

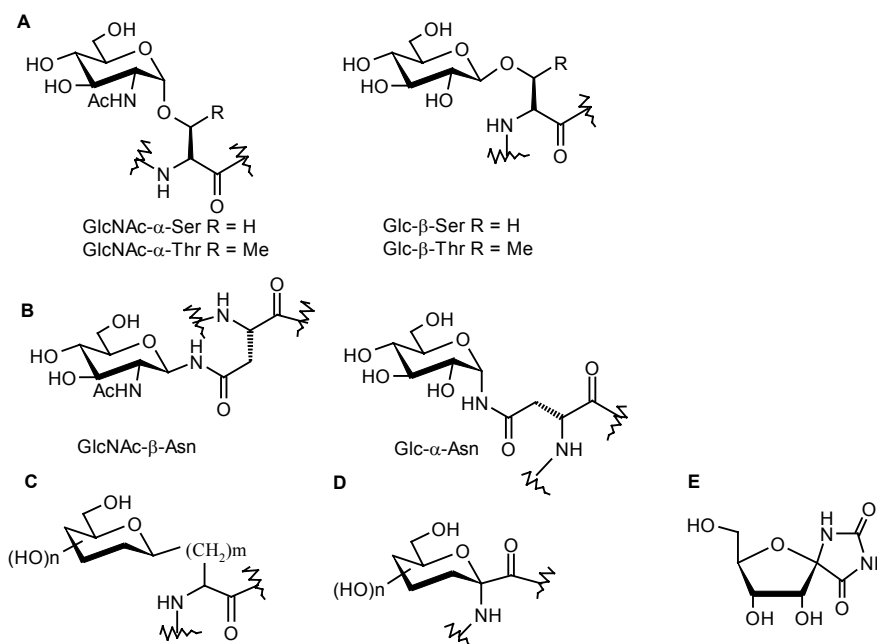
1. Bevezetés

A glikopeptidek, melyek glikozilezett polipeptidláncot tartalmaznak, a molekulák egyre nagyobb mértékben bővülő családját alkotják. A glikoproteinek nagyszámú variációja ismert, melyek több mint 50 aminosavból álló peptid (vagy fehérje) komponenst tartalmaznak. A szénhidrát lehet egyszerű monoszacharid vagy komplex, akár több mint 20 egységből álló oligoszacharid. A glikopeptidek/proteinek biológiai szerepe igen változatos. A szénhidrát-rész legtöbb esetben nagy mértékben hozzájárul a peptid/fehérje biológiai szerepének betöltéséhez szükséges konformáció kialakulásához. Az oligoszacharidokat tartalmazó glikokonjugátumok biológiai szerepe más és más attól függően, hogy hol helyezkednek el (a sejt felszínén vagy a mátrixban, illetve a sejten belül a citoplazmában), és milyen a szerkezeti felépítésük. A sejt felszínén elhelyezkedő glikoproteinek vírusok, baktériumok, növényi és állati toxinok, hormonok specifikus receptorai. A sejten kívüli mátrixban lévő glikokonjugátumok viszont szervező, korlátozó és raktározó funkcióval rendelkeznek. A citoplazmában a glikokonjugátumok „kereskedő” szerepet töltenek be: részt vesznek a fehérjék forgalmának sejten belüli szabályozásában.¹

Az elmúlt 10-15 évben egyre nagyobb érdeklődés irányul e vegyületek felé. A glikopeptidek biológiai szerepének megismerése, illetve az élő szervezetben kifejtett hatásának módosítása céljából alapvető fontosságú szerkezeti felépítésük ismerete. Az ezen a tudományterületen folyó kémiai kutatások középpontjában a természetes származékok előállítása, valamint az ezekkel szerkezetükben és/vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) szintézise áll.^{2,3}

A természetes származékokban a szénhidrát kis hidrolitikus stabilitású *O*- illetve *N*-glikozidos kötéssel (**1. ábra A** és **B**) kapcsolódik a fehérje adott aminosavjához. Ezért az élő szervezetben az enzimek könnyen elhidrolizálják ezeket a kötéseket.

A glikoproteinek élő szervezetben betöltött szerepének alaposabb megismerése céljából olyan glikomimetikumokat állítanak elő a biológiai vizsgálatokhoz, amelyekben a C-O illetve C-N kapcsolatokat stabilisabb C-C kötésekkel helyettesítik (**1. ábra C**). A C-glikozil vegyületek speciális képviselői az anomer α -aminosavak (**1. ábra D**), amelyekben az aminosav aszimmetriacentruma egybeesik a szénhidrát anomer szénatomjával.



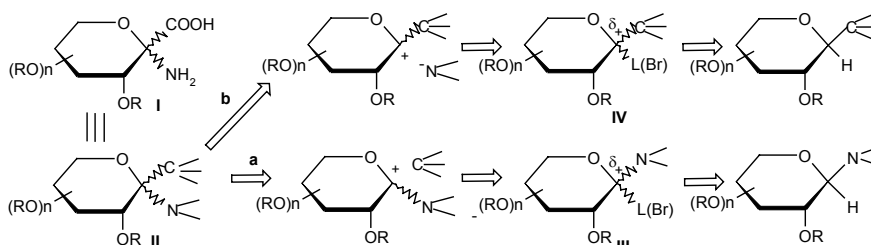
1. ábra: Az *O*- és *N*-glikoproteinek (**A**) és (**B**); valamint a modellezésükre alkalmazott *C*-glikozil- (**C**), illetve anomer α -aminosavak (**D**) jellemző szerkezeti részletei; a (+)-hidantocidin (**E**) szerkezete

Ezen vegyületek ismert képviselője a (+)-hidantocidin (**1. ábra E**), mely a D-ribóz spiro-hidantoinja, nem toxikus herbicid, és a növények növekedését szabályozza azáltal, hogy a purin bioszintézist inaktíválja.⁴ Doktori munkám anomer α -aminosavat tartalmazó oligopeptidek szintézisére irányult. Célunk e vegyületek előállítására jó hozamú, reprodukálható és szelektív reakcióutak kidolgozása volt.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az anomer α -aminosavak szintézis-lehetőségeinek elvi áttekintése

A funkciós csoportok egymásba alakíthatóságát figyelembe véve az anomer α -aminosavak (**2. ábra I**) prekuzora lehet bármely, az anomer centrumhoz szénen és nitrogénen át kötődő csoportot tartalmazó származék (**II**). A szén és nitrogén funkció lépésenkénti kialakítása a szénhidrátok anomer szénatomján két lehetséges reakcióutat (**a** és **b**) eredményez. Mind a két esetben szükséges egy jól távozó csoport (L) kialakítása az anomer szénatomon a meglévő *N*- vagy *C*-glikozidos kötés mellett, mely nukleofil szubsztitúciós reakciókban könnyen lecserélhető (pl. **III** és **IV**). A távozó csoport kialakítása ezekben a vegyületekben számos módszerrel elképzelhető. Ezek között a gyökös halogénezés az egyik legelőnyösebb, mivel ennek során hidrogént lehet távozó csoportra cserélni. Korábbi vizsgálatok eredményei megmutatták, hogy ez a típusú halogénezési reakció az *N*-glikozidok esetében bomláshoz, illetve egyéb termékekhez vezet.⁵



2 ábra: Anomer α -aminosavak szintézis-lehetőségei

Így az **a** út megvalósulásával ezen vegyületek előállításának lehetőségét a **b** reakcióutat követve vizsgáltuk, illetve az irodalomban ismert módszerek is többnyire ezt az elvet alkalmazzák.

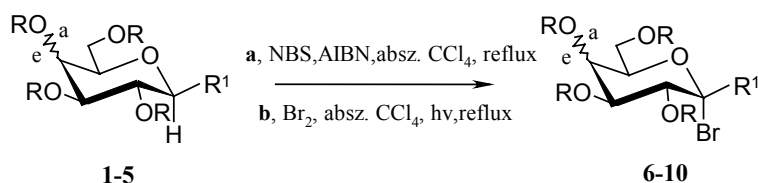
2.2. Anomer α -aminosavak (2-amino-2-dezoxi-ald-2-ulozonsavak), prekurzoraik és származékaik előállítása

2.2.2. Távozó csoport kialakítása anhidro-aldonsav származékok anomer centrumán

A szükséges távozó csoport kialakítására anhidro-aldonsav származékok esetén sokféle módszer ismert. Elsőként a különböző gyökös illetve ionos halogénezési reakciókat tekintjük át.

A 2,6-anhidro-aldonitrilek és -aldonsavamidok gyökös brómozási reakcióit megvizsgálva (**1. Táblázat**) azt tapasztalták, hogy valamennyi kiindulási anyag (**1-5**) esetén a C-2 szénatomon brómozott származékok (**6-10**) keletkeztek,⁶⁻⁹ Ezekben a vegyületekben a reakcióban résztvevő szénatom egy elektron-akceptor csoporttal és a gyűrűs oxigénnel van szubsztituálva (kapto-datív centrum).¹⁰ Ez a kapto-datív gyökstabilizáció révén nagy mértékben elősegíti a gyökös reakciókat, ezért a bróm a C-2-es szénatomra gyakorlatilag 100 %-os szelektivitással lép be. A reakciókban az **a** és **b** kísérleti körülményeket alkalmazták. Mindkét módszer esetében a megfelelő termékeket közel azonos hozammal izolálták. A termékekben a bróm valamennyi esetben axiális térállású a fellépő anomer effektus következtében.

1. Táblázat: 2-bróm-2-dezoxi-D-hept-2-ulopiranozonitrilek és -amidok előállítása

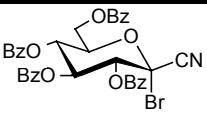
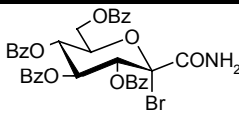


Gly	R	R ₁	Kitermelés %	Irodalom
a, D-galakto (1)	Ac	CN (6)	88	6
a, D-galakto (2)	Ac	CONH ₂ (7)	50	8
e, D-glüko (3)	Ac	CN (8)	83	7
e, D-glüko (4)	Bz	CN (9)	80	9
e, D-glüko (5)	Bz	CONH ₂ (10)	89*	9

* oldószer CHCl₃

A **9** és **10** vegyületek előállítási reakcióit megvizsgálták más halogénezett oldószerekben is (**2. Táblázat**), mivel a CCl_4 a **4** és **5** kiindulási anyagokat csak kis mértékben oldotta.⁹ A CCl_4 -ot részben vagy teljesen CHCl_3 -ra illetve CH_2Cl_2 -ra cserélve nem tapasztaltak a hozamokban jelentősebb változást. Ezen megfigyelések alapján a szénhidrátok gyökös brómozására a CCl_4 -on kívül más halogén tartalmú oldószer is alkalmazható. Az irodalomban ismert a $\text{H}_3\text{C}-\text{CCl}_3$ használata is.¹¹

2. Táblázat: Gyökös brómozási reakciók vizsgálata halogén tartalmú oldószerekben

Oldószer	 (9) %	 (10) %
CCl_4	80(95*)	-
$\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$ 1 : 2	-	87
CHCl_3	67(kvant*)	89(kvant*)
CH_2Cl_2	70(kvant*)	60(97*)

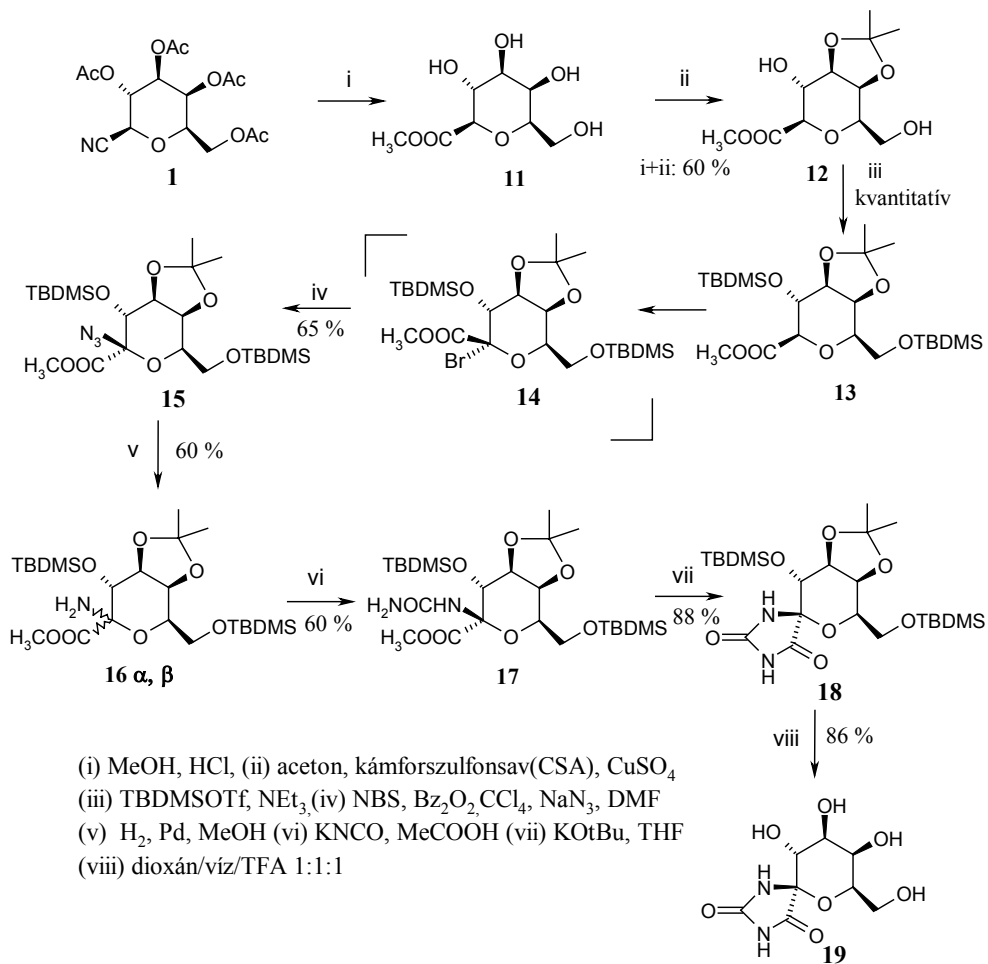
* tiszta nyerstermék

A hidantocidin galaktopiranozil analógjának szintézisében (**3. ábra**) is a kulcslépés a nitrogén funkció kialakítása céljából a megfelelő brómozott metilészter (**14**) jó hozammal történő előállítása.¹²

Az eljárás első lépéseiben az **1** nitrilt sósavas-metanolos hidrolízissel a **11** metilészterre alakították át, miközben a cukorgyűrű többi hidroxil funkcióit könnyen eltávolítható izopropilidén (**12**) és TBDMS (**13**) csoportokkal védték. A **13** metilészter gyökös brómozásával keletkező **14** terméket kis stabilitása miatt nem izolálták tiszta formában, hanem a megfelelő **15** aziddá alakították, amelyből a további lépésekben a **19** hidantoin gyűrűs analógot jó hozammal kapták.

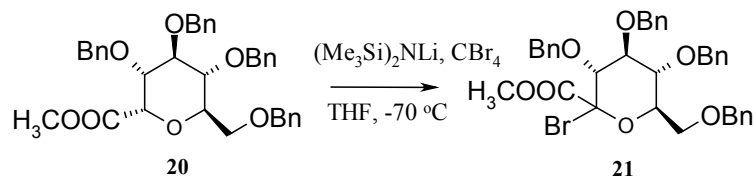
Ehhez hasonlóan a furanóz gyűrűs hidantocidin analógok szintézise során is a meghatározó lépés a halogént tartalmazó intermedier kialakítása.^{13,14} Vizsgálták

továbbá számos 2,5-anhidro-aldonsavészter gyökös brómozását is, aminek során többnyire a bróm származékok anomer elegyének képződését tapasztalták.¹¹



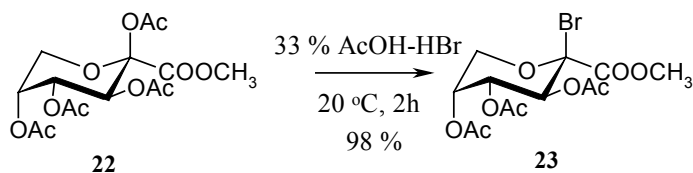
3. ábra: A hidantocidin galaktopiranozil analógjának szintézise

A gyökös brómozás a szénhidrátok körében sem alkalmazható minden esetben. Ismertek olyan védőcsoportok (pl. benzil)¹⁵, amelyek ilyen körülmények között lehasadnak. E vegyületek bróm származékainak előállítására más reakciókörülményeket kellett keresni, amelyek során a védőcsoportok sértetlenek maradnak.



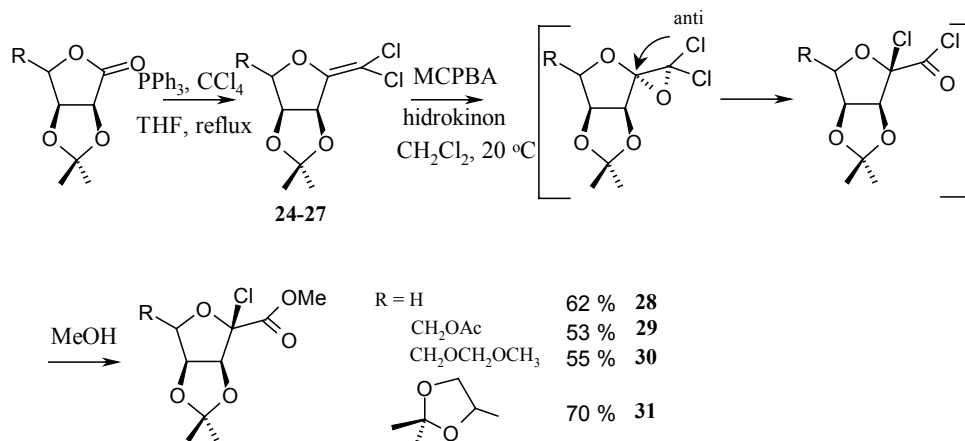
4. ábra: Glikozil karbanion elektrofil bromozása

Erre példa az irodalomban a **21** bromozott metilészter előállítás (4. ábra). Ennek során a **20a** vegyületből $[\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2]$ -al THF-ban -70°C -on a C-2-es szénatomon generált aniont CBr_4 -al csapdazzák.¹⁶ Ezen reakciókörülmények **20** nagyobb mennyiségben hozzáférhető β -anomerje esetében nem mutatkoztak hatásosnak, a bromozott észtert itt nem sikerült megkapni.



5. ábra: Ald-2-ulopiranozonsav származék nukleofil bromozása

Andersch és munkatársai a glikozil donorként alkalmazott **23** bromozott metilészter származékot a **22** kiindulási vegyületből a glikozil bromidok képzésére széles körben használt 33 %-os jégecetes-hidrogénbromid reagenssel kapták kitűnő hozammal (**5. ábra**).¹⁷



6. ábra: 2-dezoxi-2-klór-ald-2-ulozonsav származékok előállítása

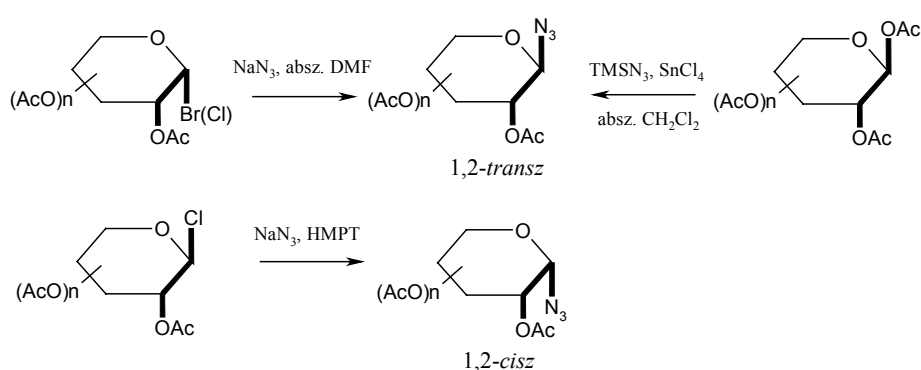
Lakhrissi és Chapleur szénhidrát laktonok Wittig-típusú reakciójával a megfelelő **24-27** diklórolefinek jó hozamú előállítását dolgozták ki.¹⁸ Ezen vegyületek MCPBA-s oxidációja a **28-31** α -klór metilésztereket eredményezte. A reakció során az első lépésben kialakuló diklóreoxid gyorsan átrendeződik a megfelelő α -klór-acilkloriddá, mely azonnal elreagál a közegben jelen lévő metanollal (**6. ábra**). Az átrendeződést követően a termékekben a klór a dioxolán gyűrűhöz viszonyítva *cisz* helyzetű. További távozó csoport kialakítást említünk a **2.2.3.3.** fejezetben.

2.2.3. Szén-nitrogén kötés kialakítása ald-2-ulozonsav származékok anomer centrumán

2.2.3.1. Glikozil-azidok előállítása

A glikozil-azidok nagy jelentőségű vegyületek, pl. glikozil-aminok és heterociklusos származékok prekursorai. Az előállításukra ismert módszereket¹⁹ csoportosíthatjuk a kiindulási anyag, vagy a keletkezett azid térszerkezete alapján. A szintézisekben leggyakrabban glikozil-halogenideket (kloridok, bromidok) reagáltatnak alkálifém-azidokkal (LiN₃, NaN₃) dipoláris-aprotikus oldószerekben

(DMF, DMSO, HMPT), illetve per-*O*-acetilezett szénhidrátokból trimetilszilil-aziddal, Lewis-sav katalízissal (TMSN_3 , SnCl_4) diklórometánban állítják elő a glikozil azidokat (7. ábra). Glikozil halogenidekből az említett körülmények között a reakció $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmus szerint játszódik le, így az 1,2-*transz* vegyületekből 1,2-*cisz*, míg az 1,2-*cisz* glikozil halogenidekből 1,2-*transz* azidok keletkeznek.



7. ábra: Glikozil-azidok előállítási módszerei

Ezzel szemben trimetilszilil-aziddal Lewis-sav jelenlétében az 1,2-*transz* acetátból kiindulva is az 1,2-*transz* azidot izolálták, ami az $\text{S}_{\text{N}}1$ jellegű reakcióban fellépő szomszédcsoport hatásnak tulajdonítható.

2.2.3.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok előállítása

Az azidszubsztitúció a 2.2.2. fejezetben bemutatott 2-dezoxi-2-halogén-ald-2-ulozonsav származékokkal is megvalósítható, így ezek az anomer α -aminosavak közvetlen perkurzoraivá válnak. Néhány jellegzetes azidszubsztitúciót mutatok be a 3. Táblázatban. E vizsgálatok fontosabb tapasztalatai:

- az azidszubsztitúció mindig inverzióval jár az alkalmazott reakciókörülmények között, így anomertiszta halogénvegyületekből szintén sztereoegységes azidszármazék nyerhető;

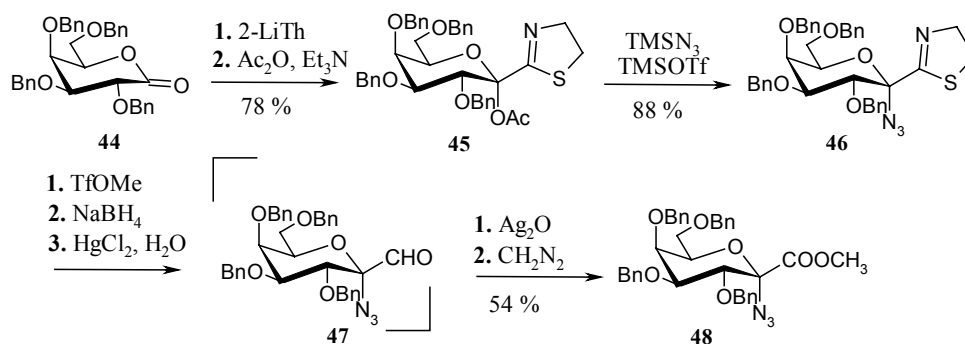
3. Táblázat: Azidszubsztitúció 2-dezoxi-2-halogén-ald-2-ulozonsav származékokban

Reakció	Irodalom
<p>6</p> <p>32</p> <p>33</p> <p>- 2 ekv. NaN₃, absz. DMSO, 5 perc, 20 °C 96 % - 10 ekv. LiN₃, absz. DMF, 3 nap, 20 °C - 72 %</p>	20
<p>34</p> <p>35</p> <p>36</p> <p>90 % 2 ekv. NaN₃, absz. DMSO, 30 perc, 20 °C 10 % - 2 ekv. NaN₃, absz. DMSO, 2 nap, 20 °C - 100 %</p>	20
<p>7</p> <p>37</p> <p>2 ekv. NaN₃, absz. DMSO 20 °C, 40 perc 91 %</p>	20
<p>23</p> <p>38</p> <p>2 ekv. NaN₃, absz. DMSO 20 °C, 5 perc 72 %</p>	17
<p>21</p> <p>39</p> <p>NaN₃, DMF 20 °C 66 %</p>	16
<p>28-31</p> <p>40</p> <p>41</p> <p>42</p> <p>43</p> <p>NaN₃, DMF 20 °C</p> <p>R = H 76 % 40 CH₂OAc 70 % 41 CH₂OCH₂OCH₃ 72 % 42 78 % 43</p>	18

- az anomer centrum másik szubsztituense gyakorlatilag nem befolyásolja a reakciót, a nitrilre történő azid-addíció a körülmények megfelelő megválasztásával többnyire elkerülhető.

2.2.3.3. Maszkírozott aldóz-2-ulóz származékok

Ismeretesek olyan molekula részek, amelyek magukban rejtik (maszkírozzák) egy-egy szintézis kulcsintermedierének a további reakciók szempontjából legfontosabb funkciót. Ezen származékok esetében alapvető fontosságú a könnyű átalakíthatóság, az általuk maszkírozott funkciós csoportot tartalmazó intermedier jó hozamú előállítása.²¹



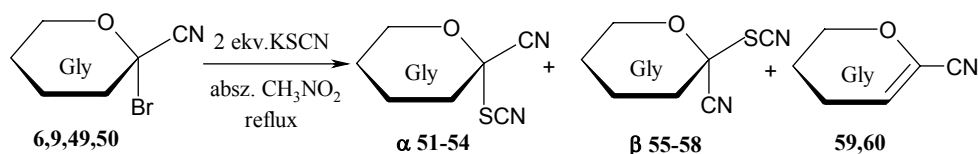
8. ábra: 2-Azido-2-dezoxi-aldóz-2-ulóz származék előállítása tiazol \rightarrow formil átalakítással

Az α -azido-aldehidek a (+)-hidantocidin és más anomer α -aminosav származékok szintézisének fontos intermedierei, ezért több furanóz és piranóz gyűrűs tiazolil-ketol-acetátot előállítottak laktonokból (pl. **44**), amelyekben a tiazolil funkció rejtje a formil csoportot. A **45** acetát átalakítása során a legfontosabb lépés a **47** azido-aldehid előállítása a **46** azidból, amelyből egymást követő oxidációval és metilézéssel a megfelelő **48** azido-metilésztert kapták 54 %-os kitermeléssel.

2.2.3.4. 2-dezoxi-2-halogén-ald-2-ulozonsav származékok reakciói (tio)cianát ionokkal

A C-N kötés kialakításának további lehetséges módja a glikozil-halogenidek reakciója tiocianát ionokkal, amikor kinetikus termékként glikozil-tiocianátok keletkeznek, amelyek pl. termikusan glikozil-izotiocianátokká izomerizálhatók (Gly-NCS, termodinamikai termék).^{22,23} E reakció vizsgálata a **6, 9, 49, 50** brómozott nitrilekkel az **51-58** tiocianátokat adta (**4. Táblázat**).²⁴ A D-xilo és D-glüko konfigurációban az **53, 57** és **54, 58** tiocianát anomerek mellett az **59, 60** glikálok is képződtek a kiindulási bromidokból történő hidrogénbromid eliminációval. Az **51** megkísérelt izomerizációja izotiocianáttá nem járt sikerrel.

4. Táblázat: 2-Bróm-2-dezoxi-2-ald-2-ulopiranozononitrilek reakciója tiocianát ionokkal



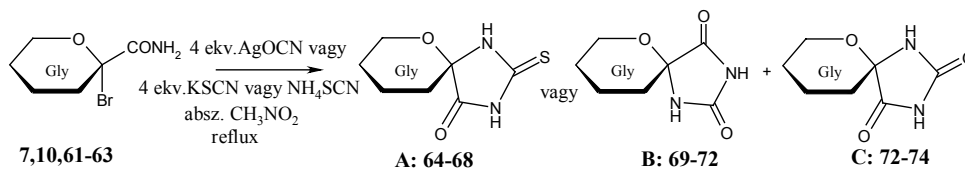
Gly	α %	β %	Glikál %
Ac ₄ -D-Gal (6)	75 (6:4= α : β)*(51+55)		-
Ac ₃ -D-Ara (49)	23 (52)	19 (56)	-
Bz ₄ -D-Glü (9)	7 (53)	46** (57+59)	
Ac ₃ -D-Xilo (50)	45** (54+58)		6 (60)

*etanolból történő kristályosítással választották szét a két anomert

**a két komponenst együtt izolálták

A **2. Táblázatban** bemutatott brómozott amidokat (**7, 10, 61-63**) (tio)cianát ionokkal reagáltatva **64-75** spiro-(tio)hidantoinok keletkeztek.²⁵⁻²⁷ Itt ugyan C-N kötés alakul ki, azonban az anomer szénatomon lévő karboxamid csoport azonnal gyűrűt zár (**5. Táblázat**).

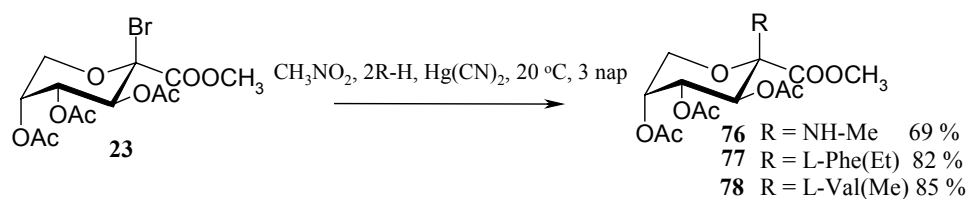
5. Táblázat: 2-Bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonamidok reakciója (tio)cianát ionokkal



Gly	A %	B %	C %
Ac ₄ -D-Gal (7)	67 (64)	54 (69)	-
Ac ₃ -D-Ara (61)	75 (65)	40 (70)	10 (73)
Ac ₄ -D-Glü (62)	79 (66)	25 (71)	4 (74)
Bz ₄ -D-Glü (10)	79 (67)	-	-
Ac ₃ -D-Xilo (63)	64 (68)	15 (72)	7 (75)

2.2.3.5. *N*-glikozilezés 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav észterekkel

Andersch és munkatársai a **23** bromidot aminokkal (metilamin, L-fenilalanin, L-valin) Hg(CN)₂ jelenlétében reagáltatva a **76-78** 2,3-*cis*-z konfigurációjú *N*-glikozidokat állították elő (**9. ábra**).



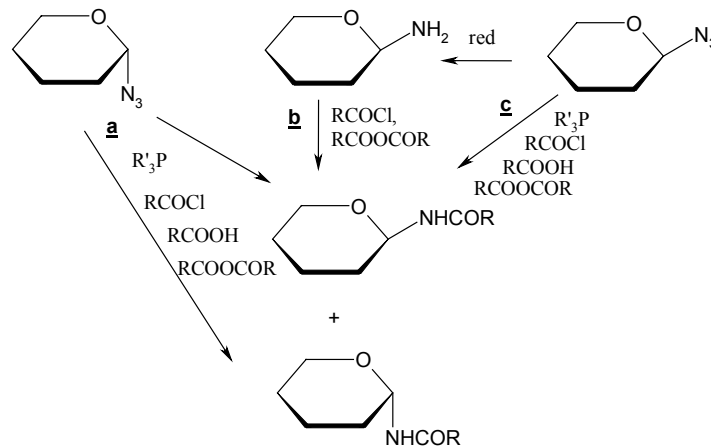
9. ábra: *N*-szubsztituált 2-amino-2-dezoxi-D-*arabino*-hex-2-ulopiranozonsav származékok előállítása

2.2.4. 2-acilamino-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok

2.2.4.1. *N*-glikozil-amidok előállítási módszerei

A glikozil-amidok ismert előállítási módszere a glikozil-aminok reakciója valamilyen aktivált karbonsav származékkal (savklorid, savanhidrid) bázis jelenlétében, illetve karbonsavval DCC vagy HOBt segédreagenssekkal. Ekkor a glikozil-aminok anomerizációja miatt rendszerint az amidok mindkét anomerje képződik (**10. ábra, b**).²

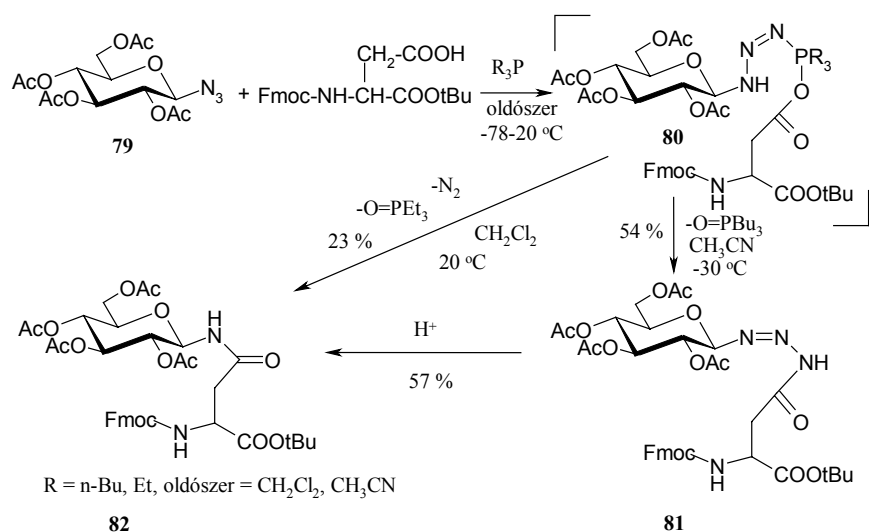
A Staudinger reakció – szerves azidok tercier foszfinokkal való átalakítása imino foszforánokká (foszfiniminekké) – a szerves szintézisekben széles körben alkalmazott eljárás.^{23,28} A foszfiniminek erős nukleofilek, így elektrofilekkel változatosan alakíthatók át. A foszfinimin módszer használata a szénhidrátkémiában különböző *N*-tartalmú cukrok (karbodiimidek, ciklikus karbamátok és amidok) előállítására terjed ki.



10. ábra: Glikozil-amidok előállítási módszerei I.

Györgydeák és munkatársai az *N*-glikozil-foszfinimek előállítását és átalakíthatóságát tanulmányozták.²⁹ A foszfinimeket glikozil-azidokból trialkil- és triaril-foszfinokkal (Me₃P, Bu₃P, PPh₃) képezték, majd karbonil elektrofilekkel (karbonsavak, savkloridok, savanhidridek, aldehidek) reagáltatva glikozil-amidokat és Schiff-bázisokat kaptak a megfelelő foszfinoxid képződése mellett. Vizsgálataikból kiderült, hogy a β-D-glikozil-azidok jó hozammal és szelektivitással eredményezték a β-amidokat, míg az α-D-azidokból egyes esetekben a β- és az α-amid is képződött (**10. ábra a és c**).

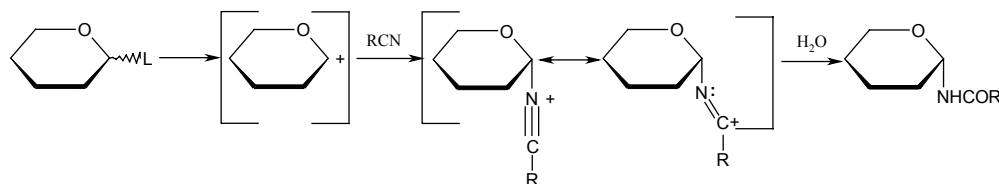
Staudinger körülményeket alkalmazva japán kutatók *N*-glükozil-aszparagin származékokat állítottak elő, melyek az *N*-glikopeptidek szintézisének fontos építőkövei (**11. ábra**).³⁰ A **79** azidot reagáltatták tributil-foszfinnal és *N*-Fmoc-aszparaginsav-*tert*-butilészterrel absz. acetonitrilben -30 °C-on, és a **81** triazént kapták 54 %-os hozammal. Abban az esetben, amikor a reakciót diklórmetánban szobahőmérsékleten Et₃P-al végezték a **82** glükozil aszparagin származék keletkezett, a **81** triazén csak nyomokban volt jelen a reakcióelegyben. A **82** vegyületet előállították a **81** triazénból is ecetsavval vagy savas ioncserélőgyantával toluolban forralva.



11. ábra: *N*-glükozil aszparagin származék előállítása

Ezen eredmények alapján azt állapították meg, hogy a reakció nem Staudinger-típusú, hanem egy intramolekuláris átrendeződéssel járó átalakulás.

A Ritter-reakció karbokation addíciója nitrilekre, majd a kapott nitríliumion hidrolízise, amely amidot szolgáltat. A szénhidrátkémiában először a 70-es évek végén és 80-as évek elején tanulmányozták a glikozil oxokarbénium ion és az oldószerként alkalmazott acetonitril közötti reakciót, amely glikozilamidok képződését eredményezi. Az ilyen típusú átalakítások többségében nem résztvevő csoportok jelenlétében α -szelektivitást figyeltek meg (**12. ábra**). A reakciók részleges áttekintése megtalálható Gyóllai Viktor Doktori értekezésében.³¹

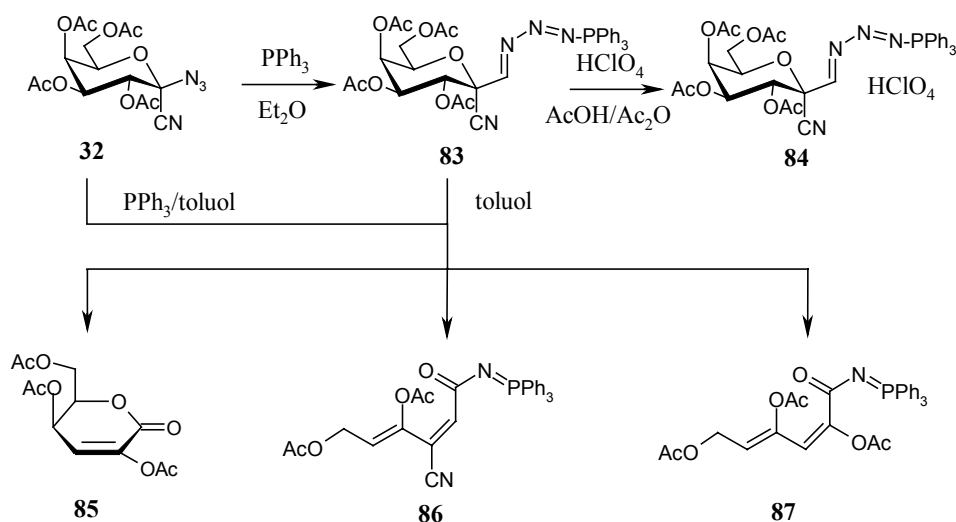


12. ábra: Ritter-reakció glikozíliumionnal

2.2.4.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok reakciói Staudinger körülmények között

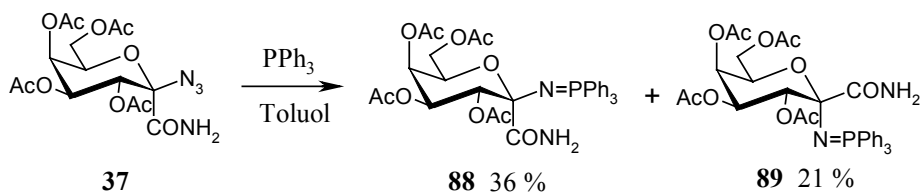
A **32** vegyületet trifenilfoszfínnal reagáltatva dietiléterben a **83** foszfazidot kapták 80 %-os kitermeléssel a megfelelő foszfinimid helyett.³² A perklórsavval képzett sója (**84**) megerősíti a **83** foszfazid létezését. A **83** foszfazidot toluolban kevertették szobahőmérsékleten 3 napig, mely több komponensű elegy

keletkezéséhez vezetett. Az elegyből oszlopkromatográfiával a **85** telítetlen laktont 9 %-ban, a **86** és **87** vegyületeket 44 és 19 %-ban izolálták (**13. ábra**).



