált: C, 69.11; H, 4.51; N, 7.23.

5.14. Általános eljárás N-[arilmetilidénamino]arénkarboximidamidok szintézisére (189a-k, 190a-k)

A: Az etilbenzimidátot (**186**, 150 mg, 1.01 mmol) absz. etanolban (10ml) oldottuk, majd ezt követően az elegyhez hozzáadtuk a megfelelő aromás hidrazont (1.01 mmol). A reakcióelegyet forrás hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyrétegekromatográfiásan követtük (1:3 EtOAc-hexán). A reakció lejátszódását

követően az oldószert vákuumban lepároltuk. A nyers termék átkristályosításával (etanol-hexán) kaptuk a tiszta terméket.

B: A **187**, **188** arilamidrazont^{70, 118} (1.1 mmol) absz. EtOH-ban (8 mL) oldottuk, majd ezt követően az elegyhez hozzáadtuk a megfelelő aromás aldehidet (1.21 mmol). A reakcióelegyet forrás hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyrétegekromatográfiásan követtük (1:2 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően az oldószert csökkentett nyomáson lepároltuk. A nyers termék átkristályosításával (etanol-hexán) kaptuk a tiszta terméket.

***N*-[(4-Brómfenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189a)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol), és 4-brómbenzaldehyd-hidrazonból (0.20 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 120 mg (39%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.20 g, 1.48 mmol) és 4-brómbenzaldehydből (0.30 g, 1.63 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 380 mg (85%). Op: 154-156°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.43 (1H, s, CH=N), 7.95 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, Ar), 7.87 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.62 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.54-7.40 (3H, m, Ar), 7.14 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 159.0 (C=NH), 151.8 (CH=N), 134.9, 133.7, 131.4, 130.3, 129.5, 128.1, 126.7, 122.8 (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₃Br (302.17); Számított: C, 55.65; H, 4.00; N, 13.91. Talált: C, 55.53; H, 4.15; N, 13.98.

***N*-[(4-Fluorfenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189b)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol) és 4-fluorbenzaldehyd-hidrazonból (0.14 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 208 mg (86%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.30 g, 2.22 mmol) és 4-fluorbenzaldehydből (0.26 mL, 2.44 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 500 mg (93%). Op: 158-160°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.46 (1H, s, CH=N), 8.18-7.80 (4H, m, Ar), 7.68-7.20 (5H, m, Ar), 7.10 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 163.4 (d, *J* = 246.4 Hz, Ar), 159.3 (C=NH), 152.4 (CH=N), 134.3, 132.7, 130.7, 130.2 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.6, 127.2, 116.0 (d, *J* = 21.6 Hz) (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₃F (241.26); Számított: C, 69.70; H, 5.01; N, 17.42. Talált: C, 69.82; H, 5.16; N, 17.38.

***N*-[(3-Klórfenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189c)**

Benzamidrazonból (**187**, 0.30 g, 2.22 mmol) és 3-klórbenzaldehydből (0.28 mL, 2.44 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 460 mg (81%). Op: 136-138°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.44 (1H, s, CH=N), 8.09 (1H, s, Ar), 7.96 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, Ar), 7.86-7.75 (1H, m, Ar), 7.54-7.36 (5H, m, Ar), 7.21 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 159.3 (C=NH), 151.4 (CH=N), 137.9, 133.7, 133.5, 130.3, 130.2, 129.1, 128.1, 126.8, 126.6, 126.5 (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₃Cl (257.72); Számított: C, 65.25; H, 4.69; N, 16.30. Talált: C, 65.12; H, 4.81; N, 16.19.

***N*-[(4-Nitrofenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189d)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol) és 4-nitrobenzaldehyd-hidrazonból (0.17 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Narancssárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 160 mg (59%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.15 g, 1.11 mmol) és 4-nitrobenzaldehidből (0.18 g, 1.22 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Narancssárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 280 mg (94%). Op: 195-198°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.56 (1H, s, CH=N), 8.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar), 8.18 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.98 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.55-7.42 (3H, m, Ar), 7.38 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.7 (C=NH), 151.2 (CH=N), 148.0, 142.6, 134.0, 131.1, 128.9, 128.7, 127.4, 124.2 (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₄O₂ (268.27); Számított: C, 62.68; H, 4.51; N, 20.88. Talált: C, 62.80; H, 4.58; N, 20.95.

***N*-[(4-Metoxifenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189e)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol) és 4-metoxibenzaldehyd-hidrazonból (0.15 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 120 mg (47%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.30 g, 2.22 mmol) és 4-metoxibenzaldehydől (0.30 mL, 2.44 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 510 mg (90%). Op: 143-145°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.40 (1H, s, CH=N), 8.10-7.70 (4H, m, Ar), 7.60-7.30 (3H, m, Ar), 7.15-6.73 (4H, m, Ar, 2 x NH), 3.81 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.5, 158.0 (C=NH, C-OMe), 152.8 (CH=N), 133.9, 130.0, 129.2, 128.2, 128.0, 126.5, 114.0 (Ar), 55.2 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₅N₃O (253.3); Számított: C, 71.13; H, 5.97; N, 16.59. Talált: C, 71.01; H, 6.00; N, 16.47.

***N*-[(Piridin-4-il)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189f)**

Benzamidrazonból (**187**, 0.10 g, 0.74 mmol) és 4-piridinkarboxaldehydől (0.077 mL, 0.81 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Sárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 130 mg (77%). Op: 169-172°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.62 (2H, s, Ar), 8.43 (1H, s, CH=N), 7.97 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ar), 7.90-7.81 (2H, m, Ar), 7.56-7.39 (3H, m, Ar), 7.32 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.6 (C=NH), 151.2 (CH=N), 150.4, 143.1, 134.0, 131.1, 128.7, 127.4, 122.0 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₁₂N₄ (224.26); Számított: C, 69.62; H, 5.39; N, 24.98. Talált: C, 69.74; H, 5.48; N, 25.11.

***N*-[(4-Metilfenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189g)**

Benzamidrazonból (**187**, 0.30 g, 2.22 mmol) és 4-metilbenzaldehydől (0.29 mL, 2.44 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 430 mg (82%). Op: 197-199°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.41 (1H, s, CH=N), 7.96 (2H, dd, *J* = 1.3, 7.5 Hz, Ar), 7.78 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.49-7.40 (3H, m, Ar), 7.24 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 6.97 (2H, s, 2 x NH), 2.35 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 158.4 (C=NH), 153.1 (CH=N), 139.3, 133.8, 132.8, 130.1, 129.1, 128.0, 127.6, 126.6 (Ar), 20.98 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₅N₃ (237.3); Számított: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71. Talált: C, 75.80; H, 6.29; N, 17.82.

***N*-[(4-Hidroxifenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189h)**

Benzamidrazonból (**187**, 0.20 g, 1.48 mmol) és 4-hidroxibenzaldehydől (0.20 g, 1.63 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Sárgás-fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 330 mg (93%). Op: 179-182°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 9.87 (1H, s, OH), 8.35 (1H, s, CH=N), 7.93 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, Ar), 7.72 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.51-7.35 (3H, m, Ar), 6.89 (2H, s, 2 x NH), 6.82 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 159.6, 158.2 (C=NH, C-OH), 153.8 (CH=N), 134.5, 130.5, 129.9, 128.6, 127.2, 127.0, 115.9 (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₃N₃O (239.27); Számított: C, 70.28; H, 5.48; N, 17.56. Talált: C, 70.40; H, 5.53; N, 17.49.

***N*-[(4-(metiltio)fenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189i)**

Benzamidrazonból (**187**, 0.15 g, 1.11 mmol) és 4-metiltiobenzaldehydből (0.16 mL, 1.22 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 240 mg (80%). Op: 189-191°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 8.39 (1H, s, CH=N), 7.93 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, Ar), 7.82 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.51-7.37 (3H, m, Ar), 7.27 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.02 (2H, s, 2 x NH), 2.50 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 158.4 (C=NH), 152.6 (CH=N), 140.2, 133.8, 132.1, 130.2, 128.1, 126.6, 125.4 (Ar), 14.3 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₅N₃S (269.36); Számított: C, 66.88; H, 5.61; N, 15.60; S, 11.90. Talált: C, 66.81; H, 5.69; N, 15.68; S, 11.99.

***N*-[(4-acetamidofenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189j)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol) és 4-acetamidobenzaldehyd-hidrazonból (0.18 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 210 mg (74%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.15 g, 1.11 mmol) és 4-acetamidobenzaldehydből (0.20 g, 1.22 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 250 mg (82%). Op: 199-202°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 10.11 (1H, s, NH), 8.38 (1H, s, CH=N), 7.95 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, Ar), 7.82 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.65 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.51-7.39 (3H, m, Ar), 7.00 (2H, s, 2 x NH), 2.07 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 168.9 (CO), 158.8 (C=NH), 153.3 (CH=N), 141.1, 134.4, 130.8, 130.6, 128.8, 128.6, 127.1, 119.2 (Ar), 24.6 (CH₃). Elemanalízis: C₁₆H₁₆N₄O (280.32); Számított: C, 68.55; H, 5.75; N, 19.99. Talált: C, 68.58; H, 5.69; N, 19.84.

***N*-[(4-Cianofenil)metilidénamino]benzolkarboximidamid (189k)**

Etilbenzimidátból (**186**, 0.15 g, 1.01 mmol) és 4-cianobenzaldehyd-hidrazonból (0.15 g, 1.01 mmol) az 5.14./A általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 210 mg (84%).

Benzamidrazonból (**187**, 0.20 g, 1.48 mmol) és 4-cianobenzaldehydből (0.21g, 1.63 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 290 mg (78%). Op: 190-192°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 8.50 (1H, s, CH=N), 8.10 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.97 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, Ar), 7.87 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.55-7.40 (3H, m, Ar), 7.35 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 159.9 (C=NH), 151.2 (CH=N), 140.1, 133.4, 132.4, 130.6, 128.2, 126.9, 118.9 (Ar), 111.2 (CN). Elemanalízis: C₁₅H₁₂N₄ (248.28); Számított: C, 72.56; H, 4.87; N, 22.57. Talált: C, 72.49; H, 4.96; N, 22.65.

***N*-[(4-Brómfenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190a)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.15 g, 1.10 mmol) és 4-brómbenzaldehydből (0.22g, 1.21 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 300 mg (85%). Op: 145-148°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 8.66 (1H, s, Ar), 8.47 (1H, s, CH=N), 8.23 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, Ar), 7.97-7.83 (3H, m, Ar), 7.64 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, Ar), 7.56-7.47 (1H, m, Ar), 7.16 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 156.7 (C=NH), 152.8 (CH=N), 150.1, 148.4, 136.9, 134.6, 131.4, 129.6, 125.3, 123.0, 121.0 (Ar). Analízis: C₁₃H₁₁N₄Br (303.16); Számított: C, 51.50; H, 3.66; N, 18.48. Talált: C, 51.59; H, 3.70; N, 18.59.

