



**A természetben előforduló, β -mannozidos kötést tartalmazó szénhidrátok
szintézise**

doktori (PhD) értekezés

Rákó János

**Debreceni Egyetem
Debrecen, 2001.**

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Kémia doktori program (K/5) alprogramja keretében készítettem 1997 – 2001 között és ezúton benyújtom a Debreceni Egyetem doktori Ph.D. fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2001.

.....

a jelölt aláírása

/: Rákó János:/

Tanúsítjuk, hogy RÁKÓ JÁNOS doktorjelölt 1997 – 2001 között a fent megnevezett doktori alprogram keretében irányításunkkal végezte munkáját. Az értekezésben foglaltak a jelölt önálló munkáján alapulnak, az eredményekhez önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasoljuk.

Debrecen, 2001.

.....

a témavezető aláírása

/:Dr. Kerékgyártó János:/

.....

a témavezető aláírása

/:Dr. Szurmai Zoltán:/

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás

Rövidítések jegyzéke

1. Bevezetés

1.

2. Irodalmi áttekintés

2.

2.1. Oligoszacharidok szintézise

2.

2.1.1. Az oligoszacharidok előállításának általános problémái

2.

2.1.2. 1,2-Transz és 1,2-cisz glikozidok szintézise

3.

2.1.3. Az anomercentrum aktiválásának módszerei

4.

2.1.4. 2-Acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozidok szintézise

8.

2.1.5. α -D-Mannopiranozidok szintézise

10.

2.1.6. β -D-Mannopiranozidok szintézise

10.

2.1.7. Az oligoszacharid szintézisek stratégiája

13.

2.2. A *Bordetella pertussis* sejtfalában lévő terminális triszacharid szerkezete

17.

2.3. Az N-glikoprotein antennák core pentaszacharidja

18.

2.4. Anomális Zemplén dezacilezési reakciók

18.

3. Saját vizsgálataim

20.

3.1. Egy ritka baktériumsejtfal építőelem, a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav β -glikozidjainak szintézise

20.

3.1.1. 2,3-Diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidok előállítása „direkt” úton

22.

3.1.2. 2,3-Diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidok előállítása „indirekt” úton

25.

3.1.3. Mannuronsav származékok előállítása

31.

3.2. β -D-Glikozid-2-ulózok borohidridekkel végzett redukciójának sztereoszelektivitását befolyásoló új tényezők, az „aktivált” DMSO különleges szerepe

36.

3.3. N-Glikoproteinekben előforduló core pentaszacharid teljesen és parciálisan benzilezett glikozil-azidjainak szintézise

42.

3.4. Zemplén dezacilezési reakciók vizsgálata mannozidok körében

50.

4. Kísérleti rész

54.

5. Összefoglalás

86.

6. Summary

88.

7. Irodalomjegyzék

98.

8. Függelék

104.

Köszönetnyilvánítás

Megköszönöm mindazok közreműködését, akik e dolgozat elkészítését segítették, a vegyületek előállításában, szerkezetvizsgálatában részt vettek.

Külön köszönet illeti *Dr. Szurmai Zoltán* és *Dr. Kerékgyártó János* tudományos főmunkatárs Urakat, akik munkámat a nehéz körülmények között is lehetővé tették, mindvégig figyelemmel kísérték és hasznos tanácsaikkal segítették.

Köszönetet mondok *Prof. Lipták András* akadémikus Úrnak, és *Dr. Kiss László* tanszékvezető Úrnak, hogy munkámat a tanszéken lehetővé tették.

Köszönettel tartozom *Dr. Batta Gyula* tudományos főmunkatársnak a kétdimenziós NMR spektrumok elkészítéséért és a felvételek értelmezésében nyújtott segítségéért, illetve *Balla Sára* vegyésztechnikusnak a rutin NMR spektrumok elkészítéséért, *Gyémánt Gyöngyi* tanársegédnek a HPLC és MALDI-TOF vizsgálatokért.

Köszönet illeti meg *Dr. Ágoston Károlyt*, *Madarasiné Molnár Katalin* vegyésztechnikust a szakmai támogatásukért, a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért.

Megköszönöm a tapasztaltabb kollégáknak, *Dr. Bajza Istvánnak*, *Dr. Hajkó Jánosnak* és *Dr. Borbás Anikónak*, illetve a tanszék minden dolgozójának a sok hasznos segítséget.

Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom családomnak, szeretteimnek valamint barátaimnak türelmükért és a sok biztató, bátorító szóért.

Rövidítések jegyzéke

Ac	acetil
Ac ₂ O	ecetsav-anhidrid
AcOH	ecetsav
AgOTf	ezüst-trifluor-metán-szulfonát
All	allil
BF ₃ ·Et ₂ O	bór-trifluorid-dietil-éterát
Bn	benzil
CMe ₂	izopropilidén
d	dublett
dd	dupla dublett
δ	kémiai eltolódás
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DBU	1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undek-7-én
EtOAc	etil-acetát
EtOH	etil-alkohol
Glc	glükóz
GlcNAc	<i>N</i> -acetyl-glükózamin
IDCP	jodónium-dikollidin-perklorát
J	csatolási állandó
m	multiplett
Man	mannóz
MeOH	metil-alkohol
MeOTf	metil-trifluor-metán-szulfonát

NAc	<i>N</i> -acetyl
NBS	<i>N</i> -bróm-szukcinimid
NIS	<i>N</i> -jód-szukcinimid
NaOMe	nátrium-metilát
<i>p</i> -	para
Ph	fenil
Phth	ftaloil
<i>i</i> -PrOH	izo-propil-alkohol
s	szingulett
t	triplett
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, szabad gyök
Tf ₂ O	trifluor-metán-szulfonsav-anhidrid
TfOH	trifluor-metán-szulfonsav
THF	tetrahidrofurán
TMSOTf	trimetil-szilil-trifluor-metán-szulfonát
<i>p</i> TSA	para-toluol-szulfonsav
Tr	trifenil-metil
VRK	vékonyréteg-kromatogram

1. Bevezetés

A szénhidrátok biológiai szerepéről alkotott véleményünk az elmúlt néhány évtizedben alaposan ártértékelődött. Sokáig csak élőlények vázanyagaként, energiaforrásaként tartottuk számon e vegyületeket. Az ötvenes években azonban antibiotikumokban, bakteriális poliszacharidokban amino-cukrokat mutattak ki. Később, a glikokonjugátumok (glikolipidek, glikoproteinek) felfedezése és biológiai szerepének tanulmányozása a szénhidrátokat, különösen az oligoszacharidokat, az érdeklődés középpontjába helyezte. A glikokonjugátumok élőlények citoplazmájában, extra-celluláris folyadékaiban és sejt-membránjában is megtalálhatók. Utóbbiak oligoszacharid komponensei alapvető szerepet játszanak a sejtek „külvilággal” történő kommunikációjában, enzimek, hormonok, baktériumok, vírusok, toxinok kötőhelyei. Az oligoszacharidok, mint sejtek felszíni antigénjei is fontos szerepet játszanak. Közismert például, hogy a vércsoport-antigének, melyek gliko-szfingolipidek, csak az oligoszacharid komponensek összetételében különböznek. A baktériumok immunológiai sajátosságai a kapszula, vagy a külső membrán lipopoliszacharidjának szénhidrát összetételétől függenek.

Az oligoszacharidok építőelemekre vonatkoztatott információtaroló képessége sokkal nagyobb, mint a nukleinsavaké, vagy a fehérjéké, hiszen a monoszacharid egységek polifunkciós vegyületek, melyek gyűrűtagszáma és anomerkonfigurációja is különbözhet. Ez okozza azonban az oligoszacharidok szintézisének legnagyobb nehézségét is.

Az oligoszacharidok biológiai jelentőségének növekedése forradalmasította a szénhidrátkémiát. A nagy mennyiségben előállítható, nagytisztaságú szintetikus anyag segítségével ugyanis olyan további biológiai vizsgálatok, konformációs analízisek végezhetők el, melyek izolált mintával nem lehetségesek.

1995-ben kapcsolódtam be a KLTE (2001-től Debreceni Egyetem) TTK Biokémiai Tanszékén folyó munkába. A szintetikus csoport egyik legfontosabb kutatási iránya a β -mannozidos kötést tartalmazó természetes oligoszacharidok szintézise. Ezek közül egy bakteriális oligoszacharid és az *N*-glikoprotein antennák core pentaszacharidjának előállítása volt feladatom. Ez utóbbi kapcsán külön hangsúlyt kapott a β -mannozidos kötés kialakításának „oxidáció-redukció” módszerében olyan reakciókörülmények kidolgozása, melyek alkalmazása lényegesen megjavítja a redukció sztereoszelektivitását. Modellvegyületek birtokában, feladatom volt még megvizsgálni izolált helyzetű észter csoportokat is tartalmazó mannozidok Zemplén deacilezési reakcióit.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Oligoszacharidok szintézise

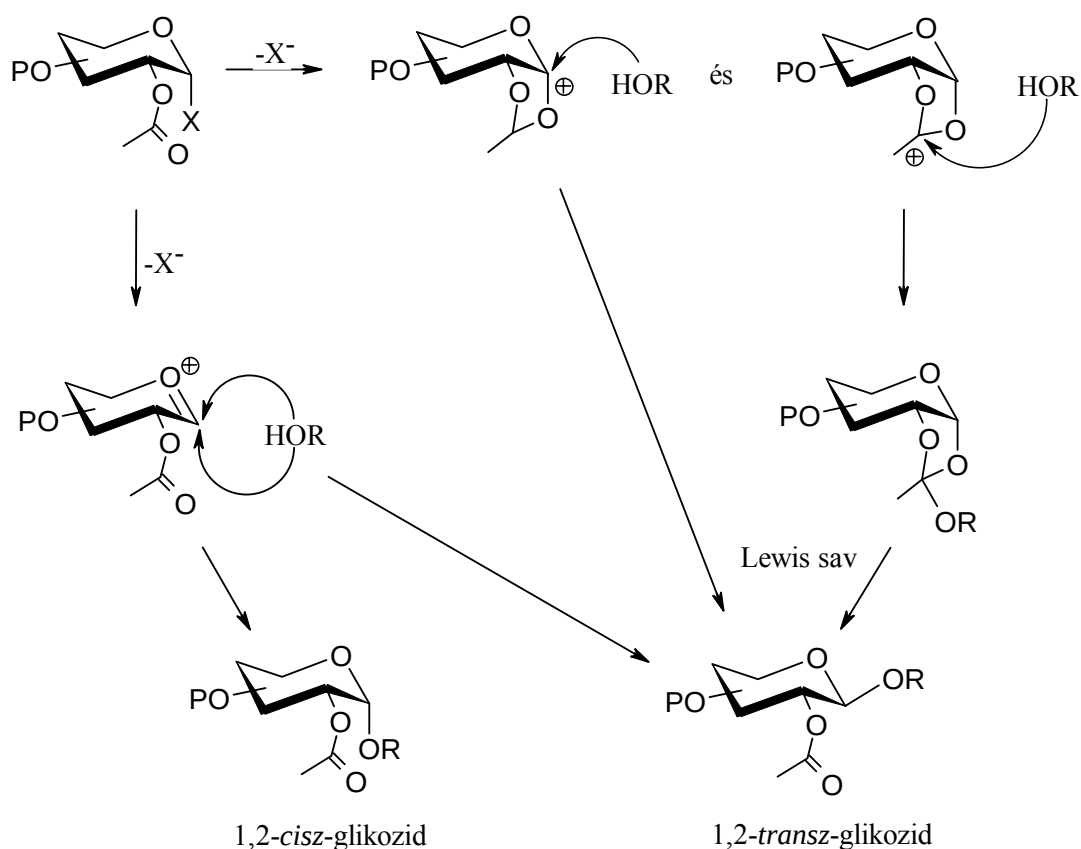
Az oligoszacharidok kémiai szintézisének ma már tekintélyes irodalma van. Dolgozatom terjedelmi korlátai miatt azonban csak az általános elveket, a célvegyületek szintézisével kapcsolatban a 2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozidok, az α -mannopiranozidok, illetve a β -mannopiranozidok előállítási lehetőségeit tekintem át. Az utóbbi vegyületek preparálása még manapság is komoly kihívás a szerves kémikusok számára, ezért e vegyületcsoport szintézismódszerei még most is intenzíven fejlődnek. A β -mannozidokat ezért egy kicsit részletesebben tárgyalom.

2.1.1. Az oligoszacharidok előállításának általános problémái

Amint a bevezetőben említettem, a monoszacharidok polifunkciós vegyületek, melyek gyűrűtagszáma és anomerkonfigurációja is különbözhet. Ennek következtében az oligoszacharidok kémiai szintézise bonyolult feladat, megfelelő védőcsoportok alkalmazását igényli. Az egyik monoszacharid egység (vagy szintézis blokk) glikozidos centrumát aktiválni kell, majd megfelelő oldószerben, promoter vagy katalizátor jelenlétében reagáltatni egy lehetőleg csak egyetlen szabad hidroxil csoportot tartalmazó monoszachariddal (vagy szintézis blokkal). Az interglikozidos kötés kívánt konfigurációban történő kialakítása miatt nagyon fontos a védőcsoportok és a reakciókörülmények helyes megválasztása. Végül, a védőcsoportok eltávolításakor olyan enyhe körülményeket kell alkalmazni, hogy az interglikozidos kötés ne hasadjon el és ne anomerizálódjon. Az oligoszacharidok kémiai szintézisééről számos összefoglaló mű jelent meg az elmúlt néhány évtizedben [1-12]. Az enzimatis glikozilezések megerősödésével párhuzamosan [13] egyre több bírálat éri a kémiai módszereket. Az enzimek használatának nagy előnye ugyanis, hogy nincs szükség védőcsoportokra. Mind a glikozid-hidrolázok, mind a glikozil-transzferázok alkalmasak lehetnek oligoszacharidok preparálására. A hidroláz enzimek tisztítása, a velük végzett glikozilezési reakciók regioszelektivitásának kérdése, a szerényebb hozamok, a transzferázok géntechnológiai produkciója azonban a kémiai eljárásokhoz képest ugyan más jellegű, de komoly problémákat vet fel. A jövőben talán a kemo-enzimatis szintézisek kerülnek előtérbe, hiszen ezek mindkét módszer előnyeit ötvözik.

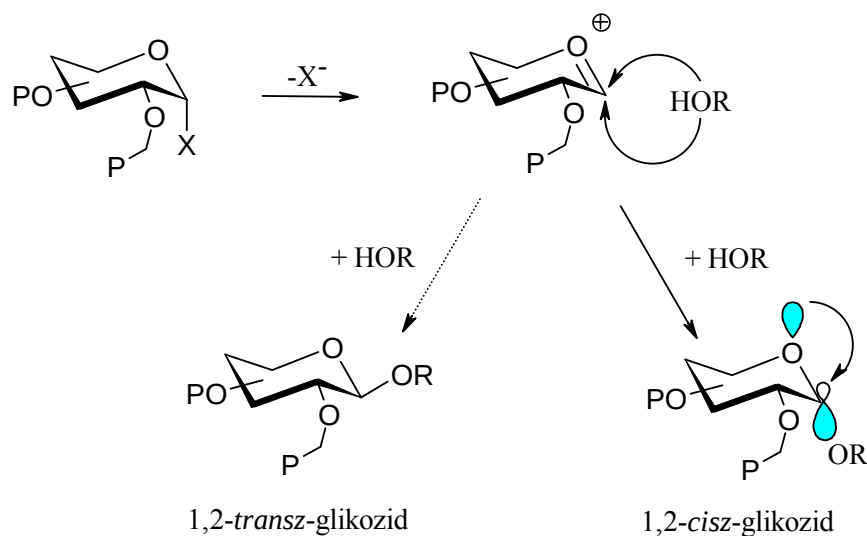
2.1.2. 1,2-Transz és 1,2-cisz glikozidok szintézise

A szintézismódszerek szempontjából a glikozidokat célszerűbb 1,2-*transz* és 1,2-*cisz* vegyületekként csoportosítani, a szokásosabb α és β helyett. Az 1,2-*transz* glikozidok (β -glüko-, β -galakto-, β -fuko-, α -manno- és α -ramnopeniranozidok) előállítása szinte tökéletes szelektivitással, jó hozammal megoldható ha a C-2-t résztvevőcsoporttal védjük (1. ábra). Ilyenkor a szomszédcsoporthatás révén 1,2-*transz* glikozid keletkezik.



1. ábra O-Glikozidok képződése résztvevő csoport jelenlétében

Az 1,2-*cisz* származékok közül az α -fuko-, α -glüko- és α -galaktopeniranozidok szintézise is megoldottnak tekinthető. Ezekben az esetekben alapkövetelmény, hogy a glikozil donor a C-2-n nemrésztvevő csoportot tartalmazzon (2. ábra).



2. ábra O-Glikozidok szintézise nemrésztvevő csoport jelenlétében (α -fuko-, glüko- és galaktopiranozidok)

2.1.3. Az anomercentrum aktiválásának módszerei

Az oligoszacharidok kémiai szintézise megfelelő védőcsoportok alkalmazását igényli. Az egyik monoszacharid egység (vagy szintézis blokk) glikozidos centrumát aktiválni kell, majd egy lehetőleg csak egyetlen szabad hidroxil csoportot tartalmazó monoszachariddal (vagy szintézis blokkal) reagáltatni. A védőcsoportok bemutatása meghaladná e dolgozat kereteit, azonban a glikozidos centrum aktiválásának módszerei közül a leggyakrabban használtakat röviden felsoroljuk. A modern szénhidrátkémiában két nagy csoportra szokás osztani a glikozil donorokat: labilis és stabilis donorokra. Az első típusba tartoznak azok, melyek elbomlanak, a másodikba, melyek nem bomlanak el a szokásos védőcsoport manipulációk során.

Labilis glikozil donorok

Kloridok és bromidok

A glikozidos centrum aktiválására a legrégebbi, de még ma is használható módszer a Koenigs-Knorr reakció volt [14], amikor acil-halogén cukrokat nehézfém-sókkal, vagy oxidokkal aktiválva állítottak elő oligoszacharidokat [15-18]. Ezüst-oxid és ezüst-karbonát jelenlétében víz keletkezik, ezért sokan és sokszor módosították az eredeti változatot [19,20]. Zemplén [21] szerves oldószerekben oldódó Hg(II)-acetátot alkalmazott, így nem

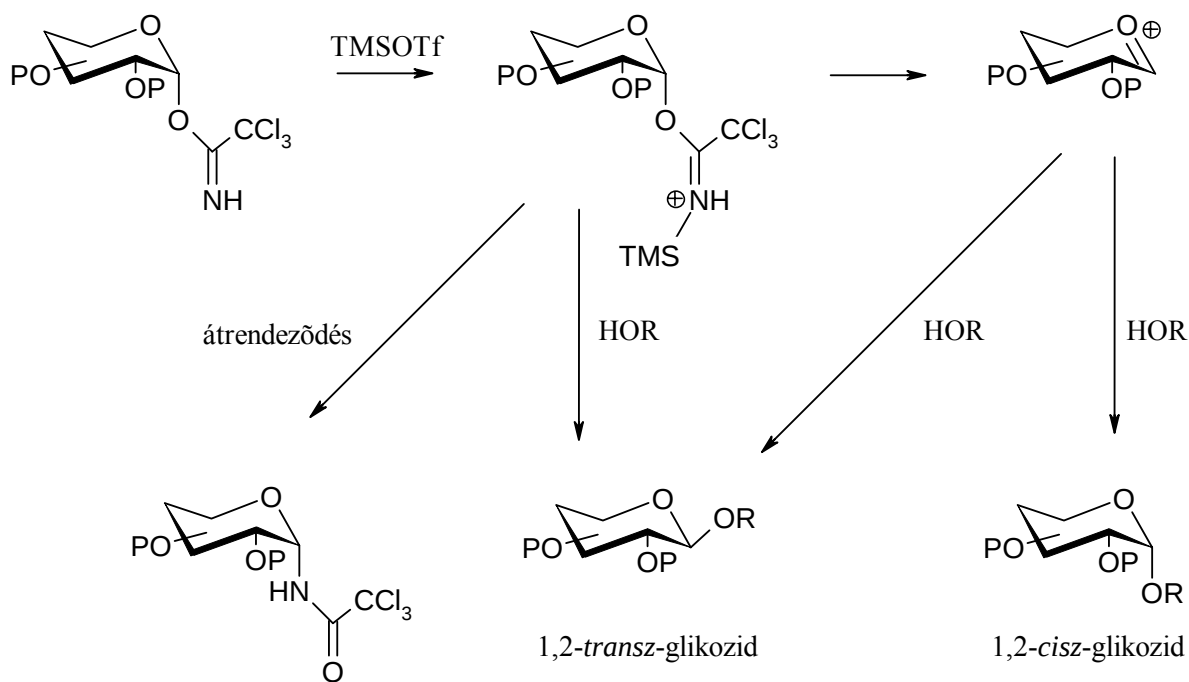
keletkezett víz. Igen figyelemre méltó az a változat, amit „*Helperich reakció*” néven ismerünk [22,23]. Aprotikus poláris oldószerekben jó termelés érhető el $\text{Hg}(\text{CN})_2$ segítségével, azonban a reakció sztereoszelektivitása nem mindig kielégítő. Nagy áttörést hozott az ezüst-trifluor-metán-szulfonát (ezüst-triflát) bevezetése [24,25]. Ezzel a promoterrel ugyanis alacsony hőmérsékleten, kevésbé reaktív aglikonok is glikozilezhetők. Egyszerű technikai kivitelezhetősége miatt reaktív hidroxilokkal előnyösen használható *Jacquinet és m társai* módszere [26]. HgBr_2 promoterrel nem kell tartani ortoészter képződésétől, savmegkötőként porított 4 Å-ös molekulaszita szolgál. A *Lemieux és m társai* által 1,2-*cisz* glikozidok előállítására kidolgozott *in situ* anomerizációs technikában [27] reaktív donorok és akceptorok esetében tetrabutil-ammónium-bromid a promoter. Ha a reakciópartnerek reaktivitása rosszabb, erélyesebb promoter szükséges. Paulsen szerint [1] a következő sorrend állítható fel: $\text{Et}_4\text{NBr} < \text{Hg}(\text{CN})_2 < \text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2 < \text{HgBr}_2 < \text{AgClO}_4, \text{Ag}_2\text{CO}_3 < \text{Ag-triflát}$.

Fluoridok

A glikozil-fluoridokat sokáig nem használták oligoszacharidok szintézisében, mert a fluor sokkal rosszabb távozócsoport, mint a klór, vagy a bróm. A hetvenes évek végétől azonban fluorofil promoterek alkalmazásával [28-30] aktiválásukat megoldották és a glikozil-fluoridok ma már fontos szerepet játszanak különböző szintézis stratégiákban (ld. később).

