



1949

**Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú
szénhidrát származékok szintézise**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Hőgye Fanni

Témavezető neve: Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

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

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

Debrecen, 2024.

.....

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Hőgye Fanni doktorjelölt 2020- 2024 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más Ph.D. disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2024.

.....

a témavezető aláírása

Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

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

Írta: Hőgye Fanni okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája
(Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5) programja) keretében

Témavezető: Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2024

Tartalom

Köszönetnyilvánítás	6
Az értekezésben előforduló rövidítések listája	8
1. Bevezetés.....	9
2. Irodalmi áttekintés	10
2.1. Lektinek.....	10
2.2. Galektinek	11
2.2.1. A Gal-3 lektin és inhibitorai	12
2.2.2. Szénhidrát alapú Gal-3 inhibitorok	14
2.2.2.1. TDG és származékai.....	14
2.2.2.2. Módosított galaktóz és laktóz származékok	17
2.2.2.3. Szelén tartalmú szénhidrát származékok.....	19
2.2.2.4. SeDG és származékai	19
2.3. A PA-IL (LecA) bakteriális lektin és inhibitorai.....	22
2.3.1. A LecA mono-, di- és tetraavalens szénhidrát alapú inhibitorai	23
2.4. Fehérje-szénhidrát kölcsönhatások vizsgálatának módszerei.....	28
2.4.1. Az izotermális titrációs kalorimetria	29
2.4.2. Az NMR spektroszkópia	29
2.4.3. Röntgendiffrakció (X ray)	30
3. Célkitűzés	32
3.1. Új, potenciális galektin-3 inhibitorok.....	32
3.2. Potenciális LecA inhibitorok.....	33
4. Irodalmi előzményeken alapuló, saját vizsgálatok.....	35
4.1. 3,3'-di-O-aralkil TDG és SeDG származékok.....	35
4.1.1. TDG és SeDG grammos mennyiségű előállítása	35
4.1.2. 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok előállítása	38
4.1.3. A 3,3'-di-O-aralkil-SeDG származékok előállításának szintézis stratégiái	44

4.2. A 3,3'-di- <i>S</i> -piridin-2-il-tiodigulozid szintézise	52
4.2.1. Acetil védett TDG származék továbbalakításai.....	53
4.2.2. Kíséreletek benzoil védett 3,3'-ditio-diaryl -TDG származék szintézisére56	
4.3. Bivalens aralkil 1,2,3-triazolo-szeleno- β -D-galaktopiranozidok.....	59
4.4. Aralkil szelenoglikozidok.....	62
4.5. Aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-szelenogalaktopiranozidok....	65
4.5.1. Acetyl védett és szabad aralkil-2-dezoxi-2-fluor- β -D-szelenogalaktopiranozidok szerkezetigazolása	67
5. Kísérleti rész.....	68
6. Összefoglalás.....	112
7. Summary	115
8. Irodalomjegyzék:.....	118
9. Függelék.....	132

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel és mérhetetlen hálával tartozom *Tóthné Dr. Illyés Tünde Zita* a Szerves Kémiai Tanszék egyetemi adjunktusának a kutatásban, oktatásban nyújtott támogatásáért, türelméért, szeretetéért és hogy bármikor fordulhattam hozzá segítségért.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Kurtán Tibor* egyetemi tanárnak a Szerves Kémiai Tanszék vezetőjének, akinek engedélyével bekapcsolódhattam a kutatásba.

Köszönetemet fejezem ki, *Prof. Dr. Szilágyi László* professor emeritusnak, aki értékes elméleti és szakmai tanácsokkal segítette munkámat és bármilyen felmerülő probléma esetén fordulhattam hozzá.

Köszönöm *Prof. Dr. E. Kövér Katalinnak[†]*, *Dr. Timári Istvánnak* és *Farkas László Bencének* az 700-as NMR mérésekben, valamint az első szerzős cikk írásában nyújtott segítségüket és támogatásukat.

Szeretném megköszönni *Nagy Károlyné Margó* vegyésztechnikusnak a laboratóriumban nyújtott segítségét és biztatását.

Köszönet illeti *Dr. Bajza Istvánt*, aki tudományos szakértőként követte a kutatómunkámat, segítséget nyújtott a pályázati feltételek teljesítésében, tudásával, szakértelmével és emberi támogatásával hozzásegített a dolgozat elkészítéséhez. Köszönettel tartozom a *GlycOptim Kft.* valamennyi *munkatársának*.

Köszönetet szeretnék mondani *Dr. Kiss Attila* egyetemi docensnek a gyors, precíz tömegspektrometriás mérésekért. Köszönettel tartozom *Dr. Kónya-Ábrahám Anita* adjunktusnak az IR és optikai forgatóképesség mérésekért.

Köszönettel tartozom *Dr. Fehér Krisztina* tudományos főmunkatársnak és *Balogh Álex* PhD hallgatónak a dokkolásban nyújtott segítségükért.

Köszönöm, *Dr. Mándi Attila* egyetemi adjunktusnak és *Barta Roland* PhD hallgatónak a konformáció analízisben nyújtott segítségüket.

Köszönet illeti *Prof. Dr. Gáspár Attila* egyetemi tanárt a HRMS mérések, *Dr. Nagy Lajos* egyetemi docenst az ESI-MS mérések során nyújtott szakmai segítségükért.

Szeretném megköszönni *Dr. Király Sándor* és *Kajtár Mihály* segítségét, amit az oktatásban és a mikrohullámú reaktor használata során nyújtottak.

Köszönet illeti *Dr. Juhász László* egyetemi docent és *Dr. Homolyan Ágnes* tudományos segédmunkatársat, hogy segítséget nyújtottak a fokozatszerzéshez szükséges feladatok megszervezésében.

Köszönettel tartozom *Peleskei Zsófia* PhD hallgatónak, akinek támogatására számíthattam.

Hálás vagyok valamennyi, a Szerves Kémiai Tanszéken dolgozó *munkatársnak* a szakmai kérdéseimre adott válaszaikért, melyek hozzá segítettek a kutatómunkám elvégzéséhez.

Szeretném megköszönni a Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken dolgozó *kollégák* támogatását, melyek hozzásegítettek a kutatóm elvégzéséhez.

Végtelen hálával tartozom a *családomnak*, hogy türelemmel, szeretettel és támogatással fordultak felém a tanulmányaim során.

A kutatóm az innovációs és technológiai minisztérium KDP-2021 kódszámú kooperatív doktori program doktori hallgatói ösztöndíj programjának a nemzeti kutatói, fejlesztési és innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

A kutató a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valamint az NKFIH NN128368 pályázat támogatásával valósult meg.

Az értekezésben előforduló rövidítések listája:

CRD-szénhidrát felismerő domén

Gal-1- galektin-1; **Gal-3** galektin-3; **Gal-8** galektin-8; **Gal-9** galektin-9

Kd- disszociációs állandó

TD139- 3,3'-deoxi-3,3'-bisz-(4-[*m*-fluorofenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)-tio-digalaktozid

ITC-izotermális titrációs mikroklorimetria

NMR- mágneses magrezonancia spektroszkópia

PMP- *p*-metoxi-fenil

SPR- felületi plazmon rezonancia

FDP- fluoreszcencia depolarizáció

STD NMR - telítés átviteli differencia NMR spektroszkópia

TMSA - trimetil-szilil azid

X-Ray -egykristály röntgendiffrakció

CD - cirkuláris dikroizmus spektroszkópia

UV-VIS - ultraibolya-látható fény spektroszkópia

T. brucei –*Trypanosoma brucei* parazita

TDG- tiodigalaktozid

SeDG- szelenodigalaktozid

TAZTDG-3-dezoxi-3-(4-[*m*-fluorofenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)-tio-digalaktozid

RTIL- szobahőmérsékletű ionos folyadék

Absz.- abszolút (vízmentes)

Bu₂SnO- Dibutil-ónoxid

CAN- cérium(IV)-ammónium-nitrát

[Bmim] [PF₆]-1-butyl-3-metil-imidazol-hexa-fluoro-foszfát

Syn-(CH₃; CH₂B)B – szün 3,7-dimetil-1,5 diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-2,8-dion

Anti-(CH₂Br; CH₃)B – anti 3,7-dimetil-1,5 diazabicyclo[3.3.0]okta-3,6-dién-4,-8-dion

DIPEA- diizopropil-etil-amin

DTT- ditio-treitol

EtOAc- etil-acetát

Et₃N- trietil-amin

TBAB- tetrabutyl-ammónium bromid

DMF- dimetil-formamid

MeCN- acetonitril

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

²NAP- (naftalin-2-il)metil

PMP- *p*-metoxifenil

PMBn- *p*-metoxibenzil

1. Bevezetés

A szénhidrátok - gyakran szacharidoknak vagy glikánoknak is nevezik őket - biológiailag a legelterjedtebbek vegyületek.¹

A szénhidrátok esszenciális biomolekulák, amelyek minden élő fajban mindhol megtalálhatók. A szénhidrátok szerepe szerteágazó: tartaléktápanyagként és energiaforrásként működnek, élőlények anyagcsere folyamataiban-, örökítőanyagok (DNS- és RNS) felépítésében vesznek részt. Segítik a vércukorszint és az inzulin anyagcserét, részt vesznek a koleszterin és triglicerid anyagcserében. A szénhidrátok enzimekkel és antitestekkel kölcsönhatásba lépve közvetítenek biológiai funkciókat. A sejtfelszínen levő szénhidrátok, melyek fehérjékhez, peptidekhez és lipidekhez kötődnek (glikonjugátumok) szerepet játszanak a sejt-sejt kölcsönhatásokban.²

Szerkezeti és konformációs sokféleségüket az egymáshoz történő kapcsolódási változékonyság határozza meg.³ A szerkezetükben tárolt információ mennyisége, minden más biológiai anyagfajta (elsősorban a nukleinsavak és a fehérjék) információ tartalmánál, nagyságrendekkel nagyobb.^{4,5}

A szénhidrátok nemcsak az élő szervezet számára kedvező funkciókat látnak el, hanem szerepet játszanak a betegségekkel kapcsolatos felismerési eseményekben is.⁶ A szénhidrátokon keresztül közvetített kölcsönhatások többféle módon történnek; a glikánok kölcsönhatásba léphetnek egymással, például a sejt-sejt felismerés során.⁷ A legtöbbet tanulmányozott rendszerek fehérje-szénhidrát kölcsönhatásokat foglalnak magukban. Ezek a kölcsönhatások elengedhetetlenek a sejtadhézióhoz,⁸ jelátviteli eseményekhez,⁹ gazda-patogén kölcsönhatásokhoz,¹⁰ rák kialakulásához.¹¹

A szénhidrátok olyan kórokozókban is jelen vannak, mint a vírusok, baktériumok, paraziták vagy gombák. Az ilyen entitások felszínén lévő glikánok gyakran az első interfész a gazdasejttel. Mivel sok vírus sűrű glikánréteggel rendelkezik, a kórokozók elleni küzdelem lehetősége a glikánköti fehérjék használata.¹²

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Lektinek

A glikánokkal kölcsönhatásba lépő entitások közül a lektinek olyan szénhidrátkötő fehérjék, amelyek nagymértékben specifikusak más molekulák részét képező szénhidrát-csoportokra, így bizonyos sejtek agglutinációját vagy glikokonjugátumok és poliszacharidok kicsapódását okozzák. Mono- és oligoszacharidokat reverzibilisen és specifikusan kötő fehérjék, azonban nem rendelkeznek katalitikus aktivitással, és az antitestekkel ellentétben nem tekinthetők immunválasz termékeiként.¹³

A lektinek származhatnak növényekből, állatokból, vírusokból és baktériumokból. Számos szempont alapján osztályozhatók, mint pl. eredet, szénhidrát és szerkezet-funkció specifitás, háromdimenziós szerkezet, lokalizáció.¹⁴ Megkülönböztetünk C-típusú lektineket (a kötődés Ca^{2+} -függő), I-típusú lektineket (a szénhidrátfelismerő domén hasonló az immunglobulinokhoz), a galektincsaládot (vagy S-típusú lektineket, amelyek tiolfüggők), pentraxinokat (pentamer lektinek) és P-típusú lektineket (specifikusak a mannóz-6-foszfátot tartalmazó glikoproteinekre).¹⁴

A lektin-szénhidrát komplex specifitása és affinitása a lektintől függ, amely érzékeny lehet a szénhidrát szerkezetére (pl. mannóz vs glükóz), vagy az anomer szubsztituens orientációjára (α vs β anomer), vagy mindkettőre. A lektinek és szénhidrát ligandumaik közötti kötődési affinitás gyengébb, mint sok más fehérje-ligandum kötődési affinitás. Ezen kölcsönhatások főként hidrogénkötések, van der Waals (sztérikus kölcsönhatások) és hidrofób kölcsönhatások révén jönnek létre.¹⁵

Mivel minden szénhidrátban számos hidroxil csoport található, valószínűleg a hidrogénkötések járulnak hozzá leginkább a fehérje-szénhidrát kölcsönhatásokhoz, különösen a lektin-szénhidrát komplexekben. Néha a hidroxil csoportok donorként és akzeptorként is részt vesznek a hidrogénkötésben, amelyet „kooperatív hidrogénkötésnek” neveznek. A hidrogénkötések fontosak a szelektivitás szempontjából, mely jelenséget természetes lektin ligandumok, fluordezoxi-származékokkal történő vizsgálatokban igazoltak.¹⁶

A szénhidrátokban több szomszédos C-H csoport klasztereződése hidrofób felületet hoz létre, amely nempoláris kölcsönhatásokat alakíthat ki a fehérjékben található triptofán (Trp), tirozin (Tyr) és fenilalanin (Phe) csoportok aromás gyűrűivel.

A nem kovalens kölcsönhatások mellett a glikozidos kötések is létfontosságú szerepet játszanak a fehérje-szénhidrát komplexekben; a glikozidos kötésekben a torziós szögek, szög preferenciával rendelkeznek a véletlenszerű eloszlás helyett.¹⁷

A patogén szervezetekből származó lektinek hozzájárulhatnak a baktériumok vagy vírusok toxinjainak termeléséhez, a gazdasejtbe való bejutáshoz vagy az immunválasz elkerüléséhez. A patogén organizmusokból származó lektinek fontos virulenciafaktorok lehetnek. Ezek a specifikus szénhidrátkötő fehérjék részt vehetnek a felismerési és adhéziós folyamatokban, a gazda-patogén kölcsönhatásokban.¹³

Mivel a lektinek képesek felismerni a szénhidrátokat és származékaikat, a lektinek célzása releváns lehet új gyógyszerek kutatásában és fejlesztésében.¹⁸

A lektinek gyenge kölcsönhatást alakítanak ki a ligandumokkal, azonban a glikoproteinek és glikolipidek affinitása megnőhet, ha glikoklaszterekbe rendeződnek.^{19,20} Ez az oka annak, hogy többértékű ligandumokat terveztek a gyógyszerkutatásban és a rákterápiában, így lehetővé válik a kötődési affinitás-, és a gátlás fokozása a fehérjékkel szemben.²¹

2.2. Galektinek

A galektinek a lektinek csoportjába tartoznak, melyekhez a β -galaktozidok specifikusan kötődnek, szénhidrát-felismerő doménnel rendelkeznek (CRD). A galektinek megtalálhatók szivacsokban, gombákban, növényekben, rovarokban, gerincesekben.²² Jelen vannak a sejtmagban, a citoplazmában, a sejtmembránban és az extracelluláris mátrixban. Oligomerizációs képességgel rendelkeznek, amely felelős a glikánköti tulajdonságért, ami a sejtfelszíni glikoproteinek vagy glikolipidek térhálósodásához vezet, ezáltal teszi lehetővé a glikokonjugátumok egyidejű kölcsönhatását. Így a térhálós galektinek szabályozzák például a sejtek kötődését, vándorlását, mozgását, a molekuláris kölcsönhatásokat, mint például a sejtjelzést, az apoptózist. A galektinek túltermelése vagy a szervezetre nézve kedvezőtlen szabályozása okozhat kopásos ízületi gyulladásokat,

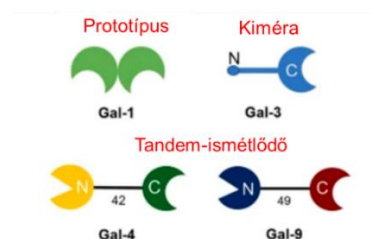
Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

tüdőfibrózist valamint további patológias folyamatokat.²³ A galektinek felelősek a tumor sejtek szaporodásáért és az áttétek kialakulásáért.²⁴

Különböző galektinekhez különböző ligandumok kötődnek, amelyek más-más biológiai feladatokat látnak el. A természetben előforduló laktóz és az *N*-acetyl-laktózin is képes gátolni a galektinek működését, azonban nem alkalmas alapvegyületek további gyógyszerfejlesztésre, mert a szervezetben megtalálható enzimekkel szemben nem ellenállóak. Az egyes galektinek biológiai funkcióinak vizsgálatához kulcsfontosságú lépés a szelektív inhibitorok felfedezése.²⁵

A szénhidrát-felismerő domén alapján a galektinek három csoportba oszthatók: proto-, tandem ismétlődő-, és kiméra galektinek.

A prototípusú galektineknek alegységenként egy szénhidrát-felismerő doménja van (CRD) és ezek vagy monomerek (galektin-10, -11, -13, -14 és -15) vagy dimerek (galektin-1, -2 és -7). A „prototípus” galektinek globuláris doménjét 11 antiparalel β -lemez alkotja.



1. ábra: Proto-, tandem-ismétlődő-, kiméra típusú lektinek²⁶

A tandem-ismétlődő típusú galektinek két hasonló, de nem azonos CRD-val rendelkeznek, amelyeket peptid linker köt össze (például galektinek-4, -6, -8, -9 és -12).

A kiméra típusú galektinek a *C*-terminálison elhelyezkedő szénhidrát-felismerő domén mellett az *N*-terminálison 7-10 aminosavból álló ismétlődő glicin és prolinban gazdag szakaszt és szerin foszforilációs helyet hordoznak. Ide tartozik a galektin-3 (Gal-3)²². A Gal-3 monomer, de nagyobb koncentrációban multimert (dimert vagy pentamert) képezhet.²⁷

2.2.1. A Gal-3 lektin és inhibitorai

A Gal-3 fehérjéről kimutatták, hogy számos biológiai folyamatban részt vesz: sejtadhézió, sejtaktiváció, sejtnövekedés és differenciálódás, sejtciklus és apoptózis.

Kiméra típusú galektin, mely nagy affinitással kötődik a sejtfelszínen lévő galaktóz tartalmú glikoproteinekhez. A Gal-3 szerepet játszik tumorsejtek kötődésében és az extracelluláris mátrixszal való kölcsönhatás kialakulásában, képes a tumort leválasztani az adott helyről és mobilizálni. Ezáltal elősegíti az áttétek kialakulását, segít bejuttatni a rákos sejteket a véráramba és a nyirokrendszerbe, így távoli szervekhez is képes eljuttatni a rákos sejteket (metasztázis).²⁸

Tanulmányok számolnak be arról, hogy a Gal-3 expressziója sok szívelégtelenséggel összefüggő folyamatban is fontos szerepet játszik.²⁹ A 2. ábrán összefoglaltuk a Gal-3 érintettségét különböző betegségekben.



2. ábra: Gal-3 érintettsége különböző betegségekben

Irodalomól ismert, hogy a Gal-3 erősen túlszabályozott például az afrikai álmókórt okozó *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) parazita fertőzés során is. A diagnózishoz a parazitát vércseppben vagy nyirokcsomó nedvében lokalizálják.³⁰ A *T. brucei*-vel fertőzött Gal-3 hiányos [Gal-3(-/-)] egerek szignifikánsan alacsonyabb szintű vérszegénységet mutattak a fertőzés során, és kétszer több ideig éltek, mint a vad típusú egerek. A vizsgálatok megállapították, hogy a Gal-3 részt vesz a gyulladással összefüggő vérszegénység kialakulásában az afrikai *trypanosomiasis* során, valószínűleg a vasanyagcsere zavara miatt, ami májműködési zavarokhoz vezethet.³¹ Gal-3 multifaktoriális szerepet játszhat a *trypanosomiasis*hoz kapcsolódó patológia kialakulásában, következésképpen a Gal-3-t gátló molekulák segíthetnek megelőzni/csökkenteni a gyulladásos vérszegénységet és a májkárosodást a tripanoszóma fertőzések során.³²

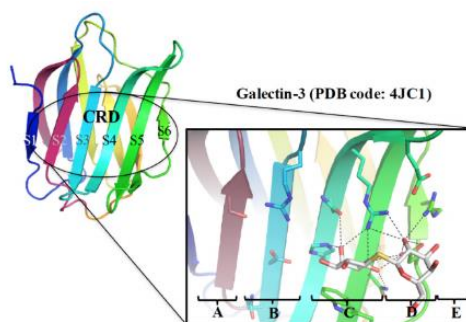
2.2.2. Szénhidrát alapú Gal-3 inhibitorok

2.2.2.1. TDG és származékai

A svéd *Galecto Biotech* cég különösen az idiopátiás tüdőfibrózis kezelésére szolgáló Gal-3-at célzó gyógyszerek fejlesztésére összpontosít.^{33,34}

A kis molekulájú szintetikus gyógyszer hatóanyagoknak van néhány előnyük a nagy molekulájúakkal szemben: a kedvező tulajdonságaiknak köszönhetően (például poláris felület, biostabilitás) alkalmasak szájon át történő alkalmazásra. Ezen típusú gyógyszer hatóanyagok nagy léptékben szintetizálhatók, jól jellemezhetők és könnyen nyomon követhetők a farmakokinetikai vizsgálatok során;³⁵ azonban van néhány hátrányuk is, mint például, hogy nagyobb dózisban toxikusak lehetnek.³⁴

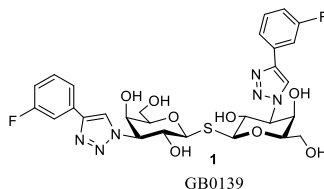
Nilsson és munkatársai^{36,37,38} úttörő szerepet játszottak a tiodigalaktózidon (TDG)-n alapuló, nagy affinitású, kis molekulájú galektin inhibitorok fejlesztésében.³⁹



3. ábra: A Gal-3 szénhidrátkötő doménje (CRD) és alhelyei (A-E);
a TDG kölcsönhatása a C és D alhelyekkel⁴⁰

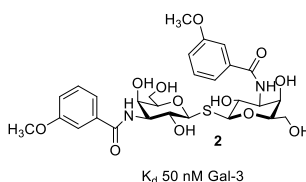
A tiodigalaktózidok a laktózhoz vagy az *N*-acetyl-laktózáminhoz hasonló módon kötődnek, kölcsönhatásba lépnek a C és D alhelyekkel. Benzamido-csoportot⁴¹ 4-amido-1,2,3-triazolil csoportot,⁴² vagy kumarilmetil csoportot⁴³ tartalmazó tiodigalaktózid (TDG) származékokról kimutatták, hogy nanomoláris affinitással kötődnek a Gal-3 lektinhez.

A *Galecto Biotech* cég néhány kis molekulájú szintetikus gyógyszert, például TD139-et (**4. ábra**, későbbi elnevezése GB0139) és GB1211-et állított elő. A TD139 fontos szerepet játszik az idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) patológiás folyamataiban, melyet az FDA jóváhagyott IPF kezelésére.³⁴



4. **ábra:** GB0139 (1), IPF kezelésére alkalmas vegyület

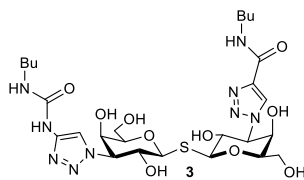
A 3,3'-di-benzamido-tiodigalaktoszidok aromás csoportjai által kölcsönhatás alakul ki a szénhidrátkötő doménben levő Arg186-, és az Arg144- aminosavakkal.⁴¹ A 3,3'-dibenzamido-tiodigalaktoszid egy szintetikusan módosított diszacharid, melyet a természetben előforduló LacNAc vegyület mintájára állítottak elő, ez arra enged következtetni, hogy az egyik galaktóz rész a LacNAc egységének felel meg, míg a másik galaktóz, a LacNAc-nak a GlcNAc egységét utánozza (5. **ábra**). A kötődési termodinamikát⁴⁴ javítja a két kation- π kölcsönhatás kialakulása az Arg144-gyel és az Arg186-tal.



5. **ábra:** 3,3'-di-benzamido-TDG származék (2)

Ezen arginin-aril kölcsönhatásokra támaszkodva sikerült olyan inhibitorokat fejleszteni, amelyek nM-os koncentrációkban képesek a Gal-3-t gátolni.⁴⁵

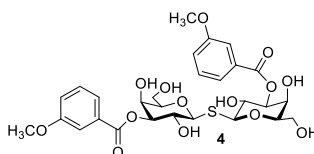
A természetes LacNAc-származékokat összehasonlítva a megfelelő 3,3'-di-triazolil-tiodigalaktoszidokkal, utóbbiak alacsony nM-os affinitást mutattak a Gal-3-al szemben, és eltérő szelektivitást a különböző galektinekkel szemben.⁴⁵ A 3,3'-ditriazolil-tiodigalaktoszidok (6. **ábra**) Gal-3 iránti nagy affinitását sikeresen alkalmazták galektin-3 fotoaffinitás nyomkövetés kifejlesztésében, amely a fehérjék alacsony, nem specifikus jelölését biztosítja.⁴⁶



K_d 29 nM Gal-3

6. ábra: 3,3'-ditriazolil-TDG származék (3)

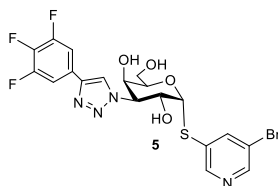
Az aromás tiodigalaktosid-3,3'-diészterekről (7. ábra) kimutatták, hogy hatást gyakorolnak a tumorsejtek mobilizálhatóságára³⁷ valamint *ex vivo* humán ráksejtek pro-apoptotikus kemoterápiával szembeni érzékenységére.⁴⁷



K_d 690 nM Gal-3

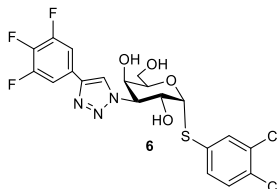
7. ábra: 3,3'-diaryl-diester-TDG (4)

A TDG-származékok mellett, α -D-galaktosid származékok előállítását is megvalósították. A Selvigaltin (5, GB1211, 8. ábra) egy orálisan alkalmazott Gal-3 inhibitor, mely nanomoláris affinitással (2,3 - 25 nM) kötődik.⁴⁸



8. ábra: Selvigaltin (5, GB1211), Gal-3 inhibitor

A GB1107, mely egy következő nanomólos koncentrációban gátló Gal-3 ligandum (9. ábra), melynek a humán Gal-3-ra meghatározott K_d érték 37 nM.

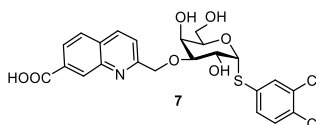


9. ábra: GB1107 (6), csökkenti az adenokarcinóma növekedését

A GB1107 csökkenti az emberi és egér tüdő adenokarcinóma növekedését.⁴⁹

Kutatásokban beszámolnak arról, hogy az inhibitorok képesek gátolni a galektinek működését az anti-apoptotikus vagy migrációs folyamatok szabályozásán keresztül, melyek fokozzák egyes kemoterápiás szerek hatékonyságát.⁵⁰ Ezért is fontos az új szelektív, hatásos galektin inhibitorok felfedezése.

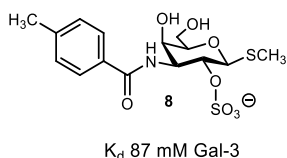
Az α -D-galaktozid származékok között, érdekes vegyület a kinolin tartalmú tiogalaktozid (**10. ábra**), mely származékot vizsgálták a galektin-8N inhibitorok fejlesztésében. Ezen lektin potenciálisan zavarja a patológiás limfangiogenézist (egy összetett folyamat, amelyben új nyirokerekek képződnek a már meglévőkből), az autofágiát (sejtek önlebontó folyamata, melynek során a felesleges és károsodott sejtalkotók egy enzimes mechanizmus révén lebomlanak) és a tumor sejtek működését.⁵¹



10. ábra: Gal-8N inhibitor (7)

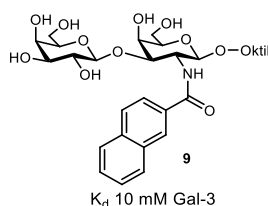
2.2.2.2. *Módosított galaktóz és laktóz származékok*

A galaktóz α -felülete a Trp aromás oldallánc síkjával van kölcsönhatásban, a galaktóz β -oldala a galektin CRD-vel hidrogénkötéseket alakít ki. Mivel a galektin három bázikus aminosava (Arg vagy His) a galaktózzal poláris kölcsönhatásokat alakít ki, feltételezték, hogy a galaktózhoz kapcsolt elektronban gazdag szubsztituensek erős kölcsönhatásba léphetnek a His vagy Arg oldalláncokkal. A galaktóz 4-es és 6-os hidroxil csoportja hidrogénkötést alakít ki a galektinnel, míg a 2-es hidroxil csoportja nem.⁵² Ezek ismeretében a kutatók megvizsgálták a 2-es helyzetben, elektronban gazdag szubsztituensű (szulfát csoport) 3-benzamido-3-dezoxi- β -D-galaktozid származék kötődését (**11. ábra**). igazolták a **8** származék erős kötődését a Gal-3-hoz, melyet a molekuláris modellezés is igazolt: a szulfát csoport valóban kölcsönhatásba lép a Arg144-vel.⁵³



11. ábra: A 3-benzamido-3-dezoxi-2-szulfát- β -D-tiogalaktozid származék (8)

Egy 2-naftilamido-csoportot hordozó LacNAc-származék közel egy nagyságrenddel nagyobb affinitást mutatott a Gal-3 fehérjével szemben, mint maga a LacNAc.⁵⁴ A 2-naftilamido-szubsztituens arén-arén kölcsönhatásba lép a Trp181-el, ami egy olyan kötési mód, melyet érdemes tovább kutatni az inhibitorok felfedezéséhez⁴⁵ (12. ábra).



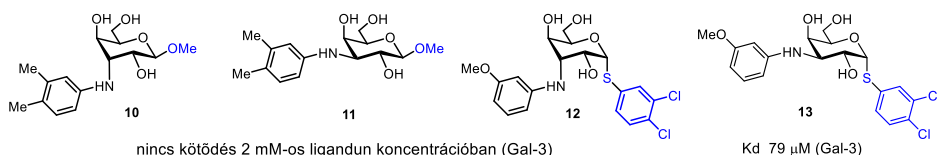
12. ábra: 2-naftilamido-LacNAc származék (9)

A felsorolt származékok esetében az aromás szubsztituensek jelenléte a szénhidrát származékokban növeli a galektinekhez történő kötődési affinitásukat.

2.2.2.3. Módosított gulozid származékok

A gulozidok nem ismeretlenek, mint potenciális galektin inhibitorok. Ulf J. Nilsson és munkatársai 3-dezoxi-3-metil-gulozid származékokat állítottak elő, mint Gal-1 inhibitorok,⁵⁵ 3-dezoxi-3-N-aril- β -D-galaktozidokat és 3-dezoxi-3-N-aril- β -D-gulozidokat szintetizáltak⁵⁶ és tesztelték őket Gal-9N és -9C lektinekhez való kötődési sajátságait. A kölcsönhatási és a kompetitív fluoreszcencia anizotrópia vizsgálatok alapján a metil-3-dezoxi-3-N-aril-gulozidok a galektin-9N-hez közepes μ M-os affinitást mutattak; a 3,4-dimetilfenil-galaktozid származék 130 μ M-os affinitással kötődött a galektin-9C-hez. Egyik metil-glikozid sem kötődött Gal-3 lektinhez 2 mM-os ligandum koncentrációnál.⁵⁶ Ismert a halogén-szubsztituált 3-O-aril α -fenil-tiogalaktozidok Gal-3 iránti nagy affinitása. A 11 és 13 galakto- és 10 és 12 gulo-származékok eltérő kötődési szelektivitást mutattak a galektin-9 két különböző doménjéhez, Gal-3-hoz a 13 galaktóz származék kötődik (79

μM). A **12** fenil-tio- α -gulo-származék szignifikánsan megnövekedett affinitást mutatott a galektin-9C-vel szemben (galektin-9N-hez képest), azonban a **10** tiogulozid származék 2 mM-os ligandum koncentrációnál sem kötődött a Gal-3 lektinhez (**13. ábra**).



13. ábra: 3-dezoxi-3-N-aryl gulo- és galaktozid származékok

2.2.2.3. Szelén tartalmú szénhidrát származékok

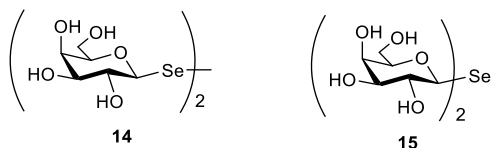
Irodalomban ismert, hogy a szelenodiglikozidok alkalmas vegyületek szénhidrát-fehérje kölcsönhatás vizsgálatokban.⁵⁷ Szintetikus megközelítés szempontjából egyedülálló reakciókészséget mutatnak, mint glikozil donorok⁵⁸ ugyanis, a C-Se kötés kialakítható ionos fotokémiai⁵⁹ és elektrokémiai környezetben⁶⁰ reaktív kationos és gyök-kationos körülmények között. A szelén az emberi szervezet anyacsere-folyamataiban nélkülözhetetlen, szelenoaminosavak alkotórésze, gyulladáscsökkentő feladatokat lát el, ellenálló peroxidokkal szemben, tumor ellenes és antioxidáns tulajdonsággal bír.⁶¹ A szelén tartalmú interglikozidos kötések előnye a nagyobb stabilitásuk a hidroláz enzimekkel szemben.⁶²

2.2.2.4. SeDG és származékai

Inhibitorok tervezésénél ésszerű megoldás a CRD gátlása, ugyanis az inhibitorok képesek versenyezni a természetes ligandumokkal, mely során nemcsak a fontos biológiai funkcióik feltárása lehetséges, hanem új molekulák kifejlesztésére és a terápiás kezelésekhez is hasznos információk nyerhetők. A galektinek és az inhibitorok közötti kölcsönhatás molekuláris részleteit bemutató kötődési vizsgálatok hasznosak erős és szelektív ligandumok tervezésében.

Kutatócsoportunkban digalaktozil-diszelenid (DSeDG) és SeDG ligandumokat (**14. ábra**) tesztelték különböző lektin kötődési vizsgálatokban.

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

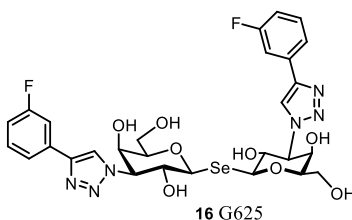


14. ábra: A **14** DSeDG és a **15** SeDG

Kimutatták, hogy ezen származékok potenciális ligandumai a biológiailag releváns galaktofil lektineknek. Igazolták, hogy a DSeDG kisebb affinitással kötődik a Gal-3-hoz, mint a SeDG.⁵⁷

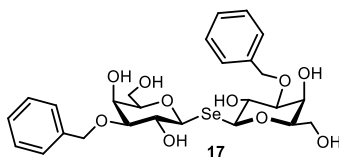
Pedone és munkatársai a SeDG-t és egy nem szimmetrikus szeleno-diglikozid (Gal-Se-GlcNAc) származék kötődését vizsgálták Gal-3 lektinhez, ¹H STD NMR, ITC módszerekkel, valamint vizsgálták Gal-1 lektinnel történő kötődését is a szelektivitás kérdésének megválaszolására. Az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált Gal-3 CRD és a Gal-1 egyaránt képes kölcsönhatást kialakítani a SeDG-vel.⁶³ A nem szimmetrikus származék, melyben a C-2 helyzetben NHAc csoport van, nem mutatott affinitást egyik galektinnel szemben sem. A galaktózt és N-acetil-glükózamint tartalmazó aszimmetrikus szelenid rávilágított a szelén fontosságára a ligandumokban, amely a galaktóz jelenléte ellenére képes torzítani a kötést és gátolni a komplexképződést. A Gal-1 és Gal-3 CRD-jének SeDG ligandumokkal alkotott 3D komplexeinek részletes leírása személyre szabott szintetikus inhibitorok kifejlesztését teszi lehetővé, kihasználva a SeDG által a kötőhelyen felvett konformáció, rigiditás és molekulaalak különbségét.

Nilsson és munkatársai szelenodigalaktózid származékok szintézisét leíró szabadalomban⁶⁴ megállapították, hogy a **15. ábrán** látható G625 kóddal regisztrált szelenodigalaktózid származék (**16**) kétszeres, háromszoros affinitást mutatott a Gal-3-al szemben, mint annak tio-analógja (**4. ábra, 1**).



15. ábra: G625 szelenodigalaktózid származék

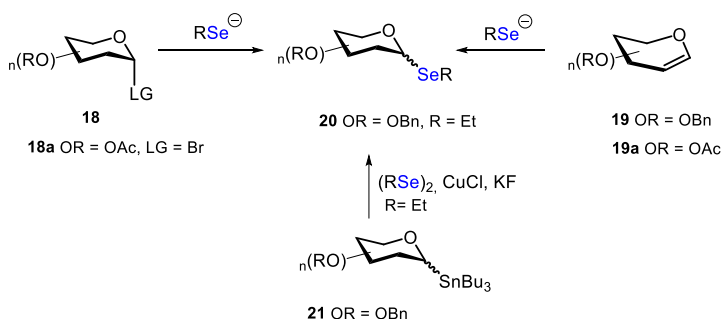
Sonia Di Gaetano és csoportja a SeDG 3,3' helyzetében di-*O*-benzil csoportokat alakított ki (**16. ábra**).⁶⁵ Igazolták, hogy a SeDG-Bn származék kötődik a Gal-3 CRD-hoz és befolyásolja a tumorsejtek mobilitását, invázióját és angiogenezisét; továbbá a származék szelektív antiproliferatív hatását melanoma sejtekkel szemben anélkül, hogy szignifikáns citotoxicitást mutatott volna a normál sejtekkel szemben.



16. ábra: A 3,3'-di-*O*-Bn-SeDG (**17**)

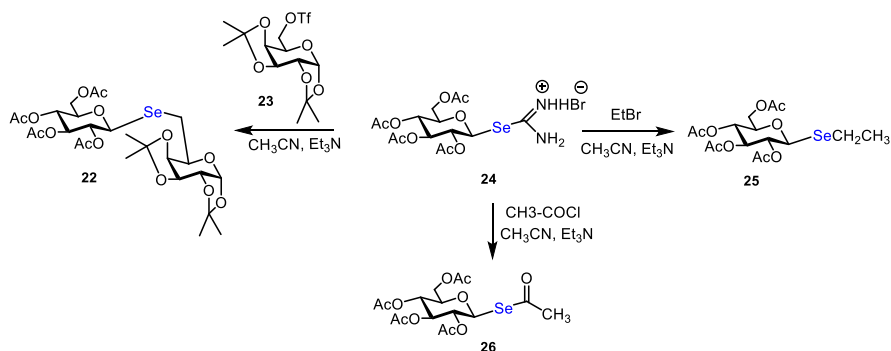
2.2.2.5. Szelenoglikozidok

A szelenoglikozidok- melyek monovalens inhibitorai lehetnek a Gal-3 lektinnek-előállítása során alkalmazott módszerek közé tartoznak az anomer halogenidek nukleofil szelénforrásokkal történő helyettesítése^{66,67} a szelenoglikozidok anomerizációja⁶⁸, a glikálok azidofenilszelénezése⁶⁹ valamint az 1,2-anhidrocukrok nukleofil gyűrűnyitása.⁷⁰ Walczak és munkatársai glikozil-sztannánok átalakításáról számoltak be szimmetrikus diszelenidekkel történő Cu(I)X sók katalizálta reakciókban, KF jelenlétében (**17. ábra**).⁷¹



17. ábra Szelenoglikozidok előállítási módszerei

1,2-*transz*-szelenoglikozidok előállítására kutatócsoportunkban kidolgoztak egy egyszerű, méretnövelhető módszert glikopiranozil-izoszelenurónium sókból kiindulva (**18. ábra**).⁷²



18. ábra: Se-tartalmú szénhidrát származékok

A módszer alkalmas aril/aralkil szelenoglikozidok, glikozil szelenokarboxilátok, szelenodiszacharidok szintézisére; nagy előnye, hogy a kiindulási a glikozil-izoszelenurónium-sók könnyen előállíthatók, nagy mennyiségben eltarthatók; a reakciók nem igényelnek drága reagenseket, oldószereket. Számos esetben a származékok kristályos formában izolálhatók.

2.3. A PA-IL (LecA) bakteriális lektin és inhibitorai

A szénhidrát és specifikus lektinje között biomolekuláris kölcsönhatások erőssége általában millimólos tartományba esik.⁷³ A multivalens kölcsönhatások révén ez a hatás nM-os tartományig is csökkenthető a szénhidátok megfelelő módosításával,^{74,75} ezáltal nagyobb affinitású és specifikusabb biomolekuláris kölcsönhatások érhetők el. A multivalencia⁷⁶ előnyei kihasználhatók mind a glikokémiában, mind a glikobiológiában, ami kedvező lehet a vírusos vagy bakteriális fertőzések megelőzésére szolgáló, hatékony lektin ligandumok tervezésében.⁷⁷

A LecA (PA-IL) lektint kezdetben a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) citoplazmájában azonosították és jellemezték, de nagy mennyiségben jelen van a baktérium külső membránján, ami arra utal, hogy szerepet játszhat az adhézióban.⁷⁸ Az opportunista kórokozó, a *P. aeruginosa* egy Gram-negatív baktérium, amely krónikus és potenciálisan halálos tüdőfertőzést okoz immunhiányos emberekben, főként cisztás fibrózisban (CF) szenvedő betegeknél. Ez a legelterjedtebb tüdőkórokozó, amely a CF-hez társul, és jelentősen befolyásolja a morbiditást és a mortalitást.^{79,80} A *P. aeruginosa* a PA-IL (LecA)

Hőgye Fanni: *Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise*

vízben oldódó lektint termel, amely egy D-galaktóz-specifikus, Ca^{2+} függő lektin, többek között hidrofób aglikonokat tartalmazó galaktozidokhoz kötődik.⁸¹

Szerkezetét tekintve a PA-IL lektin (51 kDa) négy, egyenként 121 aminosavból álló alegységből áll. A LecA (PA-IL) lektinről azt is feltételezik, hogy az adhézión kívül részt vesz a biofilm képződésben, a sejtinvázióban és a citotoxicitásban.^{82,83,84 85,86}

2.3.1. A LecA mono-, di- és tetravalens szénhidrát alapú inhibitorai

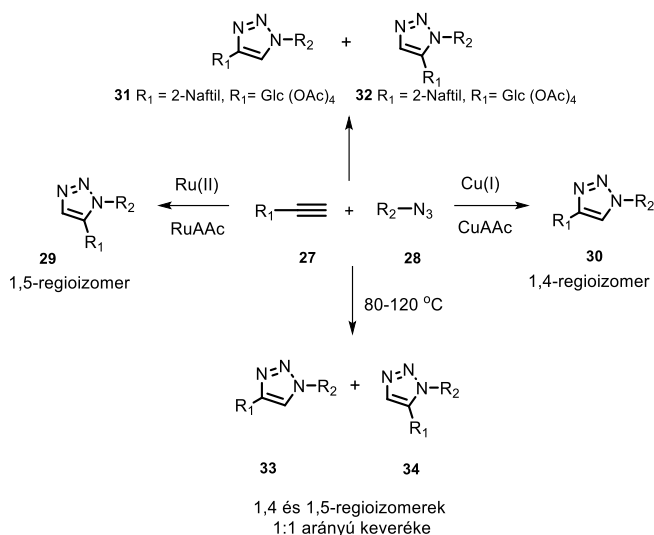
Mivel jelenleg kevés az új antipseudomonális vegyület, amit előállítanak, ezért az antibiotikumoktól eltérő terápiás megközelítésekre is szükség van.⁸³

Az α -Gal monoszacharid, az oligoszacharidok terminális α -Gal egysége mérsékelt μM affinitással kötődik a lektinhez.⁸⁷

A LecA galaktóz affinitása K_d 87,5 μM . Ennek a kötődésnek a specificitását már 1992-ben vizsgáltak egy sor egyszerű galaktozid és tiogalaktozid származékkal, beleértve a széles körben használt IPTG (Izopropil β -D-1-tiogalaktopiranozid) származékot.⁸⁸ Az α vagy β aril galaktopiranozidok nagyobb lektin affinitással rendelkeznek (a β -galaktozidok K_D -je 5 μM), a LecA His50 aminosava és a galaktozid aromás aglikon gyűrűje közötti CH- π kölcsönhatás révén, mint az alifás származékok.⁸⁹

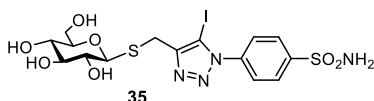
Az irodalomban számos 1,2,3-triazolil gyűrű tartalmú szénhidrát származék ismert.⁹⁰

Az 1,2,3-triazolok előállításához a legnépszerűbb út a Cu(I)-katalizált Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíció (CuAAC), amely szerves azidok és alkinok között megy végbe az 1,4-regioizomer képződésével (**19. ábra**).⁹¹



19. ábra: 1,3-dipoláris cikloaddició

A teljesség igénye nélkül pár példát szeretnék megemlíteni triazol gyűrűt tartalmazó származékokról. Triazolil szénsav-anhidráz (CA) inhibitorok (egy példa **20. ábra**), -mely transzmembrán enzim katalizálja a szén-dioxid hidrogén-karbonáttá történő átalakulását és amely folyamat bizonyítottan elősegíti a rákos sejtek túlélését savas környezetben-, nanomólos koncentrációban bizonyultak aktívnak.⁹²

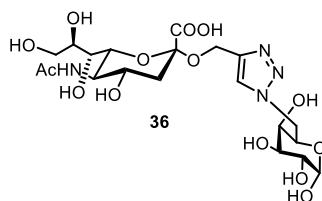


20. ábra: Szénsav-anhidráz (CA) inhibitor **35**, K_i 6,5 nm (CS IX izoforma inhibitora)

A kórokozó fertőzések gyakran azok felületi fehérjéinek az emberi gazdasejtek glikokalixjával történő kölcsönhatásán alapulnak.⁹³ $CuAAC$ reakcióval olyan, potenciális antivirális és antimikrobiális hatású szénhidrát származékokat fejlesztettek ki, amelyek gátolják ezeket a folyamatokat.