***N*-[(4-Fluorfenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190b)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.13 g, 0.92 mmol) és 4-fluorbenzaldehydből (0.11 mL, 1.01 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk.

Kitermelés: 200 mg (75%). Op: 115-117°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.65 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, Ar), 8.49 (1H, s, CH=N), 8.23 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 8.04-7.88 (3H, m, Ar), 7.57-7.48 (1H, m, Ar), 7.33-7.23 (2H, m, Ar), 7.11 (2H, s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 163.0 (d, *J* = 247.9 Hz, Ar), 156.5 (C=NH), 152.8 (CH=N), 150.2, 148.4, 136.9, 131.9, 129.9 (d, *J* = 8.2 Hz), 125.3, 121.0, 119.4, 115.6, 115.5 (d, *J* = 21.7 Hz) (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₁₁N₄F (242.25); Számított: C, 64.45; H, 4.58; N, 23.13. Talált: C, 64.38; H, 4.61; N, 23.23.

***N*-[(3-Klórfenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190c)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.15 g, 1.10 mmol) és 3-klórbenzaldehydből (0.14 mL, 1.21 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 190 mg (61%). Op: 70-72°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.67 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, Ar), 8.48 (1H, s, CH=N), 8.24 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 8.12 (1H, s, Ar), 7.97-7.88 (1H, m, Ar), 7.87-7.78 (1H, m, Ar), 7.58-7.50 (1H, m, Ar), 7.49-7.50 (2H, m, Ar), 7.38, 7.15 (2H, 2s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 157.0 (C=NH), 152.4 (CH=N), 150.1, 148.5, 137.6, 136.9, 133.5, 130.3, 129.3, 126.8, 126.7, 125.4, 121.1 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₁₁N₄Cl (258.71); Számított: C, 60.35; H, 4.29; N, 21.66. Talált: C, 60.46; H, 4.38; N, 21.74.

***N*-[(4-Nitrofenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190d)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.15 g, 1.10 mmol) és 4-nitrobenzaldehydből (0.18 g, 1.21 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Narancssárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 260 mg (87%). Op: 218-220°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.67 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, Ar), 8.60 (1H, s, CH=N), 8.32-8.18 (5H, m, Ar), 8.01-7.90 (1H, m, Ar), 7.60-7.53 (1H, m, Ar), 7.50, 7.33 (2H, 2s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 157.8 (C=NH), 151.7 (CH=N), 150.0, 148.6, 147.6, 141.7, 137.1, 128.6, 125.7, 123.7, 121.4 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₁₁N₅O₂ (269.26); Számított: C, 57.99; H, 4.12; N, 26.01. Talált: C, 58.09; H, 4.25; N, 26.11.

***N*-[(4-Metoxifenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190e)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.15 g, 1.10 mmol) és 4-metoxibenzaldehydből (0.15 mL, 1.21 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 220 mg (79%). Op: 112-113 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.66 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, Ar), 8.44 (1H, s, CH=N), 8.23 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.96-7.83 (3H, m, Ar), 7.56-7.48 (1H, m, Ar), 7.09-6.95 (4H, m, Ar, 2 x NH), 3.81 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.5, 155.7 (C-OMe, C=NH), 153.6 (CH=N), 150.1, 148.2, 136.6, 129.2, 127.7, 125.0, 120.6, 113.8 (Ar), 55.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₄H₁₄N₄O (254.29); Számított: C, 66.13; H, 5.55; N, 22.03. Talált: C, 66.15; H, 5.62; N, 22.13.

***N*-[(Piridin-4-il)metilidéneamino]piridin-2-karboximidamid (190f)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.10 g, 0.74 mmol) és 4-piridinkarboxaldehydből (0.077 mL, 0.81 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Sárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 260 mg (81%). Op: 152-155 °C; Op. ir.: 151 °C¹²⁴; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.68 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, Ar), 8.63 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, Ar), 8.48 (1H, s, CH=N), 8.24 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.98-7.91 (1H, m, Ar), 7.88 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, Ar), 7.60-7.51 (1H, m, Ar), 7.44, 7.31 (2H, 2 s, 2 x NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 157.7 (C=NH), 151.7 (CH=N), 149.9, 148.6, 142.4, 137.1, 125.7, 121.6, 121.3 (Ar). Elemanalízis: C₁₂H₁₁N₅ (225.25); Számított: C, 63.99; H, 4.92; N, 31.09. Talált: C, 63.89; H, 4.99; N, 31.16. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²⁴

***N*-[(4-Metilfenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190g)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.30 g, 2.22 mmol) és 4-metilbenzaldehyd (0.29 mL, 2.43 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 390 mg (74%). Op: 119-121 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.66 (1H, s, Ar), 8.47 (1H, s, CH=N), 8.24 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, Ar), 8.00-7.65 (3H, m, Ar), 7.60-7.40 (1H, m, Ar), 7.38-7.19 (2H, m, Ar), 7.05 (2H, s, 2 x NH), 2.34 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 156.2 (C=NH), 154.1 (CH=N), 150.3, 148.4, 139.6, 136.8, 132.6, 129.1, 127.8, 125.3, 121.0 (Ar), 21.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₄H₁₄N₄ (238.29); Számított: C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51. Talált: C, 70.65; H, 5.83; N, 23.59.

***N*-[(4-Hidroxifenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190h)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.18 g, 1.32 mmol) és 4-hidroxibenzaldehydből (0.18 g, 1.46 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Sárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 270 mg (79%). Op: 195-197 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 9.92 (1H, s, OH), 8.64 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, Ar), 8.39 (1H, s, CH=N), 8.27-8.17 (1H, m, Ar), 7.96-7.86 (1H, m, Ar), 7.74 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.57-7.47 (1H, m, Ar), 6.88 (2H, s, 2 x NH), 6.83 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 159.3, 155.7 (C=NH, C-OH), 154.3 (CH=N), 150.4, 148.4, 136.8, 129.6, 126.4, 125.1, 120.8, 115.4 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₁₂N₄O (240.26); Számított: C, 64.99; H, 5.03; N, 23.32. Talált: C, 64.90; H, 5.11; N, 23.41.

***N*-[(4-(Metiltio)fenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190i)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.18 g, 1.32 mmol) és 4-metiltiobenzaldehyd (0.19 mL, 1.46 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Sárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 290 mg (82%). Op: 151-153 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.67 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, Ar), 8.45 (1H, s, CH=N), 8.22 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.96-7.90 (1H, m, Ar), 7.87 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.60-7.48 (1H, m, Ar), 7.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.06 (2H, s, 2 x NH), 2.52 (3H, s, SCH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 156.25 (C=NH), 153.7 (CH=N), 150.3, 148.4, 140.6, 136.9, 131.8, 128.2, 125.4, 125.3, 121.0 (Ar), 14.2 (SCH₃). Elemanalízis: C₁₄H₁₄N₄S (270.35); Számított: C, 62.20; H, 5.22; N, 20.72; S, 11.86. Talált: C, 62.28; H, 5.31; N, 20.83; S, 11.95.

***N*-[(4-Acetamidofenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190j)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.30 g, 2.21 mmol) és 4-acetamidobenzaldehydből (0.40 g, 2.43 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 620 mg (95%). Op: 193-195 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 10.12 (1H, s, NH), 8.65 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, Ar), 8.42 (1H, s, CH=N), 8.22 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar), 7.95-7.87 (1H, m, Ar), 7.84 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.65 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.55-7.47 (1H, m, Ar), 7.01 (2H, s, 2 x NH), 2.07 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 168.4 (CO), 156.1 (C=NH), 153.7 (CH=N), 150.3, 148.4, 140.8, 136.8, 130.0, 128.4, 125.2, 120.9, 118.6 (Ar), 24.1 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₅N₅O (281.31); Számított: C, 64.04; H, 5.37; N, 24.90. Talált: C, 64.11; H, 5.31; N, 24.98.

***N*-[(4-Cianofenil)metilidénamino]piridin-2-karboximidamid (190k)**

Piridin-2-karboxamidrazonból (**188**, 0.23 g, 1.69 mmol) és 4-cianobenzaldehydből (0.24 g, 1.86 mmol) az 5.14./B általános eljárás szerint. Fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 340 mg (81%). Op: 192-194 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.67 (1H, s, Ar), 8.55 (1H, s, CH=N), 8.24 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 8.13 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.98-7.75 (3H, m, Ar), 7.60-7.50 (1H, m, Ar), 7.43, 7.27 (2H, 2s, 2 x NH). ¹³C NMR

(DMSO-d₆) δ (ppm) 157.5 (C=NH), 152.2 (CH=N), 150.0, 148.5, 139.8, 137.0, 132.3, 128.2, 125.5, 121.3, 118.8 (Ar), 111.5 (CN). Elemanalízis: C₁₄H₁₁N₅ (249.27); Számított: C, 67.46; H, 4.45; N, 28.10. Talált: C, 67.37; H, 4.52; N, 28.18.

5.15. Általános eljárás aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézisére (191, 192, 193)

A: Az *N*-[arilmetilidénamino]arénkarboximidamidot (0.331 mmol) diklórmetánban (10 mL) oldottuk. Az elegyhez ezt követően hozzáadtuk az NBS (0.059 g, 0.331 mmol) reagenst. A reakcióelegyet 25°C-on 4 órán keresztül kevertettük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet vákuumban bepároltuk. A kapott nyersterméket jégecetben (8 mL) oldottuk, majd az elegyhez ammónium acetátot (0.028 g, 0.364 mmol) adtunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül 110°C-on kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK, 1:3 EtOAc–toluol) az elegyet vízzel (30 mL) hígítottuk, és mostuk EtOAc-tal (4 x 15 mL). A szerves fázist mostuk vízzel (15 mL), szárítottuk (MgSO₄), és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan (1:2 EtOAc–hexán) tisztítottuk.

B: Az *N*-[arilmetilidénamino]arénkarboximidamidot (**187**, **188**, 0.83 mmol) és az ammónium acetátot (0.13 g, 1.66 mmol) jégecetben (16 mL) oldottuk. Az elegyhez ezt követően hozzáadtuk az NBS (0.148 g, 0.83 mmol) reagenst. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül 110°C-on kevertettük. A reakció lejátszódását követően (VRK, 1:3 EtOAc–toluol) az elegyet vízzel (30 mL) hígítottuk, és mostuk EtOAc-tal (4 x 15 mL). A szerves fázist mostuk vízzel (15 mL), szárítottuk (MgSO₄), és lepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan (1:2 EtOAc–hexán) tisztítottuk.

3-(4-Brómfenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191a)

A **189a** vegyületből (0.10 g, 0.33 mmol) az 5.15./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 22 mg (22%). Op: 255-257 °C; Op. ir.: 249-251 °C¹²⁵; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.60 (1H, s, NH), 8.25-7.98 (4H, m, Ar), 7.81-7.68 (2H, m, Ar), 7.57-7.48 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 161.8, 156.0 (C-3-, C-5-triazol), 132.9, 130.9, 130.0, 129.0, 127.1, 123.7 (Ar). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 300.0 [M]⁺. Elemanalízis: C₁₄H₁₀N₃Br (300.15), Számított: C, 56.02; H, 3.36; N, 14.00. Talált: C, 56.12; H, 3.45; N, 14.09. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²⁵

A **189a** vegyületből (0.10 g, 0.33 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (60%).