Imidátok

Először *Sinay és m társai* [31,32] alkalmaztak *N*-metil-acetimidooiloxi távozócsoportot az anomercentrumon. A β -imidátot nemrésztvevő csoportok jelenlétében α -glikozidok szintézisére használták *p*-toluol-szulfonsav katalizálta reakcióban. Az oligoszacharid kémia nagy áttörése volt a *Schmidt és m társai* által bevezetett triklór-acetimidát csoport alkalmazása glikozilezési reakciókban [33,34] (ld. **3. ábra**). Számos előnye van az előzőhöz képest is: aktiválás után jobb távozó csoport, egyszerűbben állítható elő, tárolható, aktiválásra *p*TSA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ és TMSOTf is használható [35,36]. Logikusnak tűnt, hogy α -triklór-acetimidátokból a C-2-n nemrésztvevő csoporttal megoldható a β -mannozidok és β -ramnozigok preparálása, azonban magyar kutatók [37] kimutatták, hogy ilyen körülmények között retenció játszódik le.



3. ábra A triklór-acetimidátos módszer

Észterek

A szulfonsav-észterek jó leváló tulajdonsággal rendelkeznek, így egy kutatócsoport szisztematikus munkát végzett az 1-O-szulfonil vegyületekkel végzett glikozilezések területén [24,38]. Mivel a donort halogenidekből állítják elő és instabilisak, ez a módszer nem terjedt el. Szulfonsav-észterek a tényleges glikozilező ágensek a „dehidratív” módszerben [39], amikor 1-hidroxi származékokból többkomponensű reagens keverékkel *in situ* állítják elő a tényleges donort. 1-O-Acetil származékok is lehetnek glikozil donorok, azonban a közismerten rossz leváló tulajdonságuk miatt nagyon erőlyes promoterek szükségesek. Legeredményesebben a TMSOTf használható [40].

Szulfoxidok

A szulfoxidok tioglikozidok oxidációjával könnyen előállíthatók, majd trifluor-metán-szulfonsav-anhidrid segítségével aktiválhatók [41]. Még *tercier* alkoholok is glikozilezhetők ezzel a módszerrel.

Egyéb módszerek

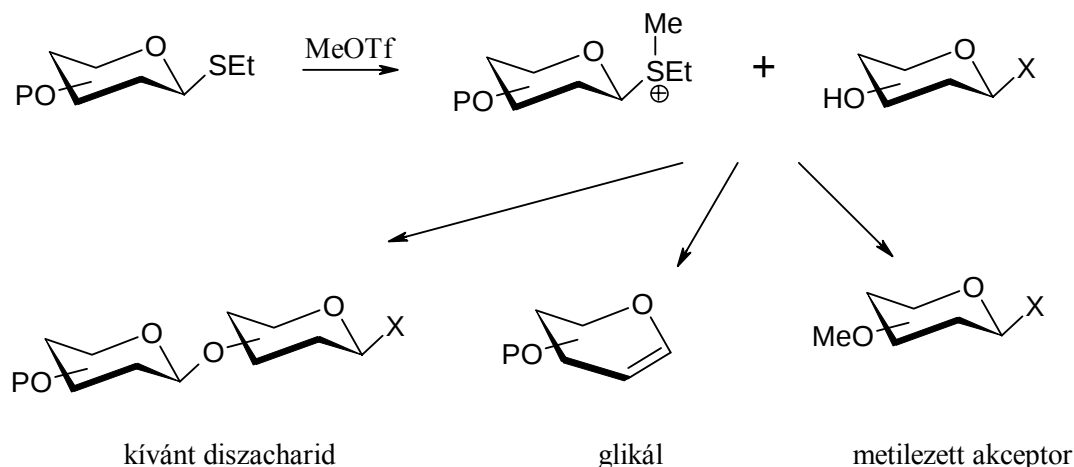
Az ortoészterek, a *Koenigs-Knorr* reakciók gyakori melléktermékei, glikozil donorként is használhatók [42]. Képződésükben és a velük történő glikozilezésekben is az acetoxónium ion játszik főszerepet, ezért a *terc*-butil ortoészterek a legmegfelelőbb donorok [43], hiszen a *terc*-butil-alkohol nem vetélytárs a nukleofil partner számára. A

viszonylag újabb változatokban ortosav-nitrileket [44], vagy tio-ortoésztereket [45] használnak donorként, akceptorként pedig tritilezett alkoholok szolgálnak. Az 1,2-epoxidok régóta ismeretesek, de komplex oligoszacharidok előállítására először csak a nyolcvanas évek végén *Danishefsky és mtársai* alkalmazták [46].

Stabilis glikozil donorok

Tioglikozidok

A tioglikozidok (S-glikozidok) a modern oligoszacharid kémiában igen fontos szerepet töltenek be, a magasabb tagszámú oligoszacharidok előállítása szinte elképzelhetetlen e vegyületcsoport nélkül. Ez azon alapszik, hogy a kén atom „szoft”, míg az oxigén atom „hard” nukleofil. Ily módon a kén „szoft” elektrofilekkel, az oxigén „hard” reagensekkel szelektíven kezelhető. Először *Ferrier* aktivált tioglikozidot Hg-(II)-szulfáttal [47]. *Lönn* [48] metil-triflátot használt e célra (**4. ábra**) és egyúttal bevezette a kemoszелеktív glikozilezést a preparatív gyakorlatba (ld. később). A metil-triflát nyilvánvaló hátrányait kiküszöbölendő (nagyon mérgező, az aglikon részben metileződik, stb.) *Fügedi és mtársai* promoterként dimetil-(metiltio)-szulfónium-triflátot (DMTST) alkalmaztak [49,50]. Ezután nagy lendülettel újabb és újabb lehetőségek láttak napvilágot. Ma talán *Veeneman és mtársai* módszerét [51] tekintik a leghatékonyabbnak az NIS/TfOH reagens kombinációval.



4. ábra Tioglikozidok metil-triflát promoterral történő aktiválása

Fenil-szelenoglikozidok

Ezeket a vegyületeket a közelmúltban kezdték glikozil donorokként alkalmazni [52]. A tioglikozidokhoz hasonlóan stabilisak védőcsoport manipulációk közben és ugyanúgy elektrofil reagensekkel aktiválhatók.

4-Pentenil glikozidok

Fraser-Reid és mtsai vezették be a 4-pentenil-glikozidok használatát az oligoszacharidok szintézisében [53]. Ezek a származékok nagyon stabilisak a szénhidrátkémiában szokásos reakciók körülményei között. NBS jelenlétében vízzel a megfelelő hemiacetált adják, brómmal glikozil-bromidokká alakíthatók. Elektrofilekkel aktiválva (IDCP, vagy NIS/TfOH) közvetlenül donorokként szolgálnak. Ha a C-2 éter védőcsoportot tartalmaz, sokkal reaktívabb, mint amikor észtert. Ez a megfigyelés tette lehetővé az „armed, disarmed” módszer kidolgozását [54] (ld. később).

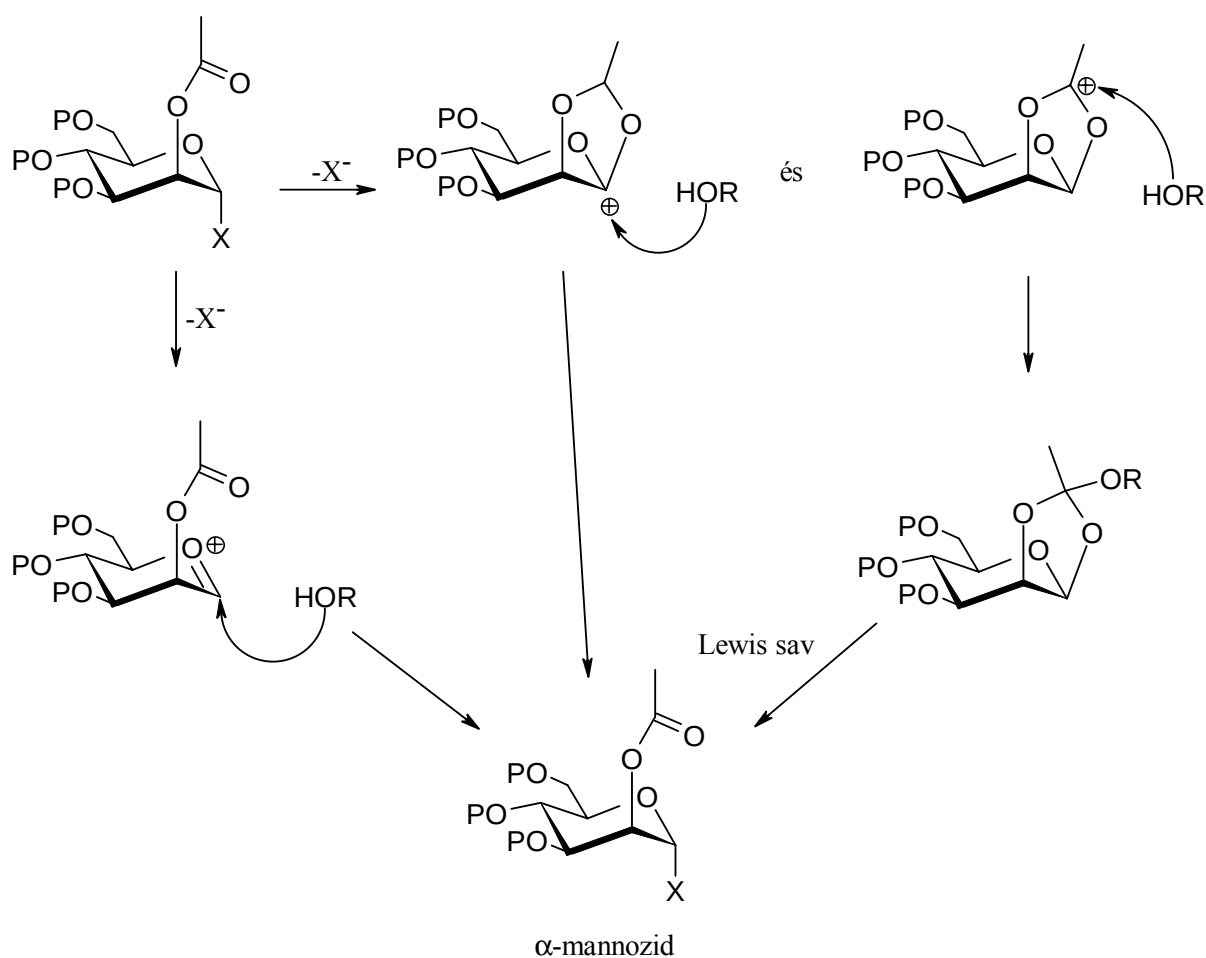
Számos más lehetőség is kínálkozik az anomercentrum aktiválására, azonban ezek kevésbé használatosak, felsorolásuk meghaladná e dolgozat terjedelmi korlátait.

2.1.4. 2-Acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozidok szintézise

A természetben a 2-amino-2-dezoxi cukrok *N*-acetyl származékai a legelterjedtebbek, ezért a szintézisek nagy része is ezek előállítására törekszik. E vegyületcsoport legjelentősebb képviselője az *N*-acetyl-D-glükózamin β -glikozidok formájában.

Az *N*-acetyl csoportot tartalmazó glikozil-halogenidek glikozil donorként általában nem használhatók, mivel a C-2-es helyzetben lévő résztvevő csoport miatt könnyen átalakulhatnak oxazolinokká [55]. Kivételt képeznek a kloridok, ezek segítségével ugyanis $\text{Hg}(\text{CN})_2$ jelenlétében a reaktív 6-OH csoportok glikozilezhetők [56]. Az ilyen szintézisek központi problémája sokáig a nitrogénatom megfelelő módon történő védelme volt. Különböző, nemrésztvevő csoportokat használtak [57,58] korlátozott sikerrel e célra, így pl. dinitro-fenil-, diklór-acetyl- és triklór-etoxi-karbonil csoportokat. Oxazolinokból kiinduló szintézisek is ismertek nitro-metán/benzol, vagy diklór-metán oldószerben *p*-toluol-szulfonsav katalizátor segítségével [59,60]. Szekunder alkoholok glikozilezésére is alkalmasak a β -acetátok FeCl_3 jelenlétében [61]. Mára az eddigiekben említett módszereket szinte teljesen kiszorította a *Lemieux* által bevezetett ftaloil csoport használata [62], amely egyrészt igen nagy térkitöltésű, másrészt résztvevő jellege van, így jelenlétében sztereoszelektíven 1,2-*transz*-glikozidok képződnek. Ezeket a reakciókat ma általában a

megfelelő glikozil-halogenid ezüst-triflát promoterrel történő aktiválásával végzik, míg régebben e célra a $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -ot is sikerrel alkalmazták. *N*-Ftaloilezett származékok acetátjaiból [63], imidátjaiból [64] és tioglikozidjaiból [48] is szintetizáltak *transz*-glikozidos kötést tartalmazó oligoszacharidokat. E védőcsoport eltávolítása nem problémamentes, ezért a kevésbé stabilis, szubsztituált származékait is alkalmazzák. Leggyakrabban a tetraklór- [65], vagy 4-nitro-ftaloil csoportot [66]. Természetesen, ezek a különböző védőcsoport manipulációk közben is kevésbé stabilisak. Az amino-cukrok nitrogénjének védelmére alkalmazott, de mégis kevésbé használatos lehetőségeket egy összefoglaló közleményben találhatjuk meg [67]. A 2-azido-glikozil-halogenidek, a β -mannozidok szintézisére bevezetett aktív heterogén katalizátorokkal, szintén használhatók a 2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozidok előállítására is [68].



5. ábra α -D-Mannopiranozidok szintézise

2.1.5. α -D-Mannopiranozidok szintézise

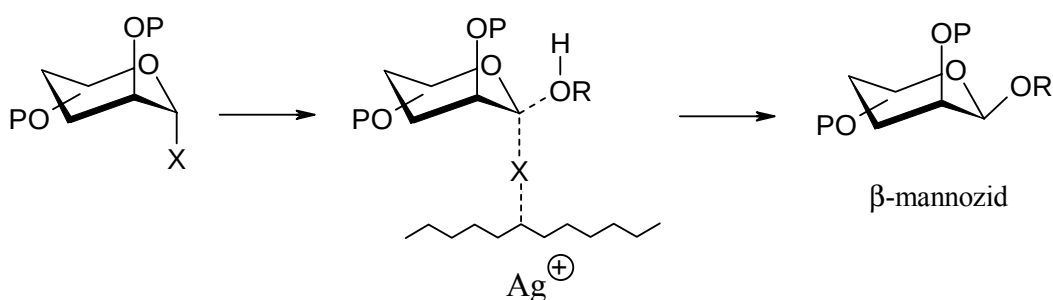
Az α -D-mannopiranozidok 1,2-*transz* glikozidok, így ha a C-2 résztvevő csoporttal védett, szintézisük szinte problémamentesen megoldható (**5. ábra**). Nemrésztvevő csoport jelenlétében termodinamikailag és kinetikailag is az α -glikozid képződése kedvezményezett a β -mannoziddal szemben. Utóbbiak előállítása speciális körülményeket igényel.

2.1.6. β -D-Mannopiranozidok szintézise

Valamennyi eddig említett módszer felmondja azonban a szolgálatot, ha 1,2-*cisz*, azaz β -mannozidokat kell előállítani. Ezek képződése ugyanis termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőtlen. A C-2 szubsztituensének *axiális* térállása miatt résztvevőcsoport jelenlétében kiváló szelektivitással α -mannozid képződik. Nem használható az *in situ* anomerizációs technika sem [27], mert a reaktívabb β -halogenidból ugyancsak az α -anomer képződik.

A β -mannopiranozidok előállítása különleges körülményeket igényel. Az eddigiekben kidolgozott eljárásokról egyre több kitűnő összefoglaló publikáció, könyvfejezet jelenik meg [9-12]. A szintézismódszereket két nagy csoportra lehet osztani. A „direkt” eljárások *manno* konfigurációjú donorokat használnak, az „indirektek” β -glikozidokból utólag alakítják ki a mannopiranozidokat.

β -Mannozidok direkt úton történő előállítása



6. ábra β -Mannozidok szintézise oldhatatlan ezüst vegyületek segítségével

β -Mannozidok előállítása *manno* konfigurációjú donorokból csak akkor lehetséges, ha azok a C-2-n nemrésztvevő csoportot hordoznak. Ez azonban csak szükséges, de nem elégséges feltétel. Arra az ideális esetre törekedve, mikor az α -térállású távozó csoport és a

β -oldalról támadó nukleofil az anomercentrumon lejátszódó S_N2 reakcióban adja a β -mannozidot, dolgozták ki az oldhatatlan promotereket alkalmazó eljárást. A donor mannopiranozil-halogenid, a promoter pedig valamilyen halofil oldhatatlan ezüst vegyület. A donor az α -oldalával orientálódik a promoter felületéhez, így a nukleofil csak a β -oldalról támadhat (6. ábra). Promoterként például Ag_2O , Ag_2CO_3 , ezüst-szilikát, ezüst-zeolit használatos, míg védőcsoportként 2,3-ciklo-karbonát, vagy benzil a leggyakoribbak. Kevésbé reaktív nukleofil partnerekkel a hozam, a szelektivitás erősen leromolhat, vagy a reakció elmarad. A C-2 oxigén és a „gyűrű-oxigén” nemkötő elektronpárjai ugyanis komoly akadályt jelentenek. Holland kutatók részletesen vizsgálták, hogy milyen hatással vannak a különböző helyzetű észter csoportok a reakció szelektivitására [69].

A szerves kémiában kiterjedten alkalmazzák a szulfonsavésztereket jó távozó csoport jellegük miatt. Érthető tehát, hogy a mannóz glikozidos hidroxilját szulfonsavészterrel alakítva is próbálkoztak β -mannozidok előállításával [70]. A legjobb szelektivitást akkor érték el, mikor elektronszívó tulajdonságú mezil, vagy benzil-szulfonil csoporttal védték az O-2-t [71]. Figyelemre méltó eredményeket értek el *Crich* és *mtársai* amikor szulfoxidokból kiindulva trifluor-metán-szulfonát (triflát) intermediereken keresztül jutottak β -mannozidokhoz [72].

Stork és *mtársai* alkalmaztak először intramolekuláris glikozilezést C-mannozidok [73] esetében. O-Mannozidokra [74] is kiterjesztették módszerüket. Az aglikont egy szilaketál híddal „kipányvázták” a donorhoz, így kizárólag csak β -mannozid keletkezhetett. Az eljárást O-mannozidokra velük egyidőben [75], illetve kicsit később [76] tökéletesebb formában is közölték.

A dibutil-sztannilén acetál módszerben a megfelelően védett mannóz egyes és kettes pozícióban lévő *ekvatoriális* és *axiális* hidroxiljain kialakított acetált alkil-halogeniddal [77], triklór-acetimidát donorral [78], vagy egy monoszacharid triflát származékával reagáltatva [79] nyernek β -mannozidokat.

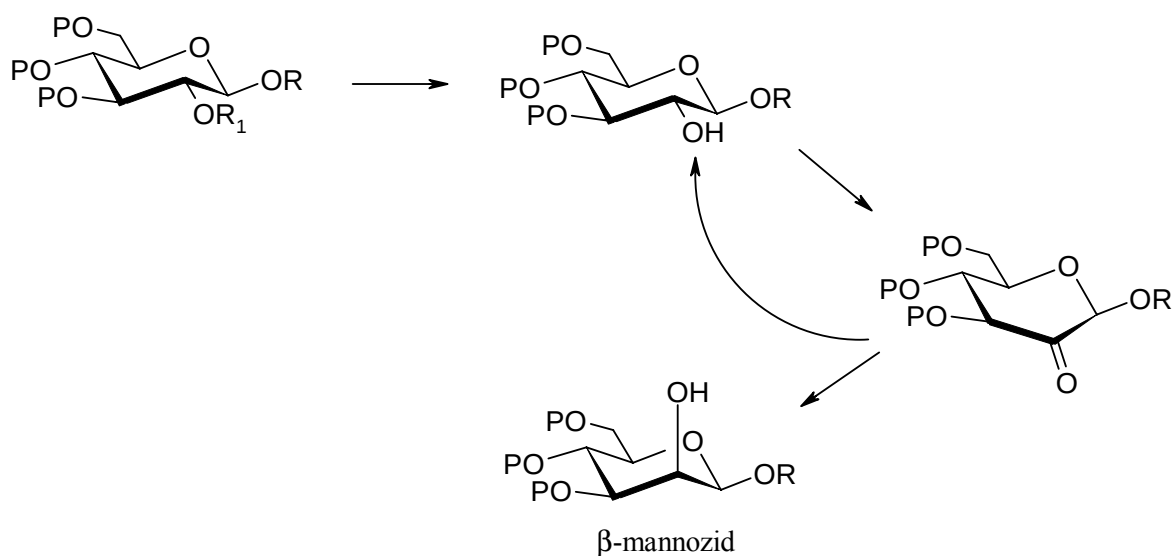
β -Mannozidok indirekt úton történő előállítása

Ez a szintézismódszer úgy jellemezhető, hogy valamilyen β -glikozidot állítanak elő, melyből utólag alakítják ki a *manno* konfigurációt. Az esetek döntő többségében glükóz vegyületeket használnak kiindulási anyagként. A megfelelően védett donor C-2 résztvevő csoportja biztosítja a kitűnő β -szelektivitást. A C-2 szubsztituensének szelektív eltávolítása

után a C-2 konfigurációjának megváltoztatása történhet nukleofil szubsztitúcióval, vagy az úgynevezett „oxidáció-redukció” módszerrel.

Nukleofil szubsztitúció esetén a C-2-n távozó csoportot alakítanak ki, mely lehet meziloxi [80], imidazolil-szulfoniloxi [81], vagy trifililoxi [82]. Utóbbit galaktóz származékkal is használták, csak a C-2 és C-4 konfigurációját „egytál” reakcióban változtatták meg, nyerve a β -mannozidot [83]. A nukleofil reakció intramolekuláris változatát dolgozták ki *Kunz és mtársai* [84]. Glükóz vegyületben egy hármas helyzetű fenil-uretán csoport a nukleofil ágens, mely a kettes pozícióban lévő trifililoxi csoportot helyettesítve szolgáltat β -mannozidot.

Az „oxidáció-redukció” eljárások legrégebbi változata az, mikor a kettes helyzetű résztvevő csoport segítségével jó hozammal és kiváló szelektivitással β -glükozidot állítanak elő. A védőcsoport szelektív eltávolítása után a szekunder alkoholt ulózzá oxidálják, majd megfelelő körülmények között β -mannoziddá redukálják [85] (7. ábra).