1,4-diszubsztituált triazol gyűrűvel áthidalt zanamavir dimerek akár 3000-szeres gátló aktivitást mutattak az influenza A és B vírusokkal szemben, a monomer zanamavirhoz képest.⁹⁴

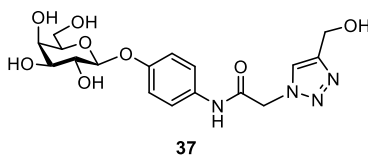
Transz-glikozidáz aktivitások gátlását fejlesztették ki 1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó szénhidrát származékokkal a protozoális fertőzések terápiás stratégiájaként. A *Trypanosoma cruzi* transz-szilidáz (TcTS) enzim szerepet játszik a Chagas-betegség patogenezisében. Triazol gyűrűvel összekötött szialil-galaktóz hibrid származékot állítottak elő Cu(I)-katalizált Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddícióval (CuAAC), majd megállapították, hogy ezen származék szub-milimoláris koncentrációban gátolja a TcTS-t, valamint parazitaellenes hatással rendelkezik (**21. ábra**).⁹⁵



21. ábra: 1,2,3-triazol gyűrűvel kapcsolt szialil-galaktóz származék (**36**)

Cecioni és munkatársai CuAAC reakcióval szintetizált galaktóz származékok gátló hatását tesztelték a PA-IL lektinnel szemben.⁹⁶ Triazol-gyűrűt tartalmazó galaktóz-származékokat szintetizáltak, amelyek különböző trietilénglikol linkert, illetve egy - vagy két amidcsoportot tartalmaztak, ezáltal csökkentve a lánc flexibilitását. Irodalomból ismert, hogy egy anomer aromás rész beépülése erősíti a vegyület hidrofób tulajdonságait, amelyek a kötődés során deszolvatációt eredményeznek a ligandum-, és a receptor részéről is. Ez azt jelenti, hogy az aromás gyűrű közvetlen kölcsönhatásba lép a PA-IL fehérje felületével a kötőhely közelében.⁸¹

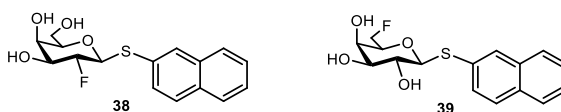
CuAAC-val szintetizált **37** aril galaktóz származék gátló hatását tesztelték a *P. Aeruginosa*-ból származó bakteriális LecA lektinnel szemben, melynek a K_D -értéke 5,8 μM -nak adódott.⁹⁶



22. ábra: Monovalens LecA inhibitor (**37**), K_d 5,8 μM

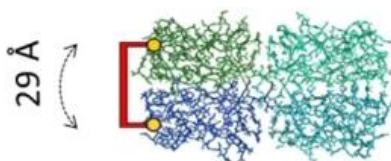
Denis Giguère és munkatársai LecA inhibitorok tervezése során számos fluor tartalmú galaktóz származékot állítottak elő. A hidroxil csoportokat izoszter fluor atom(ok)ra cserélték, ezáltal megváltoztatva a vegyületek hidrogén donor sajátságát, illetve ellenállóvá tették őket a gyors *in vivo* lebomlással szemben. A fluor atomok megjelenése a piranóz gyűrűn módosíthatja a lipofilitást, ami növelheti a sejtek áteresztőképességét.

A galaktóz egység C-3 és C-4 helyzeteiben fluoratomot tartalmazó származékok gyengébb affinitást mutattak a LecA-val szemben, mint a C-2 vagy C-6 helyzetben fluoratommal rendelkezők. Ezen eredményeket támasztották alá az ITC mérések is (23. ábra).⁹⁷

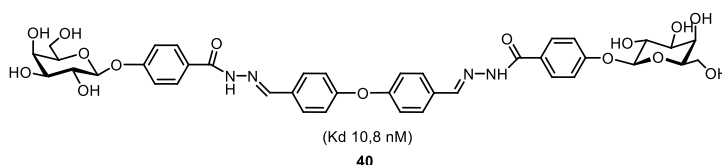


23. ábra: A 38, 39 fluorozott naftalin-2-il β -D-tiogalaktopiranozidok

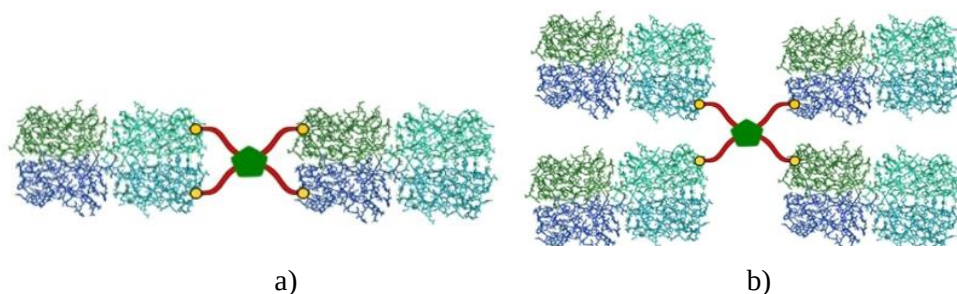
A közelmúltban Titz és munkatársai⁹⁸ beszámoltak olyan divalens LecA-inhibitorokról, melyek nanomoláris tartományban rendelkeznek gátló hatással. A para diszubsztituált származék (25. ábra) bizonyult az eddigi leghatékonyabb kétértékű LecA ligandumnak (40, K_d 10,8 nM). Molekulamodellezéssel igazolták, hogy a távtartók megfelelő hosszúságúak ahhoz, hogy áthidalják a LecA szomszédos galaktózkötő helyeit, ezáltal növelve a kötődés erősségét.⁹⁸



24. ábra: Kelátkötési mód bivalens inhibitorral (LecA)



25. ábra: Para diszubsztituált LecA inhibitor (40)⁹⁹



28. ábra: Aggregatív kelát kötési mód a) és aggregáció b) négyértékű inhibitorokkal

Bár a multivalens galaktozidok erősebb affinitást (nanomoláris tartomány) mutattak a LecA-val szemben, mint a monovalens analógok, összetett szerkezetük és nagy molekulatömegük a gyógyszeryszerűség hiányát és rossz farmakokinetikai tulajdonságokat eredményezhet, amelyek a klinikai vizsgálatok elérésének fő hátrányai.¹⁰⁴

Ha összehasonlítjuk a monovalens ligandumok kötődési erősségét más, multivalens ligandumokkal, amelyeket a LecA inhibitoraiként fejlesztettek ki, megállapítható,^{81,105} hogy erősen kötődő vegyületekről van szó, amelyek előnyei a viszonylag alacsony molekulatömeg és az egyszerű szintézis stratégia.

2.4. Fehérje-szénhidrát kölcsönhatások vizsgálatának módszerei

A szénhidrát-fehérje kölcsönhatások nem mások, mint a fehérje és a szénhidrát részek közötti inter- és intramolekuláris kölcsönhatások. Ezek a kölcsönhatások képezik a szénhidrátok lektinek általi specifikus felismeréseik alapját.¹⁰⁶ Ezen kölcsönhatások fontos szerepet játszanak a sejt-sejt és a sejt-extracelluláris mátrix (ECM) kölcsönhatások modulálásában, a normál- és betegségfejlődés különböző biológiai folyamataiban, mint például a sejtaktiváció, a növekedés szabályozása, a rák áttétek és a fibrogenézis. Így annak részletes megértése, hogy ezek a lektinek hogyan lépnek kölcsönhatásba a különböző szénhidrát ligandumokkal a betegségek kialakulása során, nagyon fontos a lektin-célzott terápiák kifejlesztéséhez.

A fehérje-glikán kölcsönhatások vizsgálatára számos módszer (izotermális titrációs kalorimetria - ITC, magmágneses rezonancia - NMR vagy röntgenkristallográfia-X ray, SPR, molekula modellezés) ismeretes.

2.4.1. Az izotermális titrációs kalorimetria (ITC) a különböző kölcsönhatások termodinamikai paramétereinek meghatározását teszi lehetővé, kis ligandum koncentráció alkalmazásával, mely mérésrel kvantitatívan meghatározható két, vagy több molekula interakciója során az entalpiaváltozás, a kötési affinitás valamint a kötési sztöchiometria.

2.4.2. Az NMR spektroszkópia, lehetővé teszi ezen kölcsönhatások vizsgálatát oldatban, fiziológiás körülményeket megközelítő közegben.^{107,108} A fehérje receptorokhoz kötődő ligandum molekulák NMR-jeleinek változása az egyik leghatékonyabb megközelítés a kölcsönhatások szerkezeti és dinamikus vonatkozásaiba való betekintéshez.^{109,110} A telítés átviteli differencia (Saturation Transfer Difference, STD) NMR módszer a legjobban alkalmazható közepes és gyenge affinitású ligandumok ($K_D=10^{-6}$ - 10^{-3} M) ligandum-fehérje kölcsönhatásának vizsgálatára, amelyeket gyors ligandum csere jellemez.^{111,112}

A szelén atom jelenléte szénhidrát származékokban kiváló lehetőséget biztosít biomolekulák szerkezeti elemzésére, valamint a lektin-szénhidrát kölcsönhatások tanulmányozására ⁷⁷Se-NMR módszerekkel.¹¹³

A közvetlen ⁷⁷Se NMR detektálás^{114,115} azonban kedvezőtlen ennek a magnak az alacsony természetes előfordulása (7,63%) és csökkent érzékenysége (0,7 ¹H) miatt. Az érzékenység javítása érdekében 2D ¹H- ⁷⁷Se HSQMBC (heteronukleáris egykvantum többszörös kötéskorreláció) kísérlet alkalmazható indirekt ⁷⁷Se detektálással CPMG-INEPT (Carr–Purcell–Meiboom–Gill érzéketlen magok polarizációs transzferrel fokozva) segítségével. Ezzel a módszerrel a kompetitív relaxációs és egyéb transzferfolyamatok miatt a gyakorlatban 20x körüli érzékenységnövekedés érhető el.^{113,116,117}

Kutatócsoportunkban a SeDG-ligandumot ⁷⁷Se izotóppal dúsították, vagyis az izotóp természetes 7,63%-os gyakoriságát közel 100%-ra emelték: (⁷⁷SeDGal), ami 99%-ig dúsított di(β-D-galaktopiranozil)szenenid. Ennek a származéknak az alkalmazásával az NMR detektálási érzékenység látványos növekedését érték el. Továbbá, igazolták a ¹H - ⁷⁷Se HSQMBC NMR módszer ⁷⁷Se dúsított, kombinált szelén tartalmú-, és szelén atomot nem tartalmazó ligandumok lektin kötődésének gyors monitorozását és a nagy áteresztőképességű szűrését a kompetitív kísérletekben.¹¹⁸

A ⁷⁷Se-nek a glikozidos kötésbe illusztrált egyszerű bevezetése megnyitja a ⁷⁷Se-nel dúsított szelenoglikozidok alkalmazhatóságát az orvosi biológiai releváns lektinek

vizsgálatában. A ^{77}Se izotóp bevezetésével az NMR kísérleti idő lecsökkenthető (azonos koncentrációjú oldatok körülbelül 170-szeresére javítható). Ennek a módszernek a kombinált érzékenységi előnye valószínűleg elősegíti, hogy az NMR versenyképessé váljon a kötődési/szűrési vizsgálatokban, alacsony koncentrációban, közel a fiziológiás/sejtes körülményekhez szelén tartalmú és nem szelén tartalmú ligandumokkal is.¹¹⁸

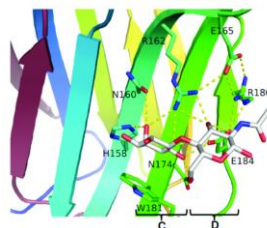
A glikán-fehérje kölcsönhatások tanulmányozása során olyan érzékeny módszerek alkalmazására is szükség van, amelyek képesek kimutatni a gyakran eredendően alacsony affinitásokat. Egy ilyen megoldás a ^{19}F NMR módszerek alkalmazása a kötődés vizsgálatok során a ^{19}F izotóp nagy érzékenységének (0,83% az ^1H -hoz képest), 100%-os természetes izotóp gyakoriságának valamint nagy kémiai eltolódási tartományának köszönhetően.¹¹⁹

2.4.3. Röntgendiffrakció (X-ray)

A röntgendiffrakciós vizsgálat a leghatékonyabb eszköz a szilárd fázisú fehérje-ligandum komplexek atomi szintű geometriájának meghatározására.⁴⁰

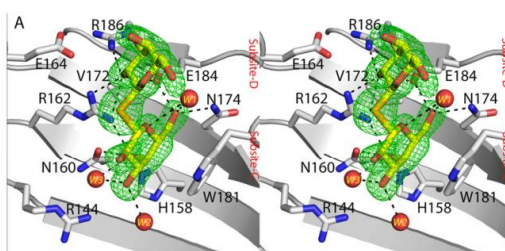
Az első szerkezeti információ, a galektin CRD-laktóz komplexben lévő röntgenszerkezetéből származott (PDB kód: 1HLC), amely molekuláris szinten írta le a kötési kölcsönhatásokat.¹²⁰

A Gal-3 C és D alhelyeinek aminosavai tartósan jelen vannak; a természetes LacNAc ligandum a C és D alhelyeken számos H-kötést képez ezen aminosavakkal; a galaktóz C-4 hidroxilcsoport oxigénatomja a His158, Asn160 és Arg162 aminosavakkal három hidrogén kötést alakít ki (29. ábra). A H-kötéseken kívül, a galaktóz egység H-3, H-4 és H-5 hidrogének kölcsönhatnak a Trp181-gyel van der Waals erők révén; összesen hét H-kötést figyeltek meg a galaktóz egység részéről, hármat a GlcNAc-részen: a C3-OH és az Arg162 és Glu184 csoportok között.



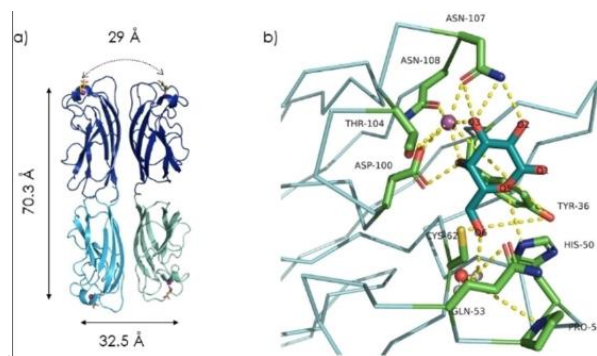
29. ábra:Gal-3/N-acetil-laktózamin (LacNAc) (PDB:3ZSJ) komplex szerkezete⁴⁰

A SeDG-nek a hGal-3 CRD-vel képzett komplex kristályszerkezetének vizsgálata során kiderült, hogy a Se-glikozidos kötés miatt a távolabb eső galaktóz gyűrű a szénhidrát-kötő domén (CRD) D-ahelye felé irányul, mely stabil kölcsönhatások kialakulását teszi lehetővé a CRD Arg162, Glu184 és Arg186 aminosav oldalláncai és a szénhidrát egység C2'-hidroxil csoportja között (**30. ábra**).



30. ábra: A 15 SeDG/hGal-3 CRD komplex kristályszerkezete¹²¹

A LecA lektinnek a D-Gal iránti nagy szelektivitása az O-2 és O-3 atomok H-kötési kölcsönhatásaiból adódik az Asn107 maradékkal, amely maga is részt vesz a Ca^{2+} koordinációjában a kötőhelyen. (**30. ábra b**)). Az O-4 hasonló módon lép kölcsönhatásba a Thr104-gyel és az Asp100-zal. Ezenkívül az O-6-ot egy vízmolekulával, a His50-nel és a Gln53-mal való kölcsönhatások stabilizálják. A LecA Gal-kötő helyek közötti legrövidebb távolság ~ 29 Å. (**31. ábra**).



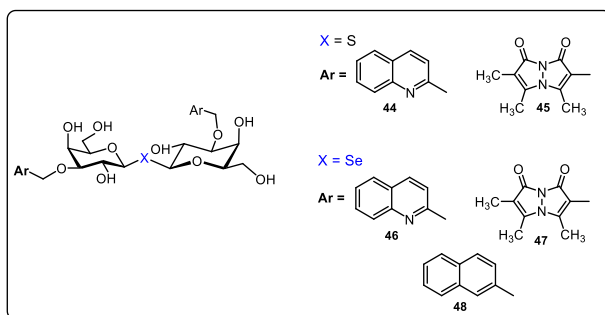
31. ábra: A LecA tetramer szerkezete (PDB: 1OKO), a Ca^{2+} (magenta gömbök) és a galaktóz kötő helyek közötti legrövidebb távolság (görbe nyíl) feltüntetésével¹²²

3. Célkitűzés

3.1. Új, potenciális galektin-3 inhibitorok

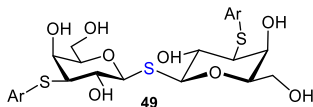
Kutatások igazolják, hogy a *h*Gal-3-hoz való kötődés szempontából nélkülözhetetlen a β -D-galaktóz 4-OH és 6-OH csoportjai, azonban a 2-OH és 3-OH csoport nem lép közvetlen kölcsönhatásba a lektinnel. Azt is megfigyelték, ha a szénhidrát egység C-3-as helyzetben aromás szubsztituenseket alakítanak ki, növelni tudják a kölcsönhatás erősségét.¹²³ A leghatásosabb inhibitorok közé tartoznak azok a bivalens TDG/SeDG származékok, melyek a 3,3'-helyzetben *N,O*-di-aril/aralkil szubsztituenseket tartalmaznak.^{42,39,124} Kimutatták, hogy a C-3 helyzetben lévő aromás csoportok π - π kölcsönhatásba lépnek a lektinben lévő aromás aminosavakkal, ezzel akár nanomólos kölcsönhatás is elérhető. A TDG származékok további előnye, hogy az anomer helyzetben lévő S-atom ellenáll az enzimatis hasításnak.¹²⁵ Nilsson és munkatársai számos 3,3'-*N*-diszubsztituált TDG származékot állított elő, melyek közül néhány nanomólos Kd értékkel rendelkezik (Gal-3).^{42,39}

Ezen előzmények ismeretében a doktori munkám egyik célja, új potenciális Gal-3 inhibitorok szintézise; olyan szimmetrikus TDG és SeDG szénhidrát származékok, melyek a 3,3'-helyzetben *N*-heterociklusos és/vagy homoaromás szubsztituenseket tartalmaznak, és a szubsztituensek *oxigén* atomon keresztül kapcsolódnak a galaktóz egységhez (32. ábra). Az *N*-heterociklusok közül bimánra és az aromás jellegű kinolinra esett a választásunk. A bimán *syn* izomer fluoreszcens tulajdonsággal rendelkezik, míg az *anti* izomer foszforeszcens tulajdonsággal bír.¹²⁶ Az előbbi tulajdonság előnyös lehet különböző biológiai vizsgálatokban.^{127,128}



32. ábra: Tervezett aralkil/*N*-heterociklusos 3,3'-di-O-TDG/SeDG származékok

A kutatást terveztük kiterjeszteni olyan TDG származék előállítására, melyekben a TDG 3,3'-helyzetében az aromás csoport *kén* atomon keresztül kapcsolódik a szénhidrát egységekhez.

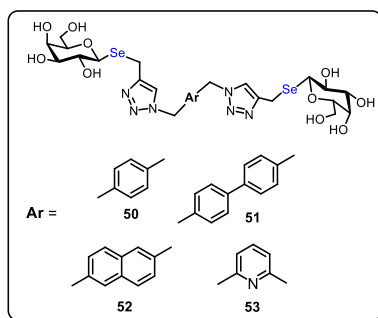


33. ábra: Aril 3,3'-di-S-TDG származék

3.2. Potenciális LecA inhibitorok

Irodalomból ismert, hogy a LecA specifikus kölcsönhatásba lép D-galaktóz tartalmú ligandumokkal.⁸⁴ A LecA ligandumok tárháza nagyon szerteágazó, mono-, di-, tetravalens inhibitorokat egyaránt teszteltek LecA kölcsönhatási vizsgálatokban. Kutatócsoportunkban mono- és tetravalens tio-és szeleno galaktozidok LecA lektinkötődését tanulmányozták. Megállapították, hogy a propargil szeleno-β-D-galaktopiranozid 8-szor erősebb, a tetravalens szeleno-származék pedig 256-szor erősebben kötődött a LecA-hoz ¹H STD NMR kölcsönhatás vizsgálatokban a D-galaktózhoz képest.¹⁰³ Az eredmények is alátámasztják azt a tényt, mely szerint a multivalens inhibitorok számos esetben erősebben kötődnek a LecA lektinhez, azonban a nagy molekulatömegük rosszabb farmakokinetikai tulajdonságokat eredményez.

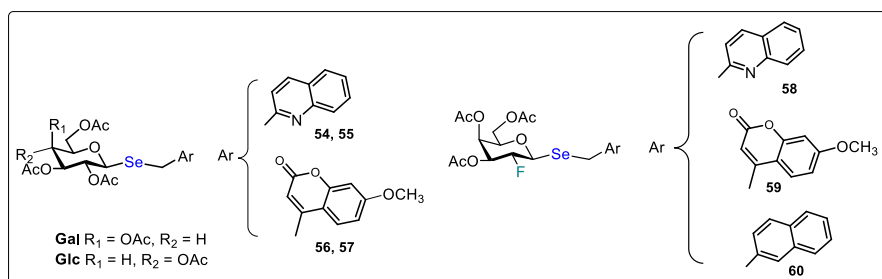
Ezen ismeretek birtokában a következő szintetikus célkitűzésünk, olyan új, bivalens-szelenogalaktopiranozidok szintetizálása CuAAC-reakcióval, melyek potenciális LecA lektin inhibitorok és az új származékokban a központi magok homo- és heteroaromás gyűrűrendszerek (**34. ábra**).



34. ábra: Bifunkciós triazolo-β-D-szelenogalaktopiranozid-származékok

A monovalens származékok szintézise továbbra is fókuszban maradt (5 Selvigaltin, a Gal-3 inhibitor,⁴⁸ vagy a **37** szubsztituált fenil galaktopiranozid származék, LecA inhibitor⁹⁶).

Irodalomban ismert a szelén tartalmú galaktozid származékok kötődése lektinekhez (Gal-3, LecA).^{129,121} A szelenoglikozidok ellenállnak a hidroláz enzimeknek, azonban a tioglikozidoktól eltérően, a szelén atomnak köszönhetően lehetővé válik ezen származékok lektinekhez történő kötődés vizsgálata ⁷⁷Se NMR módszerekkel.¹³⁰ Doktori munkám utolsó célkitűzése változatos szerkezetű, potenciális biológiai aktivitású monovalens aralkil β-D-szelenoglikopiranozid-származékok szintézise (**35. ábra**).



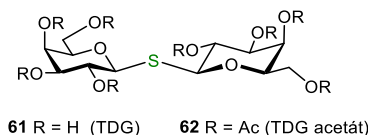
35. ábra Aralkil szeleno-β-D-glikopiranozidok

4. Saját vizsgálatok

4.1. 3,3'-di-O-aralkil TDG és SeDG származékok

4.1.1. TDG és SeDG grammos mennyiségű előállítása

A célkitűzésben megfogalmazott vegyületek előállításához fontos szintetikus lépés volt a **61** TDG és **15** SeDG alapanyagok több grammos mennyiségű előállítása. A léptéknövelésen túlmenően egy olyan módszert kívántunk kidolgozni, amellyel rövid idő alatt, egyszerű reakciókörülmények között, költséghatékony eljárással szintetizálhatók az említett alapanyagok. Kísérleteinket a **62** TDG-peracetát előállításával kezdtük. Irodalmi módszereket teszteltünk elsősorban a léptéknövelés szempontjából, de fontos volt a költséghatékonyság is.



36. ábra: **61** TDG és **62** TDG-peracetát

A **62** vegyület előállítására hat különböző módszert vizsgáltunk (1. táblázat). Az első módszert fázistranszfer katalizált körülmények között valósítottuk meg, a **63** 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galaktopiranozil bromidot toluolban oldottunk melyet $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ -al és $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ keverékével reagáltattunk, katalizátorként tetrabutil-ammónium bromidot (TBAB) alkalmaztunk. A reakcióelegyet 20 percig forraltuk. A feldolgozást követően a **62** bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-szulfidot absz. MeOH-ból átkrítályosítottuk. A reakció hozama 89% volt. A sikeres szintézist követően elvégeztük a reakció méretnövelését, 1,5 g acetobrómgalaktózból kiindulva, azonban csak alacsony hozammal (22%) izoláltuk a **62** TDG-oktaacetátot, ezért elvetettük a nagyobb mennyiségben történő előállítást.¹³¹

A második esetben **64** 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-galaktopiranózt és **63** vegyületet reagáltattunk DMF-ben, Et_3N jelenlétében, ebben az esetben több komponensű reakcióelegyet kaptunk.¹³² Nem izoláltuk a **62** származékot.

A következő reakcióban **64** tiolt oldottunk acetonban majd K_2CO_3 -t és a **63** származékot adtuk az oldathoz. A reakciót 1,5 órán keresztül kevertettük

szobahőmérsékleten. Több komponensű reakcióelegyet kaptunk, e módszer szerint is alacsony hozammal képződött a **62** TDG-peracetát. Megállapítottuk, hogy ez a módszer sem alkalmas méretnövelésre.¹³²

A negyedik módszer szerint, **65** 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil-izotirónium-sót reagáltattunk Et₃N-al absz. MeCN-ben, de ebben az esetben is többkomponensű reakcióelegyet kaptunk, melyet nem elemeztünk tovább.¹³³

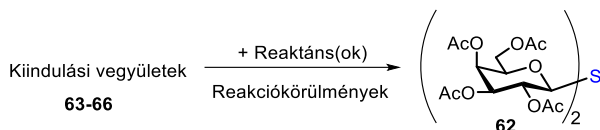
A következő előállítási kísérletet egy 2014-es argentin cikk alapján végeztük el.¹³⁴ Ebben a reakcióban **65** vegyületet reagáltattunk a **63** bromiddal, azonban a csekély (23%) hozam miatt ezt a módszert sem tartottuk alkalmasnak a **62** TDG-oktaacetát nagy mennyiségű előállítására.

Di Gaetano és munkatársai 2019-ben szimmetrikus és nem szimmetrikus tiodiglikozid származékokat állítottak elő közepes hozamokkal. A nem szimmetrikus származék előállításához **66** bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-diszulfidból indultak ki, nátrium-tetrahidrido-borátot (NaBH₄) használtak redukálószerként és argon atmoszférát alkalmaztak. Az így előállított intermediert reagáltatták 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glükopiranozil-kloriddal redukatív körülmények között. Az új, vegyes tiodiszacharid származékot 62%-al izolálták.¹³⁵ A **62** TDG-acetátot 2,3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glükopiranozil-jodidból kiindulva, a 2,3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glükopiranozil tioláttal reagáltatva állították elő. A **62** származék nagy mennyiségű szintézisét a **63** bromid (jodid helyett) és szimmetrikus **66** digalaktozil-diszulfid oktaacetátból terveztük előállítani.

A **66** diszulfidot 3 egyszerű szintetikus módon állítottuk elő irodalmi módszerek alapján. A **63** származékot tiokarbamiddal acetonban reflux hőmérsékleten reagáltatva a **65** izotirónium-sót állítottunk elő, melyet vizes-DKM-os elegyben Na₂S₂O₅-tal bontottunk el, jó hozammal izolálva a **64** vegyületet. A tiolból oxidatív körülmények között képezhető diszulfid. Az oxidációs lépést H₂O₂ (33%)-al, katalitikus mennyiségű NaI jelenlétében,¹³⁶ EtOAc oldószerben végeztük el, melynek eredményeképpen kiváló hozammal izoláltuk a szimmetrikus **66** diszulfidot. A **62** TDG-oktaacetát kiindulási anyagait néhány egyszerű és gazdaságos lépésen keresztül állítottuk elő. Mindegyik szintetikus lépés méretnövelhető.

A **66** és **63** vegyületekből, nátrium-tetrahidrido-borát jelenlétében (NaBH_4), argon atmoszférában 93%-os hozammal szintetizáltuk a **62** acetátot. Zemplén módszer szerint eltávolítva az acetil védőcsoportokat jó hozammal izoláltuk a **61** TDG-t.

A módszer nagy előnye, hogy széles körben alkalmazható szimmetrikus és nemszimmetrikus tidiglikozidok előállítására.



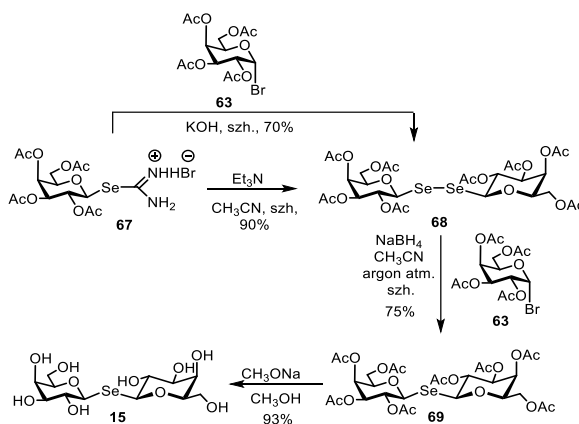
37. ábra: A **62** TDG-oktaacetát képzése

Ssz.	Kiindulási vegyületek, reaktánsok	Reakció körülmények	Izolált Hozam	Megjegyzés
1.	 131	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ TBABr/Toluol	 62 (89%)	Méretnövelés sikertelen
2.	 +  137	DMF/ Et_3N	-	Több komponensű reakciólegy
3.	 +  132	Aceton/ K_2CO_3	-	Több komponensű reakciólegy
4.	 +  133	Et_3N /absz. MeCN	-	Több komponensű reakciólegy
5.	 +  +  134	absz. MeCN/ Et_3N DTT	 62 (23%)	Nem végeztünk méret növelést
6.	 +  135	NaBH_4 / absz. MeCN	 62 (93%)	Sikeres méret növelés

1. Táblázat: A **62** TDG-oktaacetát előállításának reakciókörülményei

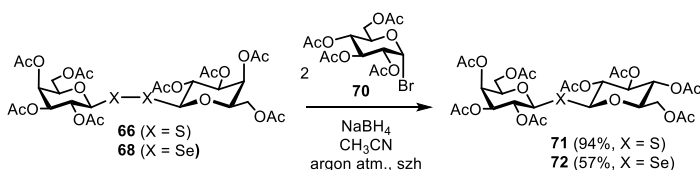
A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy ez a reakció kiterjeszthető-e szimmetrikus szelén tartalmú diszacharid előállítására. A **62** TDG-oktaacetát előállításának mintájára kísérletet tettünk a **69** SeDG-oktaacetát grammos mennyiségű szintetizálására. Kiindulási anyagként **68** digalaktozil-diszelenid-oktaacetátot állítottunk elő, melyet kezdetben $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$ /aceton elegyében **67** izoszelenurónium-sóból és **63** bromiddal¹³⁸ 70%-al izoláltunk.

Kutatócsoportunkban kidolgoztunk egy módszert, mely alapján **67** vegyületből, Et₃N-al, absz. MeCN-ben, szobahőmérsékleten, 90%-os hozammal, melléktermék képződése nélkül, rövid reakcióidővel, grammos mennyiségben állítható elő a **69** SeDG-oktaacetát kiindulási vegyülete. Ezt követően, a **62** TDG-oktaacetát esetén leírt módszer szerint a **68** bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-diszelenidből és **63** bromidból, redukatív körülmények között jó hozammal izoláltuk a **69** védett SeDG származékot.¹³⁵ A védőcsoportokat Zemplén módszer szerint távolítottuk el. (38. ábra)



38. ábra: SeDG **15** előállításának szintetikus lépései

A módszert teszteltük védett, nem szimmetrikus tio- és szelenodiglikozid előállítására is, a megfelelő szimmetrikus **66** diszulfidból- illetve **68** diszelenidből, **63** bromiddal¹³⁹ jó hozamokkal izoláltuk a védett származékokat. (39. ábra)



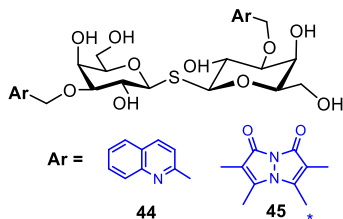
39. ábra: Nem szimmetrikus tio- és szelenodiglikozid származékok **71**, **72** előállítása

4.1.2. 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok előállítása

Bojarova és munkatársai 2020-ban beszámoltak a 3,3'-helyzetben szubsztituált aralkil típusú csoportokat tartalmazó TDG származékokról.¹²⁴ A szerzők a kereskedelmi forgalomban kapható TDG-ből indultak ki, a szintézis során 5 ekv. DIPEA-t használtak, 8 ekvivalens arilmetil-bromidokkal dolgoztak, a reakciókat számos esetben mikrohullámú

reaktorban hajtották végre, 18-24 órás reakció idővel, alacsony hozamokkal szintetizáltak kis mennyiségű terméket (100 mg TDG-ből; benzil származék: 36 mg, 30%). A 3,3'-(naftalin-2-il)metil-TDG származékot a fent említett módon absz. 1,4-dioxánban, 70 °C-on, DIPEA és 4 Å molekulaszita jelenlétében erőteljes kevertetés mellett 2 órás reakcióidővel szintetizálták. Ezt követő lépésben a reakcióelegyet argon atmoszférában lefagyasztották és liofilizálták, ezután újra oldották absz. 1,4-dioxánban, hozzáadták a 2-brómmetil-naftalint és MW reaktorban 12 óráig kevertették az elegyet, majd feldolgozták, így 36% hozammal kapták meg a várt terméket. A származékok Gal-3-hoz történő kötődését vizsgálták, megállapítva, hogy az aralkil szubsztituensek erősebben kötődnek a lektinhez, mint a TDG.

Az aromás szubsztituenszt tartalmazó TDG származékok biológiai aktivitása ismeretében kívántuk bővíteni a TDG származékok körét új, heteroaromás és N-heterociklusos szubsztituensekkel (**40. ábra**).



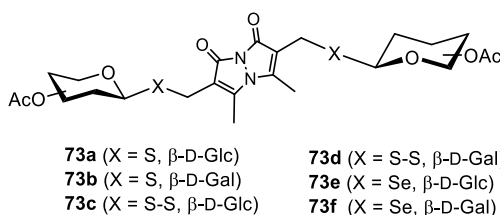
40. ábra: 3,3'-di-O-heteroaralkil/N-heterociklusos TDG származékok

Elsőként fluoreszcens tulajdonsággal bíró, kis molekulatömegű N-heterociklust választottunk, amely egy központi 1,5-diazabicyclo[3.3.0]oktadiéndion **78** egységgel rendelkezik, amit „bimán” váz elnevezéssel használ az irodalom.¹⁴⁰

A bimán váz előállításakor *syn*- és *anti*- bimán izomerek keletkeznek. A **78** *syn*-izomer a fő termék, erős fluoreszcens tulajdonsággal bír az ultraibolya-látható (UV-vis) tartományban. Az **78a** *anti*-izomer, mely a melléktermék, kevésbé poláris és nem fluoreszkál.¹²⁶

Kutatócsoportunkban először szintetizáltak olyan szénhidrát származékokat, melyben a szénhidrát egység tio-, szeleno- glikozidos kötéssel, diszulfid kötéssel illetve triazol gyűrűvel kapcsolódott a *syn*-bimán vázhoz (**41. ábra**, **73(a-f)**). A *syn*-származékok

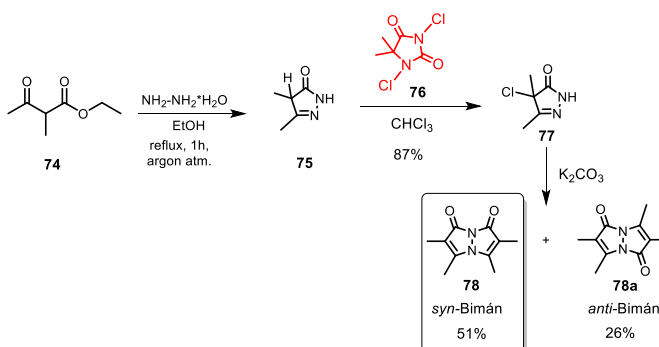
a fluoreszcens tulajdonság révén különböző biológiai aktivitás vizsgálatokban alkalmas származékok lehetnek.^{141,127}



41. ábra: Syn-bimán alapú tio-, diszulfido- és szeleno-glikopiranozidok

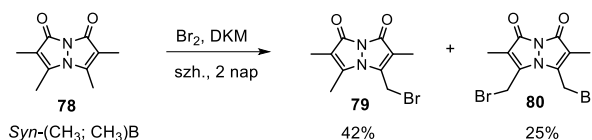
Célkitűzésünkben megfogalmaztuk a 3,3'-helyzetben *syn*-bimán szubsztituensű TDG származék szintézisét. A *syn*-(Me; Me)B nagy mennyiségben történő előállítását irodalmi módszer szerint végeztük el.¹⁴² A **74** 2-metil-acetecetésztert hidrazin-hidráttal reagáltattuk reflux körülmények között. A **75** 3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ont jó hozammal állítottuk elő, melynek a klórozási lépését **76** 1,3-diklór-5,5-dimetilhidantoinnal valósítottuk meg.

A továbbiakban a **77** 3,4-dimetil-4-klór-2-pirazolin-5-ont vízmentes kálium-karbonáttal absz. DKM-ban reagáltatva a **78** (*syn*-(Me; Me)B)- és **78a** *anti*-bimán (*anti*-(Me; Me)B) keverékéhez jutottunk.¹⁴³ (42. ábra).



42. ábra: Syn-(Me; Me)B előállítása

A **78** *syn*-(Me; Me)B brómozását ekvivalens mennyiségű brómmal végeztük, reakció idő 2 nap volt, a hozam a **79** monobróm származék esetében 42% volt a hozam, a **80** dibrómbimán származékot pedig 25%-al szintetizáltuk (43. ábra); az oszlopkromatográfiás tisztítási módszer nehézsége, hogy fénytől elzárt helyen kell dolgozni, ugyanis a képződő bromid-származékok fényre érzékenyek.



43. ábra: Mono- és dibrom-bimán származékok előállítása (**79**, **80**)

A következő szubsztituens, mellyel a TDG-származékok tárházát bővíteni kívántuk, egy kinolin származék. Azért esett a kinolin vázra a választásunk, mert számos biológiailag aktív molekula szerkezetében megtalálható, gyakran alkalmazzák gyógyszertervezésben. A kinolinnról kimutatták többek között, hogy malária-, baktérium-, gombaellenes; görcsoldó, gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkezik.¹⁴⁴

Az alapanyag (TDG) grammos mennyiségű előállítását követően kezdtük el a kísérleteket a syn-bimán-4-ilmetil- és kinolin-2-ilmetil- TDG származékok előállítására.

Ezen előzményekre támaszkodva, a **62** vegyület dezacetilezését követően a **61** TDG-ből sztannilidén-acetál komplexet képeztünk Bu₂SnO-al, absz. metanolban reflux hőmérsékleten,¹⁴⁵ majd az acetált reagáltattuk **79** brómmetil-syn-bimánnal és 2-brómmetil kinolinnal, fázistranszfer körülmények (TBAB) között, absz. THF-ben, 60 °C fokon, több órán át történő kevertetéssel. A bimán származékot 32 órás reakcióidő alatt sem sikerült izolálni a reakcióelegyből. A 2-(brómmetil)kinolinnal történő reakcióban a hosszú reakció idő (18 óra), a nagy feleslegben (6 ekv.) felhasznált reagens és az igen csekély hozam miatt szükségesnek tartottuk a reakció körülmények optimalizálását (**44. ábra**).

Nilsson és munkatársai¹⁴⁶ β-D-metilgalaktozidot reagáltattak Bu₂SnO-al reflux körülmények között, majd a sztannilidén-acetált oldották absz. 1,4-dioxánban, TBAB-t használtak fázistranszfer katalizátorként, 1,5 ekv. 2-(brómmetil)naftalint alkalmaztak reagensként, a reakciót 85 °C-on kevertették.

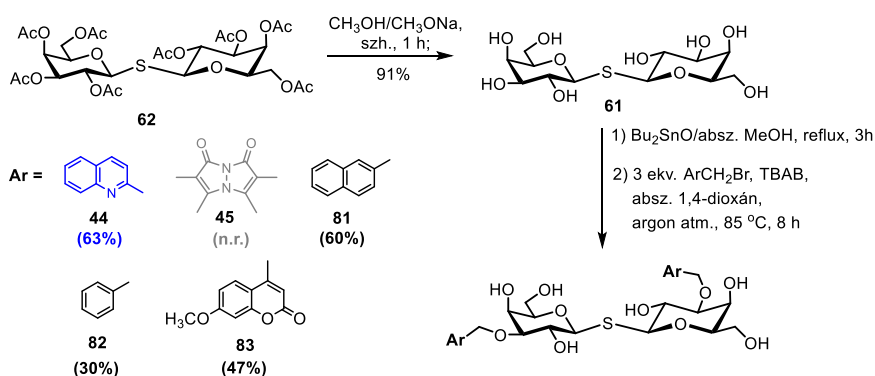
A reakciókörülmények tesztelése során oldószert váltottunk, absz. THF helyett absz. 1,4-dioxánban végeztük a sztannilidén acetál hasításokat, 85 °C fokra emeltük a hőmérsékletet és felére csökkentettük a felhasznált reagens mennyiségét (3 ekv.).¹⁴⁶

Az optimalizált reakciókörülmények között a 3,3'-di-O-szubsztituált **44** kinolin származékot jó hozammal izoláltuk. A **79** brómmetil-bimánnal végzett reakciók azonban sikertelenek voltak ezen reakciókörülmények között. DIPEA jelenlétében, mikrohullámú

aktiválás mellett sem tapasztaltunk termék képződést. Érdekes megfigyelés volt, hogy a **79** monobróm-bimán reagens 140 °C fokon sem bomlott el MW-ban 50 W-os teljesítményen.

Az új származék Gal-3 lektinhez történő kötődés vizsgálatához szükséges volt további, az irodalomból ismert származékok előállítására is, továbbá szintetikus aspektusból nézve azon származékot is terveztük kiválasztani, mely a továbbiakban új TDG származék(ok) előállításának kiindulási anyagaként szolgál.

Az irodalomban ismert származékokat **81-83** az új, optimalizált reakciókörülmények között, a sztannilidén-acetál gyűrűnyitását benzilbromiddal, 2-brómmetil naftalinnal és 4-brómmetil-7-metoxi-kumarinnal is elvégeztük (**44. ábra**).^{124,43,147,148}



44. ábra: 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok előállítása

A 2. táblázat összefoglalja a különböző reakciókörülmények között izolált hozamokat.

Ssz.	Aralkil reaktáns	Reagens mennyiség	Oldószer	Idő	T °C	Izolált hozam
1.	Brómmetil bimán	6 ekv.	absz. THF	32 óra	60°C	nem volt konverzió
2.	Brómmetil bimán	3 ekv.	absz. 1,4-dioxán	14,5 óra	140°C (MW)	nem volt konverzió
3.	2-(brómmetil)kinolin	6 ekv.	absz. THF	18 óra	60 °C	10%
4.	2-(brómmetil)kinolin	3 ekv.	absz. 1,4-dioxán	8 óra	85 °C	63%
5.	Benzil-bromid	2 x 6 ekv.	absz. THF	41 óra	60 °C	-
6.	Benzil-bromid	3 ekv.	absz. 1,4-dioxán	8 óra	85 °C	30%

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

7.	2-(brómmetil)naftalin	6 ekv.	absz. THF	18 óra	60°C	23%
8.	2-(brómmetil)naftalin	3 ekv.	absz. 1,4-dioxán	8 óra	85°C	60%
9.a	4-brómmetil-7-metoxi-kumarin	6 ekv.	absz. THF	29óra	60 °C	nem volt konverzó
10.b	4-brómmetil-7-metoxi-kumarin	3 ekv.	absz. 1,4-dioxán	8 óra	85°C	47%

2. Táblázat: 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok előállításának reakciókörülményei

A szintézisek során csökkentettük a reakció időket (3 óra a sztannilidén acetál képzésre és 8 óra a végtermékekre), 3 ekv. reagenst alkalmaztunk, nem használtunk DIPEA-t, nem használtunk mikrohullámú reaktort és az általunk kidolgozott módszer szerint előállított TDG-ből indultunk ki, ezáltal kevesebb vegyszert használtunk és jelentősen csökkentettük az előállítás költségeit. Az eljárással 23.560 Ft-ért 1,4 g TDG-t tudunk előállítani, míg a kereskedelmi forgalomban kapható TDG 25 mg-ja 15.900 Ft-ba kerül. A reakciók során nyert származékok közül a **81** 3,3'-di-O-naftil-2-il-metil-TDG származék, mely kiindulási anyagát képezi további tiodiglikozid származékoknak- jó hozammal képződött, könnyen kezelhető szilárd vegyület, grammos tételben állítottuk elő.