3-(4-Fluorfenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191b) és *N*-(4-Fluorbenzilidén)-3-(4-fluorfenil)-5-fenil-4-amino-1,2,4-triazol (193b)

A **189b** vegyületből (0.10 g, 0.41 mmol) az 5.15./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) első frakcióként a **191b** vegyületet fehér szilárd anyagként, a **193b** vegyületet második frakcióként fehér amorf anyagként kaptunk.

191b: Kitermelés: 22 mg (22%). Op: 220-222 °C; Op. ir.: 208-211 °C¹²⁶; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.55 (1H, s, NH), 8.35-7.92 (4H, m, Ar), 7.70-7.06 (5H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 163.1 (d, *J* = 246.7 Hz, Ar), 160.6, 155.0 (C-3-, C-5-triazol), 129.7, 128.9, 128.2, 126.0, 115.8 (d, *J* = 21.6 Hz) (Ar). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 239.1 [M]⁺. Elemanalízis: C₁₄H₁₀N₃F (239.25); Számított: C, 70.28; H, 4.21;

N 17.56; F 7.94. Talált: C, 70.18; H, 4.29; N, 17.72; F 8.16. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²⁶

193b: Kitermelés: 21 mg (14%). Rf: 0.2 (1:2 EtOAc–hexán); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.56 (1H, s, CH=N), 8.21-7.91 (3H, m, Ar), 7.90-7.71 (3H, m, Ar), 7.58-7.31 (4H, m, Ar), 7.21-6.96 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 165.4 (d, *J* = 251.4 Hz, Ar), 165.0 (d, *J* = 246.5 Hz, Ar), 159.7 (C-3-, C-5-triazol), 154.7 (CH=N), 133.7-126.4 (Ar), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz) (Ar). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 360.1 [M]⁺. Elemanalízis: C₂₁H₁₄N₄F₂ (360.36); Számított: C, 69.99; H, 3.92; N 15.55; F 10.54. Talált: C, 69.80; H, 3.81; N, 15.74; F 10.72.

A **189b** vegyületből (0.20 g, 0.83 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagként csak a **191b** vegyületet kaptunk. Kitermelés: 135 mg (68%).

3-(3-Klórfenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191c)

A **189c** vegyületből (0.10 g, 0.39 mmol) az 5.15./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 34 mg (34%). Op: 219-220 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.58 (1H, s, NH), 8.13-7.90 (4H, m, Ar), 7.54-7.35 (5H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.1, 155.4 (C-3-, C-5-triazol), 133.6, 130.8, 129.8, 128.9, 126.0, 125.5, 124.4 (Ar). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 255.1 [M]⁺. Elemanalízis: C₁₄H₁₀N₃Cl (255.70); Számított: C, 65.76; H, 3.94; N, 16.43. Talált: C, 65.82; H, 4.09; N, 16.49.

A **189c** vegyületből (0.20 g, 0.78 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 128 mg (64%).

3-(4-Nitrofenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191d)

A **189d** vegyületből (0.15 g, 0.56 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 50 mg (34%). Op: 226-228 °C; Op. ir.: 231-234 °C¹²⁷; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.75 (1H, s, NH), 8.40-8.26 (4H, m, Ar), 8.08 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ar), 7.61-7.45 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 158.4, 157.0 (C-3-, C-5-triazol), 147.6, 136.2, 130.2, 129.0, 127.6, 126.8, 126.1, 124.1 (Ar). Elemanalízis: C₁₄H₁₀N₄O₂ (266.25); Számított: C, 63.15; H, 3.79; N, 21.04. Talált: C, 63.23; H, 3.85; N, 21.11.

3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191e)

A **189e** vegyületből (0.10 g, 0.40 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (60%). Op: 158-160 °C; Op. ir.: 154-156 °C¹²⁸; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.70 (1H, s, NH), 8.00-7.91 (2H, m, Ar), 7.94 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.38-7.22 (3H, m, Ar), 6.79 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar), 3.77 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 161.0, 160.0, 158.8 (C-OMe, C-3-, C-5-triazol), 129.7, 129.0, 128.7, 128.0, 126.5, 120.8, 114.1 (Ar), 55.2 (CH₃). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 251.1 [M]⁺. Elemanalízis: C₁₅H₁₃N₃O (251.28); Számított: C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72. Talált: C, 71.79; H, 5.36; N, 16.77. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹²⁸

3-(Piridin-4-il)-5-fenil-1,2,4-triazol (191f)

A **189f** vegyületből (0.20 g, 0.89 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (EtOAc/hexán = 1:2) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 80 mg (40%). Op: 242-244 °C; Op. ir.: 244 °C¹²⁹; ¹H NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) 14.85 (1H, s, NH), 8.81-8.63 (2H, m, Ar), 8.08 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ar), 8.00 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, Ar), 7.60-7.48 (3H, m, Ar). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 160.0, 156.1 (C-3-, C-5-triazol), 150.8, 138.7, 130.9, 129.5, 126.7, 120.6 (Ar). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 222.1 $[\text{M}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (222.25); Számított: C, 70.26; H, 4.54; N, 25.21. Talált: C, 70.35; H, 4.59; N, 25.29.

3-(4-Metilfenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191g) és N-(4-metilbenzilidén)-3-(4-metilfenil)-5-fenil-4-amino-1,2,4-triazol (193g)

A **189g** vegyületből (0.10 g, 0.42 mmol) az 5.15./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) első frakcióként a **191g** vegyületet fehér szilárd anyagként, második frakcióként a **193g** vegyületet fehér amorf anyagként kaptuk.

191g: Kitermelés: 17 mg (17%). Op: 178-181 °C; Op. ir.: 180-183 °C¹³⁰; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 14.49 (1H, s, NH), 7.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.82 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.35-7.25 (3H, m, Ar), 7.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar), 2.31 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 162.0, 155.6 (C-3-, C-5-triazol), 140.4, 138.7, 131.9, 129.9, 129.3, 129.2, 126.5, 125.1 (Ar), 21.4 (CH_3). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 235.1 $[\text{M}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (235.28); Számított: C, 76.57; H, 5.57; N, 17.86. Talált: C, 76.62; H, 5.45; N, 17.96. Az ^1H -NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³⁰

193g: Kitermelés: 56 mg (38%). Rf: 0.2 (1:2 EtOAc–hexán); Op: 175-178 °C; Op. ir.: 178-179 °C¹³¹; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.57 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 7.84 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.71-7.67 (4H, m, Ar), 7.54-7.43 (3H, m, Ar), 7.38-7.26 (4H, m, Ar). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 171.0 ($\text{CH}=\text{N}$), 150.1, 150.0 (C-3-, C-5-triazol), 144.0, 139.4 (C-OMe), 129.8-123.5 (Ar), 21.2, 21.0 (CH_3). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 352.2 $[\text{M}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4$ (352.43); Számított: C, 78.38; H, 5.72; N 15.90. Talált: C, 78.56; H, 5.90; N, 16.06. Az ^1H -NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³¹

A **189g** vegyületből (0.05 g, 0.21 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagként csak a **191g** vegyületet kaptunk. Kitermelés: 25 mg (50%).

3-(4-Metiliofenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191i)

A **189i** vegyületből (0.10 g, 0.37 mmol) az 5.15./A általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 30 mg (30%). Op: 173-175 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 14.42 (1H, s, NH), 8.08 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar), 8.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.57-7.45 (3H, m, Ar), 7.41 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 2.53 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 158.3, 157.9 (C-3-, C-5-triazol), 140.2, 129.5, 128.8, 126.3, 125.9, 125.7 (Ar), 14.3 (CH_3). ESI-MS (pozitív mód) m/z : 267.1 $[\text{M}]^+$. Elemanalízis: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ (267.35); Számított: C, 67.39; H, 4.90; N, 15.72; S, 11.99. Talált: C, 67.49; H, 4.98; N, 15.79; S, 12.06.

A **189i** vegyületből (0.10 g, 0.37 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (61%).

3-(4-Acetamidofenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191j)

A **189j** vegyületből (0.10 g, 0.34 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 56 mg (56%). Op: 264-266 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 10.33 (1H, s, NH), 8.25-7.99 (2H, m, Ar), 8.04 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar), 7.64-7.10 (4H, m, Ar, NH), 2.09 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 168.7

(CO), 156.8, 156.1 (C-3-, C-5-triazol), 141.4, 130.3, 129.0, 127.4, 127.2, 126.4, 121.2, 119.0 (Ar), 24.1 (CH₃). Elemanalízis: C₁₆H₁₄N₄O (278.31); Számított: C, 69.05; H, 5.07; N, 20.13. Talált: C, 69.15; H, 5.14; N, 20.28.

3-(4-Cianofenil)-5-fenil-1,2,4-triazol (191k)

A **189k** vegyületből (0.20 g, 0.81 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (35%). Op: 237-239 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.78 (1H, s, NH), 8.24 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 8.14-7.86 (4H, m, Ar), 7.64-7.40 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.1, 155.5 (C-3-, C-5-triazol), 135.4, 132.8, 130.4, 129.0, 126.4, 126.1, 118.6 (Ar), 111.3 (CN). Elemanalízis: C₁₅H₁₀N₄ (246.27); Számított: C, 73.16; H, 4.09; N, 22.75. Talált: C, 73.25; H, 4.22; N, 22.86.

3-(4-Brómfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192a)

A **190a** vegyületből (0.20 g, 0.66 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 80 mg (40%). Op: 279-281 °C; Op. ir.: 230-231 °C¹³²; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.92 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, Ar), 8.23-7.95 (m, 4 H, Ar), 7.75-7.62 (m, 2 H, Ar), 7.61-7.47 (m, 1 H, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.7, 154.7 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 146.0, 137.8, 131.7, 130.3, 127.7, 125.1, 122.3, 121.3 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₉N₄Br (301.14); Számított: C, 51.85; H, 3.01; N, 18.60. Talált: C, 51.94; H, 3.11; N, 18.51.

3-(4-Fluorfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192b)

A **190b** vegyületből (0.12 g, 0.50 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 70 mg (59%). Op: 239-241 °C; Op: 241-243 °C¹³³; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 14.83 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, Ar), 8.34-7.87 (4H, m, Ar), 7.68-7.20 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 162.7 (d, *J* = 245.9 Hz, Ar), 160.6, 154.8 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 146.3, 137.6, 128.0 (d, *J* = 7.6 Hz), 127.2, 124.9, 121.3, 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, Ar). Elemanalízis: C₁₃H₉N₄F (240.24); Számított: C, 64.99; H, 3.78; N, 23.32. Talált: C, 64.91; H, 3.87; N, 23.39. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³³

3-(3-Klórfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192c)

A **190c** vegyületből (0.13 g, 0.50 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 58 mg (45%). Op: 214-216 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.97 (1H, s, NH), 8.73 (1H, s, Ar), 8.26-7.95 (4H, m, Ar), 7.62-7.46 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.3, 154.8 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 145.9, 137.8, 133.5, 133.1, 130.7, 128.8, 125.3, 125.2, 124.3, 121.4 (Ar). Elemanalízis: C₁₃H₉N₄Cl (256.69); Számított: C, 60.83; H, 3.53; N, 21.83. Talált: C, 60.91; H, 3.63; N, 21.91.