7. ábra β -Mannozid előállítása „oxidáció-redukció” módszerrel

A „2-OH” származékot glikálból preparált $1\alpha,2\alpha$ oxirán vegyületből is elő lehet állítani [86]. A *Lichtenthaler és mtársai* által kidolgozott „ulózil-bromidos” módszerben a donor már tartalmazza a kapcsolás után redukálendő oxo csoportot [87]. Valamennyi változat sarkalatos pontja az ulóz sztereoszelektív redukciója.

2-Acetamido-2-dezoxi- β -mannozidok szintézise

A Paulsen és mtársai által kidolgozott direkt eljárás a mannóz kettes helyzetében azido, nemrésztvevő csoportot alkalmaz [88]. A promoter természetesen oldhatatlan ezüst vegyület. Az azid, mint „maszkírozott” amin, redukció után acetamido funkcióvá alakítható. Az azido származék glükóz vegyületből is kialakítható S_N2 reakcióval azid ion segítségével [81,89]. Olasz szerzők [90] a megfelelően védett glükóz származékból a kettes helyzetben ulózt alakítottak ki, ezt oximmá konvertálták, majd redukciót követően acetilezték. Lichtenthaler és mtársai benzoilezett hidroxiglikálból oximino-glikozilbromidot alakítottak ki. Ag_2CO_3 jelenlétében végzett glikozilezés után a benzoilezett oximot redukálták, majd az amint acetilezték [91].

A természetben a 2-acetamido-2-dezoxi-D-mannuronsav is előfordul β -glikozidjai formájában. Ezek szintézisekor a karboxil csoportot általában a szintézismenet végén szokás kialakítani [88,89].

Tudomásunk szerint még senki nem állította elő a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav β -glikozidjait.

2.1.7. Az oligoszacharid szintézisek stratégiája

A szénhidrátkémia látványos fejlődése ellenére sincs még az oligoszacharidok előállítására általános módszer. A monoszacharidok polifunkciós vegyületek, melyek gyűrűtagszáma és anomerkonfigurációja is különbözhet. Ezért valamennyi oligoszacharid szintézis egyedi probléma, ahol a védőcsoport stratégiát, a glikozilezési módszert, az oldószert, a hőmérsékletet körültekintően kell kiválasztani.

Lépésenkénti módszer

A lépésenkénti (stepwise) módszer lényege az, hogy mindig egy aktivált monoszacharid segítségével állítunk elő oligoszacharidot, azaz egyesével, lépésenként növeljük a monoszacharid egységek számát. Ez a módszer kiváló di- és triszacharidok esetében, de nehézkessé válik nagyobb oligoszacharidok szintézisekor.

Blokk szintézisek

Magasabb tagszámú oligoszacharidok preparálásakor előnyös több monoszacharid egységből álló szintézisblokkot aktiválni és ezzel egy szintén több egységből álló blokkot glikozilezni. A szintézisblokkok nagyságának növekedésével csökken reaktivitásuk, de a modern, hatékony aktiválási módszerek (például a triklór-acetimidátos eljárás) ma már lehetővé tették, hogy több, mint húsztagú „oligoszacharidot” is szintetizáljanak [92]. A

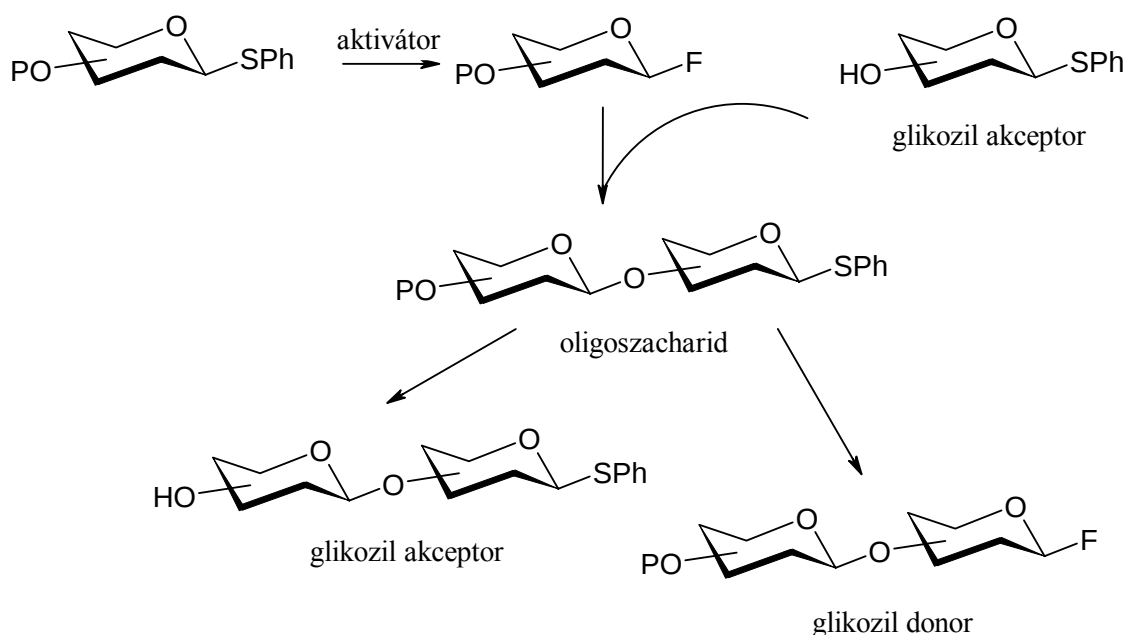
célvegyületet retroszintetikus terv alapján építőelemekre, majd megfelelően védett monoszacharid egységekre lehet bontani. A módszer további előnye, hogy a legkritikusabb reakciókat (például β -mannozid kialakítása) diszacharid „szinten” lehet megoldani.

Szelektív aktiválás

Elsőként Lönn [48] aknáta ki azt a lehetőséget, hogy egy brómcukor glikozil donor szelektíven aktiválható egy tioglikozid akceptor mellett. Ezután a tioglikozid diszacharid további átalakítás nélkül glikozil donorként használható tiofil promoterek segítségével. Természetesen, a bromidot nem lehet higany vegyületekkel aktiválni, mert ezek tiofil karakterrel is rendelkeznek [47]. Erre a célra, a körülmények megválasztásával az ezüst-triflát előnyösen alkalmazható [24,25].

Kétlépéses aktiválás

A kétlépéses aktiválást Nicolaou és m^társai vezették be [93]. Ennek lényegét a **8. ábrán** foglaltuk össze. A tioglikozidok glikozil-fluoridokká alakíthatók. Glikozil-fluoridokkal a tioglikozidok glikozilezhetők. Az így nyert diszacharid tioglikozid fluoriddá konvertálható, mely újra egy tioglikozid akceptorral reakcióba vihető.

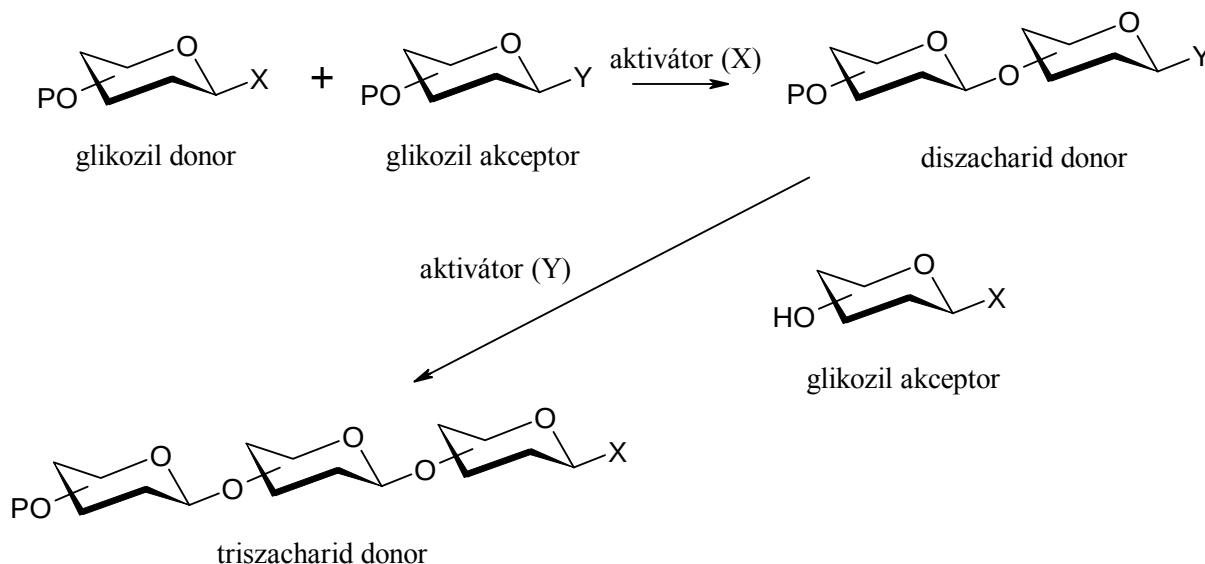


8. ábra A kétlépéses aktiválás

Ortogonalis glikozilezés

Ogawa és m^társai [94] alkalmazták elsőként ezt a módszert (**9. ábra**). Az anomercentrumon két különböző, olyan védőcsoportot használnak, melyek egymás

jelenlétében aktiválhatók. Ilyenek például a tioglikozidok (X), melyek fluoridok (Y) jelenlétében alkalmas donorok, de a fluoridok is aktiválhatók tioglikozidok jelenlétében.



9. ábra Ortogonális glikozilezés

Kemoszelektív glikozilezés

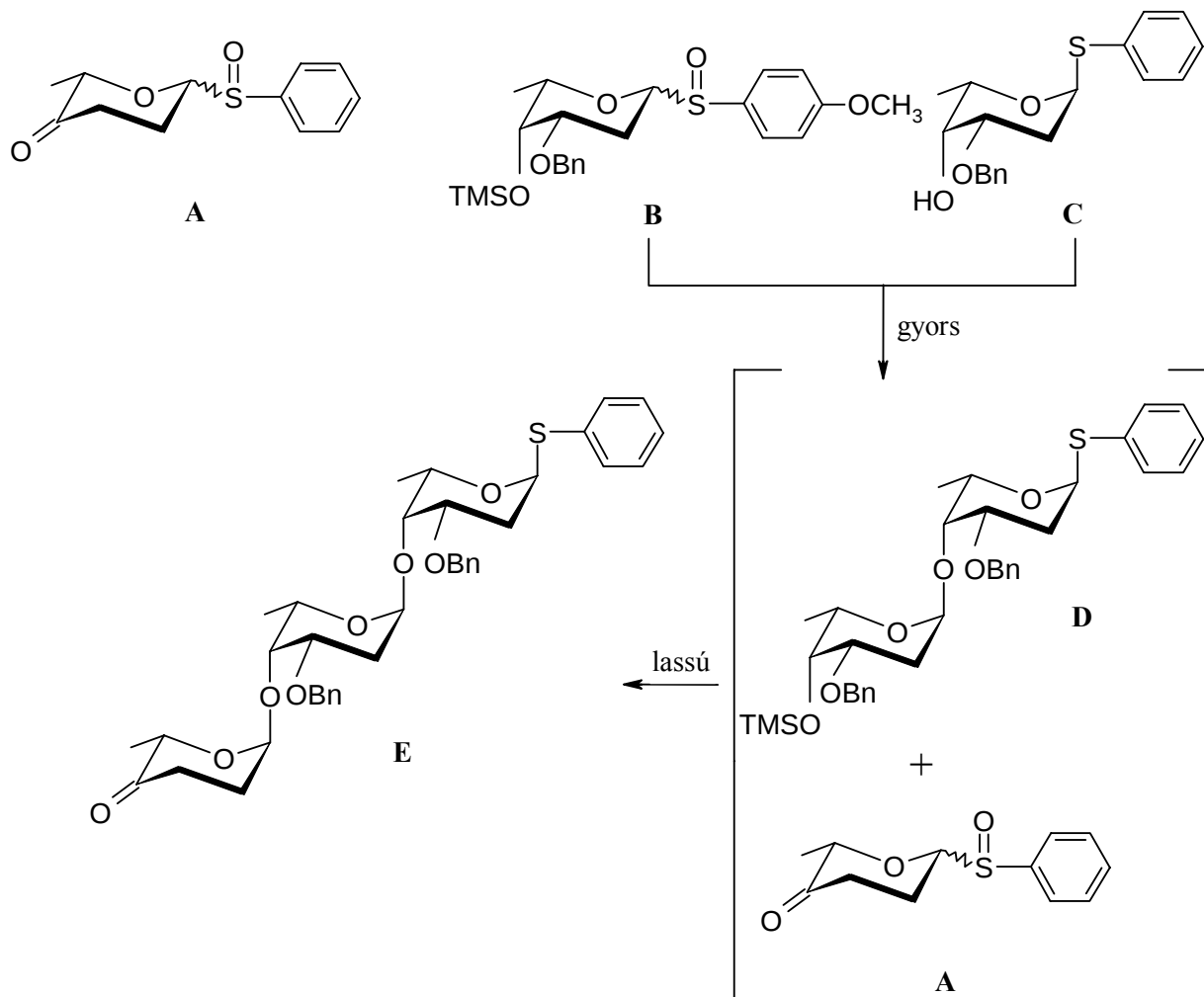
Fraser-Reid és m társai nevéhez fűződik a kemoselektív (armed-disarmed) glikozilezések bevezetése [54]. Csak egyféle módon védik az anomercentrumot, nevezetesen pentenil csoporttal. A pentenil-glikozidot pentenil-glikozid akceptorral reagáltatják, azonban utóbbi dezaktiváló hatású észter csoportokat tartalmaz. Az aktiváló éter funkciókkal bíró pentenil-glikozid lesz a donor. A terméken az észter csoportokat éterré alakítva újabb donor nyerhető.

Rejtett-aktív glikozilezés

Ebben az eljárásban [95] az anomercentrumon lévő stabilis védőcsoport egyszerűen átalakítható olyanná, mely jó távozócsoport glikozilezési körülmények között. A *p*-nitro-fenil-tioglikozidok inerteek tiofil promoterekkel szemben, ezért akzeptorként használhatók. Az elektronszívó nitro csoportot *N*-acetillé alakítva az új tioglikozid már tiofil (rejtett→aktív), tehát donorként használható. Az „aktív” tioglikozidot ezután reagáltatni lehet a „rejtett” *p*-nitro-fenil-tioglikoziddal.

Többlépéses glikozilezés „egytál” reakcióban

Kahne és m társa „egytál” reakcióban állítottak elő egy triszacharidot [96] (10. ábra).



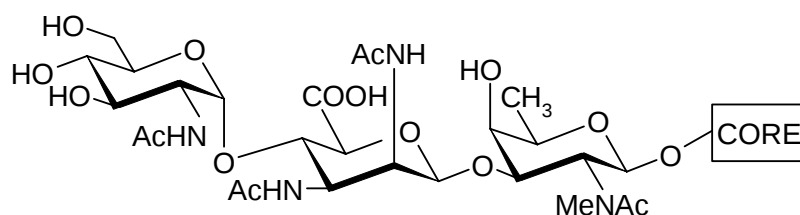
10. ábra Többlépéses glikozilezés „egytál” reakcióban

Ez azon alapult, hogy a fenil-1-tioglikozidokból nyerhető szulfoxidok trifluor-metán-szulfonsav-anhidriddel aktiválhatók [41]. A glikozil donor reaktivitása a fenil csoport szubsztituensétől függ: $\text{OMe} > \text{H} > \text{NO}_2$. Egy reakcióelegyben (10. ábra) az A, B és C megfelelően védett monoszacharidok aktiválásakor először a D diszacharid, majd az E triszacharid képződött 25%-os hozammal. Nagyon fontos eljárások, mint a szilárdfázisú, kombinatoriális és szemi-szintézisek, valamint az enzimatis és kemo-enzimatis

módszerek stratégiáját még érintőlegesen sincs mód tárgyalni e dolgozat terjedelmi korlátai miatt.

2.2. A *Bordetella pertussis* sejtfalában lévő terminális triszacharid szerkezete

A bakteriális oligoszacharidok, neoglikoproteinek (mesterséges bakteriális antigének) előállítása már több évtizedes múltra tekint vissza a szénhidrátkémiában. Az ilyen jellegű munkák végcélja a vakcinálás, fertőző betegségek megelőzése. A vakcinálással kapcsolatos kutatásokat az életminőség javítása céljából a világ egyre nagyobb részén kiemelten kezelik. A Gram-negatív baktériumok sejtfalának külső membránjához a lipopoliszacharid kapcsolódik, mely a lipid A-t és egy poliszacharid komponenst tartalmaz. Utóbbi a „core” régióból és az O-specifikus oldallánc ismétlődő oligoszacharid egységeiből áll. A *Bordetella pertussis* (a származékosság kórokozója) ismétlődő egységei helyett egyetlen, a **11. ábrán** látható, különleges szerkezetű triszacharid áll [97].

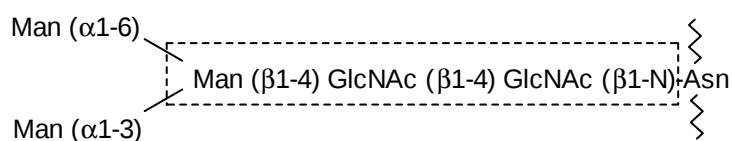


11. ábra A *Bordetella pertussis* lipopoliszacharidjának terminális triszacharid egysége

E triszacharid két különleges építőelemet is tartalmaz. A redukáló végen lévő fukóz származékot francia kollégák már előállították [98]. Az én feladatomban volt a másik ritka bakteriális építőelem, a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav preparálása β -glikozid formájában. Ez utóbbi még manapság is a szénhidrátkémia egyik legnehezebb feladatai közé tartozik. Kötelességem megemlíteni, hogy a preparatív munka közben újabb vizsgálatok láttak napvilágot. Egy elmúlt évben megjelent közleményben kicsit módosították a fukóz építőelem szerkezetét [99], ez azonban nem érinti munkám célkitűzéseit. Svéd kutatók előállították a mannuronsav származékot, azonban csak α -glikozid formájában [100].

2.3. Az *N*-glikoprotein antennák core pentaszacharidja

A glikokonjugátumok élőlények citoplazmájában, extra-celluláris folyadékaiban és sejt-membránjában is megtalálhatók [101-103]. Utóbbiak oligoszacharid komponensei alapvető szerepet játszanak a sejtek „külvilággal” történő kommunikációjában, enzimek, hormonok, baktériumok, vírusok, toxinok kötőhelyei. A glikokonjugátumok proteoglikánok, glikolipidek és glikoproteinek lehetnek, melyek egyik csoportját képezik az *N*-glikoproteinek. Ezekben a szénhidrát lánc a fehérje aszparagin aminosavmaradékának nitrogénjéhez kapcsolódik β -*N*-glikozidos kötéssel. Szinte valamennyi *N*-glikoprotein glikánjában megtalálható a **12. ábrán** látható pentaszacharid, amit core oligoszacharidnak neveznek. Kutatócsoportunk célul tűzte ki e pentaszacharid, illetve kisebb oligoszacharid egységeinek szintézisét glikozil-azidok formájában. A glikozil-azidok aminná alakítva alkalmasak *N*-glikopeptidek előállítására. Az ábrán szaggatott vonallal jelzett triszacharidot a Biokémiai Tanszék munkatársai szintetizálták [104].



12. ábra *N*-Glikoproteinek core oligoszacharidjának szerkezete

Az ábrán látható pentaszacharid glikozil-azid formájában történő előállítása volt az egyik célom. E munka kapcsán külön hangsúlyt kapott a β -mannozidos kötés kialakításának „oxidáció-redukció” módszerében olyan reakciókörülmények kidolgozása, mely lényegesen megjavítja a redukció sztereoszelektivitását.

2.4. Anomális Zemplén dezacilezési reakciók

A Zemplén dezacilezés az egyik leggyakrabban alkalmazott reakció a szénhidrátkémiában [105]. Ezzel az átészterezéssel az OH csoportok enyhe körülmények között regenerálhatók metanolban, katalitikus mennyiségű nátrium-metilát segítségével. Általában a kívánt termék jó hozammal izolálható. Tanszékünk munkatársai az α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-D-galaktóz szintézise közben [106] a benzil-2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-4,6-*O*-benzilidén-2-*O*-benzoil- β -D-galaktopiranozid Zemplén

dezacilezése során úgy találták, hogy a benzoil csoport a molekulán maradt. Hasonló megfigyelést csak elvétve említettek az irodalomban [107-110]. A Tanszéken folytatott vizsgálatok kimutatták, hogy *glüko*- és *galakto*-vegyületek esetében a kettes helyzetben lévő acil csoportok nem távolíthatók el katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal, ha a hármas pozícióban alkil, vagy glikozil szubsztituens található [111-114]. E megfigyelés alapján, az izolált helyzetű észtereket időleges védőcsoportként alkalmazva, bakteriális oligoszacharidokat állítottak elő [111,114]. Később, acil csoportokat tartalmazó dezoxi-cukrok Zemplén reakciói alkalmával is hasonló megfigyelésről számoltak be az irodalomban [115]. Mannoizidok körében eddig egyetlen példa ismeretes, az oktil-3-*O*-benzil-2-*O*-benzoil- β -D-mannopiranozidot preparálták jó hozammal e reakció segítségével [116]. Feladatomban volt néhány egyszerű, izolált helyzetű acil csoportot is hordozó α - és β -mannoizid modellvegyület Zemplén reakciójának vizsgálata.