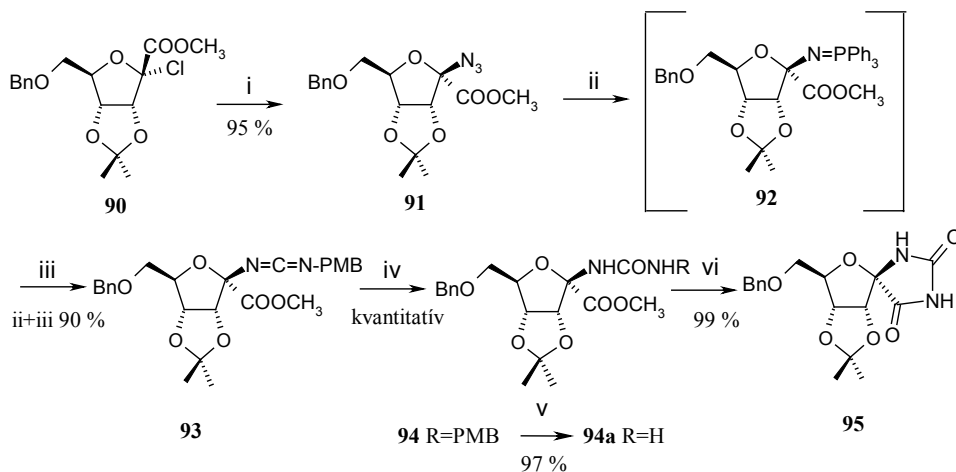
13. ábra: Az acetilezett 2-azido-2-dezoxi-β-D-galacto-hept-2-ulopiranozonitril reakciója trifetilfoszfínnal

Ezzel szemben a **37** karboxamid analóg 1 ekvivalens trifetilfoszfínnal még két hét alatt sem eredményezett teljes átalakulást, ezért növelték a reakcióban a foszfin mennyiségét és a hőmérsékletet, oldószerként toluolt használtak. A **88** és **89** foszfinimideket oszlopkromatográfiával 36 és 21 %-ban kapták tiszta formában. (**14. ábra**) A **88** és **89** foszfinimidek reakcióit megvizsgálva elektrofilekkel (CO₂, MeI) nem tapasztaltak átalakulást.



14. ábra: A 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-β-D-galacto-hept-2-ulopiranozonamid reakciója PPh₃-al

Ezzel ellentétben a (+)-hidantocidin szintézisek között ismeretesek olyan eljárások, amelyekben a foszfinimid módszert azido-amidok esetén is sikerrel alkalmazták, mint köztes lépést.³³



(i) NaN_3 , DMF, 24 °C (ii) PPh_3 , THF, 24 °C, 2 óra (iii) PMB-N=C=O , THF, 24 °C, 16 óra (iv) 1:20 vizes 1M HCl-THF, 20 °C, 15 perc (v) $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, 2:1 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, 20 °C, 20 perc (vi) 0.2 M NH_3 metanolban, 27 °C, 4 óra.

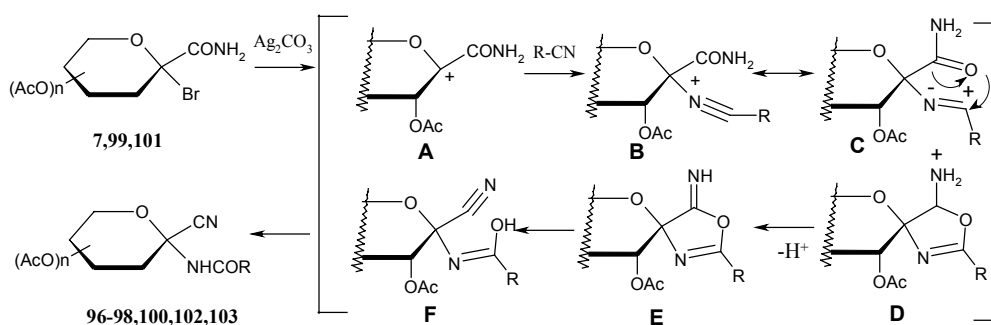
15. ábra: (+)-hidantocidin előállítása foszfinimid módszerrel

Shiozaki az általa kidolgozott (+)-hidantocidin szintézisben a **90** klórozott metilészterből kialakított **91** azidot trifenilfoszfínnal reagáltatta,³⁴ majd 4-metoxibenzilizocianáttal a **93** karbodiimidet nyerte jó kitermeléssel, melyből további reakciólépéseken át a **95** (+)-hidantocidin származékot kapta szelektíven (15. ábra).

2.2.4.3. 2-Bróm-2-dezoxi-ald-2-ulozonamidok Ritter-típusú reakciói

A 2-bróm-2-dezoxi- α -D-hept- és hex-2-ulopiranozonamidok (**7**, **99**, **101**) ezüst sók (Ag_2CO_3 , Ag_2O) jelenlétében különböző nitrilekkel³⁵ a megfelelő 2-acilamino-2-dezoxi-ald-2-ulozononitrileket adták (6. Táblázat).

6. Táblázat: 2-acilamino-2-dezoxi-ald-2-ulozononitrilek előállítása

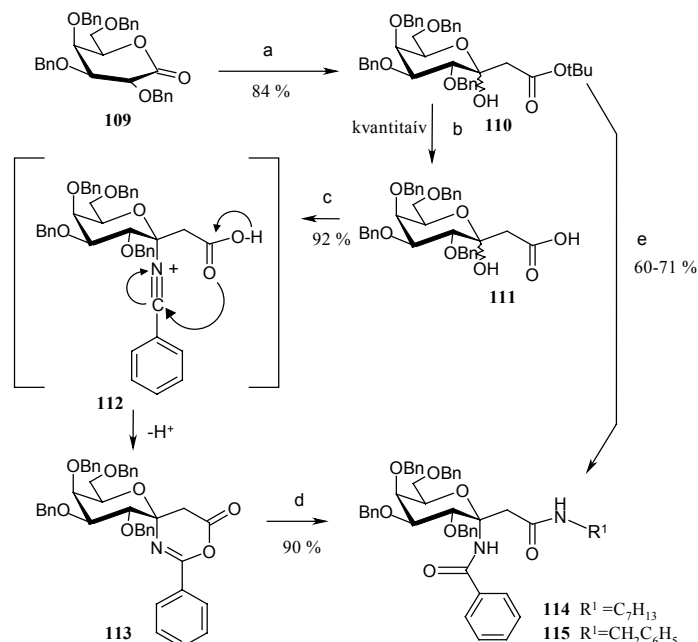


	R	Kitermelés %	Termék
 7	CH ₃	76 (96)	 96-98, 100, 102, 103
	CH ₂ CH ₃	74 (97)	
	CH ₂ =CH-CH ₂	62 (98)	
 99	CH ₂ CH ₃	53 (100)	 96-98, 100, 102, 103
 101	CH ₃	41 (102)	 96-98, 100, 102, 103
	CH ₂ CH ₃	43 (103)	

térkitöltése miatt kevésbé hajlamos az axiális oldalról történő támadásra, mint az acetonitril.³¹

2.2.4.4. *β -Peptidkötés kialakítása az anomer centrumon Ritter-reakcióval*

Hindsgaul és munkatársai szelektív eljárást dolgoztak ki a Ritter-reakció alkalmazásával β -peptidkötésben lévő galaktozil-aminok előállítására (**16. ábra**).³⁶ A szintézis során a **109** laktonból indultak ki, melyből *terc*-butilacetát enoláttal a **110** ketózt kapták. A *terc*-butil csoport eltávolításával kapott **111** vegyületet trimetilszilil-trifluormetánszulfonáttal és benzonitrillel reagáltatva a **112** közttermékként keletkező nitrílium ion irreverzibilis intramolekuláris csapdázásával a **113** ciklikus imino-anhidrid képződött. A **113** cikloheptilaminnal **114** (cukor β -aminosavat tartalmazó) diamidot eredményezett, melyet a **110** ketózból egy lépésben előállítva jobb hozammal izoláltak. A cikloheptilamin mellett egyéb aminokkal is elvégezték ezt az átalakítást, és valamennyi esetben egy sztereoizomert kaptak (pl. **115**).



(a) $LiCH_2COOtBu$ (4 ekv.), THF, $-78-20\text{ }^\circ\text{C}$ (b) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), $0-20\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5h (c) TMSOTf (3.5 ekv.), PhCN (10 ekv.), CH_2Cl_2 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 perc (d) $C_7H_{13}NH_2$ (10 ekv.), CH_2Cl_2 (e) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), $0-20\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5h, ledesztilláva toluollal, TMSOTf (3.5 ekv.), RCN (10 ekv.), CH_2Cl_2 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5h, R^1NH_2 (10 ekv.), CH_2Cl_2 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5h.

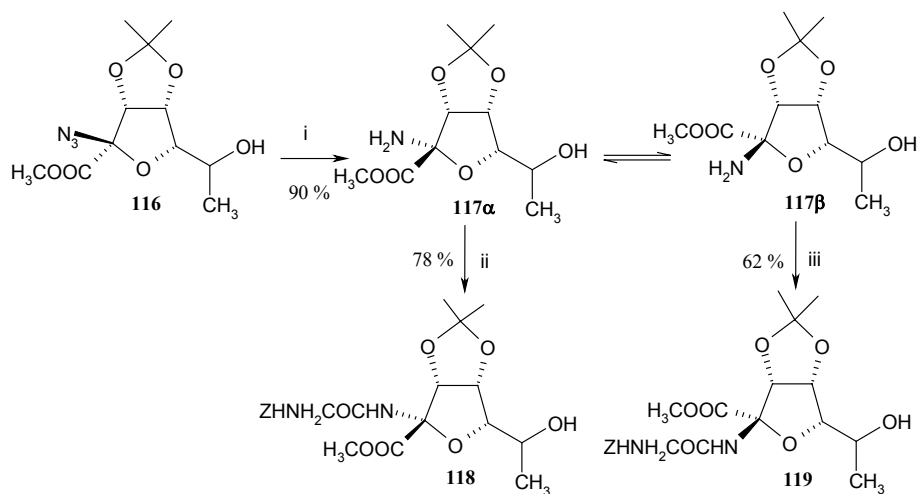
16. ábra: β -peptidkötést tartalmazó anomer galaktopiranozil amin előállítás

2.3. Anomer α -aminosavak peptidekben

2.3.1. Aminok acilezésével

Ramnofuranóz anomer α -aminosavakat tartalmazó peptidek előállítására különböző módszereket dolgoztak ki.³⁷ A **116** azid redukciója Pd-C-el csak a **117a** amin eredményezte, melyet Z-glicin vegyes anhidriddel kapcsolva a **118** dipeptidet kapták. Abban az esetben, amikor a Z-glicint DCC-vel aktiválták a **117a** aminból a **119** dipeptid keletkezett főtermékként (**17. ábra**). Ez azzal magyarázható, hogy DCC aktiválással az aminosav karbonil csoportja kevésbé elektrofil jellegű, mint az etil-klórformiát esetében. Kevésbé elektrofil reagens

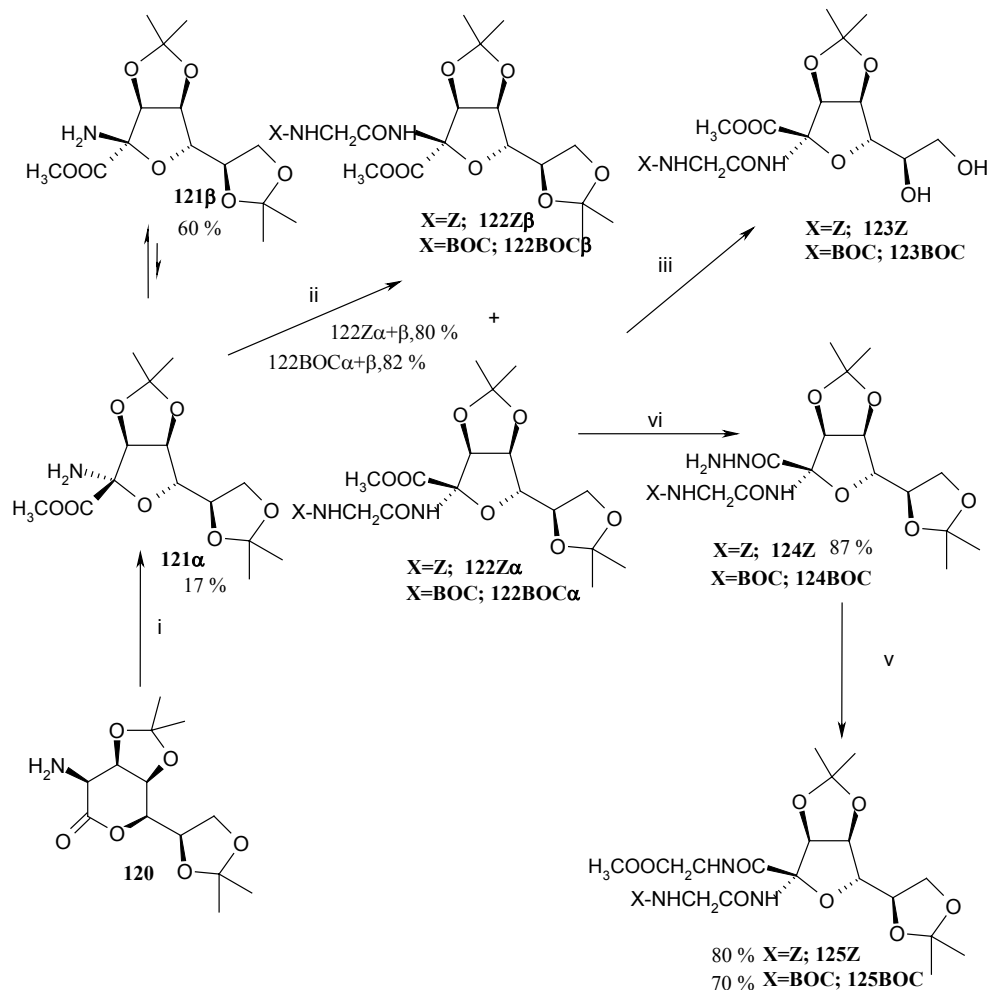
esetén az anomerizáció gyorsabb, mint az acilezés. Ezért a **117 α** amin anomerizál a kevésbé stabil, de reaktívabb **117 β** aminná, mely a kisebb elektrofilicitású acilező ágenssel könnyebben acilezhető.



(i) H₂, Pd-C, EtOH (ii) Z-Gly-OH, ClCOOEt, Et₃N, THF; piridin, CH₃CN (iii) Z-Gly-OH, DCC, 1-hidroxibenztriazol

17. ábra: Ramnofuranóz egységet tartalmazó dipeptidek előállítása

Mannofuranóz anomer α -aminosav tripeptidekbe történő beépítését mutatja be a **18. ábra**.³⁸



(i) Br_2 , NaOAc, MeOH, Et_3N (ii) DCC, 1-hidroxibenztriazol, Z-NHCH₂COOH vagy BOCNHCH₂COOH (iii) MeCOOH, MeOH, (vi) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (v) *tert*-BuONO, HCl; Cl^- $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOMe}$, Et_3N

18. ábra: Mannofuranóz anomer α -aminosavak beépítése tripeptidekbe

A szintézis első lépésében a **120** laktonból brómmal kiváltott gyűrűszűküléssel a **121 α** és **β** epimer amino-észterek keletkeztek 17 és 60 %-os hozammal. Ezeket Z- és BOC-glicinnel reagáltatva DCC és 1-hidroxibenztriazol

jelenlétében a **122Z α** és **β** , illetve a **122BOC α** és **β** védett elegyéhez jutottak. Enyhe savas hidrolízissel eltávolítva az acetál védőcsoportokat a megfelelő **123Z** és **123BOC** diolok keletkeztek. A **122Z** és **122BOC** dipeptidok C-terminálisán újabb kapcsolás előtt a metilésztert hidrazin-hidráttal reagáltatták, amiből *in situ* savazidot képeztek. A savazidokat glicinnel kapcsolva a **125Z** és **125BOC** tripeptideket izolálták.

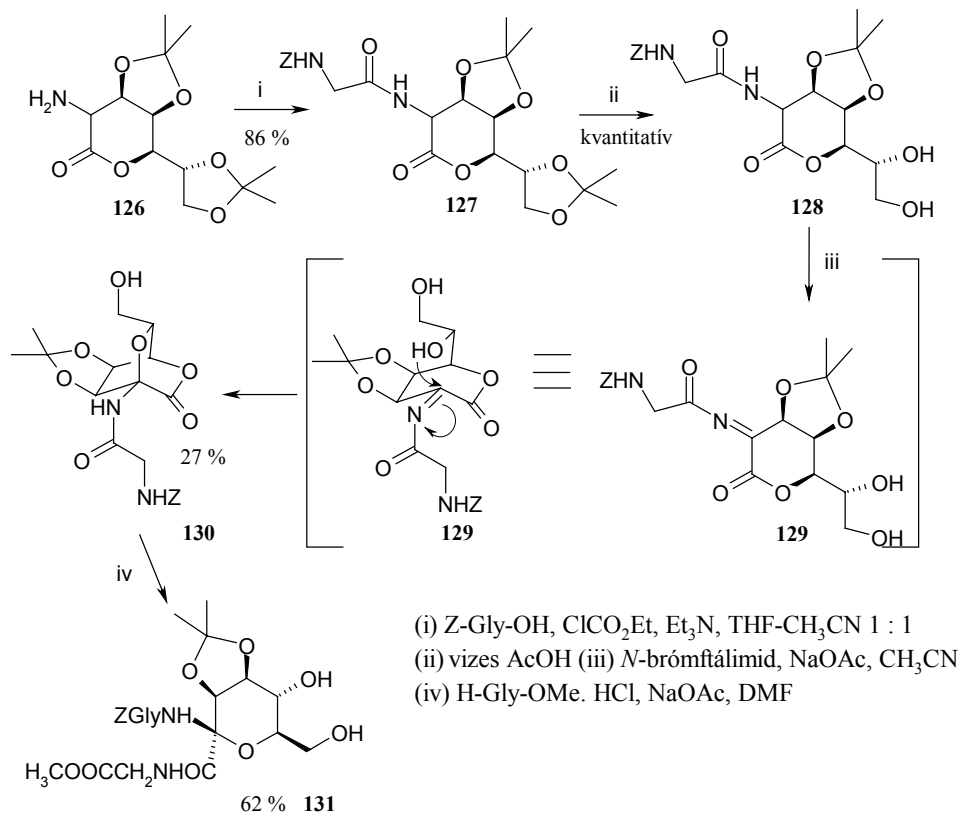
Az analóg tetrapeptid szintézisének a kiindulási **121 β** amint DCC-s aktiválással ZGlyGlyOH dipeptiddel kapcsolták. A további reakciólépésekben a tripeptid előállításánál bemutatott reakciókörülményeket alkalmazták.

2.3.2. Áthidalt piranózokból

Az anomer konfiguráció kontrollja érdekében anomer α -aminosavat tartalmazó peptideket biciklusos vegyületekből is kialakítottak.^{39,40}

Fleet és munkatársai több lépéses szintézist dolgoztak ki a **131** mannopiranóz gyűrűs tripeptid előállítására a **126** amino laktonból kiindulva (**19. ábra**).⁴¹ A **126** laktont Z-glicinnel kapcsolva **127** dipeptid keletkezett. Az izopropilidén csoport eltávolítása után a **128** diol N-brómftálimides oxidációja a **130** biciklusos származékhoz vezetett. A **130** vegyület keletkezését az alábbi mechanizmus feltételezésével magyarázzák.

A **128** nitrogénen történő brómozása és az ezt követő elimináció a **129** köztiterméket eredményezik, mely intramolekulárisan gyűrűt zár a C-6-os hidroxil csoport által az imino csoport szénére történő támadással. A **130** biciklust glicinmetilészter-hidrokloriddal nyitva a **131** tripeptid képződött. Ezen a reakcióúton **131** anomertiszta formában képződik. Ugyanilyen több lépéses szintézissel ramnofuranóz gyűrűs peptideket is előállítottak.⁴⁰



19. ábra: Anomer α -aminosavat tartalmazó tripeptid szintézise áthidalt piranózból

3. Saját vizsgálatok

Célkitűzés

Anomer α -aminosavak oligopeptidekbe történő beépítésére Fleet és munkatársai két különböző szintézis módszert dolgoztak ki. **A:** 2-amino-2-dezoxi-aldulózonsav származékokat aminosavakkal acilezve^{37,38} mindig az oligopeptid mindkét anomerje keletkezett. **B:** áthidalt biciklusos vegyületekből gyűrűfelnnyitással, amikor csak az egyik konfigurációjú, anomer α -aminosavat tartalmazó peptid keletkezett.^{39,40} A Hindsgaul és munkatársai nevéhez fűződő β -peptid-szintézisben is csak az egyik anomer képződött.

Munkám célja olyan szelektív szintézisutak kidolgozása volt, melyekkel mind a két konfigurációjú anomer α -aminosavat tartalmazó peptid előállítható.

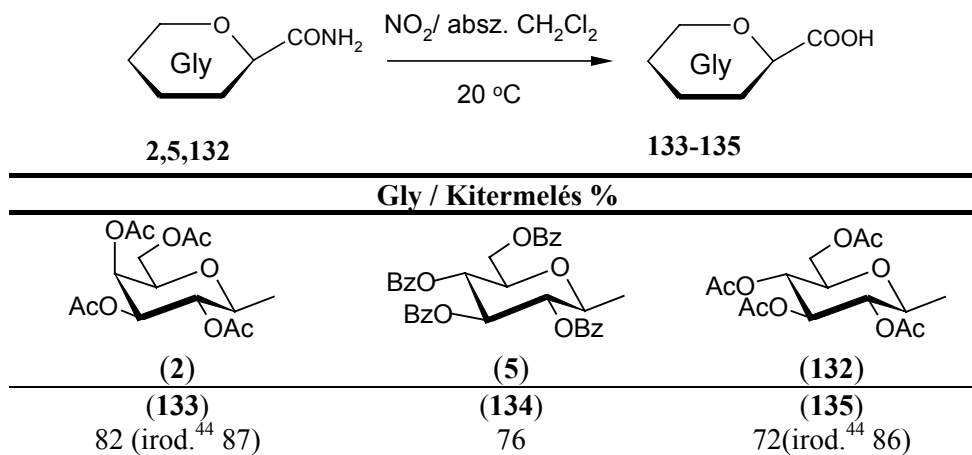
3.1. 2-Bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok

3.1.1. 2,6-Anhidro-aldonsav származékok

3.1.1.1. 2,6-Anhidro-aldonsavak előállítása

Piranóz gyűrűs szénhidrát származékok anomer szénatomjára C-szubsztituens bevitelére, majd (esetleg szükséges) továbbalakítására több módszer ismert. Igen gyakori eljárás a nukleofil anomer centrum kialakítása, majd reakciója valamilyen egy szénatomos elektrofillal (CO_2 , ClCOOR , OC(OR)_2).⁴² Ezekhez az átalakításokhoz bázisra stabilis védőcsoportokra van szükség, melyek viszont a gyökös brómozás körülményei között lehasadhatnak. Az elektrofil anomer centrum esetén acilezett glikozil-bromidokat vagy cukor peracetátokat cianid nukleofillel reagáltatnak⁴³, majd az így keletkezett anhidro-aldonitrileket alakítják tovább. Ez megoldható imidátképzéssel, majd ennek lúgos hidrolízisével, de ilyenkor az acil védőcsoportok lehasadnak, és újra ki kell építeni őket. A cianid amiddá történő részleges hidrolízise, és az ezt követő nitrozálás során viszont a védőcsoportok sértetlenek maradnak (atom-ökonomikus „zöld” eljárás).⁴⁴

8. Táblázat: 2,6-anhidro-aldonsavak előállítása



A vizsgálatainkhoz szükséges kiindulási **133-135** 2,6-anhidro-aldonsavakat a **2, 5, 132** per-*O*-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavamidokból NO₂ gázzal végzett nitrozálással készítettük el.⁴⁵ Az általunk előállított aldonsavak hozamai az irodalomban leírtakhoz hasonlóan jók.

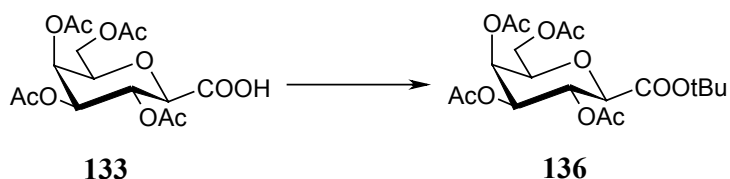
3.1.1.2. 2,6-Anhidro-aldonsav-észterek és -kloridok előállítása

A karboxil csoport védelmére, illetve aktiválására – figyelembe véve a későbbi peptidelőállítást is – észtereket, valamint savkloridokat állítottunk elő. A *tert*-butil- és a 2,2,2-triklóretilészterek más védőcsoportok mellett szelektíven eltávolíthatóak, így lehetővé téve (pl. a védett amino csoport jelenlétében) szabad karboxil funkció kialakítását. A nagy reaktivitású aktívészterekből viszont könnyen kialakíthatók a peptidek.

A **136** *tert*-butilészter előállítására számos, az irodalomban ismert eljárást kipróbáltunk (**9. Táblázat**). Ezek közül a *tert*-butilacetáttal katalitikus mennyiségű 60 %-os HClO₄ jelenlétében végzett átészteresítés mutatkozott célravezetőnek. Így a **136** észtert 77 %-os hozammal sikerült izolálni 3 napos szobahőmérsékleten való

kevertetés után. Ezzel a módszerrel állítottuk elő a **136**, **140** és **144** vegyületeket is (**10. Táblázat**).

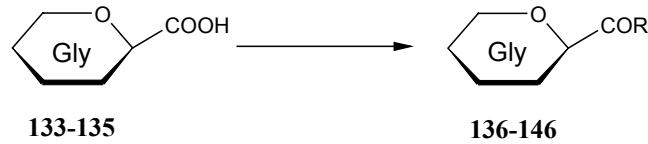
9. Táblázat: *tert*-Butil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-formiát előállítása



Sorszám	Reakciókörülmények	Kitermelés %	Irodalom
1	t-BuOH, DCC, DMAP, absz. CH ₂ Cl ₂ , reflux	8	46
2	t-BuOH, DCC, Cu(I)Cl, absz. CH ₂ Cl ₂ , sötétben, 20 °C	Nincs reakció	47
3	t-BuOH, (CF ₃ CO) ₂ O, benzol, 20 °C	Nincs reakció	48
4	t-BuOH, kat. cH ₂ SO ₄ , 20 °C	Nincs reakció	48
5	t-BuOH, p-TsOH, reflux	Nincs reakció	48
6	t-BuOH, EtOCOCl, Et ₃ N, absz. CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	Bomlás	45
7	SOCl ₂ , kat. DMF, KOtBu, 60 °C	Bomlás	49
8	AgNO ₃ , 12 N NaOH, -20 °C, t-BuI	Bomlás	49
9	Cs ₂ CO ₃ , t-BuI, absz. DMF, 20 °C	Nincs reakció	50
10	t-BuOAc, kat 60%-os HClO ₄ , 20 °C	77	51

A **133-135** 2,6-anhidro-aldonsavakból kiindulva a **10. Táblázatban** bemutatott további észtereket és savkloridokat készítettünk az irodalomban ismert módszerek szerint. A **137**, **141**, **145** pentaklórfenil észtereket oszlopkromatográfiával a **138**, **142**, **146** 2,2,2-triklóretilészterekhez⁵², és a **139**⁵³, **143** savkloridokhoz hasonlóan jó hozammal kaptuk D-galakto és D-glüko konfigurációkban egyaránt.

10. Táblázat: 2,6-anhidro-aldotsav észterek és kloridok előállítása

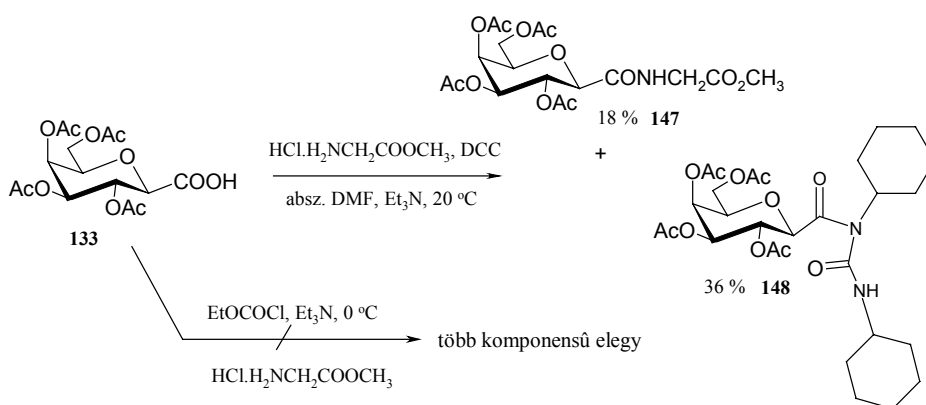


Gly	Reakciókörülmények	R	Kitermelés %
<p>(133)</p>	t-BuOAc, kat 60%-os HClO ₄ , 20 °C	-OtBu (136)	77
	3 ekv. C ₆ Cl ₅ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OC ₆ Cl ₅ (137)	75
	3 ekv. CCl ₃ CH ₂ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OCH ₂ CCl ₃ (138)	78
	1.1 ekv. PCl ₅ , absz. Et ₂ O, reflux	-Cl (139)	75
<p>(134)</p>	t-BuOAc, kat 60%-os HClO ₄ , 20 °C	-OtBu (140)	73
	3 ekv. C ₆ Cl ₅ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OC ₆ Cl ₅ (141)	76
	3 ekv. CCl ₃ CH ₂ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OCH ₂ CCl ₃ (142)	89
	1.1 ekv. PCl ₅ , absz. Et ₂ O, reflux	-Cl (143)	75
	t-BuOAc, kat 60%-os HClO ₄ , 20 °C	-OtBu (144)	41
<p>(135)</p>			

3 ekv. C ₆ Cl ₅ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OC ₆ Cl ₅ (145)	71
3 ekv. CCl ₃ CH ₂ OH, 1 ekv. DCC, absz. CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	-OCH ₂ CCl ₃ (146)	70

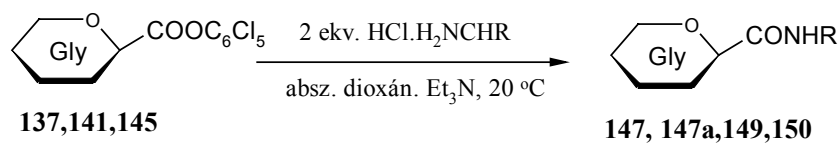
3.1.1.3. N-(per-O-acil-2,6-anhidro-aldonoil)-glicin-metilészterek

A **147** glicin származékot elsőként közvetlenül a **133** savból DCC jelenlétében glicin-metilészterrel való kapcsolással próbáltuk előállítani. A várt **147**-et nagy mennyiségű **148** melléktermékkel együtt izoláltuk. Megpróbáltuk az előbbi kapcsolást etil-klórformiáttal *in situ* kialakított vegyes anhidridból,⁴⁵ ez azonban sok komponensű elegyet eredményezett (**20. ábra**).

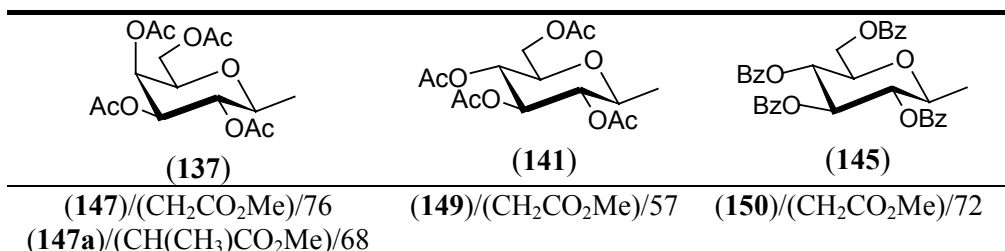


20. ábra: N-(per-O-acil-2,6-anhidro-aldonoil)-glicin-metilészterek előállítási lehetőségei

11. Táblázat: N-(per-O-acil-2,6-anhidro-aldonoil)-glicin-metilészterek előállítása



Gly / R / Kitermelés %

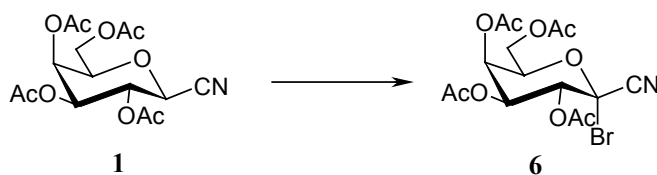


A **147**, **149**, **150** acilezett glicinszármazékokat és a **147a** alaninszármazékot a **137**, **141**, **145** aktívészterekből glicin-metilészterrel illetve alanin-metilészterrel végzett kapcsolással sikerült jó kitermeléssel megkapnunk (**11. Táblázat**).⁵⁴

3.1.2. „Zöld” brómozási körülmények keresése

Anhidro-aldonsav származékok brómozására többnyire CCl₄-ot alkalmaztak oldószerként (**12. Táblázat a és b**). Mivel a CCl₄ rákkeltő hatású, továbbá károsítja a légkör ózonrétegét, ezért a használata kerülendő, és a beszerezhetősége nehézkes. Így azokban az átalakításokban, ahol eddig CCl₄-ot használtak, más, a kémiai reakció szempontjából hasonló tulajdonságokkal rendelkező, kevésbé káros oldószerrel kell helyettesíteni. Ezért első lépésben az **1** nitril gyökös brómozási reakcióját tanulmányoztuk különböző reagensek, oldószer, illetve oldószerelegyek alkalmazásával (**12. Táblázat**).⁵⁵ A Na₂S₂O₄-KBrO₃-reagenseket

12. Táblázat: A tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil cianid brómozása



Reakciókörülmények	Idő(óra)	Kitermelés %
a: Br ₂ , absz. CCl ₄ , hv, reflux	0.5	88
b: NBS, AIBN, absz. CCl ₄ , reflux	5	73
c: Na ₂ S ₂ O ₄ -KBrO ₃ (6-6 ekv.), EtOAc-H ₂ O, 20 °C	240	Nincs reakció

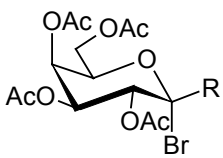
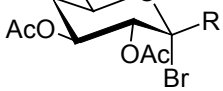
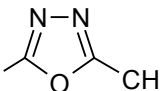
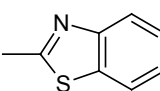


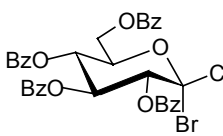
d: Na ₂ S ₂ O ₄ -KBrO ₃ (6-6 ekv.), CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O, 20 °C	24	79
e: Na ₂ S ₂ O ₄ -KBrO ₃ (6-6 ekv.), PhCF ₃ -H ₂ O, 20 °C	27	88
f: Br ₂ , PhCF ₃ , hv, K ₂ CO ₃ , reflux	1	69
g: NBS, AIBN, CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O, hv, reflux	3	75

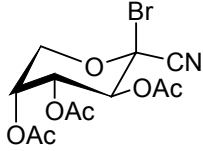
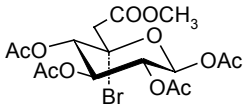
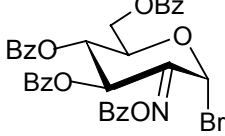
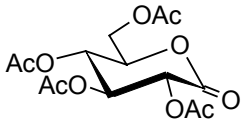
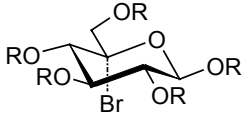
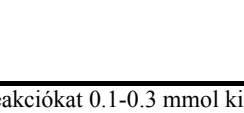
etil-acetát-víz elegyében toluol brómozására és benzil csoportok eltávolítására alkalmazták az irodalomban.^{56,57} E reakciókörülmények (c) között megvizsgálva **1** brómozását a **6** termék nem keletkezett. Feltételezhetően a reakcióban oldószerként jelenlévő etil-acetát brómozódott. Ezért további vizsgálataink során (d-g) más halogénezett oldószereket (CH₂Cl₂, PhCF₃⁵⁸) alkalmaztunk, amelyekben a **6** bromidot jó kitermeléssel izoláltuk.

A **12. Táblázatban** feltüntetett **d-f** módszereket alkalmazva megvizsgáltuk ismert szénhidrát származékok brómozási reakcióit, és összehasonlítottuk az **a** és **b** módszerekkel nyert irodalmi tapasztalatokkal (**13. Táblázat**).⁵⁵ E kísérletek eredményeiből arra következtettünk, hogy a kapto-datívan szubsztituált szénatommal rendelkező szénhidrátokból a **6**, **7**, **9**, **38**, **151-156** brómozott termékek jó hozammal képződtek. A **6** és **9** bromidokat nagyobb mennyiségben, 5 g kiindulási vegyületből is előállítottuk a **d** módszerrel szintén jó hozammal. Ezzel szemben a **158** és **159** brómozott vegyületek nem keletkeztek az **a**, **d** és **e** reakciókörülmények között, feltehetően azért, mert nem rendelkeznek kapto-datív szénatommal. A **159** származék előállítása PhCF₃-ban⁵⁸ mérsékelt hozammal sikerült.