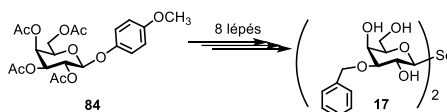
Dr. Fehér Krisztina, tudományos főmunkatárs és Balogh Álex Kálmán PhD hallgató molekuláris dokkolási számításokat végeztek az aromás szubsztituenseket tartalmazó TDG származékokkal Gal-3-al történő kölcsönhatás vizsgálat céljából. A számolások során vizsgálták, hogy a különböző homo- és heteroaromás szubsztituensek hogyan befolyásolják a kötődési affinitás mértékét, és mivel magyarázható a kölcsönhatás erősségének különbsége. A dokkolások során a TDG és a hGal-3 galektin CRD-jéhez való kötődését vették alapul, majd vizsgálták, hogy a homo- vagy heteroaromás aromás gyűrűt tartalmazó TDG-származékok esetén milyen mértékben változik a kötődés erőssége. Megállapították, hogy a TDG apoláris jellegű szubsztituensei kölcsönhatásba lépnek a Trp-181 oldalláncával, valamint hidrogénkötést alakítanak ki az Arg-162 aminosavval, ezáltal erősebb kötődést biztosítva, mint a TDG.

Dr. Timári István egyetmi adjunktus és Farkas László Bence PhD hallgató vizsgálta a **61** TDG és a **44**, **81**, **82** aromás származékok kötődését *h*Gal-3 lektinhez ^1H STD NMR módszerrel, mely mérések kiértékelésével K_D értékeket állapítottak meg. Kimutatták, hogy az új, **44** kinolin származék kötődik *h*Gal-3-hoz.

4.1.3. A 3,3'-di-*O*-aralkil-SeDG származékok előállításának szintézis stratégiái

Molekulamodelllezési vizsgálatok eredményei szerint a **15** szelenodigalaktozid (SeDG) még erősebben kötődik *h*Gal-3-hoz, mint a TDG. A 3,3'-di-*O*-aralkil TDG-származékokon túl, szelén tartalmú 3,3'-di-*O*-szubsztituált szelenodigalaktozidokról is kimutatták, hogy kötődnek a *h*Gal-3-hoz.⁶⁴

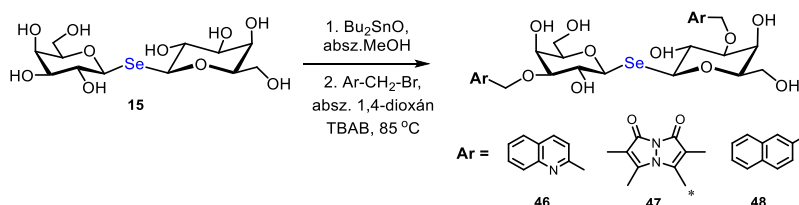
Di Gaetano és munkatársai **84** *p*-metoxifenil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozból kiindulva 8 lépésben állították elő a **17** 3,3'-di-*O*-benzil-SeDG származékot (**45. ábra**).⁶⁵



45. ábra: A 3,3'-di-*O*-benzil-SeDG előállítása

Az irodalmi előzményben említett G625 kóddal regisztrált szelenodigalaktozid származék (**16**) többszörös kötődési affinitást mutatott a Gal-3-al szemben, mint annak tioanalógja (**1**, GB0139).⁶⁴

Ezen előzmények ismeretében a szintetikus terveink között szerepelt, a szimmetrikus TDG származékok előállításán túl, új szimmetrikus SeDG származékok előállítása is, melyek a 3,3'-as helyzetben homo- és heteroarilmetil illetve *syn*-bimán szubsztituenseket tartalmaznak.

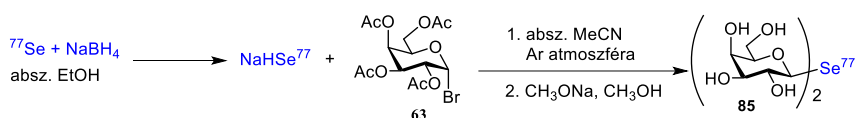


46. ábra: A 3,3'-di-*O*-aralkil- és *N*-heterociklusos SeDG származékok

A 3,3'-di-*O*-aralkil-SeDG származékok előállítását a 3,3'-di-*O*-aralkil-TDG származékok szintézisének analógiájára terveztük megvalósítani. (**46. ábra**)

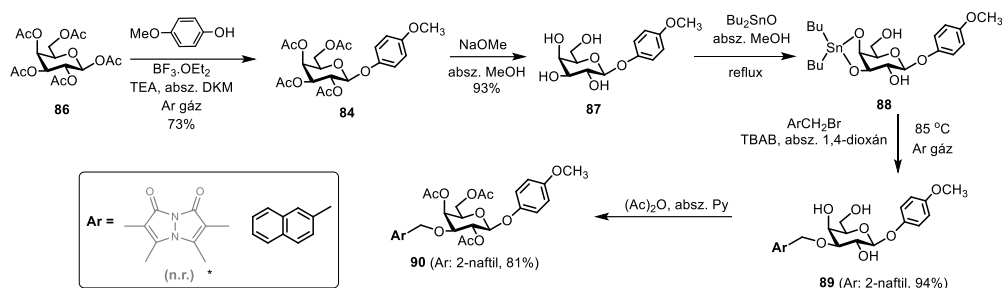
A szimmetrikus **68** diszelenidet **67** izoszelenurónium-sóból állítottuk elő az általunk kidolgozott módszer szerint (**38. ábra**), majd a SeDG-vé alakítottuk. A SeDG-ből Bu₂SnO-dal sztannilidén-acetál komplexet képeztünk absz. MeOH-ban, a következő lépésben különböző arilmetil-bromidokkal reagáltattuk, fázistranszfer körülmények között, absz. 1,4-dioxánban. A *syn*-bimán-4-ilmetil, kinolin-2-ilmetil-, naftalin-2-ilmetil- szubsztituenű SeDG-származékokat azonban nem sikerült ezzel a módszerrel előállítani, mely tényt alátámasztották a reakcióelegyekről készült LC-MS mérések.

Kutatócsoportunkban a **85** ⁷⁷SeDG-t **63** acetobróm-galaktózból, redukzív körülmények között ⁷⁷Se izotóppal történő reakcióban állították elő (**47. ábra**),¹⁴⁹ valamint Di Gaetano és csoportja is monoszacharidból kiindulva végezték el az SeDG származék előállítását.⁶⁵



47. ábra: Szimmetrikus ⁷⁷SeDG **85** előállítása

Az új SeDG származékok szintézisét monoszacharidból kiindulva terveztük. A szintetikus munkánkat először a **49** naftil-2-metilt és a **47** 4-(brómmetil)*syn*-bimánt tartalmazó származékok előállításával kezdtük. β-D-galaktóz-peracetátot **51** *p*-metoxifenollal reagáltattunk, Lewis-sav jelenlétében⁶⁵ jó hozammal nyertük szilárd formában a **84** származékot, több grammos tételben. Az acetil védőcsoportokat Zemplén-körülmények között eltávolítottuk, majd Bu₂SnO-dal sztannilidén-acetált képeztünk a már ismertetett körülmények között. Az acetál szelektív gyűrű nyitását a **79** 4-(brómmetil)*syn*-bimánnal és 2-(brómmetil)naftalinnal végeztük el, TBAB fázistranszfer körülmények között (**48. ábra**). A **79** bimán származékkal történő reakció során nem tapasztaltunk konverziót, a naftalin-2-ilmetil származékot jó hozammal izoláltuk. Ezt követően a szabad hidroxil csoportokat acetil védőcsoporttal védtük.



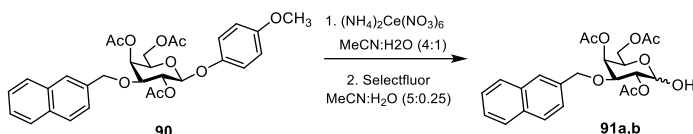
48. ábra: PMP 3,3'-di-O-naftalin-2-il-β-D-galaktopiranozid származék (90)

A PMP csoport eltávolítását két módszer szerint végeztük el. Az elsőben, mely az irodalomból jól ismert eljárás, CAN-t használtunk, a hasítást $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 4:1$ oldószerkeletben hajtottuk végre.^{150,65} A reakció csekély hozama miatt (25%) más módszert kerestünk a PMP csoport eltávolítására. További irodalmazást folytattunk; Junjie Liu és Chi-Huey Wong acetál típusú védőcsoportok eltávolítását valósították meg Selectfluor® (1-(klórometil)-4-fluor-1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán-bisz (tetrafluor-borát) reagenssel.¹⁵¹

A Selectfluor® alkalmas 2-dezoxi-2-fluorglikozidok előállítására glikálokból enyhe reakciókörülmények között;^{152,153} aktiválja a tioglikozidokat, és reakcióképes szulfónium közttermékeket képez, amely glikozidképzési reakciókban alakíthatók tovább.

Figyelembe véve a Selectfluor® elektrofil és oxidatív tulajdonságait, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a reagens elektronban gazdag védőcsoportok hasítására alkalmas lehet. A *p*-metoxibenzilidén védőcsoport a diolok egyik védőcsoportja. A védőcsoport eltávolítása általában savas (például 80%-os AcOH) vagy oxidatív körülményeket (pl. DDQ) igényel. A PMBn csoport eltávolításának enyhe hasítási körülménye szükségessé válik, több funkciós csoport jelenlétében komplex szénhidrát származékok szintézisben. 1,2 ekvivalens reagenssel, $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} (5:0,25)$ oldószerkeletben 5 órás reakcióidőben kiváló hozamokkal távolítható el a *p*-metoxibenzilidén védőcsoport.

Kísérletet tettünk a PMP csoport eltávolítására ²NAP csoport jelenlétében Selectfluorral®. A 90 származék esetén a Selectfluorral történő PMP csoport eltávolítás az anomer centrumról, jó hozammal, 24 órás reakcióidő alatt sikeres volt, mely reakcióban 91(a,b) anomer keverék keletkezett (49. ábra).



49. ábra: PMP csoport eltávolítása

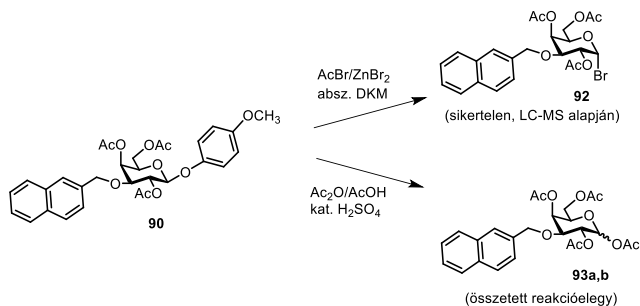
A 3. táblázat összefoglalja a PMP csoport eltávolítására elvégzett két módszer hozamait és reakciókörülményeit:

Ssz.	Kiindulási vegyület	Reakció körülmények	Várt vegyület	Hozam, Megjegyzés
1.	 55 150	CAN MeCN:H ₂ O (4:1)	 91a,b	31% nem végeztünk mért növelést
2.	 55 151	Selectfluor® MeCN:H ₂ O (5:0,25)	 91a,b	70% sikeres mért növelés

3. táblázat: PMP csoport eltávolításának körülményei

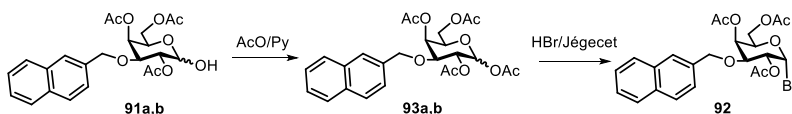
A reakciólépések csökkentése érdekében **90** származékból kiindulva kísérletet tettünk egy lépésben anomer bromid származék előállítására AcBr/ZnBr₂-al absz. DKM-ban, azonban ez a reakció nem vezetett eredményre (**50. ábra**).¹⁵⁴

Acetilezési reakciókörülmények (Ac₂O/AcOH) között kísérletet tettünk egy lépésben az anomer acetát származék előállítására katalitikus mennyiségű H₂SO₄ jelenlétében, azonban a reakció során komplex reakcióelegyet kaptunk, melyet nem elemeztünk tovább (**50. ábra**).¹⁵⁵



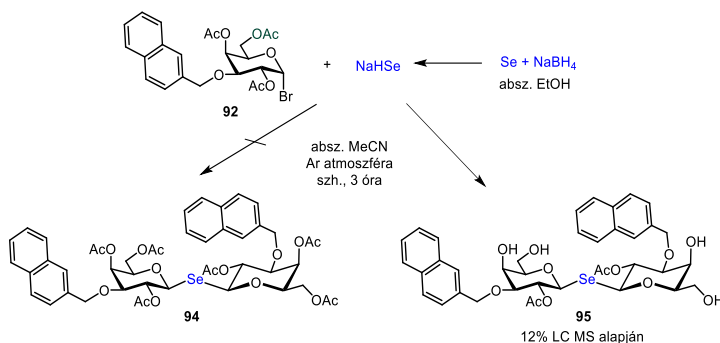
50. ábra: A 92 és 93a,b előállítására tett kísérletek

A **93(a,b)** származék anomer hidroxil csoportjait acetileztük, izzított nátrium-acetáttal ecetsavanhidridben, ezt követően 33%-os jégecetes HBr-al előállítottuk a **92** 3-O-naftalin-2-ilmetil-2,4,6-tri-O-acetil- α -D-galaktopiranozil bromidot (**51. ábra**), mely származék elemi szelénnel történő kapcsolási reakcióját végeztük el argon atmoszférában, irodalomból ismert redukzív körülmények között.¹¹⁸



51. ábra: A 3-O-naftalin-2-ilmetil-2,4,6-tri-O-acetil- α -D-galaktopiranozil bromid (**92**)

A szelén port nátrium-tetrahidrido-boráttal reagáltattuk absz. etanolban, miután a gázfejlődés befejeződött, hozzáadtuk a **92** származék acetonitrillel képzett oldatát (**52. ábra**), az elegyet 3 órán át kevertettük szobahőmérsékleten.



52. ábra: A **94** 3,3'-di-O-aralkil-SeDG származék előállítása elemi szelénből

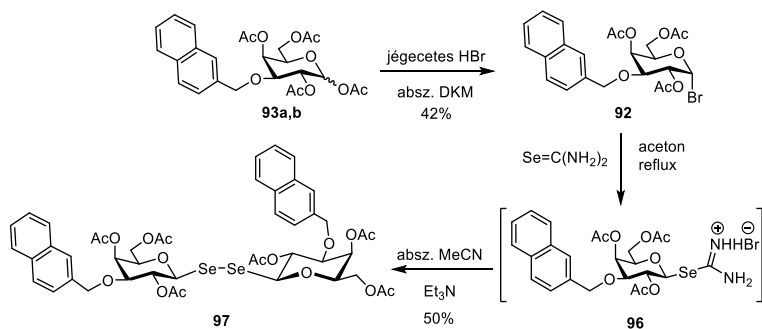
A kis mennyiség miatt, valamint a vékonyréteg kromatogrammon megjelenő összetett reakcióelegy birtokában, Dr. Kiss Attila egyetemi docens LC-MS mérést végzett. A mérési eredmények igazolták, hogy a reakció során alkalmazott redukzív körülmények között nem a várt termék keletkezett, hanem a parciálisan dezacetilezett származék. (**Függelék 132. oldal 1. ábra**)

S. Di Gaetano és csoportja a 3,3'-di-O-benzil-SeDG peracetát Zemplan körülmények közötti védőcsoport eltávolítás során is megfigyelték, hogy a 2,2'-helyzetű

acetil csoportok eltávolítása drasztikusabb körülményeket igényel (magasabb hőmérséklet, nagyobb mennyiségű CH_3ONa reagens).⁶⁵

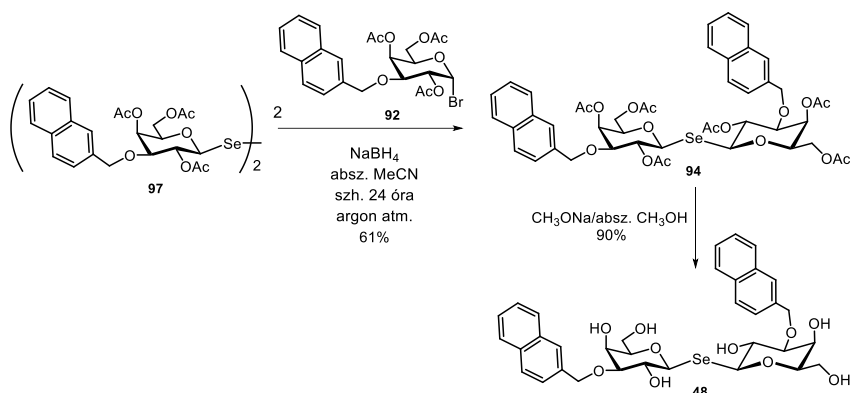
A rendkívül alacsony hozam és a reakció során képződő mérgező gáz miatt egy másik szintetikus útvonalon keresztül állítottuk elő a tervezett védett származékot. A S. Di Gaetano és csoportja által diglikozil szulfidokra leírt módszert “átírtuk” szelén tartalmú diszacharid előállítására, mely szerint a védett 3,3'-di-*O*-aralkil-digalaktozil-diszelenidből jó hozammal állítható elő az új SeDG származék, C-3 helyzetben *O*-aralkil csoportot tartalmazó acetobrómgalaktozzal reagáltatva azt, redukzív körülmények között.¹³⁵

A **92** bromidból **96** izoszelenurónium-sót képeztünk jó hozammal, melyből az általunk kidolgozott egyszerű reakciókörülmények között állítottuk elő a **97** szimmetrikus diszelenidet, absz. acetonitrilben, Et_3N jelenlétében (**53. ábra**).



53. ábra: A **96** 3-*O*-naftalin-2-ilmetil- β -D-galaktopiranozil izoszelenurónium-só és a **97** szimmetrikus diszelenid előállítása

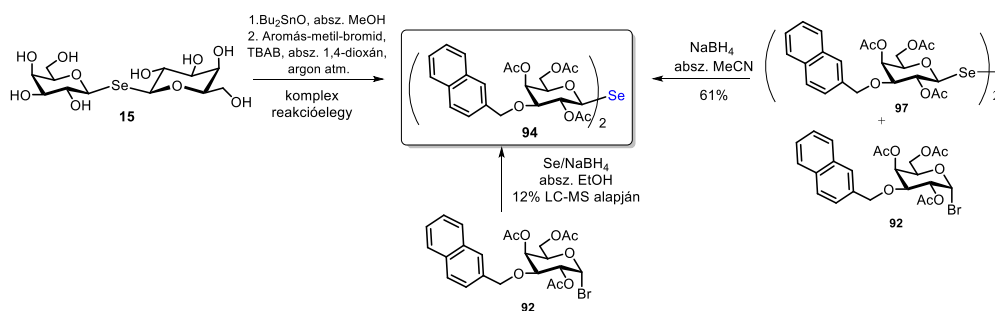
A 3,3'-helyzetben aralkil csoportot tartalmazó SeDG-acetát előállítását a TDG-peracetát előállításánál alkalmazott redukzív körülmények között végeztük el, jó hozammal. Bár a reakciósor több lépésből áll, javítani tudtunk az új származék előállításának hozamán, valamint kiküszöböltük a mérgező gáz képződését a reakció során (**54. ábra**). Az új módszer szerint lehetőség nyílik további nem-szimmetrikus SeDG származékok előállítására.



54. ábra: A 3,3'-di-O-naftalin-2-il-metil-SeDG származék **48** előállítása

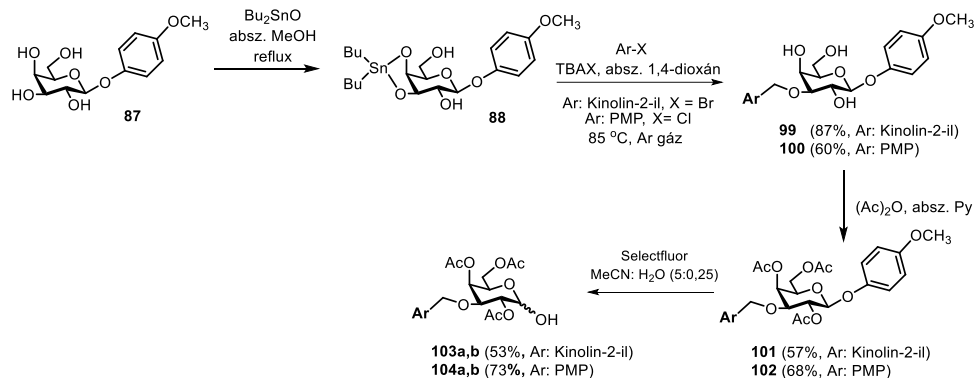
A szimmetrikus **94** SeDG származék HRMS mérése során érdekes felfedezést tettünk, mely szerint az aromás gyűrű fluorozódik a Selectfluorral® történő hasítás közben, mely vegyület melléktermékként jelenik meg az NMR spektrumban. (Függelék 132. oldal **2. ábra**).

Irodalmazást folytatva a Selectfluor®, mint elektrofil reagens, reakcióira, megállapítottuk, hogy aromás elektrofil szubsztitúcióban fluorozhatja a naftalin gyűrűt. Ismert az aromás rendszerek fluorozása NFSI, ZrCl₄ jelenlétében¹⁵⁶ vagy Selectfluorral történő fluorozása ionos folyadékokban ([Bmim][PF₆]),¹⁵⁷ arilboronsavak Selectfluorral történő fluorozása, melyet Lemiére és munkatársai közöltek.¹⁵⁸ Jelen esetben a Selectfluorral® történő hasítás MeCN: H₂O elegyében történt, nem használtunk Lewis savat vagy más katalizátort, ezen körülmények között is megtörtént a naftalin gyűrű fluorozása. A **94** származék tisztítását preparatív rétegen végeztük el. Az **55. ábrán** összefoglaltuk a 3,3'-di-O-naftalin-2-il-metil-SeDG védett származék előállítására tett kísérletek reakciókörülményeit.



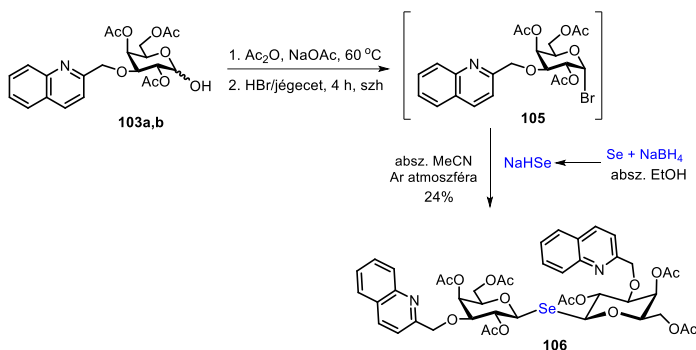
55. ábra: Kísérletek 3,3'-di-O-naftalin-2-il-metil-SeDG származék előállítására

A PMP csoport Selectfluorral történő eltávolítása érdekes szintetikus kérdéseket vetett fel, melyek megválaszolására további két újabb PMP 3,3'-di-O-aralkil-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozid származékot állítottunk elő, új SeDG származékok szintéziséhez, valamint homo-és heteroaromás gyűrűk fluorozásának vizsgálatára, a fentebb leírt módszer alapján (56. ábra).



56. Ábra: 3-O-aralkil-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozid származékok előállítása és továbbalakításai

A kinolin-2-ilmetil SeDG származékot, a hozam növelése érdekében, a nyers **103(a,b)** anomer keverékből kiindulva: acetilezést ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$) követően bromidot képeztünk (33%-os jégecetes HBr), mely továbbalakítására az elemi szelénnel történő reakciót teszteltük. A **106** védett kinolin származékot 24% összhozammal izoláltuk (57. ábra).



57. ábra: A **106** vegyület előállítása, redukív körülmények között

A HRMS mérések igazolták, hogy a **106** 3,3'-di-O-kinolin-2-il-metil-SeDG-oktaacetát esetében nem történt meg az aromás gyűrű fluorozása, mely jelenség azzal magyarázható, hogy az S_EAr reakciókban a kinolin, mint *N*-heterociklus reaktivitása elmarad a naftalinétól, mint homoaromás vegyület.¹⁵⁹ (**Függelék 133. oldal 3. ábra**)

A **102** PMBn származék esetén is elvégeztük a Selectfluorral történő hasítást, vizsgálva a két csoport egymás mellőli eltávolításának lehetőségét. A **104(a,b)** anomer keverék NMR spektrumaiban ~ 5% szennyeződés volt látható a hasítást követően, ami valószínűsíti a 3-O-benzil szubsztituens fluorozását.

A **102** származék és a **104(a,b)** anomer keverék ^{13}C NMR spektruma bizonyítja, a Selectfluorral történő hasítás sikerességét. (**Függelék 133. oldal 4. ábra**)

A **104(a,b)** anomer keverék acilezését és bromid képzését követően a SeDG származék előállítása elemi szelénrel redukív körülmények között, nem eredményezte a 3-O-PMB-SeDG acetátot.

Összefoglalva eredményeinket megállapítjuk, hogy a Selectfluorral történő PMP csoport hasítása olyan esetben javasolt, mikor S_EAr reakciókban kevésbé reaktív heteroaromás csoport van jelen a molekulában. A naftalin származék esetén a PMP hasítását meg lehet valósítani CAN-tal, azonban alacsony hozammal; vagy lehet Selectfluorral, jobb hozammal, ebben az esetben is szükséges a képződött anomer keverék tisztítása. Ami fontos megállapítás szintetikus szénhidrátkémiai vonatkozásban, hogy a PMP csoport szelektíven eltávolítható Selectfluorral a ^2NAP , kinolin-2-ilmetil és PMBn csoportok mellől.

4.2. A 3,3'-di-S-piridin-2-il-tiodigulozid szintézise

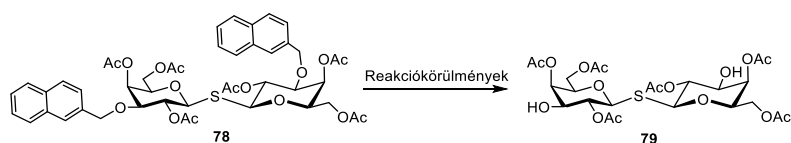
Irodalmi ismereteink szerint, a szénhidrát származékokban a *S/Se* atomok valamint a diszulfidcsoportnak a glikozidos kötésbe történő bevezetésével befolyásolható a származékok lektin fehérjékhez történő kötődése.¹⁶⁰ *In silico* módszerek kiértékelése, melyeket Balogh Álex Kálmán PhD hallgató végzett, azt mutatták, hogy a 3,3' helyzetekben lévő oxigén atomok cseréje kén atomokra és szubsztitúciójuk aril csoportokkal, ígéretes TDG származékokat eredményezhetnek a *hGal-3* lektin kötődési vizsgálatokban.

4.2.1. Acetil védett TDG származék továbbalakításai

Ezek ismeretében a szintetikus célkitűzéseink között szerepelt, olyan szimmetrikus szénhidrát származék(ok) előállítása, melyek a 3,3'-as helyzetben aromás szubsztituenseket tartalmaznak és kén atomon keresztül kapcsolódnak a tioidigalaktozidhoz.

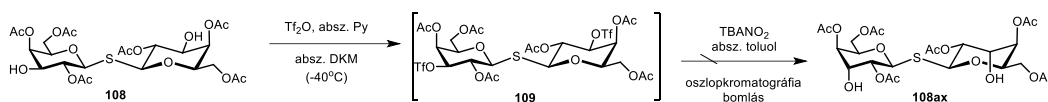
A bisz-{3-O-[(aralkil-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil}}-monoszulfid szintézisek során egyértelművé vált, hogy a (naftalin-2-il)metil (^{2} NAP) szubsztituensű TDG származék az, mely előnyös tulajdonságokkal bír további szintetikus átalakítások során: szilárd vegyület, nagyobb mennyiségben, jó hozammal állítható elő.

A C-3 helyzetű módosításokat ezért **81** 3,3'-di-O-naftalin-2-il-metil-TDG származékból kiindulva kezdtül el. Egyik fontos lépés volt ennek a vegyületnek a grammos mennyiségű előállítása, ezt követte a szabad hidroxil csoportok védelme, először acetil csoportokkal. A 3,3' helyzetben történő átalakításokhoz a **106** bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil}}-monoszulfidról a ^{2} NAP-éter védőcsoportok eltávolítását kellett megvalósítani. Ennek érdekében több módszert is teszteltünk (4. táblázat).



58. ábra: A ^{2} NAP-csoport eltávolítása

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise



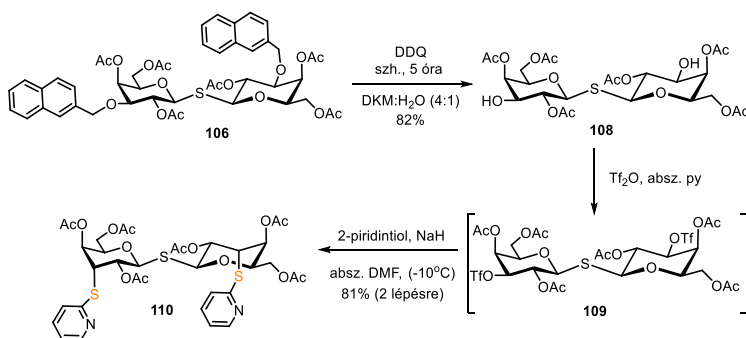
59. ábra: A **108ax** vegyület előállítására tett kísérlet

Az oszlopkromatográfiás tisztítás során egy új termék képződését figyeltük meg kis mennyiségben, melynek R_f értéke a főtermékhez közeli volt. Feltételezésünk szerint acil vándorlás történt, ugyanis a 3-as pozícióban lévő axiális hidroxil csoport közel került a 2-es pozíciójú acil csoporthoz, mely eredményezheti a feltételezett vándorlást.

Felmerült a kérdés, mely szerint a **108** TDG származékban a diekvatoriális hidroxil csoportok hogyan viselkednek tiol nukleofil szubsztitúciós reakcióban. Erre a kérdésre keresve a választ, lehetőségünk nyílt olyan ditio-tiodigulozid származék szintézisére, mely potenciális inhibitora lehet releváns galaktofil galektinek számára.

Irodalomban ismertek a tioglikozil heterociklusok, melyek kellően stabilak különféle körülmények között, sztereoszelektív glikozilezési reakciókban glikozil donorként vesznek részt¹⁶³ tiopiridin-2-il glikozidot glikozil donorként használták az Avermectin B1a parazita ellenes hatóanyag teljes szintézisében^{164,165} illetve könnyen alakíthatók át például C-glikozidokká.¹⁶⁶

A 3,3'-helyzetben diekvatoriális térállású O-trifilil csoportok átalakítását teszteltük aromás tiollal történő SN_2 szubsztitúciós reakcióban. A szubsztitúciós reakciót a **109** di-O-trifilil származékból kiindulva piridin-2-tiollal, NaH jelenlétében végeztük el (**60. ábra**).



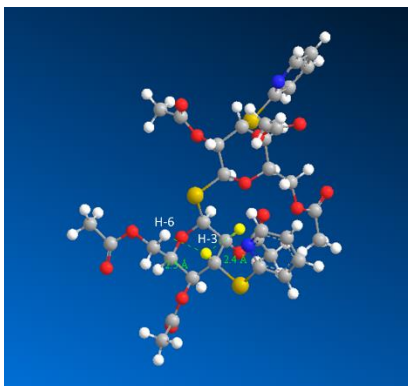
60. ábra: A 3,3'-di-S-piridin-2-il-TDGulozid szintézise

A reakcióelegyről készült LC-MS mérés során detektált $[M+H]^+$ pseudo molekulaion m/z 797,21 értéknél (m/z számolt: 796,16) $C_{34}H_{40}N_2O_{14}S_3$ összegképletű vegyület képződését.

Hőgye Fanni: *Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise*

Az elegy tisztítását követően a **110** gulozid-származékot izoláltunk jó hozammal. **(Függelék 134. oldal 5. ábra)**

Dr. Mándi Attila egyetemi adjunktus és Barta Roland PhD hallgató által Macromodel OPLS2005 erőterrel CHCl_3 -ban számolt legalacsonyabb energiájú konformert mutatja a **110** származékban az alábbi **(61. ábra)** a H-3 és H-6a között mért távolság 2,3 Å.



61. ábra: A **110** származék legalacsonyabb energiájú konformere

Ezen protonok térbeli közelségét mutatja, a származékról felvett ROESY (500 MHz, 298 K, CDCl_3) spektrumban látható keresztesűcs. **(Függelék 134. oldal 6. ábra)**

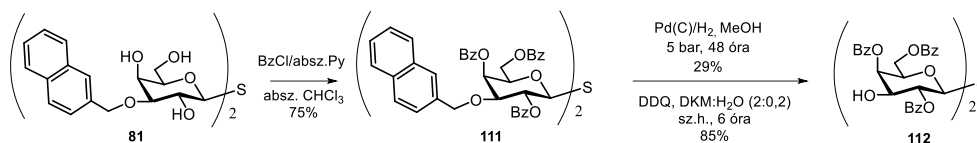
A kidolgozott módszer lehetőséget kínál számos aril/aralkil ditio-tiodigulozid származék szintézisére. A szabad tiodigulozid-származék kompetitor ligandumként tesztelhető NMR módszerekkel történő galektin kötődési vizsgálatokban.¹¹³

4.2.2. Kíséreltek benzoil védett 3,3'-ditio-diaril -TDG származék szintézisére

Jakab Zsolt Doktori disszertációjában (Jakab Zsolt, “Szulfonsav tartalmú sLe^a mimetikumok előállítása. Szénhidrátok dioxán és dioxolán típusú antracénilmetilén-acetáljainak vizsgálata”, Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, **2010.**) beszámol 3-as helyzetű ekvatoriális OH csoport triflát képzéséről, melyet a következő lépésben axiális hidroxil csoporttá alakított, benzoil védőcsoportok jelenlétében monoszacharid származékon.

Az acetyl védett tiodiglikoziddal végzett sikertelen kísérleteket követően, az acetyl védőcsoportokat benzoil védőcsoportokra cseréltük, a **81** 3,3'-di-O-naftil-2il-metil-TDG származékot benzoil-kloriddal reagáltatva benzoil védett szénhidrát származékká alakítottuk.

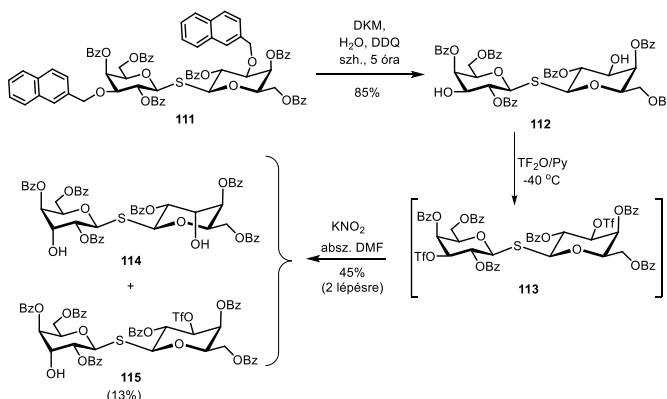
A ^2NAP éter védőcsoport eltávolítása $\text{Pd}(\text{C})$ katalizálta hidrogénezéssel komplex reakcióelegyhez vezetett 5 bar nyomáson¹⁶⁷, mely elegyet LC-MS módszerrel elemeztünk (62. ábra). A különböző $[\text{M}+\text{H}]^+$ vagy $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pszeudo molekulaionok m/z értékei alapján feltételezzük a **112** származék képződését.



62. ábra: Benzoil védett származék **111** előállítása és ^2NAP csoportok eltávolításának reakciókörülményei

A ^2NAP csoportok oxidatív körülmények között történő eltávolításával, jó hozammal, egyszerű körülmények között állítható elő a 3,3'-di-OH-benzoilezett TDG származék.^{150,168} Ez a származék szolgált a *Gal-Gulo-Gal* átalakítás kiindulási vegyületeként. Az LC-MS mérés során detektált $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pszeudo molekulaion m/z 633,26 értéknél (m/z számolt: 633,14) valamint $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ pszeudo molekulaion m/z 628,14 értéknél (m/z számolt: 628,19) igazolja a $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_{16}\text{S}$ összegképletű, **112** származék képződését.

Az első konfiguráció inverzió során a hidroxil csoportokat triflormetánszulfonil csoporttá alakítottuk, majd kálium-nitrittel, absz. DMF-ban (Lattrell-Dax inverzió) reagáltattuk (63. ábra).

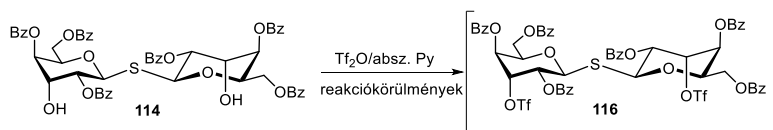


63. ábra: Benzoát védett TDGulozid előállítása

A reakcióelegy NMR és ESI-MS mérések részletes elemzése során azonban kiderült, hogy a VRK-n egy komponensű vegyületnek detektált származék valójában két vegyület keveréke. Az inverzió során keletkezett egy olyan származék is, melyben az egyik OTf csoport nem szenvedett inverziót/hidrolízist. Ezt a tényt a keverékről felvett ^{13}C NMR spektrumban megjelenő CF_3 csoport jellegzetes kvartett jelei is igazolták ($^1J_{\text{C,F}}$ 321,5 Hz). Az ESI-MS mérések során az $\text{C}_{55}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_{18}\text{S}_2$ összegképletű származékot detektáltunk, a várt dihidroxil származék mellett. A **114** 3,3'-di-OH-tiodigulozid származék közepes hozammal képződött. (**Függelék 135. oldal 7. ábra**)

Az ismételt konfiguráció-inverzió első lépése már nem volt triviális. 0 °C-on, DKM-ban nem sikerült előállítani a 3,3'-di-O-triflil-származékot *Gulo* konfigurációban.¹⁶¹

Kísérletet tettünk a reakciókörülmények optimalizálására. A következő kísérletet alacsonyabb hőmérsékleten (-30°C)(-10°C), lombikban végeztük el, 1 óra kevertetés után sem tapasztaltunk konverziót. A következő kísérletet a triflát-származék képzésre mikrohullámú reaktorban végeztük, 0 °C-os kezdeti hőmérsékletű majd szobahőmérsékletű reakcióeleggyel, absz. DKM-ban, azonban 1 óra elteltével itt sem tapasztaltunk konverziót, ezért 60 °C fokra emeltük a reakció hőmérsékletét és oldószert váltottunk, absz. DKM-ról, absz. DKE-ra (**64. ábra**).



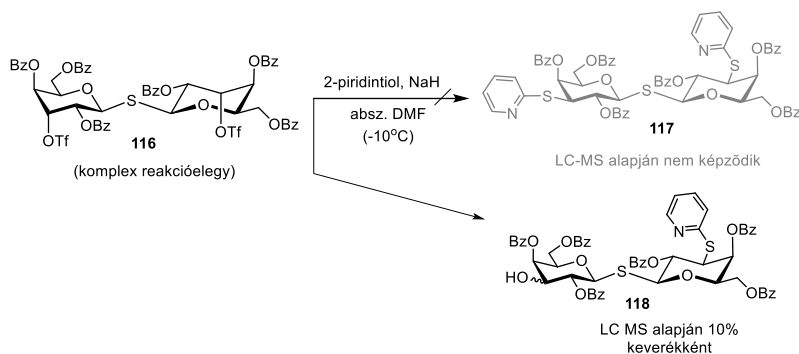
64. ábra: A diaxiális hidroxil csoportok triflil csoportokká történő átalakításai

Ebben az esetben sem volt teljes a konverzió, de a vékonyréteg kromatogram új komponens megjelenését mutatta; a reakcióidő 1,5 óra volt. Mindhárom reakciót argon atmoszférában végeztük (5. táblázat).

Ssz.	Reakció körülmények	T °C	Oldószer	Reakcióidő Konverzió
1.	Lombikban ¹⁶¹	(-30 °C) - (-10 °C)	absz.DKE	3 óra komplex reakcióelegy
2.	MW (17 bar, 10 watt) ¹⁶⁹	0 °C - sz.h.	absz.DKM	1 óra nem volt konverzió
3.	MW (17 bar,10 watt) ¹⁶⁹	60 °C	absz.DKE	1,5 óra nem teljes konverzió (3 komponens)

5. táblázat: A **116** származék 3,3'-helyzetében -OTf távozócsoport kialakítása

A 60 °C-on végzett reakcióelegyet feldolgoztuk, majd piridin-2-tiollal reagáltattuk, nátrium-hidriddel, absz. DMF-ben (-10 °C)-on, alacsony hozammal állítottuk elő a tiodigalaktózid **118** származékot, melyet azonban nem sikerült megfelelően megtisztítani. Az LC-MS mérés során detektált $[M+H]^+$ pszeudo molekulaion m/z 1076,32 értéknél (m/z számolt: 1076,25) $C_{59}H_{49}NO_{15}S_2$ összegképletű (**118** monoszubsztituált) származék képződését mutatja (65. ábra).



65. ábra: 3,3'-di-S-piridin-2-il-TDG-benzoát szintézise

4.3. Bivalens aralkil 1,2,3-triazol-4-ilmetil-szeleno-β-D-galaktopiranozidok

Irodalomban ismert, hogy a 1,2,3-triazol gyűrű kulcsfontosságú kölcsönhatásokban vesz részt, amelyek a különböző lektinek iránti fokozott affinitásért felelősek.¹⁷⁰

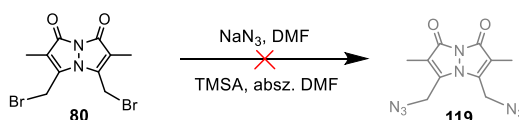
Az 1,2,3-triazolok előállítása a Cu(I)-katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíció (CuAAC), amely 1,4-regioizomer képződésével játszódik le.⁹¹

Az irodalmi áttekintésben említést tettünk arról a tényről, mely szerint, a multivalens szénhidrát származékok erősebben kötődhetnek lektinekhez, mint a monomerek, azonban nagy molekulatömegük miatt rosszabb farmakokinetikával rendelkeznek. Erre megoldás lehet a bivalens származékok előállítása.

Szintetikus célkitűzéseink között olyan bivalens 1,2,3-triazol gyűrűs szeleno-β-D-galaktopiranozidok szintézise szerepel, melyek potenciális LecA lektin inhibitorok.

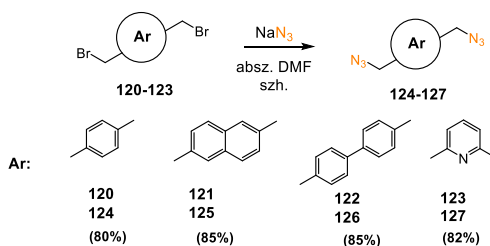
A szelenogalaktozidokat CuAAC reakcióval állítottuk elő, mely származékokban a központi "távtartó" egység homo- és heteroaromás gyűrű, vagy bimán váz.

Homo- és heteroaromás-dimetil-dibromidokat reagáltattunk nátrium-aziddal absz. DMF-ban szobahőmérsékleten, jó hozammal képezve az aromás diazidometil származékokat, melyeket a következő szintetikus lépésben reagensként használtunk fel.¹⁴¹ A fluoreszcens tulajdonságú dibrom-bimán diaziddá történő alakítása NaN₃-al sikertelen volt ezért kísérletet tettünk trimetilszilil-aziddal (TMSA) történő reakcióra, absz. DMF-ben, azonban ez az átalakítás is sikertelennek bizonyult (**66. ábra**).



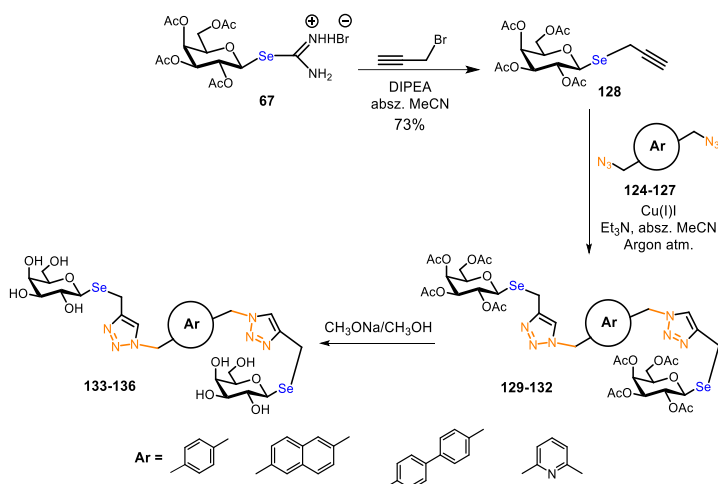
66. ábra: Dibrom-bimán azidálása

A benzol-, naftalin-, 1,4-bifenil- és piridin- diazidometil-származékok jó hozammal képződtek a megfelelő aromás dibromidokból, absz. DMF-ban, nátrium-aziddal történő szubsztitúciós reakciókban (**67. ábra**).