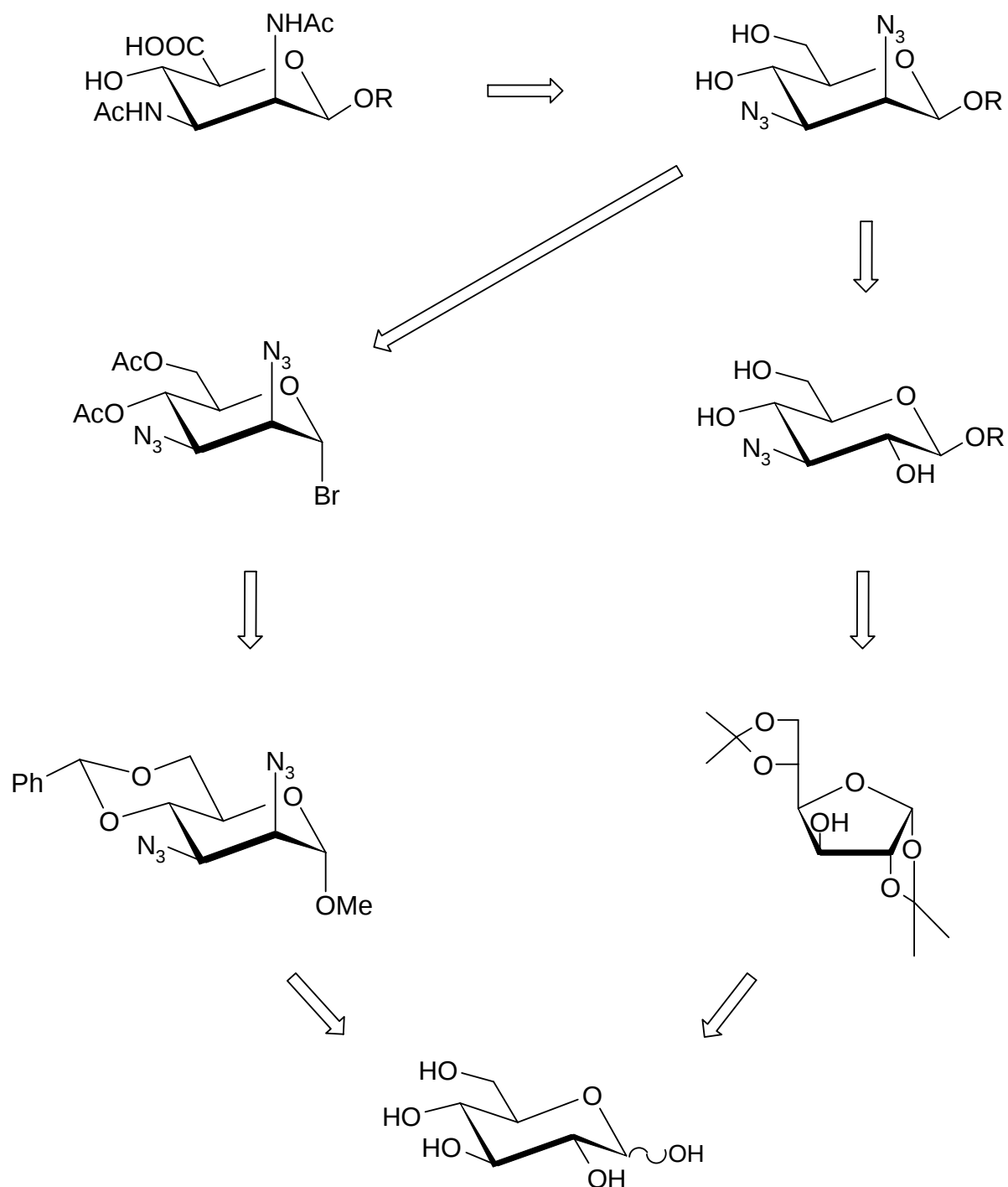
3. Saját vizsgálataim

Dolgozatom a természetben előforduló β -mannozidokat is tartalmazó, biológiailag aktív oligoszacharidok szintézisével, illetve a β -mannozidos kötés kialakításának lehetőségeivel foglalkozik. Célom volt egy ritka baktériumsejtfal építőelem a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav β -glikozidjainak preparálása, valamint az *N*-glikoprotein antennák core pentaszacharidjának szintézise glikozil-azid formájában. Utóbbi munka kapcsán sikerült a β -mannozidok előállításának „oxidáció-redukció” módszerében olyan körülményeket kidolgozni, melyek jelentősen módosították a redukció *manno/glüko* arányát, ezzel javítva az eljárás hatékonyságát.

3.1. Egy ritka baktériumsejtfal építőelem, a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav β -glikozidjainak szintézise

A Gram-negatív baktériumok sejtfalának külső része, a lipopoliszacharid ismétlődő oligoszacharid egységeinek szénhidrát összetétele felelős az immunológiai sajátságokért. A poliszacharid kisebb-nagyobb részleteinek előállításával és hordozóhoz kapcsolásával mesterséges bakteriális antigén állítható elő, melyből diagnosztikum készíthető, vagy felhasználható vakcináláshoz. A vakcinálást, egyes betegségek ily módon történő megelőzését ma a világ nagy részén kiemelt kutatási iránynak tekintik. A *Bordetella pertussis*, a szamárköhögés kórokozója sejtfalának terminális triszacharid egységét a **11. ábrán** (17. oldal) láthatjuk. Feladatomat, a triszacharid középső egysége β -glikozidjainak szintézisét a következő retroszintetikus terv alapján oldottam meg (**13. ábra**): a célvegyületeket 2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidokból kívántam előállítani. A diazido származékokat „direkt” és „indirekt” úton is preparálni szerettem volna. A mannopiranozil donort metil- α -D-glükopiranozidból alakítottam ki, míg a 3-azido-3-dezoxi-D-glükózt diaceton-glükózból hoztam létre.

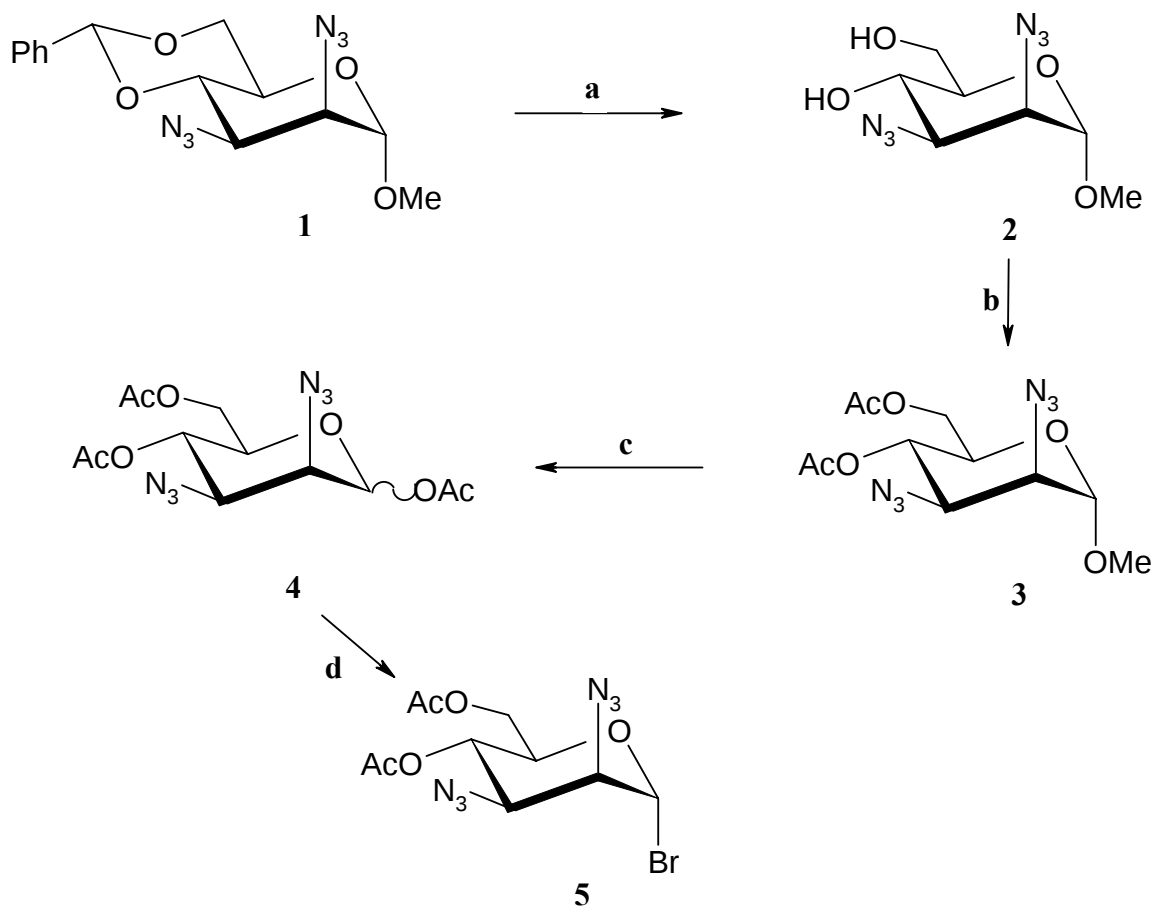
A szintézisek nehézsége az, hogy a β -mannozidos kötés létrehozásán kívül még a ritka építőelem vázát is ki kell alakítani. Mi erre a célra azido csoportot, mint „maszkírozott” amint használtunk, az uronsav kialakítását a szintézismenet végére terveztük. Legjobb tudomásunk szerint e ritka építőelem β -glikozidjait még senki nem állította elő.



13. ábra A retroszintetikus terv

3.1.1. 2,3-Diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidok előállítása „direkt” úton

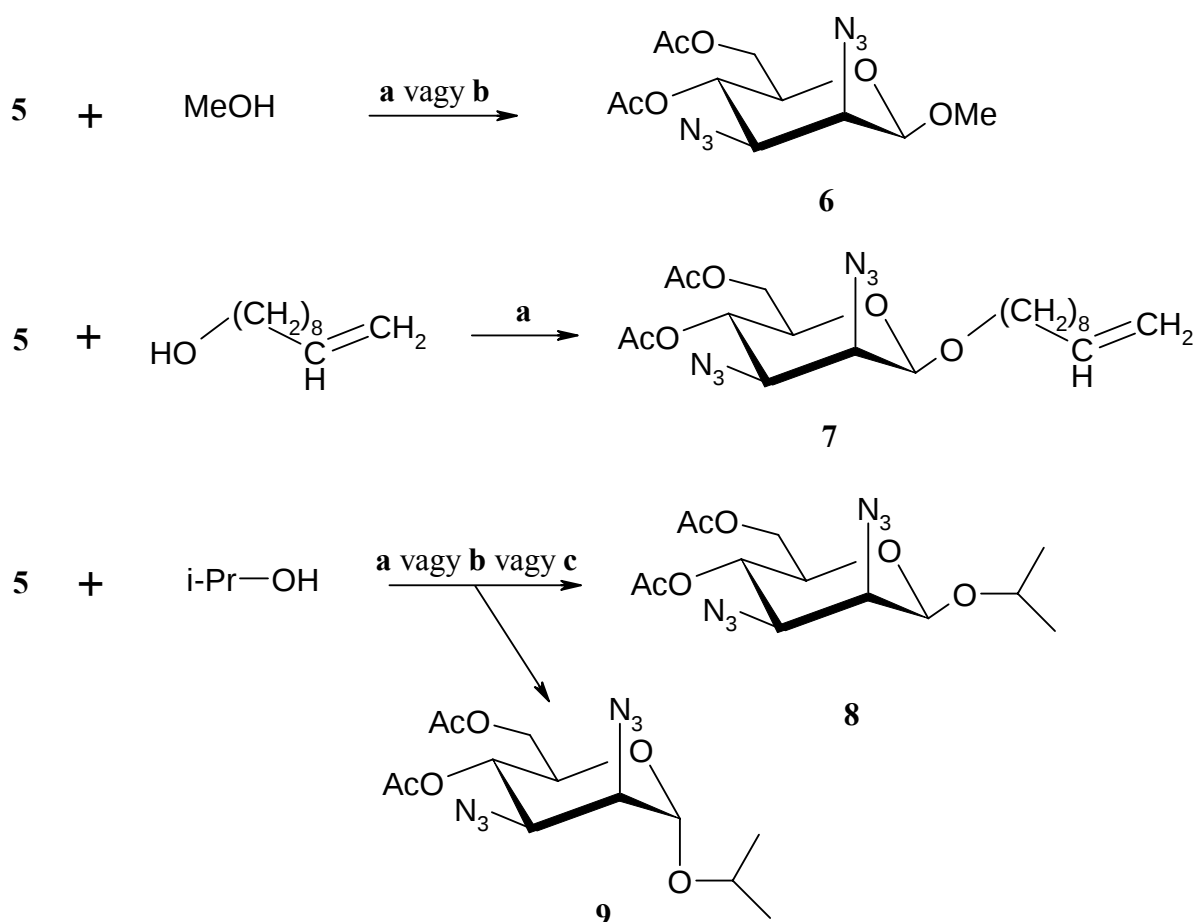
A „direkt” szintézisekben *manno* konfigurációjú glikozil donort használnak. Jelen esetben ez azt jelenti, hogy a donornak már hordoznia kell mindkét azido funkciót. *Paulsen és mtársai* [88] eredményeiből tudjuk, hogy az azido nemrésztvevő csoport, tehát oldhatatlan ezüst-vegyületeket promotorként használva esély adódik β -mannozidok létrehozására. A „direkt” mannozid donor az **5** bromid, mely kialakításának kulcsvegyülete a metil-2,3-diazido-4,6-*O*-benzilidén-2,3-didezoxi- α -D-mannopiranozid (**1**). Ez utóbbit a kereskedelembe kapható metil- α -D-glükopiranozidból hoztuk létre. *Guthrie és Murphy* közleményeire támaszkodva [117,118], az egyes reakciókat kicsit módosítva, hat lépésben több grammos tételeben jutottunk az **1** vegyülethez.



a) 60% AcOH; b) Piridin, Ac₂O; c) Ac₂O, H₂SO₄; d) TiBr₄, CH₂Cl₂;

14. ábra A mannozid-bromid előállítása

Enyhe savas hidrolízist követően a metil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- α -D-mannopiranozidot (**2**) a hagyományos módon (piridin, ecetsav-anhidrid) acetileztük és a **3** vegyületet kristályos formában izoláltuk. Ezt követően sikerült az azido csoportok jelenlétében acetolízissel (Ac_2O , H_2SO_4) a **4** triacetáthoz jutni, melyet anomerkeverékként izoláltunk. A mannozil-bromidot (**5**) nem a szokásos módon jégecetes hidrogén-bromiddal állítottuk elő, hanem az azido funkciók redukciójától tartva száraz diklór-metánban TiBr_4 segítségével (**14. ábra**). A *Paulsen és m társai* által kidolgozott módszert [88] az **5** diazido mannozil donorra adaptálva, azt metanollal, 9-decén-1-ollal és *i*-propil-alkohollal reagáltattuk száraz diklór-metánban, ezüst-szilikát promoter jelenlétében. Mindhárom esetben kizárólag a β -glikozid keletkezett (**15. ábra**).

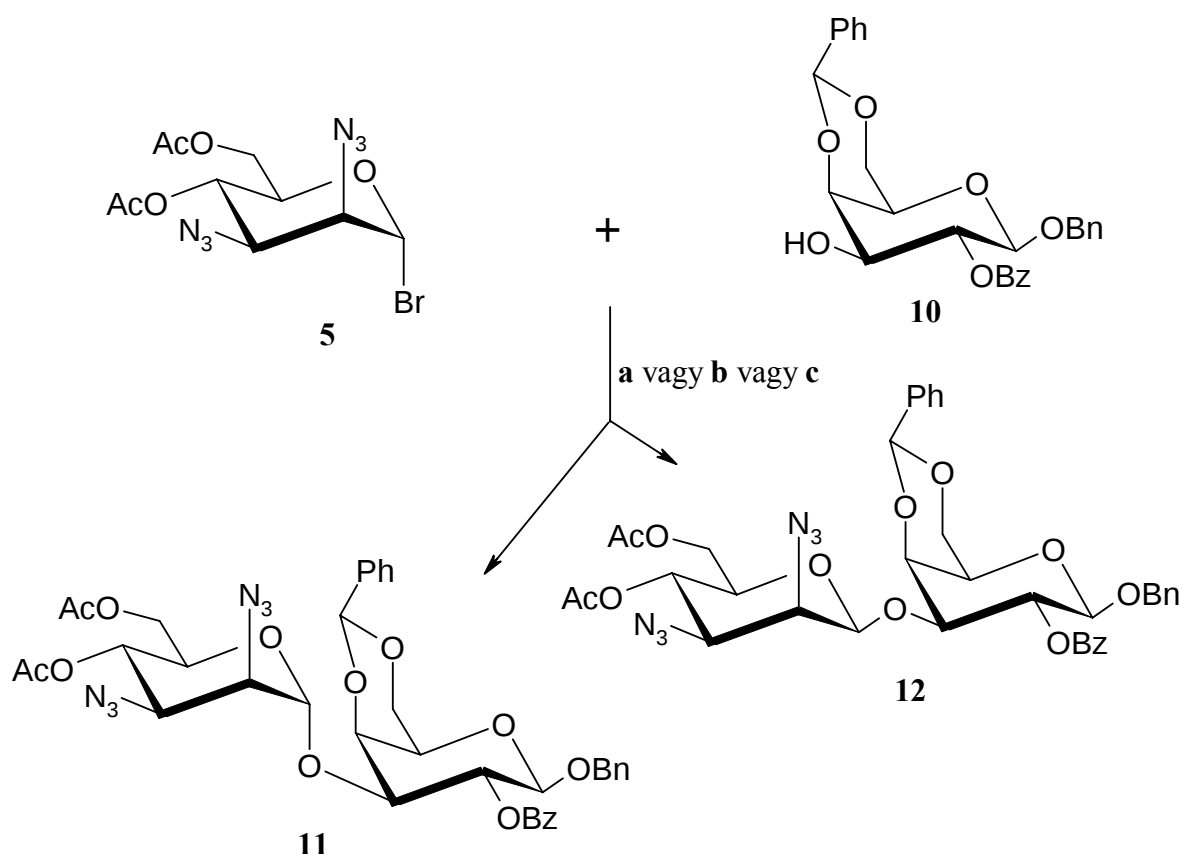


a) Ag-szilikát, CH_2Cl_2 , 4 Å; **b)** HgBr_2 , CH_2Cl_2 , 4 Å; **c)** $\text{Hg}(\text{CN})_2$, Toluol/Nitro-metán 1:1

15. ábra β -Mannozidok szintézise

Az anomerkonfigurációkat az $[\alpha]_D$ értékek és az NMR adatok segítségével állapítottuk meg. A ^{13}C NMR spektrumokban a $J_{\text{C-1,H-1}}$ csatolási állandók 157-158 Hz-nek adódtak, melyek egyértelműen a β -konfigurációra utalnak. Összehasonlításként, a **3** α -metil-mannozidban ez az érték 172 Hz volt. Amikor HgBr_2 promotert használtunk az **5** bromid és nagy feleslegben alkalmazott metanol, illetve *i*-propil-alkohol reakciójában, a β : α arányok 20:1-nek és 10:1-nek adódtak. *i*-Propil-alkohollal $\text{Hg}(\text{CN})_2$ jelenlétében is végrehajtottuk a reakciót és még mindig a β -anomer volt a főtermék.

Fenti eredmények azt mutatják, hogy az **5** bromid reakciói reaktív aglikonokkal főleg β -mannozidokat adnak. Ha a promoter elég effektív és az alkohol komponenst nagy feleslegben alkalmazzuk, akkor az anomercentrumon $\text{S}_{\text{N}}2$ reakció játszódik le és 1,2-*cis*-glikozid (β -mannozid) keletkezik. A promoterek aktivitásának csökkenésével [Ag-szilikát $\rightarrow$ $\text{HgBr}_2 \rightarrow \text{Hg}(\text{CN})_2$] a termékben a β -anomer részesedése is lecsökken.



a) HgBr_2 , CH_2Cl_2 , 4 Å; b) Ag-szilikát, CH_2Cl_2 , 4 Å; c) Ag-triflát, CH_2Cl_2 /Toluol, 4 Å

16. ábra Diszacharidok előállítása

A mannozil-bromidunk teljesítőképességét tovább vizsgálva, egy monoszacharid (**10**) [119] szekunder OH csoportját glikozileztük különböző promoterek segítségével (**16. ábra**). Az ezüst-szilikát és a HgBr_2 ellentétes szelektivitást mutatott ($\beta:\alpha$ 7:2 és 1:2). Ezüst-trifláttal jó termeléssel, de csak az α interglikozidos kötésű diszacharid (**11**) képződött. Az anomerkonfigurációk meghatározásában újra jó szolgálatot tett a ^{13}C NMR. A $J_{\text{C-1}',\text{H-1}'}$ csatolás 173 Hz volt az α -(**11**), míg 162 Hz a β -diszacharidban (**12**).

Az eddigi kísérleteket áttekintve meglepő, hogy higany vegyületek alkalmazásával is keletkezik β -mannozid, hiszen ezeket nem szokás az „oldhatatlan” promoterek közé sorolni. Persze reaktív, nagy feleslegben használt aglikonnal ilyen esetre is van példa az irodalomban: *Bebault* és *Dutton* 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-*O*-karbonil- α -D-mannopiranozil-bromidot reagáltattak metanollal $\text{Hg}(\text{CN})_2$ jelenlétében acetonitrilben és jó hozammal β -mannozidot nyertek [120].

A „direkt” β -mannozilezések előnye, hogy a donort csak egyszer kell előállítani, mellyel különböző aglikonok glikozilezhetők. Hátránya azonban, hogy a kevésbé reaktív alkoholok esetében a szelektivitás és a hozam is erősen lecsökkenhet. Valóban, az **5** bromiddal nem sikerült a „természetes” aglikonnak hitt fukóz egység (ld. **11. ábra**) megfelelően védett származékát [98] mannozilezni. A felmerült nehézségek miatt egy „indirekt” reakcióutat is kidolgoztunk a 2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -mannozidok előállítására.