A **d** módszert megkíséreltük a **160-163** 2,6-anhidro-aldonsav-tioamidok brómozására is kiterjeszteni, mivel a várt brómszármazékok a glikopiranozilidén-spiro-ditiohidantoinok szintézisének kulcsintermedierei lehetnek. Ezekben a reakciókban a brómozott tioamidok helyett a **164-167** 1,2,4-tiadiazolok keletkeztek (**14. Táblázat**).⁵⁹

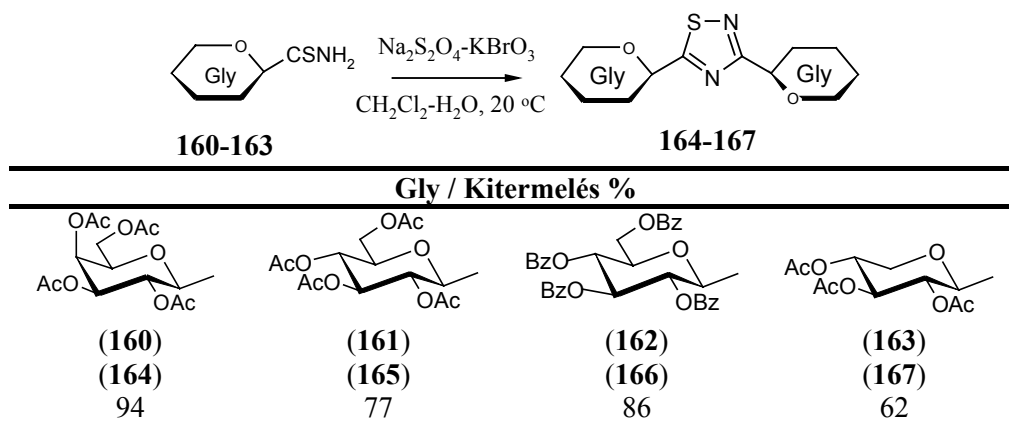
13. Táblázat: A **d-f** módszerek alkalmazása a brómozott szénhidrát származékok előállítására

Termék	R	Kitermelés [%] (Reakció idő [h]) Módszer ^b				
		a	b	d	e	f
1. 	-CN (6)	88 (0.5)	73 (2)	79 (24) 99 ^c (72)	88 (27)	75 (1)
2. 	-CONH ₂ (7)		50 (1)	68 (64)		
3. 	(151)		75 (1)	89 (30)		
4. 	(152)		67 (1)	61 (24)		
5. 	-COOPCP ^d (153)	99 ^e (0.5)		nincs reakció	91 (139)	
6. 	-COOMe (154)	65 ^e (1)		69 (6)		
7. 	(9)	95 ^f (2.5)	62 ^f (2)	90 (32) 97 ^c (168)		

Termék	R	Kitermelés [%] (Reakció idő [h])					
		Módszer ^b					
		a	b	d	e	f	
8.  (38)			78 (0.5)	96 ^f (22)			
9.  (155)			68 (1.3)	61 (240)	51 (54)		
10.  (156)			85 (0.3)	95 ^g (5.5)	78 (6)		
11.  (157)			45 ^h (1)	22 (100)			
12.  (158)	Ac		82 (2)	nincs reakció (120)		bomlás	
13.  (159)	Bz		77 (8.5)	43 (4)	nincs reakció (288)	nincs reakció (48)	54 (2.5)

^a A reakciókat 0.1-0.3 mmol kiindulási anyagból kiindulva vizsgáltuk. ^b A módszerek az 11. táblázatban találhatóak. ^c 5 g kiindulási anyagból. ^d PCP = pentaklórfenil. ^e CHCl₃-ban. ^f Tiszta nyers termék (kitermelés: 75 % etanolból történő kristályosítás után). ^g Tiszta nyers termék (kitermelés: 80 % etanolból történő kristályosítás után). ^h 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-azidból.

14. Táblázat: 3,5-bisz-D-glikopiranozil-1,2,4-tiadiazolok képződése



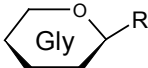
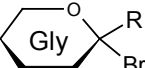
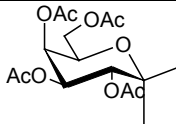
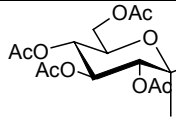
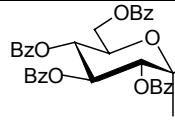
3.1.3. 2,6-Anhidro-aldonsav származékok brómozása

A 2,6-anhidro-aldonsav származékok brómozási reakcióit a **12. Táblázatban** bemutatott **a**, **b** és **d** módszerrel vizsgáltuk (**15. Táblázat**).⁶⁰ A **133** sav brómozását egyik módszerrel sem sikerült elvégezni. A **136** és **140** *terc*-butilészterek bomlottak az **a** módszert alkalmazva, ellenben a **b** és **d** eljárások tiszta brómozott nyerstermék (**168**, **169**) eredményeztek. A $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4\text{-KBrO}_3$ reagensekkel a **138** triklóretilészter két brómozott terméket adott 10 : 1 arányban, A **170** brómozott triklóretilészter mellett egy ismeretlen brómtartalmú származék is képződött, melyben a bróm feltehetően a triklóretil csoport CH_2 -csoportjába is belép (erre utal a protonspektrumban a 4.86 ppm-nél lévő szingulett jel). E melléktermék szerkezetét nem vizsgáltuk alaposabban. A **146** triklóretilészterből a **172** brómozott vegyület mellett melléktermékként 2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil- α -D-*glüko*-hept-2-ulopiranozonát keletkezett, melyet további reakció után oszlopkromatográfiás elválasztással izoláltunk. A **142** brómozásakor is megfigyeltünk az előbbi melléktermékhez hasonló polaritású anyagot a reakcióelegyen. A **137**, **141**, **145** aktív észtereket az **a** és **d** módszerekkel

brómoztuk, és igen jó kitermeléssel kaptuk a **153**, **173**, **174** termékeket. A **139** savklorid módosított Hell-Volhard-Zelinsky reakciója⁶¹ a **b** reakciókörülmények alkalmazásával a **176** vegyületet szolgáltatta, melyet nem izoláltunk. A **147** glicinszármazékból az **a** és **b** módszerekkel több termék keletkezett, míg a **d** eljárással a **7** brómozott amidot kaptuk 46 %-ban. Ezért a **175**, **177**, **178** bromidokat kerülő úton a **153**, **173**, **174** aktív észterekből glicin-metilészterrel történő szubsztitúcióval szintetizáltuk (**21. ábra**).⁵⁴

Az aktív észter és az anomer Br közötti reaktivitás különbség a magyarázata annak, hogy a reakcióban feleslegben alkalmazott reagens esetén is a glicin- illetve az alanin-metilészter csak acileződött, glikozilezés nem történt.

15. Táblázat: 2,6-anhidro-aldonsav származékok brómozása

	Alkalmazott módszerek: a , b és d		
	Gly (Módszer: Kitermelés, [%])		
			
133-147	168-176		
R			
-COOH (133)	(a,b,d : bomlás)	Nem vizsgáltuk	
-COOtBu (136,140)	(a : bomlás)	(a: bomlás)	
	168	169	
	(b : tiszta reakcióelegy)	170	
	(d : 85) ^b	171	
-COOCH ₂ CCl ₃ (138, 142, 146)	(d) ^c	(d)	(d) ^d
-COOC ₆ Cl ₅ (137, 141, 145)	(a : 99) 153	(a : 99) 173	(a : 89) 174
	(d : 91)		
-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ (147)	(a,b : bomlás) 175		
	(d : lásd a szövegben)	Nem vizsgáltuk	
-COCl (139, 143)	(b : nem)	(b: bomlás)	

izoláltuk) 176

Alkalmazott módszerek:

a: Br₂, hv, absz. CHCl₃, K₂CO₃, reflux

b: NBS, AIBN, absz. CCl₄, reflux

d: Na₂S₂O₄-KBrO₃ (6-6 ekv.), CH₂Cl₂-H₂O, 20 °C

^a A melléktermékként keletkező hidroxil származékot oszlopkromatográfiával választottuk el.

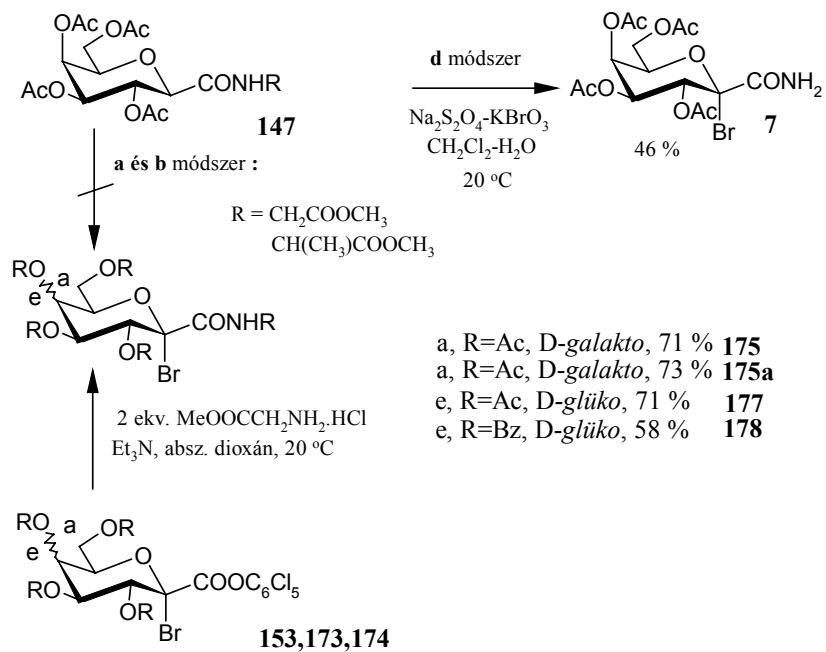
^b Tiszta nyers termék.

^c Ismeretlen brómtartalmú melléktermékekkel együtt keletkezik, így nem izoláltuk tiszta formában.

^d A megfelelő hidroxil származékkal együtt keletkezik, melyet az azidsubstitúciós átalakítás során oszlopkromatográfiás elválasztással izoláltunk a megfelelő azid mellett.

A brómozási reakciók tapasztalatai az alábbiakban összegezhetők:

- Az aktívészterek brómozott származékai (**153**, **173**, **174**) stabilisak, és jó hozammal izoláltuk valamennyi konfigurációban,
- A **168**, **169** *terc*-butilésztereket csak a **b** és **d** módszerrel (savmentes körülmények) sikerült előállítani, ezeket kis stabilitásuk miatt azonnal továbbalakítottuk.
- A **170** triklóretilészter melletti második brómtartalmú komponens képződése feltételezhetően a kiindulási **138** észterben lévő két reaktív kapto-datív centrummal (C-2, CH₂) magyarázható, melyek kedvező helyek a bróm belépésére, és reaktivitásuk összemérhető.
- Az *N*-(anhidro-aldonoil)-glicinészterekben (pl. **147**) is két hasonló reaktivitású kapto-datív centrum van. Ebben az esetben is feltételezhetően ennek tulajdonítható, hogy a kívánt brómszármazékokat csak kerülő úton sikerült elkészíteni.



21. ábra: *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-gliko-heptonoil)glicin-metilészterek és az *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-galakto-heptonoil)alanin-metilészter előállítás

A korábbiakban előállított bromidokban (2.2.2. pont) a bróm axiális térállást vesz fel a nagy anomer effektusa miatt. Így feltételezhető, hogy az általunk előállított 2,6-anhidro-D-aldonsavészterek brómozott vegyületeiben is α helyzetű a bróm. Ezt az ezekben a vegyületekben mért háromkötéses proton-szén csatolási állandók ($^3J_{\text{H-2,COR}} = \sim 1\text{-}2$ Hz) nagysága is alátámasztja, ami a csatoló magok gauche helyzetére utal a megfigyelt 4C_1 konformációban.

3.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsavak és származékaik

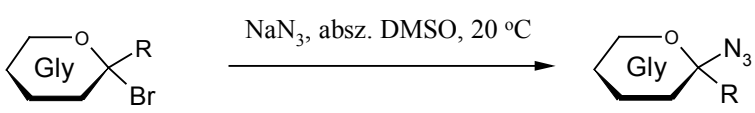
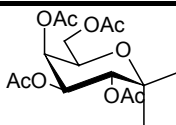
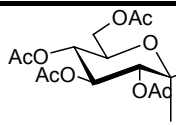
3.2.1. 2-azido-2-dezoxi- β -D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav származékok előállítása⁶⁰

A 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok azidszubsztitúcióját NaN_3 -al absz. DMSO-ban illetve absz. DMF-ban végeztük (16. Táblázat).¹⁹ A

153, 173 aktív észterek kivételével, melyek ilyen körülmények között bomlottak, a többi bromidból jó kitermeléssel keletkeztek a (**179-186**) azidok. A mért háromkötéses proton-szén csatolási állandók ($^3J_{\text{H-2,COR}}=4-6$ Hz) értékei az azid ekvatoriális térállását valószínűsítik. Így az axiális brómot tartalmazó kiindulási anyagokból az azidsubstitúció ezekben az esetekben is inverzióval, S_N2 mechanizmussal játszódik le.

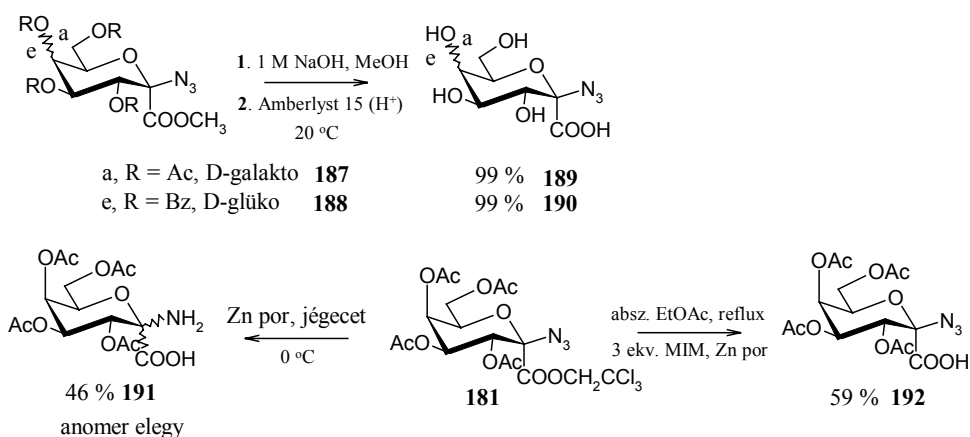
A **187** és **188** azido-metilésztereket⁶² 1 M-os NaOH-dal reagáltatva^{63,64} metanolban a **189** és **190** nem védett azido-savakhoz jutottunk, amelyeket oszlokkromatográfiás tisztítás után jó hozamokkal izoláltunk. A célból, hogy a cukorrészen védett azidosavat megkapjuk, elsőként a **179** *tert*-butilészter hidrolízisét vizsgáltuk az irodalomban jól ismert módszerekkel (TFA, CH_2Cl_2 ; szilikagél, toluol; AcOH-HBr).⁶⁴ E reakciók egy részében nem történt változás, illetve erősebb reagensekkel (AcOH-HBr) bomlást tapasztaltunk. Ezért a **181** triklóretilészter hasítási reakcióit vizsgáltuk. Az irodalomban alkalmazott Zn/AcOH-al⁶⁴ a **181** észterből a **191** aminosav anomer elegye keletkezett. A védőcsoport lehasadása mellett ilyen reakciókörülmények között az azid is redukálódott. Ezzel szemben Zn porral és 3 ekvivalens *N*-metilimidazollal (MIM) végezve az átalakítást absz. etil-acetátban a **192** azido savat kaptuk (**22. ábra**).

16. Táblázat: 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok előállítása

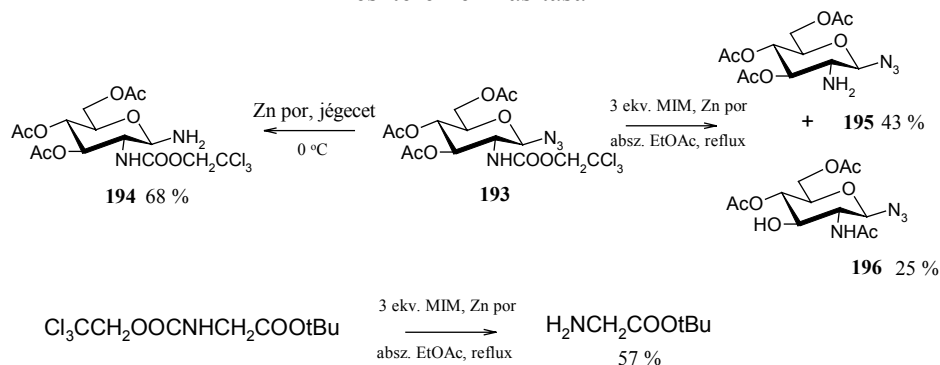
 <p style="text-align: center;">168-178 179-186</p>		
Gly (Módszer: Kitermelés, [%])		
R		
-COOtBu (168,169)	69(179)	56(180)

-COOCH ₂ CCl ₃ (170,171,172)	59 ^a (181)	60 ^a (182)	59 ^a (183)
-COOC ₆ Cl ₅ (153,173,174)	bomlás	-	bomlás
-CONHCH ₂ CO ₂ CH ₃ (175,177,178)	65(184)	69(185)	66(186)

^a A kitermelés két lépésre vonatkozik: brómozás és azidszubsztitúció.



22. ábra: A 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav metil- és 2,2,2-triklóretil észtereinek hasítása



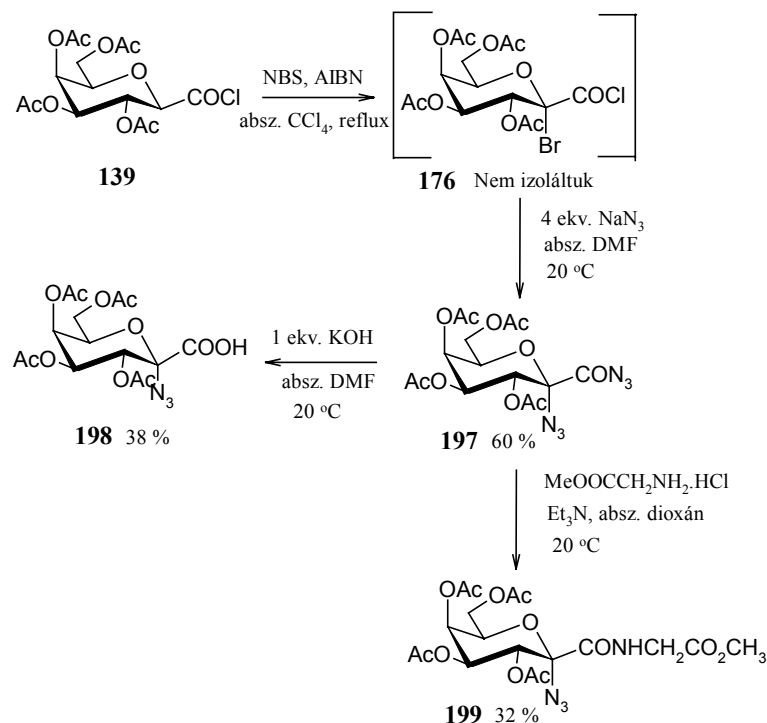
23. ábra: A 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-triklóretoxikarbonilamino-β-D-glükopiranozil-azid és az *N*-triklóretoxikarbonil-L-glicin *tert*-butilészter hasítása

Kiterjesztettük ezt az eljárást a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)-β-D-glükopiranozil-azid (**193**) és az *N*-(2,2,2-triklór-

etoxikarbonil)-L-glicin-*terc*-butilészter hasítására (**23. ábra**). A klasszikus Zn/AcOH reakció **193** esetén az azid redukcióját eredményezte a védőcsoport lehasadása nélkül (**194**). Ezzel szemben a Zn–MIM hatására a triklóretil csoport levált, míg az azid változatlanul maradt **195** képződésekor. Az átalakulást egy *O-N* acetilvándorlás is kísérte a **196** származékot szolgáltatva. Az *N*-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-L-glicin-*terc*-butilészterből a Zn–MIM reakcióban a savérzékeny *terc*-butilészter változatlan maradt. További modellvegyületekként azid-, nitro- és fenacilészter funkciós csoportokat, illetve kettős kötést tartalmazó aromás triklóretilészterek és triklóretil-karbamátok reakcióit a Zn–MIM módszerrel Veres Edit vizsgálta diplomamunkájában. Eredményeink⁶⁵ alapján megállapítható, hogy a triklóretil csoport szelektíven eltávolítható ezzel az új eljárással azid-, nitro- és *terc*-butil csoportok, kettős kötés, illetve fenacilészter mellett.

3.2.2. 2-azido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonsav származékok előállítása⁶⁰

A **176** brómozott savkloridot nem izoláltuk, hanem a CCl₄-os oldathoz 4 ekvivalens NaN₃-ot és absz. DMF-ot adva a **197** α -azido-ulozonsav aziddá alakítottuk át (**24. ábra**). Ebben a vegyületben az azid axiális helyzetű, amit a H-2-es proton és a savazid szene⁶⁶ között mért háromkötéses proton-szén csatolási állandó ($^3J_{\text{H-2,CON}_3} = <1$ Hz) értéke valamint a belőle előállított **199** glicin származék szerkezete is bizonyít. A reakció lefutását ugyan nem tanulmányoztuk részleteiben,



24. ábra: 2-azido-2-dezoxi- α -D-galacto-hept-2-ulopiranozonsav előállítása és származékai

de **197** képződését két lehetséges reakcióúttal magyarázzuk. **A:** az anomer brómtól várhatóan reaktívabb savkloridból az azidszubsztitúció során klorid ion válik szabaddá, amely a brómot inverzióval helyettesítheti. E köztitermékből újabb inverzióval keletkezhet a **197** retenciós termék. **B:** az azidszubsztitúció SET mechanizmussal is végbemehet az azid ion elektrondonor karaktere miatt. A glikozil gyök megjelenése a reakcióban az α -szelektivitásnak kedvez.⁶⁷ Megvizsgáltuk ezt az átalakítást gyökfogók (1,4-dinitrobenzol, galvinoxil) jelenlétében is. Mind a két esetben komplex elegyeket kaptunk, a **197** azid nem keletkezett, ami összhangban van a második feltételezéssel.

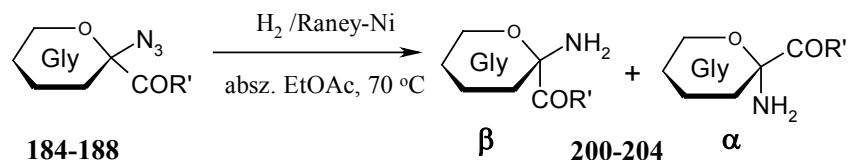
A **197** azido-savazidot glicin-metilészterrel szubsztituálva⁵⁴ a **199** α -azido származékot, a **184** epimerjét kaptuk, míg KOH-al hidrolizálva a **198** α -azido ulozonsav képződött (**24. ábra**), amely a **192** vegyület epimerje.

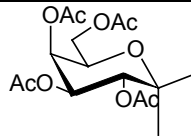
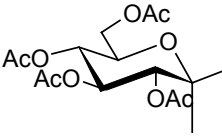
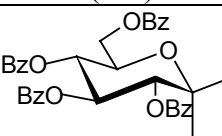
3.3. 2-Amino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok

A **3.2.1.** pontban leírt 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékokat Raney-Ni-lel katalitikusan hidrogéneztek a **17. Táblázatban** látható reakciókörülmények között.⁶⁸ A redukció eredményeként kapott aminokat jó hozammal izoláltuk. Egyes esetekben az anomer elegyek etanolból történő kristályosításával az egyik anomert tisztán kaptuk meg (**200 β** , **203 α**). A **184** glicin-metilészterből ilyen körülmények között tisztán csak a β -anomer keletkezett ellentétben a **185**, **186** D-glüko analógokkal, amelyek anomer elegyeket szolgáltatottak. A háromkötéses proton-szén csatolási állandók ($^3J_{H-2,COR}$) értékei a β -aminokban 2-3 Hz, az α -aminokban 6-7 Hz nagyságúnak adódtak.

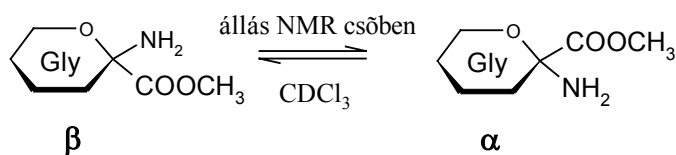
200 és a **203** amino-metilészterek anomerizációját részletesebben tanulmányoztuk az elkészített NMR mintákból időnkénti protonspektrum felvételével. Az anomer arányt a protonspektrumokból a két amin egymástól jól elkülönülő jelei integráljának összevetésével állapítottuk meg. A **18. Táblázat** adataiból látható, hogy a **200** és a **203** aminok esetén is az egyensúlyi elegyben a β és α -anomerek aránya közel hasonló 2:8 illetve 1:9, az α -amin van túlsúlyban mind a két konfigurációban.

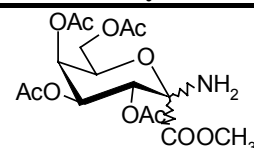
17 Táblázat: 2-amino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok előállítás

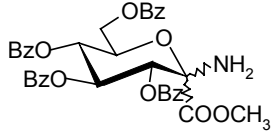


Gly	R'	Kitermelés %
 (187)	-OCH ₃ (200)	84 % anomer elegy $\alpha/\beta=12:88$ 50 %-ban a β -amin 200β kristályosodik etanolból
(184)	-NHCH ₂ COOCH ₃ (201)	79 % β -amin 201β
 (185)	-NHCH ₂ COOCH ₃ (202)	80 % anomer elegy $\alpha/\beta=20:80$
 (188)	-OCH ₃ (203)	97 % anomer elegy $\alpha/\beta=44:56$ 89 %-ban az α -amin 203α kristályosodik etanolból
(186)	-NHCH ₂ COOCH ₃ (204)	72 % anomer elegy $\alpha/\beta=12:88$

18. Táblázat: A 2-amino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav metilészterek anomerizációja



Gly	Idő/nap/	200 β %	200 α %
	3 óra	88	12
	3	85	15
	7	70	30
	14	17	83

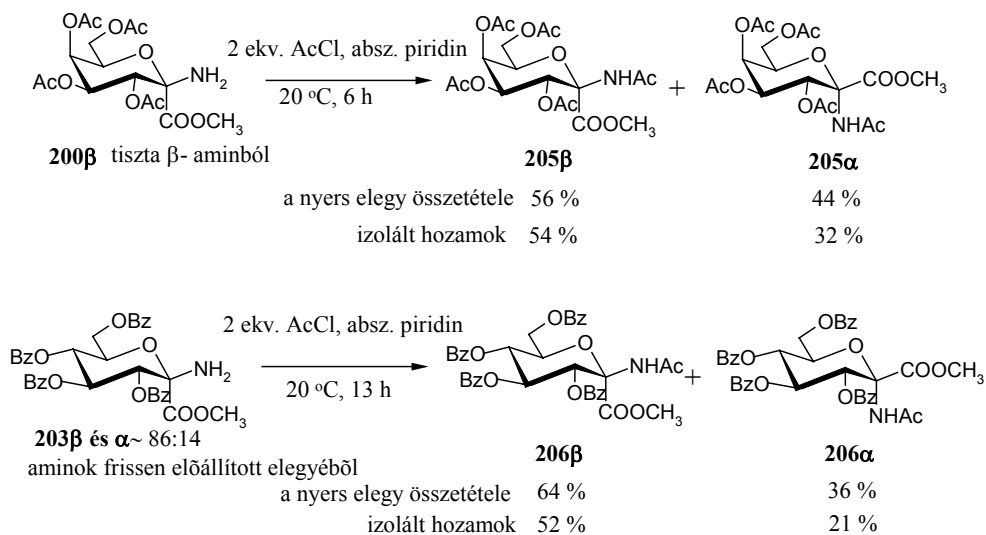
	37	17	83
Gly	Idő /nap/	203β %	203α %
	3 óra	86	14
	2	73	28
	48	9	91
	62	9	91

3.4. 2-acilamino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok előállítása

3.4.1. 2-amino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok acilezésével

Az amidkötés kialakítási lehetőségeinek sorában a **200β**, illetve a frissen készített **203αβ** amino-metilészterek acilezését vizsgáltuk acetil-kloriddal piridinben (**25. ábra**).

Mindkét reakcióban a megfelelő **205αβ** és **206αβ** amidok anomer keverékének képződését tapasztaltuk, a tiszta vegyületeket oszlopkromatográfiával izoláltuk (**25. ábra**). A termékek aránya a nyers elegyekben és az oszlopkromatográfiás elválasztás után is hasonló mind a két konfigurációban. Ezekből az adatokból látható, hogy a viszonylag rövid idő alatt végbemenő átalakulásokban jelentős az α-anomer mennyisége. Ez utalhat arra, hogy az acilezés körülményei között az anomerizáció felgyorsul⁶⁹ (a **18. Táblázat** adataival összehasonlítva) pl. az oldószerváltás hatására, vagy a jelenlévő savnyomok következtében. Másik lehetőség a már kialakult amidok anomerizációja, azonban ez Fleet és munkatársai vizsgálatai alapján kevésbé valószínű.³⁸ E munkák szerint az anomer centrumon acilamino- és karbonilcsoportot tartalmazó származékok csak igen erősen savas vagy bázisos körülmények között anomerizálódnak.

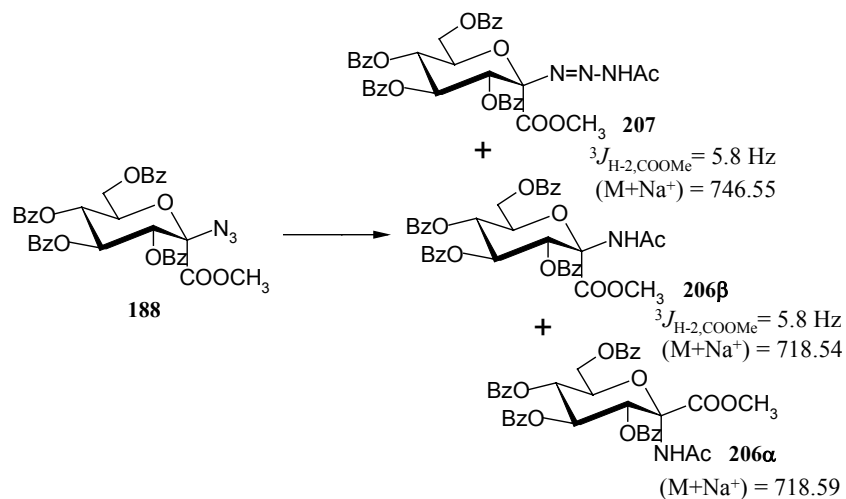


25. ábra: Per-*O*-acilezett 2-*N*-acetamido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav metilészterek szintézise

3.4.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok Staudinger-reakciójával

A Staudinger-reakció a glikozilamin intermedier kikerülésével szelektív reakcióutat jelenthet a nitrogénen védett anomer α-aminosav származékok előállítására.

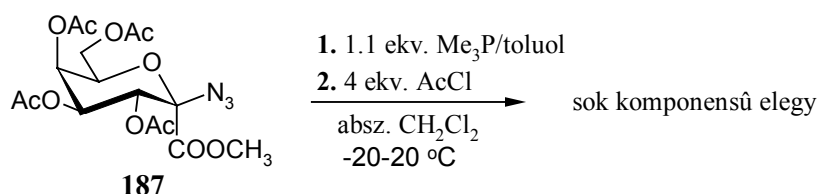
19. Táblázat: A metil 2-azido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-dezoxi-β-*D*-glüko-hept-2-ulopiranozonát reakciója Me₃P-al



Reakciókörülmények	207 %	206β %	206α %
1.1 ekv. Me ₃ P/toluol, 2 ekv AcCl, absz. CH ₂ Cl ₂ , -20-20 °C	24	-	-
1.1 ekv. Me ₃ P/toluol, 4 ekv AcCl, absz. CH ₂ Cl ₂ , -20-20 °C	25	-	-
1.1 ekv. Me ₃ P/toluol, 8 ekv AcCl, absz. CH ₂ Cl ₂ , -20-20 °C	43	2	10
1.1 ekv. Me ₃ P/toluol, 4 ekv AcCl, absz. CH ₃ CN, -20-85 °C	21	20	20

A **188** azidot Me₃P-al majd acetyl-kloriddal reagáltatva a **207** acetyl-triazén és a **206α** és **206β** amid anomerek képződését észleltük (**19. Táblázat**). Szobahőmérsékleten csak a **207** triazén származékot kaptuk kis hozammal. Növelve az acetyl-klorid mennyiségét és a hőmérsékletet a **207** triazén mellett a **206α** és **206β** vegyületeket is izoláltuk oszlopkromatográfiás elválasztás után. A vegyületek szerkezetét NMR spektrumaik mellett MALDI-TOF MS mérések alapján határoztuk meg (ld. a **19. Táblázatban**). A **206αβ** egyensúlyi viszonyait célszerű tovább tanulmányozni.

Hasonló reakciókörülmények között **187** bomlása több komponensű elegyhez vezet (**26. ábra**).



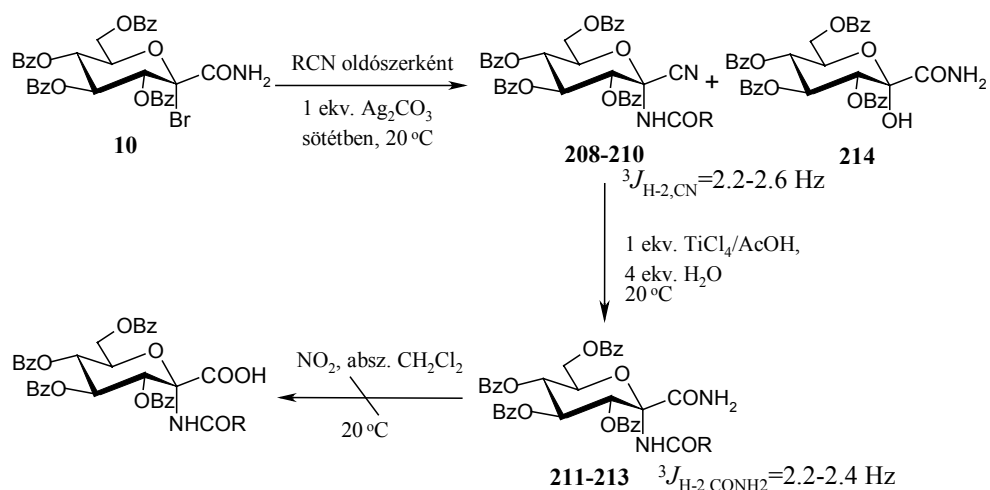
26. ábra: Metil 2-acetamido-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-dezoxi- β -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát előállítása Staudinger-reakcióval

3.4.3. 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsavamidok Ritter-reakciójával – a nitril \rightarrow karboxil átalakítás vizsgálata

A 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonamidok Ritter-reakciója a nitrogéнен védett anomer α -aminosav származékok újabb szelektív előállítási lehetősége.³¹ Ezzel a módszerrel előállítottuk a **208-210** amidokat a **10** benzoilezett bromidból kiindulva (**27. ábra**). Valamennyi esetben csak az axiális orientációjú amid keletkezett, amit a cianid rezonanciában mért $^3J_{\text{H-2,CN}} = 2.2\text{-}2.6$ Hz csatolási állandók bizonyítanak. Oszlopkromatográfiás elválasztással a **209** és **210** mellett a **214** származékot is izoláltuk 22 és 28 %-os hozamban, ekkor problémát okozott a hidroxil származék és a **209**, **210** amidok hasonló polaritása. A **27. ábra** adataiból látható, hogy a nitril R csoportja térkitöltésének növekedésével a hozamok jelentősen csökkennek.

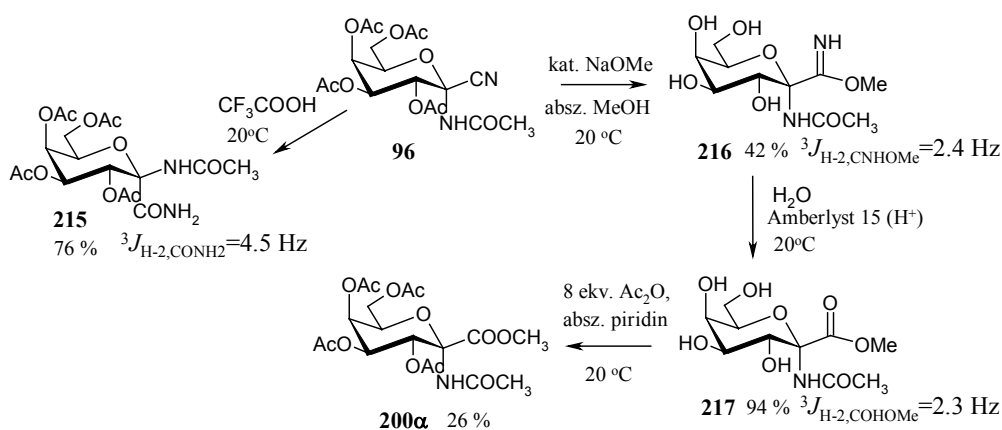
Ezt követően a karboxil csoport kialakítására az anhidro-aldonsavak előállításánál alkalmazott módszereket próbáltuk ki. Jégecetes-hidrogénbromiddal bomlást tapasztaltunk, ezért a **211-213** vegyületeket TiCl_4 által katalizált vízaddícióval szintetizáltuk. NO_2 -al nitrozálva⁴⁵ azonban ezek az amidok bomlottak. A szekunder amidokból nitrozálási körülmények között ugyanis *N*-nitroso származékok keletkeznek, melyek kis stabilitással rendelkeznek.⁷⁰ A **96**

vegyület esetén a nitril vízaddíciója tiszta reakcióban csak egy új vegyületet adott TiCl_4 katalízis alkalmazásával, de ezt a terméket nem tudtuk izolálni, feltehetően a meglehetősen jó vízdékonysága miatt. Az α -acilamido-nitrilek savvá történő átalakítására javasolták a trifluorecetsavas kezelést.⁷¹ Ennek kipróbálása **96** esetében azonban nem a várt savat, hanem egy amidot (**215**) eredményezett, melynek anomer konfigurációja β -D-nek bizonyult (**28. ábra**). Ez az észlelet összeeseng Fleet és munkatársai tapasztalataival, akik TFA alkalmazása során szintén tapasztaltak anomerizációt hidantoin típusú származékok esetén.⁷² A **215** és anomerje egyensúlyi sajátságai további tanulmányozást igényelnek.



R	Kitermelés %	Kitermelés %
-CH ₃	78 (208)	88 (211)
-CH ₂ CH ₃	57 (209)	75 (212)
-tBu	27 (210)	69 (213)

27. ábra. Per-*O*-benzoilezett 2-acilamido-2-dezoxi- α -D-glüko-hept-2-ulopiranozonamidok előállítása és átalakításai

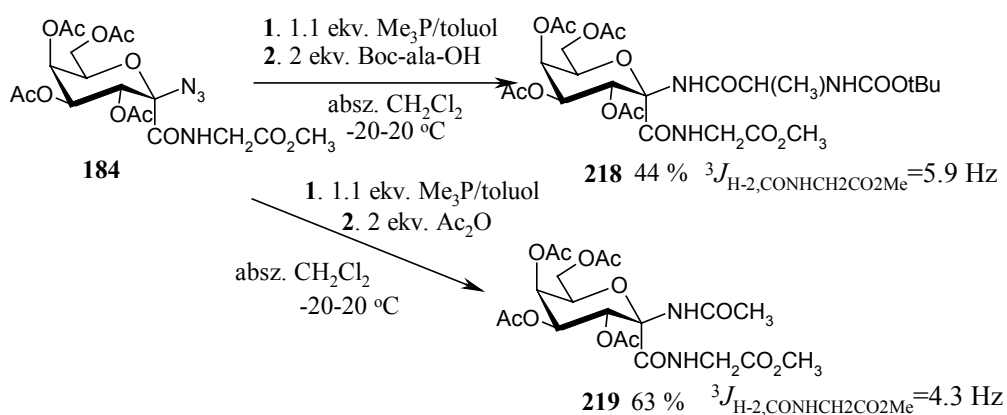


28. ábra: A metil 2-acetamido-3,4,5,7-tetra-*O*-acetil-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát előállítás Pinner reakcióval

A karboxil csoport kialakításának másik lehetősége a Pinner-reakció,⁷³ melyet széles körben alkalmaznak az irodalomban észterek előállítására nitrilekből kiindulva. Ennek megfelelően **96**-ot katalitikus NaOMe-al reagáltatva absz. metanolban a **216** imino-metilésztert kaptuk, melyet ioncserélő gyantával savasan hidrolizálva a **217** metilészterré alakítottunk át. Ennek ecetsavanhidriddel végzett acetilezése a korábban más úton (**3.4.1.** pont) előállított **205 α** vegyülettel azonos anyagot szolgáltatott (**28. ábra**). A **216** és a **217** vegyületek aminok, illetve aminosavak acilezésére is alkalmasak lehetnek, de ezt az oligopeptidekhez vezető reakcióutat eddig nem vizsgáltuk.