67. ábra: Aromás diazidometil származékok előállítása

A CuAAC reakció másik komponensének szintézisét a **67** galaktopiranozil-izoszelenurónium-sóból kiindulva végeztük el. A **67** izoszelenurónium-sót propargil-bromiddal reagáltatva absz. CH₃CN-ben jó hozammal nyertük a **128** prop-2-in-1-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-szenogalaktopiranozidot.¹²⁹ Az aromás-diazidometil származékokat **128**-al reagáltattuk, Cu(I) katalizátor jelenlétében, absz. CH₃CN-ben inert atmoszférában; jó hozamokkal izoláltuk az új **129-132** bivalens vegyületeket (6. táblázat). A védőcsoportok eltávolítását Zemplén körülmények között végeztük el (**68. ábra**).



68. ábra: Bifunkciós aralkil 1,2,3-triazol-4-ilmetil-szeno-β-D-galaktopiranzidok szintézise

Bifunkciós aralkil 1,2,3-triazolil-4-ilmetil-szeno-β-D-galaktopiranzidok	Ar	Izolált hozamok (%)	R
R = Ac, 129-132 R = H, 133-136		56 82	129 (Ac) 133 (H)
		71 78	130 (Ac) 134 (H)
		60 80	131 (Ac) 135 (H)
		50 82	132 (Ac) 136 (H)

6. táblázat: Bifunkciós aralkil 1,2,3-triazol-4-ilmetil-szeno-β-D-galaktopiranzidok szintézisének hozamai

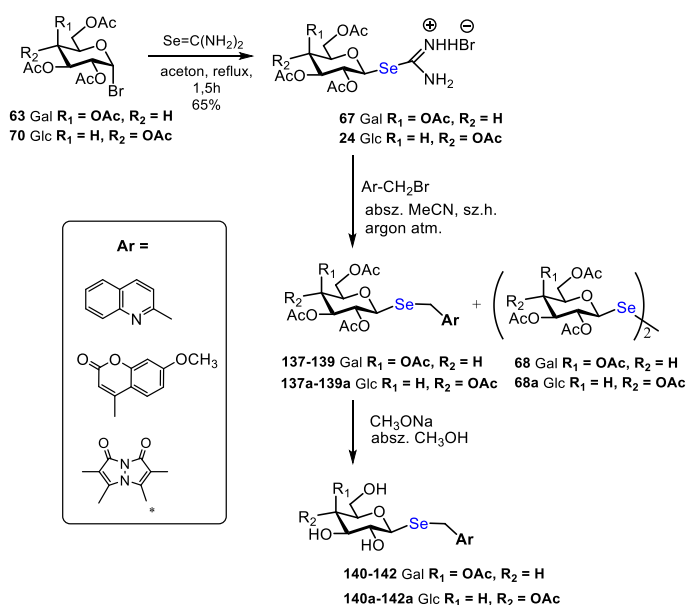
A **133-136** származékok potenciális LecA inhibitorok, ^1H STD NMR valamint ^{77}Se NMR technikákkal történő lektin kötődés vizsgálatokban.

4.4. Aralkil szelenoglikozidok

A szelenoglikozidok a szelén tartalmú szénhidrátok csoportját alkotják, melyek változatos biológiai hatással rendelkeznek. Potenciális alkalmazásukat új, szénhidrát alapú terápiák kifejlesztésében, az áttéteket gátló,¹⁷¹ immunstimuláló⁶⁸ és daganatellenes hatásuknak köszönhetik.¹⁷² Fontos felismerés a szelenoglikozidok alkalmazása szénhidrát-fehérje kölcsönhatások tanulmányozására, a ^{77}Se NMR aktív mag jelenlétének köszönhetően. (Irodalmi áttekintés, 2.4. fejezet).¹¹⁵

Olyan szelenoglikozidok előállítását terveztük, melyekben az aglikonok szubsztituensként fordulnak elő a 3,3'-di-O-aralkil TDG és/vagy SeDG származékok között, melyekről igazoltuk, hogy kötődnek *h*Gal-3 galektinhez.

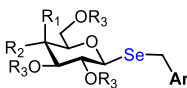
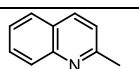
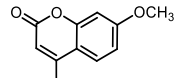
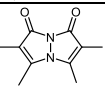
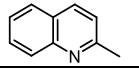
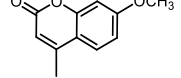
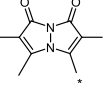
Tóth Viktória biomérnöki BSc szakdolgozatában kinolin-2-ilmetil és 7-metoxikumarin-4-ilmetil szelenoglikozidok szintézisét mg-os tételben végezte el.¹⁷³



69. ábra: Aralkil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glikopiranozidok és aralkil-β-D-glikopiranozidok

A vegyületek nagyobb mennyiségű szintézisét tovább optimalizált reakciókörülmények között végeztük a kutatócsoportban kidolgozott módszer szerint, **67, 24** 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil izoszelenurónium-sókból 2-(brómmetil)kinolinnal és 4-brómmetil-7-metoxikumarinnal történő reakciókban, szobahőmérsékleten, abszolút acetonitrilben, Et₃N bázis jelenlétében, argon atmoszférában. A **67, 67a** izoszelenurónium-sókat, a korábban leírt módszer szerint állítottuk elő több grammos tételben.

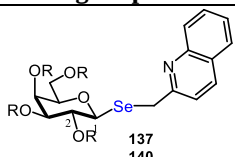
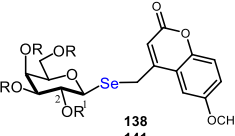
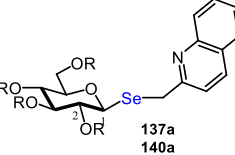
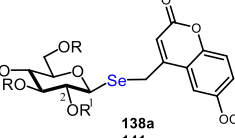
A reagens acetonitriles oldatát átbuborékolattuk argonnal, majd részletekben hozzá adagoltuk az izoszelenurónium sókat, 15 perc kevertetés után a Et₃N- bázist. A reakciók lefutását követően, a nyerstermékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, jó hozamokkal izoláltuk a megfelelő származékokat (**69. ábra**, 7. táblázat).

Acetil védett és szabad aralkil β -D-szenenoglikopiranozidok	Ar	Izolált hozamok	R ₁	R ₂	R ₃
 137-139 R₁ = OAc, R₂ = H 137a-139a R₁ = H, R₂ = OAc 140-142 R₁ = OAc, R₂ = H 140a-142a R₁ = H, R₂ = OAc		137 (78%) 140 (83%)	OAc OH	H H	Ac H
		138 (76%) 141 (82%)	OAc OH	H H	Ac H
		139 (nem képződött)	OAc	H	Ac
		137a (75%) 140a (70%)	H H	OAc OH	Ac H
		138a (71%) 141a (80%)	H H	OAc OH	Ac H
		139a (nem képződött)	H	OAc	Ac

7. táblázat: Aralkil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-szenenoglikopiranozidok és aralkil- β -D-glikopiranozidok szintézisének hozamai

A 4-brómmetil-syn-bimánnal történő reakcióban nem tapasztaltunk bimán-tartalmú szenenoglikozid képződést, a VRK-val történő reakciókövetése a szimmetrikus diglikozil-diszenidid képződését mutatta, illetve a bimán vázat. A többi kapcsolási

reakcióban is megfigyelhető volt csekély mennyiségű szimmetrikus diglikozil-diszelenid oktaacetát képződése. Zemplén körülmények között eltávolítva a védőcsoportokat, jó hozamokkal izoláltuk a szabad **140-142** és **140a-142a** származékokat. A 8. táblázat összefoglalja a kapcsolási reakciók izolált hozamait a különböző konfigurációjú szénhidrát származékok esetén. Az új származékok szerkezetigazolását NMR mérések kiértékelésével végeztük.

Aralkil 2,3,4,6-tri-O-acetil- β -D-szenoglikopiranozidok	δ ^1H (ppm, 500 MHz) Se-CH ₂	$^2J_{\text{H,H}}$ (Hz) Se-CH ₂
 137 140	4,26- 4,08 (137 , R= Ac, CDCl ₃) 4,61- 4,36 (140 , R = H, CD ₃ OD)	12,0 13,1
 138 141	4,09- 3,92 (138 , R= Ac, CDCl ₃) 4,21- 4,05 (141 , R = H, CD ₃ OD)	átfedő jel 12,1
 137a 140a	4,14- 4,02 (137a , R= Ac, CDCl ₃) 4,39- 4,22 (140a , R = H, CD ₃ OD)	11,9 12,0
 138a 141a	4,01- 3,90 (138a , R= Ac, CDCl ₃) 4,12- 4,03 (141a , R = H, DMSO-d ₆)	11,8 11,8

8. táblázat: Aralkil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-szenoglikopiranozidok és aralkil- β -D-glikopiranozidok SeCH₂ protonok δ ^1H (ppm) és $^2J_{\text{H,H}}$ (Hz)adatai

A 8. táblázatban összesítettük a szenoglikozidok SeCH₂ jellegzetes ^1H kémiai eltolódás, valamint a kétkötéses $^2J_{\text{H,H}}$ geminális csatolási állandók értékeit. A szabad β -D-galaktopiranozid-származékok lehetséges Gal-3 és LecA monovalens inbitorok ^{77}Se NMR módszerekkel történő kölcsönhatás vizsgálatokban; a glükóz analógok kompetitív nem kötődő ligandumként tesztelhetők a kötődési vizsgálatokban.

Dr. Marcelo Comini a montevideói Pasteur Intézet professzora és csoportja, Dr. Szilágyi László prof. emeritussal, nemzetközi együttműködés keretein belül számos, a

kutatócsoportunkban előállított, aromás glikozil diszulfidokat tesztelt *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) parazita ellen, mely az Afrikai álmokör okozója.¹⁷⁴ Az új **137-139** és **137a-139a** szelenoglikozidokat, kiküldtük parazitológiai vizsgálatokra, más szelén tartalmú szénhidrát származékkal együtt. A vizsgálatok során összehasonlító elemzést végeztek az előállított **140-142** és **140a-142a** szabad és acetil védett származékokra és megállapították, hogy a szénhidrát egység hidroxil csoportjainak észter formában védeke előnyös a vegyületek bioaktivitása szempontjából.

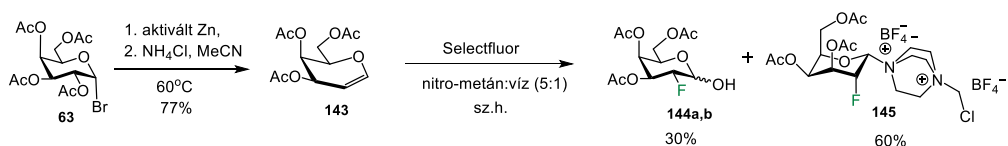
4.5. Aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-szenenogalaktopiranozidok

A parazitológiai vizsgálatok eredményei alapján felmerült a kérdés, hogy amennyiben a szénhidrát származékokban egy acetil csoportot fluor atommal helyettesítünk, növelhető-e az általunk előállított szelenoglikozidok bioaktivitása?!

Az irodalomban számos példát találunk fluor tartalmú szénhidrát származékokra. A fluoratomot hidroxil csoportok, protonok vagy aldehidek helyettesítésére használták, ezáltal olyan funkciós csoportot hozva létre, mely megtartotta a hidroxil csoport elektronegativitását, de elvesztette hidrogéndonor képességét. Mérete a C-H és a C-OH között helyezkedik el, kémiaiilag inert. Ez a hidroxil csoport/fluor atom csere lehetővé teszi az egyes hidrogénkötések hozzájárulásának tanulmányozását a szénhidrát-fehérje kölcsönhatások során. Irodalomban ismert, hogy a fluor atomok megjelenése a szénhidrát egységeken módosítja a vegyületek kötődési affinitását lektinekhez.⁹⁷

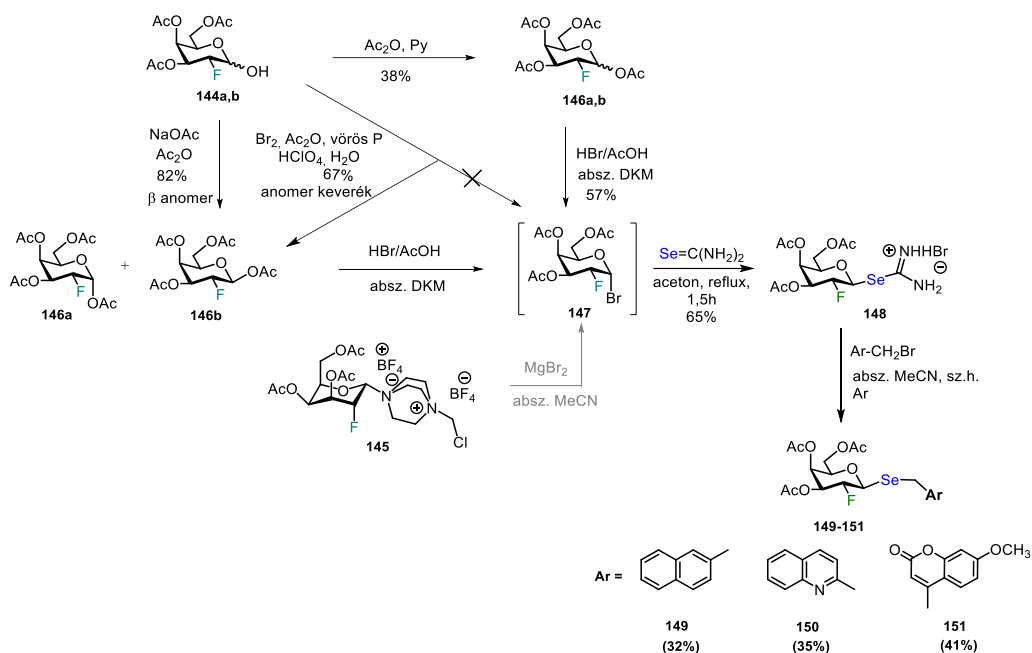
Ennek a kérdésnek a megválaszolására új típusú aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-szenenogalaktopiranozidok előállítását terveztük, potenciális *T. brucei* parazitaellenes hatás felderítése céljából.^{175,97} A vegyületek szintéziséhez 1-hidroxi-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-α/β-D-galaktopiranózt állítottunk elő irodalmi módszer alapján.¹⁷⁵ A **63** acetobrómgalaktozából aktivált cink és ammónium-klorid jelenlétében, absz. CH₃CN-ben eliminációs reakcióval nyertük a **143** 3,4,6-tri-O-acetil-galaktozát, jó hozammal.⁹⁷ Ezt a lépést követte a fluorozási reakció, melyet Selectfluorral végeztünk el nitro-metán:víz = 5:1 elegyében; a várt **144a,b** anomer keverék alacsony hozammal képződött (30%), míg a **145** sőt 60%-os hozammal izoláltuk a reakcióelegyből, oszlopkromatográfiás tisztítást követően (**70. ábra**).

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise



70. ábra: 1-hidroxi-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-α/β-D-galaktopiranoz szintézise

Az anomer helyzetű hidroxil csoportok acilezését először ecetsavanhidriddel absz. piridinben végeztük el, de az alacsony hozam miatt egy másik módszert is teszteltünk. Izzított nátrium-acetáttal ecetsavanhidridben 82%-os hozammal sikerült szintetizálni a **146a,b** anomer keveréket.



70. ábra: Aralkil-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-szelenogalaktopiranozidok szintézise

33%-os jégecetes HBr-dal a **147** 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-galaktopiranozil bromidot állítottuk elő (57%), melyet szelenokarbamiddal, acetonban, reflux hőmérsékleten reagáltattunk, jó hozammal izolálva a **148** vegyületet (70. ábra).

A **148** izoszelenurónium-sót különböző aril-metil-bromidokkal reagáltattuk, absz. CH₃CN-ben, szobahőmérsékleten, argon atmoszférában, Et₃N jelenlétében az aralkil

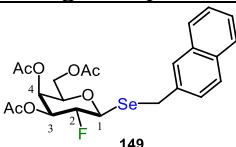
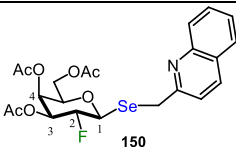
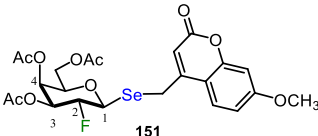
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-selenogalaktopiranozidoknál leírt módszer szerint.⁷² Az új **149-151** selenogalaktopiranozidokat közepes hozamokkal izoláltuk.

A reakciólépések csökkentése céljából kísérletet tettünk a 2-F-acetobrom-galaktóz **147** előállítására egy lépésben. Egyszerű körülmények között, közvetlenül a **145** sóból MgBr₂-al történő reakcióban, azonban a kis mennyiségben képződött **147** bromidot nem sikerült megtisztítani sem átkristályosítással, sem oszlopkromatográfián. Egy következő kísérletben a Kőrösi-Bárczay módszert kívántunk tesztelni. A **144a,b** anomer keverékből kiindulva brómmal, ecetsavanhidridben, vörös foszforral, perklórsav jelenlétében végeztünk el, azonban a reakció során főtermékként a **146a,b** keveréke képződött, a várt **147** bromid származék helyett.

4.5.1. Acetyl védett és szabad aralkil-2-dezoxi-2-fluor- β -D-selenogalaktopiranozidok szerkezetigazolása

A fluoratom jelenlétét egy molekulában az adott vegyület ¹H és ¹³C spektrumaiban a ¹⁹F-¹H és ¹⁹F-¹³C csatolások eredményeképpen megjelenő multiplettek igazolják.

A 9. táblázatban összefoglaltuk az aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-selenogalaktopiranozidok jellegzetes NMR adatait. A szelénhez kapcsolódó CH₂ csoport (Se-CH₂) kis ¹³C kémiai eltolódás értéke a szelén atom nagy méretével (nagy árnyékolás) magyarázható. A ¹⁹F, a fluor egyetlen természetben 100% természetes gyakorisággal előforduló izotópja, mely 1/2-es spinű mag. A táblázatban a jellegzetes ¹³C kémiai eltolódásokat, valamint az egy ¹J_{C,F} illetve többkötéses ⁿJ_{C,F} (Hz) ¹⁹F-¹³C csatolási állandók értékeit tüntettük fel. Ezen csatolási állandó értékek alapján a ¹³C kémiai eltolódás értékek azonosítása egyszerűvé válik a ¹³C NMR spektrumok alapján (9. táblázat).

2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-szenenogalaktopiranozidok	δ ¹³ C (ppm, 125 MHz)	ⁿ J _{C,F} (Hz)
 149	C-1 75,8 C-2 87,4 Se-CH ₂ 27,1	¹ J _{C2,F} = 187,1 ² J _{C1,F} = 26,0 ² J _{C3,F} = 19,9 ³ J _{C4,F} = 8,34
 150	C-1 76,7 C-2 87,3 Se-CH ₂ 29,2	¹ J _{C2,F} = 187,5 ² J _{C1,F} = 25,6 ² J _{C3,F} = 19,8 ³ J _{C4,F} = 8,14
 151	C-1 75,9 C-2 87,1 Se-CH ₂ 21,2	¹ J _{C2,F} = 187,0 ² J _{C1,F} = 26,0 ² J _{C1,F} = 19,3 ³ J _{C1,F} = 8,17

9. táblázat: Jellegzetes ¹³C (ppm) és ⁿJ_{C,F} (Hz) értékek **149-151** származékokban

Dr. Marcelo Comini és munkatársai a 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-szenenogalaktopiranozidokat *T. brucei* parazita ellen tesztelik Montevideóban, valamint együttműködő partnereik Dél- Koreában SARS-Cov-2 vírusellenes vizsgálatokban.

5. Kísérleti rész

Kutatásunk során nagy tisztaságú reagensekkel és abszolút oldószerekkel dolgoztunk. A vízmentes MeCN-t P₄O₁₀-al forraltuk, majd desztilláltuk. Az absz. DKM, absz. MeOH, adsz. 1,4-dioxán kereskedelmi forgalomból lett megrendelve. Az absz. DKM-t és absz. MeCN-t izzított 4 Å molekulaszitán tároltuk. A reakciók követését és az anyagok tisztaságát vékonyréteg kromatográfiás módszerrel ellenőriztük. A VRK eljárás során DC Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket alkalmaztunk, kis mennyiségű vegyületek elválását vastagréteg kromatográfiás tisztítással valósítottuk meg, TLC Silica gel 60 F₂₅₄, DC Kieselgel 60 F₂₅₄ Glass plates 10 x 20 cm (Merck) preparatív rétegen. A detektálást 254 nm hosszúságú UV fénnel és EtOH/cc. H₂SO₄ (100:5) előhívószerral majd hevítéssel (210 °C) végeztük. A brómtartalmú vegyületeket a VRK lemezen EtOH/fluorescein és jégcet/H₂O₂ (1:1) előhívószerral és melegítéssel (250 °C) detektáltuk. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Kieselgel 60 (Merck, részecskeméret 0.063 – 0.200 mm) szilikagélén végeztük el. A szerves fázist MgSO₄ fölött szárítottuk, az oldatok

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

bepárlását Büchi R-200 rotációs vákuumbepárlón végeztük el. Az optikai forgatóképességet szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 automata polariméterrel mérték. Az előállított vegyületeknek a pontos szerkezeti elemzését és igazolását NMR és LC-MS mérések kiértékelésével igazoltuk. A kémiai eltolódások értékeit (δ [ppm]) TMS-ra, DSS-re (0.00 ppm ^1H) vagy a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva adtuk meg. A vegyületek szerkezetét 1D ^1H , J -modulált ^{13}C , 2D ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, NMR spektrumok kiértékelésével végeztük, az NMR spektrumokat Bruker Avance Neo 700 MHz és Bruker Avance II 500 MHz-es spektrométereken rögzítettük (Bruker, Billerica, MA, USA). Az HR ESI-QTOF MS mérést maXis II UHR ESI-QTOF MS készüléken (Bruker, Billerica, MA, USA) pozitív ionizációs módban végezték. Az LC-MS mérések Thermo LTQ XL tömegspektrométerrel összekapcsolt Thermo ACCELA 600 HPLC készülékkel lettek rögzítve. Az ESI-MS tömegspektrometriás méréseket ESI forrással felszerelt MicroTOF-Q típusú Qq-TOF MS műszerrel végezték (Bruker Daltonics, Bremen, Németország).

Alkalmazott eluensek:

A: etilacetát: *n*-hexán = 1:1

B: etilacetát: *n*-hexán = 4:6

C: etilacetát: *n*-hexán = 3:2

D: toluol: izopropanol = 95:5

E: diklórmétán: metanol = 95:5

F: diklórmétán: metanol = 9:1

G: etilacetát: *n*-hexán = 3:7

H: diklórmétán: metanol = 98:3

I: etilacetát: *n*-hexán = 4:1

J: etilacetát: metanol = 8:3

K: kloroform: metanol = 9:1

L: toluol: *i*-propanol = 4:1

M: *n*-hexán: etilacetát = 3:2

N: *n*-hexán: aceton = 7,5:5

O: etilacetát: metanol: víz = 15:5:1,6

P: diklórmétán: metanol = 9:2

Q: diklórmétán: metanol = 9:0,5

R: *n*-hexán: etilacetát = 7:3

S: *n*-hexán: etilacetát = 2:4

T: diklórmétán:metanol = 8:0,3

5.1. Általános módszerek

I. Általános módszer tio- és szelenuróniumsó képzésére (65, 67, 67a)

A **63, 70** 1 ekv. bromid-származékot oldottunk absz. acetonban és hozzáadtunk tio-/szelenokarbamidot (1,07 ekv.). 2 - 4 órán át reflux hőmérsékleten tartottuk. A teljes konverziót követően az elegyet egy éjszakára hűtőbe tettük, a kivált sókat szűrtük és hideg acetonnal mostuk.

II. Általános módszer acetilezésre (90, 101, 102, 146a,b)

A **89, 99, 100, 144a,b** 0,70 mmol szénhidrát származékot (OH forma) oldottunk 18,5 mL absz. piridinben és hozzáadtunk 4,0 mL (42,31 mmol) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd jégre öntöttük, DKM-al hígítottuk, a szerves fázist 20 mL 5% H₂SO₄ oldattal extraháltuk, vízzel (1 x 20 mL), majd telített NaHCO₃-al (2 x 10 mL), végül újra vízzel (1 x 20 mL) mostuk. MgSO₄-on szárítottuk, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk.

III. Általános módszer Zemplén-féle dezacetilezésre (15, 48, 61, 85, 87, 133-136, 140-142, 140a-142a)

A **69, 62, 84, 129-132, 137-139, 137a-139a** 1 ekv. acilezett szénhidrát származékot oldottunk absz. MeOH-ban és hozzáadtunk katalitikus mennyiségű NaOMe-ot (lúgos pH). A reakciót 2-4 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 H⁺ ioncserélő gyantával semlegesítettük, majd szűrtük a gyantát, MeOH-val mostuk és bepároltuk.

IV. Általános módszer TDG/SeDG-acetát származékok képzésére (62, 69, 71, 72)

A (**66, 68**) Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glikopiranozil)-diszulfidot/diszelenidet (1 ekv.) oldottunk absz. MeCN-ben argon atmoszférában. 10 perc múlva, 3 ekv. NaBH₄-t adtunk az elegyhez majd további 30 percig kevertettük szobahőmérsékleten, melyet 2 ekv. 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glikopiranozil bromid, majd 10 perc elteltével újabb 3 ekv. NaBH₄ adagolás követett. Egy éjszakán át történő kevertetés után (szobahőmérsékleten, teljes konverzió) az elegyet 96%-os ecetsavval semlegesítettük, majd bepároltuk. A bepárlási maradékot oldottuk DKM-ban vízzel mostuk, MgSO₄

fölött szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyers terméket absz. MeOH-al eldörzsöltük és egy éjszakára a fagyasztozóba tettük.

V. Általános módszer 3,3'-di-O-aralkil-tiodigalaktosidok előállítására (44, 81-83)

Az **61 TDG**-t (1 ekv., 8,37 mmol) oldottuk absz. metanolban (150 mL) és hozzáadtunk dibutilón(IV)oxidot (3 ekv., 25,19 mmol), majd reflux hőmérsékleten tartottuk 3 órán át. Az oldószer eltávolítása után, az acetált tovább reagáltattuk arilmetil-bromidokkal optimalizált reakciókörülmények között: az acetált oldottuk absz. 1,4-dioxánban, majd arilmetil-bromidot (3 ekv.) és TBAB (0,75 ekv.) adtunk hozzá. A reakció elegyeket argon atmoszférában 85 °C-on tartottuk 8 órán keresztül, majd bepároltuk őket, a bepárlási maradékokat etil-acetátban oldottuk (50 mL), vízzel mostuk (2 × 15 mL), MgSO₄ fölött szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A **44, 81-83** nyers termékeket oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk (**F eluens**).

VI. Általános módszer C-1 bromid képzésére (63, 92)

0,153 **93a,b** mmol szénhidrát származékot oldottunk 1 mL absz. DKM-ban. A jégecetes HBr-ot (4,32 mmol) jeges-vizes fürdőbe helyeztünk, 0 °C-on tartva az oldatot, majd a kiindulási anyag diklórmétános oldatát lassan hozzá csepegtettük. A reakciót szobahőmérsékletre melegítettük, majd tovább kevertettük. A teljes konverziót követően a reakcióelegyet jégre öntöttük, a szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal (2 x 3 mL), vízzel, telített NaCl oldat (1 x 3 mL) majd ismét vízzel mostuk, MgSO₄ fölött szárítottuk, szűrtük, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk. Et₂O-ból kristályosítottuk.

VII. Általános módszer triflát képzésére (109, 113, 116)

Egy kiizzított, száraz lombikban 0,147 mmol **108, 112, 114** szénhidrát származékot 4 mL absz. DKM-ban oldottunk, Ar gázzal átbuborékolattuk a rendszert, majd hozzáadtunk 41,9 µL absz. piridint (3,5 ekv.) és az oldatot (-40 °C)-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 52 µL (2,1 ekv.) trifluormetánszulfonsav-anhidridet és a reakciót 30 percig kevertettük. Miután a reakció végbement, az elegyet hígítottuk DKM-al (10 mL), 1M-os HCl oldattal extraháltuk (3 mL), a szerves fázist vízzel mostuk (1 x 10 mL mL), majd telített NaHCO₃-oldattal (2 x 5 mL mL), végül újra vízzel (10 mL). MgSO₄-

on szárítottuk a **109, 113, 116** terméket, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk.

VIII. Általános módszer anomer –OH csoport acetilezése (93a)

A **91a,b, 103a,b, 104a,b** galaktopiranózt (1 ekv.) oldottunk (261,40 ekv.) Ac_2O -ban és hozzáadtunk (1,87 ekv.) izzított NaOAc -ot. A reakciót 6 órán keresztül $60\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük. A teljes konverziót követően az elegyet jégre öntöttük, DKM-al extraháltuk, a szerves fázist 5%-os HCl oldattal semleges pH-ig mostuk, majd telített NaHCO_3 oldattal, végül vízzel, MgSO_4 -on szárítottuk, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk.

IX. Általános módszer DiGal-di-Se-acetát származék képzésére (68, 97)

A **67** 1 ekv. izoszelenourónium-sót absz. MeCN -ben oldottunk és 1,1 ekv. Et_3N -t adtunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán át, majd bepároltuk, DKM-al hígítottuk és vízzel mostuk, MgSO_4 fölött szárítottuk, szűrtük, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk. A **68** nyers terméket absz. MeOH -ból kristályosítottuk.

X. Általános módszer ^2NAP -éter eltávolítására DDQ-val (108, 112)

A **106, 111** ^2NAP védett származékokat (1 ekv.) DKM: H_2O (10:1) mL elegyében oldottunk, majd hozzáadtunk 5 ekv. DDQ-t és szobahőmérsékleten kevertettük 6 órán át. A teljes konverziót követően az elegyet DKM-al hígítottuk, a szerves fázist telített NaHCO_3 -al, majd vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk. A **108, 112** nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**).

XI. Általános módszer aromás-dimetil-diazidok előállítására (124-127)

1 ekv. **120-123** aromás-dimetil-dibromidot oldottunk 4 mL absz. DMF-ben és 4 ekv. NaN_3 -ot adtunk hozzá. A reakciót két órán át szobahőmérsékleten kevertettük, fénytől védett gömblombikban. Másnap EtOAc -al hígítottuk, a szerves fázist vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk.

XI. Általános módszer aromás-dimetil-diazidok CuAAc reakciójára (129-132)

2,5 ekv. **128** propargil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-szelenogalaktopiranozidot oldottunk absz. MeCN -ben és Ar gázzal átbuborékkoltattuk, majd 1 ekv. **124-127** aromás-dimetil-

diazidot adtunk az elegyhez, majd 2,5 ekv. Et_3N -t és katalitikus mennyiségű Cu(I)I -t. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük, bepároltuk, oszlopkromatográfiásan tisztítottuk **129-132**. (**H eluens**).

XII. Általános módszer védett aralkil szelenoglikozidok előállítására (137-139, 137a-139a)

2-(brómmetil)-kinolin vagy 4-(brómmetil)-7-metoxi-kumarin (1,1 ekv.) absz. MeCN (6 mL)-ben képzett szuszpenziójához Et_3N -t (1,1 ekv.) és **67** izoszelenurónium-sót (1 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertettük (VRK-val követve), majd az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. A **137-139, 137a-139a** nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**).

XIII. Általános módszer aralkil 2-dezoxi 2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glikopiranozidok előállítására (149-151)

(1,1 ekv.) aralkilbromid absz. MeCN (6 mL)-ben képzett szuszpenziójához, melyet argonnal átbuborékolattunk, izoszelenurónium sót **148** (1 ekv.), majd 15 perc kevertetést követően Et_3N -t (1,1 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át kevertettük (VRK-al követve), majd az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket **149-151** oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**).

5.2. 3,3'-di-O-aralkil TDG és SeDG származékok

5.2.1. 2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-izotiourónium-bromid (65)

Az **I.** általános módszer szerint, 2 g **63** bromidból¹³⁹ 0,39 g (5,12 mmol) tiokarbamidból 4 mL absz. acetonban 1,70 g (85%) **65** vegyületet izoláltunk, fehér por. R_f 0,10 (**C eluens**). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 5,58 (d, J 2,9 Hz, 1H, H-4); 5,50 (t, J 9,8 Hz, 1H, H-2); 5,39 (d, J 10,0 Hz, 1H, H-1); 5,33 (dd, J 3,0 Hz, J 9,8 Hz, H-3); 4,41 (m, 1H, H-5); 4,31- 4,24 (átfedő jelek, 3H, H-5, H-6a,b); 2,23; 2,15; 2,10; 2,03 (sz, 12 H, 4x CH_3). Az NMR adatok jól egyeznek az irodalmi adatokkal.¹⁷⁶

5.2.2. 2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-izoszelenurónium-bromid (67)¹³⁸

Az **I.** általános módszer szerint 6 g (11,24 mmol) **63** bromidból 1,17 g (15,36 mmol) szelenokarbamid, 12 mL absz. acetonban, 5,1 g (85%) a **67** halványrózsaszín por izoláltunk. ¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ 5,67 (d, *J* 2,9 Hz, 1H, H-4); 5,64- 5,55 (átfedő jelek, 2H, H-1, H-2); 5,39 (m, 1H, H-5); 4,40- 4,29 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 2,29; 2,21; 2,17; 2,09 (sz, 12 H, 4x CH₃). Az ¹H NMR adatok jól egyeznek az irodalmi adatokkal.

5.2.3. Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-diszulfid (66)

8,0 g (11,24 mmol) **63** bromidból 20 g (105,26 mmol) Na₂S₂O₅-al (30:60 CH₂Cl₂:H₂O) elegyben reflux hőmérsékleten irodalmi módszer alapján állítottuk elő.¹⁷⁶ 4,74 g (87 %) **64** halványsárga olaj. 4,74 g (13,02 mmol) tiolt etilacetátban oldottunk (43 mL) 1,25 mL 33% H₂O₂ és 0,019 g (0,130 mmol) NaI-t ¹³⁶adtunk az oldathoz, majd 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A teljes konverziót követően a reakcióelegyhez telített Na₂S₂O₅ oldatot adtunk, hígítottuk etil-acetáttal (20 mL), a szerves fázist vízzel mostuk (3 x 35 mL), MgSO₄ szárítottuk, szűrtük majd bepároltuk. 4,40 g (93%) **66** származékot fehér porként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D$ -63,9 (c 0,20, CHCl₃), *R_f* 0,51 (**A eluens**). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,47 (d, *J* 3,0 Hz, 1H, H-4); 5,34 (t, 1H, H-2); 5,11 (dd, *J* 3,1 Hz, *J* 10,1 Hz, 1H, H-3); 4,56 (d, *J* 9,9 Hz, 1H, H-1); 4,25 (m, 2H, H-6a); 4,07 (m, 2H, H-6b); 2,21; 2,12; 2,08 (sz, 12 H, 4x CH₃).

5.2.4. Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-diszelenid (68)⁵⁷

IX. általános módszer szerint, 5 g (9,36 mmol) **67** izoszelenurónium sóból 20 mL absz. MeCN-ben, 1,43 mL Et₃N-t (1,1 ekv.)-al; 5,77 g (75%) **68** vegyületet, fehér szilárd porként izoláltuk, *R_f* 0,42 (**A eluens**).⁶⁷ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,46 (d, *J* 2,9 Hz, 2H, H-4); 5,29 (t, *J* 10,0 Hz, 2H, H-2); 5,08- 5,00 (átfedő jelek, 4H, H-1, H-3), 4,23- 4,09 (átfedő jelek, 4H, H-6a,b); 3,90 (m, 2H, H-5), 2,16; 2,05; 1,98 (sz, 24 H, 8x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,3; 170,1; 169,9; 169,7 (8x CO); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,5; 170,3; 170,2; 169,7 (8x CO); 81,1 (C-1); 75,5 (C-5); 71,6

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

(C-3); 69,4 (C-2); 67,2 (C-4); 60,9 (C-6); 20,8; 20,6; 20,5 (8x CH₃). ESI-MS m/z C₂₈H₃₈NaO₁₈ [M+Na]⁺ számolt 717,167; mért 717,165.

5.2.5. Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-monoszulfid (62)¹³⁵

A **62** vegyületet a **IV.** általános módszer szerint több grammos mennyiségben állítottunk elő; 4,05 g (5,58 mmol) a **66** diszulfidból MeCN-ben (120 mL) 4,08 g (9,93 mmol) **63** bromidból, 2 x 0,67 g (17,12 mmol) NaBH₄-el, 3,36 g (87%) **62** képződött, szilárd fehér por, R_f 0.26 (**A eluens**); [α]²⁴_D -7,50 (c 0,20, CHCl₃); Iro. [α]²⁰_D -14,0 (c 0,65, CHCl₃);¹³⁵ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 5,46 (d, *J* 2,8 Hz, 2H, H-4); 5,25 (t, 2H, H-2); 5,08 (dd, *J* 2,8 Hz, *J* 9,9 Hz, 2H, H-3); 4,83 (d, *J* 10,0 Hz, 2H, H-1); 4,25- 4,09 (átfedő jelek, 4H, H-6b); 3,93 (m, 2H, H-5); 2,19; 2,08; 2,07; 2,00 (8x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,3; 170,1; 170,0; 169,4 (8x CO); 81,4 (C-1); 74,7 (C-5); 71,8 (C-3); 67,4 (C-2); 67,2 (C-4); 61,4 (C-6); 20,7; 20,6; 20,5 (8x CH₃). ESI-MS m/z C₂₈H₃₈NaO₁₈ [M+Na]⁺ számolt 717,167; mért 717,165.

5.2.6. Bisz-(β-D-galaktopiranozil)-monoszulfid (61, TDG)

1,55 g (2,32 mmol) **62** származékból a **III.** általános módszer szerinti leírás alapján tioidigalaktozidot 1,41 g (91%) **61** (TDG)-t izoláltunk, fehér szilárd por, [α]²⁴_D -30,5 (c 0,20, DMSO); R_f 0,25 (**G eluens**); ¹H-NMR (700 MHz, D₂O, 298 K): δ 4,74 (d, *J* 9,9 Hz, 2H, H-1); 3,92 (d, *J* 3,3 Hz, 2H, H-4); 3,72 (m, 2H, H-6a); 3,69- 3,63 (átfedő jelek, 4H, H-5, H-6b); 3,61 (dd, *J* 9,6 Hz, *J* 3,3 Hz, 2H, H-3); 3,53 (t, *J* 9,7 Hz, 2H, H-2); ¹³C-NMR (175 MHz, D₂O, 298 K): δ 83,6 (C-1); 79,1 (C-5); 73,9 (C-3); 69,7 (C-2); 68,9 (C-4); 61,3 (C-6); ESI-MS m/z C₁₂H₂₂O₁₀NaS [M+Na]⁺ számolt 381,083; mért 381,082¹³⁵

5.2.7. 2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil-(1,1')-tio-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozid (29)

A **IV.** általános módszer alapján 0,88 g, (1,2 mmol) **66** diszulfidból és 0,88 g (2,15 mmol) **70** glükopiranozil bromidból¹³⁹ 30 mL absz. MeCN-ben, 2 x 0,137 g (2 x 3,62 mmol) NaBH₄-el, **71** (0,79 g, 94%) szilárd fehér por; [α]²⁴_D -37,0 (c 0.20, CDCl₃); R_f 0,26 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 5,46 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, H-4^{Gal});

Hőgye Fanni: *Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise*

5,29- 5,20 (átfedő jelek, 2H, H-2^{Glc}, H-3^{Gal}); 5,15- 5,00 (átfedő jelek, 3H, H-2^{Gal}, H-3^{Glc}, H-4^{Glc}); 4,84 (H-1^{Gal}); 4,82 (H-1^{Glc}); 4,33- 4,08 (átfedő jelek, 4H, H-6_{a,b}^{Glc}, H-6_{a,b}^{Gal}); 3,92 (m, 1H, H-5^{Gal}); 3,71 (m, 1H, H-5^{Glc}); 2,18; 2,11; 2,08; 2,07; 2,06; 2,05; 2,02; 20,00 (8x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,5; 170,3; 170,1; 169,9; 169,4; 169,3; 169,2 (8x CO); 81,2 (C-1^{Glc}); 80,7 (C-1^{Gal}); 76,1 (C-5^{Glc}); 74,7 (C-5^{Gal}); 73,8 (C-2^{Gal}); 71,8 (C-3^{Gal}); 70,1 (C-3^{Glc}); 68,2 (C-4^{Glc}); 67,3 (C-2^{Glc}); 67,1 (C-4^{Gal}); 62,1 (C-6^{Glc}); 61,4 (C-6^{Gal}); ESI-MS m/z C₂₈H₃₈O₁₈NaS [M+Na]⁺ számolt 717,167; mért 717,165.

5.2.8. 2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil-(1,1')-szeleno-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozid (30)

A IV. általános módszer alapján nem szimmetrikus szelenodiszacharidot állítottunk elő 0,11 g (0,13 mmol) **68** diszelenidből és 0,11 g (0,27mmol) **63** bromidból 5 mL absz. MeCN-ben 2 x (2 x 0,015 g, 0,4 mmol) NaBH₄-el. A **72** származék (0,054 g, 57%) szilárd fehér por, [α]²⁴_D -30,5 (c 0,20, DMSO); R_f 0.26 (**A eluens**) O.p. mért 162-164 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 5,47 (d, J 3,2 Hz, 1H, H-4^{Gal}); 5,31 (t, J 9,9 Hz, 1H, H-2^{Gal}); 5,22 (1, 1H, H-2^{Glc}); 5,15- 5,03 (átfedő jelek, 5H, H-1^{Gal}, H-1^{Glc}, H-3^{Glc}, H-3^{Gal}, H-4^{Glc}); 4,33-4,08 (átfedő jelek, 4H, H-6_{a,b}^{Glc}, H-6_{a,b}^{Gal}); 3,92 (m, 1H, H-5^{Gal}); 3,69 (m, 1H, H-5^{Glc}); 2,18; 2,11; 2,08; 2,05; 2,04; 2,01; 1,99 (8x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,4; 170,2; 170,0; 169,9; 169,6; 169,4; 169,3 (8 x CO); 77,2 (C-5^{Glc}); 76,9 (C-1^{Gal}); 76,3 (C-1^{Glc}); 75,8 (C-5^{Gal}); 73,7 (C-2^{Glc}); 71,5 (C-3^{Gal}); 70,9 (C-4^{Glc}); 68,2 (C-2^{Gal}); 68,0 (C-3^{Glc}); 67,2 (C-4^{Gal}); 62,1 (C-6^{Glc}); 61,5 (C-6^{Gal}); 20,7; 20,6; 20,5 (8 x CH₃). ESI-MS m/z C₂₈H₃₈NaO₁₈Se [M+Na]⁺ számított 765,112; mért: 765,110.

5.2.9. Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-monoszelenid (69) és bisz-(β-D-galaktopiranozil)-monoszelenid (15, SeDG)¹⁴⁹

A IV. általános módszer szerint állítottuk elő a **69** SeDG-oktaacetátot. 1 g (1,35 mmol) **68** diszelenidből, 1 g (2,43 mmol) **63** bromidból 39 mL absz. MeCN-ben, 2 x 0,136 g (2 x 3,6 mmol) NaBH₄-el, 0,61 g (75%) **69** szilárd fehér port izoláltunk, [α]²⁴_D -30,5 (c

0,20, DMSO); R_f 0,26 (**A eluens**); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5,43 (d, 1H, H-4); 5,28 (t, 2H, H-2, J 9,9 Hz); 5,10- 5,01 (átfedő jelek (4H, H-3, H-1); 4,21- 4,08 (átfedő jelek, 4H, H-6a,b); 3,91 (m, 1H, H-5); 2,15; 2,04; 2,03; 1,96 (8x CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170,2; 170,0; 169,8; 169,6 (8 x CO); 76,9 (C-1); 75,8 (C-5); 71,5 (C-3); 68,0 (C-2); 67,2 (C-4); 61,4 (C-6); 20,6; 20,5; 20,4 (8x CH_3). ESI-MS m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NaO}_{18}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított 765,112; mért: 765,111.

5.2.10. Bisz-(β -D-galaktopiranozil)-monoszelenid (15, SeDG)^{149,57}

A **69** 0,61 g-ból (1,5 mmol) a **III.** általános módszer szerint 0,31 g (93%) (**SeDG**) izoláltunk, **15** fehér szilárd por, $[\alpha]^{24}_D$ -31,5 (c 0,20, H_2O); R_f 0,25 (**O eluens**); ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ 4,97 (d, 1H, H-1, J 10,0 Hz); 3,94 (dd, 1H, H-4, J 3,3 Hz, J 1,0 Hz); 3,64–3,74 (átfedő jelek, 4H, H-2, H-5, H-6a, H-6b); 3,60 (dd, J 9,1 Hz, J 3,3 Hz, 1H, H-3); ^{13}C NMR (D_2O , 125 MHz): δ 80,6 (C-1); 80,4 (C-5); 73,9 (C-3); 70,6 (C-2); 69,1 (C-4); 61,4 (C-6). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Se}$: 429,030; mért: 429,031.