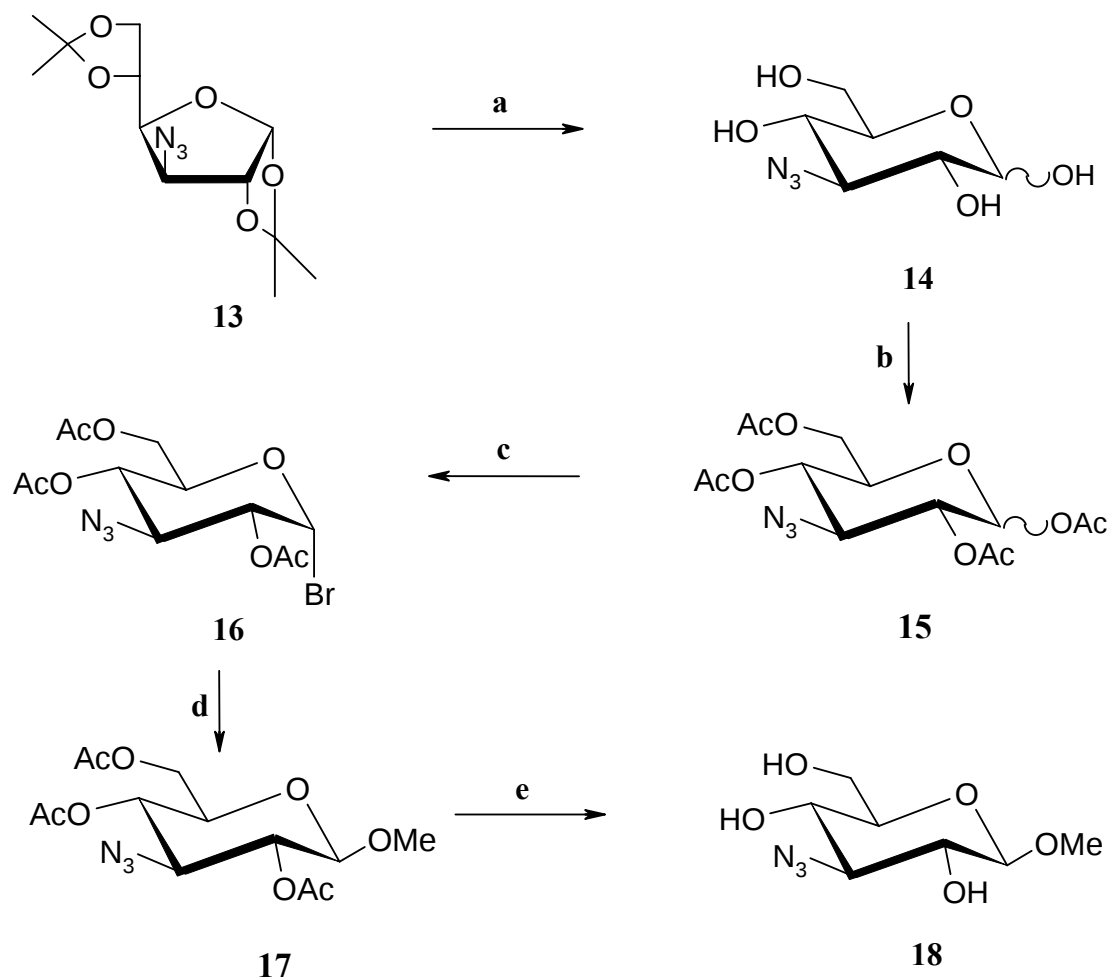
3.1.2. 2,3-Diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidok előállítása „indirekt” úton

Az „indirekt” reakcióút kidolgozásakor az volt az elképzelésünk, hogy az irodalomból ismert módon [121] előállítjuk a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**13**). Glükózil donorra (**16**) alakítás után a C-2 résztvevő csoportja biztosítja a glükozilezési reakció β -szelektivitását. Megfelelő védőcsoport manipuláció után a C-2 konfigurációját úgy változtatjuk meg, hogy közben még egy acetamido funkció kialakítása is lehetővé váljon.

Metil- β -D-glükopiranozid származékok preparálása

A **13** azido-vegyületet az irodalomból ismert úton állítottuk elő [121] D-glükózból, diaceton-glükózon keresztül [122]. A következőképpen alakítottuk át glikózil donorra: Kationcserélő gyanta (H^+ forma) segítségével 60 °C-on hidrolizáltuk az izopropilidén acetálokat, így a 3-azido-3-dezoxi-D-glükopiranózt (**14**) anomerkeverék formájában nyertük. A ^{13}C spektrumban látható, hogy az anomerek közel 1:1 arányban vannak jelen (96.56 C-1 β és 92.13 ppm C-1 α). Hagyományos acetilezést követően (piridin, ecetsav-

anhidrid) a 3-azido-1,2,4,6-tetra-O-acetil-3-dezoxi-D-glükopiranozt is az α,β -anomerek keverékeként (**15**) izoláltuk.



a) Amberlite IR 120 (H^+); b) Piridin, Ac_2O ; c) $TiBr_4$, CH_2Cl_2 ; d) $HgBr_2$, 4 Å, MeOH;
e) NaOMe, MeOH

17. ábra Metil- β -D-glükopiranozid származékok előállítása

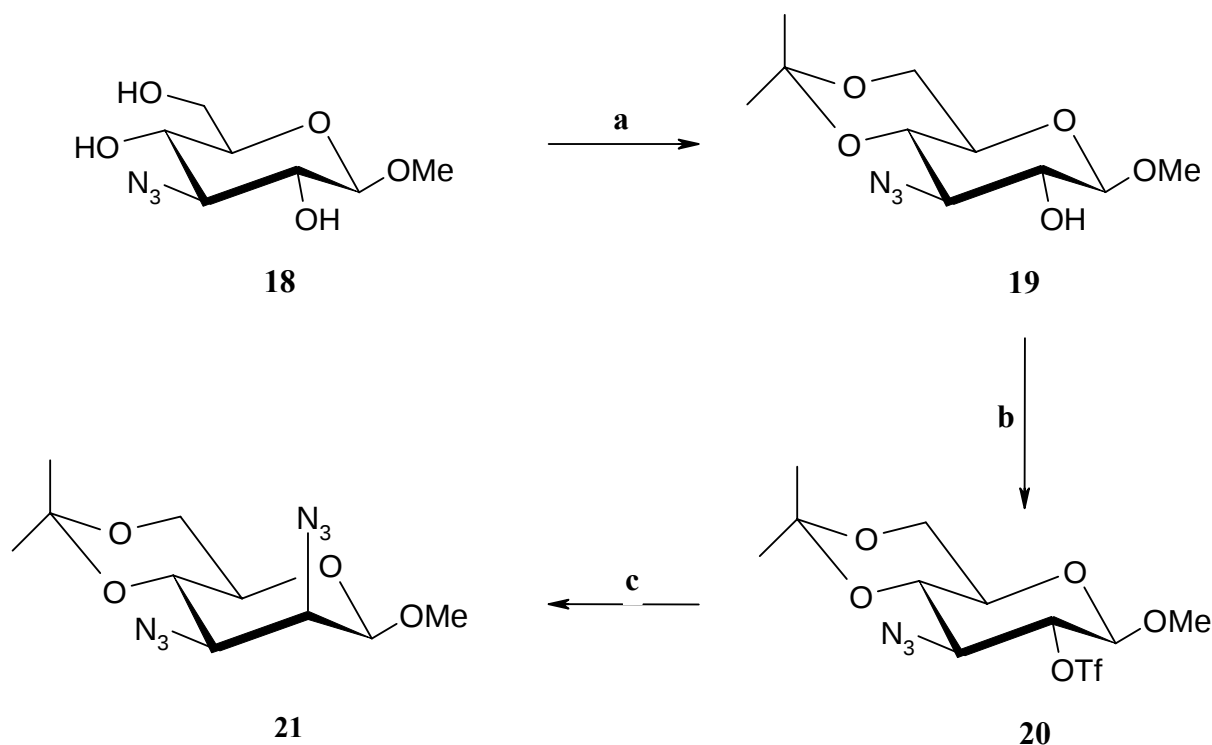
Az 1H NMR felvételen látható, hogy az α -anomerben a $J_{1,2}$ csatolási állandó 3.6 Hz, míg a β -izomerben ez az érték 8.2 Hz. Ezek az adatok összhangban vannak a H-1 és H-2 *cisz*, illetve *transz* állásával. Az anomercentrum aktiválására nem használhattuk a hagyományos eljárást, ugyanis a jégecetes hidrogén-bromid redukálja az azidot. Száraz diklór-metánban $TiBr_4$ segítségével, szobahőmérsékleten, néhány napos reakcióidővel jó hozammal preparáltuk a glikozil-bromidot (**16**), melyet tisztítás nélkül felhasználhattunk a következő reakcióban. A VRK és az NMR spektrumok ugyanis azt mutatták, hogy a **16** bromid

egységes vegyület és ahogyan az várható volt, α -anomer (H-1 6.63 ppm, $J_{1,2}$ 3.9 Hz). A **16** bromidot metanollal reagáltattuk. Az akceptor kiváló reakciókészségét figyelembe véve a kapcsoláshoz az egyszerűen kivitelezhető *Jacquinet* módszert [26] választottuk. A promoter HgBr_2 , savmegkötőként pedig porított 4 Å-ös molekulaszita szolgál. A száraz diklórmetánban, argon alatt, szobahőmérsékleten végrehajtott reakció jó hozammal szolgáltatja a **17** metil- β -glükozidot. Az anomerkonfiguráció a szomszédcsoporthoz való részvétel miatt előre megjósolható volt, de az ^1H spektrumban a H-1 dublettjének (4.39 ppm) csatolási állandója (7.8 Hz) is ezt támasztotta alá. Az acetyl csoportok eltávolítása következett. Az izolált helyzetű észterek nagyon stabilisak a *Zemplén* reakció körülményei között (metanol, katalitikus mennyiségű nátrium-metilát) [114], ezért 1.2 ekvivalens nátrium-metilátot és néhány napos reakcióidőt alkalmaztunk, hogy mindhárom acetyl csoport eltávolítható legyen. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően a metil-3-azido-3-dezoxi- β -D-glükopiranozidhoz (**18**) jutottunk (**17. ábra**). A termék ^{13}C spektruma teljesen egységes vegyületre utal és nincs benne acetyl csoportok jelenlétét mutató metil, vagy karbonil jel.

Metil- β -D-mannopiranozidok előállítása

A szintézisút további szakaszában a következő szempontokat kellett figyelembe venni: a **18**-as vegyület már egy olyan β -glikozid, mely a hármasképletben azido csoportot (maszkírozott aminoszt) tartalmaz, de a C-2 konfigurációját még meg kell változtatni, ráadásul oly módon, hogy lehetőség nyíljon újabb aminoszt kialakítására. Azt terveztük, hogy a 4-es és 6-os hidroxilokon acetált alakítunk ki, majd a C-2-n nukleofil szubsztitúcióval újabb azido csoportot hozunk létre. Egyszerű kivitelezhetősége és a jó hozam reményében izopropilidén acetált alakítottunk ki: a **18**-as vegyületet *p*-toluolszulfonsav jelenlétében 2,2-dimetoxi-propánnal reagáltattuk ($\rightarrow$ **19**). A védőcsoport jelenléte NMR segítségével könnyen igazolható. Például, a ^{13}C felvételen 28.84 és 18.89 ppm-nél látjuk a metil, míg 99.93-nál az acetálos szén jeleit. Szigorúan vízmentes körülmények között trifluor-metán-szulfonsav-anhidriddel a **20** trifláthoz jutottunk. A trifliloxi kiváló távozó csoport jellegét kihasználva, a kromatográfiásan egységes **20** származékból nátrium-aziddal *N,N*-dimetil-formamidban sikerült jó termeléssel a 2,3-diazido-*manno* vegyületet (**21**) preparálnunk (**18. ábra**). Az ^1H NMR spektrumok alapján jól követhetők a molekulák szerkezetében végbement változások: a β -glükozidokban a H-1 és H-2 *transz-diaxiális* állása miatt a $J_{1,2}$ csatolási állandó 8 Hz körüli érték. A **21** β -mannozidban a H-1 és H-2 *cisz-axiális-ekvatoriális* térállása 1 Hz körüli $J_{1,2}$ értéket ad. A $J_{2,3}$ csatolási állandó is lecsökken a *glüko*-vegyületekhez képest. Valóban, a **21** β -mannozidban

a H-1 dublettjének (4.54 ppm) csatolási állandója 1.4 Hz. A H-3 3.6 és 10.0 Hz-el csatol a szomszédos vázhidrogénekkel. A „szén-proton csatolt” spektrum alapján mért $J_{C-1,H-1}$ csatolás 159 Hz-es értéke is a β -anomerkonfigurációt támasztja alá (α -anomerben kb. 170 Hz lenne). Ugyanígy, a fajlagos forgatóképesség értéke is megerősíti feltételezésünket.



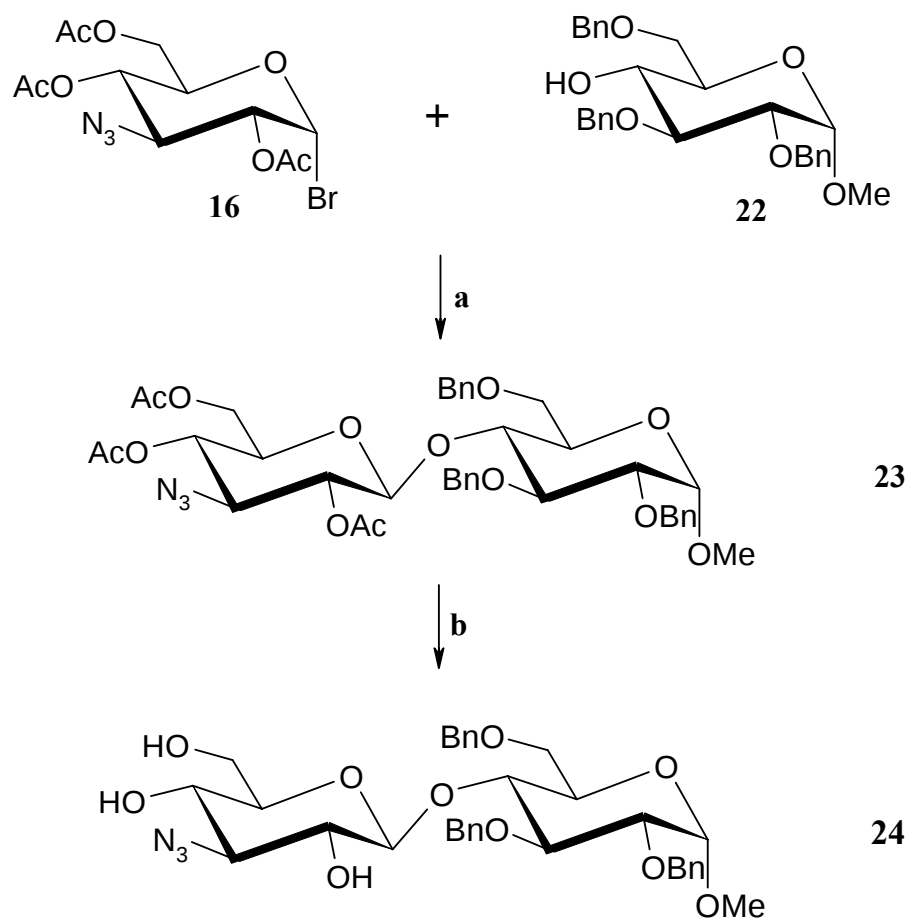
a) *p*TSA, 2,2-dimetoxi-propán; b) Piridin, Tf_2O ; c) DMF, NaN_3 ;

18. ábra Metil- β -D-mannopiranozid származék előállítása

Egy diszacharid modellvegyület szintézise

Nyilvánvaló, hogy a diazido- β -mannozidok nukleofil szubsztitúcióval történő kialakításának teljesítőképességét még oligoszacharidok esetében is vizsgálni kell. Úgy gondoltuk, hogy a közismerten kevésbé reakcióképes „glükóz 4-OH” glikozilezésével és a keletkezett diszacharid átalakításával próbálkozunk. Az irodalomból ismert úton metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozidot (**22**) állítottunk elő [123]. A kevésbé reaktív 4-es hidroxiljának a **16** bromiddal történő glikozilezését a nagyon hatékony ezüst-trifluor-metán-szulfonát (ezüst-triflát) [25] promoter segítségével végeztük el. Jó termeléssel

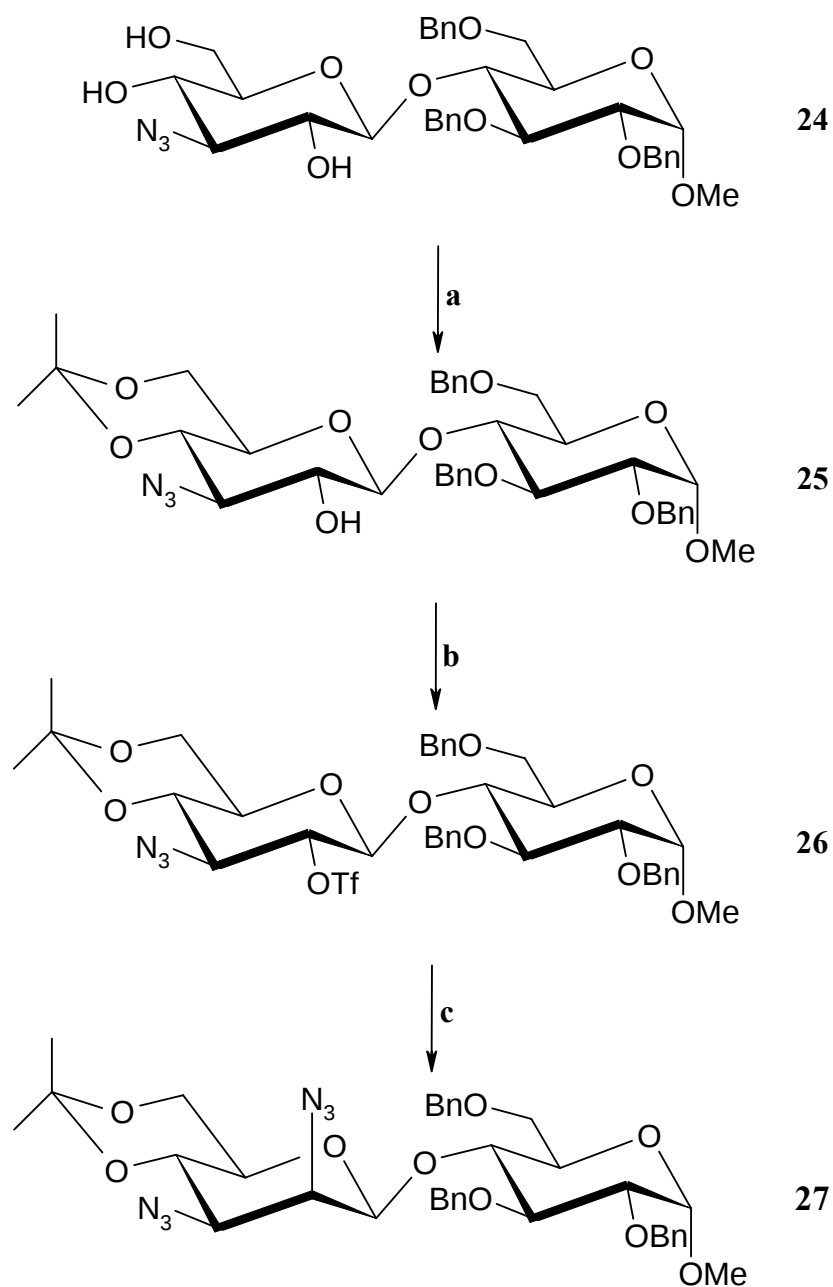
nyertük a **23** diszacharidot (**19. ábra**). Az interglikozidos kötés β -anomerkonfigurációját a $J_{1',2'}$ 8.1 Hz-es értéke bizonyítja.



a) Ag -szilikát, $4 \text{ \AA}$, $Toluol/CH_2Cl_2$; b) $NaOMe$, $MeOH$;

19. ábra Egy diszacharid modellvegyület szintézise

A szintézismenet ezután a metil-glikozidoknál bevált utat követte. Az acetyl csoportok eltávolítása után ($\rightarrow$ **24**) izopropilidén acetált készítettünk ($\rightarrow$ **25**, **20. ábra**), amit vízmentes körülmények között a **26** triflát származékká alakítottunk. A módszer használhatóságának szempontjából a következő lépés kritikus volt, azonban sikerült a **26** diszacharid vegyület esetében is elfogadható hozammal végrehajtani a nukleofil szubsztitúciót ($\rightarrow$ **27**). A termék műszeres vizsgálatai igazolták, hogy sikerült a β -mannozidot kialakítanunk ($H-1$ 4.68 ppm, $J_{1,2}$ 3.4 Hz; $H-1'$ 4.53 ppm, $J_{1',2'} < 1$ Hz; $C-1$ 98.31 ppm, $J_{C-1,H-1}$ 171 Hz; $C-1'$ 100.61 ppm, $J_{C-1',H-1'}$ 160 Hz; $[\alpha]_D -19^\circ$, $CHCl_3$).



a) $pTSA$, 2,2-dimetoxi-propán; **b)** Piridin, Tf_2O ; **c)** NaN_3 , DMF

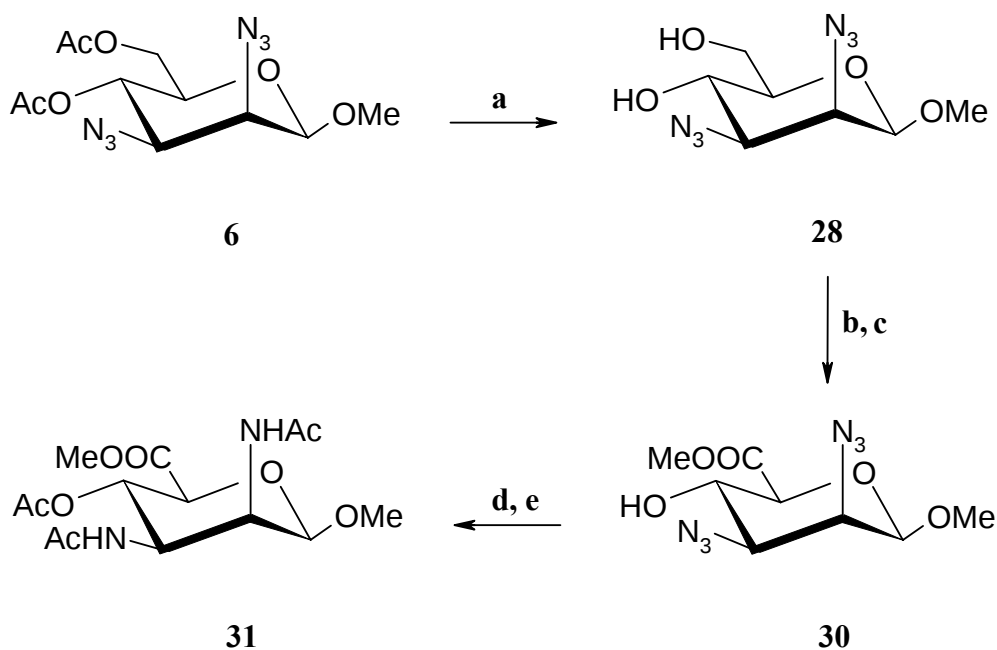
20. ábra β -Mannozid előállítása nukleofil reakcióval

A **25** és **27** diszacharidok szerkezetvizsgálatában MALDI-TOF tömegspektrometriát is alkalmaztunk. Mindkét esetben könnyen azonosíthattuk a $[M+Na]^+$ és $[M+K]^+$ csúcsokat. Az „indirekt” reakcióút előnye, hogy kevésbé reaktív alkoholokat is jó hozammal, kiváló β -

szelektivitással lehet glikozilezni. Hátránya, hogy minden egyes célvegyületnél külön-külön végre kell hajtani a C-2 konfigurációjának megváltoztatását.