3-(4-Metoxifenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192e)

A **190e** vegyületből (0.15 g, 0.59 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 86 mg (58%). Op: 188-190 °C; Op. ir.: 183-185 °C¹³³; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 14.67 (1H, s, NH), 8.71 (1H, s, Ar), 8.22-7.90 (4H, m, Ar), 7.61-7.41 (1H, m, Ar), 7.17-6.95 (2H, m, Ar), 3.81 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 161.4, 160.1, 154.3 (C-OMe, C-3-, C-5-triazol), 149.4, 146.2, 137.5, 127.3, 124.7, 123.7, 121.3, 114.1

(Ar), 55.1 (CH₃). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₄O (252.27); Számított: C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21. Talált: C, 66.74; H, 4.71; N, 22.31. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³³

3-(Piridin-4-il)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192f)

A **190f** vegyületből (0.15 g, 0.67 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) sárga szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 45 mg (30%). Op: 268-270 °C; Op. ir.: 260-261 °C¹³⁴; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 15.15 (1H, s, NH), 8.95-8.65 (3H, m, Ar), 8.35-7.81 (4H, m, Ar), 7.70-7.40 (1H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 159.8, 156.0 (C-3-, C-5-triazol), 150.9, 150.1, 146.5, 138.4, 125.8, 122.0, 120.5 (Ar). Elemanalízis: C₁₂H₉N₅ (223.23); Számított: C, 64.56; H, 4.06; N, 31.37. Talált: C, 64.64; H, 4.15; N, 31.46.

3-(4-Metilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192g)

A **190g** vegyületből (0.20 g, 0.84 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 115 mg (50%). Op: 202-205 °C; Op. ir.: 203-204 °C¹³³; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 14.75 (1H, s, NH), 8.71 (1H, s, Ar), 8.16 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, Ar), 8.07-7.90 (3H, m, Ar), 7.60-7.45 (1H, m, Ar), 7.40-7.21 (2H, m, Ar), 2.35 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 161.7, 154.4 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 146.2, 138.4, 137.8, 129.3, 128.4, 125.8, 125.0, 121.3 (Ar), 22.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₄ (236.27); Számított: C, 71.17; H, 5.12; N, 23.71. Talált: C, 71.27; H, 5.21; N, 23.79. Az ¹H-NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³³

3-(4-Metánszulfonilfenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192i)

A **190i** vegyületből (0.10 g, 0.37 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 56 mg (53%). Op: 171-173 °C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 14.98 (1H, s, NH), 8.73 (1H, s, Ar), 8.28 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 8.19 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 8.07-7.98 (1H, m, Ar), 7.81 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.60-7.51 (1H, m, Ar), 2.80 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 160.8, 154.8 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 146.9, 145.9, 137.8, 133.2, 126.4, 125.2, 124.1, 121.4 (Ar), 43.1 (CH₃). ESI-MS (pozitív mód) *m/z*: 285.17 [M-H]⁺. Elemanalízis: C₁₄H₁₂N₄OS (284.34); Számított: C, 59.14; H, 4.25; N, 19.70; S, 11.28. Talált: C, 59.09; H, 4.35; N, 19.76; S, 11.17.

3-(4-Acetamidofenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192j)

A **190j** vegyületből (0.15 g, 0.53 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 91 mg (61%). Op: 290-292 °C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 14.74 (1H, s, NH), 10.11 (1H, s, NH), 8.71 (1H, s, Ar), 8.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 8.08-7.94 (3H, m, Ar), 7.76-7.65 (2H, m, Ar), 7.59-7.46 (1H, m, Ar), 2.08 (3H, s, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 168.4 (CO), 161.5, 154.4 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 146.2, 140.1, 137.8, 130.3, 126.4, 125.0, 121.3, 118.8 (Ar), 24.0 (CH₃). Elemanalízis: C₁₅H₁₃N₅O (279.30); Számított: C, 64.51; H, 4.69; N, 25.07. Talált: C, 64.61; H, 4.76; N, 25.16.

3-(4-Cianofenil)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-triazol (192k)

A **190k** vegyületből (0.15 g, 0.60 mmol) az 5.15./B általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér szilárd anyagot kaptunk. Kitermelés: 60 mg (40%). Op: 240-243 °C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 14.93 (1H, s,

NH), 8.73 (1H, s, Ar), 8.22-7.95 (4H, m, Ar), 7.77-7.48 (3H, m, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 160.7, 154.7 (C-3-, C-5-triazol), 149.5, 145.9, 137.8, 131.7, 130.3, 127.8, 125.1, 122.3, 121.3 (Ar), 107.8 (CN). Elemanalízis: C₁₄H₉N₅ (247.25); Számított: C, 68.01; H, 3.67; N, 28.32. Talált: C, 68.11; H, 3.76; N, 28.41.

5.16. Általános eljárás *N*-[benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidok reakciójára nukleofilekkel (176, 194-196)

Az *N*-[benzolkarboximidoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)]karbohidrazonoil-bromidot (**173**, 0.12 mmol) absz. acetonitrilben (3 mL) oldottuk, majd a reakcióelegyhez hozzáadtuk a Et₃N (19 μL, 0.14 mmol), majd a nukleofil (0.14mmol) reagenset. A reakcióelegyet forráshőmérsékleten 6 órán keresztül kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:2 EtOAc–hexán). A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

***N*-[(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)(*N*-benzilamino)metilidénamino]-benzolkarboximidamid (**194**)**

A **173** vegyületből (0.10 g, 0.12 mmol) és benzilamin (15 μL, 0.14 mmol) reagensből az 5.16. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 88 mg, 77%. R_f: 0.8 (1:1 EtOAc–hexán); [α]_D = +23 (c 0.10, CHCl₃).

A izomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.08-7.15 (42H, m, Ar), 6.62 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, NH), 6.47, 5.92 (2H, 2 pt, *J* = 9.5 Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 5.70-5.60 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.65-4.44 (6H, m CH₂, H-6a, H-6b), 4.21 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 2.7 Hz, *J*_{5,6b} = 6.0 Hz, *J*_{5,4} = 9.6 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 165.9, 165.6, 165.2 (CO), 156.0 (C=NH), 150.9 (C(=N)NHBn), 139.3-125.6 (Ar), 76.6, 75.1, 74.9, 69.7, 66.8 (C-1-C-5), 63.7 (C-6), 46.1 (CH₂).

B izomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 6.06 (1H, pt, *J* = 9.5 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.78-5.70 (2H, m, H-1, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.32 (1H, ddd, *J*_{5,6a} = 2.7 Hz, *J*_{5,6b} = 5.4 Hz, *J*_{5,4} = 9.6 Hz, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 76.2, 71.4 (C-1-C-5). Elemanalízis: C₄₉H₄₂N₄O₉ (830.88); Számított: C, 70.83, H, 5.10; N, 6.74. Talált: C, 70.97; H, 5.22; N, 6.86.

***N*-[(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)(*N*-ciánamino)metilidénamino]-benzolkarboximidamid (**195**)**

A **173** vegyületből (0.10 g, 0.12 mmol) és cián-amid (14 μL, 0.14 mmol) reagensből az 5.16. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 35 mg (34%). R_f: 0.36 (1:2 EtOAc–hexán); [α]_D = +41 (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.98-7.15 (25H, m, Ar), 6.15, 6.09, 5.91 (3H, 3 pt, *J* = 9.5, 9.6 Hz, H-2, H-3, H-4), 5.24 (1H, d, *J*_{1,2} = 9.5 Hz, H-1), 4.65 (1H, dd, *J*_{5,6a} = 2.9 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.4 Hz, H-6a), 4.58 (1H, dd, *J*_{5,6b} = 4.9 Hz, *J*_{6a,6b} = 12.4 Hz, H-6b), 4.45-4.25 (2H, m, H-5, NH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.4, 166.0, 165.3, 165.2 (CO), 157.8 (C=NH), 145.9 (C(=N)NH), 133.5-126.4 (Ar), 114.3 (CN), 76.7, 74.4, 74.1, 71.4, 69.5 (C-1-C-5), 63.5 (C-6). Elemanalízis: C₄₃H₃₅N₅O₉ (765.77); Számított: C, 67.44, H, 4.61; N, 9.15. Talált: C, 67.64; H, 4.80; N, 9.35.

***N*-[(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)(fenilszulfanil)metilidénamino]-benzolkarboximidamid (196)**

A **173** vegyületből (0.10 g, 0.12 mmol) és tiofenol (14 μ L, 0.14 mmol) reagensből az 5.16. általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc–hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 35 mg (34%). R_f : 0.36 (1:2 EtOAc–hexán); $[\alpha]_D = +41$ (c 0.15, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.08-7.20 (30H, m, Ar), 6.35, 5.67, 5.63 (3H, 3 pt, $J = 9.5$ Hz, H-2, H-3, H-4), 4.55 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.30 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.18 (1H, d, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 3.40-3.28 (1H, m, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.1, 165.9, 165.8, 165.1 (CO), 159.2 (C=NH), 153.2 (C(=N)SPh), 136.5-126.7 (Ar), 76.0, 75.4, 74.8, 69.6, 69.5 (C-1-C-5), 63.1 (C-6). Elemanalízis: C₄₈H₃₉N₃O₉S (833.90); Számított: C, 69.13, H, 4.71; S, 3.85; N, 5.04. Talált: C, 69.23; H, 4.86; S, 3.97; N, 5.16.

5.17. *N*-[(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)(metoxi)metilidénamino]-benzolkarboximidamid (176)

A **173** karbohidrazonoil bromidot (90 mg, 0.11 mmol) ammóniával telített absz. MeOH-ban (9 mL) oldottuk. A reakcióelegyet 30 percig 25°C-on, majd ezt követően egy éjszakán keresztül forráshőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:3 EtOAc–toluol). A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet bepárooltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc–toluol) fehér amorf anyagot kaptunk. Kitermelés: 30 mg (35%). R_f : 0.62 (1:3 EtOAc–toluol); $[\alpha]_D = +15$ (c 0.12, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.02-7.12 (25H, m, Ar), 6.01, 5.83, 5.74 (3H, 3 pt, $J = 9.7$ Hz, H-2, H-3, H-4), 5.86 (1H, d, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, H-1), 4.60 (1H, dd, $J_{5,6a} = 2.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.51 (1H, dd, $J_{5,6b} = 5.2$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.33-4.24 (1H, m, H-5), 3.85 (3H, s, OMe). ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) 166.2, 165.8, 165.2, 164.9 (CO), 160.0 (C=NH), 155.8 (C(=N)OMe), 133.9-126.1 (Ar), 76.4, 74.2, 71.0, 70.4, 69.7 (C-1-C-5), 63.6 (C-6), 54.5 (OMe). Elemanalízis: C₄₃H₃₇N₃O₁₀ (755.77); Számított: C, 68.34, H, 4.93; N, 5.56. Talált: C, 68.45; H, 4.86; N, 5.68.