5.2.11. 3,4-Dimetil-2-pirazolin-5-on (75)

57 mL absz. EtOH-t átbuborékkoltattunk argon gázzal, majd hozzáadtunk 8 mL (280 mmol) **74** 2-metil-acetecetésztert, ezután lassan hozzácepegettünk 3 mL (1,1 ekv, 308 mmol) hidrazin-hidrátot és reflux hőmérsékleten melegítettük a reakcióelegyet 3 órán keresztül, ezalatt a termék kikristályosodott. A kivált kristályokat szűrtük, mostuk 2 x 7 mL EtOH-val. A **75** vegyület világos barna kristályos anyag (5,5 g, 87%); R_f 0,43 (**K eluens**).¹⁴³

5.2.12. 3,4-Dimetil-4-klór-2-pirazolin-5-on (77)

A **75** 5,34 g (47,68 mmol) 3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ont 100 ml kloroformban oldottuk és 0 °C-ra hűtöttük. 30 perc alatt kis részletekben hozzáadtunk 4,7 g (23,86 mmol, 0,5 ekv.) 1,3-diklór-5,5-dimetilhidantoint.¹⁴³ A reakciót szobahőmérsékleten kevertettük 12 órán át. Az elegy oszlopkromatográfiás tisztítása után 5,59 g (87%) **77** származékot fehér kristályokként izoláltuk. R_f 0,43 (**K eluens**). O.p. 56 °C¹⁴² O.p. mért 56-58 °C.

5.2.13. 9,10-Dioxa-syn-(Me, Me)-bimán (78, syn-(Me; Me)B)

1,23 g K_2CO_3 és 2,05 mL DKM-ból szuszpenziót készítettünk, közben 0,4 g (2,74 mmol) **77** vegyületet oldottunk 3 mL DKM-ban, ezt az oldatot lassan hozzá csepegtettük a szuszpenzióhoz és 1 órán keresztül kevertettük 0 °C-on. 1 óra elteltével a **78** syn-bimán megjelenését tapasztaltuk 254 nm-en UV-aktív folt jelent meg a VRK lemezen, 366 nm-en pedig kék színű folt jelezte a termék képződését. 3 óra múlva teljes volt a konverzió, az elegyet Celiten szűrtük, az oldatot bepároltuk, majd 2,5 mL absz. MeCN-ben reflux hőmérsékleten kevertettük. Az oldatot fokozatosan lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd egy óra elteltével 0 °C-ra, és további 30 percig kevertettük. Sárga színű szilárd anyagkiválást tapasztaltunk, melynek oszlopkromatográfiás (*L eluens*) tisztítása 0,55 g (51%) **78** syn-bimánt eredményezett. R_f 0,31 (*L eluens*).

Az eljárás során **78a** anti-bimán (anti-(Me;Me)B) képződik meléktermékként. O.p. irod: 147 °C, ¹⁴²p. mért: 145-147 °C.

syn-(Me;Me)B: o.p. > 200 °C, ¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): 2,25 (sz, 6H, 2 x CH_3); 1,83 (sz, 6H, 2 x CH_3); ¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K): 160,5 (CO); 143,5 (C_{kvat}); 108,2 (C_{kvat}); 11,8 (CH_3); 6,92 (CH_3).¹⁴²

5.2.14. Syn-monobrómbimán és syn-dibrómbimán (79, syn-(CH_2Br ; CH_3)B; 80)

*A módszer*¹⁴³

A **78** származékot 0,55 g (2,86 mmol) oldottunk 50 mL absz. MeCN-ben, a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük és kevertetés közben, hozzáadtunk kis részletekben 0,50 g (2,86 mmol, 1 ekv.) *N*-bróm-szukcinimidet. Miután hozzáadtuk a megfelelő mennyiségű reagent megszűntettük a hűtést és szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán keresztül. A reakciót fénytől védve végeztük a vegyület fényérzékenysége való tekintettel. Másnap a reakcióelegyet bepároltuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*L eluens*). 0,071 g (10%) **79** monobrómszármazék, sárga szilárd por, R_f 0,54 (*L eluens*). Irodalmi hozam 50%. A reakció során keletkezik a **80** dibrómszármazék is. A csekély hozam miatt, nem izoláltuk a melléktermékként képződött anti-(Me; Me)B-t.

B módszer

A **78** 0,75 g (3,90 mmol) *syn*-(Me; Me)B-t oldottunk 10 mL absz. DKM-ban és cseppenként hozzáadtunk 0,2 mL (3,9 mmol 1 ekv) brómot. Egy éjszakán át kevertettük fénytől védett gömblombikban szobahőmérsékleten. Másnap a reakcióelegyet bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**T eluens**). Sárga szilárd anyag. (0,87 g, 83%); R_f 0,54 (**L eluens**). A **79** főtermék a monobróm-bimán származék. A reakció során keletkezik a **80** dibróm-származék is (0,27 g, 26%); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4,25 (sz, 2 H); 2,39 (sz, 3 H); 1,81 (sz, 3 H); 1,79 (sz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 160,3 (CO); 159,4 (CO); 138,8; 145,6; 115,0; 112,9 (C_{kvat}); 35,1 (CH_2); 11,1; 6,50 (CH_3) ppm.¹⁴³

5.2.15. Bisz-{3-O-[(kinolin-2-il)metil]- β -D-galaktopiranozil}-monoszulfid (44)

Az **V**. általános módszer szerint 0,21 g (0,59 mmol) **61** vegyületből, 0,42 g (1,69 mmol) dibutilón(IV) oxiddal 10 mL absz. metanolban előállított sztannilidén acetált tovább reagáltattunk 0,39 g (1,77 mmol) 2-(brómmetil)kinolinnal és 0,49 g (1,53 mmol) TBAB-al, 10 mL absz. 1,4-dioxánban. 0,24 g (63%) **44** vegyület barna színű porként izoláltunk. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +8,76$ (c 0,10, DMSO); R_f 0,85 (**F eluens**); ^1H -NMR (700 MHz, DMSO, 298 K): δ 8,45 (d, J 8,4 Hz, 2H, H-Ar); 8,08- 8,01 (jelátfedések, 4H, H-Ar); 7,86 (t, J 6,8 Hz, 2H, H-Ar); 7,72 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-Ar); 7,69 (t, J 7,7 Hz, 2H, H-Ar); 5,09- 4,94 (dd, J 13,9 Hz, 4H, $\text{CH}_{2\text{A,B}}$); 4,82 (d, J 10,0 Hz, 2H, H-1); 4,24 (d, J 2,8 Hz, 2H, H-4); 3,83 (t, J 9,5 Hz, 2H, H-2); 3,78 (m, 2H, H-6a), 3,73-3,64 (jelátfedések, 6H, H-6b, H-5, H-3); ^{13}C -NMR (175 MHz, DMSO, 298 K): δ 160,0 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 147,5 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 139,7 (CH-Ar); 132,2 (CH-Ar); 129,7 (CH-Ar); 129,0 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 128,6 (CH-Ar); 128,5 (CH-Ar); 121,7 (CH-Ar); 84,6 (C-1); 84,2 (C-3); 80,3 (C-5); 72,5 (CH_2); 70,3 (C-2); 66,9 (C-4); 62,6 (C-6). ESI-HRMS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{Se}$: 663,1988; mért 663,1980.

5.2.16. Bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]- β -D-galaktopiranozil}-monoszulfid (81)

Az **V**. általános módszer szerint 0,40 g (1,11 mmol) **61** TDG-ből 0,84 g (3,35 mmol) dibutilón(IV) oxiddal 20 mL absz. metanolban képződött sztannilidén-acetál, melyet 0,74 g (3,34 mmol) 2-(brómmetil)naftalinnal és 0,98 g (3,06 mmol) TBAB-al 20 mL

absz. 1,4-dioxánban reagáltattunk. 0,48 g (60%) **81** terméket izoláltunk, mint világos barna szirup, R_f 0,76 (**F eluens**), $[\alpha]^{24}_D +2,65$ (c 0,18, DMSO);¹²⁴ $[\alpha]^{20}_D +2,60$ (c 0,23, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, DMSO, 303 K): δ 8,45 (d, $J < 1\text{ Hz}$, 2H, H-Ar); 7,92-7,86 (jelátfedések, 6H, H-Ar); 7,60 (dd, J 8,4 Hz, J 1,2 Hz, 2H, H-Ar); 7,54-7,47 (jelátfedések, 4H, H-Ar); 5,17 (d, 2H, OH); 4,90- 4,74 (dd, J 13,6 Hz, 4H, $\text{CH}_{2\text{A,B}}$), 4,64-4,55 (jelátfedések, 6H, H-1, H-3, OH); 4,03 (d, J 2,8 Hz, 2H, H-4), 3,33 (m, 2H, H-5); 3,58- 3,47 (jelátfedések, 6H, H-6a, H-6b, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, DMSO, 303 K): δ 137,2 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 133,3 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 128,1; 128,0 (3x CH-Ar); 126,5 (2x CH-Ar); 126,2 (2x CH-Ar); 83,4 (C-1); 83,0 (C-3); 79,6 (C-5); 70,9 (CH_2); 69,8 (C-2); 65,5 (C-4); 60,7 (C-6). ESI-HRMS m/z $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 661,2083; mért 661,2076.¹²⁴

5.2.17. Bisz-(3-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-monoszulfid (82)

Az **V.** általános módszer szerint 1,14 g (3,18 mmol) **TDG**-ből 2,39 g (9,62 mmol) dibutilón(IV) oxiddal 60 mL absz. metanolban képződött sztannilidén-acetál, melyet 1,13 mL (3 ekv.) benzilbromiddal és 0,77 g (2,39 mmol) TBAB-al 60 mL absz. 1,4-dioxánban reagáltattunk. 0,51 g (30%) **82** terméket izoláltunk, mint világos sárga szirup, R_f 0,52 (**P eluens**), $[\alpha]^{24}_D -0,65$ (c 0,13, DMSO);¹²⁴ $[\alpha]^{20}_D -0,67$ (c 0,22, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, D_2O , 298 K): δ 7,40 (d, J 7,3 Hz, 2H, H-Ar); 7,37 (t, J 7,2 Hz, 2H, H-Ar); 7,33 (t, J 7,3 Hz, 2H, H-Ar); 4,72- 4,58 (jelátfedések, 6H, H-1, $\text{CH}_{2\text{A,B}}$); 4,07 (d, J 3,1 Hz, 2H, H-4); 3,69 (dd, 2H, H-6a, J 11,7 Hz, J 8,1 Hz); 3,64-3,56 (jelátfedések, 6H, H-6b, H-5, H-2); 3,49 (dd, J 9,4 Hz, J 3,1 Hz, 2H, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, D_2O , 298 K): δ 137,3 ($\text{C}_{\text{kvat-Ar}}$); 128,7 (CH-Ar); 128,6 (CH-Ar); 128,3 (CH-Ar); 83,5 (C-1); 81,0 (C-3); 79,0 (C-5); 71,2 (CH_2); 68,8 (C-2); 65,7 (C-4); 61,3 (C-6); ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{Na}$) 561,1770; mért 561,1780.

5.2.18. Bisz-{3-O-[(7-metoxi-2H-1-benzopirán-2-on-4-il)metil]- β -D-galaktopiranozil}-monoszulfid (83)

Az **V.** általános módszer szerint 0,50 g (1,40 mmol) **TDG**-ből 1,04 g (4,19 mmol) dibutilón(IV) oxiddal 25 mL absz. metanolban képződött sztannilidén acetált, melyet 1,13 g (4,19 mmol) 4-brómmetil-7-metoxikumarinnal és 1,22 g (3,80 mmol) TBAB-al

reagáltattunk 25 mL absz. 1,4-dioxánban. 0,48 g (47%) **83** terméket, sárga porként izoláltunk. R_f 0,45 (**F eluens**).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 298 K): δ 7,67 (d, J 8,7 Hz, 2H, H-Ar); 7,02 (s, 2H, H-Ar); 6,95 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 6,64 (s, 2H, H-Ar); 5,37 (d, OH-2, 2H); 5,00- 4,79 (dd, J 15,9 Hz, 4H, $\text{CH}_{2\text{A,B}}$); 4,74 (d, 2H, OH-4,); 4,76 (t, 2H, OH-6); 4,62 (d, J 9,8 Hz, 2H, H-1); 4,09 (d, J 3,0 Hz, 2H, H-4); 3,82 (s, 6H, OCH_3); 3,66 (m, 2H, H-2); 3,60-3,42 (jelátfedések, 4H, H-6a, H-6b); 3,43 (m, 2H, H-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, 298 K): δ 162,2 ($\text{C}_{\text{kvat}}\text{-Ar}$); 160,5 ($\text{C}_{\text{kvat}}\text{-Ar}$); 154,9 ($\text{C}_{\text{kvat}}\text{-Ar}$); 153,3 ($\text{C}_{\text{kvat}}\text{-Ar}$); 125,6 (CH-Ar); 112,2 (CH-Ar); 110,7 (CH-Ar); 108,9 (CH-Ar); 100,8 ($\text{C}_{\text{kvat}}\text{-Ar}$); 83,3 (C-3); 82,8 (C-1); 79,0 (C-5); 69,1 (C-2); 66,1 (CH_2); 64,9 (C-4); 60,3 (C-6); 55,9 (OCH_3). ESI-HRMS: m/z $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{16}\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 757,1778, mért 757;1781.⁴³

5.2.19. 4-OMe-Fenil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozid (**84**)¹⁷⁷

5 g (12,8 mmol) **86** galaktóz-peracetátot oldottunk 25 mL absz. DKM-ban és Ar gázzal átbuborékolattuk az elegyet, majd hozzáadtunk 2,4 g (19,3 mmol, 1,5 ekv.) 4-metoxifenolt és 900 μL Et_3N -t (6,45 mmol, 0,64 ekv.). 3,85 mL (30 mmol, 3 ekv.) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ absz. DKM-os oldatát 30 perc alatt az oldathoz csepegtettük, majd 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet DKM-al hígítottuk (25 mL), telített Na_2CO_3 oldattal (2 x 20 mL) és vízzel mostuk (1 x 20 mL), MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A **84** nyersterméket **A eluens**ből kristályosítottuk. 4,22 g (73%) **84** terméket fehér kristályokként izoláltuk R_f 0,60 (**A eluens**). O.p. 104-106 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 6,95 (dd, J 8,3 Hz, 2H, H-Ar); 6,82 (dd, 2H, H-Ar); 5,44 (d, 1H, H-4); 5,09 (dd, J 10,2 Hz, J 3,1 Hz, H-3); 4,92 (d, J 9,8 Hz, 1H, H-1); 4,29- 4,11 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 4,00 (m, 1H, H-5); 3,78 (sz, 3H, OCH_3); 2,18; 2,08; 2,05; 2,00 (sz, 12H, 4x CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 170,3; 170,1; 169,4 (4x CO); 155,7 (C_{kvat}); 150,0 (C_{kvat}); 118,6 (CH-Ar); 114,5 (CH-Ar); 100,8 (C-1); 70,9 (C-5, C-3); 68,8 (C-2); 66,9 (C-4); 61,3 (C-6); 55,6 (OCH_3); 20,7; 20, 6; 20,5 (4x CH_3). ESI-MS: m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számított 477,137; mért 477,136.

5.2.20. 4-OMe-Fenil β -D-galaktopiranozid (87)

A **III.** általános módszer szerint 4 g (8,81 mmol) **84** galaktopiranozidból, 2,4 g (96%) **87** vegyületet, világos rózsaszínű porként izoláltunk, R_f 0.27 (**F eluens**); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 6,95 (dd, J 8,3 Hz, 2H, H-Ar); 6,82 (dd, 2H, H-Ar); 5,12 (d, 1H, OH); 4,82 (d, 1H, OH); 4,67 (d, 1H, H-1); 4,64 (t, 1H, OH); 4,47 (d, 1H, OH); 3,71 (sz, 3H, OCH_3); 3,70 (t, 1H, H-4); 3,60-3,46 (átfedő jelek, 4H, H-3, H-2, H-6a,b); 3,39 (m, 1H, H-5); 3,36 (sz, 3H, OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 154,2 (C_{kvt}); 151,6 (C_{kvt}); 117,6 (CH-Ar); 114,4 (CH-Ar); 102,1 (C-1); 75,4 (C-5); 73,3 (C-3); 70,4 (C-2); 68,1 (C-4); 60,4 (C-6); 55,3 (OCH_3); ESI-MS: m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 309,095; mért 309,093.

5.2.21. 4-OMe-Fenil 3-O-[(naftalin-2-il)metil]- β -D-galaktopiranozid (89)

Az **V.** módszer szerint 1,50 g (5,24 mmol) **87** származékból 1,96 g dibutilón(IV) oxiddal (7,87 mmol, 1,5 ekv.), 45 mL absz. metanolban sztannilidén-acetált képeztünk. 0,96 g 2-(brómmetil)naftalinnal (4,34 mmol, 1,5 ekv.) 0,69 g TBAB (2,14 mmol, 0,375 ekv.) jelenlétében, oszlopkromatográfiás után (**Q eluens**), a **89** vegyületet fehérporként izoláltuk (1,12 g, 94%); $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +6,25$ (c 0,19, CH_3OH); R_f 0,32 (**Q eluens**); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD, 298 K): δ 8,92- 8,90 (átfedő jelek, 4H, H-Ar); 7,56-7,49 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 7,03 (dd, 2H, H-Ar); 6,84 (dd, 2H, H-Ar); 5,01- 4,92 (AB, 2H, CH_2); 4,80 (d, 1H, H-1); 4,15- 4,18 (átfedő jelek, 2H, H-2, H-4); 4,02 (dd, J 11,9 Hz, J 6,3 Hz, 1H, H-6a); 3,86 (dd, J 11,9 Hz, J 4,4 Hz, H-6b); 3,79 (sz, 3H, OCH_3). 3,65- 3,56 (átfedő jelek, 2H, H-3, H-5); ESI-MS: m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 449,157; mért 449,155.

5.2.22. 4-OMe-fenil-3-O-[(naftalin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozid (90)

II. Általános módszer szerint, 1 g (2,34 mmol) **87** származékból, 50 mL absz. piridinben, 5,6 mL Ac_2O -el. a nyers termék oszlopkromatográfiás (**G eluens**) tisztítása után, a **90** vegyületet fehér habos anyagként izoláltuk (1,04 g, 81%); $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +24,6$ (c 0,21, CH_2Cl_2); R_f 0,62 (**A eluens**); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7,83- 7,60

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

(átfedő jelek, 5H, H-Ar); 7,45- 7,40 (m, 2H, H-Ar); 7,95 (dd, 1H, H-Ar); 7,79 (t, 1H, H-Ar); 4,61 (d, 1H, H-4); 4,43 (t, 1H, H-2); 4,95- 4,60 (AB, J 13,0 Hz 2H, CH₂); 4,80 (d, J 9,8 Hz, 1H, H-1); 4,22- 4,20 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 3,91 (m, 1H, H-5); 3,69 (sz, 3H, OCH₃); 3,60 (m, 1H, H-3); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,4; 169,3 (3 x CO); 155,5 (C_{kvat}); 151,1 (C_{kvat}); 134,7 (C_{kvat}); 133,1 (C_{kvat}); 128,2 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 126,7 (CH-Ar); 126,2 (CH-Ar); 126,1 (CH-Ar); 125,7 (CH-Ar); 118,5 (CH-Ar); 114,4 (CH-Ar); 100,7 (C-1); 76,2 (C-5); 71,3 (CH₂); 71,1 (C-3); 70,3 (C-2); 65,7 (C-4); 61,9 (C-6); 55,5 (OCH₃); 20,9; 20,8; 20,6 (sz, 3 x CH₃). ESI-MS: m/z C₃₀H₃₂NaO₁₀ [M+Na]⁺ számolt 575,189; mért 575,188.

5.2.23. 1-OH-3-O-[(Naftalin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-galaktopiranoz (91a,b)

A módszer

0,11 g (0,20 mmol) **90** vegyületet oldottunk MeCN:H₂O = 4:1 elegyében és hozzáadtunk 1,65 g (NH₄)₂Ce(NO₃)₆-ot (3 mmol, 3,7 ekv.). A reakciót 30 percig kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után bepároltuk az elegyet, EtOAc-ban (10 mL) feloldottuk, a szerves fázist vízzel (2 x 7 mL) mostuk, MgSO₄ felett szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. (**I eluens**), 0,022 g (25%) sárgás-barna olajos anyagot (**91a,b** anomer keveréket) kaptunk (R_f 0,46 (**A eluens**)).

B módszer

0,55 g (1,23 mmol) **90** vegyületet oldottunk MeCN:H₂O = 55,5:2,77 elegyében és hozzáadtunk 0,96 g (2,39 mmol, 2,2 ekv.) Selectfluort. A reakciót 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után bepároltuk az elegyet. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**). Sötét sárga olajos (**91a,b**) anomer keveréket kaptunk (0,28 g, 70%); R_f 0,46 (**B eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,80- 7,65 (m, H-Ar); 7,40 (m, H-Ar); 5,67 (d, H-4); 5,59 (d, H-4'); 5,54 (d, J 3,3 Hz, H-1); 5,17 (dd, H-2); 5,03 (m, H-2'); 4,95 - 4,61 (átfedő jelek, AB, CH_{2A,B}; CH_{2'}AB); 4,57 (t, H-1'); 4,42 (m, H-5'); 4,29- 3,97 (átfedő jelek, H-3, H-6; H-6'); 3,87 (m, H-5); 3,67 (dd, H-3'); 2,21; 2,19; 2,14; 2,13; 2,11 (CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,3 (CO); 155,7 (C_{kvat}); 128,1 (CH-Ar); 127,9 (CH-Ar); 127,7

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

(CH-Ar); 126,8 (CH-Ar); 126,6 (CH-Ar); 126,1 (CH-Ar); 126,0 (CH-Ar); 125,7 (CH-Ar); 96,1 (C-1'); 90,8 (C-1); 75,9 (C-3'); 73,2 (C-3); 72,5 (C-5'); 71,8 (CH₂); 71,3 (C-5); 70,1 (C-2); 67,4 (C-4); 66,8 (C-5'); 66,1 (C-4'); 62,4 (C-6); 62,2 (C-6'); 20,9; 20,8 (CH₃).

5.2.24. 1,2,4,6-Tetra-O-acetil-3-O-[(naftalin-2-il)metil]- α/β -D-galaktopiranoz (93a,b)

A **VIII.** általános módszer szerint 0,62 g (1,39 mmol) 1-OH-3-O-[(naftalin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranoz (**91a,b**) anomer keverékből 20,94 mL Ac₂O-ben 0,214 g izzított NaOAc-al (2,6 mmol, 1,87 ekv.), 0,578 g (85%) (**93a,b**) anomer keveréket sárga színű szirupként izoláltunk, R_f 0,58 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,90- 7,72 (átfedő jelek, H-Ar); 7,67- 7,38 (átfedő jelek, H-Ar); 6,40 (d, *J* 3,4 Hz, H-1); 5,69 (d, H-4); 5,65- 5,59 (átfedő jelek, H-1, H-4'); 5,36- 5,28 (átfedő jelek, H-2, H-2'); 4,97- 4,57 (átfedő jelek, H-1', CH_{2A,B}; CH_{2'AB}); 4,33- 4,03 (átfedő jelek, H-5, H-6a,b; H-6a,b'); 3,97 (dd, H-3); 3,69 (dd, H-3'); 2,22; 2,20; 2,12; 2,1; 2,10; 2,07; 2,03 (CH₃).

5.2.25. 3-O-[(Naftalin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil bromid (92)

A **VI.** általános módszer szerint, 0,57 g 1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-O-[(naftalin-2-il)metil]- α/β -D-galaktopiranozból (**93a,b**) 16 ml absz. DKM-ban 1,6 ml jégecetes HBr-al 0,25 g (42%) **92** származékot izoláltunk fehér porként. [α]²⁴_D +28,7 (c 0,10, CH₂Cl₂); R_f 0,75 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,82- 7,67 (m, 4H, H_{naft}); 7,42 (m, 2H, H_{naft}); 7,38 (1H, H_{naft}); 6,63 (d, *J* 3,1 Hz, 1H, H-1); 5,60 (d, 1H, H-4); 4,95 (m, 1H, H-2); 4,85- 4,62 (AB kvartett, 2H, H_{A,B}); 4,38 (t, 1H, H-5); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,08 (m, 1H, H-6a); 4,04- 3,98 (átfedő jelek, 2H, H-5, H_{6b}).

5.2.26. Bisz-{3-O-[(Naftalin-2-il)metil]- β -D-galaktopiranozil}-diszelenid (97)

A **92** vegyületből 0,25 g (0,49 mmol) oldottunk 5 ml absz. acetonban, majd 0,05 g szelenokarbamidot (0,4 mmol, 1 ekv.) adtunk hozzá és reflux hőmérsékleten forraltuk 6 órán keresztül. Miután végbement a reakció, bepároltuk a nyers terméket és

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**A eluens**), 0,26 g (0,41 mmol, 96%), **96** származékot világos sárga olajként izoláltuk, melyet oldottunk 5 ml absz. DMF-ben majd hozzáadtunk 71,5 μ L Et₃N-t (0,51 mmol, 1 ekv.) és szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán át. A teljes konverziót követően az elegyet EtOAc-al hígítottuk (15 mL) és vízzel (2 x 15 mL) mostuk, bepároltuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. (**A eluens**), 0,10 g (50%) **97** terméket, átlátszó szirup, $[\alpha]^{24}_D +39,6$ (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,60 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,82- 7,67 (m, 4H, H_{naft}); 7,42 (m, 2H, H_{naft}); 7,38 (1H, H_{naft}); 5,48 (d, 1H, H-4); 5,20 (t, 1H, H-2); 4,80- 4,65 (átfedő jelek, AB kvartett, 2H, H_{A,B}); 4,42 (d, 1H, H-1); 4,15- 4,10 (m, 2H, H-6a,b); 3,82 (m, 1H, H-5); 3,56 (m, 1H, H-3); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ 170,4; 169,5 (8 x CO); 134,8 (C_{kvat}); 133,1 (C_{kvat}); 133,0 ((C_{kvat}); 128,1 (CH-Ar); 127,8 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 126,8 (CH-Ar); 126,2 (CH-Ar); 126,1 (CH-Ar); 125,8 (CH-Ar); 82,0 (C-1); 77,3 (C-5); 75,7 (C-3); 71,3 (CH₂); 70,9 (C-2); 65,9 (C-4); 61,5 (C-6); 21, 0; 20,7; 20,6 (8x CH₃). ESI-HRMS: m/z [M+Na]⁺ számolt C₄₆H₅₀NaO₁₆Se₂ 1041,132; mért 1041,129.

5.2.27. Bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil}-monoszelenid (**94**)

A módszer

Kiizzított gömblombikban 12 mL absz. EtOH-t átbuborékolattunk Ar gázzal, majd hozzáadtunk 0,014 g (0,17 mmol) elemi szelént és jeges vízfürdőn hűtöttük a reakció elegyet. Ezt követően hozzáadtunk 0,04 g NaBH₄-t (1,06 mmol) ekkor H₂Se gáz fejlődött, amit Pd(OAc)₂ vizes oldatába vezettünk. Ezalatt 40 mL absz. MeCN-ben oldottunk 0,20 g (0,9 mmol) **92** bromidot és az Ar gázzal átbuborékolatott oldatot hozzácsepegtettük az absz. EtOH-os reakcióelegyhez. A reakciót 3 óráig kevertettük 0 °C-on. Miután végbement a reakció, az elegyet bepároltuk és DKM-ban oldottuk, vízzel mostuk (2 x 15 mL), MgSO₄ fölött szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**F eluens**). A **94** termék (0,070 g, 21%) átlátszó szirup. R_f 0,38 (**A eluens**). LC-MS mérések igazolták, hogy részleges dezacetilezés történt.

B módszer

A **IV.** általános módszer szerint 0,09 g (0,09 mmol) **97** diszelenidből, 15 mL absz. MeCN-ben 2 x 0,01 g NaBH₄ -al (2 x 0,26 mmol, 6 ekv.) 0,09 g (0,18 mmol) **92** bromidból, a nyers termék preparatív vastagrétegen (TLC Silica gel 60 F₂₅₄, DC Kieselgel 60 F₂₅₄ Glass plates 10 x 20 cm, Merck) történő tisztítása után (*n*-hexán:EtOAc 7:3). A **94** termék 0,049 g (61%) átlátszó szirupot izoláltunk, $[\alpha]^{24}_D +46,1$ (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,38 (**F eluens**); ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,88-7,80 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 7,73 (d, 1H, H-Ar); 7,53- 7,45 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,40 (d, 1H, H-Ar); 5,61 (d, 2H, H-4); 5,24 (t, 2H, H-2); 4,94 (d, *J* 9,8 Hz, 2H, H-1); 4,87- 4,58 (AB, *J* 12,2 Hz, 4H, OCH_{2AB}), 4,17-4,12 (m, 4H, H-6a, H-6b); 3,78 (m, 2H, H-5); 3,61 (dd, 2H, H-3); 2,18; 2, 04; 2,01 (sz, 18H, COCH₃); ¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,4; 169,7 (CO); 135,1 (C_{kvat}); 133,2 (C_{kvat}); 128,3 (CH-Ar); 127,8 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 126,8 (CH-Ar); 126,3(CH-Ar); 126,2 (CH-Ar); 125,8 (CH-Ar); 77,3 (C-3); 76,9 (C-1); 75,9 (C-5); 71,5 (CH₂); 69,7 (C-2); 66,3 (C-4); 62,1 (C-6); 20,9; 20,8; 20,7 (CH₃). ESI-HRMS: m/z [M+Na]⁺ számolt C₄₆H₅₀NaO₁₆Se 961,2162; mért: 963,2162.

5.2.28. Bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]-β-D-galaktopiranozil}-monoszelenid (48)

A **III.** általános módszer szerint 0,049 g (8.81 mmol) **94**-ből preparatív vastagrétegen (TLC Silica gel 60 F₂₅₄, DC Kieselgel 60 F₂₅₄ Glass plates 10 x 20 cm, Merck) történő tisztítás után (*n*-hexán:Aceton 7:3) 0,032 g **48** (90%) átlátszó szirupot izoláltunk. $[\alpha]^{24}_D +51,1$ (c 0,20, MeOH); R_f 0,28 (**F eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 8,07 (d, 1H, H-Ar); 7,92- 7,87 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,84 (d, 4H, H-Ar); 7,72- 7,67 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 7,61- 7,52 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,46 (d, 2H, H-Ar); 5,06 (d, 2H, H-4); 4,94 (d, *J* 9,8 Hz, 2H, H-1); 3,98- 3,90 (AB, *J* 12,2 Hz, 4H, OCH_{2AB}), 3,77 (dd, 2H, H-6a); 3,70- 3,62 (átfedő jelek, 4H, H-6b, H-2); 3,50 (m, 2H, H-5); 3,43 (dd, *J* 9,4 Hz, *J* 3,1 Hz 2H, H-3); ESI-HRMS: m/z [M+Na]⁺ számolt C₃₄H₃₈NaO₁₀Se 709,1528; mért: 709,1526.

5.2.29. 4-OMe-Fenil 3-O-[(kinolin-2-il)metil]-β-D-galaktopiranozid (99)

Az V. módszer szerint 1,5 g (5,24 mmol) **87** származékot 1,3 g dibutilón(IV) oxiddal (5,22 mmol, 1,5 ekv.) 30 mL absz. metanolban, sztannilidén-acetált képeztünk, 0,64 g 2-(brómmetil)kinolinnal (2,89 mmol, 1,5 ekv.) 0,46 g TBAB-ot (1,43 mmol, 0,375 ekv.) jelenlétében, 38 mL absz. 1,4-dioxánban, **99** vegyületet sötét lila olajként izoláltuk (0,69 g, 85%); $[\alpha]_D^{24} +11,7$ (c 0.10, CHCl₃); R_f 0,62 (*F eluens*); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,33- 8,21 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,88 (d, 1H, H-Ar); 7,79 (t, 1H, H-Ar); 7,62 (t, 1H, H-Ar); 7,41 (d, 1H, H-Ar); 7,08 (dd, 2H, H-Ar); 6,84 (dd, 2H, H-Ar); 4,24- 4,08 (átfedő jelek, 4H, CH₂); 4,90 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-1); 4,33- 4,22 (átfedő jelek, 2H, H-2, H-4); 4,03 (dd, *J* 11,9 Hz, *J* 6,3 Hz, 1H, H-6a); 3,91 (dd, *J* 11,9 Hz, *J* 4,4 Hz, H-6b); 3,79 (sz, 3H, OCH₃); 3,70 (dd, *J* 9,5 Hz, *J* 3,2 Hz); 3,67 (m, 1H, H-5); ESI-MS: *m/z* C₂₃H₂₅NNaO₇ [M+Na]⁺ számolt 450,152; mért 450,148.

5.2.30. 4-OMe-Fenil 3-O-[(kinolin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil-β-D-galaktopiranozid (101)

II. Általános módszer szerint végeztük az acilezést, 1 g (2,34 mmol) **99** vegyületből, 50 mL absz. piridinben, 5,6 mL Ac₂O-el, a nyers termék oszlopkromatográfiás (*R eluens*) tisztítását követően, **101** származékot barna olajos-habos anyagként izoláltuk (0,89 g, 69%); $[\alpha]_D^{24} +24,0$ (c 0,21, CHCl₃); R_f 0,36 (*S eluens*); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,15 (d, 1H, H-Ar); 8,02 (d, 1H, H-Ar); 7,79 (d, 1H, H-Ar); 7,69 (t, 1H, H-Ar); 7,54- 7,48 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 6,91 (d, 2H, H-Ar); 6,77 (d, 2H, H-Ar); 5,62 (d, 1H, H-4); 5,43 (t, 1H, H-2); 4,85- 4,72 (AB kvartett, 2H, H_{A,B}); 4,80 (d, *J* 9,9 Hz, 1H, H-1); 4,26- 4,14 (m, 12, H-6a,b); 3,91 (m, 1H, H-5); 3,80- 3,70 (átfedő jelek, 4H, H-3, OCH₃); 2,17; 20,7; 1,98 (3 x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,2; 170,0; 169,2 (3 x CO); 158,1 (C_{kvat}); 155,5 (C_{kvat}); 151,0 (C_{kvat}); 147,2 (C_{kvat}); 136,6 (CH-Ar); 129,5 (CH-Ar); 128,8 (CH-Ar); 127,5 (CH-Ar); 127,4 (C_{kvat}); 126,4 (CH-Ar); 119,5 (CH-Ar); 118,4 (CH-Ar); 114,4 (CH-Ar); 100,7 (C-1); 77,4 (C-3); 73,2 (CH₂Ar); 71,2 (C-5); 70,3 (C-2); 65,9 (C-4); 61,2 (C-6); 20,7; 20,6; 20,5 (6x CH₃). ESI-MS: *m/z* C₂₉H₃₁NNaO₁₀ [M+Na]⁺ számolt 576,184; mért 575,180.

5.2.31. 1-OH-3-O-[(Kinolin-2-il)metil]-2,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-galaktopiranoz (103a,b)

A módszer

0,11 g (0,19 mmol) **101** származékot oldottunk MeCN:H₂O = 4:1 elegyében és hozzáadtunk 0,32 g CAN-t (0,58 mmol, 3 ekv.). A reakciót 30 percig kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után bepároltuk az elegyet. A bepárlási maradékot EtOAc-ban (15 mL) oldottuk, a szerves fázist vízzel (2 x 10 mL) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. (*F eluens*). Sárgás-barna olajos (**103a,b**) anyagot kaptunk (0,029 g, 33%); R_f 0,36 (*F eluens*);

B módszer

0,11 g (0,199 mmol) **101** vegyületet oldottunk MeCN:H₂O = 4:2 elegyében és hozzáadtunk 0,155 g (0,437 mmol, 2,2 ekv.) Selectfluort. A reakciót 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után bepároltuk az elegyet. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*B eluens*). Sötét sárga olajos (**103a,b**) anomer keveréket kaptunk (0,047 g, 53%); R_f 0,46 (*B eluens*);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,11 (d, 1H, H-Ar); 7,98 (d, 1H, H-Ar); 7,76 (m, 1H, H-Ar); 7,65 (sz, 1H, H-Ar); 7,54-7,40 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 5,60 (d, H-4); 5,53 (d, H-4'); 5,44 (d, H-1'); 5,11 (dd, H-2', *J* 10,2 Hz, *J* 3,6 Hz); 5,05-4,875 (átfedő jelek, H-2, CH₂ H-1); 4,73 (d, H-1'); 4,50 (d, OH); 4,32 (m, H-5); 4,18-3,93 (átfedő jelek, H-6a,b, H-6'a,b); 3,80 (m, H-5'); 3,67 (dd, 1H, H-3') 2,11; 2,10; 2,02; 2,00; 1,98 (sz, CH₃).

5.2.32. Bisz-{3-O-[(kinolin-2-il)metil]-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil}-monoszelenid (106)

A **VIII.** általános módszer szerint 0,036 g (0,19 mmol) **103a,b** anomer keverékhez, 1,24 mL ecetsavanhidriddel és 0,012 g izzított NaOAc-al (0,58 mmol, 3 ekv.), feldolgozás után barna olajos anyagot kaptunk, melyet tovább reagáltattunk a **VI.** általános módszer szerint: 0,055 g (0,11 mmol) 3-O-[(kinolin-2-il)metil]-1,2,3,4-tetra-O-acetil- α/β -D-galaktopiranozból, 1 mL absz. DKM-ban, 0,1 mL (0,58 mmol, 3 ekv.)

jégecetes-HBr-al, barna olajos anyagot kaptunk (0,034 g, 57%), melyet szárítottunk. Kiizzított gömblombikban 1 mL absz. EtOH-t átbuborékkoltattunk Ar gázzal, majd hozzáadtunk 0,0236 g (0,29 mmol, 4,35 ekv.) elemi szelént és jeges vízfürdőn hűtöttük a reakció elegyet. Ezt követően hozzáadtunk 0,126 g NaBH₄-t (3,33 mmol, 0,05 ekv.) ekkor H₂Se gáz fejlődött, amit Pd(OAc)₂ vizes oldatába vezettünk. Ezalatt 3 mL absz. MeCN-ben oldottunk, 0,034 g (0,067 mmol) **105** bromidot és az Ar gázzal átbuborékkoltatott oldatot hozzácsepegtettük az absz. EtOH-os reakcióelegyhez. A reakciót 3 óráig kevertettük 0 °C-on. Miután végbement a reakció, az elegyet bepároltuk és DKM-ban oldottuk, vízzel mostuk (2 x 15 mL), MgSO₄ fölött szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A nyers termék vastagrétegen tisztítottuk, (**J eluens**) (0,015 g (24%) **106** terméket átlátszó szirupként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D +35,0$ (c 0,20, CH₂Cl₂), R_f 0,36 (**J eluens**); ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,88- 7,80 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 7,73 (d, 1H, H-Ar); 7,53- 7,45 (Átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,40 (d, 1H, H-Ar); 5,61 (d, 2H, H-4); 5,24 (t, 2H, H-2); 4,94 (d, *J* 9,8 Hz, 2H, H-1); 4,87-4,58 (AB, *J* 12,2 Hz, 4H, OCH_{2AB}), 4,17- 4,12 (m, 4H, H-6a, H-6b); 3,78 (m, 2H, H-5); 3,61 (dd, 2H, H-3); 2,18; 2,04; 2,01 (sz, 18H, COCH₃); ¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 170,4; 169,7 (CO); 135,1 (C_{kvat}); 133,2 (C_{kvat}); 128,3 (CH-Ar); 127,8 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 126,8 (CH-Ar); 126,3(CH-Ar); 126,2 (CH-Ar); 125,8 (CH-Ar); 77,3 (C-3); 76,9 (C-1); 75,9 (C-5); 71,5 (CH₂); 69,7 (C-2); 66,3 (C-4); 62,1 (C-6); 20,9; 20,8; 20,7 (CH₃). ESI-HRMS *m/z* C₄₄H₄₈N₂NaO₁₆Se [M+Na]⁺ számított 963,2067; mért: 963,2068.

5.2.33. 4-OMe-fenil 3-O-(4-OMe-benzil)-β-D-galaktopiranozid (**100**)

Az **V.** általános módszert alkalmaztuk monoszacharidra vonatkozó mennyiségeket használtuk és arilmetil-bromidot arilmetil-kloridra cseréltük, valamint a TBAB-ot TBACl-ra. 0,66 g (1 ekv., 4,12 mmol) **87** származékot oldottunk 35 mL absz. metanolban, 0,86 g (1,5 ekv., 6,19 mmol) dibutilón(IV)oxiddal képzett acetált 1,18 g tovább reagáltattuk 38 mL absz. 1,4-dioxánban 0,93 g (1,5 ekv.) 4-OMe-benzilkloriddal, 0,41 g TBACl (0,375 ekv.) jelenlétében. A **100** nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**F eluens**). A **100** vegyület fehér ragacsos anyag (1 g, 60%). R_f 0,40 (**F eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, MeOD, 298 K): δ 7,31 (d, 1H, H-Ar);

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

6,98 (d, 1H, H-Ar); 6,83 (d, 1H, H-Ar); 6,76 (d, 1H, H-Ar); 4,68 (d, J 8,9 Hz, 1H, H-1); 4,66-4,54 (AB, J 11,1 Hz 2H, CH_{2A,B}); 4,00 (d, 1H, H-2); 3,75- 3,68 (átfedő jelek, H-6a,b, OCH₃); 3,67 (sz, 3H, OCH₃); 3,51 (m, 1H, H-5); 3,36 (dd, 1H, H-3); ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD, 298 K): δ 160,9 (C_{kvat}); 156,7 (C_{kvat}); 153,4 (C_{kvat}); 131,9 (C_{kvat}); 130,9 (CH-Ar); 119,4 (CH-Ar); 115,6 (CH-Ar); 114,8 (CH-Ar); 104,2 (C-1); 82,1 (C-5); 76,8 (C-3); 72,5 (CH₂); 71,8 (C-2); 67,2 (C-4); 62,5 (C-6); 56,2 (OCH₃); 55,8 (OCH₃). ESI-MS: m/z C₂₁H₂₆NaO₈ [M+Na]⁺ számolt 429,152; mért 429,149.

6.2.34. 4-OMe-fenil 3-O-(4-OMe-benzil)-2,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozid (102)

II. Általános módszer szerint, 1 g (2,46 mmol) **100** vegyületet oldottunk 53 mL absz. piridinben, hozzáadtunk 5,9 mL Ac₂O-t, a nyers termék oszlopkromatográfiás (**R eluens**) tisztítása a **102** származékot barna olajos-habként szolgáltatva, 0,95 g (70%); $[\alpha]^{24}_D +34,6$ (c 0,21, CHCl₃); R_f 0,36 (**S eluens**). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,20 (d, 2H, H-Ar); 6,93 (d, 2H, H-Ar); 6,87 (d, 2H, H-Ar); 6,79 (d, 2H, H-Ar); 5,53 (d, 1H, H-4); 5,34 (t, 1H, H-2); 4,81 (d, J 9,2 Hz, 1H, H-1); 4,60- 4,30 (AB kvartett, 2H, H_{A,B}); 4,26- 4,14 (m, 12, H-6a,b); 3,91 (m, 1H, H-5); 3,80 (sz, 3H, OCH₃); 3,76 (sz, 3H, OCH₃); 3,60 (dd, J 10,0 Hz, J 3,3 Hz, 1H, H-3); 2,20; 2,01; 2,00 (3 x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,4; 169,23 (3 x CO); 159,3 (C_{kvat}); 159,5 (C_{kvat}); 151,1 (C_{kvat}); 129,4 (CH-Ar); 129,3 (C_{kvat}); 118,5 (CH-Ar); 114,4 (CH-Ar); 113,7 (CH-Ar); 100,7 (C-1); 75,9 (C-3); 71,1 (C-5); 70,9 (CH₂Ar); 70,3 (C-2); 65,7 (C-4); 61,9 (C-6); 55,5 (OCH₃); 55,2 (OCH₃); 20,8; 20,7 (6x CH₃). ESI-MS: m/z C₂₇H₃₂NaO₁₁ [M+Na]⁺ számolt 555,184; mért 555,181.

5.2.35. 1-OH-3-O-(4-OMe-benzil)-2,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-galaktopiranóz (76a,b)

0,70 g (1,31 mmol) **102** vegyületet oldottunk MeCN:H₂O (5:0,25) elegyében és hozzáadtunk 1,02 g Selectfluort (2,87 mmol, 2,19 ekv.). A reakciót 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után bepároltuk az elegyet. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**). Sötét sárga olajos anyagot **104a,b** kaptunk (0,28 g, 70%); R_f 0,46 (**B eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃,

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

298 K): δ 7,29- 7,18 (átfedő jelek, H-Ar); 6,90- 6,83 (átfedő jelek, H-Ar); 5,57 (d, H-4); 5,52- 5,48 (átfedő jelek, H-1, H-4'); 5,08 (dd, H-2); 4,94 (m, H-2'); 4,69 - 4,61 (átfedő jelek, CH_{2A,B}; CH_{2'AB}); 4,57 (t, H-1'); 4,44- 4,34 (átfedő jelek, CH_{2A,B}; H-5'); 4,24- 4,04 (átfedő jelek, H-6; H-6'); 3,98 (dd, H-3); 3,89 (m, H-5); 3,82 (sz, OCH₃); 3,81 (sz, 3H, OCH₃); 3,68 (d, OH); 3,59 (dd, H-3'); 2,16; 2,15; 2,12; 2,10 (CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,7; 170,4 (CO); 159,4 (C_{kvat}); 129,8 (CH-Ar); 129,6 (CH-Ar); 129,5 (CH-Ar); 113,8 (CH-Ar); 96,2 (C-1'); 90,6 (C-1); 75,7 (C-3'); 73,2 (C-3); 72,3 (C-5'); 71,5 (CH₂); 71,3 (C-5); 70,2 (C-2); 67,4 (C-4); 66,8 (C-5'); 66,1 (C-4'); 62,5 (C-6); 62,2 (C-6'); 20,9; 20,8 (CH₃).