3.5. Di- és tripeptidek előállítása

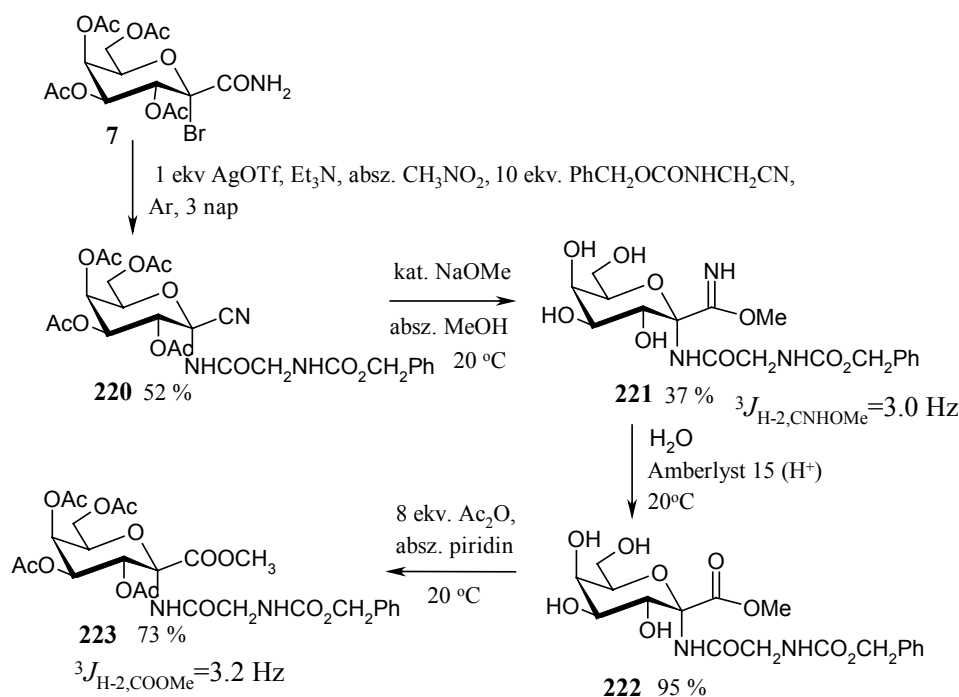
Az eddigi vizsgálatok tapasztalatait felhasználva oligopeptid származékok előállítását kíséreltük meg.



29. ábra: D-galaktopiranoz egységet tartalmazó di- és tripeptid előállítása Staudinger-reakcióval

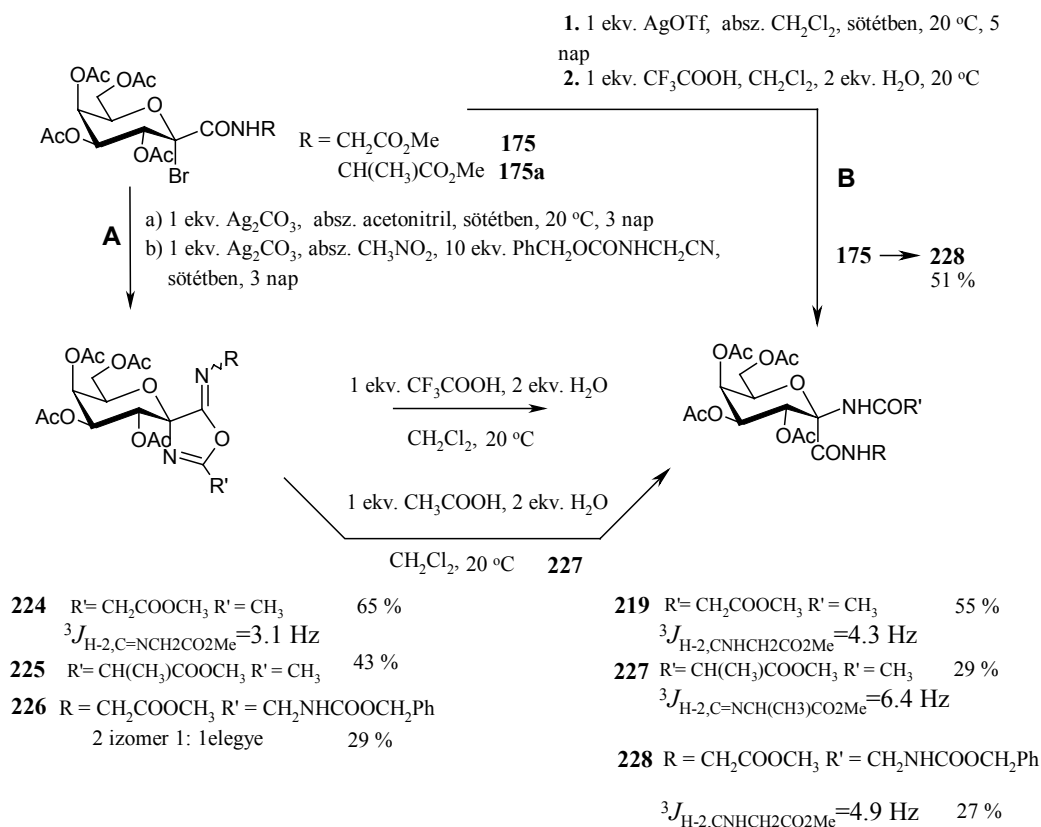
A β -anomer konfigurációjú tripeptid előállítása céljából a **184** azido-glicin-metilésztert *terc*-butoxikarbonil-L-alaninnal (Boc-Ala-OH) reagáltattuk a **29. ábrán** látható reakciókörülmények között, mely reakcióban a **218** tripeptidet izoláltuk közepes hozammal. Ecetsavanhidriddel végezve el ezt az átalakítást a **184** azidból a **219** dipeptid keletkezett.

Az ellentétes anomer konfigurációjú származékok előállítására végett a **7** brómozott amidot absz. nitrometánban feleslegben lévő *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitrillel reagáltattuk AgOTf promotor jelenlétében, amikor a **220** glicin származék keletkezett közepes hozammal. Ebből a Pinner-reakciót alkalmazva a **221** imino-észtert kaptuk, melynek savas hidrolízise a **222** dipeptidet adta. Ennek acetilezésével a szerkezetvizsgálatra alkalmasabb **223** α -anomer konfigurációjú dipeptidet nyertük. Megismételtük ezt a reakciót Ag₂CO₃ promotorral is, de ebben az esetben a **220** vegyület nem képződött egy hét után szobahőmérsékleten való kevertetéssel sem, csak a megfelelő 2-ulozonamid származék foltját láttuk a reakcióelegyből készített vékonyrétegekromatogrammon.



30. ábra: A Ritter- és a Pinner-reakció alkalmazása anomer α -aminosavat tartalmazó dipeptid előállítására

Az ellentétes anomer konfigurációjú származékok előállítása végett a **7** brómozott amidot absz. nitrometánban feleslegben lévő *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitrillel reagáltattuk AgOTf promotor jelenlétében, amikor a **220** glicin származék keletkezett közepes hozammal. Ebből a Pinner-reakciót alkalmazva a **221** imino-észtert kaptuk, melynek savas hidrolízise a **222** dipeptidet adta. Ennek acetilezésével a szerkezetvizsgálatra alkalmasabb **223** α -anomer konfigurációjú dipeptidet nyertük. Megismételtük ezt a reakciót Ag₂CO₃ promotorral is, de ebben az esetben a **220** vegyület nem képződött egy hét után szobahőmérsékleten való kevertetéssel sem, csak a megfelelő 2-ulozonamid származék foltját láttuk a reakcióelegyből készített vékonyrétegekromatogrammon.



31. ábra: Di- és tripeptidok szintézise Ritter-reakcióval

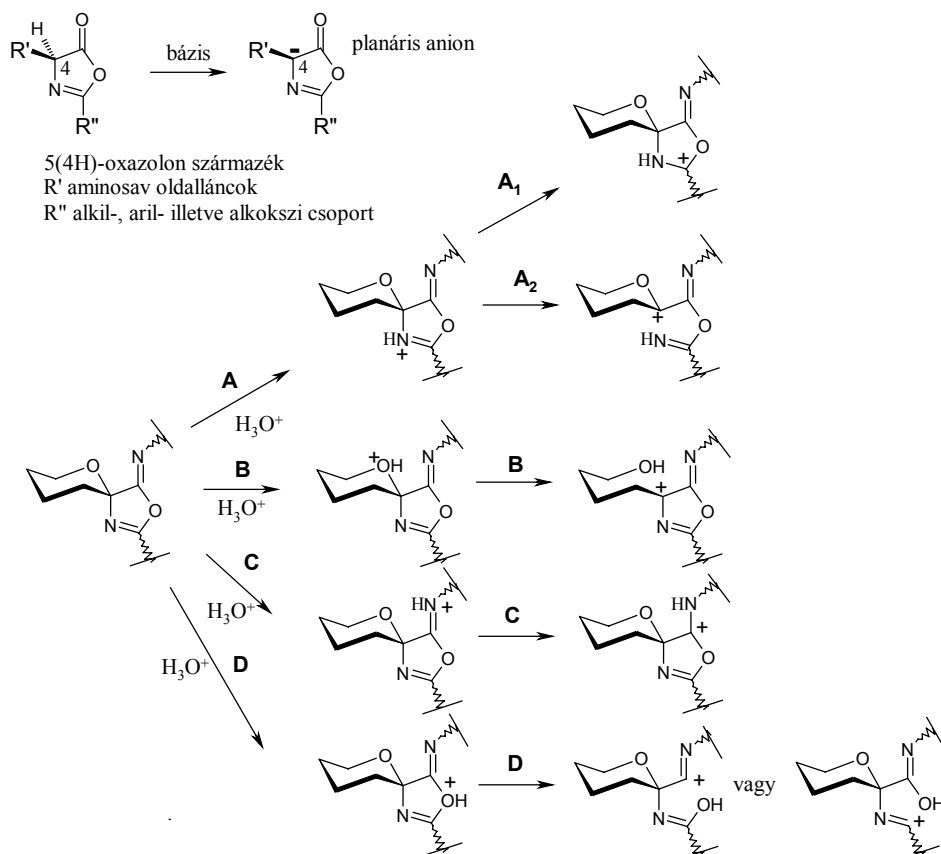
A di- és tripeptidok előállítására megvizsgáltuk a Ritter-reakció kiterjesztését is a **175** és a **175a** bromozott glicin és alanin származékokra (**31. ábra**), melyekből acetonitrillel Ag₂CO₃ jelenlétében a **224** és a **225** gyűrűs termékek keletkeztek. *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitrillel reagáltatva a **175** bromidot viszont a **226** vegyületet kaptuk, mely 2 izomer 1:1 arányú elegye. A **224** és **226** gyűrűs származékok trifluoecetsav jelenlétében végzett hidrolitikus gyűrűfelynyitása a korábban Staudinger-módszerrel előállított β-D-anomer konfigurációjú **219** dipeptiddel azonos anyagot, illetve a **228** tripeptidet eredményezte. A **228** tripeptid jobb hozammal történő előállítása érdekében AgOTf-al is elvégeztük az átalakítást. Abban az esetben, amikor AgOTf-al absz. nitrometánban két lépésben (1. lépés

AgOTf, absz. CH₃NO₂ 10 ekv. *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitril, 2. lépés TFA, H₂O, CH₂Cl₂) szintetizáltuk a **228** dipeptidet a hozamok nem javultak egyik lépésben sem. Ezért ezt a két lépést összevonva az ábrán jelölt **B** út megvalósításával a **226** gyűrűs köztitermék izolálásának elhagyásával már jobb kitermeléssel kaptuk meg a **228** tripeptidet. Az ábrán feltüntetett háromkötéses csatolások alapján ezekben az oligopeptidben β-anomer konfigurációjú *N*-terminális rész valószínűsíthető, annak ellenére, hogy a **224** illetve a **226** gyűrűs köztitermékben az imin szénatomja a csatolás és a korábbi kémiai tapasztalatok szerint (ld. 3.4.3. fejezet) ekvatoriális térállású. Ez feltehetően a trifluoecetsavval végzett gyűrűfelnyitás közben végbemenő anomerizációval magyarázható. Ennek elkerülésére a **225** vegyületet ecetsav jelenlétében reagáltattuk, azonban itt is a β-anomer konfigurációjú *N*-terminális részt tartalmazó dipeptid (**227**) keletkezett. Megkíséreltük a **224** gyűrűs vegyület felnyitását enyhén bázisos (Na₂CO₃, CH₂Cl₂-dioxán 1 : 1) illetve semleges (vizes CH₂Cl₂) körülmények között is, azonban nem tapasztaltunk átalakulást szobahőmérsékleten egy hónap elteltével sem a reakciókban.

E tapasztalatok magyarázatára nem találtunk közvetlen irodalmi analógiákat. Furanóz gyűrűs spiro-hidantoin származékok esetén epimerizációt erősen savas, illetve erősen bázisos közegben figyeltek meg, azonban ezek az eredmények egymásnak is ellentmondóan hol az egyik, hol a másik epimert találták stabilisabbnak.⁷⁶⁻⁸⁰

A peptid szintézisek során is gyakran fellép racemizáció, melynek mértékét az aminosavak aszimmetria centrumához kapcsolódó csoportok elektronszívó hatása, és az alkalmazott bázis kémiai sajátosságai befolyásolják. A kapcsolási reakciók során fellépő racemizáció egyebek között 5(4H)-oxazonon (azlakton) intermedier képződésével magyarázható.⁸¹ E vegyületek sztereokémilailag labilisak, és könnyen racemizálnak, mivel már enyhe bázisos körülmények között is kialakulhat a 4-es szénatom deprotonálódásával egy planáris anion intermedier (**32. ábra**).

Az általunk tapasztalt anomerizáció feltehetőleg planáris kation intermedieren keresztül megy végbe, amely protonálódás hatására alakulhat ki.



32. ábra: A spiro-oxazolin intermedierek gyűrűfelnyílásának lehetőségei savas közegben

A protonálódás lehetséges helyeit a **32. ábra A-D** irányai tüntetik fel. A kialakuló kationok közül csak az **A₂** és a **B** út az, ahol felléphet anomerizáció, mivel a bekövetkező kötés-hasadások csak itt érintik az anomer szénatom kötéseit. Valószínűbbnek tűnik a **B** úton történő anomerizáció, mivel itt egy kétszeresen állil kation keletkezhet.

Ez a jelenség további vizsgálatokra érdemes, melynek során célszerű lenne tisztázni az anomerizáció tényleges mechanizmusát, beleértve azt is, hogy vajon nem a már kialakult peptidben következik-e be a konfiguráció megváltozása (ezzel összefügg a 3.4.1. fejezetben bemutatott acilezett termékek egyensúlyi viszonyainak tanulmányozása is). Másrészt, olyan kísérleti körülményeket kellene keresni, melyek nem okoznak epimerizációt (pl. „nitrogénkedvelő” Lewis-savak alkalmazása).

4. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt. Az optikai forgatásokat Perkin-Elmer 241 polariméterrel állapítottuk meg szobahőmérsékleten. Az IR spektrumokat Perkin-Elmer 16 PC FT-IR spektrométerrel határoztuk meg. A mágneses magrezonancia spektrumokat Bruker WP 200 SY (^1H , 200 MHz/ ^{13}C , 50.3 MHz), Bruker AVANCE 360 (1H, 360 MHz/ ^{13}C 90 MHz), Varian UNITYINOVA 400 WB (1H, 400 MHz, / ^{13}C , 100 MHz) és BRUKER DRX 500 (^1H , 500 MHz/ ^{13}C 125 MHz) spektrométerekkel tetrametilszilán belső standarddal vettük fel. A háromkötéses proton-szén csatolási állandók ($^3J_{\text{H-2,COR}}$) értékeit egy dimenziós csatolt ^1H - ^{13}C és több dimenziós proton-szén korrelációs HSQMBC technikák alkalmazásával határoztuk meg. A vékonyrétegkromatográfiához DC-Alurolle Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket, az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz Kieselgel 60 (Merck, 0.063-0.200 mm) adszorbenseket használtunk. A vékonyréteg kromatogramokat melegítéssel tettük láthatóvá. Az oldatok szárítására kiizzított MgSO₄-ot és Na₂SO₄-ot használtunk, bepárlásukat vákuumban 40-50 °C-os vízfürdön végeztük.

A felhasznált vegyszerek a.t. vagy a.l.t. minőségűek voltak, az oldószereket a szokásos módszerekkel tisztítottuk.

A kiindulási anyagokat :

- a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-*glicero*-L-*manno*-heptononitrilt,
 - a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-*glicero*-L-*manno*-heptonamidot,
 - a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-*glicero*-D-*gulo*-heptononitrilt,
 - a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-D-*glicero*-D-*gulo*-heptonamidot,
 - a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-D-*glicero*-D-*gulo*-heptononitrilt és
 - a 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-D-*glicero*-D-*gulo*-heptonamidot
- az irodalmi módszerek szerint állítottuk elő.^{6,26,74}

4.1. Per-O-acilezett C-(β -D-glikopiranozil)hangyasavak (2,6-anhidro-aldonsavak)

1. Általános eljárás per-O-acilezett C-(β -D-glikopiranozil)hangyasavak (2,6-anhidro-aldonsavak) (133-135) előállítására:⁴⁴ Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonamidot (2, 5, 132) (5.5 g) oldunk absz. CH₂Cl₂-ban (50 mL), melyhez PbNO₃ hevítésével előállított NO₂ absz. CH₂Cl₂-os oldatát (10 mL, telítve -20 °C-on) adjuk cseppenként. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük és vékonyréteg kromatográfiával követjük (eluens: toluol-aceton 1 : 1). A reakció lejátszódása után az elegyet vákuumban bepároljuk, és a szirupos nyersterméket éterből kristályosítjuk.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)hangyasav (3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptonsav) (133). Az általános eljárás szerint a **2** amidból kiindulva. Kitermelés: 4.50 g (82 %, irodalmi⁴⁴ 86 %) fehér kristályos anyag; op 132-134 °C; irodalmi op⁴⁴ 132-134 °C). Az ¹H és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalomban megtalálhatókkal.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)hangyasav (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonsav) (134). Az általános eljárás szerint az **5** amidból kiindulva.²⁶ Kitermelés: 4.18 g (76 %) fehér kristályos anyag; op: 181-184 °C; [α]_D = +14 (c 0.41, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3328-2840, 1732, 1490, 1270, 1070, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.01-7.81 (20H, m, Ph), 5.94 (1H, s, COOH), 5.94 (1H, pszeudo t, J = 9.4, 9.0 Hz, H-2), 5.75-5.67 (2H, m, H-3, H-4), 4.64 (1H, dd, J = 12.0, 4.2 Hz, H-6), 4.5 (1H, dd, J = 12.0, 2.1 Hz, H-6'), 4.35 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-1), 4.22 (1H, ddd, J = 12.0, 4.2, 2.1 Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.7 (COOH), 165.4, 165.1 (3) (CO), 133.4-128.3 (aromás), 76.3 (C-1), 76.3, 73.7, 69.9, 69.1 (C-3-tól C-5-ig), 63.2 (C-6). Analízis C₃₅H₂₈O₁₁ (624.61) Számított: C: 67.30, H: 4.52. Talált: C: 67.35, H: 4.49.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)hangyasav (3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonsav) (135). Az általános eljárás szerint a **132** amidból. Kitermelés: 3.96 g (72 %, irodalmi⁴⁴ 85 %) fehér kristályos anyag; op: 129-131 °C; irodalmi op:⁴⁴ 138-140 °C). Az ¹H és ¹³C NMR adatok azonosak az irodalomban megtalálhatókkal.

4.2. Per-O-acilezett *terc*-butil C-(β -D-glikopiranozil)formiátok (*terc*-butil 2,6-anhidro-aldonátok)

2. Általános eljárás per-O-acilezett *terc*-butil C-(β -D-glikopiranozil)formiátok (*terc*-butil 2,6-anhidro-aldonátok) 136, 140, 144 előállítására: Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavat (133-135) oldunk *terc*-butil-acetátban (6 mL) és 60 %-os HClO₄-at (0.1 ekv.) adunk az oldathoz. A reakcióelegyet három napig kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakció végbemenetele után (VRK, etil-acetát-hexán, 1 : 1) az oldatot CH₂Cl₂-nal (10 mL) hígítjuk, és mossuk vízzel (10 mL), telített vizes NaHCO₃-tal (2 × 10 mL) és újra vízzel (10 mL). Szárítás után az oldatot vákuumban bepároljuk. A szirupos nyerstermék 4 °C-on állás közben lassan kristályosodik, illetve oszlopkromatográfiával tisztítjuk a 140 esetben.

***terc*-Butil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)formiát (*terc*-butil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-D-manno-heptonát) (136).**

Előállítva a 133 savból (0.30 g, 0.80 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.26 g (77 %) fehér kristályos anyag; op: 74-77 °C; [α]_D = +12 (c 1.1, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 2976, 1750, 1372, 1214, 1020 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.43 (1H, dd, *J* = 3.7, <1 Hz, H-4), 5.38 (1H, dd, *J* = 10.8, 9.6 Hz, H-2), 5.07 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.7 Hz, H-3), 4.18-4.15 (2H, m, H-6, H-6'), 3.95 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.5, <1 Hz, H-5), 3.90 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-1), 2.18, 2.05, 2.04, 1.98 (12H, 4 × s, OAc), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 170.0, 169.0 (CO), 166.0 (COOC(CH₃)₃), 82.9 (COOC(CH₃)₃), 77.1 (C-1), 74.2, 71.7, 67.0, 66.4 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 27.7 (COOC(CH₃)₃), 20.6, 20.5 (CH₃). Analízis C₁₉H₂₈O₁₁ (432.42) Számított: C: 52.77 H: 6.53. Talált: C: 52.69, H: 6.61.

***terc*-Butil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formiát (*terc*-butil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (140).**

Előállítva a 134 savból (0.30 g, 0.69 mmol) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil acetát-hexán 1 : 2), 95 %-os konverzió. Kitermelés: 0.23 g (73 %) fehér kristályos anyag; op: 119-121 °C; [α]_D = +29 (c 1.05, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3062, 2978, 1740, 1492, 1096, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.18-7.22 (20H, m, Ph), 5.94 (1H, dd, *J* = 9.8, 9.2 Hz, H-2), 5.76 (1H, t, *J* = 10.5, 10.5 Hz, H-4), 5.72 (1H, dd, *J* = 10.5, 9.8 Hz, H-3), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.5, 3.3 Hz, H-6), 4.54 (1H, dd, *J* = 12.5, 5.2 Hz, H-6'), 4.48 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-1), 4.18 (1H, ddd, *J* = 12.5, 5.2, 3.3 Hz, H-5), 2.05 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 165.7, 165.1 (CO), 164.8 (COOC(CH₃)₃), 133.3-128.2 (aromás), 83.0 (COOC(CH₃)₃), 76.0 (C-1), 73.9 (2), 69.9, 69.3, (C-2-

től C-5-ig), 63.2 (C-6), 27.5 (COOC(CH₃)₃). Analízis C₃₉H₃₆O₁₁ (680.11) Számított: C: 68.81, H: 5.33. Talált: C: 68.96, H: 5.43.

terc-Butil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)formiát (terc-butil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (144). Előállítva a **135** savból (0.20 g, 0.53 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.09 g (42 %) fehér kristályos anyag; op: 101-103 °C; [α]_D = -5 (c 1.02, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 2972, 1760, 1376, 1220, 1026 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.26-5.18 (2H, m, H-2, H-3), 5.10 (1H, dd, *J* = 9.4, 9.2 Hz, H-4), 4.26 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.6 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, H-6'), 3.91 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-1), 3.70 (1H, ddd, *J* = 12.5, 4.6, 2.0 Hz, H-5), 2.09, 2.03, 2.01 (4 x 3H, s, OAc), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 170.1, 169.2, 168.8 (CO), 165.7 (COOC(CH₃)₃), 82.9 (COOC(CH₃)₃), 77.0 (C-1), 75.7, 73.7, 69.2, 67.9 (C-2-től C-5-ig), 61.9 (C-6), 27.7 (COOC(CH₃)₃), 20.6, 20.5 (CH₃). Analízis C₁₉H₂₈O₁₁ (432.42) Számított: C: 52.77 H: 6.53. Talált: C: 52.61, H: 6.41.

4.3. Per-O-acilezett 2,2,2-triklóretil C-(β-D-glikopiranozil)formiátok (2,2,2-triklóretil 2,6-anhidro-aldonátok)

3. Általános eljárás per-O-acilezett 2,2,2-triklóretil C-(β-D-glikopiranozil) formiátok (2,2,2-triklóretil 2,6-anhidroaldonátok) 138, 142, 146 előállítására: Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavat (**133-135**, 0.8 mmol) oldunk absz. CH₂Cl₂-ban (10 mL), és 3 ekv. 2,2,2-triklóretanolt, 1 ekv. DCC-t, és 0.1 ekv. DMAP-t adunk az elegyhez. A reakciót szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán 1 : 1). A kivált diciklohexilkarbamid kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároljuk. A kapott szirupos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán 1 : 1).

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptonát) (138). Előállítva a **133** savból (0.30 g, 0.80 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.30 g (75 %) szintelen szirup (R_f = 0.39, etil-acetát-hexán 1 : 1); [α]_D = -6 (c 0.20, CHCl₃); IR ν_{max} (CHCl₃): 2968, 1756, 1370, 1236, 1070, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.47 (1H, dd, *J* = 2.9, <1 Hz, H-4), 5.41 (1H, dd, *J* = 10.3, 9.6 Hz, H-2), 5.15 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, H-3), 4.90 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, CH₂), 4.66 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, CH₂), 4.20 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-1), 4.19-4.17 (2H, m, H-6, H-6'), 4.02 (1H, ddd, *J* = 5.9, 6.0, <1 Hz, H-5), 2.18, 2.06, 2.05, 2.04 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 170.2, 169.8, 169.5 (CO), 165.6 (COOCH₂CCl₃), 94.1 (COOCH₂CCl₃), 76.1 (C-1), 74.8 (COOCH₂CCl₃), 74.4,

71.3, 66.9, 66.5 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 20.7, 20.5, 20.4 (CH₃). Analízis C₁₇H₂₁Cl₃O₁₁ (507.71) Számított: C: 40.22, H: 4.17, Cl: 20.95. Talált: C: 40.02, H: 3.98, Cl: 20.80.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triálóretil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (142). Előállítva a **134** savból (0.30 g, 0.48 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.28 g (76 %) fehér kristályos anyag, etil-acetát-hexánból kristályosítva; op: 163-164 °C; [α]_D = +15 (c 0.42, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3060, 2980, 1732, 1270, 1090, 708, 640 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.08-7.22 (20H, m, Ph), 6.00 (1H, t, J = 9.6, 9.6 Hz, H-2), 5.80-5.70 (2H, m, H-3, H-4), 4.85 (1H, d, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.68 (1H, dd, J = 12.5, 2.2 Hz, H-6), 4.58 (1H, d, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.54 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-1), 4.52 (1H, dd, J = 12.5, 5.1 Hz, H-6'), 4.23 (1H, ddd, J = 12.5, 5.1, 2.2 Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 166.0 (COOCH₂CCl₃), 165.7, 165.5, 165.2, 165.1 (CO), 133.5-128.3 (aromás), 93.5 (COOCH₂CCl₃), 76.4 (C-1), 74.9 (COOCH₂CCl₃), 76.4, 73.5, 70.2, 69.0 (C-2-től C-5-ig), 62.9 (C-6). Analízis C₃₇H₂₉Cl₃O₁₁ (756.00) Számított: C: 58.79, H: 3.87, Cl: 14.07. Talált: C: 58.60, H: 3.71, Cl: 13.88.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triálóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (146). Előállítva a **135** savból (0.40 g, 1.06 mmol) az általános eljárás szerint: Kitermelés: 0.38 g (70 %) fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 115-117 °C; [α]_D = -2 (c 0.21, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 2980, 1738, 1270, 1090, 640 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.29 (1H, t, J = 9.4, 9.2 Hz, H-2), 5.25 (1H, t, J = 9.2, 9.2 Hz, H-3), 5.14 (1H, t, J = 9.2, 9.2 Hz, H-4), 4.85 (1H, d, J = 11.9 Hz, CH₂), 4.69 (1H, d, J = 12.0 Hz, CH₂), 4.27 (1H, dd, J = 11.8, 5.2 Hz, H-6), 4.22 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-1), 4.11 (1H, dd, J = 11.8, 6.2 Hz, H-6'), 3.77 (1H, ddd, J = 11.8, 6.2, 5.6 Hz, H-5), 2.10, 2.05, 2.03 (4 × 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 170.2, 169.4, 169.3 (CO), 165.5 (COOCH₂CCl₃), 93.9 (COOCH₂CCl₃), 76.0 (C-1), 74.8 (COOCH₂CCl₃), 75.9, 73.4, 69.4, 67.7 (C-2-től C-5-ig), 61.8 (C-6). Analízis C₁₇H₂₁Cl₃O₁₁ (507.71) Számított: C: 40.22, H: 4.17, Cl: 20.95. Talált: C: 39.96, H: 4.29, Cl: 20.85.

4.4. Per-O-acilezett pentaklórfenil C-(β-D-glikopiranozil)formiátok (pentaklórfenil 2,6-anhidro-aldonátok)

4. Általános eljárás per-O-acilezett pentaklórfenil C-(β-D-glikopiranozil)formiátok (pentaklórfenil 2,6-anhidro-aldonátok) 137, 141, 145

előállítására: Per-*O*-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavat (**133-135**, 1.3 mmol) oldunk absz. CH₂Cl₂-ban (15 mL), és 3 ekv. pentaklórfenolt és 1 ekv. DCC-t adunk az oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil acetát-hexán 1 : 1). A reakció végbemenetele után az oldatot bepároljuk vákuumban, és a szirupos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán 1 : 1).

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptonát) (137).

Előállítva a **133** savból (0.5 g, 1.33 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.62 g (75 %) fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 130-132 °C; $[\alpha]_D = +21$ (c 1.02, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3436, 1754, 1364, 1226, 1096, 600 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.66 (1H, t, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-2), 5.49 (1H, dd, $J = 3.3, <1$ Hz, H-4), 5.16 (1H, dd, $J = 9.8, 3.3$ Hz, H-3), 4.44 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1), 4.26 (1H, dd, $J = 11.2, 6.6$ Hz, H-6), 4.19 (1H, dd, $J = 11.2, 6.6$ Hz, H-6'), 4.10 (1H, ddd, $J = 6.6, 6.6, <1$ Hz, H-5), 2.21, 2.07, 2.04, 2.02 (12H, 4 × s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 170.2, 170.0, 168.8 (CO), 162.8 (COOC₆Cl₅), 143.2-127.3 (aromás), 76.3 (C-1), 75.0, 71.8, 66.9, 65.9 (C-2-től C-5-ig), 61.1 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Analízis C₂₁H₁₉Cl₅O₁₁ (624.64) Számított: C: 40.38, H: 3.07, Cl: 28.38. Talált: C: 40.18, H: 2.92, Cl: 28.20.

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (141).

Előállítva a **134** savból (0.50 g, 0.80 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.63 g (89 %) fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 171-173 °C; $[\alpha]_D = +24$ (c 1.01, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3904, 1742, 1584, 1492, 1270, 1070, 708, 620 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.18-7.25 (20H, m, Ph), 6.04 (1H, dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-2), 5.96 (1H, pszeudo t, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-3), 5.78 (1H, pszeudo t, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-4), 4.82 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1), 4.72 (1H, dd, $J = 12.5, 3.3$ Hz, H-6), 4.55 (1H, dd, $J = 12.5, 5.9$ Hz, H-6'), 4.31 (1H, ddd, $J = 12.5, 5.9, 3.3$ Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.9, 165.7, 165.1, 164.6 (CO), 162.7 (COOC₆Cl₅), 143.1-127.3 (aromás), 76.8 (C-1), 76.6, 73.9, 69.4, 69.1 (C-2-től C-5-ig), 62.8 (C-6). Analízis C₄₁H₂₇Cl₅O₁₁ (872.92) Számított: C: 56.41, H: 3.12, Cl: 20.31. Talált: C: 56.10, H: 2.95, Cl: 20.20.

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonát) (145).

Előállítva a **135** savból (0.2 g 0.53 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.23 g (71 %) fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 148-150 °C;

$[\alpha]_D = -15$ (c 1.03, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3420, 1752, 1370, 1220, 1056, 600 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.48 (1H, pszeudo t, $J = 10.5, 9.8$ Hz, H-2), 5.30 (1H, pszeudo t, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-4), 5.22 (1H, pszeudo t, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-3), 4.46 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-1), 4.34 (1H, dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, H-6), 4.22 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, H-6'), 3.86 (1H, ddd, $J = 12.5, 4.6, 2.0$ Hz, H-5), 2.10, 2.05, 2.00, 1.95 ($4 \times 3\text{H}$, s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 170.2, 169.2, 168.8 (CO), 162.7 (COOC_6Cl_5), 143.1-127.2 (aromás), 76.3 (C-1), 75.9, 73.8, 68.9, 67.6 (C-2-től C-5-ig), 61.7 (C-6), 20.6, 20.5 (CH_3). Analízis $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_5\text{O}_{11}$ (624.64) Számított: C: 40.38, H: 3.07, Cl: 28.38. Talált: C: 40.09, H: 3.17, Cl: 28.12.

4.5. Per-O-acilezett C-(β -D-glikopiranozil)formil-kloridok (2,6-anhidro-aldonoil-kloridok)

5. Általános eljárás per-O-acilezett C-(β -D-glikopiranozil)formil-kloridok (2,6-anhidro-aldonoil-kloridok) **139** és **143** előállítására⁵³. Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavat (**133** és **134**) szuszpendálunk absz. dietiléterben (10 mL), és 1.1 ekv. PCl_5 -ot adunk a szuszpenzióhoz. Az elegyet forraljuk addig, amíg tiszta oldatot nem kapunk. Szobahőmérsékletre való hűtés után hexánt (15 mL) adunk hozzá, és mélyhűtőben -20 °C-on kristályosítjuk a **139** esetében, illetve a reakcióelegyet bepároljuk a **143** esetében.

C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)formil-klorid (3,4,5,7-tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-glicero-L-manno-heptonoil-klorid) (139). Előállítva a **133** savból (0.20 g, 0.53 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.20 g (75 %, lit. ⁵³ 80 %) színtelen kristályos anyag, hexánból kristályosítva; op: 105-106 °C (irodalmi op: ⁵³ 100 °C).

C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formil klorid (3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonoil klorid) (143). Előállítva a **134** savból (0.50 g, 0.80 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.50 g (99 %), sárgás szirup ($R_f = 0.10$, etil acetát-hexán 3 : 1); $[\alpha]_D = +10$ (c 0.42, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3672, 1754, 1552, 1492, 1380, 1270, 1094, 708 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.06-7.22 (20H, m, Ph), 5.97 (1H, t, $J = 9.6, 9.6$ Hz, H-2), 5.78-5.66 (2H, m, H-3, H-4), 4.65 (1H, dd, $J = 12.5, <1$ Hz, H-6), 4.52 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, H-6'), 4.40 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1), 4.22 (1H, ddd, $J = 12.5, 4.4, <1$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 169.8 (COCl), 166.3, 165.7, 165.3, 165.1 (CO), 133.5-128.3 (aromás), 76.2 (C-1), 76.0, 73.5, 69.8, 69.0 (C-2-től C-5-ig), 63.1 (C-6). Analízis $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{Cl}_1\text{O}_{11}$ (643.05) Számított: C: 65.37, H: 4.23, Cl: 5.51. Talált: C: 65.15, H: 4.49, Cl: 5.35.

4.6. *N*-(*per-O*-acil-2,6-anhidro-aldonoil)glicin metilészterek és *N*-(*per-O*-acil-2-szubsztituált-2-dezoxi-hept-2-ulozonoil)glicin metilészterek

6. Általános eljárás *N*-(*per-O*-acil-2,6-anhidro-aldonoil)glicin metilészterek **147**, **149**, **150** és *N*-(*per-O*-acil-2-szubsztituált-2-dezoxi-hept-2-ulozonoil)glicin metilészterek **175**, **177**, **178** és **189** előállítására: A kiindulási savszármazékot (**137**, **141**, **145**, **153**, **173**, **174** pentaklórfenil-észtert 0.25 mmol, illetve **187** savazidot 0.20 mmol) oldjuk absz. 1,4-dioxánban (3 ml), és MeO₂CCH₂NH₂·HCl-ot (2 ekv.), és Et₃N-t (2 ekv.) adunk az elegyhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán 1 : 1) a kiindulási anyag elreagálásáig. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán 1 : 1). A termék állás közben kristályosodik a **147**, **149** esetében.

N-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-galaktopiranozil)karbonil]glicin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-*D*-glicero-*L*-manno-heptonoil)glicin metilészter) (**147**). Előállítva a **137** pentaklórfenil-észterből (0.25 g 0.40 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.14 g (76 %) fehér kristályos anyag; op: 114-117 °C; [α]_D = +27 (c 0.98, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3370, 2950, 1752, 1370, 1230, 1070, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (1H, t, *J* = 5.3, 5.3 Hz, NH), 5.48 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, H-4), 5.34 (1H, t, *J* = 10.0, 10.0, H-2), 5.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, H-3), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd, *J* = 18.4, 5.3 Hz, CH₂), 4.12 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, H-6'), 4.06 (1H, ddd, *J* = 6.8, 6.8, 1.0 Hz, H-5), 3.98 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-1), 3.94 (1H, dd, *J* = 18.4, 5.3 Hz, CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.18, 2.08, 2.06, 1.98 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.2 (COOCH₃), 169.9, 169.8, 169.7, 169.6 (CO), 167.0 (CONH), 76.0 (C-1), 74.3, 71.2, 67.0, 66.3 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 52.2 (COOCH₃), 40.6 (CH₂), 20.6, 20.5, 20.4 (CH₃). Analízis C₁₈H₂₅N₁O₁₂ (447.40) Számított: C: 48.32, H: 5.63, N: 3.13. Talált: C: 48.01, H: 5.70, N: 3.36.