6. Összefoglalás

A kettes típusú *diabetes mellitus* napjaink egyik legsúlyosabb anyagcsere betegsége. Tünete a kórosan megemelkedett vércukorszint, melynek eredményeként súlyos szövődmények alakulhatnak ki. A cukorbetegségnek jelenleg csupán tüneti kezelése lehetséges, melynek során a normális vércukorszinthez közeli értéket diétával, testmozgással, hipoglikémiás szerekkel illetve külső inzulin bevitellel próbálják biztosítani. A betegség kezelésének egyik új típusú megközelítését, a máj glükóztermelésének csökkentését célzó terápiás lehetőségek közül, a glikogén lebontását katalizáló glikogén foszforiláz enzim gátlása jelenti.

Kutatócsoportunkban több mint 15 éve folynak kutatások glükózanalóg glikogén foszforiláz inhibitorok szintézisére. Ebbe a munkába bekapcsolódva feladatomban új glükózanalóg inhibitorok szintézise volt, melyek potenciális vércukorszint csökkentő hatású szerként a kettes típusú *diabetes* terápiájában nyerhetnek felhasználást.

Munkám fő céljaként az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminok, illetve az *N*-acil/aryl- β -D-glükopiranozil-karbamidok NHCO egységeinek ún. nem klasszikus bioizoszterekkel, heterociklusokkal történő helyettesítését tanulmányoztuk. Az izosztéria érvényességének vizsgálata céljából 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, és 1,2,4-triazol tartalmú heterociklusos glükózszármazékokat állítottunk elő.

A 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- (**108-111**) és -tiadiazolok (**112-115**) szintézisét oxidatív gyűrűzárási reakcióval végeztük. Ehhez első lépésben a per-*O*-benzoilezett C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-szemikarbazon (**97**) állítottuk elő a 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil-cianidból (**96**) szemikarbaziddal, Raney Ni katalizált reakcióban (90%). A **97** szemikarbazonból tioszemikarbaziddal, ecetsavas közegben, transziminálási reakcióban kaptuk a per-*O*-benzoilezett C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tioszemikarbazon (**98**) (85%). A **97** szemikarbazonból savkloridokkal (RCOCl: R = CH₃, Ph, 2-naftil, 4-(*t*-Butil)-Ph), Et₃N jelenlétében nyertük a 4-acil-[C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonokat (**100-103**) (47-70%). A 4-acil-2-acilamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolinokat (**104-107**) a **98** tioszemikarbazonból savkloridokkal, absz. piridinben állítottuk elő (38-77%). A **100-103** acilezett szemikarbazonokból és a **104-107** 1,3,4-tiadiazolinokból jódbenzol-diacetáttal (PIDA) kaptuk a megfelelő 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazolokat (**108-111**), illetve -tiadiazolokat (**112-115**) (50-85%). A benzoil

védőcsoportok eltávolítását Zemplén körülmények között (NaOMe/absz. MeOH) végeztük, melynek során a **116-123** származékokat nyertük (41-93%). A **96** és **130** per-*O*-acilezett β-D-glikopiranozil-cianidokból 4-fenil-szemikarbaziddal Raney Ni katalizált reakcióban állítottuk elő a per-*O*-acilezett 4-fenil-[C-β-D-glikopiranozil)formaldehid]-szemikarbazonokat (**126, 131**) (64-70%). A **126, 131** szemikarbazonokat ólom-tetraacetáttal ecetsavas közegben alakítottuk át a megfelelő per-*O*-acilezett 2-fenilamino-5-(β-D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazollá (**127, 132**) (45-50%). A **126, 127** vegyületekből Zemplén-féle reakciókörülmények között (NaOMe/absz. MeOH) kaptuk a **128, 129** származékokat (47%, 93%). A **133** 4-fenil-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-formaldehid]-tioszemikarbazont a **97** szemikarbazonból feniltioszemikarbaziddal végzett transziminálási reakciójával állítottuk elő (78%). A **133** tioszemikarbazon benzoil védőcsoportjait LiOH bázissal, absz. MeOH-ban távolítottuk el, és kaptuk a **135** tioszemikarbazont (77%).

A 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat (**144-150**) az aromás aldehid-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**137-143**) oxidatív gyűrűzárásával állítottuk elő (49-89%). A **137-143** szemikarbazonokat a **136** glükopiranozil-izocianát és aromás hidrazonok közti reakcióval képeztük (66-89%). Az enzimkinetikai vizsgálatokhoz a **137-143** szemikarbazonok és a **144-150** 1,3,4-oxadiazol származékok acetyl védőcsoportjait Zemplén körülmények között (NaOMe/absz. MeOH) távolítottuk el, melynek során az aromás aldehid-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazonokat (**151-157**) (80-99%), a 2-(β-D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat (**158-164**) (33-84%) izoláltuk.

A 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolokat (**171, 177, 178**) az *N*-[(arilkarboximidoil)-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromidok (**173-175**) ecetsavas közegben ammónium-acetáttal, illetve absz. piridinben végzett ciklizációjával állítottuk elő (50-58%). A **172-175** karbohidrazonoil-bromidokat az *N*-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)metilidénamino]-arénkarboximidamidok (**166-169**) *N*-brómszukcinimiddal (NBS) végzett reakciójával nyertük (30-74%). A **166-169** karboximidamidokat a **96** β-D-glükopiranozil-cianidból guanidinnel, illetve aromás amidrazonokkal (Ar: Ph, piridin-2-il, 2-naftil) Raney Ni katalizált reakcióban

szintetizáltuk (48-64%). A módszer alkalmas volt a 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol (**184**), illetve a 3-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -D-xilopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol (**185**) szintézisére is.

A 3-(β -D-glikopiranozil)-5-szubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására kidolgozott eljárást kiterjesztettük aromás vegyületek szintézisére is. Két aszimmetrikus 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazol vegyületsorozatot szintetizáltunk. Elsőként *N*-[aril-metilidénamino]-benzolkarboximidamidokat (**189**), és *N*-[aril-metilidénamino]piridin-2-karboximidamidokat (**190**) állítottunk elő (74-95%). A **189**, **190** karboximidamidokból egy lépésben, NBS-sel, NH₄OAc jelenlétében, ecetsavban, képeztük a **191** valamint a **192** 3,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolokat (34-68%).

A *N*-[(benzolkarboximidoil)-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)]-karbohidrazonoil-bromid (**173**) és különböző *N*-, *O*-, és *S*-nukleofilek közti reakciókban, az *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)(*N*-benzilamino)metilidénamino]-benzolkarboximidamidot (**194**) (77%), az *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)(*N*-ciánamino)metilidénamino]benzolkarboximidamidot (**195**) (53%), míg az *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)(fenilszulfanil)metilidénamino]-benzolkarboximidamidot (**196**) (34%) nyertük. A **173** karbohidrazonoil-bromidot vízzel 100°C-on reagáltatva a 3-fenil-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolhoz (**171**) jutottunk (37%).

Az új vegyületek RMGPb enzimmel végzett kinetikai vizsgálatai alapján megállapítottuk, hogy a 2-fenilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (**129**), illetve a 2-acilamino-5-(β -D-glükopiranozil)-1,3,4-oxa- és -tiadiazolok (**116-123**) inaktívak a GP enzimmel szemben. A 4-fenil-[*C*-(β -D-glükopiranozil)formaldehid]-szemikarbazon (**128**) a mikromólos tartományban ($K_i = 29 \mu\text{M}$) gátolta az enzim működését. A **128** tioanalógja, a **135** tioszemikarbazon csak gyenge gátlószernek bizonyult. Az aromás aldehyd-[4-(β -D-glükopiranozil)]-szemikarbazonok (**151-157**) közül a **153** 4-nitrofenil ($K_i = 4.5 \mu\text{M}$) származék bizonyult a legjobb inhibitornak. A 2-(β -D-glükopiranozilamino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**158-162**, **164**) a mikromólos tartományban ($K_i = 12-33 \mu\text{M}$) gátolták a GP működését.

7. Summary

Diabetes mellitus has become one of the most severe disease nowadays. At the end of the 20th century a dramatic increase could be observed in the number of patients diagnosed with diabetes worldwide. Its symptoms and complications can be originated from abnormally increased blood glucose levels (hyperglycemia). Current treatment of *diabetes mellitus* is possible only symptomatically; mainly diet, exercise, oral hypoglycemic agents and exogenous insulin are used to restore normal physiological glucose levels. Approximately 90-95 % of the patients diagnosed by *diabetes mellitus* suffer from type 2 diabetes (T2DM). Because of inefficiency and detrimental side effects of present treatments several new therapeutic possibilities have been intensively investigated for T2DM. The hepatic glucose output could be reduced by the inhibition of glycogen phosphorylase (GP, catalysing the degradation of glycogen), whose inhibition may directly influence blood glucose levels.

In our research group synthesis of glucose analogue glycogen phosphorylase inhibitors has been studied for 15 years. As a part of this research topic I prepared new potential GP inhibitors, which may contribute to a new therapy of type 2 diabetes.

The aim of our work was the replacement of NHCO moiety of *N*-acyl- β -D-glucopyranosylamines and *N*-aryl- β -D-glucopyranosyl ureas, and the first amide unit of *N*-acyl- β -D-glucopyranosyl urea type inhibitors with non-classical heterocyclic bioisosters. *C*-Glucopyranosyl heterocyclic derivatives containing 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole rings were designed and prepared to get insight into their structure – activity relationships.

The syntheses of 2-acylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazoles **108-111** and -thiadiazoles **112-115** were carried out by oxidative ring closure reactions. For these reactions protected (*C*- β -D-glucopyranosyl)formaldehyde-semicarbazone **97** was prepared first (90%) by the reaction of semicarbazide with *O*-perbenzoylated β -D-glucopyranosyl cyanide **96** in the presence of Raney Ni and NaH₂PO₂. Thiosemicarbazone **98** was obtained by the acid catalysed transimination of **97** with thiosemicarbazide (85%). For the synthesis of 4-acyl-[*C*-(β -D-glucopyranosyl)formaldehyde]semicarbazones **100-103**, semicarbazone **97** was treated by acyl chlorides (RCOCl: R = CH₃, Ph, 4-(*t*-Bu)-Ph, 2-naphthyl) in the presence of Et₃N, which led to acylated compounds **100-103** (47-70%). Acylation of thiosemicarbazone **98** by the aforementioned acyl chlorides in dry pyridine

resulted in 4-acyl-2-acylamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines (**104-107**) (38-77%). Semicarbazones **100-103** were reacted with phenyliodonium-diacetate (PIDA) to give 2-acylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazoles **108-111** (50-69%). Thiadiazolines **104-107** were oxidized in a similar way to result in 2-acylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-thiadiazoles (**112-115**) (59-84%). Deprotections were performed by the Zemplén protocol give 1,3,4-oxadiazoles and -thiadiazoles **116-123** (41-93%).