5.2.36. 3-O-(4-OMe-benzil)-1,2,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galaktopiranoz (104a,b)

A VIII. általános módszer szerint 0,30 g (0,703 mmol) **104a,b** vegyületet oldottuk 8,5 mL absz. ecetsavanhidridben, hozzáadtunk 0,085 g izzított NaOAc-tal (1,036 mmol, 1,49 ekv.), (**104a,b**) anomer keveréket barna olajos anyagot izoláltunk (0,147 g, 46%); R_f 0,36 (**I eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,25 (dd, H-Ar); 7,05– 6,75 (átfedő jelek, H-Ar); 6,38 (d, H-1); 5,60- 5,40 (átfedő jelek, H-4, H-4'); 5,12 (m, H-1, H-2', H-3); 4,63 (dt, H-2); 4,40- 4,00 (átfedő jelek, CH₂, CH_{2'}, H-5, H-6, H-6'); 3,93- 3,70 (átfedő jelek, OCH₃, OCH_{3'}, H-3'); 3,58 (m, H-5'); 2,15; 2,14; 2,13; 2,10; 2,08; 2,10; 1,98 (sz, CH₃).

5.3. 3,3'-di-S-Aril tioidiglikozid származékok

5.3.1. Bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil}-monoszulfid (106)

A II. általános módszerben leírtak alapján állítottuk elő, 0,39 g (2,34 mmol) **81** monoszulfidból 9,2 mL absz. piridinben, 2 mL Ac₂O-el a **106** várt vegyületet. A nyerste termék oszlopkromatográfiás (**F eluens**) tisztítását követően 0,44 g (89%) **106** származékot, fehér habos anyagként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D +32,0$ (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,40 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,85- 7,76 átfedő jelek, 6H, H-Ar); 7,71 (sz, 6H, H-Ar); 7,50 (m, 4H, H-Ar), 7,37 (dd, 2H, H-Ar); 5,58 (d, 1H, H-4);

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

5,16 (t, 1H, H-2); 4,90- 4,54 (átfedő jelek, AB kvartett, $\text{OCH}_{2\text{A,B}}$, J 12,4 Hz, H-1, J 9,9 Hz); 4,18- 4,07 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 3,80 (m, 1H, H-5); 3,59 (dd, 1H, H-3, J 9,8 Hz, J 3,2 Hz); 2,15; 2,02; 1,99 (s, 12H, 4 x COCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170,3; 169,3; (4 x CO); 134,6 (C_{kvat}); 133,0 (C_{kvat}); 132,9 (C_{kvat}); 128,1 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 128,1 (CH-Ar); 126,6 (CH-Ar); 126,2 (CH-Ar); 126,0 (CH-Ar); 125,6 (CH-Ar); 81,1 (C-1); 77,3 (C-3); 74,7 (C-5); 71,4 (CH_2); 68,7 (C-2); 65,9 (C-4); 61,8 (C-6); 20,8, 20,7, 20,5 (4 x COCH_3). ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{NaO}_{16}\text{S}$ 913,271; mért 913,266.

5.3.2. 3-*O*-(Naftalin-2-il)metil-3'-OH-hexa-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil monoszulfid (107)

A módszer

0,32 g (0,32 mmol) **106** monoszulfidot 5 mL MeOH-ban oldottunk és 0,30 g (1 ekv.) Pd(C)-t adtunk hozzá, majd atmosfériukus nyomáson kevertettük az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át. Membránszűrőn átszűrtük a katalizátort, MeOH-al (5 mL) mostuk, az oldatot bepároltuk. Összetett reakcióelegy képződött. Az elegyet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**H eluens**). A **107** fehér szilárd anyag (0,064 g, 32%); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): 5,40 (d, 2H, H-4); 5,07 (t, 2H, H-2); 4,78 (d, J 9,9 Hz, 2H, H-1); 4,19- 4,05 (átfedő jelek, 4H, H-6a,b); 3,85- 65 (átfedő jelek, 4H, H-5, H-3); 2,20; 2,13; 2,07 (s, 12H, 6 x COCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 171,3; 170,9; 170,5 (6 x CO); 80,7 (C-1); 75,1 (C-5); 71,1 (C-3); 69,9 (C-2); 65,8 (C-4); 62,0 (C-6); 20,9, 20,8, 20,7 (6 x COCH_3). Az LC-MS mérés során detektált $[\text{M}+\text{Na}]^+$ pszeudo molekulaion m/z 773,20 értéknél (m/z számolt: m/z 773,20) igazolja a $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{NaO}_{16}\text{S}$ összegképletű monoszubsztituált vegyület képződését.

B módszer

0,054 g (0,06 mmol) **106** monoszulfidot oldottunk 1 mL absz. toluolban és hozzáadtunk 30 μL HF-Py-t (*Oláh-reagens*). A reakcióelegyet 2 óra reakcióidő elteltével DKM-al (10 mL) hígítottuk, telített NaHCO_3 -al (2 x 5 mL) extraháltuk, vízzel mostuk (1 x 10 mL), a vizes fázist újabb DKM-al (1 x 5 mL) extraháltuk, MgSO_4 -on szárítottuk és

bepároltuk. Az összetett reakcióelegy LC-MS mérési eredményeinek elemzése során nem volt detektálható a várt termék.

C módszer Bisz-[(3-OH)-tri-O-acetil β -D-galaktopiranozil]-monoszulfid (108)

0,10 g (0,11 mmol) **106** monoszulfidot oldottunk DKM:H₂O (2 mL:0,2 mL) elegyében, majd hozzáadtunk 0,127 g DDQ-t (0,56 mmol, 5 ekv.) és szobahőmérsékleten kevertettük 6 óráig. Miután végbement az acetilreakció, hígítottuk DKM-al (17 mL) és telített NaHCO₃-al (2 x 5 mL) extraháltuk, vízzel mostuk (1 x 10 mL), MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**H eluens**), 0,055 g (82%) **108** vegyületet világos rózsaszínű szirupként izoláltuk. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +16,9$ (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,20 (**H eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): 5,40 (d, 2H, H-4); 5,07 (t, 2H, H-2); 4,78 (d, *J* 9,9 Hz, 2H, H-1,); 4,19- 4,05 (átfedő jelek, 4H, H-6a,b); 3,85- 65 (átfedő jelek, 4H, H-5, H-3); 2,20; 2,13; 2,07 (s, 12H, 6 x COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 171,3; 170,9; 170,5 (6 x CO); 80,7 (C-1); 75,1 (C-5); 71,1 (C-3); 69,9 (C-2); 65,8 (C-4); 62,0 (C-6); 20,9, 20,8, 20,7 (6 x COCH₃). ESI-MS *m/z* C₂₄H₃₄NaO₁₆S [M+Na]⁺ számolt 633,146; mért 633,140.

5.3.3. Bisz-[3-S-(piridin-2-il)]-tri-O-acetil- β -D-gulopiranozil]-monoszulfid (110)

0,02 g (0,03 mmol) **108** monoszulfidot 4 mL absz. DKM-ban oldottunk, Ar gázzal átbörékoltattuk a rendszert, majd hozzáadtunk 9,9 μ L absz. piridint (3,5 ekv) és az oldatot (-40 °C)-ra hűtöttük, hozzáadtuk a 13 μ L trifluormetánszulfonsav-anhidrid (2,8 ekv) 2 mL absz. DKM-al készült oldatát, az elegyet 30 percig kevertettük. A reakcióelegyet hígítottuk DKM-al és 1M-os HCl (1 x 15 mL) oldattal extraháltuk, vízzel (1 x 15 mL), majd telített NaHCO₃-al (1 x 15 mL), végül újra vízzel (1 x 15 mL) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. 0,03 g, átlátszó szirupot izoláltunk (R_f 0,63 (**B eluens**)). 0,015 g piridin-2-tiolt (0,13 mmol, 4 ekv) 2 mL absz. DMF-ben oldottunk és az oldatot (-10 °C)-ra hűtöttük, utána hozzáadtunk 0,005 g NaH-et (0,2 mmol, 6 ekv) és 10 percig kevertettük a reakcióelegyet. 0,03 g (0,64 mmol) **109** monoszulfid 2,5 mL absz. DMF-el készült oldatát adagoltuk a lehűtött reakcióelegyhez. 2 órán át szobahőmérsékleten történő kevertetés után (teljes konverzió) az elegyet feldolgoztuk, EtOAc-al (10 mL) hígítottuk, a szerves fázist telített NH₄Cl (1 x 5 mL)

oldattal, vízzel (1 x 10 mL), majd telített NaCl-al (1 x 8 mL) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Az elegy oszlopkromatográfiás tisztítása, 0,022 g (81%) **110** barna olajat eredményezett. $[\alpha]^{24}_D$ -26,9 (c 0,21, CH₂Cl₂); R_f 0,23 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): 8,30 (d, 1H, H-Ar); 7,46 (t, 1H, H-Ar); 7,14 (d, 1H, H-Ar); 6,96 (d, 1H, H-Ar); 5,35 (dd, 2H, H-2); 5,21- 5,19 (átfedő jelek, 4H, H-1; H-4); 4,92 (m, 2H, H-3); 4,14- 4,09 (átfedő jelek, 6H, C-5, C-6); 2,10; 2,04; 2,00 (6 x CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, 298 K): 170,5; 169,7; 169,4 (6 x CO); 155,4 (C_{kvat}); 149,4 (CH-Ar); 136,6 (CH-Ar); 122,6 (CH-Ar); 120,6 (CH-Ar); 78,6 (C-1); 74,2 (C-5); 70,9 (C-4); 67,6 (C-2); 62,8 (C-6); 45,4 (C-3); 21,0; 20,8; 20,6 (6 x CH₃). ESI-MS: m/z C₃₄H₄₀N₂NaO₁₄S₃ [M+Na]⁺ számolt 819,153; mért 819,152.

5.3.4. Bisz-{3-O-[(naftalin-2-il)metil]-tri-O-benzoil-β-D-galaktopiranozil}-monoszulfid (111)

1,55 g (2,43 mmol) TDG-t oldottunk 13 ml absz. CHCl₃-ban majd hozzáadtunk 1,69 mL absz. piridint (20,98 mmol, 8,63 ekv.) és 2,945 mL benzoil-kloridot (25,35 mmol, 10,43 ekv.). Az első 1 órában 70 °C-on kevertettük az oldatot, majd szobahőmérsékleten további 24 órán át kevertettük. Miután végbement a reakció, az elegyhez 6 mL MeOH-t adtunk és további 30 percig kevertettük szobahőmérsékleten. Hígítottuk DKM-al (25 mL), 1M-os HCl oldattal extraháltuk (1 x 20 mL), vízzel (1 x 15 mL), majd telített NaHCO₃-al, végül újra vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**), 2,25 g (75%) átlátszó **111** szirupot izoláltunk. $[\alpha]^{24}_D$ +25,6 (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,49 (**A eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7,10 (d, 4H, H-Ar); 7,71 (sz, 1H, H-Ar); 8,02- 7,95 (átfedő jelek, 7H, H-Ar); 7,65- 7,48 (átfedő jelek, 10H); 7,45- 7,36 (átfedő jelek, 14H, H-Ar); 7,31-7,18 (átfedő jelek, 7H, H-Ar); 5,81 (d, 2H, H-4); 5,57 (t, 2H, H-2, *J* 10,2 Hz); 4,92 (d, 2H, H-1, *J* 10,2 Hz); 4,80-4,61 (AB kvartett, OCH_{2A,B}, *J* 11,9 Hz); 4,57 (dd, 4H, H-6a); 4, (dd, 4H, H-6b); 3,74 (m, 2H, H-5); 3,67 (dd, 1H, H-3, *J* 12,4 Hz; *J* 3,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 165,9; 165,7; 165,1 (6 x CO); 134,5 (C_{kvat}); 132,9 (C_{kvat}); 132,8 (C_{kvat}); 130,1 (CH-Ar); 130,0 (CH-Ar); 129,7 (2 x CH-Ar); 129,6 (C_{kvat}); 129,5 (C_{kvat}); 129,0 (C_{kvat}); 128,5 (CH-Ar); 128,4 (2 x CH-Ar);

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

128,3 (CH-Ar); 128,2 (CH-Ar); 127,8 (CH-Ar); 127,6 (CH-Ar); 126,6 (CH-Ar); 126,0 (CH-Ar); 125,9 (CH-Ar); 125,7 (CH-Ar); 80,9 (C-1); 77,5 (C-5); 75,3 (C-3); 71,1 (CH₂); 69,7 (C-2); 66,8 (C-4); 62,6 (C-6). ESI-HRMS: m/z C₇₆H₆₂NaO₁₆S [M+Na]⁺ számolt 1285,365; mért 1285,361.

5.3.5. Bisz-[(3-OH)-tri-O-benzoil-β-D-galaktopiranozil]-monoszulfid (112)

A módszer

0,30 g (0,23 mmol) **111** monoszulfidot oldottunk 6 mL THF-ben, majd hozzáadtunk 0,30 g (1 ekv.) Pd(C)-t és 5 bar nyomáson szobahőmérsékleten kevertettük 24 óráig. A teljes konverziót követően, a katalizátort membránszűrőn szűrtük, az oldatot bepároltuk. A nyers termék több vegyület keveréke, mely oszlopkromatográfiás tisztítása (*n*-Hexán: EtOAc 6:4), 0,065 g (29%)-al szolgáltatva a várt **112** származékot R_f 0,68 (**A eluens**).

B módszer

2,25 g (2,288 mmol) **111** monoszulfidot oldottunk DKM:H₂O (45:4,5) elegyében, majd hozzáadtunk 2,52 g DDQ-t (20,98 mmol, 4,5 ekv.) és szobahőmérsékleten kevertettük 24 óráig. Miután végbement a reakció, hígítottuk DKM-al és telített NaHCO₃-al kiextraháltuk, vízzel mostuk (2 x 30 mL), MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**M eluens**), 1,44 g (85%) **112**-t izoláltunk, világos rózsaszínű szirup, [α]²⁴_D +30,1 (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,68 (**A eluens**).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,10 (d, 6H, H-Ar); 7,97 (d, 2H, H-Ar); 7,70-7,35 (átfedő jelek, 22H, H-Ar); 5,87 (dd, 2H, H-3); 5,72 (d, 2H, H-4); 5,56 (t, 2H, H-2, *J* 10,0 Hz); 4,96 (d, *J* 10,0 Hz, 2H, H-1); 4,51 (m, 4H, H-6a); 4,32 (m, 4H, H-6b); 3,89 (m, 2H, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 165,8; 165,5; 165,0 (6 x CO); 134,3 (C_{kvat}); 132,6 (C_{kvat}); 132,5 (C_{kvat}); 130,0 (CH-Ar); 129,3 (2 x CH-Ar); 129,7 (2 x CH-Ar); 129,6 (C_{kvat}); 129,5 (C_{kvat}); 129,0 (C_{kvat}); 128,8 (CH-Ar); 128,5 (2 x CH-Ar); 128,4 (2 x CH-Ar); 128,3 (CH-Ar); 81,2 (C-1); 75,8 (C-5); 75,4 (C-2); 70,4 (C-4); 70,3 (C-3); 62,3 (C-6); ESI-MS: m/z C₅₄H₄₆NaO₁₆S [M+Na]⁺ számolt 1005,240; mért 1005,250.

5.3.6. Bisz-[(3-OH)-tri-O-benzoil-β-D-gulopiranozil]-monoszulfid (114)

1,44 g (1,46 mmol) **112** monoszulfidot oldottunk 20 mL absz. DKM-ban Ar gázzal átbuborékolattunk a rendszert, majd hozzáadtunk 0,28 mL absz. piridint (3,5 ekv) és az oldatot (-40 °C)-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 0,68 mL trifluormetánszulfonsav-anhidridet (2,8 ekv) és 3 mL absz. DKM-os oldatát, a reakciót 30 percig kevertettük. Miután a reakció végbement, hígítottuk DKM-al (15 mL) és 1M-os HCl (1 x 15 mL) oldattal kiextraháltuk, vízzel mostuk (1 x 15 mL), majd telített NaHCO₃-al (1 x 15 mL), végül újra vízzel (1 x 15 mL). MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A **113** szirup halvány rózsaszínű. (1,8 g, 100 % konverzió); R_f 0,63 (**M eluens**). 1,00 g (0,80 mmol) **113** monoszulfidot oldottunk 5 mL absz. DMF-ban, majd hozzáadtunk 1,2 g KNO₂-t (14,1 mmol, 15 ekv), az oldatot 40 °C-ra melegítettük és 20 óráig kevertettük. Miután a reakció végbement, hígítottuk EtOAc-al (150 mL) és, vízzel mostuk (1 x 50 mL), majd telített NaCl-al (1 x 80 mL). MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Az MS vizsgálatok igazolták minimális nem-szimmetrius származék képződését, mely egyik OTf csoport megmaradását mutatja. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. (**R eluens**)

A **114** származék

0,35 g (45%) **114** származék, fehér szirup, [α]²⁴_D -9,90 (c 0,21, CH₂Cl₂); R_f 0,44 (**M eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,09 (d, 4H, H-Ar); 8,04 (d, 4H, H-Ar); 7,86 (d, 4H, H-Ar); 7,57- 7,44 (átfedő jelek, 6H, H-Ar); 7,42- 7,35 (átfedő jelek, 8 H, H-Ar); 7,33 (t, 4 H, H-Ar); 5,64 (d, 2H, H-4); 5,52 (d, 2H, H-1); 5,39 (m, 2H, H-2); 4,67 (m, 2H, H-3); 4,49 (m, 2H, H-5); 4,43 (m, 2H, H-6a); 4,34 (m, 2H, H-6b); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 165,6; 165,9; 165,6; 165,2 (6 x CO); 133,6 (CH-Ar); 133,4 (CH-Ar); 130,0 (CH-Ar); 129,7 (CH-Ar); 129,5 (C_{kvat}); 129,3 (C_{kvat}); 128,7 (CH-Ar); 128,6 (CH-Ar); 128,5 (CH-Ar); 78,4 (C-1); 73,2 (C-5); 70,9 (C-2); 70,8 (C-2); 67,1 (C-4); 62,7 (C-6). ESI-MS: m/z [M+Na]⁺ számolt C₅₄H₄₆NaO₁₆S 1005,240; mért 1005,240.

A 115 származék

0,10 g (13%) **115** származék, színtelen olaj; $[\alpha]_D^{24}$ -16,9 (c 0,21, CH₂Cl₂); R_f 0,46 (**M eluens**); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8,17- 7,92 (átfedő jelek, 12H, H-Ar); 7,61- 7,33 (átfedő jelek, 18H, H-Ar); 5,87 (d, 1H, H-3^{Gul}); 5,51 (d, 1H, H-1^{Gal}); 5,38 (1H, H-4^{Gal}); 5,37 (1H, H-2^{Gal}); 5,01 (d, 1H, H-1^{Gul}); 4,98 (dd, *J* 9,9 Hz, *J* 3,4 Hz, 1H, H-2^{Gul}); 4,67 (átfedő jelek, 3H, H-3^{Gal}, H-6a,b^{Gal}); 4,61 (m, 1H, H-5^{Gal}); 4,54- 4,42 (átfedő jelek, 2H, H-4^{Gul}, H-6a^{Gul}); 4,30 (m, 2H, H-6b^{Gul}); 3,73 (m, 2H, H-5^{Gul}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 165,8; 165,7; 165,6; 165,2; 165,1; 164,7 (6 x CO); 133,6 (CH-Ar); 133,4 (CH-Ar); 130,2 (CH-Ar); 129,7 (C_{kvat}); 129,6 (CH-Ar); 129,5 (C_{kvat}); 129,3 (C_{kvat}); 129,1 (C_{kvat}); 128,9 (C_{kvat}); 128,5 (CH-Ar); 118,2 (CF₃); 81,3 (C-1^{Gul}); 78,3 (C-1^{Gal}); 75,4 (C-5^{Gul}); 73,3 (C-4^{Gal}); 70,9 (C-2^{Gal}); 70,6 (C-4^{Gal}); 68,5 (C-3^{Gul}); 67,2 (C-3^{Gal}); 67,1 (C-5^{Gal}); 62,6 (C-6^{Gal}); 61,9 (C-6^{Gul}); ESI-HRMS: *m/z* [M+Na]⁺ számolt C₅₅H₄₅F₃NaO₁₈S₂ 1005,189; mért 1137,191.

5.3.7. Bisz-[3-S-(piridin-2-il)]-tri-O-benzoil-β-D-galaktopiranozil}-monoszulfid (117)

0,78 g (0,79 mmol) **114** monoszulfidot oldottunk 1,5 mL absz. DKE-ban, majd hozzáadtunk 0,22 mL absz. piridint (3,5 ekv.) és az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 0,54 mL trifluormetánszulfonsav-anhidridet (4 ekv) és 0,5 mL absz. DKE oldatát, a reakciót 1,5 óráig kevertettük mikrohullámú reaktorban, 60 °C-on, 17 bar-on. Csekély átalakulást tapasztaltunk, ezt követően hígítottuk DKM-al (20 mL) és 1M-os HCl (1 x 14 mL) oldattal extraháltuk, vízzel mostuk (1 x 14 mL), majd telített NaHCO₃-al (1 x 14 mL), végül újra vízzel (1 x 14 mL). MgSO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A **117** vegyület sötét lila szirup (0,90 g, elméleti hozam); R_f 0,87 (**M eluens**).

0,24 g piridin-2-tiólt (3,59 mmol, 4 ekv) oldottunk 2 mL absz. DMF-ben és (-10 °C)-ra hűtöttük az oldatot, utána adtunk hozzá 0,09 g NaH-et (60%, 3,75 mmol, 6 ekv) 10 percig kevertettük a reakcióelegyet. Ezután hozzáadtunk 0,80 g (0,64 mmol) **116** monoszulfid 2,5 mL absz. DMF-ben készült oldatát, és hozzáadtuk a lehűtött reakcióelegyhez. 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, hígítottuk EtOAc-al (10

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

mL), a szerves fázist telített NH_4Cl (1 x 8 mL) oldattal extraháltuk, vízzel (1 x 10 mL), majd telített NaCl -al (1 x 8 mL) mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Összetett reakcióelegyet kaptunk, a **117** származék minimális mennyiségben képződött, az elegyet nem sikerült megfelelően megtisztítani. Az LC-MS mérés során detektált $[\text{M}+\text{H}]^+$ pseudo molekulaion m/z 1076,32 értéknél (m/z számolt: 1076,25) $\text{C}_{59}\text{H}_{49}\text{NO}_{15}\text{S}_2$ összegképletű vegyület képződését mutatja.

5.4. Acetil védett bivalens aralkil 1,2,3-triazol-4-ilmetil-szeleno- β -D-galaktopiranozidok (129-132)

5.4.1. *Syn*-(CH_2N_3 ; CH_3)B (119)

A módszer

A **XI.** általános módszer szerint 0,20 g (0,57 mmol) **80** *syn*-(CH_2Br ; CH_3)B-t oldottunk 4 mL absz. DMF-ben 0,148 g (2,28 mmol, 4 ekv.) NaN_3 -al 12 órán át történő kevertetést követően, sem tapasztaltunk konverziót.

B módszer

0,20 g (0,57 mmol) **80** *syn*-(CH_2Br ; CH_3)B-t oldottunk 4 mL absz. DMF-ben 0,262 g (2,28 mmol, 4 ekv.) TMSA-t adagoltunk az oldathoz. 12 órán át történő kevertetést követően, sem tapasztaltunk konverziót.

5.4.2. 1,4-bisz(azidometil)benzol (124)

A **XI.** általános módszer szerint szintetizáltuk a **124** vegyületet, 0,2 g (0,76 mmol) 1,4-bisz(brómmetil)benzoliból 0,189 g NaN_3 -al (3,04 mmol, 4 ekv.), 0,119 g (84%) **124** olajként izoláltuk, R_f 0,83 (**B eluens**). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,15 (t, 4H, H-Ar); 2,61 (CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 135,8 ($\text{C}_{\text{kvát}}$); 128,4 (CH-Ar); 54,6 (NCH_2), IR: 2094 cm^{-1} (KBr).

5.4.3. 2,6-bisz(azidometil)naftalin (125)

A **XI.** általános módszer szerint szintetizáltuk a 2,6-bisz(azidometil)naftalint, 0,2 g (0,84 mmol) **121** 2,6-bisz(brómmetil)naftalinból 0,165 g NaN_3 -al (2,35 mmol, 4 ekv.), 0,129 g (85%) **125** fehér porként izoláltuk, R_f 0,80 (**B eluens**); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,70 (d, 2H, H-Ar, J 8,0 Hz); 7,52 (sz, 2H, H-Ar); 7,40 (d, 2H, J 8,2 Hz); 2,74

(sz, 4H, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 134,8 (C_{kvat}); 127,4 (CH-Ar); 126,6 (CH-Ar); 126,1 (CH-Ar); 53,8 (CH₂), IR: 2092 cm⁻¹ (KBr).

5.4.4. 4,4'-bisz(azidometil)-1,1'-bifenil (126)

A XI. általános módszer szerint szintetizáltuk a 4,4'-bisz(azidometil)-1,1'-bifenilt, 0,20 g (0,76 mmol) **122** dimetil-bifenil-4,4'-dibromidból, 0,153 g NaN₃-al (2,35 mmol, 4 ekv.), 0,132 g (85%) **126** sárgás fehér por; R_f 0,84 (**B eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,63 (dd, 4H, J 8 Hz, J < 1 Hz, H-Ar); 7,42 (dd, 4H, H-Ar); 4,41 (sz, 4H, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 140,4 (C_{kvat}); 134,6 (C_{kvat}); 128,6 (CH-Ar); 127,5 (CH-Ar); 54,4 (CH₂). IR: 2093 cm⁻¹ (KBr).

5.4.5. 2,6-bisz(azidometil)piridin (127)

A XI. általános módszer szerint szintetizáltuk a 2,6-bisz(azidometil)piridint, 0,20 g (1,06 mmol) **123** 2,6-bisz(brómmetil)piridinből, 0,198 g NaN₃-al (2,35 mmol, 4 ekv.) 0,117 g (82%) **127** vegyületet szintelen szirupként izoláltuk, R_f 0,70 (**B eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,64 (t, 1H, H-Ar, J 8 Hz); 6,95 (dd, 2H, J 8,0 Hz, J 2,8 Hz H-Ar); 3,02 (sz, 4H, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 156,8 (C_{kvat}); 136,4 (CH-Ar); 119,6 (CH-Ar); (CH-Ar); 52,6 (CH₂), IR: 2092 cm⁻¹ (KBr).

5.4.6. Prop-2-in-1-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-szelenogalaktopiranozid (128)

2,00 g (3,74 mmol) **67** izoszelenurónium-sót oldottunk 14 mL absz. MeCN-ben és Ar gázzal átbuborékkoltattuk a reakcióelegyet, majd hozzáadtunk 2,25 mL propargil-bromidot (29,7 mmol, 7,93 ekv.) és 1,4 mL DIPEA-t, szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán át. A teljes konverziót követően, az elegyet bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (**B eluens**), **128** sárga olajos anyagként izoláltuk (1,48 g, 88%); [α]²⁴_D -53,5 (c 0,32, CHCl₃); R_f 0,72 (**A eluens**). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,40 (d, J 3,2 Hz, 1H, H-4), 5,25 (t, 1H, H-2), 5,02 (dd, J 3.7 Hz J 10,0 Hz, 1H, H-3), 4,94 (d, J 10,0 Hz, H, H-1), 4,14-4,00 (m, 2H, H-6a,b), 3,90 (m, 1H, H-5), 3,41-3,23 (AB, d, J 15.4 Hz, SeCH_{2A,B}), 2,20 (t, J 2,6 Hz, 1H, CH_{propargil}); 2,11, 2,01, 2,00, 1,99 (4 × sz, 12H, 4 × CH₃) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,1, 170,0, 169,8, 169,6 (4C, 4 × CO), 79,8 (C_{kvat propargil}), 77,6 (C-1), 75,5 (C-5), 71,6 (C-3), 71,4 (CH_{propargil}), 67,8 (C-2), 67,2 (C-4), 61,2 (C-6), 20,6, 20,5, 20,3 (4C, 4 × CH₃), 7,1

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

(SeCH₂) ppm. ESI-HRMS: m/z C₁₇H₂₂NaO₉Se számolt [M+Na]⁺ 473,0327, mért 473,0320. Az NMR adatok jó egyezést mutatnak az irodalmi értékekkel.¹⁰³

5.4.7. Réz (I) katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakciók (CuAAc)

5.4.7.1. Prop-2-in-1-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-szelenogalaktopiranozid (128) reakciója 1,4-bisz(azidometil)benzollal (124)

A XI. általános módszer szerint 0,24 g (0,53 mmol, 2,5 ekv.) **128** vegyületből és 0,040 g (0,21 mmol, 1 ekv.) **124** 1,4-bisz(azidometil)benzollal 10 mL absz. MeCN-ben, 185 μL (2,5 ekv.) Et₃N-al, 0,019 g Cu(I)- jelenlétében, oszlopkromatográfiás tisztítást követően 0,129 g (56%) **129** terméket halványbarna olajként izoláltuk. [α]²⁴_D -48,0 (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,33 (CH₂Cl₂: MeOH 8:0,3); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, 2H, H-Ar); 7,24 (s, 4H, H-Ar); 7,25 (dd, 4H, H-Ar); 5,56 (s, 4H, 2 x NCH₂); 5,40 (d, J 3,2 Hz, 2H, 2 x H-4); 5,31 (s, 2H, NH); 5,25 (t, 1H, H-2); 5,00 (dd, J 3.7 Hz, J 10,0 Hz, 2H, 2 x H-3); 4,79 (d, J 9,9 Hz, 2H, 2 x H-1); 4,16- 3,85 (átfedő jelek, 8H, H-6a,b, 2 x SeCH₂); 3,82 (m, 2H, 2 x H-5); 2,10, 2,04, 1,97, 1,95 (s, 24H, 8 x CH₃) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,0, 169,9, 169,7, 169,4 (8x CO); 145,6 (2x C_{kvat}); 135,3 (2x C_{kvat}); 128,4 (4x CH-Ar); 121,8 (2x CH-triazol); 78,1 (2x C-1); 76,7 (2x C-5); 71,3 (2x C-3); 67,8 (2x C-2); 67,3 (2x C-4); 61,0 (2x C-6); 53,2 (2x NCH₂); 20,5, 20,4, 20,3 (8x CH₃); 15,3 (2x SeCH₂) ppm. ESI-MS: m/z C₄₂H₅₂N₆NaO₁₈Se₂ [M+Na]⁺ számolt 1088,169; mért 1088,167.

5.4.7.2. Prop-2-in-1-il-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-szelenogalaktopiranozid (128) reakciója 2,6-bisz(azidometil)-naftalinnal (125)

A XI. általános módszer szerint, 0,20 g (0,44 mmol, 2,5 ekv.) **128** kiindulási anyagból és 0,042 g (0,178 mmol, 1 ekv.) **125** 2,6-bisz(azidometil)naftalinból, 8 mL absz. MeCN-ben, 62 μL (2,5 ekv.) Et₃N-al, 0,019 g Cu(I)- jelenlétében, 0,144 g (71%) **130** terméket izoláltunk, fehér porként. [α]²⁴_D -52,5 (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,30 (**H eluens**); ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃, 303 K): δ 7,79 (d, 4H, J 8,4 Hz, H-Ar); 7,73 (sz, 2H, H-Ar); 7,46 (s, 2H, CH-triazol); 7,35 (d, 4H, J 8,3 Hz, H-Ar); 5,69-5,56 (AB, 4H, J 15,0 Hz, 2 x NCH₂); 5,24 (d, J 3,2 Hz, 2H, 2 x H-4); 5,19 (t, 1H, H-2); 4,91 (dd, J 10,0 Hz,

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

$J = 3,4$ Hz, 2H, 2 x H-3), 4,68 (d, J 9,9 Hz, 2H, 2 x H-1), 4,07-3,82 (átfedő jelek, 8H, 2 x H-6a,b, 2x SeCH₂); 3,63 (m, 2H, 2 x H-5); 2,04, 1,93, 1,91, 1,90 (s, 24H, 8x CH₃) ppm; ¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): δ 170,2 170,0, 169,8, 169,6 (8x CO); 145,8 (2x C_{kvat}); 132,9 (2x C_{kvat}); 132,7 (2x C_{kvat}); 128,9 (4x CH-Ar); 127,1 (4x CH-Ar); 126,1 (4x CH-Ar); 122,1 (2x CH-triazol); 77,7 (2x C-1); 75,1 (2x C-5); 71,3 (2x C-3); 67,7 (2x C-2); 67,1 (2x C-4); 61,1 (2x C-6); 54,0 (2x NCH₂); 20,5, 20,4, 20,3 (8x CH₃); 15,3 (2x SeCH₂) ppm. ESI-MS: m/z C₄₆H₅₄N₆NaO₁₈Se₂ [M+Na]⁺ számolt 1161,172; mért 1161,170

5.4.7.3. Prop-2-in-1-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-szelenogalaktopiranozid (128) reakciója 4,4'-bisz(azidometil)-1,1'-bifenillel (126)

A **XI.** általános módszer szerint, 0,21 g (0,47 mmol, 2,5 ekv.) **128** származékból és 0,054 g (1,89 mmol, 1 ekv.) **126** 4,4'-bisz(azidometil)-1,1'-bifenilből, 8 mL absz. MeCN-ben, 65 μ L (2,5 ekv.) Et₃N-nal, 0,010 g Cu(I)I-jelenlétében 0,130 g (60%) **131** terméket izoláltunk, $[\alpha]^{24}_D$ -51,6 (c 0,20, CH₂Cl₂); R_f 0,30 (**T eluens**); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (dd, 4H, H-Ar); 7,38 (s, 2H, H-Ar); 7,25 (dd, 4H, H-Ar); 5,46 (s, 4H, 2 x NCH₂); 5,36 (d, J 3,2 Hz, 2H, 2 x H-4), 5,24 (t, 1H, H-2), 4,95 (dd, J 3,7 Hz, J 10,0 Hz, 2H, 2 x H-3), 4,76 (d, J 9,9 Hz, 2H, 2 x H-1), 4,10-3,90 (átfedő jelek, 8H, H-6a,b, 2 x SeCH₂); 3,80 (m, 2H, 2 x H-5); 2,10, 2,06, 1,98, 1,96 (s, 24H, 8 x CH₃) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170,4, 170,2, 170,0, 169,7 (8x CO); 146,0 (2x C_{kvat}); 140,7 (2x C_{kvat}); 134,1 (2x C_{kvat}); 128,7 (4x CH-Ar); 127,8 (4x CH-Ar); 121,9 (2x CH-triazol); 78,1 (2x C-1); 76,8 (2x C-5); 71,6 (2x C-3); 67,9 (2x C-2); 67,3 (2x C-4); 61,3 (2x C-6); 53,9 (2x NCH₂); 20,8, 20,7, 20,6 (8x CH₃); 15,7 (2x SeCH₂) ppm. ESI-MS: m/z C₄₈H₅₆N₆NaO₁₈Se₂ [M+Na]⁺ számolt 1187,187; mért 1187,183.

5.4.7.4. Prop-2-in-1-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-szelenogalaktopiranozid (128) reakciója 2,6-bisz(azidometil)-piridinnel (127)

A **XI.** általános módszer szerint 0,23 g (0,51 mmol, 2,5 ekv.) **128** vegyületből és 0,039 g (0,206 mmol, 1 ekv.) **127** 2,6-bisz(azidometil)piridinből 9 mL absz. MeCN-ben 141 μ L (2,5 ekv.) Et₃N-nal 0,039 g Cu(I)I-jelenlétében, 0,278 g (50%) **132** terméket izoláltunk, barna olajként; $[\alpha]^{24}_D$ -46,1 (c 0,21, CH₂Cl₂); R_f 0,30 (**H eluens**); ¹H NMR

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

(500 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (t, 1H, H-Ar); 7,56 (s, 2H, H-Ar); 7,02 (d, 1H, H-Ar); 5,56 (s, 4H, 2 x NCH_2); 5,38 (d, J 3,2 Hz, 2H, 2 x H-4), 5,23 (t, 1H, H-2), 4,96 (dd, J 3.7 Hz, J 10,0 Hz, 2H, 2 x H-3), 4,80 (d, J 9,9 Hz, 2H, 2 x H-1), 4,20-3,80 (átfedő jelek, 10H, H-6a,b, 2 x SeCH_2 , 2 x H-5), 2,10, 2,06, 1,98, 1,96 (s, 24H, 8x CH_3) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170,2, 170,0, 169,8, 169,5 (8x CO), 154,5 (2x C_{kvat}); 145,8 (2x C_{kvat}); 138,5 (2x CH-triazol); 122,6 (CH-Ar); 121,6 (2x CH-Ar); 78,0 (2x C-1), 75,3 (2x C-5), 71,4 (2x C-3), 67,8 (2x C-2), 67,2 (2x C-4), 61,1 (2x C-6), 55,0 (2x NCH_2); 20,6, 20,5, 20,4 (8x CH_3), 15,5 (2x SeCH_2) ppm. ESI-MS: m/z $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{NaO}_{18}\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 1112,151; mért 1112,150.

5.4.8. Szabad bivalens aralkil 1,2,3-triazol-4-metil-szeleno- β -D-galaktopiranozidok (133-136)

5.4.8.1. A 113-as benzol származék

A **III.** általános módszer szerint 0,08 g (0,07 mmol) **129** vegyületből, 0,045 g (82%) **133** terméket izoláltunk, halványbarna olaj, $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$ -49,7 (c 0,20, DMSO); R_f 0,34 (**H eluens**); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (sz, 2H, H-Ar); 7,30 (d, 4H, H-Ar); 5,72 (m, 4H, 2 x NCH_2); 5,05 (d, 1H, OH); 4,82 (d, 1H, OH); 4,72 (t, 1H, OH); 4,47 (d, 1H, OH); 4,45 (d, J 9,8 Hz, 2H, H-1); 4,00- 3,85 (AB, J 13,9 Hz, 4H, SeCH_2); 3,68 (m, 2H, H-3); 3,57-3,44 (átfedő jelek, 6H, H-6a,b, H-4); 3,30 (m, 2H, H-5); 3,22 (m, 2H, H-2) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 145,6 (C_{kvat}); 136,0 (C_{kvat}); 128,3 (CH-Ar); 123,2 (CH-triazol); 80,7 (C-5); 80,2 (C-1), 74,8 (C-2); 71,4 (C-3); 69,3 (C-4); 61,6 (C-6); 53,6 (NCH_2); 13,8 (SeCH_2) ppm. ESI-MS: m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 752,072; mért 752,071.

5.4.8.2. A 134 naftalin származék

A **III.** általános módszer szerint 0,08 g (0,070 mmol) **130** vegyületből, 0,044 g (78%) **134** terméket izoláltunk. $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$ - 40,1 (c 0.20, CH_3OH); R_f 0,28 (**H eluens**); ^1H NMR (700 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (sz, 2H, H-Ar); 7,91 (d, 2H, H-Ar); 7,84 (sz, 2H, H-Ar); 7,45 (d, 2H, H-Ar); 5,72 (m, 4H, 2 x NCH_2); 4,40 (d, J 9,9 Hz, 2H, H-1); 4,01-3,80 (AB, J 13,9 Hz, 4H, SeCH_2); 3,61 (m, 2H, H-4); 3,54- 3,43 (átfedő jelek, 6H, H-6a,b,

H-2); 3,23 (m, 2H, H-5); 3,17(dd, J 9,0 Hz, J 3,2 Hz, 2H, H-3) ppm; ^{13}C -NMR (175 MHz, CD_3OD): δ 146,2 (C_{kvat}); 134,8 (C_{kvat}); 133,0 (C_{kvat}); 129,2 (CH-Ar); 127,1 (CH-Ar); 126,8 (CH-Ar); 123,8 (CH-triazol); 81,1 (C-5); 80,6 (C-1); 75,0 (C-3); 71,6 (C-4); 71,3 (C-2); 61,2 (C-6); 53,1 (NCH_2); 14,4 ($2 \times \text{SeCH}_2$) ppm. ESI-MS: m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 825,087; mért 825,083.

5.4.8.3. A 135 1,1'-bifenil származék

A **III.** általános módszer szerint 0,08 g (0,068 mmol) **131** származékból, 0,046 g (80%) **135** terméket izoláltunk, színtelen olajként. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -34,8$ (c 0,20, CH_3OH); R_f 0,30 (**H eluens**); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (sz, 2H, H-Ar); 7,63 (dd, 4H, H-Ar); 7,42 (dd, 4H, H-Ar); 5,60 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 4,43 (d, J 9,9 Hz, 2H, H-1); 4,14- 3,92 (AB, J 13,9 Hz, 4H, SeCH_2); 3,78 (d, 2H, H-4); 3,75- 3,52 (átfedő jelek, 6H, H-2, H-6a,b); 3,36- 3,30 (átfedő jelek, 4H, H-5, H-3) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 148,4 (C_{kvat}); 136, (C_{kvat}); 130,1 (CH-Ar); 128,8 (CH-Ar); 124,6 (CH-triazol); 82,3 (C-5); 81,8 (C-1); 76,5 (C-3), 72,5 (C-2); 70,9 (C-4); 63,2 (C-6); 54,9 (NCH_2); 14,8 (SeCH_2) ppm. ESI-MS: m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt 851,103; mért 851,100.

5.4.8.4. A 136 piridin származék

A **III.** általános módszer szerint 0,08 g (0,074 mmol) **132** származékból, 0,045 g (82%) **136** terméket izoláltunk, $[\alpha]^{24}_{\text{D}} - 28,1$ (c 0,20, CH_3OH); R_f 0,20 (**H eluens**); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (sz, 2H, H-Ar); 7,82 (t, 1H, H-Ar); 7,26 (d, 1H, H-Ar); 5,65 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 4,58 (d, J 9,8 Hz, 2H, H-1); 4,16-3,94 (AB, J 13,9 Hz, 4H, SeCH_2); 3,87 (m, 2H, H-4); 3,77- 3,60 (átfedő jelek, 6H, H-6a,b, H-2); 3,48 (m, 2H, H-5); 3,41 (dd, 2H, H-3) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 145,6 (C_{kvat}); 136,0 (C_{kvat}); 138,5 (CH-Ar); 124,3 (CH-triazol); 121,6 (CH-Ar); 80,5 (C-5); 80,4 (C-1), 74,6 (C-3); 71,1 (C-2); 69,4 (C-4); 61,3 (C-6); 53,6 (NCH_2); 13,1 (SeCH_2) ppm. ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{NaO}_{10}\text{Se}_2$ 776,067; mért 776,071.

5.5. Aralkil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-szeleno-β-D-galaktopiranozidok (137, 138, 137a, 138a)

5.5.1. Kinolin-2-ilmetil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (137)

A **XII.** általános módszer szerint 0,30 g (0,561 mmol) **67** izoszelenurónium sóból¹³⁸ 0,138 g (0,617 mmol) 2-(brómmetil)-kinolinnal, 87 μL (0,618 mmol) Et₃N jelenlétében 0,218 g (70%) **137** terméket izoláltunk, barna szirup, $[\alpha]^{24}_D$ -49,9 (c 0,20, CHCl₃), R_f 0,54 (A eluens); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,03 (d, 1H, H-Ar); 7,96 (d, 1H, H-Ar); 7,72 (d, 1H, H-Ar); 7,76 (t, 1H, H-Ar); 7,45 (t, 1H, H-Ar); 7,40 (d, 1H, H-Ar); 5,32 (d, 1H, H-4); 5,22 (t, 1H, H-2); 4,90 (dd, *J* 9,5 Hz, *J* 3,4 Hz, 1H, H-3); 4,84 (d, *J* 10,2 Hz, 1H, H-1); 4,26- 4,08 (AB, 2H, *J* 12,0 Hz, SeCH_{2A,B}); 3,77-3,70 (átfedő jelek, 3H, 1H, H-6a,b, H-5); 2,06, 1,93, 1,89 (s, 12H, 4 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,2;170,3; 170,0; 169,8 (4 x CO); 159,1 (C_{kvat}); 147,4 (C_{kvat}); 136,9 (CH-Ar); 129,8 (CH-Ar); 128,7 (CH-Ar); 127,5 (CH-Ar); 126,8 (C_{kvat}); 126,4 (CH-Ar); 121,5 (CH-Ar); 78,2 (C-1); 75,4 (C-5); 71,6 (C-3); 67,9 (C-2); 67,2 (C-4); 61,1 (C-6); 29,3 (SeCH₂); 20,7; 20,6; 20,5 (4 x CH₃). ESI-HRMS: *m/z* C₂₄H₂₇NNaO₉Se [M+Na]⁺ számolt 576,0749; mért 576,0745.