N-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-galaktopiranozil)karbonil]alanin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-*D*-glicero-*L*-manno-heptonoil)alanin metilészter) (**147a**). Előállítva a **137** pentaklórfenil-észterből (0.25 g 0.40 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.13 g (68 %) fehér kristályos anyag; op: 68-71 °C; [α]_D = +20 (c 0.99, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3368, 2947, 1750, 1370, 1228, 1074, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.03 (1H, t, *J* = 7.3, 7.3 Hz, NH), 5.47 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, H-4), 5.34 (1H, t, *J* = 10.0, 10.0, H-2), 5.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, H-3), 4.53 (1H, q, *J* = 7.3, 7.3 Hz, CH), 4.24-4.16 (2H, m, H-6, H-

6'), 4.00 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.0$ Hz, H-5), 3.92 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-1), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.19, 2.07 (2), 1.99 (4 x 3H, s, OAc), 1.43 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 172.7 (COOCH₃), 170.2, 170.0, 169.9, 169.8 (CO), 169.6 (CONH), 76.2 (C-1), 74.3, 71.4, 67.1, 66.3 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 47.7 (CH), 20.6, 20.5, 20.4, 20.2 (CH₃), 18.1 (CH(CH₃)). Analízis C₁₉H₂₇N₁O₁₂ (461.33) Számított: C: 49.46, H: 5.90, N: 3.04. Talált: C: 49.00, H: 5.65, N: 3.10.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)karbonil]glicin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonoil)glicin metilészter) (149).** Előállítva a 145 pentaklórfenil-észterből (0.15 g, 0.24 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.06 g (57 %) fehér kristályos anyag; op: 111-113 °C; $[\alpha]_D = +10$ (c 0.97, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3368, 2972, 1760, 1370, 1230, 1070, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.92 (1H, t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.27 (1H, t, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-2), 5.15 (1H, dd, $J = 10.0, 9.5$, H-3), 5.09 (1H, dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H-4), 4.29 (1H, dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, H-6), 4.21 (1H, dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, H-6'), 4.17 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.97 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1), 3.95 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.78 (1H, ddd, $J = 12.6, 5.3, 2.1$, Hz, H-5), 3.76 (3H, s, OCH₃), 2.12, 2.05, 2.03, 1.99 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.5 (COOCH₃), 169.9, 169.6, 169.3, 169.2 (CO), 166.8 (CONH), 75.7 (C-1), 75.7, 73.3, 69.2, 68.0 (C-2 to C-5), 61.7 (C-6), 52.3 (COOCH₃), 40.7 (CH₂), 20.6, 20.5 (CH₃). Analízis C₁₈H₂₅N₁O₁₂ (447.70) Számított: C: 48.32, H: 5.63, N: 3.13. Talált: C: 48.42, H: 5.46, N: 3.26.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)karbonil]glicin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-benzoyl-2,6-anhidro-D-glicero-D-gulo-heptonoil)glicin metilészter) (150).** Előállítva 141 pentaklórfenil-észterből (0.20 g, 0.23 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.11 g (72 %) színtelen szirup ($R_f = 0.33$, etil acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +10$ (c 0.96, CHCl₃); IR ν_{\max} (CHCl₃): 3648, 2950, 1736, 1522, 1492, 1268, 1070, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.12-7.22 (20H, m, Ph), 7.07 (1H, t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.95 (1H, t, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-2), 5.71 (1H, dd, $J = 9.8, 9.2$, H-3), 5.69 (1H, dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz, H-4), 4.73 (1H, dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, H-6), 4.53 (1H, dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, H-6'), 4.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1), 4.23 (1H, ddd, $J = 9.2, 4.6, 2.6$ Hz, H-5), 4.09 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.96 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.71 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 166.8 (COOCH₃), 166.8, 166.1, 165.6, 165.2 (CO), 165.1 (CONH), 133.5-128.2 (aromás), 76.2 (C-1), 76.2, 73.6, 69.9, 69.0 (C-2-től C-5-ig), 62.7 (C-6), 52.2 (COOCH₃), 40.8 (CH₂). Analízis C₃₈H₃₃N₁O₁₂ (695.68) Számított: C: 65.61, H: 4.78, N: 2.01. Talált: C: 65.41, H: 4.56, N: 2.26.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-bromo-1-deoxy- β -D-galactopyranosyl)carbonyl]glycine methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy- α -D-galactonoheptonoil)glycine methyl ester) (175).** Előállítva a **153** pentaklórfenil-észterből (0.30 g, 0.43 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.18 g (71 %) színtelen szirup ($R_f = 0.22$, etil acetát–hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +96$ (c 0.79, CHCl_3); IR ν_{\max} (CHCl_3): 3378, 2960, 1754, 1680, 1370, 1260, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.02 (1H, t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.55 (1H, dd, $J = 3.2, 1.0$ Hz, H-4), 5.43 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-2), 5.33 (1H, dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, H-3), 4.56 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.6, 1.0$ Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, $J = 12.1, 6.8$ Hz, H-6), 4.22 (1H, dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, H-6'), 4.12 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH_2), 4.03 (1H, dd, $J = 18.4, 5.3$ Hz, CH_2), 3.79 (3H, s, OCH_3), 2.17, 2.13, 2.10, 1.99 (4 x 3H, s OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.4 (COOCH_3), 169.8, 169.3 (CO), 164.9 (CONH, $^3J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}} = 2.2$ Hz), 94.0 (C-1), 73.5, 69.7, 66.5, 66.5 (C-2-től C-5-ig), 60.7 (C-6), 52.5 (COOCH_3), 41.1 (CH_2), 20.8, 20.5, 20.4 (CH_3). Analízis $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{Br}_1\text{O}_{12}$ (526.30) Számított: C: 41.08, H: 4.60, N: 2.66, Br: 15.18. Talált: C: 41.20, H: 4.58, N: 2.56, Br: 15.08.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-bromo-1-deoxy- β -D-galactopyranosyl)carbonyl]alanine methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy- α -D-galactonoheptonoil)alanine methyl ester) (175a).** Előállítva a **153** pentaklórfenil-észterből (0.30 g, 0.43 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.18 g (73 %) színtelen szirup ($R_f = 0.24$, etil acetát–hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +83$ (c 0.73, CHCl_3); IR ν_{\max} (CHCl_3): 3380, 2958, 1758, 1678, 1374, 1262, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.15 (1H, t, $J = 6.8, 6.8$ Hz, NH), 5.54 (1H, dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, H-4), 5.42 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-2), 5.32 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, H-3), 4.60-4.48 (4H, m, H-5, H-6, H-6', CH), 3.79 (3H, s, OCH_3), 2.18, 2.12, 2.09, 1.98 (4 x 3H, s OAc), 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 172.5 (COOCH_3), 170.2, 169.8, 169.7, 169.1 (CO), 164.2 (CONH, $^3J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}} = 2.2$ Hz), 94.3 (C-1), 73.3, 69.7, 66.4, 66.4 (C-2-től C-5-ig), 60.5 (C-6), 52.5 (COOCH_3), 48.0 (CH), 20.8, 20.7, 20.5, 20.4 (CH_3), 17.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$). Analízis $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{Br}_1\text{O}_{12}$ (540.32) Számított: C: 42.24, H: 4.85, N: 2.59, Br: 14.79. Talált: C: 41.80, H: 4.68, N: 2.44, Br: 15.10.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-bromo-1-deoxy- β -D-glucopyranosyl)carbonyl]glycine methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy- α -D-gluconoheptonoil)glycine methyl ester) (177).** Előállítva a **173** pentaklórfenil-észterből (0.56 g, 0.80 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.30 g (71 %), színtelen szirup ($R_f = 0.16$, etil acetát–hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +76$ (c 1.12, CHCl_3); IR ν_{\max} (CHCl_3): 3376, 2954, 1758, 1670, 1354, 1252, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.06 (1H, t, J

= 5.3, 5.3 Hz, NH), 5.50 (1H, t, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H-3), 5.24 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-2), 5.22 (1H, t, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H-4), 4.38-4.32 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 4.09 (1H, dd, $J = 18.4, 3.1$ Hz, CH₂), 4.02 (1H, dd, $J = 18.4, 3.1$ Hz, CH₂) 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.14, 2.12, 2.07, 2.01 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.8 (COOCH₃), 169.8, 169.3, 169.2 (CO), 164.8 (CONH, $^3J_{\text{H-2,CONCH}_2\text{COMe}} = <1$ Hz), 92.5 (C-1), 74.2, 71.6, 69.6, 66.5 (C-2-től C-5-ig), 60.5 (C-6), 52.5 (COOCH₃), 41.1 (CH₂), 20.6, 20.4 (CH₃). Analízis C₁₈H₂₄N₁Br₁O₁₂ (526.30) Számított: C: 41.08, H: 4.60, N: 2.66. Talált: C: 41.28, H: 4.96, N: 2.10.

***N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)karbonil]glicin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-glükohexptonoil)glicin metilészter (178).** Előállítva a 174 pentaklórfenil-észterből (0.11 g, 0.11 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.05 g (53 %) sárgás szirup ($R_f = 0.34$, etil acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +79$ (c 0.77, CHCl₃); IR ν_{max} (CHCl₃): 3650, 2654, 1736, 1600, 1270, 1092, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.18-7.24 (20H, m, Ph), 7.20 (1H, t, $J = 5.3, 5.3$ Hz, NH), 6.15 (1H, t, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3), 5.82 (1H, t, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H-4), 5.78 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-2), 4.84 (1H, dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, H-6), 4.78 (1H, ddd, $J = 12.6, 4.2, 2.1$ Hz, H-5), 4.56 (1H, dd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, H-6'), 4.07 (1H, dd, $J = 17.9, 5.3$ Hz, CH₂), 4.02 (1H, dd, $J = 17.9, 5.3$ Hz, CH₂), 3.72 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 169.2 (COOCH₃), 165.5 (CONH, $^3J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{COOMe}} = 2.4$ Hz), 165.0, 164.5 (CO), 133.8-128.3 (aromás), 93.0 (C-1), 74.8, 71.9, 70.3, 67.7 (C-2-től C-5-ig), 61.5 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 41.2 (CH₂). Analízis C₃₈H₃₂N₁Br₁O₁₂ (774.58) Számított: C: 58.93, H: 4.16, N: 1.81, Br: 10.32. Talált: C: 58.63, H: 4.32, N: 1.85, Br: 10.06.

***N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)karbonil]glicin metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi-α-D-galaktohexptonoil)glicin metilészter) (189).** Előállítva a 187 savazidból (0.09 g, 0.20 mmol) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil acetát-hexán 1 : 1): Kitermelés: 0.03 g (32 %) színtelen szirup ($R_f = 0.33$, etil acetát-hexán 3 : 1); $[\alpha]_D = +42$ (c 0.38, CHCl₃); IR ν_{max} (CHCl₃): 3398, 2956, 2135, 1754, 1698, 1372, 1220, 1084 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.02 (1H, t, $J = 5.1, 5.1$ Hz, NH), 5.55 (1H, dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, H-4), 5.43 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-2), 5.33 (1H, dd, $J = 9.5, 2.9$ Hz, H-3), 4.57 (1H, ddd, $J = 6.6, 6.7, 1.5$ Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, $J = 11.8, 6.6$ Hz, H-6), 4.21 (1H, dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, H-6'), 4.13 (1H, dd, $J = 18.9, 5.1$ Hz, CH₂), 4.03 (1H, dd, $J = 18.9, 5.1$ Hz, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 2.18, 2.13, 2.10, 1.99 (12H, 4 x s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.4 (COOCH₃), 169.8, 169.3 (CO), 165.0 (CONH, $^3J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}} = 2.8$ Hz), 94.0 (C-1), 73.6, 73.4, 69.7, 66.5 (C-2-től C-5-ig), 60.7 (C-6), 52.5 (COOCH₃), 41.1

(CH₂), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (CO). Analízis C₁₈H₂₄N₄O₁₂ (488.41) Számított: C: 44.27, H: 4.95, N: 11.47. Talált: C: 44.19, H: 4.78, N: 11.55.

4.7. Brómozási reakciók: Per-O-acilezett C-(1-bróm-1-dezoxi-β-D-glikopiranozil)hangyasav (2-bróm-2-dezoxi-α-D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav) származékok

A módszer

Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavésztert (1.00 mmol) absz. CHCl₃-ban oldunk (15 mL), és brómot (3.5 ekv.) és egy spatulahegynyi K₂CO₃-ot (savmegkötő) adunk hozzá. Az elegyet egy Erlenmeyer lombikban infralámpa felett (375 W, a lámpától ~2-3 cm távolságra, az oldat magassága a lombikban 1-2 cm) forraljuk. Amikor az oldat elszíntelenedik, újra brómot (0.5 ekv.) adunk hozzá, közben vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán, 1 : 1). A reakció végbemenetele után CHCl₃-al (10 mL) hígítjuk, és az elegyet mossuk 1 M-os vizes Na₂S₂O₃ oldattal (15 mL), telített vizes NaHCO₃ oldattal (2 × 15 mL), és vízzel (15 mL). Szárítás után az oldatot vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket oszlopkromatográfiával, illetve kristályosítással tisztítjuk.

B módszer

Per-O-acilezett 2,6-anhidro-aldonsavésztert (0.50 mmol) oldunk absz. CCl₄-ban vagy absz. CHCl₃-ban (10 mL), NBS-t (1 ekv.), és iniciátorként AIBN-t vagy Bz₂O₂-ot (0.1 ekv.) adunk az elegyhez. Az oldatot forraljuk a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán 1 : 1). Ezt követően hígítjuk CHCl₃-al (15 mL), és mossuk 1 M-os vizes Na₂S₂O₃ oldattal (15 mL), telített vizes NaHCO₃ oldattal (2 × 15 mL), és vízzel (15 mL), szárítjuk MgSO₄-on. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket oszlopkromatográfiával illetve kristályosítással tisztítjuk.

D módszer

Per-O-acilezett 2,6-anhidroaldonsavésztert (0.20 mmol) oldunk CH₂Cl₂-ban (3 mL), és KBrO₃ (6 ekv.) és Na₂S₂O₄ (6 ekv.) vizes oldatát adjuk hozzá (3-3 mL) egyszerre (nagyobb mennyiség esetén a Na₂S₂O₄ oldatot becsepegtetjük). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán 1 : 1). A reakció lejátszódása után az oldatot hígítjuk CH₂Cl₂-nal (6 mL), 1 M-os vizes Na₂S₂O₃ oldatot adunk hozzá, jól összerázzuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist mossuk telített vizes NaHCO₃ oldattal (2 × 6 mL), és vízzel (6 mL), MgSO₄-on

szárítjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket oszlopkromatográfiával, illetve kristályosítással tisztítjuk.

3,5-bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,2,4-tiadiazol (164): Előállítva a **D** módszer szerint 0.32 g **160** tioamidből: 0.27 g (94 %) fehér kristályos anyag, etanolból kristályosítva; Op: 197-199 °C; Irodalmi Op: 201-203 °C.⁵⁹

3,5-bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-tiadiazol (165): Előállítva a **D** módszer szerint 0.32 g **161** tioamidből: 0.22 g (77 %) fehér kristályos anyag, etanolból kristályosítva; Op: 189-191 °C; $[\alpha]_D -3$ (c 1.04, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.40-50.06 (6H, m, H-2', H-3', H-4', H-2'', H-3'', H-4''), 4.88 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1'), 4.76 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1''), 4.32-4.02 (4H, m, H-6a', H-6b', H-6a'', H-6b''), 3.84 (2H, m, H-5', H-5''); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 188.7 (C-5), 169.3 (C-3), 76.3, 76.2, 73.9, 73.2, 70.9 két szénatom, 68.0, 67.9 (C-2'-től C-5'-ig és C-2''-től C-5''-ig), 62.1, 61.7 (C-6', C-6''). Analízis C₃₂H₃₈N₂O₁₈S (746.69) Számított: C, 48.25; H, 5.09; N, 3.75; S, 4.28.

3,5-bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-tiadiazol (166): Előállítva a **D** módszer szerint 0.32 g **162** tioamidből kiindulva: 0.27 g (86 %) fehér kristályos anyag, etanolból kristályosítva; Op: 280-282 °C; $[\alpha]_D -10$ (c 0.98, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.06-5.33 (6H, 6 x t, H-2', H-3', H-4', H-2'', H-3'', H-4''), 5.24 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1'), 4.95 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1''), 4.72 (1H, dd, $J = 12.6, 2.6$ Hz, H-6a'), 4.53 (1H, dd, $J = 12.6, 4.7$ Hz, H-6b'), 4.42 (1H, dd, $J = 12.6, 2.6$ Hz, H-6a''), 4.40-4.24 (2H, m, H-5', H-6b''), 4.13 (1H, ddd, $J = 9.5, 4.7, 2.6$ Hz, H-5''); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 188.4 (C-5), 170.5 (C-3), 77.0 (C-1'), 76.9 (C-1''), 76.8, 76.4, 74.5, 73.5, 71.9, 71.4, 69.6, 69.2 (C-2'-től C-5'-ig és C-2''-től C-5''-ig), 63.9, 62.7 (C-6, C-6''). Analízis C₇₀H₅₄N₂O₁₈S (1242.56) Számított: C, 67.63; H, 4.35; N, 2.25; S, 2.57.

3,5-bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -D-xilopiranozil)-1,2,4-tiadiazol (167): Előállítva a **D** módszer szerint 0.32 g **163** tioamidből kiindulva: 0.19 g (62 %) fehér kristályos anyag, etanolból kristályosítva; Op: 195-197 °C; Irodalmi Op: 198-199 °C.⁵⁹

***tert*-Butil C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-brom-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil)formiát (*tert*-butil 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-galacto-hept-2-ulopiranozonát) (168).** Előállítva a **136** *tert*-butilészterből (0.1 g, 0.23 mmol) a **D** módszer szerint. Kitermelés: 0.1 g (85 %) halvány sárga szirup ($R_f = 0.5$, etil-

acetát-hexán 1 : 1), mely elég tiszta a további átalakításokhoz. Bomlékonysága miatt nem tudtuk jellemezni spektroszkópai módszerekkel.

terc-Butil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (terc-butil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (169). Előállítva **140** terc-butilészterből (0.1 g, 0.14 mmol) a **B** módszer szerint. Kitermelés: 0.092 g (83 %) halvány sárga szirup ($R_f = 0.46$, etil-acetát-hexán 1 : 1), mely elég tiszta a további átalakításokhoz. Bomlékonysága miatt nem tudtuk jellemezni spektroszkópai módszerekkel. Előállítottuk a **D** módszerrel is 72 %-os kitermeléssel.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (170). Előállítva a **138** triklóretilészterből (0.96 g, 1.89 mmol) a **D** módszer szerint. Kitermelés: 0.88 g, színtelen szirup, amely két brómtartalmú komponensből áll ~10 : 1 arányban ($R_f = 0.41$ és $R_f = 0.45$, etil-acetát-hexán 1 : 1) Ezt a nyerstermékot elválasztás nélkül vittük az azidszubsztitúciós reakcióba (ld. a **181** azid előállítását). A polárosabb főtermék spektrumadatai: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.54 (1H, dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, H-4), 5.50 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-2), 5.37 (1H, dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, H-3), 4.89 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH_2), 4.55 (1H, ddd, $J = 5.9, 5.1, 1.5$ Hz, H-5), 4.26-4.21 (2H, m, H-6, H-6'), 2.17, 2.11, 2.06, 2.00 (4 x 3H, s, OAc).

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (171). Előállítva a **146** triklóretilészterből (0.20 g, 0.39 mmol) a **D** módszer szerint. Kitermelés: Kitermelés: 0.23 g, színtelen szirup, amely egy brómtartalmú komponensből (**171**) és egy ismeretlen melléktermékből áll ~5 : 1 arányban ($R_f = 0.43$ és $R_f = 0.28$, etil-acetát-hexán 1 : 1) Ezt a nyerstermékot elválasztás nélkül vittük az azidszubsztitúciós reakcióba (ld. a **182** azid előállítását). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.52 (1H, t, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H-3), 5.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2), 5.26 (1H, t, $J = 10.6, 9.2$ Hz, H-4), 4.89 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.39 (1H, dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz, H-6), 4.34 (1H, ddd, $J = 13.2, 4.0, 2.6$ Hz, H-5), 4.19 (1H, dd, $J = 13.2, 2.6$ Hz, H-6'), 2.11 (2), 2.05, 2.01.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (172). Előállítva a **142** 2,2,2-triklóretilészterből (0.30 g, 0.40 mmol) a **D** módszer szerint. Kitermelés: 0.30 g, sárgás szirup, amely

egy brómtartalmú komponensből (172) és a megfelelő **2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát)**-ból áll ~5 : 1 arányban ($R_f = 0.41$ és $R_f = 0.26$, etil-acetát–hexán 1 : 2) Ezt a nyersterméket elválasztás nélkül vittük az azidszubsztitúciós reakcióba (ld. a **183** azid előállítását). ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.08-7.24 (20H, m, Ph), 6.20 (1H, dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.88 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2), 5.84 (1H, dd, $J = 9.6, 9.2$ Hz, H-4), 4.85 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.79 (1H, ddd, $J = 11.9, 3.9, 2.6$ Hz, H-5), 4.73 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.72 (1H, dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, H-6), 4.57 (1H, dd, $J = 11.9, 3.9$ Hz, H-6').

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát): ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.06-7.26 (20H, m, Ph), 6.18 (1H, dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, H-3), 5.92 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-2), 5.87 (1H, dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, H-4), 4.87 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.83 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.72-4.61 (3H, m, H-5, H-6, OH), 4.72 (1H, dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, H-6), 4.46 (1H, dd, $J = 11.8, 2.2$ Hz, H-6').

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-galakt-hept-2-ulopiranozonát) (153). Előállítva a **137** pentaklórfenilészterből (0.30 g, 0.48 mmol) az **A** módszer szerint. Kitermelés: 0.33 g (99 %) sárgás szirup ($R_f = 0.58$, etil-acetát–hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +57$ (c 1.02, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3430, 1760, 1370, 1230, 1026, 600 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.64 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-2), 5.58 (1H, dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, H-4), 5.41 (1H, dd, $J = 10.5, 3.3$ Hz, H-3), 4.63 (1H, ddd, $J = 6.6, 6.6, 1.3$ Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, $J = 11.2, 6.6$ Hz, H-6), 4.27 (1H, dd, $J = 11.2, 6.6$ Hz, H-6'), 2.20, 2.08, 2.00 (4 x 3H, s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.1, 169.8, 169.7, 168.5 (CO), 160.2 (COOC_6Cl_5 , $^3J_{\text{H-2,COOC}_6\text{Cl}_5} = <1$ Hz), 142.7-127.3 (aromás), 93.1 (C-1), 73.1, 69.8, 66.5, 66.2 (C-2-től C-5-ig), 60.2 (C-6), 20.6, 20.5, 20.3 (CH_3). Analízis $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrCl}_5\text{O}_{11}$ (703.54) Számított: C: 35.85, H: 2.58, Br: 11.30, Cl:25.20. Talált: C: 35.62, H: 2.28, Br: 11.25, Cl: 24.96. Előállítottuk a **D** módszerrel is 91 %-os kitermeléssel.

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (173). Előállítva a **145** pentaklórfenilészterből az **A** módszer szerint. Kitermelés: 0.11 g (97 %) színtelen szirup ($R_f=0.52$, etil-acetát–hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +49$ (c 1.11, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3438, 1756, 1368, 1230, 1056, 600 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.55 (1H, t, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3), 5.48 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-2), 5.34 (1H, dd, $J = 9.5, 8.9$ Hz, H-4), 4.47-4.37

(2H, m, H-5, H-6), 4.28 (1H, dd, $J = 13.7, 3.7$ Hz, H-6'), 2.11, 2.08, 2.07, 2.02 (12H, $4 \times s$, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 169.8, 169.1, 168.6 (CO), 160.2 (COOC_6Cl_5 , $^3J_{\text{H-2,COOC}_6\text{Cl}_5} = 2.2$ Hz), 142.7-132.3 (aromás), 91.8 (C-1), 74.0, 71.8, 69.6, 66.4 (C-2-től C-5-ig), 60.5 (C-6), 20.5, 20.4 (CH_3). Analízis $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_1\text{Cl}_5\text{O}_{11}$ (703.54) Számított: C: 35.85, H: 2.58, Br: 11.30, Cl:25.20. Talált: C: 35.71, H: 2.40, Br: 11.18, Cl: 25.26.

Pentaklórfenil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formiát (pentaklórfenil 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-glikohept-2-ulopiranozonát) (174). Előállítva 141 pentaklórfenilészterből az A módszer szerint. Kitermelés: 0.19 g (89 %) sárga szirup ($R_f = 0.52$, etil-acetát-hexán 1 : 2); $[\alpha]_D = +39$ (c 1.03, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3650, 2962, 1736, 1522, 1490, 1378, 1264, 1090, 708, 610 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.08-7.25 (20H, m, Ph), 6.24 (1H, t, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H-3), 6.04 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-2), 5.95 (1H, dd, $J = 10.5, 9.5$ Hz, H-4), 4.90-4.80 (2H, m, H-5, H-6), 4.60 (1H, dd, $J = 12.6, 3.7$ Hz, H-6'); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 165.5, 164.9, 164.3 (CO), 160.2 (COOC_6Cl_5 , $^3J_{\text{H-2,COOC}_6\text{Cl}_5} = 3.2$ Hz), 142.7-126.1 (aromás), 92.6 (C-1), 74.6, 72.0, 70.4, 67.6 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6). Analízis $\text{C}_{41}\text{H}_{26}\text{Br}_1\text{Cl}_5\text{O}_{11}$ (951.83) Számított: C: 51.74, H: 2.75, Br: 8.39, Cl: 18.62. Talált: C: 51.71, H: 2.60, Br: 8.18, Cl: 18.36.

4.8. Azidszubsztitúciós reakciók: Per-O-acilezett C-(1-azido-1-dezoxi- α -D-glikopiranozil)hangyasav (2-azido-2-dezoxi- β -D-glikohept-2-ulopiranozonsav) származékok

7. Általános eljárás a per-O-acilezett C-(1-azido-1-dezoxi- α -D-glikopiranozil) hangyasavak (2-azido-2-dezoxi- β -D-glikohept-2-ulopiranozonsavak) 179-187 származékainak előállítására: Per-O-acilezett 2-bróm-2-dezoxi- α -D-glikohept-2-ulopiranozonsav származékot (0.20 mmol) oldunk absz. DMSO-ban (2 mL) és NaN_3 -ot (2 ekv.) adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil-acetát-hexán 1 : 1). A reakció lejátszódása után vízzel hígítjuk (10 mL), és a vizes fázist mossuk Et_2O -el (5×2 mL). Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk (10 mL), szárítjuk, és bepároljuk vákuumban. A nyersterméket kristályosítással vagy oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

terc-Butil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil)formiát (terc-butil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- β -D-galaktihept-2-ulopiranozonát) (179). Előállítva a 168 brómvegyületből (0.12 g, 0.23 mmol

nyerstermék) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 1): Kitermelés: 0.09 g (69 %) színtelen szirup ($R_f = 0.37$, etil-acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +65$ (c 0.77, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 2978, 2128, 1754, 1372, 1214, 1024 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.67 (1H, dd, $J = 10.5$, 3.7 Hz, H-3), 5.49 (1H, dd, $J = 3.7$, 1.6 Hz, H-4), 5.31 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-2), 4.53 (1H, ddd, $J = 6.3$, 6.3, 1.6 Hz, H-5), 4.18-4.13 (2H, m, H-6, H-6'), 2.18, 2.06, 2.05, 1.97 (12H, 4 \times s, OAc), 1.58 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 170.0, 169.8, 168.9 (CO), 164.0 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), $^3J_{\text{H-2,COOtBu}} = 6.6$ Hz), 90.6 (C-1), 85.4 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 72.0, 68.9, 68.7, 66.8 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (CH_3). Analízis $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (473.44) Számított: C: 48.20, H: 5.75, N: 8.88. Talált: C: 48.10, H: 5.66, N: 8.56.

***tert*-Butil C-(1-azido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formiát (*tert*-butil 2-azido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi- β -D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (180).** Előállítva a 169 brómszármazékból (0.09, 0.12 mmol nyerstermék) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil acetát-hexán, 1 : 2): Kitermelés: 0.05 g (46 %) színtelen szirup ($R_f = 0.46$, etil-acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +37$ (c 1.18, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3064, 2978, 2130, 1736, 1268, 1092, 708 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.10-7.22 (20H, m, Ph), 6.44 (1H, dd, $J = 9.8$, 9.2 Hz, H-3), 5.73 (1H, t, $J = 9.8$, 9.2 Hz, H-4), 5.62 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-2), 4.72-4.62 (2H, m, H-5, H-6), 4.50 (1H, dd, $J = 12.6$, 6.3 Hz, H-6'), 1.60 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 166.0, 165.5, 165.1, 164.7 (CO), 164.0 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), $^3J_{\text{H-2,COOtBu}} = 4.4$ Hz), 133.5-128.2 (aromás), 90.3 (C-1), 85.6 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 73.2, 72.0, 71.2, 69.0 (C-2-től C-5-ig), 62.8 (C-6), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Analízis $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (721.73) Számított: C: 64.90, H: 4.89, N: 5.82. Talált: C: 64.64, H: 4.76, N: 5.80.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- β -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (181). Előállítva a 170 nyerstermékből (1.35 g, 2.30 mmol) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil acetát-hexán, 1 : 1): Kitermelés: 1.01 g (75 % két lépésre a 138-ból) színtelen szirup ($R_f = 0.53$, etil-acetát-hexán 1 : 2); $[\alpha]_D = +51$ (c 0.24, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 2968, 2128, 1754, 1370, 1230, 1068, 722 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5.67 (1H, dd, $J = 10.3$, 3.7 Hz, H-3), 5.53 (1H, dd, $J = 3.7$, 2.2 Hz, H-4), 5.43 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-2), 5.01 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH_2), 4.92 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CH_2), 4.55 (1H, ddd, $J = 6.6$, 5.9, 2.2 Hz, H-5), 4.19-4.15 (2H, m, H-6, H-6'), 2.20, 2.07, 2.04, 1.98 (12H, 4 \times s, OAc); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 169.9, 169.6, 168.9 (CO), 163.9 ($\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$), $^3J_{\text{H-2,COOCH}_2\text{CCl}_3} = 8.3$ Hz), 93.6

(COOCH₂CCl₃), 90.7 (C-1), 75.1 (COOCH₂CCl₃), 72.5, 68.7, 68.3, 66.7 (C-2-től C-5-ig), 61.2 (C-6), 20.6, 20.5, 20.4 (CH₃). Analízis C₁₇H₂₀Cl₃N₃O₁₁ (548.72) Számított: C: 37.21, H: 3.67, Cl: 19.38, N: 7.66. Talált: C: 37.10, H: 3.60, Cl: 19.30, N: 7.56.

2,2,2-Triklóretil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-azido-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- β -D-glükohept-2-ulopiranozonát) (182). Előállítva a **171** nyertermékből (0.20 g, 0.34 mmol) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens, etil-acetát-hexán, 1 : 1): Kitermelés: 0.09 g (60 % két lépésre a **146**-ból) sárgás szirup ($R_f = 0.50$, etil-acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = +36$ (c 0.20, CHCl₃); IR ν_{\max} (CHCl₃): 2968, 2128, 1754, 1370, 1230, 1068, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.74 (1H, dd, $J = 10.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.23 (1H, dd, $J = 10.6, 9.2$ Hz, H-4), 5.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2), 5.02 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH₂), 4.93 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH₂), 4.31-4.24 (2H, m, H-5, H-6), 4.16 (1H, dd, $J = 10.6, <1$ Hz, H-6'), 2.10, 2.06, 2.04, 1.99 (12H, 4 \times s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 169.7, 169.3, 168.8 (CO), 163.8 (COOCH₂CCl₃, $^3J_{H-2,COOCH_2CCl_3} = 6.0$ Hz), 93.5 (COOCH₂CCl₃), 89.1 (C-1), 75.1 (COOCH₂CCl₃), 73.0, 71.3, 70.9, 67.5 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 20.6, 20.5 (CH₃). Analízis C₁₇H₂₀Cl₃N₃O₁₁ (548.72) Számított: C: 37.21, H: 3.67, Cl: 19.38, N: 7.66. Talált: C: 37.15, H: 3.65, Cl: 19.28, N: 7.49.

2,2,2-Triklóretil C-(1-azido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formiát (2,2,2-triklóretil 2-azido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi- β -D-glükohept-2-ulopiranozonát) (183). Előállítva a **172** nyertermékből (0.23 g, 0.27 mmol) az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens, etil-acetát-hexán: 1 : 3): Kitermelés: 0.10 g (59 % két lépésre a **142**-ből) fehér kristályos anyag, metanolból kristályosítva; op: 177-179 °C; $[\alpha]_D = +45$ (c 0.41, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3904, 3066, 2132, 1740, 1584, 1570, 1490, 1374, 1270, 1070, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.05-7.25 (20H, m, Ph), 6.46 (1H, dd, $J = 10.4, 9.6$ Hz, H-3), 5.82 (1H, dd, $J = 10.4, 9.6$ Hz, H-4), 5.77 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-2), 5.05 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH₂), 5.00 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH₂), 4.71-4.68 (2H, m, H-5, H-6), 4.52 (1H, dd, $J = 12.2, 5.3$ Hz, H-6'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 165.9, 165.3, 165.0, 164.5 (CO), 163.9 (COOCH₂CCl₃, $^3J_{H-2,COOCH_2CCl_3} = 4.0$ Hz), 133.7-128.3 (aromás), 93.5 (COOCH₂CCl₃), 90.3 (C-1), 75.3 (COOCH₂CCl₃), 73.6, 71.8, 70.9, 68.8 (C-2-től C-5-ig), 62.5 (C-6). Analízis C₃₇H₂₈Cl₃N₃O₁₁ (797.01) Számított: C: 55.76, H: 3.54, Cl: 13.34, N: 5.27. Talált: C: 55.66, H: 3.60, Cl: 13.30, N: 5.26.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-deoxy- α -D-galactopyranosyl)carbonyl]glycine-methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- β -D-galacto-hept-2-ulopyranosonoil)glycine-methyl ester) (184).** Előállítva a 175 brómszármazékból (0.18 g, 0.34 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.11 g (65 %) fehér kristályos anyag, kristályosítva dietiléterből; op: 135-136 °C; $[\alpha]_D = +1$ (c 0.93, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3370, 2958, 2134, 1744, 1680, 1370, 1252, 1068 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (1H, t, $J = 5.9$, 5.9 Hz, NH), 5.84 (1H, dd, $J = 10.5$, 3.3 Hz, H-3), 5.55 (1H, dd, $J = 3.3$, 1.3 Hz, H-4), 5.51 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-2), 4.87 (1H, ddd, $J = 6.6$, 2.6, 1.3 Hz, H-5), 4.16 (1H, dd, $J = 12.5$, 2.6 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd, $J = 18.4$, 5.9 Hz, CH₂), 4.10 (1H, dd, $J = 12.5$, 6.6 Hz, H-6'), 3.95 (1H, dd, $J = 18.4$, 4.6 Hz, CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.17, 2.10, 2.04, 1.97 (12H, 4 \times s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (COOCH₃), 169.8, 169.7, 169.5, 169.2 (CO), 165.3 (CONH, ³ $J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}} = 6.5$ Hz), 89.3 (C-1), 72.4, 69.1, 68.0, 67.3 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 52.5 (COOCH₃), 40.8 (CH₂), 20.6, 20.5 (CO). Analízis C₁₈H₂₄N₄O₁₂ (488.41) Számított: C: 44.27, H: 4.95, N: 11.47. Talált: C: 44.15, H: 4.76, N: 11.50.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-deoxy- α -D-glucopyranosyl)carbonyl]glycine-methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- β -D-gluko-hept-2-ulopyranosonoil)glycine-methyl ester) (185).** Előállítva a 177 brómvegyületből (0.14 g, 0.26 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés 0.09 g (69 %) színtelen szirup, mely 4 °C-on állás közben kristályosodik fehér kristályokat képezve; op: 97-99 °C; $[\alpha]_D = -5$ (c 1.04, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3372, 2954, 2136, 1752, 1684, 1350, 1242, 1068 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (1H, t, $J = 5.3$, 5.3 Hz, NH), 5.87 (1H, t, $J = 8.8$, 8.8 Hz, H-3), 5.30-5.24 (2H, m, H-2, H-4), 4.64 (1H, ddd, $J = 10.0$, 3.7, 2.2 Hz, H-5), 4.26 (1H, dd, $J = 12.1$, 2.2 Hz, H-6), 4.18 (1H, dd, $J = 12.5$, 3.7 Hz, H-6') 4.13 (1H, dd, $J = 18.4$, 5.3 Hz, CH₂), 4.02 (1H, dd, $J = 18.4$, 5.3 Hz, CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.10, 2.05, 2.01 (12H, 3 \times s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.5 (COOCH₃), 169.6, 169.5, 169.1 (CO), 164.9 (CONH, ³ $J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}} = 4.1$ Hz), 88.6 (C-1), 72.6, 71.1, 70.8, 67.5 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 40.8 (CH₂), 20.4, 20.3 (CO). Analízis C₁₈H₂₄N₄O₁₂ (488.41) Számított: C: 44.27, H: 4.95, N: 11.47. Talált: C: 44.35, H: 4.56, N: 11.26.

***N*-[(1-azido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-deoxy- α -D-glucopyranosyl)carbonyl]glycine-methyl ester (*N*-(2-azido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-deoxy- β -D-gluko-hept-2-ulopyranosonoil)glycine-methyl ester) (186).** Előállítva a 178 brómszármazékból (0.07 g, 0.09 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.04g (66 %) színtelen szirup ($R_f = 0.44$, etil-acetát-hexán 1 : 1); $[\alpha]_D = -13$ (c 0.77, CHCl₃); IR ν_{\max}

(CHCl₃): 3648, 2954, 2182, 1732, 1600, 1522, 1264, 1092, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.20-7.24 (20H, m, Ph), 7.20 (1H, t, *J* = 5.3, 5.3 Hz, NH), 6.64 (1H, t, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H-3), 5.86 (1H, dd, *J* = 10.0, 9.5 Hz, H-4), 5.78 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-2), 5.10 (1H, ddd, *J* = 12.6, 3.7, 2.6 Hz, H-5), 4.71 (1H, dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, H-6), 4.45 (1H, dd, *J* = 12.6, 3.7 Hz, H-6'), 4.14 (1H, dd, *J* = 17.9, 5.3 Hz, CH₂), 4.0 (1H, dd, *J* = 17.9, 5.3 Hz, CH₂), 3.54 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 168.9 (COOCH₃), 166.0, 165.2, 165.1, 165.0 (CO), 164.9 (CONH, ³*J*_{H-2,CONHCH₂CO₂Me} = 4.4 Hz), 133.6-128.2 (aromás), 89.1 (C-1), 73.4, 71.6, 71.1, 68.6 (C-2-től C-5-ig), 62.2 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 41.1 (CH₂). Analízis C₃₈H₃₂N₄O₁₂ (736.70) Számított: C: 69.96, H: 4.38, N: 7.61. Talált: C: 69.85, H: 4.45, N: 7.36.

C-(1-azido-1-dezoxi-α-D-galaktopiranozil)hangyasav (2-azido-2-dezoxi-β-D-galakto-hept-2-ulopiranozonsav) (189). A 187 metilésztert⁶² (0.08 g, 0.18 mmol) oldjuk absz. metanolban (10 mL), és 1.2 ekv. 1 M-os metanos NaOH oldatot adunk hozzá. A reakciót szobahőmérsékleten kevertetjük, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán, 1 : 1 és kloroform-metanol, 1 : 1). A kiindulási anyag elreagálása után semlegesítjük az oldatot AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával. Szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: kloroform-metanol, 1 : 1): Kitermelés: 0.045 g, (99 %); színtelen szirup; (R_f = 0.35, kloroform-metanol 1 : 1); [α]_D = +78.9 (c 0.404 MeOH); IR ν_{max} (KBr) 3420-2930, 2126, 1734, 1238, 946 cm⁻¹; ¹H NMR (D₂O): δ (ppm): 3.99 (1H, dd, *J* = 2.7, <1 Hz, H-4), 3.90 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, H-3), 3.80-3.70 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.60 (1H, *J* = 10.5 Hz, H-2); ¹³C NMR (D₂O): δ (ppm): 173.4 (COOH), 93.1 (C-1), 77.5, 75.2, 73.2, 70.8 (C-2-től C-5-ig), 62.6 (C-6); ³*J*_{H-2,COOH} = 5.9 Hz; Analízis C₇H₁₁N₃O₇ (249.18) Számított: C: 33.74, H: 4.45, N: 16.86. Talált: C: 33.44, H: 4.18, N: 16.10.