3.1.3. Mannuronsav származékok előállítása

A célvegyületek retroszintetikus terve alapján (13. ábra, 21. oldal) a mannuronsavak szintézisét a 2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidokból kívántuk megvalósítani. Két út kínálkozott: 1) Először kialakítjuk a karboxil csoportot, majd az azido funkciók redukciója és *N*-acetilezése következik; 2) Az acetamido csoportok kialakítása után oxidáljuk a primer alkoholos OH csoportot. A helyes reakcióút kiválasztásában figyelembe vettük svéd kutatók azon tapasztalatát, hogy axiális térállású 2-acetamido-csoport jelenlétében az uronsav kialakítása közben 6,2-laktám képződése játszódott le [124]. Ezért természetesen először az 1) pontban leírt változatot kíséreltük meg.



a) NaOMe, MeOH; b) TEMPO, NaOCl; c) Bu₄NBr, MeI, CH₂Cl₂/H₂O;

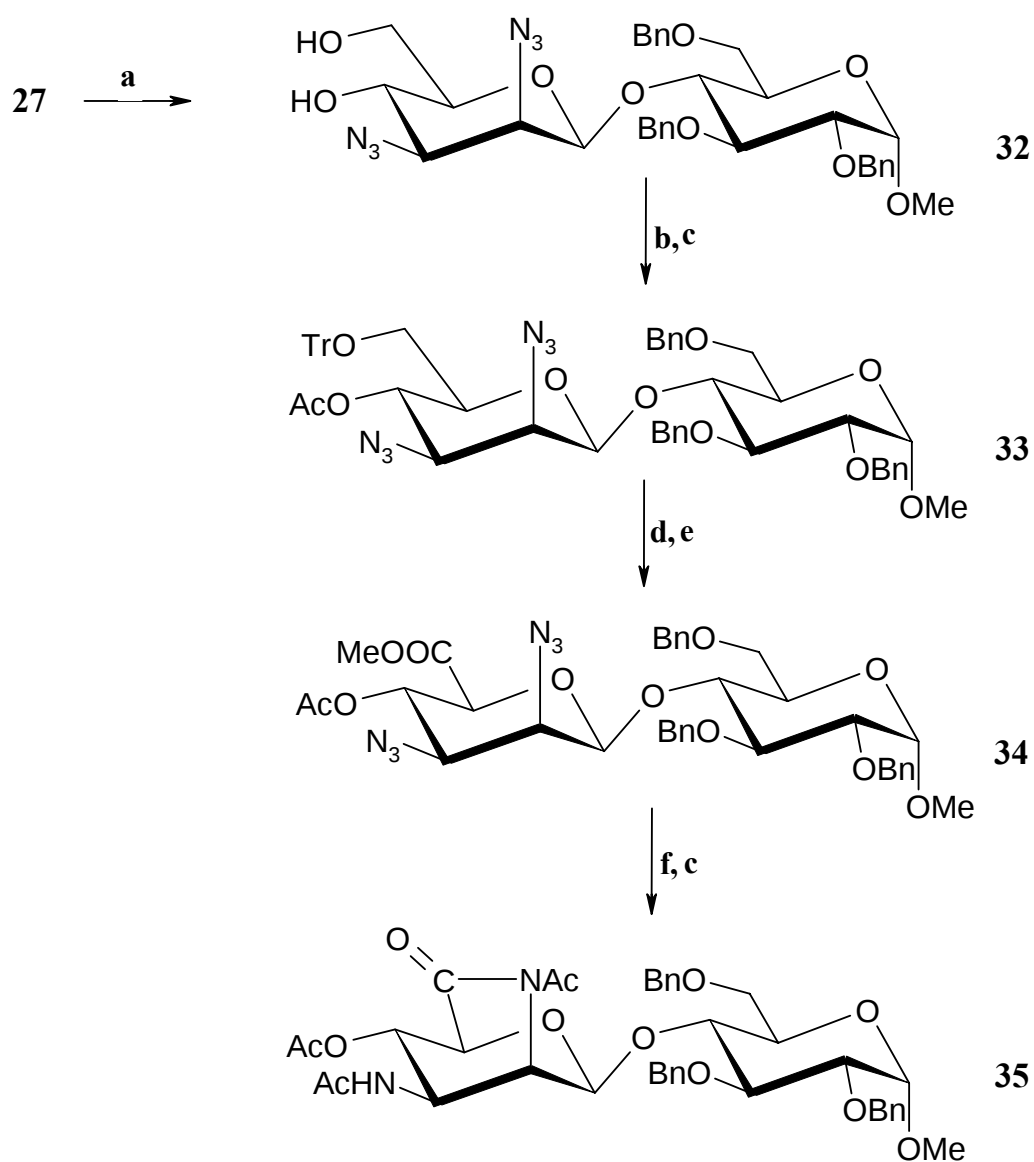
d) Pd-hidroxid, H₂; e) MeOH, Ac₂O

21. ábra Mannuronsav vegyületek előállítása

A 6 diazido származékot dezacetileztük. A terméket (28) TEMPO oxidációval [125] uronsavvá alakítottuk (29), melyet metilészterré konvertálás után (30) jó hozammal

izoláltunk (**21. ábra**). A vegyület szerkezetét az NMR felvételek igazolták. Az ^1H spektrumban a H-5 dubletté egyszerűsödött (3.83 ppm), illetve megjelent a metilészter szingulettje (3.85 ppm). A ^{13}C felvétel karbonil jele (169.63 ppm) is jellegzetes, míg a $J_{\text{C-H-1}}$ 158 Hz-es értéke továbbra is β -anomerkonfigurációra utal. Az azido csoportok katalitikus hidrogénezése, majd a diamin *N*-acetilezése gyakorlatilag kudarcba fulladt. A vékonyréteg-kromatográfiában komoly detektálási problémák jelentkeztek, a számos termékből csak HPLC-vel sikerült igen szerény „hozammal” néhány mg diacetamido származékot izolálni. Az ^1H NMR jól mutatta az acetamido funkciók jelenlétét, de azt is, hogy sajnos *O*-acetilezés is történt. A **27** diszacharid modellvegyületen folytattuk a kísérletezést azért, mert a benzil éterek miatt legalább a detektálás (UV) biztosítottnak tűnt (**22. ábra**). Az acetál enyhe savas hidrolízise után a **32** a TEMPO oxidáció körülményei között elbomlott, ezért kénytelenek voltunk *Jones* oxidációt alkalmazni. Először a 6'-OH-t tritileztük, a 4'-OH-t pedig „egytál reakcióban” acetileztük ($\rightarrow$ **33**). Az oxidáció savas közegében regenerálódott a primer alkoholos hidroxil, majd az uronsav vegyület keletkezett. A terméket újra metilészterként (**34**) izoláltuk. Az azido csoportok redukciójára ezúttal 1,3-propán-ditiolt használtunk. Néhány napos reakcióidővel egységes terméket nyertünk (VRK), melyet piridinben ecetsav-anhidriddel acetileztünk. Meglepetésre, a produktum ^1H NMR spektruma jelentősen eltért a vártakozástól. CDCl_3 -ban csak egyetlen NH dublett mutatkozott, míg uronsav-metilészter jelenlétére utaló metil szingulettet nem találtunk. Az *N*- és *O*-acetil csúcsok közelében megjelent egy újabb, 3 H-nek megfelelő jel. Mindezek, valamint a csatolási állandók értékei arra utaltak, hogy a megfelelő 6,2-laktámot (**35**) izoláltuk. Feltételezésünket a MALDI-TOF tömegspektrum is igazolta.

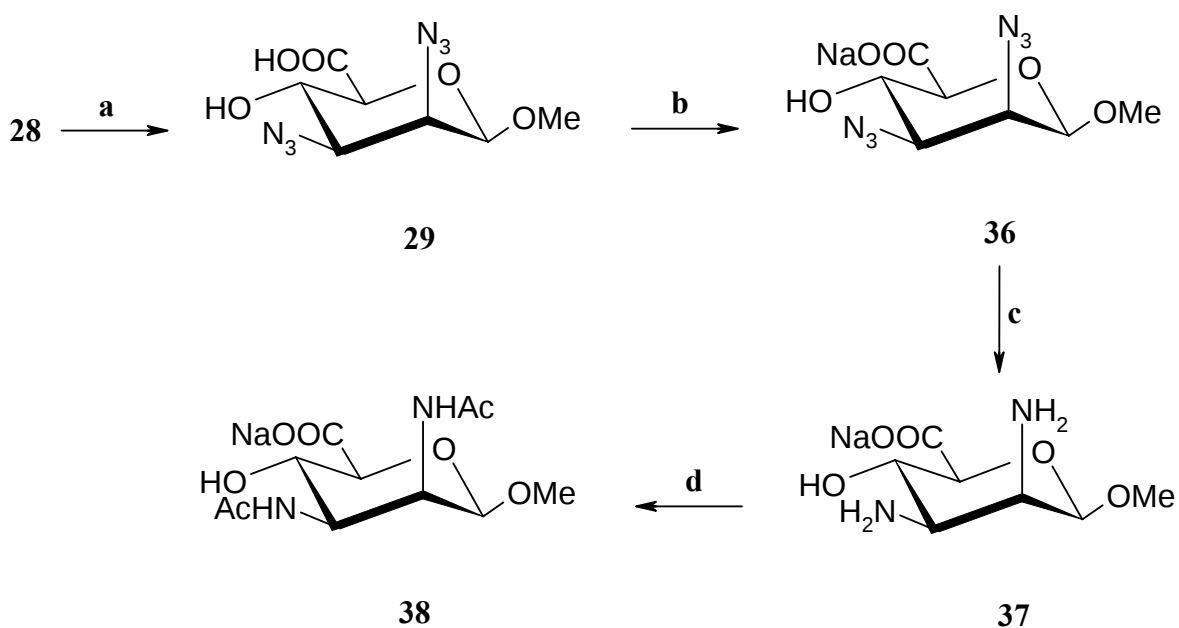
A tapasztalatokat leszűrve nyilvánvaló, hogy csak akkor juthatunk el a célvegyülethez, ha az uronsavat nem észteresítjük és nem alkalmazunk piridint az acetilezéskor. A **28** diazido vegyületet ezért újra oxidáltuk (**23. ábra**). Egyszerű extrakciókkal elfogadható termeléssel nyertük a **29** uronsavat. Az NMR vizsgálatok igazolták az átalakítás sikerét, valamint azt, hogy a nyerstermék kevesebb, mint 5% szennyezést tartalmaz. NaOH oldattal a **36** uronáthoz jutottunk, melyet liofilezés után etanolban palládium-hidroxid jelenlétében hidrogénezünk ($\rightarrow$ **37**). A VRK előhívására orcint használtunk. Az *N*-acetilezést metanolban, 0 °C-on, számított mennyiségű ecetsav-anhidriddel végeztük el. A terméket



a) 60% AcOH; **b)** Piridin, TrCl; **c)** Piridin, Ac₂O; **d)** CrO₃, H₂SO₄, CH₂Cl₂/Aceton;
e) Bu₄NBr, MeI, CH₂Cl₂/H₂O; **f)** 1,3-Propán-ditiol

22. ábra Kísérletek diszacharid modellvegyületeken

nátrium só formájában Kieselgel oszlopon tisztítottuk (**23. ábra**). Az NMR felvételek igazolták, hogy sikerült a (**38**) célvegyületet előállítani. Az ^1H spektrumban az *N*-acetyl metil szingulettjei (2.05 és 1.95 ppm), a H-5 dublettje (3.85 ppm, $J_{4,5}$ 9.7 Hz) jellegzetesek. A ^{13}C felvételen látható, hogy az acetamido csoportokat hordozó C-2 és C-3 „upfield-shiftet” szenvedett ($\rightarrow 64.87$ és $\rightarrow 61.51$ ppm) a kiindulási vegyület (**36**) megfelelő szeneihez képest.

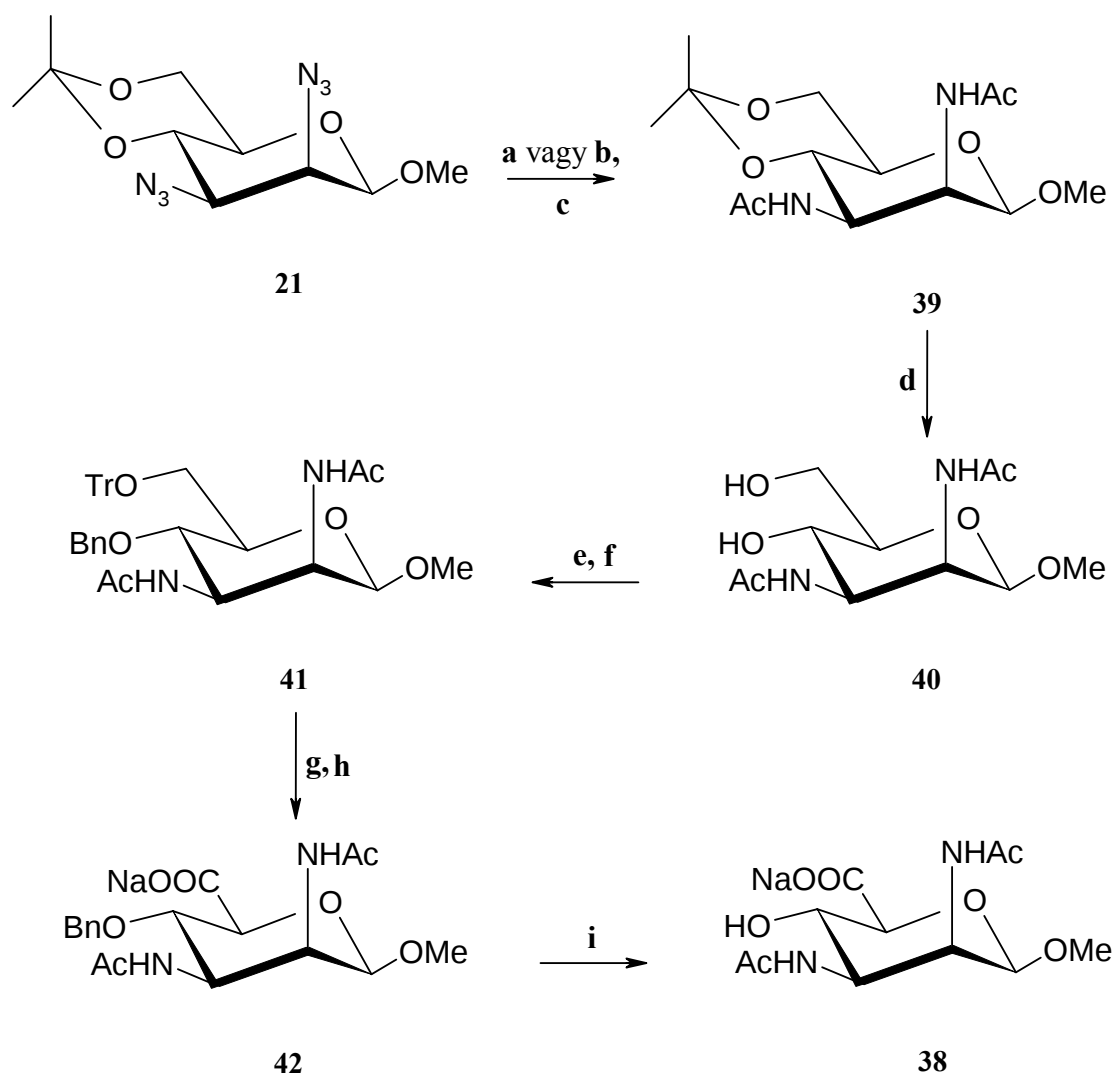


a) TEMPO, NaOCl; b) NaOH; c) Pd-hidroxid, H_2 ; d) MeOH, Ac_2O

23. ábra A célvegyület szintézise

Ezután megpróbáltunk a másik reakcióúton is a **38** uronsavhoz eljutni (**24. ábra**). A **21** diazido származékot PdC jelenlétében hidrogénezéssel és 1,3-propánditiollal is sikeresen redukáltuk, majd piridin ecetsav-anhidriddel 2,3-diacetamido vegyületté (**39**) alakítottuk. A szerkezetigazolásban az NMR spektrumok újra nagyon informatívak voltak. Az ^1H felvételen 1.89 és 2.03 ppm-nél szingulettként jelentkezték az *N*-acetyl metil jelek. A ^{13}C spektrumban két karbonil jel látható (174.87 és 174.41 ppm), valamint az acetamido csoportokat hordozó vázszenek jellegzetes eltolódást mutatnak a diazidokhoz viszonyítva (51.27 és 50.94 ppm). A **39** vegyület acetál védőcsoportját enyhe savas hidrolízissel távolítottuk el és nyertük a metil-2,3-diacetamido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidot (**40**). Sajnos, TEMPO oxidációval nem sikerült célhoz érni, ezért megint a Jones oxidációt terveztük.

Tritilezést követően a 4-OH-t benzil csoporttal védtük ($\rightarrow$ **41**). A körülmények megválasztásával ügyelni kellett arra, hogy lehetőleg *N*-benzilezés ne történjen. A **41** NMR spektrumai ezt igazolták is, különösen az ^1H felvétel, ahol az NH dublettek jól láthatók. Jones oxidáció után a nyersterméket nátrium-uronáttá alakítottuk és Kieselgél oszlopon tisztítottuk. A spektrális adatok jó egyezésben voltak a remélt szerkezettel. A **42** 4-benzil éter katalitikus hidrogénezése után az uronátot oszlopon tisztítottuk. A végtermék ($\rightarrow$ **38**) fizikai állandói és spektrumai megegyeztek az előző úton előállított anyagével.



a) PdC, H₂; b) 1,3-Propán-ditiol; c) Piridin, Ac₂O; d) 60% AcOH; e) Piridin, TrCl;
f) BaO, Ba(OH)₂, BnBr; g) CrO₃, H₂SO₄, CH₂Cl₂/Aceton; h) NaOH; i) PdC, H₂

24. ábra A célvegyület szintézise egy másik úton

A kidolgozott reakcióutak reményt adnak arra nézve, hogy a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsavat oligoszacharidokba építve is elő tudjuk állítani β -glikozidok formájában.

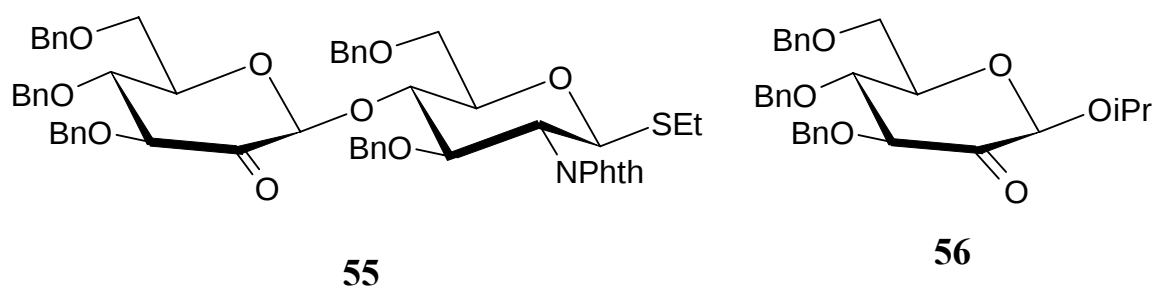
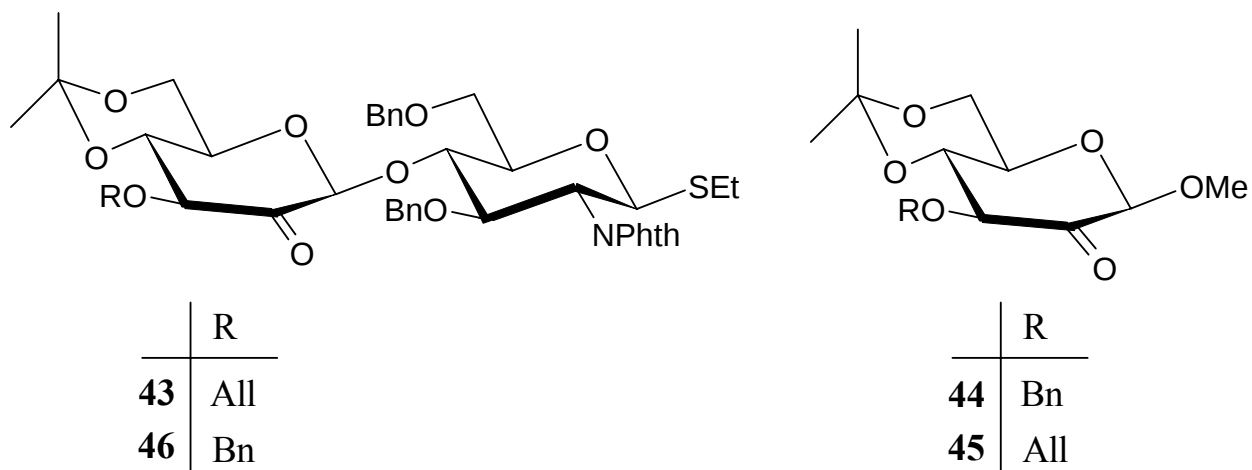
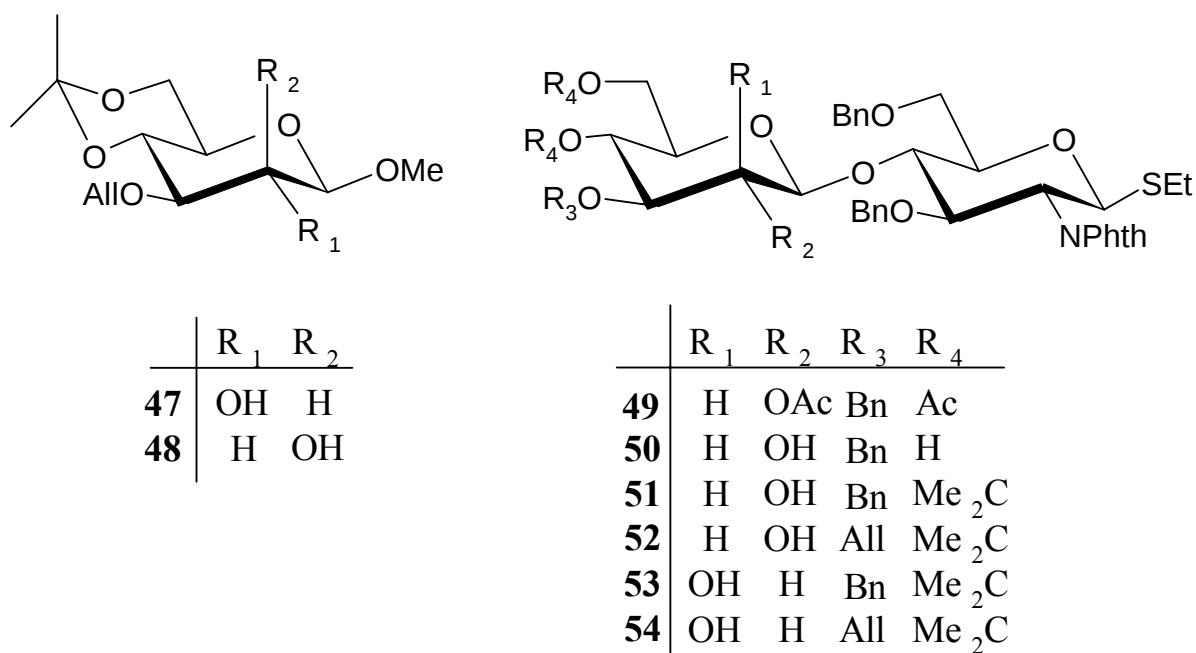
3.2. β -D-Glikozid-2-ulózok borohidridekkel végzett redukciójának sztereoszelektivitását befolyásoló új tényezők, az „aktivált” DMSO különleges szerepe

A β -mannozidos kötés előfordul az összes *N*-glikoprotein core oligoszacharidjában, bizonyos baktériumok sejtfalában. Kialakítása az oligoszacharid kémia egyik legnehezebb feladata. Az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás az „oxidáció-redukció” módszer, amelynek kulcs intermedierei a β -D-glikozid-2-ulózok. Az „ulozil bromidos” és a glikálokból kiinduló módszereknek is a β -D-glikozid-2-ulózok a központi intermedierei. Mindhárom eljárás hatékonysága erősen függ a keto-funkció redukciójának sztereoszelektivitásától. Az irodalmi adatok azt mutatták, hogy a karbonil redukció sztereoszelektivitása nem csak az anomer konfigurációtól függ, hanem a 3-*O*-védőcsoport jellegétől is [126]. A 3-*O*-szulfonil vagy 3-*O*-acil funkciók jelenlétében a sztereoszelektivitás erősen leromlik (2:1 és 5:1 a *manno/glüko* arány). A 3-*O*-allil csoport jelenléte hasonló hatásúnak tűnhet, hiszen a **43** β -D-glikozid-2-ulóz redukciója során 7:3 *manno/glüko* arányt tapasztaltak [127], míg a hasonló védőcsoportokat hordozó, de 3-*O*-allil helyett 3-*O*-benzil étert tartalmazó glikozidulóz **44** esetében >10:1 *manno/glüko* arányt figyeltek meg [128].