5.5.2. 7-Metoxikumarin-4-ilmetil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (138)

A **XII.** általános módszer szerint 0,300 g (0,561 mmol) **67** izoszelenurónium sóból és 0,165 g (0,617 mmol) 4-brómmetil-7-metoxikumarinból, 84 μL (0,617 mmol) Et₃N-al, 255 mg (76%) **138** terméket sárga porként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D$ -102,2 (c 0,20, CHCl₃), R_f 0,50 (A eluens); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,62 (dd, 1H, Ar-H-Ar); 6,89 (s, 1H, H-Ar); 6,87 (dd, 1H, H-Ar); 6,29 (s, 1H, H-Ar); 5,54 (d, *J* 2,6 Hz, 1H, H-4); 5,37 (t, 1H, H-2); 5,06 (dd, *J* 10,0 Hz, *J* 3,2 Hz, 1H, H-3); 4,76 (d, *J* 10,0 Hz, 1H, H-1); 4,24- 4,13 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 4,09- 3,92 (átfedő jelek, 3H, SeCH_{2A,B}, H-5); 3,90 (s, 1H, OCH₃); 2,21; 2,11; 2,02; 2,00 (s, 12H, 4 x COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,4; 170,1; 169,8; 169,7; (4 x COCH₃); 162,9 (CO); 160,9 (C_{kvat}); 155,9 (C_{kvat});

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

152,1 (C_{kvat}); 125,6 (CH-Ar); 112,4 (CH-Ar); 111,9 (CH-Ar); 111,5 (C_{kvat}); 101,2 (CH-Ar); 77,5 (C-1); 76,0 (C-5); 71,4 (C-3); 67,6 (C-2); 67,4 (C-4); 61,7 (C-6); 55,9 (OCH₃); 21,2 (SeCH₂); 20,7, 20,5 (4 x COCH₃). ESI-HRMS: m/z C₂₅H₂₈NaO₁₂Se [M+Na]⁺ számolt 623,0746; mért 623,0636.

5.5.3. Kinolin-2-ilmetil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-szeleno-β-D-glükopiranozid (137a)

A XII. általános módszer szerint 0,30 g (0,561 mmol) **67** izoszelenurónium sóból¹³⁸ 0,137 g (0,617 mmol) 2-(brómmetil)-kinolinnal, 87 μL (0,618 mmol) Et₃N jelenlétében 0,234 g (75%) **137a**, barna szirupként izoláltuk, [α]²⁴_D -64,9 (c 0,22, CHCl₃); R_f 0,54 (**A eluens**), ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,98 (d, 1H, H-Ar); 7,86 (d, 1H, H-Ar); 7,66 (d, 1H, H-Ar); 7,56 (t, 1H, H-Ar); 7,38 (t, 1H, H-Ar); 7,37 (d, 1H, H-Ar); 5,04-4,92 (átfedő jelek, 2H, H-2, H-3); 4,89 (t, *J* 9,5 Hz, 1H, H-4,); 4,79 (d, *J* 9,7 Hz, 1H, H-1); 4,14-4,02 (AB, 2H, *J* 11,9 Hz, SeCH_{2A,B}); 3,91 (dd, *J* 12,4 Hz, *J* 4,4 Hz, 1H, H-6a); 3,66 (dd, *J* 12,4 Hz, *J* 1,2 Hz, 1H, H-6b,); 3,46 (m, 1H, H-5); 1,86; 1,85; 1,83; 1,80 (s, 12H, 4 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,1; 169,6; 169,1; 168,5 (4 x CH₃); 158,7 (C_{kvat}); 146,9 (C_{kvat}); 136,5 (CH-Ar); 129,4 (CH-Ar); 128,2 (CH-Ar); 127,2 (CH-Ar); 126,4 (C_{kvat}); 126,0 (CH-Ar); 121,1 (CH-Ar); 115,2 (C_{kvat}); 77,3 (C-1); 76,3 (C-5); 73,3 (C-3); 70,2 (C-2); 67,8 (C-4); 61,4 (C-6); 28,9 (SeCH₂); 20,2; 20,1 (4 x CH₃). ESI-HRMS: m/z C₂₅H₂₇NNaO₉Se [M+Na]⁺ számolt 576,074; mért 576,080.

5.5.4. 7-Metoxikumarin-4-ilmetil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-szeleno-β-D-glükopiranozid (138a)

A XII. általános módszer szerint 0,30 g (0,561 mmol) **67** izoszelenurónium sóból és 0,165 g (0,617 mmol) 4-brómmetil-7-metoxikumarinból 84 μL (0,780 mmol) Et₃N jelenlétében 0,24 g (71%) **138a** terméket sárga port izoláltunk, [α]²⁴_D -146,0 (c 0,20, CHCl₃), R_f 0,51 (**A eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,57 (dd, 1H, H-Ar), 6,83-6,75 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 6,20 (s, 1H, H-Ar); 5,16 (t, *J* 9,7 Hz, 1H, H-4); 5,09-5,03 (átfedő jelek, 2H, H-2, H-3); 4,76 (d, *J* 9,5 Hz, 1H, H-1); 4,19 (dd, *J* 12,6 Hz, *J* 5,2 Hz, 1H, H-6a); 4,15 (dd, *J* 2,1 Hz, 1H, H-6b,); 4,01-3,90 (AB, *J* 11,8 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 3,83 (s, 1H, OCH₃); 3,72 (m 1H, H-5); 2,07; 1,97; 1,95; 1,94 (s, 12H, 4 x

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,4; 169,8; 169,4; 169,2 (COCH₃); 162,7 (CO); 160,8 (C_{kvat}); 155,6 (C_{kvat}); 152,0 (C_{kvat}); 125,5 (CH-Ar); 114,8 (C_{kvat}); 112,2 (CH-Ar); 111,6 (CH-Ar); 111,3 (CH-Ar); 101,0 (CH-Ar); 76,8 (C-5); 76,7 (C-1); 73,2 (C-3); 70,3 (C-2); 67,9 (C-4); 61,9 (C-6); 55,6 (OCH₃); 21,1 (SeCH₂); 20,5, 20,4; 20,3 (4 x CH₃). ESI-HRMS: m/z C₂₅H₂₈NaO₁₂Se [M+Na]⁺ számolt 623,0746; mért 623,0634.

5.6. Dezacetilezett szelenoglikozidok (140, 141, 140a, 141a)

5.6.1. Kinolin-2-ilmetil 1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (140)

A **III.** általános módszer alapján 0,10 g (0,180 mmol) **137** származékból, 0,029 g (82%) **140** terméket fehér porként izoláltunk, [α]²⁴_D -20,5 (c 0,18, DMSO); R_f 0,56 (*J eluens*). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,96 (H-Ar); 8,31- 8,20 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 8,16- 8,06 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 7,92 (1, 1H, H-Ar); 4,72 (d, *J* 10,1 Hz, 1H, H-1); 4,62- 4,34 (AB, *J* 13,3 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 3,88 (d, 1H, H-4); 3,75 (t, 1H, H-2); 3,56- 3,88 (átfedő jelek, 3H, H-5, H-6_{a,b}); 3,43 (dd, *J* 9,1 Hz, *J* 3,0 Hz, 1H, H-3); ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ 162,0 (C_{kvat}); 147,4 (C_{kvat}); 129,2 (CH-Ar); 123,8 (CH-Ar); 120,1 (CH-Ar); 80,7 (C-5); 80,2 (C-1); 74,5 (C-3); 70,7 (C-2); 69,1 (C-4); 61,2 (C-6); 21,2 (SeCH₂). ESI-HRMS: m/z C₁₆H₁₉NNaO₅Se [M+Na]⁺ számolt 408,0320; mért 408,0313.

5.6.2. 7-Metoxikumarin-4-ilmetil 1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (141)

0,050 g (0,083 mmol) **138** kiindulási vegyületből a **III.** általános módszer szerint, 0,029 g (82%) **141** fehér port izoláltunk, [α]²⁴_D -11,8 (c 0,18, MeOH); R_f 0,56 (*J eluens*). ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 7,85 (d, 1H, H-Ar), 6,96 (dd, 1H, H-Ar); 6,92 (dd, 1H, H-Ar); 6,32 (s, 1H, H-Ar); 4,62 (d, *J* 9,9 Hz, 1H, H-1); 4,21- 4,05 (AB, *J* 12,1 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 3,94-3,92 (átfedő jelek, 4H, OCH₃, H-4); 3,84 (dd, 1H, H-6a, *J* 11,6 Hz, *J* 7,2 Hz); 3,74-3,71 (átfedő jelek, 2H, H-6b, H-2); 3,54 (m, 1H, H-5); 3,42 (dd, *J* 9,2 Hz, *J* 3,2 Hz, 1H, H-3); ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ 161,8 (CO); 160,0 (C_{kvat}); 155,0 (C_{kvat}); 126,0 (CH-Ar); 112,6 (CH-Ar); 111,4 (C_{kvat}); 110,3 (CH-Ar); 100,4 (CH-Ar);

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

80,9 (C-5); 79,8 (C-1); 74,9 (C-3); 70,9 (C-2); 69,3 (C-4); 61,3 (C-6); 54,9 (OCH₃); 20,2 (SeCH₂). ESI-HRMS: m/z C₁₇H₂₀NaO₈Se [M+Na]⁺ számolt 455,0323; mért 455,0210.

5.6.3. Kinolin-2-ilmetil 1-szeleno-β-D-glükopiranozid (140a)

A **III.** általános módszer szerint 0,10 g (0,180 mmol) **137a** vegyületből, 48 mg (70%) **140a** barna szirupot izoláltuk; [α]²⁴_D -17,9 (c 0,20, MeOH); R_f 0,63 (*J eluens*); ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 8,33; 8,03; 7,94; 7,88; 7,69; 7,61 (6H, H-Ar); 4,70 (d, *J* 9,7 Hz, 1H, H-1); 4,39-4,22 (AB, *J* 12,0 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 3,82 (dd, *J* 11,9 Hz, *J* 5,7 Hz, 1H, H-6a); 3,64 (dd, *J* 11,9 Hz, *J* 1,6 Hz, 1H, H-6b); 3,39-3,28 (átfedő jelek, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5); ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ 162,1 (C_{kvat}); 147,7 (C_{kvat}); 139,5 (CH-Ar); 131,6 (CH-Ar); 129,1 (CH-Ar); 128,6 (C_{kvat}); 128,2 (CH-Ar); 127,9 (CH-Ar); 123,6 (CH-Ar); 83,4 (C-5); 81,4 (C-1); 79,7 (C-4); 75,6 (C-2); 71,6 (C-3); 63,0 (C-6); 27,8 (SeCH₂). ESI-HRMS: m/z C₁₆H₁₉NNaO₅Se [M+Na]⁺ számolt 408,032; mért 408,035.

5.6.4. 7-Metoxikumarin-4-ilmetil 1-szeleno-β-D-glükopiranozid (141a)

A **III.** általános módszer alapján 0,10 g (0,166 mmol) **138a** vegyületből, 0,056 g (80%) **141a** terméket fehér porként izoláltuk [α]²⁴_D -28,8 (c 0,13, MeOH); R_f 0,74 (*J eluens*); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,87 (d, 1H, H-Ar), 7,00 (sz, 1H, H-Ar); 6,97 (dd, 1H, H-Ar); 6,26 (sz, 1H, H-Ar); 5,18 (d, 1H, OH); 5,07 (d, 1H, OH); 4,99 (d, 1H, OH); 4,79 (t, 1H, OH); 4,46 (d, *J* 9,4 Hz, 1H, H-1); 4,12-4,03 (AB, *J* 11,8 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 3,87 (s, 1H, OCH₃); 3,76 (dd, *J* 11,6 Hz, *J* 6,1 Hz, 1H, H-6a); 3,46 (m, 1H, H-5); 3,22-3,02 (átfedő jelek, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6b); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ 162,3 (CO); 160,2 (C_{kvat}); 155,5 (C_{kvat}); 153,8 (C_{kvat}); 126,9 (CH-Ar); 112,0 (CH-Ar); 111,4 (C_{kvat}); 110,4 (CH-Ar); 100,9 (CH-Ar); 82,6 (C-1); 78,8 (C-5); 78,3 (C-2); 74,2 (C-3); 70,4 (C-4); 61,4 (C-6); 55,9 (OCH₃); 19,7 (SeCH₂). ESI-HRMS: m/z C₁₇H₂₀NaO₈Se [M+Na]⁺ számolt 455,0323; mért 455,0214.

5.7. Aralkil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-1-szeleno- β -D-galaktopiranozidok (149-151)

5.7.1. 3,4,6-tri-O-acetoxi-galaktál (143)⁹⁷

5 g (12,2 mmol) **63** bromidot oldottunk 5 mL absz. MeCN-be, majd hozzáadtunk 4,8 g (91,5 mmol, 7,5 ekv.) NH_4Cl -t és 6 g (91,5 mmol, 7,5 ekv.) aktivált cinket. A reakciót 60 °C-on kevertettük 3 órán át. A **143** vegyület átlátszó szirup. (2,81 g, 85%); R_f 0,54 (**A eluens**); $[\alpha]^{24}_D$ -23,8 (c 1,10, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,40 (dd, J 6,3, J 1,5 Hz, 1H, H-1), 5,62 (d, J 1,8 Hz, 1H, H-3), 5,38 (d, J 4,5 Hz, 1H, H-4), 4,82-4,65 (átfedő jelek, 1H, H-2), 4,29 (dd, J 11,3 Hz, J 5,3 Hz, 1H, H-6a), 4,23 (m, 1H, H-5), 4,20 (dd, J 11,3, J 5,2 Hz, 1H, H-6b), 2,13; 2,10; 2,05 (sz, 9H, 3 x CH_3).

5.7.2. 1-OAc-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-galaktopiranoz (146a,b)

1,12 g (4,11 mmol) galaktált oldottunk CH_3NO_2 : H_2O (21: 4,2) elegyében, majd hozzáadtunk 1,94 g (5,48 mmol, 1,33 ekv.) Selectfluor-t, a reakcióelegyet 24 óráig kevertettük szobahőmérsékleten. A **146a,b** vegyületet anomer keverékként, szirup formájában izoláltuk. (1,1 g, 87%); R_f 0,54 (**A eluens**).¹⁷⁵

A **VIII.** általános módszer szerint 1 g (3,25 mmol) 1-hidroxi-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil- α/β -D-galaktopiranozból (**144a,b**) 0,50 g (3,59 mmol) izzított NaOAc-al, 5,5 mL ecetsavanhidridben, 0,93 g (82%) (**146a,b**) fehér szirupot kaptunk R_f 0,48 (**A eluens**), ^{13}C NMR (D_2O , 125 MHz): δ 170,7; 170,4; 170,2; 169,9 (8 x CO); 96,3 (d, J 192,3 Hz, C-2); 95,4 (d, J 187,5 Hz, C-2'); 94,9 (d, J 24,3 Hz, C-1); 90,7 (d, J 21,9 Hz, C-1'); 74,8 (C-5); 72,1 (C-5'); 71,1 (d, J 17,0 Hz, C-3); 71,0 (d, J 18,0 Hz, C-3'); 68,8 (d, J 7,5 Hz, C-4); 67,9 (d, J 11,0 Hz, C-4'); 62,0 (C-6); 61,6 (C-6'); 20,8; 20,7; 20,6 (6 x CH_3).

5.7.3. 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-izoszelenurónium bromid (148)

A **VI.** általános módszer szerint, 0,734 g (1,04 mmol) **146a,b** anomer (acetát) keverékből 3,432 mL (59,38 mmol) jégecet HBr-al, 10 mL absz. DKM-ban, az elegy

feldolgozását követően, 0,55 g (71%) **148** izoszenurónium sót szirupként izoláltunk. R_f 0,76 (**A eluens**). Az I. általános módszer alapján 0,50 g (1,34 mmol) **147** 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil bromidból, 0,17 g szelenokarbamiddal (1,38 mmol, 1,03 ekv.) 10 mL absz. acetonban, 4 óra alatt 0,43 g (65%) **148** vegyületet izoláltunk, fehér szilárd por formájában. $[\alpha]^{24}_D$ -41,2 (c 0,20, H₂O); ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 5,70 (d, 1H, H-1); 5,65 (1H, H-1, H-4); 5,41 (m, 1H, H-3); 5,11 (dt, 1H, H-2, *J* 49,9 Hz, 9,7 Hz); 4,42 (m, 1H, H-5); 4,31- 4,24 (átfedő jelek, 1H, H-6a,b); 2,24; 2,13 (sz, 12H, 3 x CH₃); ¹³C NMR (D₂O, 125 MHz): δ 170,3; 170,0; 169,9 (3 x CO); 86,6 (d, *J* 186,8 Hz, C-2); 78,7 (d, *J* 25,7 Hz, C-1); 76,0 (C-5); 71,7 (d, *J* 19,6 Hz, C-3,); 68,5 (d, *J* 8,2 Hz, C-4); 61,5 (C-6); 20,0; 19,9 (3 x CH₃).

5.7.4. Kinolin-2-ilmetil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-szeleno- β -D-galaktopiranozid (150)

XII. általános módszer szerint 0,03 g (0,06 mmol) **148** izoszenurónium sóból 0,015 g (0,067 mmol, 1,1 ekv.) 2-(brómmetil)kinolinnal, 9,26 μ L (0,06 mmol, 1,1 ekv.) Et₃N-jelenlétében 5 mL absz. MeCN-ben, 0,010 g (35%) **150** vegyületet, barna olajként izoláltuk. $[\alpha]^{24}_D$ -65,3 (c 0,20, CHCl₃); R_f 0,34 (**B eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,14 (d, 1H, H-Ar); 8,05 (d, 1H, H-Ar); 7,81 (d, 1H, H-Ar); 7,73 (t, 1H, H-Ar); 7,57-7,48 (átfedő jelek, 2H, H-Ar); 5,44 (d, 1H, H-4); 5,10- 4,96 (átfedő jelek, 2H, H-1, H-3); 4,69 (dt, *J* 49,9 Hz, 9,7 Hz, 1H, H-2); 4,40- 4,22 (AB, *J* 12,3 Hz, 2H, SeCH_{2A,B}); 4,00 (m, 1H, H-6a); 3,88- 3,78 (átfedő jelek, 2H, H-6b, H-5); 2,12; 2,04; 2,02 (sz, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,3; 170,0; 169,9 (3 x CO); 159,0 (C_{kvat}); 137,0 (CH-Ar); 129,8 (CH-Ar); 128,8 (CH-Ar); 127,6 (CH-Ar); 126,9 (C_{kvat}); 121,4 (CH-Ar); 87,3 (d, *J* 186,8 Hz, C-2); 76,7 (d, *J* 25,7 Hz, C-1); 73,3 (C-5); 71,9 (d, *J* 19,6 Hz, C-3); 67,9 (d, *J* 8,2 Hz, C-4); 61,4 (C-6); 29,1 (SeCH₂); 20,6; 20,6; 20,4 (4 x CH₃). ESI-MS: *m/z* C₂₂H₂₄FNNaO₇Se [M+Na]⁺ számolt 536,060, mért 536,053.

5.7.5. 7-Metoxikumarin-4-ilmetil-2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (151)

XII. általános módszer szerint 0,03 g (0,06 mmol) **148** bromidból 0,016 g (0,061 mmol, 1,1 ekv.) 4-brómmetil-7-metoxikumarinnal, 9,22 μL (0,061 mmol, 1,1 ekv.) Et₃N-jelenlétében 5 mL absz. MeCN-ben, 0,014 g (41%) **151** terméket világossárga olajként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D$ -73,0 (c 0,22, CHCl₃), R_f 0,27 (**B eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,61 (d, 1H, H-Ar); 6,91 (dd, 1H, H-Ar); 6,8 (sz, 1H, H-Ar); 6,27 (sz, 1H, H-Ar); 5,53 (d, 1H, H-4); 5,13 (m, 1H, H-1); 4,90 (dd, *J* 9,9 Hz, *J* 1,4 Hz, 1H, H-3); 4,71 (dt, 1H, H-2); 4,19- 4,15 (átfedő jelek, 2H, H-6a,b); 4,12- 3,95 (átfedő jelek, 3H, SeCH_{2A,B}, *J* 12,3 Hz, H-5); 2,19; 2,12; 2,07 (sz, 12H, 4 x CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,4; 169,9; 169,7 (3 x CO); 163,1 (C_{kvat}); 160,9 (C_{kvat}); 156,1 (C_{kvat}); 152,1 (C_{kvat}); 125,4 (CH-Ar); 112,5 (CH-Ar); 111,4 (C_{kvat}); 101,2 (CH-Ar); 87,4 (d, *J* 187,7 Hz, C-2); 76,2 (C-5); 75,7 (d, *J* 26,0 Hz, C-1); 71,6 (d, *J* 19,5 Hz, C-3); 68,1 (d, *J* 8,1 Hz, C-4); 61,7 (C-6); 55,8 (OCH₃); 21,2 (SeCH₂); 20,7; 20,5 (4 x CH₃). ESI-MS: *m/z* C₂₃H₂₅FNaO₁₀Se [M+Na]⁺ számolt 583,049; mért 583,039.

5.7.6. Naftalin-2-ilmetil 2-dezoxi-2-fluor-3,4,6-tri-O-acetil-1-szeleno-β-D-galaktopiranozid (149)

XII. általános módszer szerint 0,03 g (0,06 mmol) **148** bromidból 0,013 g (0,061 mmol, 1,1 ekv.) 2-(brómmetil)naftalinnal, 8,43 μL (0,061 mmol, 1,1 ekv.) Et₃N-jelenlétében, 5 mL absz. MeCN-ben 0,099 g (32%) **149** terméket átlátszó olajként izoláltuk, $[\alpha]^{24}_D$ -58,1 (c 0,20, CHCl₃); R_f 0,60 (**B eluens**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,88- 7,76 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 7,75 (sz, 1H, H-Ar); 7,54- 7,53 (átfedő jelek, 3H, H-Ar); 5,44 (d, 1H, H-4); 5,00 (m, 1H, H-2); 4,72- 5,56 (átfedő jelek, 2H, H-1, H-3); 4,31- 4,02 (átfedő jelek, AB, 2H, *J* 12,3 Hz, SeCH_{2A,B}, H-6a,b); 3,81 (t, 1H, H-5); 2,14; 2,10; 2,02 (sz, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170,3; 170,0; 169,8 (3 x CO); 135,0 (C_{kvat}); 133,3 (C_{kvat}); 132,5 (C_{kvat}); 128,6 (CH-Ar); 127,7 (CH-Ar); 127,5 (CH-Ar); 127,3 (CH-Ar); 127,1 (CH-Ar); 87,4 (d, *J* 187,0 Hz, C-2); 75,8 (d, *J* 25,8 Hz, C-1); 76,7 (C-5); 71,8 (d, *J* 19,8 Hz, C-3); 68,1 (d, *J* 8,3 Hz, C-4); 61,5 (C-6); 27,1 (SeCH₂);

Hőgye Fanni: *Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise*

20,7; 20,6 (4 x CH₃). ESI-MS: m/z C₂₃H₂₅FNaO₇Se [M+Na]⁺ számolt 534,405; mért 534,396.

6. Összefoglalás

A szénhidrátok változatos formákban, széles spektrumú hatásokkal rendelkeznek konfigurációtól, konformációtól, összetételtől függően.

A lektinek, mint szénhidrátkötő fehérjék, képesek a sejtek összetapasztására (agglutináció), megtalálhatók növényekben, emberekben, patogén szervezetekben és természetes védelmi hatással bírnak különböző betegségekkel, kórokozókkal szemben.

A lektinek szénhidrát felismerési képességeit célozzák új gyógyszerek kutatásában és fejlesztésében. A galektinek széles specificitással rendelkeznek, intracellulárisan, mind extracellulárisan szabályozzák a sejthalált; számos betegségben játszanak szerepet: rák, autoimmun betegségek, krónikus gyulladások. A galektin-3 (Gal-3) expressziója összefüggésbe hozható különböző patológiás folyamatokkal. Számos kutatás folyik hatékony mono- és divalens Gal-3 inhibitorok előállítására.

A legelterjedtebb tüdőkörokozó, a *P. aeruginosa* Gram-negatív baktérium egy LecA nevű lektint termel, mely lektin gátlására számos hatékony szénhidrát származékot állítottak elő, a monovalens származékoktól, a tetraavalens származékokig.

Kutatásaink során elsőként új, kén és szelén tartalmú, potenciális Gal-3- és LecA lektin inhibitorokat állítottunk elő. A szelén tartalmú származékok kötődésének vizsgálata ^{77}Se NMR technikákkal válik lehetővé.

A Kutatócsoportunkban kidolgozott módszer alapján megvalósítottuk a **61** TDG és **15** SeDG vegyületek grammos tételben történő előállítását; fontos szempontnak tartva a jó hozamú méretnövelés mellett a költséghatékony eljárások kidolgozását, a rövid reakcióidőket valamint a környezetbarát eljárási módok alkalmazását is. **62, 69** TDG- és SeDG-oktaacetátot optimalizált módszer szerint kiváló hozammal állítottuk elő grammos mennyiségben. A **61** TDG-t és **15** SeDG-t Zemplén módszer szerint nyertük.

Ismert az irodalomban a bivalens 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok Gal-3-hoz történő kötődése. Új, *N*-heteroaromás szubsztituensű TDG származékot állítottunk elő.

A *syn*-bimán származékok a fluoreszcens tulajdonsággal rendelkeznek, azonban a bimán tartalmú TDG (45) szintézise seikertelen volt. A lektin kötődési vizsgálatokhoz

az irodalomból ismert további négy származékot is előállítottunk jó hozamokkal az általunk optimalizált reakciókörülmények között, TDG sztannilidén-acetát szelektív gyűrűnyitásával. Kutatócsoportunkban elvégezték a származékok Gal-3-hoz történő kötődés vizsgálatot (^1H STD NMR), mely során megállapítottuk, hogyan befolyásolják a kötődési affinitás mértékét különböző aromás régiók.

A 3,3'-di-O-aralkil-TDG származékok biológiai hatásának ismeretében **46** kinolin-2-ilmetil és **48** naftalin-2-ilmetil SeDG származékokat állítottunk elő, monoszacharid származékokból kiindulva. A bimán származék előállítására tett kísérletek sikertelenek voltak.

A kiindulási vegyületekben a PMP csoportok eltávolítására új eljárást dolgoztunk ki, Selectfluor[®] reagenssel, mely módszer alkalmas a PMP csoport szelektív eltávolítására PMBn, ^2NAP és kinolin-2-ilmetil csoportok mellől.

3,3'-di-S-aril-TDG származékok potenciális ligandumok Gal-3 kötődés vizsgálatokban. A **81** kiindulási vegyületből, két lépésben képeztünk **108** monoszulfidot. A ^2NAP -éter védőcsoportok eltávolítását DDQ-val végeztük el. A diekvatoriális hidroxil csoportokat ideiglenesen trifil csoporttá alakítottuk, a hidrolízis/inverziós lépés nem sikerült, így a tervezett 3,3'-di-S-aril-TDG származékot acetát formában nem sikerült előállítani. A diekvatoriális di-O-trifil csoportok reaktivitásának igazolására előállítottuk a **110** 3,3'-di-S-piridin-2-il-TDGulozidot közepesen jó hozammal.

Acetil csoportokat benzoil csoportokra cserélve, megismételtük a szintézissort **111** monoszulfidból kiindulva, a **118** vegyület képződését LC-MS-el detektáltuk, tisztán nem sikerült izolálni.

Potenciális LecA inhibitorokként új típusú, mono- és divalens szelenogalaktozidokat állítottunk elő. A **124-127** di(azidometil)-származékok reakciója **128** vegyülettel, bifunkciós aralkil 1,2,3-triazolo-szeleno- β -D-galaktopiranzidokat **129-132** eredményezett. A Zemplén módszerrel történő acetil védőcsoportok eltávolítása jó hozammal szolgáltatta a **133-136** végtermékeket.

A monovalens inhibitor származékok tárházát bővítendő új **140**, **141**, **140a**, **141a** aralkil 1-szeleno- β -D-glikopiranozidokat szintetizáltunk, **67**, **67a** kiindulási

Hőgye Fanni: *Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise*

vegyületként reagáltattunk 2-(brómmetil)kinolinnal és 4-brómmetil-7-metoxikumarinnal, szobahőmérsékleten, acetonitrilben, Et₃N bázis jelenlétében, argon atmoszférában. A **137**, **138**, **137a**, **138a** védett származékokat jó hozamokkal izoláltuk. Zemplén körülmények között eltávolítva a védőcsoportokat, a **140**, **141**, **140a**, **141a** származékok jó hozamokkal képződtek. A glüko- származékok kompetitor ligandumként vehetnek részt kötődési vizsgálatokban.

Ismert, hogy a Gal-3 erősen túlszabályozott az afrikai álomkórt okozó *T. brucei* parazita fertőzés során; a lektin kötődés vizsgálatok mellett, nemzetközi együttműködés keretein belül, az új **137-139** és **137a-139a** szelenoglikozidokat a montevideói Pasteur Intézet professzora Dr. Marcelo Comini, *T. brucei* (Afrikai álomkór) parazitológiai vizsgálatokban is tesztelte. A biológiai vizsgálatok során megállapították, hogy az acetyl csoport jelenléte előnyös a vegyületek bioaktivitása szempontjából ezért további új fluor tartalmú szelenogalaktopiranozidok **149-151** szintézisét valósítottuk meg. Három új **149-151** szelenoglikozid származékot szintetizáltunk.

A *T. brucei*-vel végzett parazitológiai vizsgálatok eredményei szerint a **137a** (EC₅₀ 1,2 ± 0,1 μM) és a **141** (EC₅₀ 4,1 ± 1,0 μM) származékok hatásosnak bizonyultak.

Dr. Marcelo Comini együttműködéses partnerei Dél-Koreában SARS-CoV-2 vírusellenes hatást vizsgáltak, mely szerint a **150** (EC₅₀ 21,3 μM) és **151** (EC₅₀ 29,5 μM) származékok mutattak antivirális aktivitást.

7. Summary

Lectins, as carbohydrate-binding proteins, are capable of sticking cells (agglutination), are found in plants, humans, and pathogenic organisms and have a natural protective effect against various diseases and pathogens. The carbohydrate recognition abilities of lectins are targeted in the research and development of new drugs. Galectins have a broad specificity, regulating cell death intracellularly and extracellularly; they play a role in many diseases: cancer, autoimmune diseases, chronic inflammations.

Gal-3- which is a chimera type galectin- expression is associated with various fibrosis, cancer cell growth, apoptosis, immunosuppression and metastasis. Galectin-3 is being used as a diagnostic marker for different cancers. Gal-3 has an affinity for β -galactosides, many studies reports various structured of Gal-3 inhibitors.

The most widespread lung pathogen, the Gram-negative bacterium *P. aeruginosa*, produces LecA lectin. Several glycomimetics have been developed based on D-galactose for LecA, analyzed in vitro assays and showed excellent properties to block LecA-mediated host cell binding and decrease bacterial invasion into human cells.

During our research, we synthesized new, sulfur and selenium containing carbohydrate derivatives, as potential Gal-3 and LecA lectin inhibitors. Examination of the binding of selenium-containing derivatives is possible with ^{77}Se NMR techniques.

High-yielding synthetic route of **TDG** and **SeDG** we worked it out; a procedure for the synthesis of the novel 3,3'-di-O-(quinoline-2-yl)methyl)-TDG and three other known, symmetric 3,3'-di-O-TDG derivatives ((naphthalene-2yl)methyl, benzyl, (7-methoxy-2H-1-benzopyran-2-on-4-yl)methyl) was optimized. Unfortunately, the synthesis of syn-bimane derivative was unsuccessful.

Based on the biological effect of 3,3'-di-O-aralkyl-TDG derivatives, we prepared new quinoline-2-ylmethyl (**46**) and naphthalene-2-ylmethyl (**48**) SeDG derivatives started from monosaccharide derivatives. We have developed a new method for the removal of PMP groups in the starting compounds, using the Selectfluor[®]

reagent, which method is suitable for the selective removal of the PMP group from PMBn, 2NAP and quinolin-2-ylmethyl groups.

3,3'-di-S-aryl-TDG derivatives are potential ligands in Gal-3 binding studies. Bis-[(3-OH)-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl]-monosulfide (**108**) was prepared from bis-{3-O-[(naphthalen-2-yl)methyl]- β -D-galactopyranosyl}-monosulfide (**81**) by treatment with DDQ for ²NAP group removal. The diequatorial hydroxyl groups were temporarily converted into triflyl groups, the hydrolysis/inversion step failed, so the planned 3,3'-di-S-aryl-TDG derivative in acetate form could not be produced. 3,3'-di-S-pyridin-2-yl-TDGulose (**110**) was successfully prepared from the diequatorial triflyl derivative.

The same transformations were performed by replacing the acetyl groups with benzoyl groups, however, instead of the expected symmetrical di-S-aryl-TDG derivative, the unsymmetrical derivative was formed during LC-MS measurements. The product could not be isolated cleanly.

Divalent selenogalactoside derivatives containing a 1,2,3-triazole ring were synthesized by a Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) reaction, as potential divalent LecA inhibitors. The benzene (**124**), naphthalene (**125**), 1,1'-biphenyl (**126**) and pyridine (**127**) di(azidomethyl) derivatives were formed in good yield from the corresponding aromatic dibromides in DMF with sodium azide in reactions. Prop-2-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-selenogalactopyranoside (**128**) was prepared from isoselenuronium salt (**67**). Reaction of di(azidomethyl) derivatives (**124-127**) with prop-2-yn-1-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-selenogalactopyranoside afforded -seleno- β -D-galactopyranosides (**129-132**). The removal of the acetyl protecting groups by the Zemplén method provided the bifunctional aralkyl 1,2,3-triazolo-seleno- β -D-galactopyranoside derivatives in good yields.

New aralkyl 1-seleno- β -D-galacto- and glucopyranosides (**140**, **141**, **140a**, **141a**) were synthesized to expand the repertoire of monovalent derivatives, started from 2,3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl isoselenuronium salts (**67**, **67a**) by reactions with 2-(bromomethyl)quinolin and 4-bromomethyl-7-methoxycoumarin

under mild reaction conditions. Gluco-derivatives will be used as competitive ligands in binding studies.

Gal-3 is known to be highly upregulated during infection with the African sleeping sickness parasite *T. brucei*. In parallel with the lectin binding studies, within the framework of foreign cooperation, the new selenoglycosides (**137-139**) and (**137a-139a**) were tested in *T. brucei* (African sleeping sickness) parasitological studies by Professor Dr. Marcelo Comini of the Pasteur Institute in Montevideo. During the biological tests, it was established that the presence of the acetyl group is beneficial in terms of the bioactivity of the compounds. In order to further increase bioactivity, we also produced new fluorine-containing selenogalactoside derivatives. From 2-deoxy-2-fluoro-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl-isoselenuronium bromide we prepared naphthalene-2-ylmethyl, quinolin-2-ylmethyl and 7-methoxycoumarin-4-ylmethyl derivatives.

According to the results of parasitological tests with *T. brucei*, derivatives **137a** ($EC_{50} 1.2 \pm 0.1 \mu M$) and **141** ($EC_{50} 4.1 \pm 1.0 \mu M$) proved to be active.

Collaborative partners of Dr. Marcelo Comini in South Korea investigated SARS-CoV-2 antiviral activity, according to which derivatives **150** ($EC_{50} 21.3 \mu M$) and **151** ($EC_{50} 29.5 \mu M$) were active.

8.Irodalomjegyzék:

1. Gagneux, P.; Varki, A. Evolutionary considerations in relating oligosaccharide diversity to biological function. *Glycobiology* **1999**, *9*, 747-755.
2. Zhang, S.; Chen, K. Y.; Zou, X. Carbohydrate-Protein Interactions: Advances and Challenges. *Communications in information and systems* **2021**, *21*, 147-163.
3. Somsák, L. A szénhidrátkód. *Magyar Tudomány* **2009**, 789-795.
4. Turnbull, J. E.; Field, R. A. Emerging glycomics technologies. *Nature chemical biology* **2007**, *3*, 74-7.
5. Werz, D. B.; Ranzinger, R.; Herget, S.; Adibekian, A.; von der Lieth, C. W.; Seeberger, P. H. Exploring the structural diversity of mammalian carbohydrates ("glycospace") by statistical databank analysis. *ACS chemical biology* **2007**, *2*, 685-91.
6. Silva-Díaz, A.; Ramírez-Cárdenas, J.; Muñoz-García, J. C.; de la Fuente, M. C.; Thépaut, M.; Fieschi, F.; Ramos-Soriano, J.; Angulo, J.; Rojo, J. Fluorinated Man9 as a High Mannose Mimetic to Unravel Its Recognition by DC-SIGN Using NMR. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145*, 26009-26015.
7. Bucior, I.; Burger, M. M. Carbohydrate-carbohydrate interactions in cell recognition. *Current Opinion in Structural Biology* **2004**, *14*, 631-637.
8. Quintana, J. I.; Atxabal, U.; Unione, L.; Ardá, A.; Jiménez-Barbero, J. Exploring multivalent carbohydrate-protein interactions by NMR. *Chemical Society Reviews* **2023**, *52*, 1591-1613.
9. Furukawa, K.; Ohkawa, Y.; Yamauchi, Y.; Hamamura, K.; Ohmi, Y.; Furukawa, K. Fine tuning of cell signals by glycosylation. *The Journal of Biochemistry* **2012**, *151*, 573-578.
10. Karlsson, K.-A. Pathogen-Host Protein-Carbohydrate Interactions as the Basis of Important Infections. In *The Molecular Immunology of Complex Carbohydrates* — 2, Wu, A. M., Ed. Springer US: Boston, MA, 2001; pp 431-443.
11. Nardy, A. F.; Freire-de-Lima, L.; Freire-de-Lima, C. G.; Morrot, A. The Sweet Side of Immune Evasion: Role of Glycans in the Mechanisms of Cancer Progression. *Frontiers in Oncology* **2016**, *6*, 54.
12. Mazalovska, M.; Kouokam, J. C. Lectins as Promising Therapeutics for the Prevention and Treatment of HIV and Other Potential Coinfections. *BioMed Research International* **2018**, *2018*, 3750646.
13. Lis, H.; Sharon, N. Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 637-674.
14. Raposo, C. D.; Canelas, A. B.; Barros, M. T. Human Lectins, Their Carbohydrate Affinities and Where to Find Them. *Biomolecules* **2021**, *11*, 188.
15. Santos, A.; Silva, M.; Napoleão, T.; Paiva, P.; Correia, M.; Coelho, L. C. Lectins: Function, structure, biological properties and potential applications. In **2014**.
16. Solís, D.; Fernández, P.; Díaz-Mauriño, T.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. Hydrogen-bonding pattern of methyl beta-lactoside binding to the Ricinus communis lectins. *European Journal of Biochemistry* **1993**, *214*, 677-83.

17. Nivedha, A. K.; Makeneni, S.; Foley, B. L.; Tessier, M. B.; Woods, R. J. Importance of ligand conformational energies in carbohydrate docking: Sorting the wheat from the chaff. *Journal of Computational Chemistry* **2014**, *35*, 526-39.
18. Hossain, F.; Andreana, P. R. Developments in Carbohydrate-Based Cancer Therapeutics. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 84.
19. Pieters, R. J. Maximising multivalency effects in protein-carbohydrate interactions. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 2013-2025.
20. Pieters, R. J.; Arnusch, C. J.; Breukink, E. Membrane permeabilization by multivalent anti-microbial peptides. *Protein and peptide letters* **2009**, *16*, 736-42.
21. Lee, R. T.; Lee, Y. C. Affinity enhancement by multivalent lectin-carbohydrate interaction. *Glycoconjugate Journal* **2000**, *17*, 543-51.
22. Li, S.; Yu, Y.; Koehn, C. D.; Zhang, Z.; Su, K. Galectins in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology* **2013**, *4*.
23. Laaf, D.; Bojarová, P.; Elling, L.; Křen, V. Galectin-Carbohydrate Interactions in Biomedicine and Biotechnology. *Trends in Biotechnology* **2019**, *37*, 402-415.
24. Yang, R. Y.; Rabinovich, G. A.; Liu, F. T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Reviews in Molecular Medicine* **2008**, *10*, e17.
25. Mahanti, M.; Pal, K. B.; Sundin, A. P.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Epimers Switch Galectin-9 Domain Selectivity: 3N-Aryl Galactosides Bind the C-Terminal and Gulosides Bind the N-Terminal. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2020**, *11*, 34-39.
26. Villones, L. L.; Ludwig, A.-K.; Kumeta, H.; Kikuchi, S.; Ochi, R.; Aizawa, T.; Nishimura, S.-I.; Gabius, H.-J.; Hinou, H. Exploring the In situ pairing of human galectins toward synthetic O-mannosylated core M1 glycopeptides of α -dystroglycan. *Scientific Reports* **2022**, *12*, 17800.
27. Elola, M. T.; Wolfenstein-Todel, C.; Troncoso, M. F.; Vasta, G. R.; Rabinovich, G. A. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS* **2007**, *64*, 1679-700.
28. Funasaka, T.; Raz, A.; Nangia-Makker, P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis. *Glycobiology* **2014**, *24*, 886-91.
29. Sharma, U. C.; Pokharel, S.; van Brakel, T. J.; van Berlo, J. H.; Cleutjens, J. P.; Schroen, B.; André, S.; Crijns, H. J.; Gabius, H. J.; Maessen, J.; Pinto, Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* **2004**, *110*, 3121-8.
30. Kennedy, P. G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *The Lancet. Neurology* **2013**, *12*, 186-94.
31. Shi, W.; Xue, C.; Su, X.-z.; Lu, F. The roles of galectins in parasitic infections. *Acta Tropica* **2018**, *177*, 97-104.
32. Ann, V.; Kris, D. C.; Daniel, H.; Fu-Tong, L.; Patrick, D. B.; Benoît, S. Lack of galectin-3 alleviates trypanosomiasis-associated anemia of inflammation. *Immunobiology* **2010**, *215*, 833-841.
33. Garber, K. Galecto Biotech. *Nature Biotechnology* **2013**, *31*, 481-481.
34. Hirani, N.; MacKinnon, A. C.; Nicol, L.; Ford, P.; Schambye, H.; Pedersen, A.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Sethi, T.; Tantawi, S.; Gravelle, L.; Slack, R. J.; Mills,

- R.; Karmakar, U.; Humphries, D.; Zetterberg, F.; Keeling, L.; Paul, L.; Molyneaux, P. L.; Li, F.; Funston, W.; Forrest, I. A.; Simpson, A. J.; Gibbons, M. A.; Maher, T. M. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal* **2021**, 57.
35. Girard, A.; Magnani, J. L. Clinical Trials and Applications of Galectin Antagonists. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* **2018**, 30, SE211-SE220.
36. Sörme, P.; Arnoux, P.; Kahl-Knutsson, B.; Leffler, H.; Rini, J. M.; Nilsson, U. J. Structural and thermodynamic studies on cation- π interactions in lectin-ligand complexes: high-affinity galectin-3 inhibitors through fine-tuning of an arginine-arene interaction. *Journal of American Chemical Society*. **2005**, 127, 1737-43.
37. Delaine, T.; Cumpstey, I.; Ingrassia, L.; Mercier, M. L.; Okechukwu, P.; Leffler, H.; Kiss, R.; Nilsson, U. J. Galectin-Inhibitory Thiodigalactoside Ester Derivatives Have Antimigratory Effects in Cultured Lung and Prostate Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 8109-8114.
38. Nilsson, U. Synthesis of galactoside inhibitors. **2009**.
39. Delaine, T.; Collins, P.; MacKinnon, A.; Sharma, G.; Stegmayr, J.; Rajput, V. K.; Mandal, S.; Cumpstey, I.; Larumbe, A.; Salameh, B. A.; Kahl-Knutsson, B.; van Hattum, H.; van Scherpenzeel, M.; Pieters, R. J.; Sethi, T.; Schambye, H.; Oredsson, S.; Leffler, H.; Blanchard, H.; Nilsson, U. J. Galectin-3-Binding Glycomimetics that Strongly Reduce Bleomycin-Induced Lung Fibrosis and Modulate Intracellular Glycan Recognition. *Chembiochem : a European Journal of Chemical Biology* **2016**, 17, 1759-70.
40. Chan, Y.-C.; Lin, H.-Y.; Tu, Z.; Kuo, Y.-H.; Hsu, S.-T. D.; Lin, C.-H. Dissecting the Structure–Activity Relationship of Galectin–Ligand Interactions. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, 19, 392.
41. Cumpstey, I.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. C2-symmetrical thiodigalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: efficient lectin inhibition through double arginine-arene interactions. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2005**, 44, 5110-2.
42. Salameh, B. A.; Cumpstey, I.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. 1H-1,2,3-triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18, 5367-78.
43. Rajput, V. K.; MacKinnon, A.; Mandal, S.; Collins, P.; Blanchard, H.; Leffler, H.; Sethi, T.; Schambye, H.; Mukhopadhyay, B.; Nilsson, U. J. A Selective Galactose-Coumarin-Derived Galectin-3 Inhibitor Demonstrates Involvement of Galectin-3-glycan Interactions in a Pulmonary Fibrosis Model. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, 59, 8141-7.
44. Cumpstey, I.; Salomonsson, E.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Double affinity amplification of galectin-ligand interactions through arginine-arene interactions: synthetic, thermodynamic, and computational studies with aromatic diamido thiodigalactosides. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2008**, 14, 4233-45.
45. Oberg, C. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Inhibition of galectins with small molecules. *Chimia* **2011**, 65, 18-23.