4-Phenyl-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)formaldehyde]-semicarbazone **126** and 4-phenyl-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)formaldehyde]semicarbazone **131** were prepared from *O*-perbenzoylated β -D-glucopyranosyl cyanide **96** and *O*-peracetylated β -D-galactopyranosyl cyanide **130** (64-70%) in a Raney Ni catalysed reaction with 4-phenylsemicarbazide. **126** was reacted with Pb(OAc)₄ to furnish 2-phenylamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazole **127** (45%). 2-Phenylamino-5-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-1,3,4-oxadiazole **132** was synthesized from **131** in a similar way to get **132** (50%). Deprotected compounds **128** and **129** were obtained from **126** and **127**, respectively by the Zemplén method (47%, 93%).

4-Phenyl-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)formaldehyde]-thiosemicarbazone **133** was prepared (78%) by the acid catalysed transimination of semicarbazone **97** with 4-phenylthiosemicarbazide. Removal of the *O*-benzoyl protecting groups from **133** was carried out by LiOH in dry MeOH to give thiosemicarbazone **135** (77%).

For the synthesis of 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylamino)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles **144-150** the oxidative ring closure of aromatic aldehyde-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)]semicarbazones **137-143**, obtained by the reaction of β -D-glucopyranosyl isocyanate **136** with aldehyde hydrazones (68-89%). Semicarbazones **137-143** were reacted with phenyliodonium diacetate (PIDA) or with Pb(OAc)₄ to furnish the corresponding 1,3,4-oxadiazoles **144-150** (49-89%). Deacetylations of compounds **144-150** were performed by the Zemplén protocol to give unprotected forms **151-164** (33-99%).

A new synthetic route, starting from *N*-[*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)methylideneamino]arene-carboximidamides **166-169**, was worked out for

the synthesis of 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles **171**, **177**, **178**. Carboximidamides **166-169** were synthesized by the Raney Ni catalysed reaction of β -D-glucopyranosyl cyanide **96** with aromatic amidrazones (Ar: Ph, 2-pyridyl, 2-naphthyl) or with guanidine (48-64%). Compounds **166-169** were treated with NBS to give *N*-[arenecarboximidoyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)]-carbohydrazonoyl bromides **172-175** (30-70%). **172-175** were reacted with NH₄OAc, in AcOH or with dry pyridine at 100°C to result in 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles **171**, **177**, **178** (55-58%). 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-5-phenyl-1,2,4-triazole **184** and 3-(2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-xylopyranosyl)-5-phenyl-1,2,4-triazole **185** were prepared in a similar way from β -D-galactopyranosyl cyanide **126** and β -D-xylopyranosyl cyanide **179** via the corresponding carbohydrazonoyl bromides **182** and **183**, respectively. This new method was extended for the synthesis of assymetric 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles. First *N*-[arylmethylideneamino]benzene-carboximidamides **189** and *N*-[arylmethylideneamino]pyridin-2-yl-carboximidamides **190** were prepared (74-95%) by the reaction of amidrazones **187**, **188** with aromatic aldehydes. Preparation of 1,2,4-triazoles **191**, **192** were carried out by the one pot reaction of carboximidamides **189**, **190** with NH₄OAc and NBS in AcOH at 110 °C to give the target molecules (34-68%)

Nucleophilic substitutions of *N*-[benzenecarboximidoyl-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)]carbohydrazonoyl bromide **173** with different *N*-, *O*- and *S*-nucleophiles were investigated. *N*-[(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)(*N*-benzylamino)-methylideneamino]benzene-carboximidamide **194**, *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)(*N*-cianoamino)methylideneamino]benzene-carboximidamide **195** and *N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)(phenylsulfanyl)methylideneamino]benzene-carboximidamide **196** were prepared (77-34%) by the reaction of carbohydrazonoyl bromide **173** with benzylamine, cyanamide and thiophenol, respectively. Reacting carbohydrazonoyl bromide **173** with water at reflux temperature resulted in 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-5-phenyl-1,2,4-triazole **171** (37%).

The new glucose analogues were tested against rabbit muscle glycogen phosphorylase b (RMGPb).

According to the kinetic results 2-phenylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazole **129**, 2-acylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxadiazoles **116-119** and 2-

acylamino-5-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-thiadiazoles **120-123** were practically inactive against RMGPb. 4-Phenyl-[(β -D-glucopyranosyl)formaldehyde]semicarbazone **131** inhibited the enzyme in the micromolar range ($K_i = 29 \mu\text{M}$). Among aromatic aldehyde 4-(β -D-glucopyranosyl)semicarbazones **151-157** the 4-nitrophenyl (**153**, $K_i = 4.5 \mu\text{M}$) derivative proved to be the best inhibitor. 2-(β -D-Glucopyranosyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles **158, 159, 160, 161, 162, 164** were moderate GP inhibitors ($K_i = 12-33 \mu\text{M}$).

8. Irodalomjegyzék

1. Varki, A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiol.* **1993**, 3, 97-130.
2. Dwek, R. A. Glycobiology: "Towards Understanding the Function of Sugars". *Biochem. Soc. Trans.* **1995**, 23, 1-25.
3. Dwek, R. A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683-720.
4. Murray, R. K.; Granner, D. K.; Mayes, P. A. Harper's Illustrated Biochemistry. *Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Publishing Division* **2003**, New York.
5. Moller, D. E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* **2001**, 414, 821-827.
6. Hengesh, E. J. Drugs affecting sugar metabolism. In *Principles of Medicinal Chemistry*, Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., Eds. Williams & Wilkins: Baltimore, **1995**; pp 581-600.
7. Diamond, J. The double puzzle of diabetes. *Nature* **2003**, 423, 599-602.
8. Whiting, D. R.; Guariguata, L.; Weil, C.; Shaw, J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2011**, 94, 311-321.
9. Perfetti, R.; Barnett, P. S.; Mathur, R.; Egan, J. M. Novel Therapeutic Strategies for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* **1998**, 14, 207-225.
10. Rendell, M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **2004**, 64, 1339-1358.
11. Cheng, A. Y. Y.; Fantus, I. G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Can. Med. Assoc. J.* **2005**, 172, 213-226.
12. Krentz, A. J.; Bailey, C. J. Oral antidiabetic agents - Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **2005**, 65, 385-411.
13. van de Laar, F. A.; Lucassen, P. L.; Akkermans, R. P.; van de Lisdonk, F. H.; Rutten, G. E.; van Weel, C. α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes - Results from a cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **2005**, 28, 154-163.
14. Chu-Moyer, M. Y. Patent focus on antidiabetic agents: September 1999-February 2000. *Expert Opin. Ther. Patents* **2000**, 10, 787-801.
15. Staehr, P.; Hother-Nielsen, O.; Beck-Nielsen, H. Hepatic glucose production: therapeutic target in type 2 diabetes? *Diabetes Obes. Metab.* **2002**, 4, 215-223.
16. Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Richards, S. J.; Rohde, J. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. Potential drug targets and progress towards pharmacologic inhibition of hepatic glucose production. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 123-153.
17. Barf, T. Intervention of hepatic glucose production. Small molecule regulators of potential targets for type 2 diabetes therapy. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 897-908.
18. Treadway, J. L.; Mendys, P.; Hoover, D. J. Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2001**, 10, 439-454.
19. Oikonomakos, N. G. Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, 3, 561-586.

20. McCormack, J. G.; Westergaard, N.; Kristiansen, M.; Brand, C. L.; Lau, J. Pharmacological approaches to inhibit endogenous glucose production as a means of anti-diabetic therapy. *Curr. Pharma. Design* **2001**, *7*, 1451-1474.
21. Bollen, M.; Keppens, S.; Stalmans, W. Specific features of glycogen metabolism in the liver. *Biochem. J.* **1998**, *336*, 19-31.
22. Radziuk, J.; Pye, S. Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2001**, *17*, 250-272.
23. Barford, D.; Johnson, L. N. The allosteric transition of glycogen-phosphorylase. *Nature* **1989**, *340*, 609-616.
24. Fletterick, R. J.; Sprang, S. R. Glycogen-phosphorylase structures and function. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 361-369.
25. Fletterick, R. J.; Madsen, N. B. The structures and related functions of phosphorylase-A. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 31-61.
26. Rath, V. L.; Ammirati, M.; Danley, D. E.; Ekstrom, J. L.; Gibbs, E. M.; Hynes, T. R.; Mathiowetz, A. M.; McPherson, R. K.; Olson, T. V.; Treadway, J. L.; Hoover, D. J. Human liver glycogen phosphorylase inhibitors bind at a new allosteric site. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 677-682.
27. Ekstrom, J. L.; Pauly, T. A.; Carty, M. D.; Soeller, W. C.; Culp, J.; Danley, D. E.; Hoover, D. J.; Treadway, J. L.; Gibbs, E. M.; Fletterick, R. J.; Day, Y. S. N.; Myszk, D. G.; Rath, V. L. Structure-activity analysis of the purine binding site of human liver glycogen phosphorylase. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 915-924.
28. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Tsitsanou, K. E.; Gavalas, N. G.; Johnson, L. N. A new allosteric site in glycogen phosphorylase b as a target for drug interactions. *Structure* **2000**, *8*, 575-584.
29. Kasvinsky, P. J.; Shechosky, S.; Fletterick, R. J. Synergistic Regulation of Phosphorylase-a by Glucose and Caffeine. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 9102-9106.
30. Kosmopoulou, M. N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Eisenbrand, G. Indirubin-3'-aminoxy-acetate inhibits glycogen phosphorylase by binding at the inhibitor and the allosteric site. Broad specificities of the two sites. *Lett. Drug Design Discov.* **2005**, *2*, 377-390.
31. Kosmopoulou, M. N.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Bischler, N.; Eisenbrand, G.; Sakarellos, C. E.; Pauptit, R.; Oikonomakos, N. G. Binding of the potential antitumour agent indirubin-5-sulphonate at the inhibitor site of rabbit muscle glycogen phosphorylase b - Comparison with ligand binding to pCDK2-cyclin A complex. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 2280-2290.
32. Hampson, L. J.; Arden, C.; Agius, L.; Ganotidis, M.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Elemen, Y.; Sakarellos, C.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G. Bioactivity of glycogen phosphorylase inhibitors that bind to the purine nucleoside site. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7835-7845.
33. Tsitsanou, K. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. Structural basis of the synergistic inhibition of glycogenphosphorylase a by caffeine and a potential antidiabetic drug. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *384*, 245-254.
34. Ogawa, A. K.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Myers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. Glucose-lowering in a db/db mouse model by dihydropyridine diacid glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3405-3408.
35. Henke, B. R.; Sparks, S. M. Glycogen phosphorylase inhibitors. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 845-857.