A β -mannozidos kötés *O*-allil időleges védőcsoportok jelenlétében történő hatékonyabb kialakítását célul tűzve ki szisztematikus vizsgálatokat végeztünk β -D-glikozid-2-ulózok borohidridekkel végzett redukciójának sztereoszelektivitását befolyásoló új tényezők megismerésére. Kidolgoztunk egy egyszerű, általánosan alkalmazható protokollt, amelynek alkalmazása kitűnő *manno*-szelektivitást biztosít.

A karbonil redukciók sztereoszelektivitását befolyásoló faktorok tanulmányozásához előállítottuk a β -D-glikozid-2-ulóz **45**-öt (a **44** analógja) és **46**-ot (a **43** diszacharid analógja) majd karbonil funkcióikat analógjaiknál leírt módon [127,128] redukáltuk, azért, hogy a 3-*O*-allil és 3-*O*-benzil csoportok hatását összevethessük (**25. ábra**).

A metil-3-*O*-allil- β -D-glükopiranozidot [129] *p*-toluol-szulfonsav jelenlétében 2,2-dimetoxi-propánnal acetáloztuk nyerve a **47** izopropilidén származékot, amelyet dimetil-szulfoxid/ecetsav-anhidrid elegyével oxidáltuk ($\rightarrow$ **45**). A **45**-ös ulóz-származék keto-csoportjának NaBH₄-del történő redukciója sztereoszelektíven eredményezte a **48**-as *manno*-származékot. A redukció vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata néhány százalék **47** *glüko*-epimer képződését mutatta (**26. ábra**). Az etil-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid [127] és a 2,4,6-tri-*O*-

25. ábra β -D-Glikozid-2- és -2'-ulózok26. ábra Szelektíven védett β -D-glükózidok és β -D-mannopiranozidok

acetil-3-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil-bromid [130] ezüst-triflát promoter jelenlétében $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végrehajtott kondenzációja kiváló hozammal eredményezte a **49**-es diszacharidot. A **49**-es vegyület acetil-csoportjait Zemplén módszerével távolítottuk el, majd az így kapott terméket (**50**) a megfelelő 4,6-*O*-izopropilidén származékká alakítottuk, nyerve **51**-et. A 2' helyzetben lévő szabad hidroxil-csoportot dimetil-szulfoxid/ecetsav-anhidrid elegyével oxidáltuk. A szokásos feldolgozási protokollal (**A módszer**) nyert nyers ulóz keto-csoportjának NaBH_4 -del, diklór-metán/2-propanol elegyében történő redukciója a *glüko*- (**51**) és *manno*- (**53**) epimerek 3:7 arányú elegyét eredményezte. Az izomereket (**51** és **53**) oszlopkromatográfiás módszerrel választottuk el, nyerve a *manno*- (**53**, 52%) és *glüko*- (**51**, 36%) származékokat. A **43**-as, **45**-ös illetve analógjai a **46**-os, **44**-es redukcióinak eredményei egyértelműen jelzik, hogy az allil- és benzil-csoportok hatása a karbonil redukció sztereoszelektivitására megegyező (Táblázat A-D). A β -D-glikozidulóz **55**-nek [104] a **43** és **46** esetében leírt körülmények között végrehajtott redukciója sztereoszelektíven eredményezte a megfelelő *manno*-származékot (*manno*/*glüko* arány $>10:1$, Táblázat E). A β -D-glikozid-2-ulózok védőcsoportjainak a sztereoszelektivitást befolyásoló hatásáról a következőket állapíthatjuk meg: a **44**, **45** és **56** (Táblázat A, B és F), illetve a **43**, **46** és **55** ulózok (Táblázat C, D és E) konvencionális borohidrides redukcióinak eredményei azt mutatták, hogy a 4,6-*O*-acetál funkció jelenléte monoszacharidok esetében enyhén csökkenti a sztereoszelektivitást, diszacharidoknál erősen rontja a *manno*-szelektivitást.

A NaBH_4 oldékonysága aprotikus oldószerekben igen csekély, ezért az ezzel a reagenssel végzett redukciókat protikus vagy protikus/aprotikus oldószerek elegyében (leggyakrabban $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1) végzik [126]. A közelmúltban Tanszékünkön sikeresen alkalmazták a Bu_4NBH_4 -reagenst THF oldószerben a β -D-glikozidulóz **55** [104] karbonil-csoportjának redukciójára. Meglepetésünkre és egyben igen nagy örömünkre, amikor a **46**-os ulóz preparálásakor az oxidálás reakcióelegyét a **B módszer** szerint dolgoztuk fel és az így nyert nyersterméket Bu_4NBH_4 -del THF oldószerben kezeltük, sztereoszelektíven nyertük a megfelelő *manno*-epimert (**53**) (*manno*/*glüko* arány 91:9, Táblázat G). Ez az eddigi megfigyelések alapján nem várt jó *manno*-szelektivitás indította el a reakció kísérleti körülményeinek szisztematikus vizsgálatát. Igen érdekes megfigyelésnek tartjuk azt, hogy amikor a **46**-os ulóz preparálásakor az oxidálás reakcióelegyét az **A módszer** szerint dolgoztuk fel és az

így nyert nyerstermékét Bu_4NBH_4 -del THF oldószerben kezeltük a *manno*- (**53**) és *glüko*- (**51**) epimerek közel 1:1 arányban képződtek (Táblázat H). Figyelembe véve az **A** és **B** feldolgozási **módszerek** közötti különbséget, elsőként a nyers ulózon maradt DMSO-t gyanúsítottuk a sztereoszelektivitás növelésével. Ezen gyanú igazolására, vagy elvetésére a következő kísérletet hajtottuk végre: a β -D-glikozidulóz **46**-ot az **A** feldolgozási **módszerrel** állítottuk elő és az így nyert nyerstermékét THF/DMSO 1:1 arányú elegyében Bu_4NBH_4 -del kezeltük. A *manno*- (**53**) és *glüko*- (**51**) izomerek 65:35 arányú képződését tapasztaltuk (Táblázat I). Tehát a DMSO csak szerény mértékben növelte a *manno*-szelektivitást. Itt érdemes megjegyeznünk, hogy a DMSO hasonló hatását figyelték meg ciklo-hexanon borohidrides redukciója során, azonban a DMSO sztereoszelektivitást növelő hatását nem tudták értelmezni, illetve magyarázni [131].

A Táblázat G és H példái során tapasztalt igen eltérő sztereoszelektivitásokat előidéző tényezők megértését célul tűzve ki a reakció paramétereit újragondoltuk. Elsősorban Swern munkáiból ismeretes, hogy az ecetsav-anhidrid szobahőmérsékleten lassan reagál a DMSO-val és acetoxi-dimetil-szulfónium-acetát („aktivált” DMSO) képződik [132]. Úgy gondoltuk, hogy amikor az oxidálási reakciót **B módszerrel** dolgoztuk fel a nyerstermék tartalmazott acetoxi-dimetil-szulfónium acetátot is. Ez az ionos anyag természetesen nem lehet jelen az **A módszerrel** nyert maradékban. Annak eldöntésére, hogy a karbonil redukció sztereoszelektivitását az „aktivált” DMSO növeli-e a következő kísérletet végeztük: ecetsav-anhidrid/dimetil-szulfoxid 1:2 arányú elegyét egy éjszakán keresztül állni hagytuk, majd toluollal háromszor bepároltuk, így nyerve DMSO és „aktivált” DMSO elegyét. Az **A** feldolgozási **módszerrel** nyert **46**-os ulóz redukcióját THF-ban Bu_4NBH_4 -del az előzőekben előállított DMSO/„aktivált” DMSO elegyének jelenlétében végezve (**53** preparálása 2. eljárás) a megfelelő *manno*-epimer (**53**) sztereoszelektív képződését figyeltük meg (Táblázat J). A Táblázat G, H és J példái bizonyítják azt, hogy az „aktivált” DMSO jelenléte a redukció sztereoszelektivitását nagymértékben növeli. A 2. eljárás egy általánosan, a β -D-glikozid-2-ulózek preparálásának módjától függetlenül alkalmazható protokoll, amely minden esetben jó *manno*-szelektivitást biztosít. Amennyiben a β -D-glikozid-2-ulóz a megfelelő β -D-glükózid dimetil-szulfoxid/ecetsav-anhidrid elegyével történő oxidációjával készül, akkor az „aktivált” DMSO az oxidálás közben képződik, ekkor az oxidálás reakcióelegyének a **B**

módszer szerinti feldolgozása után nyert maradék Bu_4NBH_4 -del THF oldószerben végzett redukciója sztereoszelektíven vezet a megfelelő *manno*-származékhoz.

A β -D-glikozid-2-ulóz **43** [127] preparálását és redukcióját a β -D-glikozid-2-ulóz **46** esetében a Táblázat G, H és J példáiban bemutatott körülmények között megvalósítottuk. Ezen kísérletek sztereokémiai eredményei megegyeztek a **46**-os ulóznál tapasztaltakkal (Táblázat K, L és M). Ily módon tehát az etil (3-*O*-allil-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (**54**) előállításának hozamát sikerült 51%-ról 81%-ra javítanunk (Táblázat C és L). Ezt a megfelelően védett, a β -mannozidos kötést már tartalmazó diszacharid-tioglikozid építő elemet (**54**) a Tanszéken, nemzetközi együttműködés keretében, sikeresen használták fel *N*-glikoproteinekben előforduló komplex fukozilezett és nem-fukozilezett xilóz tartalmú szénhidrátláncok szintézisére [127,133].

A 4,6-*O*-acetál funkciót nem hordozó ulózek esetében is megvizsgáltuk az „aktivált” DMSO karbonil redukció sztereoszelektivitására gyakorolt hatását. Az **55**-ös β -D-glikozid-2-ulózt a **46**-os vegyületnél leírt módokon előállítottuk. Az **A módszer** szerint preparált ulóz redukciója 81:19, míg a **B módszer** szerint előállítotté 98:2 arányban szolgáltatva a megfelelő *manno*- és *glüko*-izomereket (Táblázat N és O). Végül a **B módszer** szerint nyert **44** és **45** monoszacharid-ulozidok redukcióiban a nyomnyi *glüko*-származék mellet gyakorlatilag csak a megfelelő *manno*-epimer képződött (Táblázat P és Q).

Az eredményeket összegezve megállapíthatjuk a következőket: a redukálendő karbonil szomszédságában lévő 3-*O*-benzil és 3-*O*-allil éterek azonos hatást gyakorolnak a redukció sztereoszelektivitására. A 4,6-*O*-acetál jelenléte a monoszacharid-ulozidok esetében kismértékben, míg diszacharid-ulozidok esetében nagymértékben rontja a sztereoszelektivitást. Megfigyeltük az acetoxi-dimetil-szulfónium-acetát („aktivált” DMSO) különös hatását, jelenlétében minden esetben jelentősen javult a β -*manno*-szelektivitás (a **43**-as és **46**-os vegyületnél 7:3 $\rightarrow$ 91:9, a **44**-es és **45**-ös ulózek esetében >10:1 $\rightarrow$ >99:1). Egy egyszerű, preparatív szemponból rendkívül vonzó, általánosan alkalmazható eljárást dolgoztunk ki, amelynek használata kiváló β -*manno*-szelektivitást, így az eddigieknél jobb hozamot tesz lehetővé 4,6-*O*-acetál védőcsoportok jelenlétében is, mono- és diszacharidok esetében egyaránt.

Táblázat. A 25. ábrán szereplő β -D-glikozid-2- és -2'-ulóz vegyületek borohidrid reagenssel végzett redukcióinak sztereoselektivitása.

	β -D-glikozid ulóz vegyület	hidrid reagens	oldószer	<i>manno/glüko</i> arány	β -D-mannozid izol. hozam	ref.
A.	44^a	NaBH ₄	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	>10:1 ^c	83%	128
B.	45^a	NaBH ₄	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	>10:1 ^c	85%	e
C.	43^a	NaBH ₄	iPrOH/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	7:3 ^c	53%	127
D.	46^a	NaBH ₄	iPrOH/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	7:3 ^c	52%	e
E.	55^a	NaBH ₄	iPrOH/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	>10:1 ^c	77%	e
F.	56^a	NaBH ₄	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	>50:1	91%	126
G.	46^b	Bu ₄ NBH ₄	THF	91:9 ^d	82% ^g	e
H.	46^a	Bu ₄ NBH ₄	THF	54:46 ^d	f	e
I.	46^a	Bu ₄ NBH ₄	THF/DMSO (1:1)	65:35 ^d	f	e
J.	46^a	Bu ₄ NBH ₄	THF/„akt.”DMSO (1:1)	88:12 ^d	80% ^g	e
K.	43^a	Bu ₄ NBH ₄	THF	55:45 ^d	f	e
L.	43^b	Bu ₄ NBH ₄	THF	91:9 ^d	81% ^g	e
M.	43^a	Bu ₄ NBH ₄	THF/„akt.” DMSO (1:1)	90:10 ^d	79% ^g	e
N.	55^a	Bu ₄ NBH ₄	THF	81:19 ^d	68% ^g	e
O.	55^b	Bu ₄ NBH ₄	THF	98:2 ^d	81% ^g	104
P.	44^b	Bu ₄ NBH ₄	THF	>99:1 ^d	91% ^g	e
Q.	45^b	Bu ₄ NBH ₄	THF	>99:1 ^d	93% ^g	e

^aA módszer. ^bB módszer. ^cVRK eljárással meghatározva. ^dHPLC eljárással meghatározva. ^eEz a munka.

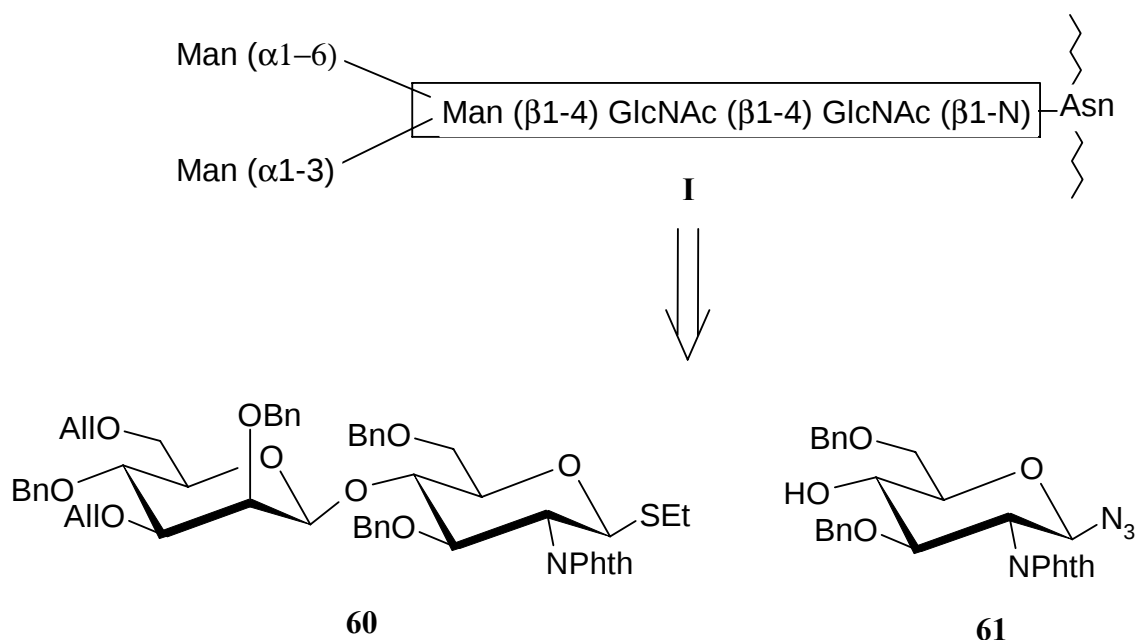
^fA *manno-/glüko*-epimerek keveréke nem volt elválasztva. ^gA megfelelő *glüko*-származékból számítva.

3.3. *N*-Glikoproteinekben előforduló core pentaszacharid teljesen és parciálisan benzilezett glikozil-azidjainak szintézise

A legtöbb *N*-glikoprotein glikánban megtalálható ugyanazon core pentaszacharid (**I**). A glikopeptidek a glikoproteinek jellemző parciális szerkezeti elemei, amelyeket megfelelő mennyiségben és tisztaságban a szénhidrátláncok mikroheterogenitása következtében természetes forrásból nem lehet izolálni. A peptidekkel szemben a glikopeptidek géntechnológiai módszerekkel sem egyszerűen hozzáférhetőek. Ezért a kémiai és a kemo-enzimatisz szintézis rendkívül időszerű és igen értékes lehetőség glikopeptidek előállítására.

Kutatócsoportunk célul tűzte ki szelektíven védett oligopeptidek és *O*-benzilezett oligoglikozil-aminok közötti kapcsolási reakcióknak, mind a peptid, mind a szénhidrát méretének függvényében történő vizsgálatához teljesen *O*-benzilezett glikozil-azidok (amelyek a glikozil-aminok prekurzorai) sorozatának előállítását. A teljesen *O*-benzilezett redukálóségi mono- [GlcNAc(β 1-N₃)] (**57**), di- [GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃)] (**58**) és triszacharid [Man(β 1-4)GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃)] (**59**) azidok szintézisét [104] követően feladatuk kaptam a core pentaszacharid teljesen és parciálisan benzilezett glikozil-azid formában történő előállítását.

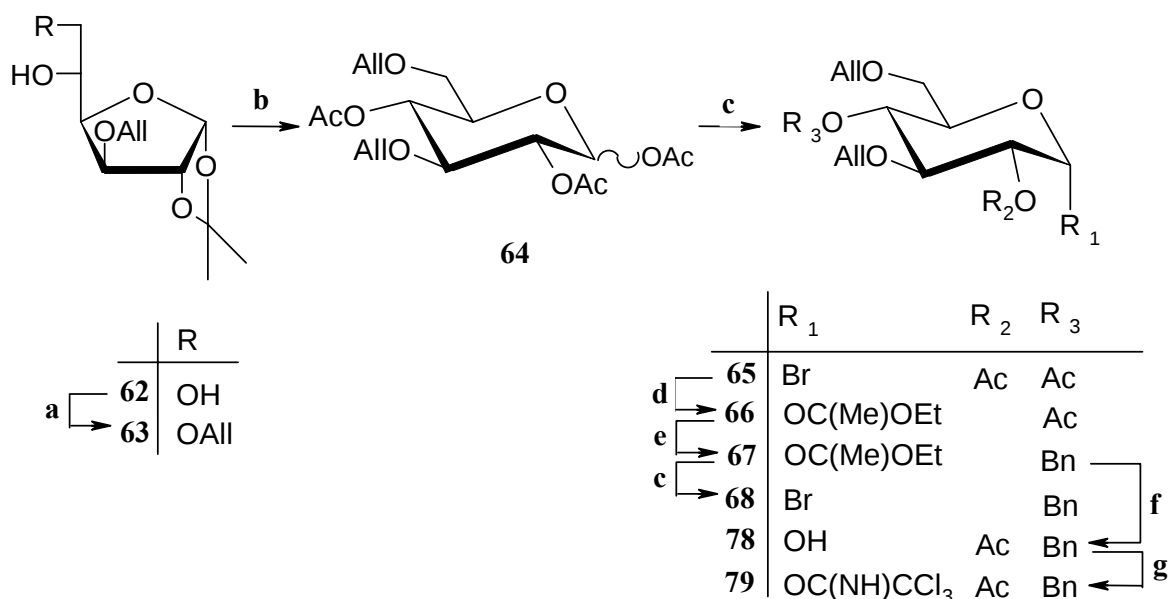
A szintézis stratégiáját a **27. ábrán** látható retroszintetikus terv mutatja:



27.ábra

Stratégiánk alapját a 3' és 6' helyzetben allil időleges védőcsoportot hordozó **60** diszacharid-tioglikozid szintézise képezte. A β -mannozidos kötést az előző fejezetben ismertetett eredményekre alapozva, a megfelelő β -D-glüko-származék oxidációt követő redukcióval történő C-2 epimerizációjával terveztük kialakítani. A **61** szelektíven védett glikozil-azidot a megfelelő alkil-tioglikozid anomer centrumának aktiválásával állítottuk elő [104]. Alternatív lehetőségként célvegyületeink szintézisét a redukálóvég felőli lépésenkénti (stepwise) módszerrel is megkíséreltük.