C-(1-azido-1-dezoxi-α-D-glükopiranozil)hangyasav (2-azido-2-dezoxi-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozonsav) (190). A 187 metilésztert⁶² (188⁶²) 0.12 g (0.18 mmol) oldjuk absz. metanolban (10 mL) és 1.2 ekv. 1 M-os metanos NaOH oldatot adunk hozzá. A reakciót szobahőmérsékleten kevertetjük, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán, 1 : 1 és kloroform-metanol, 1 : 1). A kiindulási anyag elreagálása után semlegesítjük az oldatot AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával. Szűrjük, vákuumban bepároljuk és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: kloroform-metanol, 1 : 1): Kitermelés: 0.043 g, (99 %); színtelen szirup; (R_f = 0.35, kloroform-metanol 1 : 1); [α]_D = +60.3 (c 0.416 MeOH); IR ν_{max} (KBr) 3410-2890, 2130, 1732, 1240, 948 cm⁻¹; ¹H NMR (D₂O): δ (ppm): 3.87 (1H, dd, *J* = 11.9, <1 Hz, H-6), 3.75 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, H-6'), 3.70 (1H, ddd, *J* = 11.9, 2.6, <1 Hz, H-5), 3.50-3.40 (2H, m, Hz, H-3, H-

4), 3.28 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (D_2O): δ (ppm): 172.3 (COOH), 91.4 (C-1), 77.0, 75.7, 75.3, 69.5 (C-2-től C-5-ig), 60.8 (C-6); $^3J_{\text{H-2,COOH}}=6.0$ Hz; Analízis $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_7$ (249.18) Számított: C: 33.74, H: 4.45, N: 16.86. Talált: C: 33.44, H: 4.18, N: 16.10.

***C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-amino-1-dezoxi-*D*-galaktopiranozil)hangyasav
(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-dezoxi-*D*-galakto-hept-2-ulopiranozonsav)**

(191). A 181 triklóretilésztert (0.18 g, 0.33 mmol) szuszpendáljuk jégcetben (1 mL), és Zn port (0.18 g, 10 ekv.) adunk hozzá 0 °C-on. A szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és kevertetjük a kiindulási észter elreagálásáig, majd hígítjuk vízzel, és szűrjük Celiten. A szűrlet pH-ját ~ 1-re állítjuk 2 M-os HCl-al, és extraháljuk Et_2O -el (5×5 mL). A szerves fázist szárítjuk, és bepároljuk vákuumban: 0.06 g (45 %) sárga szirup; anomer elegy, melyben a komponensek aránya ^1H NMR alapján ~ 10 : 1; $R_f = 0.59$ (kloroform–metanol 1 : 1, a két komponens egy foltban jelent meg ebben az oldószerkeletben); IR ν_{max} (CHCl_3): 3200–2800, 1746, 1372, 1222, 1064, 954, 714 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 7.10 (3H, széles s, COOH, NH_2), 5.67 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-2), 5.51 (1H, dd, $J = 1.3, <1$ Hz, H-4), 5.38 (1H, dd, $J = 10.6, 4.0$ Hz, H-3), 4.52 (1H, ddd, $J = 6.6, 6.6, <1$ Hz, H-5), 4.21–4.08 (2H, m, H-6, H-6') 2.20, 2.06 (2), 1.99 (12H, $3 \times$ s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 170.9, 170.6, 170.3, 170.2, 169.3 (CO), 94.4 (C-1), 68.8, 68.5, 67.9, 67.6 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 20.6, 20.5 (CH_3).

***C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-azido-1-dezoxi- α -*D*-galaktopiranozil)hangyasav
(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi- β -*D*-galakto-hept-2-ulopiranozonsav)**

(192). A 181 triklóretilésztert (0.05 g, 0.09 mmol) oldjuk absz. etil-acetátban (5 mL), Zn port (0.05 g, 10 ekv. aktiválva 2 M-os HCl-al (2 \times), vízzel (2 \times), acetonnal (2 \times), és dietiléterrel (2 \times) történő mosással, szárítva üvegszűrőn szívatással) és 1-metilimidazol (MIM, 0.021 mL, 3 ekv.) adunk az elegyhez. A reakcióelegyet erősen kevertetjük és forraljuk a kiindulási anyag elreagálásáig, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát–hexán 1 : 1). Celiten való szűrés után etil-acetáttal hígítjuk (5 mL), és a szűrletet mossuk telített vizes NaHCO_3 oldattal (2 \times 5 mL). A vizes fázist 2 M-os HCl-al pH ~ 2-3-ra savanyítjuk, és extraháljuk Et_2O -rel (5×5 mL). Szárítás után bepároljuk vákuumban. Kitermelés: 0.03 g (59 %) kromatográfiailag egységes sárgás szirup ($R_f = 0.70$, kloroform–metanol 1 : 1); $[\alpha]_{\text{D}} = +17$ (c 0.20, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3200–2800, 2130, 1746, 1372, 1222, 1064, 954, 714 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.66 (1H, dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, H-3), 5.53 (1H, dd, $J = 2.9, <1$ Hz, H-4), 5.40 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-2), 5.19 (1H, s, COOH), 4.62 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.6, <1$ Hz, H-5), 4.20 (1H, dd, $J = 11.8, 6.6$ Hz, H-6), 4.16 (1H, dd, $J = 11.8, 6.9$ Hz, H-6'), 2.20, 2.10, 2.07, 1.99 (12H, $4 \times$ s,

OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 170.8 (COOH, $^3J_{\text{H-2,COOH}} = 5.5$ Hz), 170.2, 169.3, 167.1 (CO), 90.5 (C-1), 72.0, 69.0, 68.2, 66.9 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 20.7 (3), 20.6 (CH_3). Analízis $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (417.33) Számított: C: 43.17, H: 4.59, N: 10.07. Talált: C: 43.22, H: 4.57, N: 10.00.

3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)- β -D-glükopiranozil-amin (194). 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)- β -D-glükopiranozil-azidot (**193**)⁷⁵ (0.10 g, 0.20 mmol) szuszpendálunk jégcetben (1 mL), és Zn port (0.10 g, 10 ekv.) adunk hozzá 0 °C-on. A szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és kevertetjük kiindulási észter elreagálásáig, majd hígítjuk vízzel és szűrjük Celiten. A szűrlet pH-ját 2 M-os HCl-al ~ 1-re állítjuk és extraháljuk etil acetáttal (5 × 5 mL). A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk vákuumban: 0.065 g (68 %) sárgás kristályos anyag; op: 171-173 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +47$ (c 0.400, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3428, 2956, 1748, 1374, 1236, 1128 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.47 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, NH) 5.38-5.27 (2H, m, Hz, H-2, H-3), 5.13 (1H, t, $J = 9.3, 9.3$ Hz, H-4), 4.81 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.63 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2), 4.27-4.18 (2H, m, H-1, H-6), 4.17-4.01 (2H, m, H-5, H-6'), 3.73 (2H, s, NH_2), 2.11, 2.04, 2.01 (9H, 3 × s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 171.1 170.9, 169.5 (CO), 95.3 (CCl_3), 91.8 (C-1), 74.6 (CH_2), 70.7, 68.2, 67.7, 68.2 (C-3-től C-5-ig), 62.0 (C-6), 54.1 (C-2), 20.7, 20.6, 20.5 (CH_3). Analízis $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}_3\text{O}_9$ (479.70) Számított: C: 37.56, H: 4.41, N: 5.85, Cl: 22.17. Talált: C: 37.22, H: 4.57, N: 5.60, Cl: 21.96.

3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-amino-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azid (195) és 2-acetamido-4,6-di-*O*-acetyl-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azid (196). 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)- β -D-glükopiranozil-azidot (**193**)⁷⁵ (0.10 g, 0.20 mmol) oldunk absz. etil-acetátban (5 mL), Zn port (0.10 g, 10 ekv. aktiválva a **192**-nél leírtak szerint), és 1-metilimidazol (MIM, 0.047 mL, 3 ekv.) adunk az elegyhez. A reakcióelegyet forraljuk, kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig, és vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán 1 : 1). Celiten való szűrés után bepároljuk vákuumban, és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens, etil-acetát): Az első frakció ($R_f = 0.42$) 0.03 g (43 %) **195**, fehér kristályos anyag; op: 174-176 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -21$ (c 0.208, CHCl_3); IR ν_{max} (CHCl_3): 3430, 3392, 2120, 1752, 1370, 1238, 1046 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 5.35 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, NH_2), 5.27 (1H, t, $J = 10.6, 9.3$ Hz, H-3), 5.11 (1H, t, $J = 10.6, 9.3$ Hz, H-4), 4.87 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1), 4.27 (1H, dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, H-6), 4.16 (1H, dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, H-6'), 3.85 (1H, ddd, $J = 10.6, 5.3, 2.6$ Hz, H-5), 3.74 (1H, q, $J = 7.9, 7.9$ Hz, H-2), 2.11, 2.08, 2.04 (9H, 3 × s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 170.7, 169.3 (CO), 88.9 (C-1), 73.8, 72.5, 68.2 (C-3-től

C-5-ig), 62.0 (C-6), 55.3 (C-2), 20.7 (2), 20.6 (CH₃). Analízis C₁₂H₈N₄O₇ (430.30) Számított: C: 43.64, H: 5.49, N: 16.96. Talált: C: 43.22, H: 5.67, N: 16.70.

A második frakció (R_f = 0.24) 0.02 g (25 %) **196**, fehér kristályos anyag; op: 123-124 °C; [α]_D = -18 (c 0.252, CHCl₃); IR ν_{max} (CHCl₃): 2112, 1748, 1374, 1238, 1040 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.04 (1H, t, J = 9.5, 9.1 Hz, H-2), 4.96 (1H, t, J = 9.5, 9.1 Hz, H-4), 4.55 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-1), 4.32 (1H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd, J = 12.4, 2.2 Hz, H-6'), 3.79 (1H, ddd, J = 9.1, 4.7, 2.2 Hz, H-5), 2.83 (1H, q, J = 9.5, 9.1 Hz, H-3), 2.10, 2.08, 2.03 (9H, 3 × s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 170.6 (2), 169.6 (CO), 91.8 (C-1), 75.1, 73.9, 68.2 (C-2, C-4, C-5), 61.9 (C-6), 55.8 (C-3), 20.7 (2), 20.6 (CH₃). Analízis C₁₂H₈N₄O₇ (430.30) Számított: C: 43.64, H: 5.49, N: 16.96. Talált: C: 43.42, H: 5.60, N: 16.56.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-azido-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)hangyasav azid (3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonil azid) (197). Előállítva a **176** brómozott savkloridból az általános eljárás szerint 4 ekv. NaN₃-al absz. DMF-ben. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-hexán 1 : 1): Kitermelés: 0.07 g (60 % két lépésre a **139**-ből) szintelen szirup (R_f = 0.58, etil-acetát-hexán 2 : 1); [α]_D = +110 (c 0.20, CHCl₃); IR ν_{max} (CHCl₃): 2948, 2152, 1754, 1370, 1220, 1084 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.53 (1H, dd, J = 3.7, <1 Hz, H-4), 5.49 (1H, d, J = 10.3 Hz, H-2), 5.32 (1H, dd, J = 10.3, 3.7 Hz, H-3), 4.51 (1H, ddd, J = 6.6, 6.6, <1 Hz, H-5), 4.24 (1H, dd, J = 11.8, 6.6 Hz, H-6), 4.19 (1H, dd, J = 11.8, 6.6 Hz, H-6'), 2.18, 2.12, 2.07, 1.99 (12H, 4 × s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 171.4 (CON₃, ³J_{H-2,CON3} = <1 Hz), 170.1, 169.8, 169.7, 168.9, (CO), 95.0 (C-1), 73.2, 69.8, 66.4, 66.2 (C-2-től C-5-ig), 60.3 (C-6), 20.7, 20.5, 20.4 (CH₃). Analízis C₁₅H₁₈N₆O₁₀ (442.34) Számított: C: 40.73, H: 4.10, N: 19.00. Talált: C: 40.70, H: 4.16, N: 19.25.

C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-azido-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)hangyasav (3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-azido-2-dezoxi-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonsav) (198). A **197** savazidot (0.05 g, 0.11 mmol) és KOH-ot (0.01 g, 0.18 mmol) kevertetünk absz. DMF-ben szobahőmérsékleten 21 órán át. Az elegyet ezután hígítjuk vízzel (10 mL), pH ~ 1-re savanyítjuk 2 M-os HCl-val, és éterrel extraháljuk (5 × 4 mL). Szárítás után bepároljuk vákuumban, és a visszamaradó nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: CHCl₃-MeOH 7 : 3) 18 mg (38 %) fehér kristályos anyag; op: 155-158 °C; [α]_D = +33 (c 0.24, MeOH); IR ν_{max} (CHCl₃): 3904, 3420-2900 2130, 1752, 1230, 724 cm⁻¹; ¹H NMR (MeOD) δ (ppm): 5.96 (1H, dd, J = 10.6, 4.0 Hz, H-3), 5.46 (1H, dd, J = 4.0, <1 Hz, H-4), 5.24 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-2), 4.89 (1H, ddd, J = 6.6, 6.6, <1 Hz, H-5), 4.59 (1H,

s, COOH), 4.18 (1H, dd, $J = 11.9, 6.6$ Hz, H-6), 4.10 (1H, dd, $J = 11.9, 6.6$ Hz, H-6'), 2.16, 2.02, 2.01, 1.92 (12H, $4 \times s$, OAc); ^{13}C NMR (MeOD) δ (ppm): 172.1 (COOH, $^3J_{\text{H-2,COOH}} = <1$ Hz), 172.0 (2), 171.7, 171.4 (CO), 93.7 (C-1), 72.8, 71.4, 70.5, 69.1 (C-2-től C-5-ig), 62.9 (C-6), 20.7, 20.6 (2), 20.5 (CH₃). Analízis C₁₅H₁₉N₆O₁₁ (417.33) Számított: C: 43.17, H: 4.59, N: 10.07. Talált: C: 42.96, H: 4.16, N: 9.80

4.9. Per-*O*-acilezett C-(1-amino-1-dezoxi-D-glikopiranozil)hangyasav (2-amino-2-dezoxi-D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav) származékok

8. Általános eljárás a per-*O*-acilezett C-(1-amino-1-dezoxi- α -D-glikopiranozil) hangyasavak (2-amino-2-dezoxi- β -D-gliko-hept-2-ulopiranozonsavak) 200-204 származékainak előállítására: Per-*O*-acilezett 2-azido-2-dezoxi- α -D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav származékot (0.20 mmol) oldunk absz. etil-acetátban (5 mL), majd Raney-Ni-t (~2 ekv.) adunk hozzá. Az elegyet 70 °C-on kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil-acetát-hexán 3 : 1 ill. 2 : 1). A reakció lejárásdátuma után az oldatot Celiten szűrjük, és etil-acetáttal hígítjuk (10 mL). Az oldatot vákuumban bepároljuk. A nyersterméket kristályosítással tisztítjuk.

Metil C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil)formiát (metil 2-amino-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-dezoxi- β -D-galacto-hept-2-ulopiranozónát) (200 β). Előállítva a 190 metilészterből (0.15 g, 0.35 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.12 g (84 %) anomer elegy, melyből a β -amint etanolból történő kristályosítással 50 %-ban izoláltuk tiszta formában; ($R_f = 0.17$, etil-acetát-hexán 2 : 1, a két komponens egy foltot ad a VRK-n); op: 147-149 °C; $[\alpha]_D = +65.4$ (c 1.08, CHCl₃); IR ν_{max} : 3422, 3348, 2960, 1748, 1244, 1070, 742; ^1H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 5.78 (1H, dd, $J=10.5, 3.3$ Hz, H-3), 5.48 (1H, dd, $J=3.3, <1$ Hz, H-4), 5.24 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-2), 4.22 (1H, ddd, $J=6.6, 6.6, <1$ Hz, H-5), 4.10 (1H, dd, $J=11.2, 6.6$ Hz, H-6), 4.04 (1H, dd, $J=11.2, 6.6$ Hz, H-6'), 3.86 (3H, s, OCH₃), 2.40 (2H, s, NH₂), 2.15, 2.06, 2.03, 1.97 (12H, $4 \times s$, OAc); ^{13}C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.3, 170.2, 170.1, 169.5 (CO), 166.5 (COOCH₃), 87.9 (C-1), 70.6, 69.8, 69.4, 67.4 (C-2-től C-5-ig), 61.6 (C-6), 52.7 (OCH₃), 20.6 (2), 20.4 (2) (CH₃), $^3J_{\text{H-2,COOMe}}=7.2$ Hz; Analízis C₁₆H₂₃NO₁₁ (405.36) Számított: C: 47.41, H: 5.72, N: 3.46. Talált: C: 47.10, H: 5.42 N: 3.11.

Metil C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil)formiát (metil 2-amino-3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-dezoxi- α -D-galacto-hept-2-ulopiranozónát) (200 α). A nem tiszta anomer adatai a keverék spektrumából származnak. : ^1H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 5.64 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-2), 5.44 (1H, dd, $J=3.7, <1$ Hz, H-4), 5.32 (1H, dd, $J=10.5, 3.7$ Hz, H-3), 4.69 (1H, ddd, $J=6.8, 6.8 <1$ Hz, H-5),

4.18 (1H, dd, $J=11.0, 6.8$ Hz, H-6), 4.08 (1H, dd, $J=11.0, 6.8$ Hz, H-6'), 3.80 (3H, s, OCH₃), 2.40 (2H, s, NH₂), 2.19, 2.04, 2.03, 1.97 (12H, 4 x s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.4 (3), 170.1 (CO), 170.1 (COOCH₃), 86.4 (C-1), 69.1, 68.1, 68.0, 67.4 (C-2-től C-5-ig), 61.5 (C-6), 53.4 (OCH₃), 20.8 (2), 20.8 (2) (CH₃).

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-amino-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil)karbonil]glicin-metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-dezoxi- β -D-galaktó-hept-2-ulopiranozonoil)glicin-metilészter) (201)** Előállítva a **184** metilészterből (0.1 g, 0.20 mmol) az általános eljárás szerint: Kitermelés: 0.07 g (79 %); fehér kristályos anyag, etanolból kristályosítva; op: 123-126 °C; [α]_D = +76.6 (c 1.06, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3436, 3340, 2950, 1748, 1260, 1050, 770 ; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.53 (1H, t, $J=5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.62 (1H, dd, $J=11.0, 3.2$ Hz, H-3), 5.50 (1H, dd, $J=3.2, <1$ Hz, H-4), 5.24 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-2), 5.13 (1H, ddd, $J=6.3, 6.3, <1$ Hz, H-5), 4.18 (1H, dd, $J=18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 4.10 (1H, dd, $J=11.5, 6.3$ Hz, H-6), 4.02 (1H, dd, $J=11.0, 6.3$ Hz, H-6'), 3.95 (1H, dd, $J=18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃); 2.29 (2H, s, NH₂), 2.16, 2.12, 2.04, 1.95 (12H, 4 x s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.4 (COOCH₃), 170.3, 170.1, 169.8, 169.6 (CO), 169.5 (CONH), 86.5 (C-1), 71.3, 70.4, 68.9, 68.0 (C-2-től C-5-ig), 62.0 (C-6), 52.3 (COOCH₃), 40.7 (CH₂), 20.6 (2), 20.5 (2) (CO); ³ $J_{\text{H-2,CONHCH}_2\text{COOCH}_3}=5.8$ Hz; Analízis C₁₈H₂₆N₂O₁₂ (462.41) Számított: C: 46.75, H: 5.67, N: 6.06. Talált: C: 46.45, H: 5.76, N: 5.90.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-amino-1-dezoxi-D-glükopiranozil)karbonil]glicin-metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-amino-2-dezoxi-D-glükó-hept-2-ulopiranozonoil)glicin-metilészter) (202 $\alpha\beta$)** Előállítva a **185** metilészterből (0.09 g, 0.09 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.05 (52 %) színtelen szirup, anomer elegy.; ($R_f = 0.07$, etil-acetát-hexán 2 : 1, a két komponens egy foltot ad a VRK-n); Az NMR adatok az anomer keverék spektrumából származnak. Fő komponens: ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.55 (1H, t, $J=5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.68 (1H, t, $J=10.0, 9.5$ Hz, H-3), 5.14 (1H, t, $J=10.0, 9.5$ Hz, H-4), 5.02 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-2), 4.83 (1H, ddd, $J=10.0, 3.7, 2.6$ Hz, H-5), 4.19 (1H, dd, $J=12.6, 3.7$ Hz, H-6), 4.12 (1H, dd, $J=12.6, 2.6$ Hz, H-6'), 4.18 (1H, dd, $J=18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.99 (1H, dd, $J=18.4, 5.3$ Hz, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃); 2.25 (2H, s, NH₂), 2.11, 2.09, 2.02, 1.98 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.7 (COOCH₃), 169.1 (CONH), 169.9, 169.7, 169.6 (2) (CO), 86.0 (C-1), 73.1, 72.1, 70.9, 68.3 (C-2-től C-5-ig), 60.4 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 41.4 (CH₂), 20.7 (2), 20.5 (2) (CH₃). Mellék komponens: ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.06 (1H, t, $J=5.3, 5.3$ Hz, NH), 5.48 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.16 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-2), 5.15 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-4), 4.49 (1H, ddd, $J=10.6, 3.7, 2.6$ Hz, H-5), 4.30 (1H, dd, $J=12.6, 3.7$

Hz, H-6), 4.20 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH₂), 4.10 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH₂), 3.96 (1H, dd, $J=12.6, 2.6$ Hz, H-6'), 3.77 (3H, s, OCH₃); 2.25 (2H, s, NH₂) 2.14, 2.07, 2.04 (2) (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 169.5 (COOCH₃), 169.4 (CONH), 166.2, 165.4, 165.1, 164.6 (CO), 84.9 (C-1), 74.1, 72.7, 68.5, 68.3 (C-2-től C-5-ig), 61.6 (C-6), 52.4 (COOCH₃), 41.1 (CH₂, 20.7 (2), 20.5 (2) (CH₃).

Metil C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-α-D-glükopiranozil)formiát (metil 2-amino-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (203β) Előállítva a **191** metilészterből (0.1 g, 0.15 mmol) az általános eljárás szerint: Kitermelés: 0.09 g (97 %) anomer elegy; színtelen szirup; (R_f = 0.24, etil-acetát-hexán 1 : 2, a két komponens egy foltot ad a VRK-n) A nem tiszta anomer adatai a keverék spektrumából származnak :¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.06-7.18 (20H, m, Ph), 6.60 (1H, t, $J=9.8, 9.8$ Hz, H-3), 5.74 (1H, t, $J=9.8, 9.2$ Hz, H-4), 5.56 (1H, d, $J=9.8$ Hz, H-2), 4.60 (1H, dd, $J=11.8, 2.6$ Hz, H-6) 4.42 (1H, dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, H-6'), 4.37 (1H, ddd, $J=11.8, 4.6, 2.6$ Hz, H-5), 3.93 (3H, s, OCH₃), 2.52 (2H, s, NH₂); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 166.8 (COOCH₃), 166.0, 165.6, 165.5, 165.1 (CO), 133.0-128.2 (aromás), 88.0 (C-1), 73.1, 71.9, 71.7, 69.7 (C-2-től C-5-ig), 63.1 (C-6), 52.8 (OCH₃).

Metil C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát (metil 2-amino-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (203α) :színtelen szirup, melyből az α amint etanolból történő kristályosítással izoláltuk 89 %-ban; op: 151-153 °C; [α]_D = +57.7 (c 1.00, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3426, 3342, 2986, 1762, 1230, 1090, 670;¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.08-7.20 (20H, m, Ph), 6.12 (1H, t, $J=9.8, 9.2$ Hz, H-3), 5.96 (1H, d, $J=9.8$ Hz, H-2), 5.78 (1H, t, $J=9.8, 9.2$ Hz, H-4), 4.92 (1H, ddd, $J=11.8, 4.6, 3.3$ Hz, H-5), 4.60 (1H, dd, $J=11.8, 3.3$ Hz, H-6) 4.48 (1H, dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, H-6'), 3.80 (3H, s, OCH₃), 2.52 (2H, s, NH₂); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 171.1 (COOCH₃), 166.1, 165.8, 165.2, 164.4 (CO), 133.5-128.2 (aromás), 86.2 (C-1), 71.9, 71.7, 69.7, 68.5 (C-2-től C-5-ig), 63.1 (C-6), 53.4 (OCH₃); ³J_{H-2,COOMe}=3.0 Hz. Analízis C₃₆H₃₁NO₁₁ (653.65) Számított: C: 66.15, H: 4.78, N: 2.14. Talált: C: 66.00, H: 4.43 N: 2.01.

N-[(1-amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil)karbonil]glicin-metilészter (N-(2-amino-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-D-glüko-hept-2-ulopiranozonoil)glicin-metilészter) (204αβ) Előállítva a **186** metilészterből (0.07 g, 0.09 mmol) az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.05 g (72 %) színtelen szirup, anomer elegy.; (R_f = 0.33, etil-acetát-hexán 1 : 1, a két komponens egy foltot ad a VRK-n); Az NMR adatok az anomer keverék spektrumából származnak.

Fő komponens: ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 8.16-7.20 (21H m, Ph, NH), 6.18 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.77 (1H, t, $J=10.6, 10.6$ Hz, H-4), 5.67 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-2), 4.91 (1H, ddd, $J=10.6, 7.9, 4.0$ Hz, H-5), 4.70 (1H, dd, $J=11.9, 4.0$ Hz, H-6), 4.56 (1H, dd, $J=11.9, 7.9$ Hz, H-6'), 4.16 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH_2), 3.97 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH_2), 3.72 (3H, s, OCH_3); 2.50 (2H, s, NH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 170.8 (COOCH_3), 169.6 (CONH), 165.8, 165.4, 165.2, 164.8 (CO), 133.5-128.1 (aromás) 85.5 (C-1), 71.9, 71.3, 69.4 (2) (C-2-től C-5-ig), 60.4 (C-6), 52.4 (COOCH_3), 41.4 (CH_2).

Mellék komponens: ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 8.16-7.20 (20H m, Ph), 7.17 (1H, t, $J=5.3, 5.3$ Hz, NH), 6.42 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.81 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-4), 5.52 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-2), 5.32 (1H, ddd, $J=10.6, 6.6, 3.7$ Hz, H-5), 4.65 (1H, dd, $J=11.6, 3.7$ Hz, H-6), 4.39 (1H, dd, $J=11.6, 6.6$ Hz, H-6'), 4.16 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH_2), 4.04 (1H, dd, $J=18.5, 5.3$ Hz, CH_2), 3.71 (3H, s, OCH_3); 2.50 (2H, s, NH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 169.5 (COOCH_3), 169.4 (CONH), 166.2, 165.4, 165.1, 164.6 (CO), 133.5-128.1 (aromás) 86.5 (C-1), 74.1, 72.7, 69.4 (2) (C-2-től C-5-ig), 62.5 (C-6), 52.4 (COOCH_3), 41.1 (CH_2).

4.10. Per-O-acilezett metil [C-(1-acetamido-1-dezoxi-D-glikopiranozil)] formiátok (metil 2-acetamido-2-dezoxi-D-gliko-hept-2-ulopiranozonátok)

E módszer

Per-O-acilezett 2-amino-2-dezoxi-D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav metilésztert (0.1 mmol) oldunk absz. piridinben (2 mL) és acetyl-kloridot (2 ekv.) adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig, közben vékonyréteg kromatográfiával követjük (etil-acetát-hexán, 3 : 1). A kiindulási anyag elreagálása után az elegyet etil-acetáttal hígítjuk (5 mL), és mossuk 10 %-os HCl-val (2 x 10 mL). A vizes fázist mossuk etil-acetáttal (5 x 3 mL). Az egyesített szerves fázisokat mossuk telített vizes NaHCO_3 oldattal (2 x 10 mL) és vízzel (10 mL). Szárítjuk MgSO_4 -on, bepároljuk vákuumban, és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

Metil C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-dezoxi-D-galaktopiranozil)formiát (metil 2-acetamido-3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-dezoxi-D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (205 β és 205 α). A 200 β amin (0.05 g, 0.12 mmol) E módszer szerint végzett acetilezésekor kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 1) elválasztással végzett tisztítás révén nyert első frakció a 205 β vegyület. Kitermelés: 0.03 g (54 %); fehér kristályos anyag, etil-acetátból kristályosítva; op: 152-155 °C; $[\alpha]_D = +57.6$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3): δ

(ppm): 6.95 (1H, s, NH), 5.66 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-2), 5.50 (1H, dd, $J=3.2, 1.6$ Hz, H-4), 5.25 (1H, dd, $J=10.5, 3.2$ Hz, H-3), 4.96 (1H, ddd, $J=6.6, 6.6, 1.5$ Hz, H-5), 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 1.5$ Hz, H-6), 4.10 (1H, dd, $J=11.5, 6.6$ Hz, H-6'), 3.85 (3H, s, OCH₃), 2.19, 2.08, 2.03, 1.99 (4 x 3H, s, OAc), 2.00 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 171.1, 170.3, 170.2, 169.6 (CO), 169.4 (COOCH₃, ³ $J_{\text{H-2,COOCH}_3}=4.4$ Hz), 167.5 (NHCOCH₃), 84.9 (C-1), 80.0, 68.7, 67.8, 66.9 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 53.2 (COOCH₃), 23.0 (NHCOCH₃), 20.7, 20.6 (2), 20.5 (CH₃); Analízis C₁₈H₂₅NO₁₂ (447.40) Számított: C: 48.32, H: 5.63, N: 3.13. Talált: C: 48.10, H: 5.47, N: 2.95.

A második frakció a **205a** vegyület. Kitermelés: 0.025 g (32 %); sárgás kristályos anyag, etil-acetátból kristályosítva; op: 171-174 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +60.3$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 6.66 (1H, s, NH), 5.46-5.40 (2H, m, H-2, H-4), 5.28 (1H, dd, $J=10.5, 3.2$ Hz, H-3), 4.34-4.22 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.76 (3H, s, OCH₃), 2.19, 2.08, 2.02, 2.00 (4 x 3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.8, 170.3 (2), 170.2 (CO), 168.8 (COOCH₃, ³ $J_{\text{H-2,COOCH}_3}=2.3$ Hz), 166.7 (NHCOCH₃), 83.9 (C-1), 68.0 (2), 66.8, 66.7 (C-2-től C-5-ig), 60.9 (C-6), 53.5 (COOCH₃), 23.2 (NHCOCH₃), 20.6 (2), 20.5, 20.4 (CH₃); Analízis C₁₈H₂₅NO₁₂ (447.40) Számított: C: 48.32, H: 5.63, N: 3.13. Talált: C: 48.10, H: 5.44, N: 2.90.

Metil C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil)formiát (metil 2-acetamido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (206 β és 206 α). A **203 $\alpha\beta$** aminok (0.08 g, 0.13 mmol) **E módszer** szerint végzett acetilezésekor kapott nyerstermék oszlopkromatográfiás elválasztással végzett tisztítással nyert első frakció a **206 β** vegyület Kitermelés: 0.046 g (51 %); fehér kristályos anyag; op: 100-103 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +45.4$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.12-7.10 (21H, m, Ph, NH), 6.19-6.12 (2H, m, H-2, H-3), 5.98 (1H, t, $J=9.6, 9.2$ Hz, H-4), 5.14 (1H, ddd, $J=10.3, 6.0, 3.7$ Hz, H-5), 4.63 (1H, dd, $J=12.5, 3.7$ Hz, H-6), 4.46 (1H, dd, $J=12.5, 6.0$ Hz, H-6'), 3.96 (3H, s, OCH₃), 1.98 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 169.7 (NHCOCH₃), 167.7, 166, 2, 165.7, 165.5, (CO), 164.9 (COOCH₃, ³ $J_{\text{H-2,COOCH}_3}=5.8$ Hz), 133.8-128.1 (aromás), 84.8 (C-1), 72.6, 70.9, 70.8, 68.5 (C-2-től C-5-ig), 63.0 (C-6), 53.4 (COOCH₃), 23.6 (NHCOCH₃); MALDI-TOF MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 718.54$; Analízis C₃₈H₃₃N₁O₁₂ (695.69) Számított: C: 65.61, H: 4.78, N: 2.01. Talált: C: 65.55, H: 4.50, N: 2.31.

A második frakció a **206 α** vegyület. Kitermelés: 0.02 g, 20 %; fehér kristályos anyag, etil-acetát-hexánból kristályosítva; op: 238-241 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +25.5$ (c 0.292, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.05-7.23 (20H, m, Ph), 7.05 (1H, s, NH), 6.15 (1H, t, $J=10.6, 9.2$ Hz, H-3), 5.79 (1H, d, $J=10.6$ Hz, H-2), 5.78 (1H, t,

$J=10.6, 9.2$ Hz, H-4), 4.52-4.43 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.74 (3H, s, OCH₃), 2.10 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.6 (COOCH₃, ³ $J_{\text{H-2,COOCH}_3}=2.0$ Hz), 166.6, 166.2, 164.8, 164.6 (CO), 164.3 (NHCOCH₃), 133.7-128.2 (aromás), 83.9 (C-1), 71.2, 70.7, 69.9, 69.1 (C-2-től C-5-ig), 62.7 (C-6), 53.7 (COOCH₃), 23.3 (NHCOCH₃); MALDI-TOF MS: $[\text{M}+\text{Na}^+]=718.59$; Analízis C₃₈H₃₃N₁O₁₂ (695.69) Számított: C: 65.61, H: 4.78, N: 2.01. Talált: C: 65.50, H: 4.57, N: 2.11.

Per-O-acilezett 2-azido-2-dezoxi-D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav metilészterek (187, 188) Staudinger-reakciója: A **187** vagy **188** metilésztert (0.20 mmol) oldjuk absz. CH₂Cl₂-ban vagy absz. CH₃CN-ben (2 ml), és Me₃P 1 M-os toluolos oldatát (1.1 ekv.) adjuk az elegyhez -20 °C-on. 5 perc eltelte után a 18. Táblázatban megadott mennyiségű acetil-kloridot adunk egy részletben a reakcióelegyhez, hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, ill. 85 °C-on melegítjük és kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil-acetát-hexán, 3 : 1). Az elegyet a reakció lejátszódása után bepároljuk, és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 1). A kapott termékeket és arányaikat a 18. Táblázatban és a 27. ábrán foglaltam össze.

Metil C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-azo)formiát (metil 2-acetamido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonát) (207). A **188** metilészter (0.2 g, 0.29 mmol) Staudinger-reakciójából nyert első frakció. Kitermelés: 0.04 g 22 %; színtelen szirup; $[\alpha]_{\text{D}} = +19.4$ (c 0.92, CHCl₃); $R_f = 0.39$ (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 9.90 (1H, s, NH), 8.12-7.20 (20H, m, Ph), 6.31 (1H, t, $J=8.8, 8.8$ Hz, H-3), 5.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-2), 5.84 (1H, t, $J=9.6, 8.8$ Hz, H-4), 4.76 (1H, dd, $J=12.5, 2.9$ Hz, H-6), 4.73 (1H, ddd, $J=9.6, 4.4, 2.9$ Hz, H-5), 4.54 (1H, dd, $J=12.5, 4.4$ Hz, H-6'), 3.89 (3H, s, OCH₃), 2.03 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 165.9 (NHCOCH₃), 166.4, 165.3 (2), 165.1 (CO), 164.5 (COOCH₃, ³ $J_{\text{H-2,COOCH}_3}=5.8$ Hz), 133.7-128.3 (aromás), 94.8 (C-1), 72.7, 71.3, 70.5, 68.9 (C-2-től C-5-ig), 62.9 (C-6), 53.1 (COOCH₃), 20.7 (NHCOCH₃); MALDI-TOF MS: $[\text{M}+\text{Na}^+]=746.55$; Analízis C₃₈H₃₃N₃O₁₂ (723.70) Számított: C: 63.07, H: 4.60, N: 5.81. Talált: C: 63.45, H: 4.85, N: 5.66.

4.11. Per-O-benzoilezett 1-acilamido-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianidok (2-acilamido-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozononitrilek)

9. Általános eljárás per-O-benzoilezett 1-acilamido-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianidok (2-acilamido-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozononitrilek) 208-210 előállítására: A **10** brómozott amidot (0.30 mmol)

feloldjuk a megfelelő nitrilben (5 mL, P₂O₅-ről desztillálva), és 1.1 ekv. Ag₂CO₃-ot adunk hozzá. Az elegyet sötétben szobahőmérsékleten kevertetjük (~2-3 nap) a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK etil-acetát-hexán, 1 : 1). A reakció lejátszódása után az oldatot szűrjük Celiten, és bepároljuk vákuumban. A szirupos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

1-acetamido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianid (2-acetamido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozononitril) (208): Előállítva 0.5 g (0.710 mmol) **10** vegyületből az általános eljárás szerint acetonitrilben. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 2). Kitermelés: 0.38 g (78 %), fehér kristályos anyag, etil-acetát-éter-hexánból kristályosítva; op: 231-233 °C; [α]_D = +66.9 (c 1.00, DMSO); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 8.14-7.38 (20H, m, Ph), 7.75 (1H, s, NH), 6.34 (1H, t, *J*=10.0, 9.5 Hz, H-3), 6.24 (1H, d, *J*=10.0 Hz, H-2), 5.80 (1H, t, *J*=9.5, 9.5 Hz, H-4), 4.58-4.40 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 2.20 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm): 170.2 (NHCOCH₃), 165.3, 164.7, 164.4, 163.9 (CO), 134.2-127.5 (aromás), 115.4 (CN, ³*J*_{H-2,CN} = 2.4 Hz), 77.0 (C-1), 71.3, 70.7, 68.7, 68.1 (C-2-től C-5-ig), 62.0 (C-6), 22.7 (NHCOCH₃); Analízis C₃₇H₃₀N₂O₁₀ (662.66) Számított: C: 67.07, H: 4.56, N: 4.23. Talált: C: 67.30, H: 4.50, N: 4.11.

1-propanoilamido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianid (2-propanoilamido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozononitril) (209): Előállítva 0.3 g (0.43 mmol) **10** vegyületből az általános eljárás szerint propionitrilben. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-diklórmetán, 1 : 3). Kitermelés: 0.17 g (57 %), fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 239-241 °C; [α]_D = +62.0 (c 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.00-7.08 (20H, m, Ph), 7.71 (1H, s, NH), 6.88 (1H, t, *J*=9.8, 9.2 Hz, H-3), 6.36 (1H, d, *J*=9.8 Hz, H-2), 5.82 (1H, t, *J*=9.8, 9.2 Hz, H-4), 4.46-4.40 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 2.40 (2H, pszeudo q, *J*=7.2, 5.2 Hz, CH₂), 1.10 (3H, t, *J*=7.2, 5.2 Hz, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 166.1 (NHCOCH₂CH₃), 166.1, 165.8, 164.8, 164.7 (CO), 134.0-127.4 (aromás), 114.8 (CN, ³*J*_{H-2,CN} = 2.2 Hz), 77.8 (C-1), 71.4, 70.8, 69.2, 68.5 (C-2-től C-5-ig), 62.0 (C-6), 29.0 (NHCOCH₂CH₃), 8.10 (NHCOCH₂CH₃), Analízis C₃₈H₃₂N₂O₁₀ (676.69) Számított: C: 67.45, H: 4.77, N: 4.14. Talált: C: 67.10, H: 4.36, N: 4.01.