46. Van Scherpenzeel, M.; Moret, E. E.; Ballell, L.; Liskamp, R. M.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Pieters, R. J. Synthesis and evaluation of new thiodigalactoside-based chemical probes to label galectin-3. *Chembiochem: European Journal of Chemical Biology* **2009**, *10*, 1724-33.
47. Lin, C. I.; Whang, E. E.; Donner, D. B.; Jiang, X.; Price, B. D.; Carothers, A. M.; Delaine, T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Nose, V.; Moore, F. D., Jr.; Ruan, D. T. Galectin-3 targeted therapy with a small molecule inhibitor activates apoptosis and enhances both chemosensitivity and radiosensitivity in papillary thyroid cancer. *Molecular Cancer Research:MCR* **2009**, *7*, 1655-62.
48. Aslanis, V.; Slack, R. J.; MacKinnon, A. C.; McClinton, C.; Tantawi, S.; Gravelle, L.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Brooks, A.; Khindri, S. K.; Marshall, R. P.; Pedersen, A.; Schambye, H.; Zetterberg, F. Safety and pharmacokinetics of GB1211, an oral galectin-3 inhibitor: a single- and multiple-dose first-in-human study in healthy participants. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2023**, *91*, 267-280.
49. Vuong, L.; Kouverianou, E.; Rooney, C. M.; McHugh, B. J.; Howie, S. E. M.; Gregory, C. D.; Forbes, S. J.; Henderson, N. C.; Zetterberg, F. R.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Ford, P.; Pedersen, A.; Gravelle, L.; Tantawi, S.; Schambye, H.; Sethi, T.; MacKinnon, A. C. An Orally Active Galectin-3 Antagonist Inhibits Lung Adenocarcinoma Growth and Augments Response to PD-L1 Blockade. *Cancer Research* **2019**, *79*, 1480-1492.
50. Ingrassia, L.; Nshimyumukiza, P.; Dewelle, J.; Lefranc, F.; Wlodarczak, L.; Thomas, S.; Dielie, G.; Chiron, C.; Zedde, C.; Tisnès, P.; van Soest, R.; Braekman, J.-C.; Darro, F.; Kiss, R. A Lactosylated Steroid Contributes in Vivo Therapeutic Benefits in Experimental Models of Mouse Lymphoma and Human Glioblastoma. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1800-1807.
51. Pal, K. B.; Mahanti, M.; Huang, X.; Persson, S.; Sundin, A. P.; Zetterberg, F. R.; Oredsson, S.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Quinoline-galactose hybrids bind selectively with high affinity to a galectin-8N-terminal domain. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 6295-6305.
52. Solís, D.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M.; Díaz-Mauriño, T. Probing hydrogen-bonding interactions of bovine heart galectin-1 and methyl beta-lactoside by use of engineered ligands. *European journal of Biochemistry* **1994**, *223*, 107-14.
53. Öberg, C. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Arginine Binding Motifs: Design and Synthesis of Galactose-Derived Arginine Tweezers as Galectin-3 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 2297-2301.
54. Fort, S.; Kim, H.-S.; Hindsgaul, O. Screening for Galectin-3 Inhibitors from Synthetic Lacto-N-biose Libraries Using Microscale Affinity Chromatography Coupled to Mass Spectrometry. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 7146-7154.
55. Pal, K. B.; Mahanti, M.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. A Galactoside-Binding Protein Tricked into Binding Unnatural Pyranose Derivatives: 3-Deoxy-3-Methyl-Gulosides Selectively Inhibit Galectin-1. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, *20*.

56. Mahanti, M.; Pal, K. B.; Sundin, A. P.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Epimers Switch Galectin-9 Domain Selectivity: 3N-Aryl Galactosides Bind the C-Terminal and Gulosides Bind the N-Terminal. *ACS Medicinal Chemistry Letter Journal* **2020**, *11*, 34-39.
57. André, S.; Kövér, K. E.; Gabius, H. J.; Szilágyi, L. Thio- and selenoglycosides as ligands for biomedically relevant lectins: valency-activity correlations for benzene-based dithiogalactoside clusters and first assessment for (di)selenodigalactosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 931-5.
58. Demchenko, A. General Aspects of the Glycosidic Bond Formation. In **2008**; pp 1-27.
59. Furuta T, T. K., Iwamura M. Activation of selenoglycosides by photoinduced electron transfer. *Chemical Communications* **1996**, 157-158.
60. Yamago, S.; Kokubo, K.; Hara, O.; Masuda, S.; Yoshida, J.-i. Electrochemistry of Chalcogenoglycosides. Rational Design of Iterative Glycosylation Based on Reactivity Control of Glycosyl Donors and Acceptors by Oxidation Potentials. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 8584-8592.
61. Mangiavacchi, F.; Coelho Dias, I. F.; Di Lorenzo, I.; Grzes, P.; Palomba, M.; Rosati, O.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Lenardao, E. J.; Sancineto, L. Sweet Selenium: Synthesis and Properties of Selenium-Containing Sugars and Derivatives. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 211.
62. Mehta, S.; Andrews, J. S.; Svensson, B.; Pinto, B. M. Synthesis and Enzymic Activity of Novel Glycosidase Inhibitors Containing Sulfur and Selenium. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 9783-9790.
63. Pirone, L.; Nieto-Fabregat, F.; Di Gaetano, S.; Capasso, D.; Russo, R.; Traboni, S.; Molinaro, A.; Iadonisi, A.; Saviano, M.; Marchetti, R.; Silipo, A.; Pedone, E. Exploring the Molecular Interactions of Symmetrical and Unsymmetrical Selenoglycosides with Human Galectin-1 and Galectin-3. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 8273.
64. Shechter, S.; Zomer, E.; Traber, P., G.; Nir, R.; Johnson, J., M.; George, R. Selenogalactoside Compounds For The Prevention and Treatment Of Diseases Associated With Galectin and the Use Thereof. **2017**.
65. Di Gaetano, S.; Pirone, L.; Galdadas, I.; Traboni, S.; Iadonisi, A.; Pedone, E.; Saviano, M.; Gervasio, F. L.; Capasso, D. Design, Synthesis, and Anticancer Activity of a Selenium-Containing Galectin-3 and Galectin-9N Inhibitor. *International Journal Molecular Sciences* **2022**, *23*.
66. Crich, D.; Suk, D.-H.; Sun, S. Highly diastereoselective radical cyclization of a glucose-derived enol ether radical cation/phosphate anion pair. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2861-2864.
67. Kawai, Y.; Ando, H.; Ozeki, H.; Koketsu, M.; Ishihara, H. A facile method for beta-selenoglycoside synthesis using beta-*p*-methylbenzoyl selenoglycoside as the selenating unit. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4653-6.
68. McDonagh, A. W.; Mahon, M. F.; Murphy, P. V. Lewis Acid Induced Anomerization of Se-Glycosides. Application to Synthesis of α -Se-GalCer. *Organic letters* **2016**, *18*, 552-5.

69. Bedini, E.; Esposito, D.; Parrilli, M. A Versatile Strategy for the Synthesis of *N*-Acetyl-bacillosamine-Containing Disaccharide Building Blocks Related to Bacterial O-Antigens. *Synlett* **2006**, 825-830.
70. Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. Displacement reactions of a 1,2-anhydro- α -D-hexopyranose: installation of useful functionality at the anomeric carbon. *Carbohydrate Research* **1990**, 206, 361-6.
71. Zhu, F.; O'Neill, S.; Rodriguez, J.; Walczak, M. A. Stereoretentive Reactions at the Anomeric Position: Synthesis of Selenoglycosides. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2018**, 57, 7091-7095.
72. Kumar, A. A.; Illyés, T. Z.; Kövér, K. E.; Szilágyi, L. Convenient syntheses of 1,2-trans selenoglycosides using isoselenuronium salts as glycosylselenenyl transfer reagents. *Carbohydrate Research* **2012**, 360, 8-18.
73. Lis, H.; Sharon, N. Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Chemical Reviews Journal* **1998**, 98, 637-674.
74. Lee, Y. C.; Lee, R. T. Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology. *Accounts of Chemical Research* **1995**, 28, 321-327.
75. Lundquist, J. J.; Toone, E. J. The Cluster Glycoside Effect. *Chemical Reviews* **2002**, 102, 555-578.
76. Mammen, S.-K. C., G. M. Whitesides. Polyvalente Wechselwirkungen in biologischen Systemen: Auswirkungen auf das Design und die Verwendung multivalenter Liganden und Inhibitoren. *Angewandte Chemie* **1998**, 110, 2908–2953.
77. Sharon, N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* **2006**, 1760, 527-37.
78. Glick, J.; Garber, N. The intracellular localization of *Pseudomonas aeruginosa* lectins. *Journal of General Microbiology* **1983**, 129, 3085-90.
79. Folkesson, A.; Jelsbak, L.; Yang, L.; Johansen, H. K.; Ciofu, O.; Høiby, N.; Molin, S. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nature Reviews Microbiology* **2012**, 10, 841-51.
80. Bhagirath, A. Y.; Li, Y.; Somayajula, D.; Dadashi, M.; Badr, S.; Duan, K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulmonary Medicine* **2016**, 16, 174.
81. Kadam, R. U.; Bergmann, M.; Hurley, M.; Garg, D.; Cacciarini, M.; Swiderska, M. A.; Nativi, C.; Sattler, M.; Smyth, A. R.; Williams, P.; Cámara, M.; Stocker, A.; Darbre, T.; Reymond, J. L. A glycopeptide dendrimer inhibitor of the galactose-specific lectin LecA and of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, 50, 10631-5.
82. Cioci, G.; Mitchell, E. P.; Gautier, C.; Wimmerová, M.; Sudakevitz, D.; Pérez, S.; Gilboa-Garber, N.; Imberty, A. Structural basis of calcium and galactose recognition by the lectin PA-IL of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEBS Letters* **2003**, 555, 297-301.
83. Chemani, C.; Imberty, A.; de Bentzmann, S.; Pierre, M.; Wimmerová, M.; Guery, B. P.; Faure, K. Role of LecA and LecB lectins in *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury and effect of carbohydrate ligands. *Infection and Immunity* **2009**, 77, 2065-75.

84. Diggle, S. P.; Stacey, R. E.; Dodd, C.; Cámara, M.; Williams, P.; Winzer, K. The galactophilic lectin, LecA, contributes to biofilm development in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environmental Microbiology* **2006**, *8*, 1095-104.
85. Novoa, A.; Eierhoff, T.; Topin, J.; Varrot, A.; Barluenga, S.; Imberty, A.; Römer, W.; Winssinger, N. A LecA ligand identified from a galactoside-conjugate array inhibits host cell invasion by *Pseudomonas aeruginosa*. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2014**, *53*, 8885-9.
86. Bajolet-Laudinat, O.; Girod-de Bentzmann, S.; Tournier, J. M.; Madoulet, C.; Plotkowski, M. C.; Chippaux, C.; Puchelle, E. Cytotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* internal lectin PA-I to respiratory epithelial cells in primary culture. *Infection and immunity* **1994**, *62*, 4481-7.
87. Blanchard, B.; Nurisso, A.; Hollville, E.; Tétaud, C.; Wiels, J.; Pokorná, M.; Wimmerová, M.; Varrot, A.; Imberty, A. Structural basis of the preferential binding for globo-series glycosphingolipids displayed by *Pseudomonas aeruginosa* lectin I. *Journal of Molecular Biology* **2008**, *383*, 837-53.
88. Garber, N.; Guempel, U.; Belz, A.; Gilboa-Garber, N.; Doyle, R. J. On the specificity of the D-galactose-binding lectin (PA-I) of *Pseudomonas aeruginosa* and its strong binding to hydrophobic derivatives of D-galactose and thiogalactose. *Biochimica et Biophysica Acta* **1992**, *1116*, 331-3.
89. Kadam, R. U.; Garg, D.; Schwartz, J.; Visini, R.; Sattler, M.; Stocker, A.; Darbre, T.; Raymond, J. L. CH- π "T-shape" interaction with histidine explains binding of aromatic galactosides to *Pseudomonas aeruginosa* lectin LecA. *ACS Chemical Biology* **2013**, *8*, 1925-30.
90. Agrahari, A. K.; Bose, P.; Jaiswal, M. K.; Rajkhowa, S.; Singh, A. S.; Hotha, S.; Mishra, N.; Tiwari, V. K. Cu(I)-Catalyzed Click Chemistry in Glycoscience and Their Diverse Applications. *Chemical Reviews* **2021**, *121*, 7638-7956.
91. Kacprzak, K.; Skiera, I.; Piasecka, M.; Paryzek, Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures. *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 5689-743.
92. Supuran, C. T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews, Drug discovery* **2008**, *7*, 168-81.
93. He, X.-P.; Zeng, Y.-L.; Zang, Y.; Li, J.; Field, R. A.; Chen, G.-R. Carbohydrate CuAAC click chemistry for therapy and diagnosis. *Carbohydrate Research* **2016**, *429*, 1-22.
94. Fraser, B. H.; Hamilton, S.; Krause-Heuer, A. M.; Wright, P. J.; Greguric, I.; Tucker, S. P.; Draffan, A. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Synthesis of 1,4-triazole linked zanamivir dimers as highly potent inhibitors of influenza A and B. *MedChemComm* **2013**, *4*, 383-386.
95. Campo, V. L.; Sesti-Costa, R.; Carneiro, Z. A.; Silva, J. S.; Schenkman, S.; Carvalho, I. Design, synthesis and the effect of 1,2,3-triazole sialylmimetic neoglycoconjugates on *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20*, 145-56.

96. Cecioni, S.; Praly, J. P.; Matthews, S. E.; Wimmerová, M.; Imberty, A.; Vidal, S. Rational design and synthesis of optimized glycoclusters for multivalent lectin-carbohydrate interactions: influence of the linker arm. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2012**, *18*, 6250-63.
97. Denavit, V.; Lainé, D.; Bouzriba, C.; Shanina, E.; Gillon, É.; Fortin, S.; Rademacher, C.; Imberty, A.; Giguère, D. Stereoselective Synthesis of Fluorinated Galactopyranosides as Potential Molecular Probes for Galactophilic Proteins: Assessment of Monofluorogalactoside-LecA Interactions. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2019**, *25*, 4478-4490.
98. Zahorska, E.; Kuhadomlarp, S.; Minervini, S.; Yousaf, S.; Lepsik, M.; Kinsinger, T.; Hirsch, A. K. H.; Imberty, A.; Titz, A. A rapid synthesis of low-nanomolar divalent LecA inhibitors in four linear steps from D-galactose pentaacetate. *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2020**, *56*, 8822-8825.
99. Zaree, P.; Sastre Torano, J.; de Haan, C. A. M.; Scheltema, R. A.; Barendregt, A.; Thijssen, V.; Yu, G.; Flesch, F.; Pieters, R. J. The assessment of *Pseudomonas aeruginosa* lectin LecA binding characteristics of divalent galactosides using multiple techniques. *Glycobiology* **2021**, *31*, 1490-1499.
100. Bruneau, A.; Gillon, E.; Furiga, A.; Brachet, E.; Alami, M.; Roques, C.; Varrot, A.; Imberty, A.; Messaoudi, S. Discovery of potent 1,1-diarylthiogalactoside glycomimetic inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* LecA with antibiofilm properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2023**, *247*, 115025.
101. Cecioni, S.; Imberty, A.; Vidal, S. Glycomimetics versus multivalent glycoconjugates for the design of high affinity lectin ligands. *Chemical Reviews Journal* **2015**, *115*, 525-61.
102. Bernardi, A.; Jiménez-Barbero, J.; Casnati, A.; De Castro, C.; Darbre, T.; Fieschi, F.; Finne, J.; Funken, H.; Jaeger, K.-E.; Lahmann, M.; Lindhorst, T. K.; Marradi, M.; Messner, P.; Molinaro, A.; Murphy, P. V.; Nativi, C.; Oscarson, S.; Penadés, S.; Peri, F.; Pieters, R. J.; Renaudet, O.; Reymond, J.-L.; Richichi, B.; Rojo, J.; Sansone, F.; Schäffer, C.; Turnbull, W. B.; Velasco-Torrijos, T.; Vidal, S.; Vincent, S.; Wennekes, T.; Zuilhof, H.; Imberty, A. Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 4709-4727.
103. Illyés, T. Z.; Malinovská, L.; Róth, E.; Tóth, B.; Farkas, B.; Korsák, M.; Wimmerová, M.; Kövér, K. E.; Csávás, M. Synthesis of Tetravalent Thio- and Selenogalactoside-Presenting Galactoclusters and Their Interactions with Bacterial Lectin PA-IL from *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, *26*.
104. Ernst, B.; Magnani, J. L. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery* **2009**, *8*, 661-77.
105. Chabre, Y. M.; Giguère, D.; Blanchard, B.; Rodrigue, J.; Rocheleau, S.; Neault, M.; Rauthu, S.; Papadopoulos, A.; Arnold, A. A.; Imberty, A.; Roy, R. Combining glycomimetic and multivalent strategies toward designing potent bacterial lectin inhibitors. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2011**, *17*, 6545-62.
106. Dwek, R. A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. *Chemical Reviews Journal* **1996**, *96*, 683-720.

107. Ardá, A.; Jiménez-Barbero, J. The recognition of glycans by protein receptors. Insights from NMR spectroscopy. *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2018**, 54, 4761-4769.
108. Valverde, P.; Quintana, J. I.; Santos, J. I.; Ardá, A.; Jiménez-Barbero, J. Novel NMR Avenues to Explore the Conformation and Interactions of Glycans. *ACS Omega* **2019**, 4, 13618-13630.
109. Cala, O.; Guilliére, F.; Krimm, I. NMR-based analysis of protein-ligand interactions. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2014**, 406, 943-56.
110. Wagstaff, J. L.; Taylor, S. L.; Howard, M. J. Recent developments and applications of saturation transfer difference nuclear magnetic resonance (STD NMR) spectroscopy. *Molecular BioSystems* **2013**, 9, 571-7.
111. Hőgye, F.; Farkas, L. B.; Balogh Á, K.; Szilágyi, L.; Alnukari, S.; Bajza, I.; Borbás, A.; Fehér, K.; Illyés, T. Z.; Timári, I. Saturation Transfer Difference NMR and Molecular Docking Interaction Study of Aralkyl-Thiodigalactosides as Potential Inhibitors of the Human-Galectin-3 Protein. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, 25.
112. Mayer, M.; Meyer, B. Characterization of Ligand Binding by Saturation Transfer Difference NMR Spectroscopy. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **1999**, 38, 1784-1788.
113. Raics, M.; Timári, I.; Diercks, T.; Szilágyi, L.; Gabius, H. J.; Kövér, K. E. Selenoglycosides as Lectin Ligands: (77) Se-Edited CPMG-HSQMBC NMR Spectroscopy To Monitor Biomedically Relevant Interactions. *Chembiochem: a European Journal of Chemical Biology* **2019**, 20, 1688-1692.
114. Hamark, C.; Landström, J.; Widmalm, G. SEAL by NMR: glyco-based selenium-labeled affinity ligands detected by NMR spectroscopy. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2014**, 20, 13905-8.
115. Pérez-Victoria, I.; Boutureira, O.; Claridge, T. D.; Davis, B. G. Glycosyldiselenides as lectin ligands detectable by NMR in biofluids. *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2015**, 51, 12208-11.
116. Diercks, T.; Medrano, F. J.; FitzGerald, F. G.; Beckwith, D.; Pedersen, M. J.; Reihill, M.; Ludwig, A. K.; Romero, A.; Oscarson, S.; Cudic, M.; Gabius, H. J. Galectin-Glycan Interactions: Guidelines for Monitoring by ⁷⁷Se NMR Spectroscopy, and Solvent (H₂O/D₂O) Impact on Binding. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2021**, 27, 316-325.
117. Fehér, K.; Timári, I.; Rákosi, K.; Szolomájer, J.; Illyés, T. Z.; Bartok, A.; Varga, Z.; Panyi, G.; Tóth, G. K.; Kövér, K. E. Probing pattern and dynamics of disulfide bridges using synthesis and NMR of an ion channel blocker peptide toxin with multiple diselenide bonds. *Chemical Science* **2016**, 7, 2666-2673.
118. Timári, I.; Balla, S.; Fehér, K.; Kövér, K. E.; Szilágyi, L. ⁷⁷Se-Enriched Selenoglycoside Enables Significant Enhancement in NMR Spectroscopic Monitoring of Glycan-Protein Interactions. *Pharmaceutics* **2022**, 14.
119. Fittolani, G.; Shanina, E.; Guberman, M.; Seeberger, P. H.; Rademacher, C.; Delbianco, M. Automated Glycan Assembly of ¹⁹F-labeled Glycan Probes Enables

High-Throughput NMR Studies of Protein-Glycan Interactions. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2021**, 60, 13302-13309.

120. Lobsanov, Y. D.; Gitt, M. A.; Leffler, H.; Barondes, S. H.; Rini, J. M. X-ray crystal structure of the human dimeric S-Lac lectin, L-14-II, in complex with lactose at 2.9-Å resolution. *The Journal of Biological Chemistry* **1993**, 268, 27034-8.

121. Raics, M.; Balogh, Á. K.; Kishor, C.; Timári, I.; Medrano, F. J.; Romero, A.; Go, R. M.; Blanchard, H.; Szilágyi, L.; E. Kövér, K.; Fehér, K. Investigation of the Molecular Details of the Interactions of Selenoglycosides and Human Galectin-3. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, 23, 2494.

122. Wojtczak, K.; Byrne, J. P. Structural Considerations for Building Synthetic Glycoconjugates as Inhibitors for *Pseudomonas aeruginosa* Lectins. *ChemMedChem* **2022**, 17, e202200081.

123. van Hattum, H.; Branderhorst, H. M.; Moret, E. E.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Pieters, R. J. Tuning the preference of thiodigalactoside- and lactosamine-based ligands to galectin-3 over galectin-1. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 56, 1350-4.

124. Vašíček, T.; Spiwok, V.; Červený, J.; Petrásková, L.; Bumba, L.; Vrbata, D.; Pelantová, H.; Křen, V.; Bojarová, P. Regioselective 3-O-Substitution of Unprotected Thiodigalactosides: Direct Route to Galectin Inhibitors. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2020**, 26, 9620-9631.

125. Kelemen, V.; Borbás, A. 5 - Glycomimetics with unnatural glycosidic linkages. In *Recent Trends in Carbohydrate Chemistry*, Rauter, A. P.; Christensen, B. E.; Somsák, L.; Kosma, P.; Adamo, R., Eds. Elsevier: **2020**; 161-215.

126. Kosower, E. M.; Pazhenchevsky, B.; Hershkowitz, E. 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes). Strongly fluorescent syn isomers. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 6516-6518.

127. Szabó, T.; Bényei, A.; Szilágyi, L. Bivalent glycoconjugates based on 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octa-3,6-diene-2,8-dione ("bimane") as a central scaffold. *Carbohydrate Research* **2019**, 473, 88-98.

128. Kosower, E. M.; Radkowsky, A. E.; Fairlamb, A. H.; Croft, S. L.; Neal, R. A. Bimane cyclic esters, possible stereologues of trypanothione as antitrypanosomal agents. Bimanes 29. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 30, 659-671.

129. Illyés, T. Z.; Malinovská, L.; Róth, E.; Tóth, B.; Farkas, B.; Korsák, M.; Wimmerová, M.; Kövér, K. E.; Csávás, M. Synthesis of Tetravalent Thio- and Selenogalactoside-Presenting Galactoclusters and Their Interactions with Bacterial Lectin PA-IL from *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, 26, 542.

130. Raics, M.; Timári, I.; Szilágyi, L.; Gabius, H. J.; Kövér, K. E. Introducing ⁷⁷Se NMR Spectroscopy to Analyzing Galectin-Ligand Interaction. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* **2022**, 2442, 105-123.

131. Bogusiak, J.; Szeja, W. Studies on the synthesis of 1,2-cis pentofuranosides from S-glycofuranosyl dithiocarbamates, dithiocarbonates and phosphorodithioates. *Carbohydrate Research* **2001**, 330, 141-4.

132. Stanek, J. S. M. C. Derivatives of D-thioxylopyranose and of some redcing I-deoxy-I-thiodisaccharides. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1956**, 30, 297-303.

133. El Ashry, E. S. H.; Awad, L. F.; Hamid, H. M. A.; Atta, A. I. Synthesis of Interglycosidically S-Linked 1-Thio-Oligosaccharides Under Microwave Irradiation*. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2005**, 24, 745-753.
134. Cagnoni, A. J.; Kovensky, J.; Uhrig, M. L. Design and synthesis of hydrolytically stable multivalent ligands bearing thiodigalactoside analogues for peanut lectin and human galectin-3 binding. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 6456-67.
135. Di Gaetano, S.; Bedini, E.; Landolfi, A.; Pedone, E.; Pirone, L.; Saviano, M.; Traboni, S.; Capasso, D.; Iadonisi, A. Synthesis of diglycosylated (di)sulfides and comparative evaluation of their antiproliferative effect against tumor cell lines: A focus on the nature of sugar-recognizing mediators involved. *Carbohydrate Research* **2019**, 482, 107740.
136. Wang, H. H.; Shi, T.; Gao, W. W.; Wang, Y. Q.; Li, J. F.; Jiang, Y.; Hou, Y. S.; Chen, C.; Peng, X.; Wang, Z. Sodium Iodide (NaI)-Catalyzed Cross-Coupling for C-S Bond Formation via Oxidative Dehydrogenation: Cheap, Direct Access to Unsymmetrical Aryl Sulfides. *Chemistry, an Asian Journal* **2017**, 12, 2675-2679.
137. Jana, M.; Misra, A. K. Stereoselective synthesis of β -glycosyl thiols and their synthetic applications. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78, 2680-6.
138. Wagner, G.; Nuhn, P. [Synthesis of selenoglycosides with acetyl]glycosylisosenuronium bromides. 4. on "selenoglycosides"]. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1964**, 297, 461-73.
139. Körösi, B. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1950**, 160-164.
140. Kosower, N. S.; Kosower, E. M.; Newton, G. L.; Ranney, H. M. Bimane fluorescent labels: labeling of normal human red cells under physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1979**, 76, 3382-6.
141. Szabó, T., Kén- és szeléntartalmú glikomimetikumok szintézise. *Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem* **2019**.
142. Kosower, E. M.; Pazhenchevsky, B. Bimanes. 5. Synthesis and properties of syn- and anti-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octadienediones (9,10-dioxabimanes). *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 4983-4993.
143. Neogi, I.; Das, P.; Grynszpan, F. Dihalogen and Solvent-Free Preparation of syn-Bimane. *Synlett* **2018**.
144. Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society* **2013**, 21, 1-12.
145. Ballell, L.; Joosten, J. A. F.; Maate, F. A. e.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, R. J. Microwave-assisted, tin-mediated, regioselective 3-O-alkylation of galactosides. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 6685-6687.
146. Dahlqvist, A.; Mandal, S.; Peterson, K.; Håkansson, M.; Logan, D. T.; Zetterberg, F. R.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. 3-Substituted 1-Naphthamidomethyl-C-

galactosyls Interact with Two Unique Sub-Sites for High-Affinity and High-Selectivity Inhibition of Galectin-3. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2019**, 24, 4554.

147. David, S.; Thiéffry, A.; Veyrières, A. A mild procedure for the regiospecific benzylation and allylation of polyhydroxy-compounds via their stannylene derivatives in non-polar solvents. *Journal of The Chemical Society-perkin Transactions 1* **1981**, 12, 1796-1801.

148. Yang, G.; Kong, F.; Zhou, S. Selective 3-O-allylation and 3-O-benylation of methyl α -D-manno-, α -L-rhamno- and β -L-fuco-pyranoside. *Carbohydrate Research* **1991**, 211, 179-182.

149. Timári, I.; Balla, S.; Fehér, K.; Kövér, K. E.; Szilágyi, L. ⁷⁷Se-Enriched Selenoglycoside Enables Significant Enhancement in NMR Spectroscopic Monitoring of Glycan-Protein Interactions. *Pharmaceutics* **2022**, 14, 201.

150. Cattaneo, V.; Oldrini, D.; Corrado, A.; Berti, F.; Adamo, R. Orthogonal cleavage of 2-naphthylmethyl group in the presence of *p*-methoxy phenyl-protected anomeric position and its use in carbohydrate synthesis. *Organic Chemistry Frontiers* **2016**, 3.

151. Liu, J.; Wong, C.-H. An efficient method for the cleavage of *p*-methoxybenzylidene (PMP), tetrahydropyranyl (THP) and 1,3-dithiane protecting groups by Selectfluor™. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 4037-4039.

152. Burkart, M. D.; Zhang, Z.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. A New Method for the Synthesis of Fluoro-Carbohydrates and Glycosides Using Selectfluor. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 11743-11746.

153. Vincent, S. P.; Burkart, M. D.; Tsai, C. Y.; Zhang, Z.; Wong, C. H. Electrophilic Fluorination-Nucleophilic Addition Reaction Mediated by Selectfluor: Mechanistic Studies and New Applications. *Journal Organic Chemistry* **1999**, 64, 5264-5279.

154. Zhang, Z.; Magnusson, G. Conversion of *p*-methoxyphenyl glycosides into the corresponding glycosyl chlorides and bromides, and into thiophenyl glycosides. *Carbohydrate Research* **1996**, 295, 41-55.

155. Cao, Y.; Okada, Y.; Yamada, H. Facile and regioselective preparation of partly *O*-benzylated D-glucopyranose acetates via acid-mediated simultaneous debenylation-acetolysis. *Carbohydrate Research* **2006**, 341, 2219-23.

156. Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. Lewis Acid Catalyzed Highly Selective Halogenation of Aromatic Compounds. *Synlett* **2005**, 37, 2837-2842.

157. Poor Heravi, M. R. Fluorination of activated aromatic systems with Selectfluor™ F-TEDA-BF₄ in ionic liquids. *Journal of Fluorine Chemistry - J Fluorine Chem.* **2008**, 129, 217-221.

158. Cazorla, C.; Métay, E.; Andrioletti, B.; Lemaire, M. Metal-free electrophilic fluorination of alkyl trifluoroborates and boronic acids. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 3936-3938.

159. Taylor, R. Determination of electrophilic aromatic reactivities via pyrolysis of 1-arylethyl acetates. Part VII. The total reactivity of quinoline. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic* **1971**, 2382-2387.

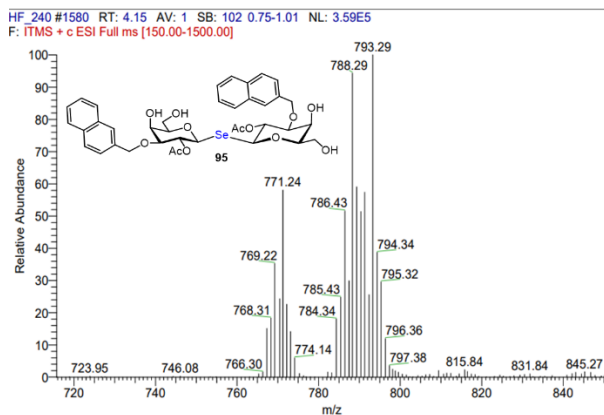
160. Kaltner, H.; Szabó, T.; Fehér, K.; André, S.; Balla, S.; Manning, J. C.; Szilágyi, L.; Gabius, H. J. Bivalent O-glycoside mimetics with S/disulfide/Se substitutions and aromatic core: Synthesis, molecular modeling and inhibitory activity on biomedically relevant lectins in assays of increasing physiological relevance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, 25, 3158-3170.
161. Pei, Y.; Dong, H.; Caraballo, R.; Ramström, O. Synthesis of Positional Thiol Analogs of β -D-Galactopyranose. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 4927-4934.
162. Li, Y.; Roy, B.; Liu, X. New insight on 2-naphthylmethyl (NAP) ether as a protecting group in carbohydrate synthesis: a divergent approach towards a high-mannose type oligosaccharide library. *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2011**, 47, 8952-4.
163. White, J. D.; Bolton, G. L.; Dantanarayana, A. P.; Fox, C. M. J.; Hiner, R. N.; Jackson, R. W.; Sakuma, K.; Warriar, U. S. Total Synthesis of the Antiparasitic Agent Avermectin B1a. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 1908-1939.
164. Chen, Q.; Kong, F. Stereoselective glycosylation using fully benzylated pyrimidin-2-yl 1-thio- β -D-glycopyranosides. *Carbohydrate Research* **1995**, 272, 149-157.
165. Yang, Y.; Zhang, X.; Yu, B. O-Glycosylation methods in the total synthesis of complex natural glycosides. *Natural Product Reports* **2015**, 32, 1331-55.
166. Stewart, A. O.; Williams, R. M. C-Glycosidation of pyridyl thioglycosides. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, 4289-4296.
167. Jánossy, L.; Csávás, M.; Herczeg, M.; Borbás, A.; Antus, S. Selective removal of the (2-naphthyl)methyl protecting group in the presence of *p*-methoxybenzyl group by catalytic hydrogenation. *Archive for organic chemistry* **2012**.
168. Lloyd, D.; Bylsma, M.; Bright, D. K.; Chen, X.; Bennett, C. S. Mild Method for 2-Naphthylmethyl Ether Protecting Group Removal Using a Combination of 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) and β -Pinene. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, 82, 3926-3934.
169. Jakab, Zs. Szulfonsav tartalmú sLea mimetikumok előállítás. Szénhidrátok dioxán és dioxolán típusú antraceniimetilén-acetáljainak vizsgálata. *Egyetemi doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem* **2010**.
170. Mackinnon, U. N. L. H. S. Galactoside inhibiteur de la galectine-3 et son utilisation pour le traitement de la fibrose pulmonaire. **2013**.
171. Bijian, K.; Zhang, Z.; Xu, B.; Jie, S.; Chen, B.; Wan, S.; Wu, J.; Jiang, T.; Alaoui-Jamali, M. A. Synthesis and biological activity of novel organoselenium derivatives targeting multiple kinases and capable of inhibiting cancer progression to metastases. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 48, 143-52.
172. Sidoryk, K.; Rárová, L.; Oklešťková, J.; Pakulski, Z.; Strnad, M.; Cmoch, P.; Luboradzki, R. Synthesis of 28a-homoselenolupanes and 28a-homoselenolupane saponins. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14, 10238-10248.
173. Viktória, T. Kumarin és kinolin tartalmú szelenoglikozidok szintézise és szerkezetvizsgálata. **2020**, Szakdolgozat.

174. Zhao, H.-C.; Shi, Y.-P.; Liu, Y.-M.; Li, C.-W.; Xuan, L.-N.; Wang, P.; Zhang, K.; Chen, B.-Q. Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3-selenazole-containing 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23, 6577-6579.
175. Albert, M.; Dax, K.; Ortner, J. A novel direct route to 2-deoxy-2-fluoro-aldoses and their corresponding derivatives. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4839-4848.
176. Černý, M.; Staněk, J.; Pacák, J. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan und dessen Anwendung zur Synthese von β -D-Thiogalaktosiden. *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften* **1963**, 94, 290-294.
177. Huang, L.; Wang, Z.; Zhang, X.; Wu, P. Bis[3-ethyl-4-(4-methoxy-phen-yl)-5-(2-pyrid-yl)-4H-1,2,4-triazole- κ N,N]bis-(perchlorato- κ O)copper(II)acetonitrile disolvate. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online* **2008**, 64, 741-2.

9. Függelék

1. A 95 vegyület LC-MS spektruma

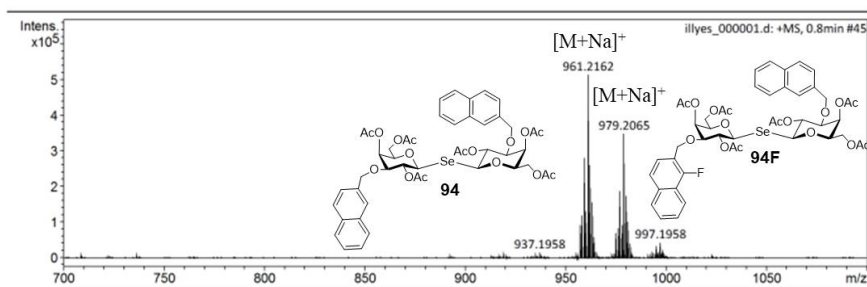
A $C_{38}H_{42}O_{12}Se$ összegképletű vegyület pszeudo molekulaionjai: $[M+Na]^+$ m/z 793,29-nél (m/z $[M+Na]^+$ számított 793,29); $[M+H]^+$ m/z 771,24 (m/z $[M+H]^+$ számított 771,18) valamint az izotóp-eloszlás a $C_{38}H_{42}O_{12}Se$ szerkezetet igazolja.



1. ábra: A 95 reakcióelegy LC-MS spektruma

2. A 94 vegyület ESI-MS spektruma

A spektrumban két csúcs jelent meg: $[M+Na]^+$ pszeudo molekulaion m/z 979,2026 és m/z 997,1958 értéknél. Hosszas elemzést követően megállapítottuk, hogy fluorozódik az aromás gyűrű a molekulában, ami $C_{46}H_{49}FNaO_{16}Se$ összegképletű **94F** monofluor származék jelenlétét mutatja (<10% NMR alapján).

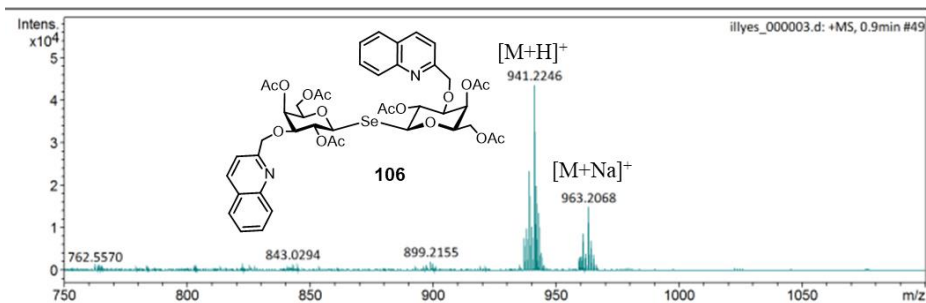


2. ábra: A 94 és a 94F vegyület HRMS spektruma

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

3. 3,3'-di-O-kinolin-2-il-metil-SeDG-oktaacetát (106) HRMS spektruma

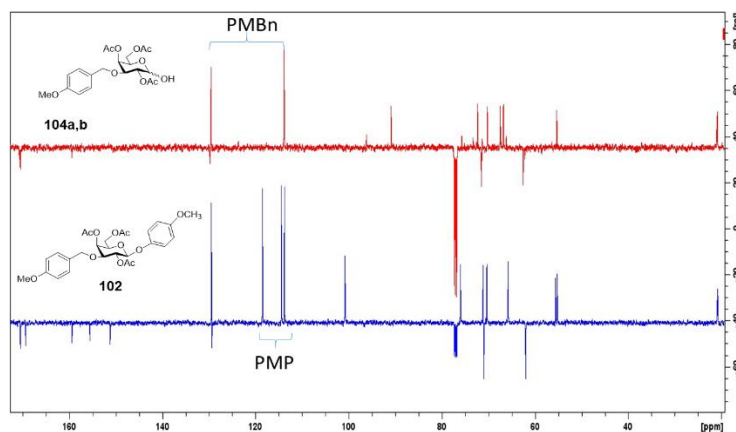
A HRMS mérések igazolták, melyet Dr. Gáspár Attila egyetemi tanár végzett, hogy a **106** 3,3'-di-O-kinolin-2-il-metil-SeDG-oktaacetát előállításának sikeres volt.



3. ábra: A **106** vegyület HRMS spektruma

4. A **102** vegyület és **104a,b** származék ^{13}C NMR spektruma

A kiindulási **102** származék, Selectfluorral történő hasítást követő **104(a,b)** anomer keverék ^{13}C NMR spektruma van feltüntetve. A két ^{13}C NMR spektrumot egymásra vetítve látható, hogy a **104(a,b)** anomer keverékben a PMBn szubsztituens megmaradt, melyet jól mutat a PMBn csoport CH_2 ^{13}C kémiai eltolódása (δ) 70,9 ppm-nél. Összevetve a két spektrum aromás régióit, a PMBn csoport CH jeleit azonosítva megállapítható, mely ^{13}C kémiai eltolódású CH jelek tartoznak a PMP csoporthoz.

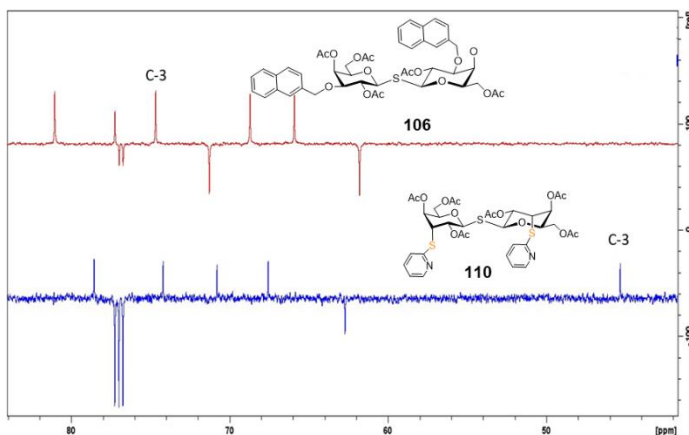


4. ábra: A **102** és **104(a,b)** vegyületek ^{13}C NMR spektrumai

Hőgye Fanni: Új, potenciálisan biológiailag aktív kén- és szeléntartalmú szénhidrát származékok szintézise

5. A 3,3'-di-S-2-piridin-il-tiodigulozid (110) származék ^{13}C NMR spektruma a kiindulási 78-as származék ^{13}C NMR spektrumához viszonyítva

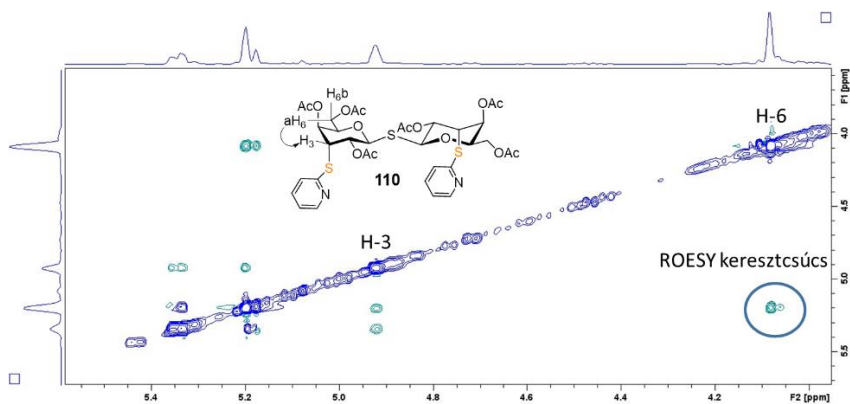
A **110** vegyület szerkezetigazolásához különböző 1D és 2D NMR mérések kiértékelését végeztük el. Összehasonlítva a kiindulási 3,3'-di-O-naftalin-2-ilmetil TDG származék **106** ^{13}C NMR spektrumát a **110** 3,3'-di-S-2-piridin-il-tiodigulozid származékéval, jól látható a C-3 szénatom kémiai eltolódás változása.



5. ábra: A **106** és **110** vegyületek ^{13}C NMR spektrumai

6. A **110** származék ^1H - ^1H ROESY spektruma

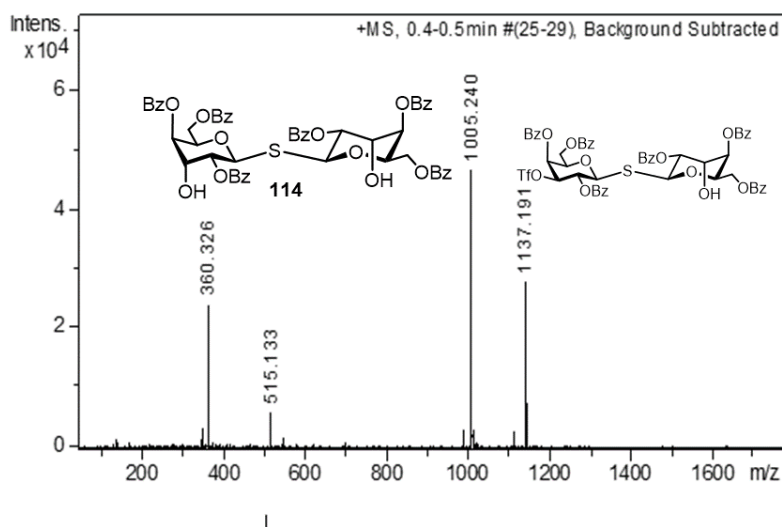
A 3,3'-di-S-piridin-2-il-TDGulozid vegyület ROESY keresztcsúcsát szemlélteti (500 MHz, CDCl_3 , 298 K)



6. ábra: A **110** vegyület ^1H - ^1H ROESY NMR spektruma

7. A **114** származékok melléktermékének ESI-MS spektruma

Az inverzió során keletkezett egy származék is, melyben az egyik *OTf* csoport nem szenvedett inverziót/hidrolízist. Az ESI-MS mérések során az $C_{55}H_{45}F_3O_{18}S_2$ összegképletű származékot detektáltunk, a várt **114** dihidroxi származék mellett.



7. ábra: A **114** vegyület ESI-MS spektruma