36. Kristiansen, M.; Andersen, B.; Iversen, L. F.; Westergaard, N. Identification, synthesis, and characterization of new glycogen phosphorylase inhibitors binding to the allosteric AMP Site. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3537-3545.
37. Oikonomakos, N. G.; Kosmopoulou, M. N.; Chrysina, E. D.; Leonidas, D. D.; Kostas, I. D.; Wendt, K. U.; Klabunde, T.; Defossa, E. Crystallographic studies on acyl ureas, a new class of glycogen phosphorylase inhibitors, as potential antidiabetic drugs. *Protein Sci.* **2005**, *14*, 1760-1771.
38. Evans, K. A.; Li, Y. H.; Coppo, F. T.; Graybill, T. L.; Cichy-Knight, M.; Patel, M.; Gale, J.; Li, H.; Thrall, S. H.; Tew, D.; Tavares, F.; Thomson, S. A.; Weiel, J. E.; Boucheron, J. A.; Clancy, D. C.; Epperly, A. H.; Golden, P. L. Amino acid anthranilamide derivatives as a new class of glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4068-4071.
39. Cheng, K. G.; Zhang, P.; Liu, J.; Xie, J.; Sun, H. B. Practical Synthesis of Bredemolic Acid, a Natural inhibitor of glycogen phosphorylase. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1877-1880.
40. Onda, K.; Shiraki, R.; Yonetoku, Y.; Momose, K.; Katayama, N.; Orita, M.; Yamaguchi, T.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.-I. Synthesis and pharmacological evaluation of bis-3-(3,4-dichlorophenyl)acrylamide derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8627-34.
41. Sprang, S. R.; Goldsmith, E. J.; Fletterick, R. J.; Withers, S. G.; Madsen, N. B. Catalytic site of glycogen phosphorylase: Structure of the T state and specificity for α -D-glucose. *Biochem.* **1982**, *21*, 5364-5371.
42. Street, I. P.; Armstrong, C. R.; Withers, S. G. Hydrogen bonding and specificity. fluorodeoxy sugars as probes of hydrogen bonding in the glycogen phosphorylase-glucose complex. *Biochem.* **1986**, *25*, 6021-6027.
43. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Acharya, K. R. *N*-Acetyl- β -D-glucopyranosylamine: A potent T-state inhibitor of glycogen phosphorylase. A comparison with α -D-glucose. *Protein Sci.* **1995**, *4*, 2469-2477.
44. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: from Crystallographic Analysis to Drug Prediction using GRID Force-Field and GOLPE Variable Selection. *Acta Cryst.* **1995**, *D51*, 458-472.
45. Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszky, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of *N*-(β -D-glucopyranosyl)- and *N*-(2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870.
46. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents: recent developments. *Curr. Pharma. Design* **2003**, *9*, 1177-1189.
47. Kónya, B.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of heterocyclic *N*-(β -D-glucopyranosyl)carboxamides for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 56-63.
48. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. New inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.

49. Oikonomakos, N. G.; Kosmopolou, M.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Somsák, L.; Nagy, V.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Binding of *N*-acetyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl urea and *N*-benzoyl-*N'*- β -D-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase *b*: Kinetic and crystallographic studies. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696.
50. Nagy, V.; Felföldi, N.; Kónya, B.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Gergely, P.; Chrysina, E. D.; Tiraidis, C.; Kosmopolou, M. N.; Alexacou, K.-M.; Konstantakaki, M.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Kozmon, S.; Tvaroška, I.; Somsák, L. *N*-(4-Substituted-benzoyl)-*N'*-(β -D-glucopyranosyl)ureas as inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis and evaluation by kinetic, crystallographic, and molecular modelling methods. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1801-1816.
51. Alexacou, K. M.; Tenchiu, A. C.; Chrysina, E. D.; Charavgi, M. D.; Kostas, I. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Leonidas, D. D. The binding of β -D-glucopyranosyl-thiosemicarbazone derivatives to glycogen phosphorylase: A new class of inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7911-7922.
52. Gimisis, T. Synthesis of *N*-Glucopyranosidic derivatives as potential inhibitors that bind at the catalytic site of glycogen phosphorylase *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1127-1138.
53. Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. Potent inhibition of glycogen phosphorylase by a spirohydantoin of glucopyranose: First pyranose analogues of hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
54. Ósz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Efficient inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by a new glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1385-1390.
55. Gregoriou, M.; Noble, M. E. M.; Watson, K. A.; Garman, E. F.; Krülle, T. M.; Fuente, C.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Johnson, L. N. The structure of a glycogen phosphorylase glucopyranose spirohydantoin complex at 1.8 Å resolution and 100 K: The role of the water structure and its contribution to the binding. *Protein Sci.* **1998**, *7*, 915-927.
56. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Synthesis of and a comparative study on the inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by epimeric pairs of D-glucopyranosylidene- and D-xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoins and *N*-(D-glucopyranosyl) amides. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.
57. Benlifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. Glucose-based Spiro-isoxazolines: A New family of potent glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.
58. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. Novel design principle validated: glucopyranosylidene-spiro-oxathiazole as new nanomolar inhibitor of glycogen phosphorylase, potential antidiabetic agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5680-5683.
59. Nagy, V.; Vidal, S.; Benlifa, M.; Berzsényi, E.; Teilhet, C.; Czifrák, K.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. Glucose-based spiro-heterocycles as potent inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707.

60. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147-3176.
61. Lima, L. M. A.; Barreiro, E. J. Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 23-49.
62. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. C-(β -D-glucopyranosyl) heterocycles as potential glycogen phosphorylase inhibitors. *Arkivoc* **2004**, (vii), 140-149.
63. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. Synthesis and structure-activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773-4785.
64. Benlifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. In the search of glycogen phosphorylase inhibitors: 5-Substituted 3-C-glucopyranosyl-1,2,4-oxadiazoles from β -D-glucopyranosyl cyanides upon cyclization of O-acyl-amidoxime intermediates. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
65. Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiroisoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6143-6147.
66. Chrysina, E. D.; Kosmopolou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardarakis, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. Kinetic and crystallographic studies on 2-(β -D-glucopyranosyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole, -benzothiazole, and -benzimidazole, inhibitors of muscle glycogen phosphorylase *b*. Evidence for a new binding site. *Protein Sci.* **2005**, 14, 873-888.
67. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 1-(D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles and their evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171-1180.
68. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szócs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 3-C-(β -D-glucopyranosyl)-5-aryl-1,2,4-triazoles for inhibition of glycogen phosphorylase. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, submitted.
69. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazoles as new potent inhibitors of glycogen phosphorylase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615.
70. Bokor, É.; Fekete, A.; Varga, G.; Szócs, B.; Czifrák, K.; Komáromi, I.; Somsák, L. C-(β -D-Glucopyranosyl)formamidrazones, formic acid hydrazides and their transformations into 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles: a synthetic and computational study. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10391-10404.
71. Somsák, L.; Bokor, É.; Tóth, M.; Juhász, L.; Czifrák, K.; Kónya, B.; Kun, S.; Páhi, A.; Szócs, B.; Varga, G.; Kóder, L.; Nagy, K.; Gergely, P.; Docsa, T. Glikogén foszforiláz inhibitorok (Glycogen phosphorylase inhibitors). P1 100602 Hungarian patent application. **2011**.
72. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. Amide-1,2,3-triazole bioisosterism: the glycogen phosphorylase case. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 733-740.
73. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Nguyen van Nhien, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourtí, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. Synthesis of variously coupled conjugates of D-glucose, 1,3,4-oxadiazole, and

- 1,2,3-triazole for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1427-1438.
74. Hill, J. 1,3,4-Oxadiazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1984; Vol. 6, 427-446.
 75. Nguyen, T. H.; Milcent, R.; Barbier, G. Oxidation of aldehyde semicarbazones with lead dioxide - Application to the syntheses of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones. *J. Het. Chem.* **1985**, 22, 1383-1388.
 76. Gruttadauria, M.; Buccheri, F.; Cusmano, G.; Meo, P. L.; Noto, R.; Werber, G. Oxidative cyclization of some aldehyde semicarbazones induced by metallic salts. *J. Het. Chem.* **1993**, 30, 765-770.
 77. Hiremath, S. P.; Goudar, N. N.; Purohit, M. G. Synthesis of substituted 3-(1',3',4'-oxadiazolyl/thiadiazolyl/triazolyl)aminoindoles. Part II. *Indian J. Chem., Sect. B* **1982**, 21B, 321-4.
 78. Rajak, H.; Agarawal, A.; Parmar, P.; Thakur, B. S.; Veerasamy, R.; Sharma, P. C.; Kharya, M. D. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5735-5738.
 79. Werber, G.; Buccheri, F.; Noto, R.; Gentile, M. 1,5-Dipolar cycloaddition reactions - semi-carbazone bromides, 5-Alkyl (or aryl)amino-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylic acids and their esters. *J. Het. Chem.* **1977**, 14, 1385-1388.
 80. Werber, G.; Buccheri, F.; Vivona, N.; Gentile, M. Reactivity of the α -CH=N-NR-CX-B System - 1,3,4-Oxadiazoles and 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-ones through the 1-5 and 1-6 cyclization reactions of α -thienylglyoxal monosemicarbazones. *J. Het. Chem.* **1978**, 15, 1393-1398.
 81. Szabó, I. F.; Farkas, I.; Somsák, L.; Bognár, R. C-Nucleosides III. Synthesis of C-(2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)benzothiazole and tetrazole and 5-(β -D-arabinofuranosyl)-tetrazole. Transformation of C-glycosyl-tetrazoles into 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, 106, 61-69.
 82. White, A. D.; Creswell, M. W.; Chucholowski, A. W.; Blankley, C. J.; Wilson, M. W.; Bousley, R. F.; Essenburg, A. D.; Hamelehle, K. L.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L.; Dominick, M. A.; Neub, M. Heterocyclic ureas: Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase as hypocholesterolemic agents. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4382-4395.
 83. Kress, T. J.; Costantino, S. M. A Convenient and general-synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles - Dehydration of acylthiosemicarbazides with methanesulfonic-acid. *J. Het. Chem.* **1980**, 17, 607-608.
 84. Doyle, K. M.; Kurzer, F. Chemistry of Amidrazones .4. Addition-cyclization of amidrazones with isocyanate esters and ethoxycarbonyl isothiocyanate. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2347-2352.
 85. Werber, G.; Buccheri, F.; Marino, M. L. Synthesis of 2-amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles and Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines from thiosemicarbazones of phenylglyoxal. *J. Het. Chem.* **1975**, 12, 581-583.
 86. Joshi, M. D.; Shah, B. R.; Jani, M. K.; Undavia, N. K.; Trivedi, P. B. Studies on the synthesis and antimicrobial effect of some thiosemicarbazones and their related 1,3,4-thiadiazolines. *Chem. Environment. Res.* **1992**, 1, 107-111.
 87. Desai, N. C.; Parekh, B. R.; Thaker, K. A. Preparation of some important medicinal compounds - thiosemicarbazones, thiadiazolines, 4-thiazolidinones and 5-arylidine derivatives as antibacterial and tuberculostatic agents. *J. Indian Chem. Soc.* **1987**, 64, 491-493.