1-pivaloilamido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianid (2-pivaloilamido-3,4,5,7-tetra-*O*-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozononitril) (210): Előállítva 0.2 g (0.28 mmol) **10** vegyületből az általános eljárás szerint pivalonitrilben. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-

hexán, 1 : 2). Kitermelés: 0.06 g (27 %), fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 226-229 °C; $[\alpha]_D^{20} = +37.0$ (c 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.10-7.24 (20H, m, Ph), 6.85 (1H, s, NH), 6.13 (1H, d, $J=9.8$ Hz, H-2), 5.90 (1H, t, $J=9.8, 9.2$ Hz, H-3), 5.70 (1H, t, $J=9.8, 9.2$ Hz, H-4), 4.62 (1H, dd, $J=12.5, 2.6$ Hz, H-6), 4.46 (1H, dd, $J=12.6, 5.9$ Hz, H-6'), 4.34 (1H, ddd, $J=9.8, 5.9, 2.6$ Hz, H-5), 1.33 (9H, s, C₄H₉); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 177.6 (NHCOC(CH₃)₃), 166.0, 165.9, 164.9, 163.5 (CO), 133.5-127.6 (aromás), 114.4 (CN, $^3J_{H-2,CN} = 2.6$ Hz), 77.8 (C-1), 71.6, 70.6, 69.6, 68.5 (C-2-től C-5-ig), 67.0 (NHCOC(CH₃)₃), 62.2 (C-6), 27.2 (NHCOC(CH₃)₃) Analízis C₄₀H₃₆N₂O₁₀ (704.74) Számított: C: 68.17, H: 5.15, N: 3.97. Talált: C: 68.00, H: 4.86, N: 4.11.

4.12. Per-O-benzoilezett C-(1-acilamido-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidok (2-acilamido-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamidok)

10. Általános eljárás per-O-benzoilezett C-(1-acilamido-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidok (2-acilamido-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamidok) 211-213 előállítására: Per-O-benzoilezett 1-acilamido-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianidot (**208-210**) (0.10 mmol) szuszpendálunk jégcetben (0.5 mL), és jeges hűtés közben TiCl₄-ot (0.1 ekv.) és vizet (4 ekv.) adunk hozzá. Az elegyet fél órán át 0 °C-on, majd szobahőmérsékleten kevertetjük. A kiindulási anyag elreagálása után (VRK etil-acetát-hexán, 1 : 1) jeges vízre öntjük (10 mL), és kloroformot extraháljuk. A kloroformos fázist mossuk telített vizes NaHCO₃ oldattal (2 x 5 mL), vízzel (1 x 5 mL), és MgSO₄-on szárítjuk. Az oldószert vákuumban bepároljuk, és a kapott szirupos nyersterméket kristályosítással illetve oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (2-acetamido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamid (211): Előállítva 0.1 g (0.15 mmol) **208** vegyületből az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.10 g (88 %), fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 238-240 °C; $[\alpha]_D^{20} = +53.9$ (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.16-7.18 (20H, m, Ph), 7.05 (1H, s, NH), 6.88 (1H, s, CONH₂), 6.10 (1H, t, $J=10.5, 9.8$ Hz, H-3), 5.84 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-2), 5.78 (1H, t, $J=9.8, 9.8$ Hz, H-4), 5.72 (1H, s, CONH₂), 4.68 (1H, dd, $J=12.5, 1.9$ Hz, H-6), 4.52 (1H, dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, H-6'), 4.50 (1H, ddd, $J=9.8, 3.9, 1.9$ Hz, H-5), 2.06 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.8 (CONH₂, $^3J_{H-2,CONH_2} = 2.2$ Hz), 168.7 (NHCOCH₃) 166.2 (2), 164.9, 164.7 (CO), 133.6-128.3 (aromás), 83.5 (C-1), 71.3, 70.5, 70.1, 68.8 (C-2-től C-5-ig), 62.3 (C-6), 23.5 (NHCOCH₃) Analízis

C₃₇H₃₁N₂O₁₁ (680.37) Számított: C: 65.29, H: 4.74, N: 4.12. Talált: C: 65.00, H: 4.86, N: 3.91.

C-(1-propanoilamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (2-propanoilamido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamid) (212): Előállítva 0.1 g (0.14 mmol) **209** vegyületből az általános eljárás szerint. Oszlopkromatográfiával tisztítva (eluens: etil-acetát-hexán, 1 : 1). Kitermelés: 0.08 g (75 %), fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 130-132 °C; [α]_D = +52.0 (c 1.06, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.10-7.22 (20H, m, Ph), 6.92 (1H, s, NH), 6.90 (1H, s, CONH₂), 6.08 (1H, t, *J*=10.0, 9.5 Hz, H-3), 5.84 (1H, d, *J*=10.0 Hz, H-2), 5.76 (1H, t, *J*=9.5, 9.5 Hz, H-4), 5.72 (1H, s, CONH₂), 4.68 (1H, dd, *J*=11.1, 1.0 Hz, H-6), 4.56-4.44 (2H, m, H-5, H-6') 2.36 (2H, q, *J*=7.4, 5.6 Hz, CH₂), 1.08 (3H, t, *J*=7.4, 5.6 Hz, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 174.6 (CONH₂, ³*J*_{H-2,CONH2}=2.4 Hz), 168.8 (NHCOCH₂CH₃), 166.2, 166.1, 165.0, 164.7 (CO), 133.6-128.4 (aromás), 83.5 (C-1), 71.4, 70.6, 70.1, 68.8 (C-2-től C-5-ig), 62.4 (C-6), 29.2 (NHCOCH₂CH₃), 8.80 (NHCOCH₂CH₃); Analízis C₃₈H₃₄N₂O₁₁ (694.70) Számított: C: 65.70, H: 4.93, N: 4.03. Talált: C: 65.41, H: 4.68, N: 3.69.

C-(1-pivaloilamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (2-pivaloilamido-3,4,5,7-tetra-O-benzoil-2-dezoxi-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamid) (213): Előállítva 0.06 g (0.08 mmol) **210** vegyületből az általános eljárás szerint. Kitermelés: 0.04 g (69 %), fehér kristályos anyag, dietiléterből kristályosítva; op: 118-121 °C; [α]_D = +45.1 (c 0.388, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 8.14-7.24 (20H, m, Ph), 6.82 (1H, s, NH), 6.78 (1H, s, CONH₂), 5.99 (1H, t, *J*=9.3, 9.3 Hz, H-3), 5.82 (1H, d, *J*=9.3 Hz, H-2), 5.74 (1H, t, *J*=9.3, 9.3 Hz, H-4), 5.61 (1H, s, CONH₂), 4.68 (1H, dd, *J*=11.9, 2.6 Hz, H-6), 4.51 (1H, dd, *J*=11.9, 5.3 Hz, H-6'), 4.41 (1H, ddd, *J*=11.9, 5.3, 2.6 Hz, H-5) 1.32 (9H, s, C₄H₉); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 179.5 (CONH₂, ³*J*_{H-2,CONH2}<1 Hz), 168.8 (NHCOC(CH₃)₃), 166.2, 165.8, 165.1, 164.3 (CO), 133.6-128.3 (aromás), 83.5 (C-1), 71.4, 70.8, 70.4, 68.8 (C-2-től C-5-ig), 73.1 (NHCOC(CH₃)₃), 62.4 (C-6), 27.3 (NHCOC(CH₃)₃); Analízis C₄₀H₃₈N₂O₁₁ (722.26) Számított: C: 66.47, H: 5.30, N: 3.88. Talált: C: 66.11, H: 4.98, N: 3.69.

C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-dezoxi-α-D-galaktopiranozil)formamid (2-acetamido-3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-dezoxi-β-D-galakto-hept-2-ulopiranozonamid) (215): A **96** vegyületet³¹ (0.1 g, 0.24 mmol) oldjuk CF₃COOH-ban (2 mL), és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 2h-t (VRK, etil-acetát). Ezután vízzel hígítjuk (10 mL), és extraháljuk etil-acetáttal (5 x 5 mL), MgSO₄-on szárítjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 0.08 g, 76 %; halvány sárga szirup;

anomer elegy; $R_f = 0.73$ (kloroform-metanol, 1 : 1); fő komponens ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 7.26 (1H, s, NH), 7.02 (1H, s, CONH₂), 6.62 (1H, s, CONH₂), 5.45 (1H, d, $J=10.6$ Hz, H-2) 5.44 (1H, dd, $J=3.9$, <1 Hz, H-4), 5.27 (1H, dd, $J=10.6$, 3.9 Hz, H-3), 4.31-4.19 (2H, m, H-5, H-6), 4.10 (1H, dd, $J=11.0$, 5.3 Hz, H-6'), 2.11 (3H, s, CH₃), 2.19, 2.07, 2.04, 1.98 (12H, 4 x s, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm): 171.4 (CONH₂, $^3J_{\text{H-2,CONH}_2}=4.5$ Hz), 171.0, 170.5, 170.3, 170.2 (CO), 169.1 (NHCOCH₃), 83.4 (C-1), 68.8, 68.2, 67.1, 66.8 (C-2-től C-5-ig), 60.9 (C-6), 23.0 (NHCOCH₃), 20.6 (2), 20.5, 20.4 (CH₃); Analízis C₁₇H₂₄N₂O₁₁ (432.39) Számított: C: 47.22, H: 5.59, N: 6.48. Talált: C: 47.00, H: 5,16, N: 6.31.

4.13. C-(1-acilamido-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil) hangyasav (2-acilamido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonsav) származékok

Metil C-(1-acetamido-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil)formimidát (metil 2-acetamido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonimidát) (216). A 96 vegyületet (0.5 g, 1.2 mmol) oldjuk absz. metanolban (10 mL), és 12 csepp 1 M-os metanolos NaOMe oldatot adunk hozzá. A reakciót szobahőmérsékleten kevertetjük, és a kiindulási anyag elreagálása után (VRK, etil-acetát-hexán, 1 : 1 és kloroform-metanol, 1 : 1) semlegesítjük az oldatot AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával. Szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: kloroform-metanol, 1 : 1): Kitermelés: 0.14 g (43 %) sárga kristályos anyag; op: 132-135 °C; $[\alpha]_D = +118.4$ (c 1.03, H₂O); ^1H NMR (D₂O): δ (ppm): 4.00 (1H, dd, $J=3.2$, <1 Hz, H-4), 3.85 (1H, dd, $J=10.7$, 3.8 Hz, H-3), 3.80 (1H, d, $J=10.7$ Hz, H-2), 3.78-3.66 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.72 (3H, s, OCH₃), 2.06 (3H, s, NHCOCH₃); ^{13}C NMR (D₂O): δ (ppm): 175.7 (NHCOCH₃), 171.2 (C(NH)OCH₃, $^3J_{\text{H-2,C(NH)OCH}_3}=2.4$ Hz), 84.9 (C-1), 73.7, 72.0, 70.4, 68.9 (C-2-től C-5-ig), 61.6 (C-6), 55.0 (OCH₃), 22.6 (NHCOCH₃); Analízis C₁₀H₁₈N₂O₇ (278.26) Számított: C: 43.16, H: 6.52, N: 10.07. Talált: C: 43.44, H: 6.28, N: 10.10.

Metil C-(1-acetamido-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil)formiát (metil 2-acetamido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (217). A 216 imidátot (0.2 g, 0.72 mmol) oldjuk meleg vízben (5 mL), és 0.1 g AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után (VRK, kloroform-metanol, 1 : 1) az oldatot szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 19 g (43 %); sárga szirup, $[\alpha]_D = +100.2$ (c 1.01, H₂O); $R_f = 0.29$ (kloroform-metanol, 1 : 1); ^1H NMR (D₂O): δ (ppm): 4.02 (1H, dd, $J=2.6$, <1 Hz, H-4), 3.90 (1H, dd, $J=10.0$, 2.6 Hz, H-3), 3.84 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-2), 3.80-3.68

(3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.81 (3H, s, OCH₃), 2.10 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 175.6 (NHCOCH₃), 170.6 (COOCH₃, ³J_{H-2,COOCH₃,H-2}=2.3 Hz), 85.5 (C-1), 73.3, 70.2, 68.5, 68.4 (C-2-től C-5-ig), 61.0 (C-6), 53.8 (OCH₃), 22.3 (NHCOCH₃); Analízis C₁₀H₁₈N₁O₈ (279.25) Számított: C: 43.01, H: 6.14, N: 5.02. Talált: C: 43.24, H: 6.26, N: 5.16.

A vegyület acetilezése ecetsavanhidriddel piridinben a **200α** származékot adta.

4.14. Di- és tripeptidok

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-Boc-L-alanilamido-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil)karbonil]glicin-metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-Boc-L-alanilamido-2-dezoxi- β -D-galakto-hept-2-ulopiranozonoil)glicin-metilészter) (218).** *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi- β -D-galakto-heptonoil)glicin metilésztert (**184**) (0.06 g, 0.12 mmol) oldunk absz CH₂Cl₂-ban (1 mL) és 1.1 ekv. Me₃P-t adunk hozzá -20 °C-on. 5 perc elteltével 2 ekv. Boc-ala-OH-t adunk az elegyhez és kevertetjük közben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az oldatot bepároljuk vákuumban és oszlopkromatográfiával tisztítjuk a szirupos nyersterméket (eluens: etil acetát-hexán, 3 : 1). Kitermelés: 0.034 g, 44 %; szintelen szirup; [α]_D = -7.8 (c 0.384, CHCl₃); R_f=0.35 (etil acetát-hexán= 3 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 10.3 (2H, m, NH), 7.40 (1H, t, *J*=5.3, 5.3 Hz, NH), 5.84 (1H, dd, *J*=10.9, 2.9 Hz, H-3), 5.60 (1H, d, *J*=10.9 Hz, H-2), 5.56 (1H, dd, *J*=2.2, <1 Hz, H-4), 5.28 (1H, m, CH), 4.86 (1H, ddd, *J*=7.3, 6.6, <1 Hz, H-5) 4.28-4.02 (4H, m, H-6, H-6', CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 2.20, 2.06, 2.05, 1.97 (4 x 3H, s, OAc), 1.48-1.44 (12H, m, tBu, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.4, 170.2, 169.7 (2) (CO) 166.2 (NHCO-), 169.7 (COOCH₃), 169.2 (CONH3-, ³J_{H-2,CONHCH₂CO₂CH₃}=5.9Hz), 155.0 (-COOtBu), 92.8 (C(CH₃)₃), 80.1 (C-1), 72.1, 69.5, 68., 67.4 (C-2-től C-5-ig), 67.2 (CH₂), 61.6 (C-6), 52.5 (OCH₃), 48.7 (CH), 41.0 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃), 20.6 (2), 20.5 (2) (CH₃), 18.1 (CH(CH₃)); Analízis C₂₅H₃₉N₃O₁₅ (633.61) Számított: C: 49.29, H: 6.20, N: 6.63. Talált: C: 49.45, H: 6.56, N: 6.90.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-acetamido-1-dezoxi- α -D-galaktopiranozil) karbonil]glicin-metilészter (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-galakto-hept-2-ulopiranozonoil)glicin-metilészter) (219).**

a): *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi- β -D-galakto-heptonoil)glicin metilésztert (**184**) (0.06 g, 0.12 mmol) oldunk absz CH₂Cl₂-ban (1 mL) és 1.1 ekv. Me₃P-t adunk hozzá -20 °C-on. 5 perc elteltével 2 ekv. Ac₂O-t adunk az elegyhez és kevertetjük közben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az oldatot bepároljuk vákuumban

és oszlopkromatográfiával tisztítjuk a szirupos nyersterméket (eluens: etil acetát-metanol, 9 : 1). Kitermelés: 0.04 g, 63 %; szintelen szirup;

b): 224-t (0.05 g, 0.10 mmol) oldunk CH₂Cl₂-ban (1 mL), 1 ekv. CF₃COOH-t és 2 ekv. vizet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1). A reakció lejátszódása után az elegyet hígítjuk CH₂Cl₂-al és mossuk telített vizes NaHCO₃-al (2 x 5 mL), vízzel (5 mL), szárítjuk MgSO₄-on. Az oldatot vákuumban bepároljuk és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-metanol, 9 : 1). Kitermelés: 0.023 g (55 %); szintelen szirup; [α]_D = +68.9 (c 0.376, CHCl₃); R_f = 0.42 (etil acetát-metanol, 9 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.28 (1H, t, J = 5.8, 5.8 Hz, NH), 6.37 (1H, s, NH), 5.45 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-2), 5.56 (1H, dd, J = 3.3, <1 Hz, H-4), 5.22 (1H, dd, J = 10.6, 3.3 Hz, H-3), 4.33-3.98 (5H, m, H-5, H-6, H-6', CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.20, 2.09, 2.06, 1.99 (4 x 3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, NHCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.9, 170.5, 170.1, 169.5 (CO), 170.1 (COOCH₃), 168.6 (N-HCOCH₃), 166.9 (-CONHCH₂-), 83.7 (C-1), 68.7, 68.4, 67.0 (2) (C-2-től C-5-ig), 60.8 (C-6), 52.3 (OCH₃), 41.3 (CH₂), 23.5 (NHCOCH₃), 20.6 (3), 20.5 (CH₃); ³J_{H-2,CONHCH₂COOCH₃ = 4.3 Hz; Analízis C₂₀H₂₈N₂O₁₃ (504.45) Számított: C: 47.62, H: 5.59, N: 5.55. Talált: C: 49.44, H: 5.36, N: 5.65.}

2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-dezoxi-1-Z-glicilamido-β-D-galaktopiranozil-cianid

(3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-dezoxi-2-Z-glicilamido-α-D-galakto-hept-2-ulopi-

ranozononitril) (220). 0.5 g, (1.01 mmol) C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)formamidot (7) oldunk absz. CH₃NO₂-ban (3-5 mL, P₂O₅-ről desztillálva) és 10 ekv. CNCH₂NHCOOCH₂Ph-t, 1.1 ekv. AgOTf-ot és 1.1 ekv. Et₃N-t adunk hozzá. Az elegyet sötétben szobahőmérsékleten kevertetjük (~4-6 nap) a kiindulási anyag elreagálásáig VRK (etil acetát-hexán, 3 : 1). A reakció lejátszódása után az oldatot szűrjük Celiten és bepároljuk vákuumban. A szirupos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk. (eluens, etil acetát-hexán, 3 : 1). Kitermelés: 0.31 g (52 %); szintelen szirup; [α]_D = +76.6 (c 1.06, CHCl₃); R_f = 0.33 (etil acetát-hexán = 3 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.95 (1H, s, NH), 7.38-7.28 (5H, m, Ph), 6.01 (1H, t, J = 4.0, 4.0 Hz, NH), 5.72 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-2), 5.38 (1H, dd, J = 2.6, <1 Hz, H-4), 5.26 (1H, dd, J = 10.6, 2.6 Hz, H-3), 5.16-5.08 (2H, m, CH₂), 4.28-3.88 (5H, m, H-5, H-6, H-6', CH₂), 2.19, 2.10, 1.98, 1.96 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.6, 170.3 (3) (CO), 168.2 (NHCOCH₂-), 157.1 (-COOCH₂Ph), 135.9-127.8 (aromás), 114.4 (CN), 77.9 (C-1), 68.2, 67.5, 67.4, 66.6 (C-2-től C-5-ig), 67.2 (CH₂), 60.7 (C-6), 45.7 (CH₂), 20.4 (2), 20.3, 20.2 (CH₃); ³J_{H-2,CN} = 2.0 Hz; Analízis C₂₅H₂₉N₃O₁₂ (563.52) Számított: C: 53.29, H: 5.19, N: 7.46. Talált: C: 53.45, H: 5.56, N: 7.90.

Metil C-(1-dezoxi-1-Z-glicilamido-β-D-galaktopiranozil)formimidát (metil 2-dezoxi-2-Z-glicilamido-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonimidát) (221) : 0.2 g (0.37 mmol) (220) oldunk absz. metanolban (10 mL) és 12 csepp 1 M-os metanos NaOMe oldatot adunk hozzá. A reakciót szobahőn kevertetjük és vékonyrétegekromatográfiával követjük (etil acetát-hexán, 1 : 1 és kloroform-metanol, 7 : 3). A kiindulási anyag elreagálása után semlegesítjük az oldatot AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával. Szűrjük, vákuumban bepároljuk és a kapott nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: kloroform-metanol, 7 : 3): Kitermelés: 0.05 g, (37 %); sárgás szirup; $[\alpha]_D = +45.7$ (c 0.402, MeOH); $R_f=0.19$ (kloroform-metanol= 7 : 3); ¹H NMR (D₂O): δ (ppm): 7.46-7.32 (5H, m, Ph), 5.15-5.05 (2H, m, CH₂), 3.95-3.85 (2H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.75-3.60 (6H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'); ¹³C NMR (D₂O): δ (ppm): 172.3 (C(NH)OCH₃), 169.8 (NHCOCH₂-), 158.0 (-COOCH₂Ph), 135.8-127.2 (aromás), 83.9 (C-1), 72.6, 69.7, 69.3, 67.7 (C-2-től C-5-ig), 66.7 (CH₂), 60.6 (C-6), 53.8 (OCH₃), 43.0 (CH₂), ³J_{H-2,C(NH)OCH₃}=3.0 Hz; Analízis C₁₈H₂₅N₃O₉ (427.41) Számított: C: 50.58, H: 5.90, N: 9.83. Talált: C: 50.24, H: 5.58, N: 9.66.

Metil C-(1-dezoxi-1-Z-glicilamido-β-D-galaktopiranozil)formiát (metil 2-dezoxi-2-Z-glicilamido-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (222): 0.04 g (0.01 mmol) (221) oldunk meleg vízben (5 mL) és 0.1 g AMBERLYST 15H⁺ ioncserélő gyantával kevertetjük szobahőn (VRK, kloroform-metanol, 1 : 1). A reakció lejátszódása után az oldatot szűrjük és vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 0.038 g (95 %); szintelen szirup, $[\alpha]_D = +45.7$ (c 0.356, MeOH); $R_f=0.44$ (kloroform-metanol= 1 : 1); ¹H NMR (D₂O): δ (ppm): 7.48-7.40 (5H, m, Ph), 5.20-5.16 (2H, m, CH₂), 3.99-3.94 (2H, m, CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.80-3.74 (5H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.73 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-2); ¹³C NMR (D₂O): δ (ppm): 173.7 (COOCH₃), 170.4 (NHCOCH₂-), 159.3 (-COOCH₂Ph), 136.9-128.3 (aromás), 86.0 (C-1), 73.7, 70.5, 69.1, 67.9 (C-2-től C-5-ig), 67.9 (CH₂), 61.3 (C-6), 54.2 (OCH₃), 44.0 (CH₂), ³J_{H-2,COOCH₃}=2.9 Hz; Analízis C₁₈H₂₄N₂O₁₀ (428.40) Számított: C: 50.47, H: 5.65, N: 6.54. Talált: C: 50.24, H: 5.28, N: 6.16.

Metil C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-dezoxi-1-Z-glicilamido-β-D-galaktopiranozil)formiát (metil 3,4,5,7-tetra-O-acetil-2-dezoxi-2-Z-glicilamido-α-D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (223): (0.03 g, 0.06 mmol) 222-t oldunk absz. piridinben (1 mL), Ac₂O-t (0.05 mL) adunk az elegyhez és szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán, 1 : 1). A reakció végbemenetele után az oldatot bepároljuk vákuumban, a visszamaradó szirupot

jéggel eldörzsöljük és etilacetáttal hígítjuk. A szerves fázist mossuk 10 %-os HCl-al (5 mL), telített NaHCO₃-al (5 mL), vízzel (5 mL), szárítjuk MgSO₄-on. Az oldatot vákuumban bepároljuk.: Kitermelés: 0.03 g (73 %); szintelen szirup; [α]_D = +50.6 (c 0.436, CHCl₃); R_f=0.53 (etil acetát); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.41-7.29 (5H, m, Ph), 5.54 (1H, s, NH), 5.43 (1H, d, *J*=10.6 Hz, H-2), 5.38 (1H, dd, *J*=1.3, <1 Hz, H-4), 5.25 (1H, dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, H-3), 5.18-5.12 (2H, m, CH₂), 4.28-4.08 (4H, m, H-5, H-6, H-6', NH), 3.98-3.88 (2H, m, CH₂), 2.17, 2.04, 1.99, 1.97 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.4 (COOCH₃), 170.2, 170.3, 169.8, 168.9 (CO), 166.5 (NHCOCH₂-), 156.9 (-COOCH₂Ph), 135.9-128.1 (aromás), 84.2 (C-1), 68.5, 68.2, 66.9 (2) (C-2-től C-5-ig), 67.4 (CH₂), 61.1 (C-6), 53.7 (OCH₃), 45.1 (CH₂), 20.6 (2), 20.4, 20.3 (CH₃); ³J_{H-2,COOMe}=2.0 Hz; Analízis C₂₆H₃₂N₂O₁₄ (596.55) Számított: C: 52.35, H: 5.41, N: 4.70. Talált: C: 52.65, H: 5.56, N: 4.90.

(1R)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-galaktitol-spiro[1.4]-2-metil-2-oxazolin-5-ilidénimino-ecetsav metilészter (224): *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetil-2-brom-2-dezoxi- α -D-galakto-heptonoil)glicin metilésztert **(175)** (0.2 g, 0.380 mmol) oldunk absz. CH₃CN-ben (2 mL) és 1.1 ekv. Ag₂CO₃-ot adunk az elegyhez, amit szobahőmérsékleten kevertetünk sötétben 3-4 napig. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az elegyet szűrjük Celiten és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szirupot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán, 3 : 1). Kitermelés: 0.09 g, 65 %; szintelen szirup; [α]_D = +0.1 (c 0.440, CHCl₃); R_f=0.39 (etil acetát-hexán, 3 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 5.70 (1H, d, *J*=10.6 Hz, H-2), 5.56 (1H, dd, *J*=4.0, <1 Hz, H-4), 5.46 (1H, dd, *J*=10.6, 1.3 Hz, H-3), 4.62 (1H, ddd, *J*=6.6, 6.6, <1 Hz, H-5), 4.25 (2H, s, CH₂), 4.19 (1H, dd, *J*=11.9, 6.6 Hz, H-6), 4.10 (1H, *J*=11.9, 6.6 Hz, H-6'), 3.77 (3H, s, OCH₃), 2.25 (C=NCH₃), 2.19, 2.03, 2.01, 1.97 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.4, 170.2, 170.0, 168.7 (CO), 165.3 (C=NCH₃), 158.2 (-C=NCCH₂-, ³J_{H-2,C=NCH₂COOCH₃}=3.1), 95.7 (C-1), 70.8, 69.5, 68.3, 67.9 (C-2-től C-5-ig), 61.4 (C-6), 52.1 (OCH₃), 50.3 (CH₂), 20.7, 20.5, 20.5, 20.4 (CH₃), 14.9 (C=NCH₃), Hz; Analízis C₂₀H₂₆N₂O₁₂ (486.44) Számított: C: 49.38, H: 5.39, N: 5.76. Talált: C: 49.55, H: 5.56, N: 5.80.

(1R)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-galaktitol-spiro[1.4]-2-metil-2-oxazolin-5-ilidénimino-(2-metil)-ecetsav metilészter (225): *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetil-2-brom-2-dezoxi- α -D-galakto-heptonoil)alanin metilésztert **(175a)** (0.60 g, 1.10 mmol) oldunk absz. CH₃CN-ben (10 mL) és 1.1 ekv. Ag₂CO₃-ot adunk az elegyhez, amit szobahőmérsékleten kevertetünk sötétben 3-4 napig. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az elegyet szűrjük Celiten és

vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szirupot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán, 3 : 1). Kitermelés: 0.24 g, 43 %; szintelen szirup; $[\alpha]_D^{25} = +1$ (c 0.406, CHCl₃); $R_f = 0.19$ (etil acetát-hexán, 1 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 5.65 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-2), 5.54 (1H, dd, $J = 4.0, <1$ Hz, H-4), 5.42 (1H, dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz, H-3), 4.58 (1H, ddd, $J = 6.6, 6.6, <1$ Hz, H-5), 4.42 (1H, q, $J = 6.9, 6.4$ Hz, CH), 4.18 (1H, dd, $J = 11.9, 6.6$ Hz, H-6), 4.11 (1H, $J = 11.9, 6.6$ Hz, H-6'), 3.70 (3H, s, OCH₃), 2.24 (C=NCH₃), 2.20, 2.03, 2.01, 1.99 (4 x 3H, s, OAc), 1.48 (3H, d, $J = 6.4$, CH(CH₃)); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 171.3, 170.4, 170.2, 169.9 (CO), 165.2 (C=NCH₃), 155.8 (-C=NCCH-), 95.5 (C-1), 70.6, 69.5, 68.4, 67.9 (C-2-től C-5-ig), 61.3 (C-6), 56.6 (CH), 52.0 (OCH₃), 20.6, 20.5, 20.4, 20.3 (CH₃), 18.2 (CH(CH₃)), 14.9 (C=NCH₃), Hz; Analízis C₂₁H₂₈N₂O₁₂ (500.44) Számított: C: 51.12, H: 5.70, N: 6.26. Talált: C: 50.85, H: 5.52, N: 5.96.

(1R)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-galaktitol-spiro[1.4]-2-benziloxi-karbonilaminometil-2-oxazolin-5-ilidénimino-ecetsav metilészter (226)

a) *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-galacto-heptonoil)glicin metilésztert (**175**) (0.175 g, 0.33 mmol) oldunk absz. CH₃NO₂-ban (3 mL), 10 ekv. CNCH₂NHCOOCH₂Ph-t és 1.1 ekv Ag₂CO₃-ot adunk az elegyhez, amit szobahőmérsékleten kevertetünk sötétben 5-6 napig. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az elegyet szűrjük Celiten és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szirupot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán, 3 : 1) Kitermelés: 0.09 g, (25 %)

b) *N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-galacto-heptonoil)glicin metilésztert (**175**) (0.15 g, 0.28 mmol) oldunk absz. CH₃NO₂-ban (3 mL), 10 ekv. CNCH₂NHCOOCH₂Ph-t, 1.1 ekv AgOTf-ot és 1.1 ekv Et₃N-t adunk az elegyhez, amit szobahőmérsékleten kevertetünk sötétben 5-6 napig. A reakció lejátszódása után (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1) az elegyet szűrjük Celiten és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szirupot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-hexán, 3 : 1) Kitermelés: 0.04 g, (29 %).

szintelen szirup; 2 izomer 1 : 1 arányú elegye, ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.44-7.32 (5H, m, Ph), 7.01 (1H, s, NH), 5.71 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-2), 5.58-5.52 (2H, m, H-4, H-4'), 5.48-5.30 (3H, m, H-2', H-3, H-3'), 5.20-5.14 (2H, m, CH₂), 4.60-4.62 (2H, m, H-5, H-5'), 4.32-4.04 (10H, m, H-6a, H-6a', H-6b, H-6b', CH₂a, CH₂b, CH₂Ph), 3.79 (3H, s, OCH₃), 2.19, 2.17, 2.13, 2.11, 2.03, 2.01, 1.99, 1.97 (8 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.5, 170.3, 170.1 (2), 169.9, 169.4, 168.8 (2) (CO), 168.2 (COOCH₃), 165.1 (-NCOCH₂-), 165.0 (-N=CO-), 157.0 (-COOCH₂Ph), 135.9-128.2 (aromás), 95.3 (C-1), 94.1(C-1'), 73.6, 71.0, 69.8, 69.5, 68.3, 67.9, 67.5, 66.6 (C-2-től C-5-ig ill C-2'-től C-5'-ig), 71.0 (CH₂), 60.7 (C-6), 60.4 (C-6'), 52.6 (OCH₃), 52.2 (OCH₃'), 41.2 (2) (CH₂, CH₂'), 20.9 (6), 20.5 (CH₃)

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-acetamido-1-deoxy- α -D-galactopyranosyl) carbonyl]alanine methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-acetamido-2-deoxy- β -D-galacto-hept-2-ulopyranosonoil)alanine methyl ester) (227).**

225-t (0.05 g, 0.10 mmol) oldunk CH₂Cl₂-ban (1 mL), 1 ekv. CH₃COOH-t és 2 ekv. vizet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán, 3 : 1). A reakció lejátszódása után az elegyet hígítjuk CH₂Cl₂-al és mossuk telített vizes NaHCO₃-al (2 x 5 mL), vízzel (5 mL), szárítjuk MgSO₄-on. Az oldatot vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 0.015 g (29 %); szintelen szirup; [α]_D = +69.0 (c 0.400, CHCl₃); R_f = 0.15 (etil acetát); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.28 (1H, t, *J* = 5.8, 5.8 Hz, NH), 6.27 (1H, s, NH), 5.46-5.42 (2H, m, H-2, H-4), 5.19 (1H, dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, H-3), 4.52 (1H, q, *J* = 6.8, 6.4 Hz, CH), 4.35 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.6 Hz, H-6), 4.25 (1H, ddd, *J* = 6.6, 6.6, <1 Hz, H-5), 4.14 (1H, dd, *J* = 11.9, 2.1 Hz, H-6'), 3.79 (3H, s, OCH₃), 2.23 (3H, s, NHCOCH₃); 2.10, 2.07, 2.06, 2.00 (4 x 3H, s, OAc), 1.46 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 173.1, 171.3, 171.0, 170.7 (CO), 170.5 (COOCH₃), 168.9 (N-HCOCH₃), 166.7 (-CONHCH₂-), 83.9 (C-1), 69.2, 68.9, 67.4 (2) (C-2-től C-5-ig), 60.8 (C-6), 52.8 (OCH₃), 48.9 (CH), 24.0 (NHCOCH₃), 20.9, 20.6, (2), 20.5 (CH₃), 18.4 (CH(CH₃)); ³*J*_{H-2,CONHCH₂COOCH₃} = 6.4 Hz; Analízis C₂₁H₃₀N₂O₁₃ (518.45) Számított: C: 49.90, H: 5.72, N: 5.60. Talált: C: 49.63, H: 5.56, N: 5.44.

***N*-[(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-*Z*-glycylamido-1-deoxy- α -D-galactopyranosyl) carbonyl]glycine methyl ester (*N*-(3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2-*Z*-glycylamido-2-deoxy- β -D-galacto-hept-2-ulopyranosonoil)glycine methyl ester) (228):** 226-t (0.04 g, 0.06 mmol) oldunk CH₂Cl₂-ban (1 mL), 1 ekv. CF₃COOH-t és 2 ekv. vizet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a kiindulási anyag elreagálásáig (VRK, etil acetát-hexán, 5 : 1). A reakció lejátszódása után az elegyet hígítjuk CH₂Cl₂-al és mossuk telített vizes NaHCO₃-al (2 x 5 mL), vízzel (5 mL), szárítjuk MgSO₄-on. Az oldatot vákuumban bepároljuk és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: etil acetát-metanol, 9 : 1). Kitermelés: 0.01 g, (27 %); (egy lépésben a 175-ből 51 %); szintelen szirup; ; [α]_D = +58.0 (c 0.160, CHCl₃); R_f = 0.13 (etil acetát-hexán, 5 : 1); ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.38-7.32 (5H, m, Ph), 7.30 (1H, s, NH), 7.18 (1H, s, NH), 5.51 (1H, s, NH), 5.46 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-2), 5.44 (1H, dd, *J* = 3.4, <1 Hz, H-4), 5.19 (1H, dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, H-3), 5.12-5.08 (2H, m, CH₂), 4.29-3.86 (5H, m, H-5, H-6, H-6', CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃), 2.20, 2.06, 2.05, 1.95 (4 x 3H, s, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm): 170.6, 170.2, 170, 169.9 (2), 169.5, 168.8, 168.7 (COOCH₃, -NHCOCH₂-, -NHCOO-, CO), 166.7 (-CONCH₂-), ³*J*_{H-2,CONHCH₂COOCH₃} = 4.9 Hz; 156.8 (-COOCH₂Ph), 133.0-

128.6 (aromás), 83.8 (C-1), 69.2, 68.5, 67.1 (2) (C-2-től C-5-ig), 67.1 (CH₂), 65.6 (CH₂), 60.8 (C-6), 52.4 (OCH₃), 41.4 (2) (CH₂), 20.6 (6), 20.5 (2) (CH₃); Analízis C₂₈H₃₅N₃O₁₅ (653.60) Számított: C: 51.46, H: 5.40, N: 6.43. Talált: C: 51.65, H: 5.56, N: 6.72.

5. Összefoglalás

Dolgozatom témája szelektív szintézisutak kidolgozása anomer α -aminosavat tartalmazó peptidek előállítására.

Elsőként per-*O*-acilezett 2,6-anhidro-aldonsav-észtereket (*tert*-butil, pentaklórfenil, 2,2,2-triklóretil) és -kloridokat állítottunk elő az irodalomban ismert módszerekkel a megfelelő, *D-glicero-D-gulo* és *D-glicero-L-manno* konfigurációjú 2,6-anhidro-aldonsavakból (*C*-(β -*D*-glükopiranozil)- és -(β -*D*-galaktopiranozil)-hangyasavakból). A **147**, **149**, **150** *N*-(per-*O*-acil-2,6-anhidro-aldonoil)glicin metilésztereket *D-glüko* és *D-galako* konfigurációban a **137**, **141**, **145** aktívészterekből glicin metilészterrel végzett kapcsolással sikerült megkapnunk.

Vizsgáltuk a 2,6-anhidro-aldonsav származékok brómozását az anomer centrumon (a 2-es szénatomon). A brómozásra a hagyományosan alkalmazott módszerek (**a**: Br₂, absz. CCl₄, hv, reflux; **b**: NBS, AIBN, absz. CCl₄, reflux) mellett új eljárásokat is kidolgoztunk (**d**: Na₂S₂O₄-KBrO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 20 °C; **e**: Na₂S₂O₄-KBrO₃, PhCF₃-H₂O, 20 °C; **f**: Br₂, PhCF₃, hv, K₂CO₃, reflux), amivel célunk a szénhidrátok gyökös brómozási reakcióiban a CCl₄ használatának elkerülése volt. Megállapítottuk, hogy az új módszerekkel a brómozott szénhidrát származékok a korábbi eljárásokkal összevethetően, jó hozammal előállíthatók. A **d** eljárást kiterjesztettük a 2,6-anhidro-aldonsav-tioamidok brómozására, mely reakciókban jó hozammal a megfelelő 3,5-bisz- β -*D*-glikopiranozil-1,2,4-tiadiazolokat kaptuk (**164-167**).