88. Li, Z.; Xing, Y. Mild synthesis of 5-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-amines. *Res. Chem. Intermediat.* **2012**, *38*, 2223-2228.
89. Kubota, S.; Ueda, Y.; Fujikane, K.; Toyooka, K.; Shibuya, M. Synthesis of 4-Acyl-2-(acylamino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines and 4-acyl-2-amino- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines by acylation of thiosemicarbazones. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1473-1477.
90. Andrae, S.; Schmitz, E.; Seeboth, H. 4-Acyl-2-acylamino-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles by acylation of thiosemicarbazones. *J. Pract. Chem.* **1986**, *328*, 205-214.
91. Andrae, S.; Schmitz, E. 4-Acyl-2-acylamino-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles by acylation of thiosemicarbazones. *Z. Chem.* **1983**, *23*, 450-451.
92. Dhar, T. G. M.; Liu, C. J.; Pitts, W. J.; Guo, J. Q.; Watterson, S. H.; Gu, H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K.; Sherbina, N. Z.; Barrish, J. C.; Hollenbaugh, D.; Iwanowicz, E. J. A survey of cyclic replacements for the central diamide moiety of inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3125-3128.
93. Gautun, O. R.; Carlsen, P. H. J. Regioselectivity in the thermal rearrangement of unsymmetrical 4-methyl-4H-1,2,4-triazoles to 1-methyl-1H-1,2,4-triazoles. *Molecules* **2001**, *6*, 969-978.
94. Ouyang, X. H.; Chen, X. L.; Piatnitski, E. L.; Kiselyov, A. S.; He, H. Y.; Mao, Y. Y.; Pattaropong, V.; Yu, Y.; Kim, K. H.; Kincaid, J.; Smith, L.; Wong, W. C.; Lee, S. P.; Milligan, D. L.; Malikzay, A.; Fleming, J.; Gerlak, J.; Deevi, D.; Doody, J. F.; Chiang, H. H.; Patel, S. N.; Wang, Y.; Rolser, R. L.; Kussie, P.; Labelle, M.; Tuma, M. C. Synthesis and structure-activity relationships of 1,2,4-triazoles as a novel class of potent tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5154-5159.
95. Balo, C.; Lopez, C.; Brea, J. M.; Fernandez, F.; Caamano, O. Synthesis and evaluation of adenosine antagonist activity of a series of [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 372-375.
96. Meyer, W. E.; Tomcufcik, A. S.; Chan, P. S.; Haug, M. 5-(1-Piperaziny)-1H-1,2,4-triazol-3-amines as antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 593-597.
97. Poonian, M. S.; Nowoswiat, E. F. Novel Precursor for the synthesis of C-nucleoside analogues. Synthesis of the C-nucleoside analogues of ribavirin, bredinin, and related compounds. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 203-208.
98. Chouaieb, H.; Ben Mosbah, M.; Kossentini, M.; Salem, M. Novel Method for the synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,2,4-triazol-3-ones. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 3861-3868.
99. Yeung, K.-S.; Farkas, M. E.; Kadow, J. F.; Meanwell, N. A. A base-catalyzed, direct synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazides. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3429-3432.
100. Johns, B. A.; Weatherhead, J. G.; Allen, S. H.; Thompson, J. B.; Garvey, E. P.; Foster, S. A.; Jeffrey, J. L.; Miller, W. H. The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: Establishing the pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1802-1806.
101. Francis, J. E.; Cash, W. D.; Barbaz, B. S.; Bernard, P. S.; Lovell, R. A.; Mazzenga, G. C.; Friedmann, R. C.; Hyun, J. L.; Braunwalder, A. F.; Loo, P. S.; Bennett, D. A. Synthesis and benzodiazepine binding-activity of a series of novel [1,2,4]Triazolo[1,5-C]Quinazolin-5(6H)-ones. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 281-290.

102. Huisgen, R.; Sauer, J.; Seidel, M. Die Synthese von 1,2,4-triazolen aus 5-substituierten tetrazolen und Carbonsäure-imidchloriden. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2885-2891.
103. Huisgen, R.; Sauer, J.; Seidel, M. Die Thermolyse 2,5-disubstituierter Tetrazole zu Nitrilimininen. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2503-2509.
104. Huisgen, R.; Grashey, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knupfer, H.; Schmidt, R. Synthese von 1,2,4-triazolen aus Nitrilimininen und Nitrilen. *Liebigs Ann.* **1962**, 653, 105-113.
105. Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. An approach to 1-aryl-1,2,4-triazoles. *Synthesis* **1993**, 59-61.
106. Paulvannan, K.; Chen, T.; Hale, R. An improved synthesis of 1,2,4-triazoles using Ag_2CO_3 . *Tetrahedron* **2000**, 56, 8071-8076.
107. Takahashi, M.; Tan, H.; Fukushima, K.; Yamazaki, H. Amidrazones and related compounds. IV. The cyclization of hydrazidines to 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazine and 4-amino-1,2,4-triazole derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 953-956.
108. Spasov, A.; Golovinskii, E.; Rusev, G. Oxidative cyclization of arylideneamidrazones to 3,4,5-triarylsubstituted 1,2,4-triazoles. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2996-2999.
109. Vio, L.; Mamolo, M. G.; Pellizer, G. Synthesis and antihypertensive activity of some aminoguanidine and amidrazone derivatives. *Arch. Pharm.* **1988**, 321, 713-717.
110. Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Cinco, M. Synthesis and antibacterial activity of aminoguanidine and amidrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 467-474.
111. Szöcs, B.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 2-(β -D-glucopyranosyl)-5-(substituted-amino)-1,3,4-oxa- and -thiadiazoles for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 187-195.
112. Tóth, M.; Somsák, L. Preparation of 2,6-anhydro-aldose acylhydrazones, -semicarbazones and -oximes from 2,6-anhydro-aldonitriles (glycosyl cyanides). *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1319-1325.
113. Tóth, M.; Szöcs, B.; Kaszás, T.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthesis of 2-(β -D-glucopyranosylamino)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles for inhibition of glycogen phosphorylase. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 196-204.
114. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. Synthesis, characterization, and reaction of crystalline Fischer's glucopyranosyl isocyanate. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 586-591.
115. Kaszás, T. Aldehyd-4-(glükopiranozil)-szemikarbazonok, mint potenciális glikogén foszforiláz inhibitorok szintézise. *Szakedolgozat, Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai kar, Szerves Kémiai Tanszék* **2010**.
116. Stenberg, V. I.; Barks, P. A.; Bays, D.; Hammargren, D. D.; Rao, D. V. Nitrogen photochemistry. Syn and anti isomers of semicarbazones. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4402-4406.
117. Szabó, E. K. *N*-[C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)metilidénamino]-karboximidamidok szintézise és átalakítási lehetőségeinek vizsgálata 1,2,4-triazol származékokká. *Szakedolgozat, Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék* **2010**.
118. Case, F. H. The Preparation of hydrazidines and *as*-triazines related to substituted 2-cyanopyridines. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 931-933.

119. Zielinski, W.; Czardybon, W. Synthesis of 3,5-diaryl-4-benzylideneamino-1,2,4-triazoles and 4-amino-3,5-diaryl-1,2,4-triazoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2001**, 1207-1210.
120. Somsák, L.; Nagy, V. A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spirothiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 1719-1727. Corrigendum 2247.
121. Myers, R. W.; Lee, Y. C. Synthesis and characterization of some anomeric pairs of per-*O*-acetylated aldohexopyranosyl cyanides (per-*O*-acetylated 2,6-anhydroheptonitriles). On the reaction of per-*O*-acetylaldohexopyranosyl bromides with mercuric cyanide in nitromethane. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 61-85.
122. Helferich, B.; Ost, W. Tri-*O*-acetyl-D-xylopyranoses. Synthesis of the three (1-1)-linked D-xylopyranosyl-D-xylopyranosides. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2616-2622.
123. Tashpulatov, O. A.; Afanas'ev, V. A.; Akbarova, M. U.; Rakhmatullaev, I. Carbohydrate analogs of furacilin and benzazon VII. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **1989**, 32, 42-7.
124. Ranft, D.; Seyfarth, T.; Schaper, K. J.; Lehwerk-Yvetot, G.; Bruhn, C.; Buge, A. New *N*-1-hetarylmethylene-substituted amidrazones with potential antimycobacterial activity. *Arch. Pharm.* **1999**, 332, 427-430.
125. Haddadin, M. J.; Zadeh, E. H. G. A novel method for the synthesis of 3,5-disubstituted-(*NH*)-1,2,4-triazoles from 3,6-diaryl-1,2,4,5-tetrazines. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1654-1656.
126. Samanta, S. K.; Yli-Kauhaluoma, J. Polymer-supported 1,3-oxazolium-5-olates: Synthesis of 1,2,4-triazoles. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 142-146.
127. Weidinger, H.; Kranz, J. Syntheses with imido esters. III. Synthesis of 1,2,4-triazoles. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1064-1070.
128. Wang, J. K.; Zong, Y. X.; Yue, G. R. PEG-supported synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles. *Synlett* **2005**, 1135-1136.
129. Kauffmann, T.; Ban, L.; Kuhlmann, D. Metal Hydrazides .19. Addition of bis(diethylaluminio)-substituted amidrazones and carbonylhydrazides to nitriles. *Chem. Ber.-Recl.* **1981**, 114, 3684-3690.
130. Omodeisale, A.; Consonni, P.; Galliani, G. A New Class of non-hormonal pregnancy-terminating agents - synthesis and contragestational activity of 3,5-diaryl-triazoles. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1187-1192.
131. Bekircan, O.; Kahveci, B.; Küçük, M. Synthesis and anticancer evaluation of some new unsymmetrical 3,5-diaryl-4*H*-1,2,4-triazole derivatives. *Turk. J. Chem.* **2006**, 30, 29-40.
132. Santus, M. Studies on Thioamides and Their Derivatives .3. Synthesis of 1,2,4-Triazole 3,5-Disubstituted Derivatives. *Pol. J. Chem.* **1980**, 54, 1067-1072.
133. Orselli, E.; Kottas, G. S.; Konradsson, A. E.; Coppo, P.; Frohlich, R.; Frtschlich, R.; De Cola, L.; van Dijken, A.; Buchel, M.; Borner, H. Blue-emitting iridium complexes with substituted 1,2,4-triazole ligands: Synthesis, photophysics, and devices. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 11082-11093.
134. Browne, E. J. 1,2,4-Triazol-3-ylpyridines. *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 2543-2546.