A 2,6-anhidro-aldonsav-észterek, -kloridok és glicinamid származékok brómozását az **a**, **b** és **d** módszerekkel végeztük el. A **153**, **173**, **174** brómozott aktívésztereket jó hozammal, tisztán izoláltuk valamennyi konfigurációban, szemben a *tert*-butil-észterek bromidjaival (**168**, **169**), melyeket kis stabilitásuk miatt nem izoláltunk. A **170-172** brómozott triklóretil-észterek minden esetben valamilyen melléktermékkel együtt keletkeztek. A **139** savklorid reakciójában a **b**

körülmények alkalmazásával a **176** brómozott savklorid képződött, melyet nem izoláltunk kis stabilitása miatt. A **147 D-galacto** glicinamid származékot az **a** és **b** reakciókörülmények között brómozva bomlást tapasztaltunk, míg a **d** módszerrel a **7** 2-bróm-2-dezoxi-ulozonamid keletkezett. Ezt a két hasonló reaktivitású kapto-datív centrum (C-1, glicin CH₂) jelenlétével magyarázzuk. A **175, 177, 178** brómozott glicinamid származékokat a **153, 173, 174** brómozott aktívészterekből glicin-metilészterrel végzett kapcsolással sikerült előállítani. Valamennyi brómszármazékban a bróm az anomer centrumon axiális helyzetben található.

A 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékokat NaN₃-al végzett szubsztitúcióval kaptuk az előbbi bromidokból. Az aktívészterek kivételével, melyek ilyen körülmények között bomlottak, valamennyi azidot (**179-186**) jó hozammal izoláltuk. E vegyületekben az azid ekvatoriális térállású. A **176** brómozott savkloridból NaN₃-al a **197** 2-azido-2-dezoxi-ulozonsav-azid keletkezett, melyben az azid axiális helyzetű. Ebből a **199** azido-glicinamid származékhoz, a **184** vegyület epimerjéhez jutottunk glicin-metilészterrel végzett szubsztitúcióval. A **197** azid hidrolízise a **198** azidosavat eredményezte. A **198** azidosav epimerjének előállítása céljából a **181** 2-azido-2-dezoxi-ulozonsav triklóretil-észterének hasítását vizsgáltuk. Az irodalmi Zn/AcOH használatakor a **191** aminosav anomer elegye keletkezett. Ha Zn/N-metil-imidazol/EtOAc körülményeket alkalmaztunk, az azid nem redukálódott, és a **192** azido-ulozonsav, a **198** epimerje képződött. Ez utóbbi eljárás kiterjesztésével új módszert dolgoztunk ki 2,2,2-triklóretil-észterek, -karbonátok, és -karbamátok szelektív eltávolítására azid, kettős kötés, nitro-, fenacil- és *terc*-butil csoportok mellett.

A **187, 188** azido-metilésztereket és a **184-186** azido-glicinamidokat katalitikusan hidrogéneztek, mely során a megfelelő amino származékok anomerjei (**200-204**) keletkeztek. A **200** és a **203** amino-metilészterek anomer egyensúlyi elegyében az axiális amin van túlsúlyban mind a két konfigurációban.

A **200β** illetve a frissen készített **203αβ** amino-metilészterek acilezése acetilkloriddal piridinben a megfelelő **205αβ** és **206αβ** amidok anomer keverékét adta.

A **188** benzoilezett azido-metilésztert Me₃P-al, majd különböző mennyiségű acetil-kloriddal reagáltatva (Staudinger-körülmények) -20-85 °C hőmérsékleteken a **207** acil-triazén, illetve a **206α** és **206β** amidok eltérő arányú keverékeit kaptuk.

A **10** 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonamidból ezüstsók jelenlétében előállítottuk a **208-210** 2-acilamido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozononitrileket, ahol valamennyi esetben csak az axiális orientációjú amid keletkezett (Ritter-reakció). E vegyületekben a nitril csoport TiCl₄ által katalizált vízáddíciója a **211-213** 2-acilamido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonamidokat adta az anomer konfiguráció megtartásával. A **211-213** ulozonamidok NO₂-al nitrozálva elbomlottak. Az analóg **96** ulozononitril esetében TFA jelenlétében végzett hidrolízis során a várt ulozonsav helyett amid képződést és anomerizációt tapasztaltunk. A **96**-ot NaOMe katalizálta MeOH addíció (Pinner-reakció), majd savkatalizált hidrolízis révén a **217** metilészterre alakítottuk át. Ebből ecetsavanhidriddel végzett acetilezéssel a korábban más úton előállított **200α** vegyülettel azonos anyaghoz jutottunk. Ez az út tehát lehetővé teszi a karboxil csoport kialakítását az anomer konfiguráció megőrzésével.

A **184** azido-glicinamid reakciója Staudinger-körülmények között ecetsavanhidriddel, illetve *terc*-butoxikarbonil-L-alaninnal (Boc-Ala-OH) a β-anomer konfigurációjú **219** dipeptidet és a **218** tripeptidet adta, melyeket közepes hozammal izoláltunk.

A Ritter-reakciót a **7** brómozott amidra nitrometánban AgOTf promotor és feleslegben lévő *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitril jelenlétében alkalmazva a **220** nitril keletkezett, melyet a Pinner-reakcióval az α-anomer konfigurációjú **223** dipeptiddé alakítottunk.

A **175** és a **175a** brómozott glicin és alanin származékból Ritter-körülmények között acetonitrillel illetve *N*-(benziloxikarbonil)-2-aminoacetonitrillel Ag₂CO₃ jelenlétében a **224**, **225** és **226** spiro-oxazolinok keletkeztek. A **224** és **226** spiro-oxazolinok trifluorecetsav jelenlétében végzett hidrolitikus gyűrűfelfnyitása a β-anomer konfigurációjú *N*-szubsztituenst tartalmazó

219 dipeptidet, illetve a **228** tripeptidet eredményezte, ami a gyűrűnyitás során fellépő anomerizációra utal. Ennek elkerülésére a **225** vegyületet ecetsav jelenlétében reagáltattuk, azonban itt is a β -anomer konfigurációjú *N*-terminális részt tartalmazó dipeptid (**227**) keletkezett. A **224** spiro-oxazolin gyűrűjének felnyitását enyhén bázisos (Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 -dioxán 1 : 1) illetve semleges (vizes CH_2Cl_2) körülmények között is elvégeztük, de egy hónap elteltével sem tapasztaltunk jelentős mértékű átalakulást egyik reakcióban sem.

6. Summary

This work describes the elaboration of selective synthetic routes for the preparation of peptides incorporating anomeric α -amino acids.

First we synthesised per-O-acylated esters (*tert*-butyl, pentachlorophenyl, 2,2,2-trichloroethyl) and chlorides from the corresponding 2,6-anhydro-aldehydic acids of *D-glycero-D-gulo* and *D-glycero-L-manno* configurations (*C*-(β -D-glucopyranosyl)- and *C*-(β -D-galactopyranosyl)formic acids) according to literature methods. *N*-(per-O-Acyl-2,6-anhydro-aldehydonyl)glycine methylesters of *D-gluco* and *D-galacto* configuration (**147**, **149**, **150**) were obtained from active esters **137**, **141**, **145**, respectively, by coupling with glycine methylester.

We investigated the bromination of the 2,6-anhydro-aldehydic acid derivatives at the anomeric position (*C*-2 carbon). Besides the use of conventional methods (**a**: Br₂, abs. CCl₄, hv, reflux; **b**: NBS, AIBN, abs. CCl₄, reflux) we worked out new procedures (**d**: Na₂S₂O₄-KBrO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 20 °C; **e**: Na₂S₂O₄-KBrO₃, PhCF₃-H₂O, 20 °C; **f**: Br₂, PhCF₃, hv, K₂CO₃, reflux; **g**: NBS, AIBN, CH₂Cl₂-H₂O, hv, reflux), with the aim of avoiding the use of CCl₄ in radical-mediated bromination reactions of carbohydrates. It was established that with the new methods the brominated carbohydrate derivatives could be prepared in similarly good yield as with the earlier procedures. Procedure **d** was extended for the bromination of 2,6-anhydro-aldehydic thioamides, in which reactions the corresponding 3,5-bis- β -D-glycopyranosyl-thiodiazoles **164-167** were formed.

The bromination of 2,6-anhydro-aldehydic acid esters, -chlorides and glycinamide derivatives was carried out with methods **a**, **b** and **d**. We isolated brominated active esters **153**, **173**, **174** in good yield and pure state in each configuration, in contrast to the less stable bromides of *tert*-butylesters **168**, **169**, which were not isolated. Brominated trichloroethylesters **170-172** were formed together with a minor byproduct in every case. Under conditions **b** acid chloride

139 gave brominated acid-chloride **176** which was not isolated because of its low stability. During brominations of *D-galacto* configured glycinamide derivative **147** under conditions **a** and **b** decomposition was observed, but with method **d** 2-bromo-2-deoxy-ulosonamide **7** was formed. We explained that with the presence of two similarly reactive capto-dative centres (C-1, glycine CH₂). Brominated glycineamides **175**, **177**, **178** were obtained from brominated active esters **153**, **173**, **174** by coupling with glycine methylester. In these compounds the bromine is in an axial position at the anomeric center.

The 2-azido-2-deoxy-ald-2-ulopyranosonic acid derivatives were prepared from the above bromides by azide substitution with NaN₃. Except for the active esters, which decomposed under these conditions, we isolated each azide (**179-186**) in good yield. In these compounds the azide is in an equatorial position. From brominated acid chloride **176** 2-azido-2-deoxy-ulosonic acid azide **197** was formed with NaN₃, containing the azide function in an axial position. From this compound azido glycine derivative **199**, the epimer of **184**, was obtained by substitution with glycine methyl ester. The hydrolysis of azido acid chloride **197** resulted in azido acid **198**. To obtain the epimer of **198** we investigated the cleavage of 2-azido-2-deoxy-ulosonic acid trichloroethylester **181**. Using conventional Zn/AcOH a mixture of anomers of amino acid **191** was formed. On using Zn/N-methylimidazole/EtOAc conditions the azide was not reduced, and ulosonic acid **192**, the epimer of **198**, was formed. We developed a new method by the extension of the latter procedure for the selective removal of 2,2,2-trichloroethylesters, -carbonates and -carbamates in the presence of azide, double bond, nitro-, phenacyl- and *tert*-butyl groups.

Catalytic hydrogenation of azido methylesters **187**, **188** and azido glycineamides **184-186** resulted in anomeric mixtures of the corresponding amino derivatives **200-204**. We observed that in the anomeric equilibrium mixture of **200** and **203** amino methylesters the axial amine predominated in both configurations.

Acetylation of **200 β** and the freshly prepared **203 $\alpha\beta$** amino methylesters with acetyl chloride in pyridine gave mixtures of the corresponding **205 $\alpha\beta$** and **206 $\alpha\beta$** amides, respectively. Reaction of benzoylated azido methylester **188** with Me₃P, followed by various amounts of acetyl chloride (Staudinger-conditions) at -20-85 °C, gave acyl triazene **207** and amides **206 α** and **206 β** in different ratios.

Starting from 2-bromo-2-deoxy-ald-2-ulopyranosonamide **10** in the presence of silver salts we synthesised 2-acylamido-2-deoxy-ald-2-ulopyranosonitriles **208-210**, exhibiting the amide function in an axial position (Ritter-reaction). In these compounds the TiCl₄ catalysed addition of water to the nitrile group gave 2-acylamido-2-deoxy-ald-2-ulopyranosonamides **211-213** with the preservation of the anomeric configuration. Amides **211-213** decomposed by nitrosation with NO₂. In the case of the analogous ulosonitrile **96**, which was hydrolysed in the presence of TFA, the formation of ulosonamide and anomerisation was observed instead of the expected carboxylic acid of retained configuration. Compound **96** was transformed into the corresponding methylester **217** by NaOMe catalysed addition of methanol (Pinner-reaction), followed by acid catalysed hydrolysis. Acetylation of **217** led to **200 α** prepared earlier in another way. Thus, this sequence makes possible the formation of a carboxyl group at the anomeric centre with the preservation of the anomeric configuration.

The reaction of azido glicineamide **184** with acetic anhydride and *tert*-butoxycarbonyl-L-alanine (BOC-ala-OH) under Staudinger conditions gave moderate yields for dipeptide **219** and tripeptide **218** possessing β -anomeric configuration.

Applying the Ritter-reaction for brominated amide **7** in nitromethane in the presence of AgOTf promotor and an excess of *N*-(benzyloxycarbonyl)-2-aminoacetonitrile nitrile **220** was formed, which was transformed by a Pinner-reaction into dipeptide **223** possessing α -anomeric configuration.

From brominated glycine and alanine derivatives **175** and **175a** under Ritter-conditions with acetonitrile and *N*-(benzyloxycarbonyl)-2-aminoacetonitrile in the

presence of Ag_2CO_3 spiro-oxazolines **224-226** were formed. The ring opening of spiro-oxazolines **224** and **226** in the presence of TFA led to dipeptide **219** and tripeptide **228**, respectively. These contain the nitrogen substituent in β -anomeric configuration, which indicates an anomerisation during the ring opening. To avoid the anomerisation oxazoline **225** was reacted with acetic acid in CH_2Cl_2 to give dipeptide **227**, which had again β -anomeric configuration. In trials for the ring opening of **224** under neutral (aqueous CH_2Cl_2) and slightly basic (Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 -dioxan 1 : 1) conditions no reaction was observed even after one month.

7. Irodalom

- (1) Varki, A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130.
- (2) Taylor, C. M. Glycopeptides and Glycoproteins: Focus on the Glycosidic Linkage. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11317-11362.
- (3) Schweizer, F. Glycosamino Acids: Building Blocks for Combinatorial Synthesis - Implications for Drug Discovery. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 230-253.
- (4) Dondoni, A.; Marra, A. Methods for Anomeric Carbon-Linked and Fused Sugar Amino Acid Synthesis: The Gateway to Artificial Glycopeptides. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395-4421.
- (5) Praly, J.-P.; Somsák, L.; Mahmoud, S. H.; El Kharraf, Z.; Descotes, G. Farkas, I. Radical-mediated halogenations of anomeric N-substituted glucopyranosyl derivatives. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 201-216.
- (6) Somsák, L.; Batta, G.; Farkas, I. C-Nucleosides VI. Preparation of Acetylated C-(1-Bromo-D-glycosyl)heterocycles and 1-Bromo-D-glycosyl Cyanides. *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 43-51.
- (7) Somsák, L.; Batta, G.; Farkas, I. Preparation of Acetylated Hepto- and Hexopyranos-2-ulonitriles from Acetylated 1-Bromo-D-glycosyl Cyanides. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 342-344.
- (8) Kiss, L.; Somsák, L. Evaluation of β -D-Galactosyl and 2-Deoxy-D-lyxo-hex-1-enopyranosyl (D-Galactal) Type C-Glycosides as Inhibitors of β -D-Galactosidase from *E. coli*. *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 43-52.
- (9) Somsák, L.; Nagy, V. A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1719-1727. Corrigendum 2247.
- (10) Somsák, L. A kapto-datív gyökstabilizáció néhány szénhidrátkémiai és egyéb szintetikus alkalmazása. *Magy. Kém. Lap.* **1988**, *43*, 219-225.
- (11) Smith, M. D.; Long, D. D.; Martin, A.; Campbell, N.; Blériot, Y.; Fleet, G. W. J. Tetrahydrofuran α -Azido Esters: Precursors of Anomeric α -Amino Acid

Monomers via Radical Bromination. *Synlett* **1999**, 1151-1153.

- (12) Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M. Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. A Galactopyranose Analogue of Hydantocidin. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 157-170.
- (13) Brandstetter, T. W.; Fuente, C.; Kim, Y.-h.; Cooper, R. I.; Watkin, D. J. α -Azidoesters as Divergent Intermediates for Combinatorial Generation of Glucofuranose Libraries of Novel N-Linked Glycopeptides. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10711-10720.
- (14) Long, D. D.; Smith, M. D.; Martin, A.; Wheatley, J. R.; Watkin, D. G.; Muller, M.; Fleet, G. W. J. Complex tetrahydrofurans from carbohydrate lactones: THF amino acids as building blocks for unnatural biopolymers. *J. Chem. Soc. Pt* **2002**, 1982-1998.
- (15) Somsák, L.; Ferrier, R. J. Radical-mediated Brominations at Ring Positions of Carbohydrates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1991**, *49*, 37-92.
- (16) Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. Potent Inhibition of Glycogen Phosphorylase by a Spirohydantoin of Glucopyranose: First Pyranose Analogues of Hydantocidin. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
- (17) Andersch, J.; Sicker, D.; Wilde, H. Methyl D-arabino-hex-2-ulopyranosonate as a building block for spiro[1,4,-benzoxazine-2,2'-pyrans]. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 85-94.
- (18) Lakhri, M.; Chapleur, Y. A Short Route to α -Chloro- and α -Azido-Ulosonic Esters. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4659-4662.
- (19) Györgydeák, Z.; Szilágyi, L.; Paulsen, H. Synthesis, Structure and Reactions of Glycosyl Azides. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 139-163.
- (20) Somsák, L.; Sós, E.; Györgydeák, Z.; Praly, J.-P.; Descotes, G. Synthesis and Some Transformations of 1-Cyano-glycopyranosyl Azides " Precursors of Anomeric α -Amino Acids. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 9121-9136.

- (21) Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C.; Marra, A.; Delépine, J.-L. A General Synthetic Route to Anomeric α -Azido and α -Amino Acids and Formal Synthesis of (+)-Hydantocidin. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7517-7520.
- (22) Witczak, Z. J. Monosaccharide isothiocyanates and thiocyanates: synthesis, chemistry, and preparative applications. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1986**, *44*, 91-145.
- (23) Fernandez, J. M. G.; Mellet, C. O. The Thiocarbonyl Group in Carbohydrate Chemistry. *Sulfur Reports* **1996**, *19*, 61-169.
- (24) Somsák, L.; Czifrák, K.; Deim, T.; Szilágyi, L.; Bényei, A. Studies into the preparation of 1-deoxy-1-thiocyanato-D-glycopyranosyl cyanides and the anomeric effect of the SCN group. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 731-736.
- (25) Ósz, E.; Sós, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Dinya, Z. A Straightforward Route to Hydantocidin Analogues with Pyranose Ring Structure. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5813-5824.
- (26) Somsák, L.; Nagy, V.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Gram-scale synthesis of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin and its effect on hepatic glycogen metabolism studied in vitro and in vivo. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 405-408.
- (27) Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L. et al. Synthesis of and a Comparative Study on the Inhibition of Muscle and Liver Glycogen Phosphorylases by Epimeric Pairs of D-Gluco- and D-Xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoins and N-(D-Glucopyranosyl) Amides. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.
- (28) Kovács, J.; Pintér, I.; Szegő, F.; Tóth, G.; Messmer, A. Phosphinimine Derivatives of Aldopyranoses from Azido Sugars. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 7-16.
- (29) Kovács, L.; Ósz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609-4621.
- (30) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. A simple method for the synthesis of N- β -glycosylated- asparagine and -glutamine

- (31) Gyóllai, V. Investigation of Reactions Involving Desatbilized Glycosylium Ion Intermediates. *Doktori értekezés*, Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen, **2002**.
- (32) Kovács, J.; Pintér, I.; Kajtár-Peredy, M.; Somsák, L. Unexpected reactions of (1R)2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-azido-D-galactopyranosyl cyanide and the derived carboxamide with triphenylphosphine. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15041-15050.
- (33) Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Shindou, M.; Honma, T. et al. Synthesis of Spirohydantoin Analogues of Hydantocidin. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12563-12572.
- (34) Shiozaki, M. Synthesis of hydantocidin and C-2-thioxo-hydantocidin. *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 147-150.
- (35) Gyóllai, V.; Somsák, L.; Szilágyi, L. N-(1-Cyano-D-glycosyl)amides - Novel Anomeric α -Amino Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3969-3972.
- (36) Schweizer, F. L., A.; Otter, A.; Hindsgaul, Ole. One Pot Conversion of Ketoses into Sugar β -Peptides via a Ritter Reaction. *Synlett* **2001**, *9*, 1434-1436.
- (37) Estevez, J. C.; Smith, M. D.; Lane, A. L.; Crook, S.; Watkin, D. J. ; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. Mimics of L-Rhamnose: Anomeric Spirohydantoins and Diketopiperazines - Approaches to Novel N-Linked Glycopeptides of Rhamnofuranose. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 387-390.
- (38) Estevez, J. C.; Estevez, R. J.; Ardron, H.; Wormald, M. R.; Brown, D. Fleet, G. W. J. Tri- and Tetra-Peptides Incorporating an α -Amino Acid at the Anomeric Position of Mannofuranose. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8885-8888.
- (39) Estevez, J. C.; Smith, M. D.; Wormald, M. R.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; imics of L-Rhamnose: Analogues of Rhamnopyranose Containing a Constituent α -Amino Acid at the Anomeric Position. A Rhamnopyranose Analogue of Hydantocidin. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 391-394.

- (40) Estevez, J. C.; Long, D. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Fleet, G. W. J. Spirodiketopiperazines at the Anomeric Position of Mannopyranose: Novel N-Linked Glycopeptides Incorporating an α -Amino Acid at the Anomeric Position of Mannopyranose. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8287-8290.
- (41) Long, D. D.; Tennant-Eyles, R. J.; Estevez, J. C.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Smith, M. D.; Fleet, G. W. J. Carbopeptoids: peptides and diketopiperazines incorporating the anomeric centre of mannopyranose. *J. Chem. Soc. Pl* **2001**, 807-813.
- (42) Somsák, L. Carbanionic Reactivity of the Anomeric Center in Carbohydrates. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
- (43) Györgydeák, Z. P., F. I. *Monosaccharide Sugars, Chemical Synthesis by Chain Elongation, Degradation, and Epimerization*. Academic Press, San Diego, California **1998**.
- (44) Myers, R. W.; Lee, Y. C. Synthesis of diazomethyl β -D-galactopyranosyl and β -D-glucopyranosyl ketones. Potential affinity-labeling reagents for carbohydrate-binding proteins. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 143-158.
- (45) BeMiller, J. N.; Yadav, M. P.; Kalabokis, V. N.; Myers, R. W. N-Substituted (β -D-galactopyranosylmethyl)amines, and C- β -D-galactopyranosyl-formamides, and related compounds. *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 111-126.
- (46) Vowinkel, E. Darstellung von Carbonsäureestern mittels O-Alkyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoffen. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 16-22.
- (47) Kanaoka, M. S., Y.; Kato, H.; Nakano, N.; Kinoshita, E. Studies on the Enzyme Immunoassay of Bio-active Constituents Contained in Oriental Medicinal Drugs. II: Enzyme Immunoassay of Glycyrrhizin. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *6*, 1866-1873.
- (48) Parish, C. R., ; Stock, M. L. A Method for the Esterification of Hindered Acids. *J. Org. Chem.* **1965**, 927-930.
- (49) Paul, H. P., P. Darstellung von Acetondicarbonsäure-di-tert.-butyl-sowie-dibenzylester. *J. Prakt. Chem.* **1979**, 240-243.
- (50) Huffman, W. J. D., C. R. A Procedure for Alcohol Inversion Using Cesium Acetate. *Synth. Comm.* **1983**, *7*, 553-557.

- (51) Taschner, E. C., A.; Bator, B.; Sokolowska, T. Darstellung von Tert.-Butylestern Freier Aminosäuren. *Liebigs. Ann. Chem.* **1961**, 135-136.
- (52) Carson, F. J. The Preparation of Methionine-Containing Peptides with Trifluoroacetyl Protection of Amino Groups and 2,2,2-Trichloroethyl Ester Protection of Carboxyl Groups. *Synthesis* **1980**, 730-733.
- (53) Fritz, H.; Lehmann, J.; Schlesselmann, P. Diastereotopic Substates of β -D-Galactosidase From *Escherichia coli* as Probes for a catalytically active, protonating group. *Carbohydr. Res.* **1983**, 113, 71-92.
- (54) Wendlberger, G. S., P. Synthese Homöomerer Peptide aus Aminosäuren. *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Carbanionen.* Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag., 1974; pp 56.
- (55) Czifrák, K.; Somsák, L. Radical-mediated bromination of carbohydrate derivatives: searching for alternative reaction conditions without carbon tetrachloride. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8849-8852.
- (56) Kikuchi, D.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. An Alternative Method for the Selective Bromination of Alkylbenzenes Using $\text{NaBrO}_3/\text{NaHSO}_3$ reagent. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6023-6026.
- (57) Adinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. Facile cleavage of carbohydrate benzyl esters and benzyldene acetals using the $\text{NaBrO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ reagent under two-phase conditions. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8439-8441.
- (58) Ogawa, A. C., P. D. Benzotrifluoride: A Useful Alternative Solvent for Organic Reactions Currently Conducted in Dichloromethane and Related Solvents. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 450-451.
- (59) Ósz, E.; Czifrák, K.; Deim, T.; Szilágyi, L.; Bényei, A. et al. Preparation of 3,5-bis-(β -D-glycopyranosyl)-1,2,4-thiadiazoles from C-(β -D-glycopyranosyl)thioformamides. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5429-5434.
- (60) Czifrák, K.; Szilágyi, P.; Somsák, L. Anomeric α -azido acid (2-azido-2-deoxy-hept-2-ulopyranosonic acid) derivatives en route to peptides incorporating sugar amino acids. *Tetrahedron: Asymm.* Közlésre beküldve.
- (61) Michael, H. J., Vermehren. Synthesis of substituted ethenyldiazenes. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 331-335.

- (62) Szilágyi, P. C-(1-szubsztituált-glikozil)hangyasav származékok. *Diplomamunka*, Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen, **2001**.
- (63) Bauer, H. Succinic Acid Derivatives of 4-NO₂-4'-amino-diphenylsulphone of 4,4'-diaminophenylsulphone. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2254-2256.
- (64) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons, Inc., **1999**.
- (65) Somsák, L. Czifrák, K.; Veres, E. Selective removal of 2,2,2-trichloroethyl- and 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl protecting groups with Zn-N-methylimidazole in the presence of reducible and acid sensitive functionalities. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9095-9097.
- (66) Hoffmann, H. M. R. H., K. The Synthesis of Acyl Iodides. *Synthesis* **1981**, 715-719.
- (67) Praly, J.-P. Structure of anomeric glycosyl radicals and their transformations under reductive conditions. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *56*, 65-151.
- (68) Helferich, B.; Mitrowsky, A. Über N-Glykoside. *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1-8.
- (69) Pigman, W. H. D. *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*. Academic Press **1980**, *IB*, 895-899.
- (70) Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Pourali, A.-L. Selective N-Nitrosation of Amines, N-Alkylamide and N-Alkylureas by N₂O₄ Supported on Cross-Linked Polyvinylpyrrolidone (PVP-N₂O₄). *Synthesis* **2003**, *10*, 1591-1597.
- (71) Roesler, P. F., J.-P. Hétérocyclisation des nitriles α-acylaminés. III.-sur l'hétérocyclisation des nitriles α-acylamines N-substitués. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *12*, 4624-4631.
- (72) Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J. Synthesis of 5-epiHydantocidin from D-Ribose. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3881-3894.
- (73) Schaefer, C. F. P., A. G. Base-Catalyzed Reaction of Nitriles with Alcohols. A Convenient Route to Imidates and Amidine Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 412-417.

- (74) Myers, R. W.; Lee, Y. C. Synthesis and characterization of some anomeric pairs of per-O-acetylated aldohexopyranosyl cyanides (per-O-acetylated 2,6-anhydroheptonitriles). On the reaction of per-O-acetylaldohexopyranosyl bromides with mercuric cyanide in nitromethane. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 61-85.
- (75) Matsubara, K.; Mukaiyama, T. High-Yielding Catalytic Synthesis of Glycosyl Azides from Peracetylated Sugars. *Chem. Lett.* **1994**, 247-250.
- (76) Renard, A.; Kotera, M.; Brochier, M.-C.; Lhomme, J. Deoxyhydantocidin: Synthesis by Base-Catalyzed Spiro Cyclization and Interconversion with the 1'-Epimer. *Eur.J. Org. Chem.* **2000**, 1831-1840.
- (77) Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. Synthetic Studies on (+)-Hydantocidin (3): A New Synthetic Method for Construction of the Spiro-Hydantoin Ring at the Anomeric Position of D-Ribofuranose. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2133-2144.
- (78) Brandstetter, T. W.; Kim, Y.-h.; Son, J. C.; Taylor, H. M.; de Q. Lilley, P. M. et al. Spirohydantoins of Glucofuranose: Analogues of Hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2149-2152.
- (79) Estevez, J. C.; Burton, J. W.; Estevez, R. J.; Ardron, H.; Wormald, M. R. et al. Spirodiketopiperazines of mannofuranose: carbopeptoid α -amino acid esters at the anomeric position of mannofuranose. *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 2137-2154.
- (80) Harrington, P.; Jung, M. E. Stereoselective Bromination of β -Ribofuranosyl Amide. Enantioselective Synthesis of (+)-Hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5145-5148.
- (81) Sewald, N.; Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, 2002, pp. 205-207.

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1. AZ ANOMER A-AMINOSAVAK SZINTÉZIS-LEHETŐSÉGEINEK ELVI ÁTTEKINTÉSE.....	3
2.2. ANOMER A-AMINOSAVAK (2-AMINO-2-DEZOXI-ALD-2-ULOZONSAVAK), PREKURZORAIK ÉS SZÁRMAZÉKAIK ELŐÁLLÍTÁSA	4
2.2.2. Távozó csoport kialakítása anhidro-aldonsav származékok anomer centrumán	4
2.2.3. Szén-nitrogén kötés kialakítása ald-2-ulozonsav származékok anomer centrumán.....	10
2.2.3.1. Glikozil-azidok előállítása	10
2.2.3.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok előállítása	11
2.2.3.3. Maszkírozott aldóz-2-ulóz származékok	13
2.2.3.4. 2-dezoxi-2-halogén-ald-2-ulozonsav származékok reakciói (tio)cianát ionokkal ...	14
2.2.3.5. N-glikozilezés 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav észterekkel	15
2.2.4. 2-acilamino-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok.....	16
2.2.4.1. N-glikozil-amidok előállítási módszerei	16
2.2.4.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulozonsav származékok reakciói Staudinger körülmények között.....	18
2.2.4.3. 2-Bróm-2-dezoxi-ald-2-ulozonamidok Ritter-típusú reakciói	20
2.2.4.4. β -Peptidkötés kialakítása az anomer centrumon Ritter-reakcióval	23
2.3. ANOMER A-AMINOSAVAK PEPTIDEKBEN	24
2.3.1. Aminok acilezésével.....	24
2.3.2. Áthidalt piranózoikból.....	27
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK	29
CÉLKITŰZÉS	29
3.1. 2-BRÓM-2-DEZOXI-ALD-2-ULOPIRANOZONSAV SZÁRMAZÉKOK	29
3.1.1. 2,6-Anhidro-aldonsav származékok.....	29
3.1.1.1. 2,6-Anhidro-aldonsavak előállítása	29
3.1.1.2. 2,6-Anhidro-aldonsav-észterek és -kloridok előállítása	30
3.1.1.3. N-(per-O-acil-2,6-anhidro-aldonoil)-glicin-metilészterek	33
3.1.2. „Zöld” brómozási körülmények keresése	34
3.1.3. 2,6-Anhidro-aldonsav származékok brómozása	38
3.2. 2-AZIDO-2-DEZOXI-ALD-2-ULOPIRANOZONSAVAK ÉS SZÁRMAZÉKAIK.....	41
3.2.1. 2-azido-2-dezoxi- β -D-gliko-hept-2-ulopiranozonsav származékok előállítása	41
3.2.2. 2-azido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonsav származékok előállítása	44
3.3. 2-AMINO-2-DEZOXI-ALD-2-ULOPIRANOZONSAV SZÁRMAZÉKOK	46
3.4. 2-ACILAMINO-2-DEZOXI-ALD-2-ULOPIRANOZONSAV SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA	48
3.4.1. 2-amino-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok acilezésével	48
3.4.2. 2-azido-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsav származékok Staudinger-reakciójával	49
3.4.3. 2-bróm-2-dezoxi-ald-2-ulopiranozonsavamidok Ritter-reakciójával – a nitril \rightarrow karboxil átalakítás vizsgálata	51
3.5. DI- ÉS TRIPEPTIDEK ELŐÁLLÍTÁSA.....	56

4. KÍSÉRLETI RÉSZ	64
4.1. PER-O-ACILEZETT C-(β -D-GLIKOPIRANOZIL)HANGYASAVAK (2,6-ANHIDRO-ALDONSÁVAK)	65
4.2. PER-O-ACILEZETT TERC-BUTIL C-(β -D-GLIKOPIRANOZIL)FORMIÁTOK (TERC-BUTIL 2,6-ANHIDRO-ALDONÁTOK)	66
4.3. PER-O-ACILEZETT 2,2,2-TRIKLÓRETEL C-(β -D-GLIKOPIRANOZIL)FORMIÁTOK (2,2,2-TRIKLÓRETEL 2,6-ANHIDRO-ALDONÁTOK)	67
4.4. PER-O-ACILEZETT PENTAKLÓRFENIL C-(β -D-GLIKOPIRANOZIL)FORMIÁTOK (PENTAKLÓRFENIL 2,6-ANHIDRO-ALDONÁTOK)	68
4.5. PER-O-ACILEZETT C-(β -D-GLIKOPIRANOZIL)FORMIL-KLORIDOK (2,6-ANHIDRO-ALDONOIL-KLORIDOK)	70
4.6. N-(PER-O-ACIL-2,6-ANHIDRO-ALDONOIL)GLICIN METILÉSZTEREK ÉS N-(PER-O-ACIL-2-SZUBSZTITUÁLT-2-DEZOXI-HEPT-2-ULOZONOIL)GLICIN METILÉSZTEREK	71
4.7. BRÓMOZÁSI REAKCIÓK: PER-O-ACILEZETT C-(1-BRÓM-1-DEZOXI- β -D-GLIKOPIRANOZIL)HANGYASAV (2-BRÓM-2-DEZOXI- α -D-GLIKO-HEPT-2-ULOPIRANOZONSÁV) SZÁRMÁZÉKOK	75
4.8. AZIDSZUBSZTITÚCIÓS REAKCIÓK: PER-O-ACILEZETT C-(1-AZIDO-1-DEZOXI- α -D-GLIKOPIRANOZIL)HANGYASAV (2-AZIDO-2-DEZOXI- β -D-GLIKO-HEPT-2-ULOPIRANOZONSÁV) SZÁRMÁZÉKOK	79
4.9. PER-O-ACILEZETT C-(1-AMINO-1-DEZOXI-D-GLIKOPIRANOZIL)HANGYASAV (2-AMINO-2-DEZOXI-D-GLIKO-HEPT-2-ULOPIRANOZONSÁV) SZÁRMÁZÉKOK	87
4.10. PER-O-ACILEZETT METIL [C-(1-ACETAMIDO-1-DEZOXI-D-GLIKOPIRANOZIL)] FORMIÁTOK (METIL 2-ACETAMIDO-2-DEZOXI-D-GLIKO-HEPT-2-ULOPIRANOZO-NÁTOK)	90
4.11. PER-O-BENZOILEZETT 1-ACILAMIDO-1-DEZOXI- β -D-GLÜKOPIRANOZIL-CIANI-DOK (2-ACILAMIDO-2-DEZOXI- α -D-GLÜKO-HEPT-2-ULOPIRANOZONONITRILEK)	92
4.12. PER-O-BENZOILEZETT C-(1-ACILAMIDO-1-DEZOXI- β -D-GLÜKOPIRANOZIL) FORMAMIDOK (2-ACILAMIDO-2-DEZOXI- α -D-GLÜKO-HEPT-2-ULOPIRANOZON-AMIDOK)	94
4.13. C-(1-ACILAMIDO-1-DEZOXI- β -D-GALAKTOPIRANOZIL) HANGYASAV (2-ACILAMIDO-2-DEZOXI- α -D-GALAKTO-HEPT-2-ULOPIRANOZONSÁV) SZÁRMÁZÉKOK	96
4.14. DI- ÉS TRIPEPTIDEK	97
5. ÖSSZEFOGLALÁS	104
6. SUMMARY	108
7. IRODALOM	112



Anomer α -aminosav tartalmú oligopeptidek előállítása

Doktori (Ph.D.) értekezés

Czifrák Katalin

Témavezető: Prof. Dr. Somsák László

**Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar, Szerves Kémiai Tanszék
Debrecen, 2004.**

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskola „Szénhidráttartalmú természetes anyagok kémiája” című K/5 alprogramja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2004. november 9.

Czifrák Katalin
jelölt

Tanúsítom, hogy Czifrák Katalin doktorjelölt 2001-2004 között a fent megnevezett Doktori Iskola „Szénhidráttartalmú természetes anyagok kémiája” című K/5 alprogramjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2004. november 9.

Dr. Somsák László
egyetemi tanár
témavezető

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Antus Sándor tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat a Szerves Kémiai Tanszéken lehetővé tette.

Hálásan köszönöm témavezetőmnek Dr Somsák László egyetemi tanárnak, hogy munkámat állandó figyelemmel kísérte és mindenben segítette.

Köszönöm a 422-es labor dolgozóinak, akikkel együtt dolgoztam az évek során, a munkámban nyújtott segítségüket és hasznos tanácsaikat.

Köszönettel tartozom Dr. Kövér Katalinnak és Dr. Batta Gyulának a többdimenziós NMR spektrumok felvételéért.

Köszönettel tartozom Balla Sára vegyésztechnikusnak az NMR spektrumok felvételében és kiértékelésében nyújtott segítségéért.

Tréfás Györgyné és Madarász Anita vegyésztechnikusoknak a forgatókéesség és az elemanalízis mérésekért, illetve IR felvételekért mondok köszönetet.

Külön köszönöm Kóder Lászlóné vegyésztechnikusnak a mindennapos laboratóriumi munkában nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának.

Családomnak az évek során irántam tanúsított türelmét, kitartását és segítségét köszönöm meg.

Rövidítések

NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
AIBN	azo-bisz-izobutironitril
TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetilszilil
TBDMSOTf	<i>tert</i> -butil-dimetilszilil-trifluormetánszulfonát
DMAP	dimetilaminopiridin
[LiN(SiMe ₃) ₂]	litium-bisz(trimetilszilil)amid
TMSOTf	trimetilszilil-trifluormetánszulfonát
LiCH ₂ COOtBu	litium- <i>tert</i> -butil acetát
MALDI-TOF	mátrix indukált lézer deszorpció és ionizáció-repülés idő
HMPT	hexametil-foszforsavtriamid
HOBt	hidroxibenztriazol
TMSN ₃	trimetilszililazid
THF	tetrahidrofurán
KNCO	káliumizocianát
KOtBu	kálium- <i>tert</i> -butilát
PMB-N=C=O	4-metoxibenzilizotiocianát
Me ₃ P, Bu ₃ P, PPh ₃	trimetil-,tributil-,trifenilfoszfin
Bz ₂ O ₂	benzoilperoxid
DCC	diciklohexilkarbodiimid
p-TSOH	para-toluolszulfonsav
CSA	kámforszulfonsav
NMR	mag-mágneses-rezonancia
s	szinglet
m	multiplet
t	triplet
MIM	<i>N</i> -metilimidazol
Gly	glicin
Ala	alanin
BOC	<i>tert</i> -butoxikarbonil
Z	benziloxikarbonil
S _N 2	bimolekulás nukleofil szubsztitúció
TFA	trifluoecetsav

Anomer α -aminosav tartalmú oligopeptidek előállítása

Preparation of oligopeptides incorporating anomeric α -amino acids

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

Írta: Czifrák Katalin, okleveles vegyész.

Készült a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskolája
(*Szénhidráttartalmú természetes anyagok kémiája c. (K/5) alprogramja*) keretében

Témavezető: Dr. Somsák László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 2004.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2004.