A **60** diszacharid preparálásához a 3-as és 6-os helyzetben allil funkciót hordozó glikozil donort (**68**) a következők szerint állítottuk elő (**28. ábra**):

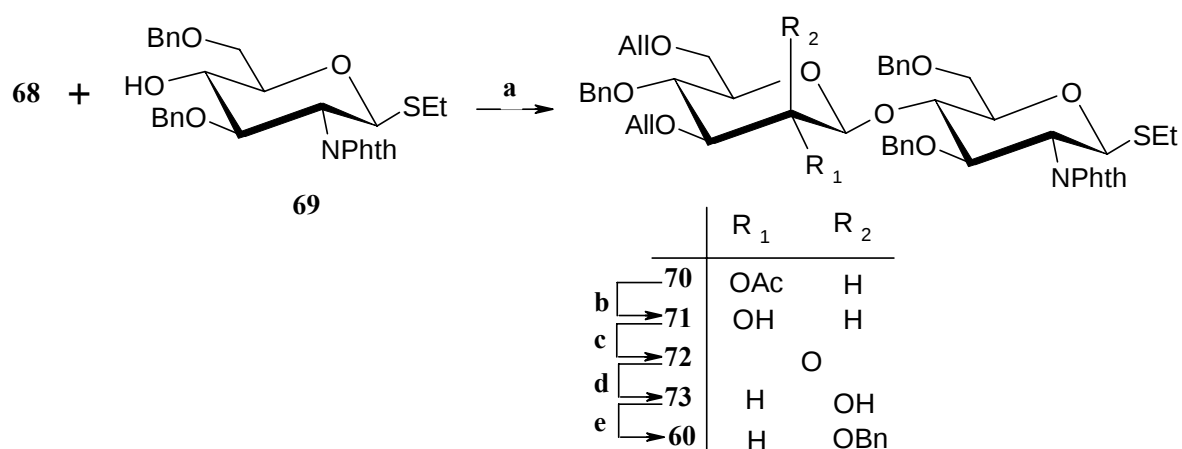


- a) Bu₂SnO, AllBr, Bu₄NBr, Toluol; b) H⁺, H₂O, Piridin, Ac₂O;
 c) HBr /AcOH, CH₂Cl₂; d) EtOH, Bu₄NBr, Kollidin, CH₂Cl₂; e) BnBr, KOH, THF;
 f) H⁺, Aceton; g) CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂

28. ábra A monoszacharid glikozil donorok előállítása

a 3-O-allil-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükofuranóz [134] (**62**) fázistranszfer-katalizálta körülmények [135] közötti allilezése közel 1:1 arányban eredményezte a 3,5-di-O-allil és 3,6-di-O-allil származékokat. A **62**-es glükofuranóz dibutil-sztannilén acetálon keresztüli allilezése 65%-os hozammal szolgáltatva a **63**-as 3,6-di-O-allil származékot. A **63**-as vegyület 1,2-O-izopropilidén csoportjának Amberlite IR 120 (H⁺) kationcserélő gyanta jelenlétében történő hidrolízisét követő konvencionális acetilezés

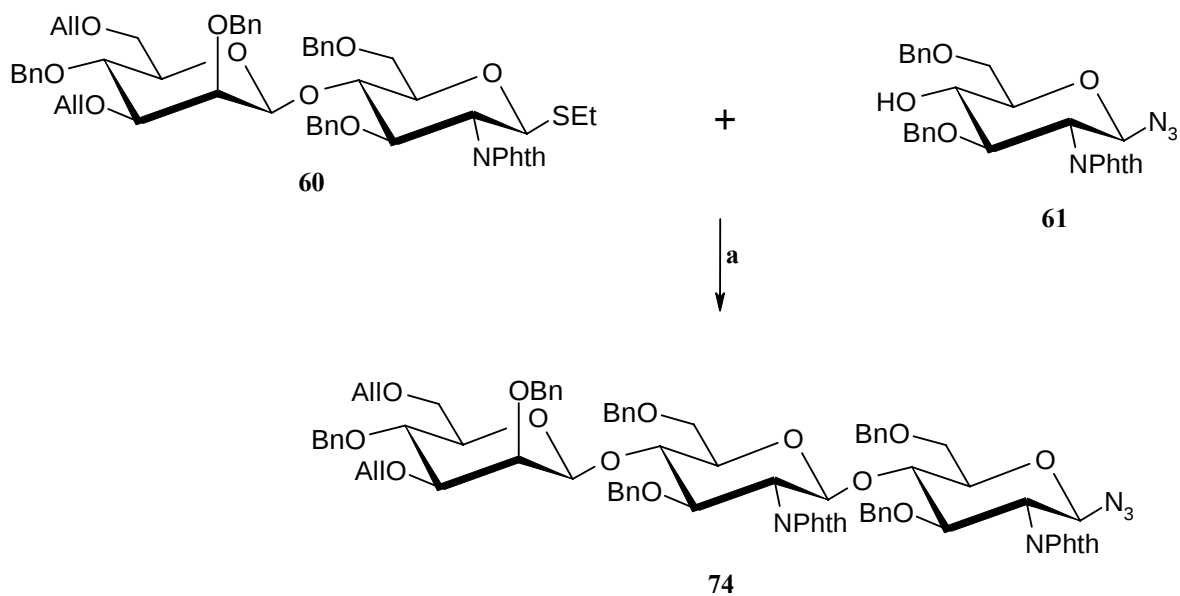
vezetett az 1,2,4-tri-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-allyl- α,β -D-glükopiranozhoz (**64**). A **64**-es származékot jégecetes HBr-dal kezeltük diklór-metánban 0 °C-on, majd az így nyert **65**-ös brómcukrot etanol, Bu₄NBr és kollidin jelenlétében alakítottuk át a megfelelő **66**-os ortoészterre. A **66**-os vegyület acetyl csoportját, tetrahidrofuránban KOH-dal és benzil-bromiddal történő kezeléssel, benzil funkcióra cseréltük ($\rightarrow$ **67**). A **67**-es származékból jégecetes HBr-dal előállítottuk a 3-as és 6-os helyzetben időleges allyl védőcsoportokat tartalmazó **68**-as glükopiranozil-bromidot. A **68**-as glikozil donor és az etil-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid [127] (**69**) glikozil akceptor ezüst-triflát promotor jelenlétében végrehajtott kondenzációja 82%-os hozammal eredményezte a kristályos **70**-es diszacharid származékot (**29. ábra**).



a) AgOTf, Toluol, CH₂Cl₂; b) K₂CO₃, MeOH/THF; c) DMSO, Ac₂O;
d) Bu₄NBH₄, THF; e) BnBr, Ag₂O, KI, DMF

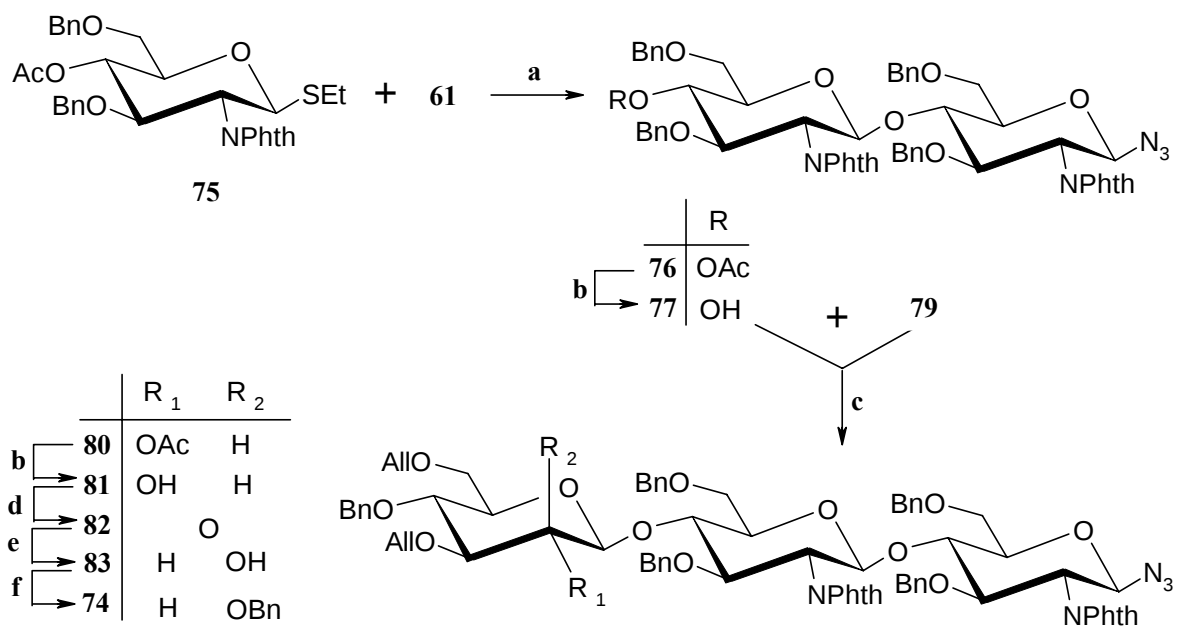
29. ábra A **60** diszacharid-tioglikozid szintézise

A **70**-es vegyület 2'-*O*-acetyl csoportját metanol/tetrahidrofurán 1:1 arányú elegyében kálium-karbonáttal távolítottuk el ($\rightarrow$ **71**). A 2' helyzetben lévő OH-csoportot dimetil-szulfoxid/ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyével oxidáltuk. Az előző fejezetben ismertetett eredmények alapján végezve az oxidálás reakcióelegyének feldolgozását, majd az így nyert nyers ulóz (**72**) Bu₄NBH₄-del történő redukcióját, kiváló 90%-os hozammal nyertük a **73**-as *manno*-származékot. A **73**-as vegyület benzilezése vezetett a **60** diszacharid alkil-tioglikozidhoz. A **60**-as tioglikozid és a 3,6-di-*O*-benzil-2-ftálimido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azid [104] (**61**) kondenzációs



a) MeOTf, CH₂Cl₂

30. ábra A **74** triszacharid előállítása 2+1 blokk szintézissel



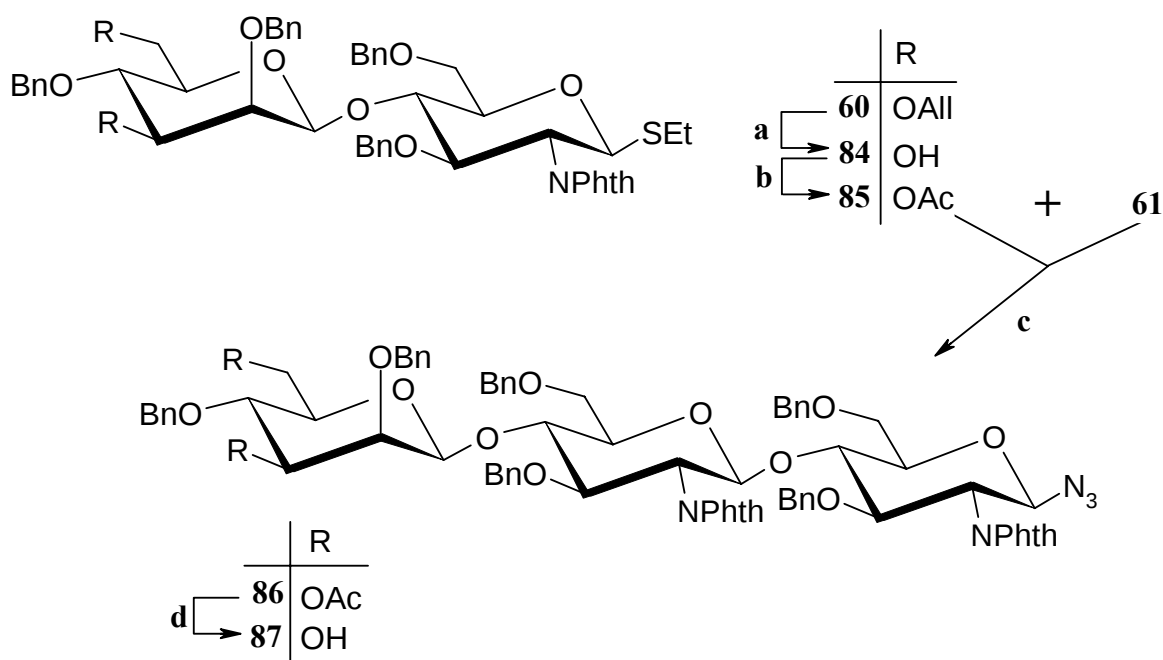
a) NIS, AgOTf, CH₃CN, CH₂Cl₂; b) K₂CO₃, THF/MeOH; c) TMSOTf, CH₂Cl₂;

d) DMSO, Ac₂O; e) Bu₄NBH₄, THF; f) BnBr, Ag₂O, KI, DMF

31. ábra A **74** triszacharid előállítása lépésenkénti (stepwise) módszerrel

reakciója NIS/AgOTf promoter jelenlétében komplex reakcióelegyhez, míg MeOTf promoter használatával a kívánt **74** triszacharid származékhoz vezetett (**30. ábra**). Itt kell megjegyeznünk, hogy *Ogawa és m társai* [136] más úton előállították ezt a vegyületet. A **74** triszacharid szintézisét lépésenkénti (stepwise) módszerrel is megvalósítottuk a következők szerint (**31. ábra**). Az etil-4-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid [104] (**75**) és a **61** glikozil-azid [104] NIS/AgOTf promoter jelenlétében végzett kondenzációja eredményezte a **76** diszacharid származékot. A 4' helyzetben lévő acetyl csoportot THF/MeOH 1:1 arányú elegyében kálium-karbonáttal távolítottuk el, így nyerve a **77** kitobiozil-azid glikozil akceptort. A **74** triszacharid preparálásához glikozil donorként a 2-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-allil-4-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil-triklóracetimidátot (**79**) a **67** ortoészterből állítottuk elő: először **67**-ből 60%-os ecetsavval végzett hidrolízissel jutottunk a **78** hemiacetálhoz, amelynek DBU jelenlétében triklór-acetonitrillel történő kezelése vezetett a **79** triklór-acetimidáthoz. A **77** kitobiozil-azid és a **79** glikozil donor trimetil-szilil-triflát katalizátor jelenlétében végzett kondenzációja szolgáltatva a **80** triszacharidot. A 2'' helyzetben lévő acetyl csoportot THF/MeOH 1:1 arányú elegyében kálium-karbonáttal távolítottuk el ($\rightarrow$ **81**). A 2'' helyzetben lévő OH-csoportot dimetil-szulfoxid/ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyével oxidáltuk. Az oxidálás reakcióelegyének feldolgozását és az így nyert nyers ulóz (**82**) Bu₄NBH₄-del történő redukcióját a **72**-es ulóznál leírt módon végeztük. A karbonil funkció redukálása anomer azid jelenlétében az alkalmazott körülmények között a **82** triszacharid-ulozid esetében is kiváló sztereoselektivitással eredményezte a **83** β -mannozidos kötést tartalmazó származékot. A **83** 2'' helyzetében lévő OH-csoportjának ezüst-oxid jelenlétében benzil-bromiddal történő benzilezése 60%-os hozammal eredményezte a már 2+1 blokk szintézissel is előállított **74** triszacharid származékunkat. A cél pentaszacharidok szintéziséhez a **74** allil csoportjainak eltávolítását kellett anomer azid jelenlétében megvalósítanunk. Sajnos az általunk próbált allil védőcsoport eltávolítási módszerek [tris(trimetilfoszfín)ródium(I)-klorid, PdCl₂-CuCl, NaBH₄-I₂, Pd/C ecetsav] komplex reakcióelegyeket és alacsony hozamokat eredményeztek. Ezért eredeti szintézistervünket módosítanunk kellett. A **60** diszacharid allil csoportjait, a **61** glikozil-azidhoz történő kapcsolás előtt, tris(trimetilfoszfín)ródium(I) klorid katalizátorral történő propenil-éterre izomerizálást követő savas hidrolízissel eltávolítottuk ($\rightarrow$ **84**). A **84** konvencionális

acetilezésével jutottunk a **85** diszacharid-tioglikozidhoz, amely a 3' és 6' helyzetben acetil időleges védőcsoportokat tartalmaz. A **85** glikozil donor és **61** akceptor MeOTf promoter jelenlétében kivitelezett kondenzációja szolgáltatta a **86** triszacharidot. A **86** acetil csoportjait THF/MeOH 1:1 arányú elegyében kálium-karbonáttal távolítottuk el, így nyerve a **87** triszacharidot, amely a cél pentaszacharidok előállításához alkalmas glikozil akceptor (**32. ábra**).

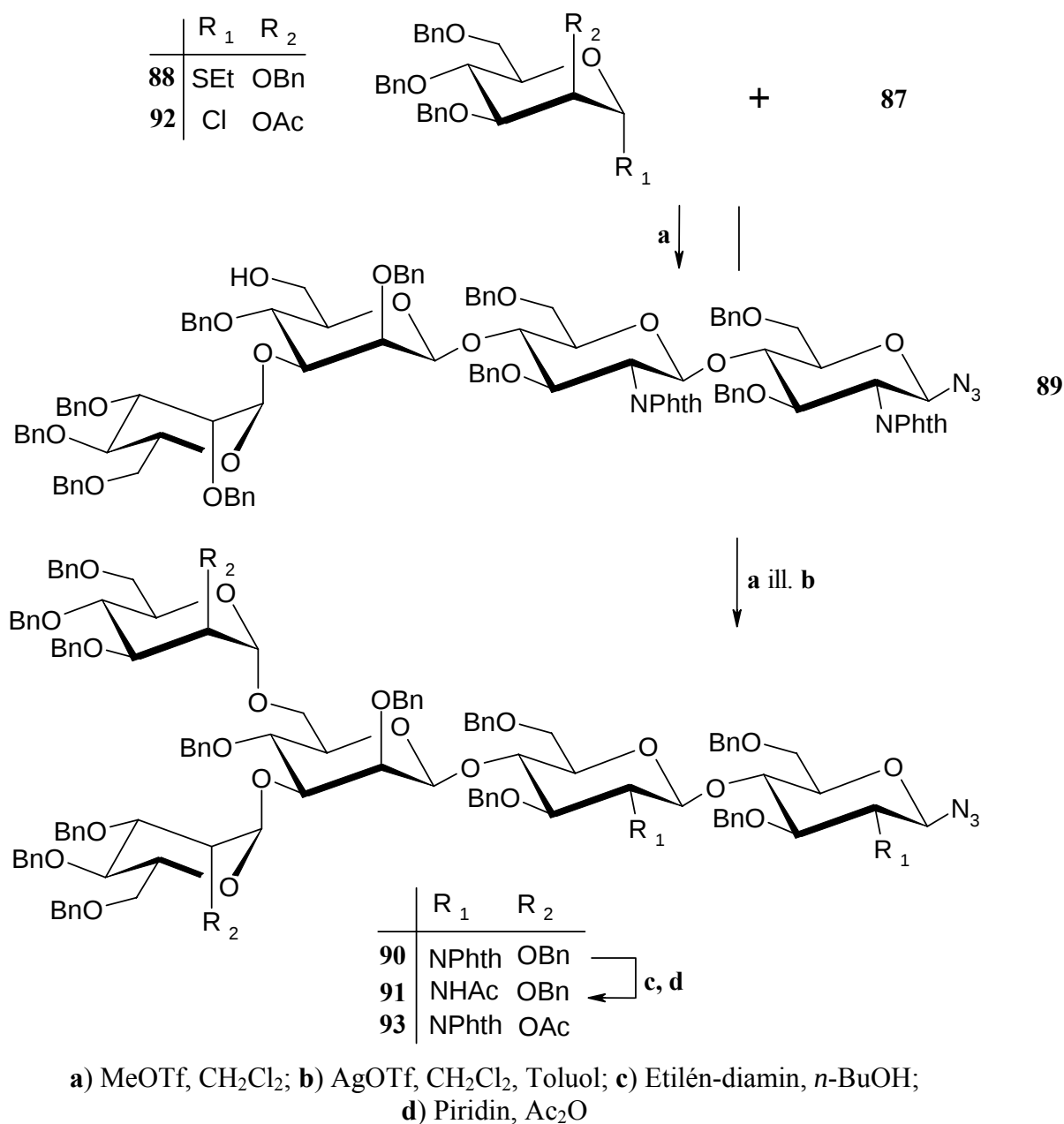


- a)** $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$, EtOH; **b)** Piridin, Ac_2O ; **c)** NIS, AgOTf, CH_3CN , CH_2Cl_2 ;
d) K_2CO_3 , THF/MeOH

32. ábra A **87** triszacharid glikozil akceptor előállítása

Megvizsgáltuk a 3'' és 6'' helyzetben szabad OH-t tartalmazó **87**-es triszacharid etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-1-tio- α -D-mannopiranoziddal [137] (**88**) 6'' helyzetben történő regioszelektív glikozilezését, amely lehetővé tenné a 6'' pozícióban lévő OH csoport szelektív védelme nélkül aszimmetrikus szerkezetek előállítását is (**33. ábra**). Az általunk tesztelt körülmények között (NIS/H^+ , MeOTf, Br_2/AgOTf) azonban meglepetésünkre a 3'' helyzetben mannozilezett tetraszacharidot (**89**) izoláltuk szerény hozammal (29%), „melléktermékként” a **90** pentaszacharid is megjelent. A **87**-es triszacharid akceptor és 3 ekvivalens **88** donor MeOTf jelenlétében végrehajtott

kondenzációja vezetett a **90** pentaszacharidhoz. Az újonnan kialakított interglikozidos kötések α -konfigurációját a megfelelő $J_{C-1,H-1}$ értékek bizonyítják. A **90**-es pentaszacharid ftálimido csoportjait etilén-diaminnal eltávolítottuk, majd az amino csoportokat acetileztük, nyerve a **91**-es célvegyületünket. A redukálóségi mono- (**57**), di- (**58**), triszacharid (**59**) azidok [104] és a **91**-es pentaszacharid anomer azid funkcióinak kemoszelektív redukciója (PtO_2/H_2) vezet a teljesen *O*-benzilezett glikozil-aminokhoz. Ezen glikozil-aminok és szelektíven védett oligopeptidok kapcsolási reakcióinak vizsgálatát az amino funkciók *in situ* „csapdába ejtésével” a közeljövőben tervezzük.



33. ábra A cél pentaszacharidok szintézise

Magasabb tagszámú glikozil-azidok előállítását célul tűzve ki a **87**-es triszacharid akceptor és a 2-*O*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil klorid (**92**) ezüst-triflát promóter jelenlétében *Ogawa és m társai* [136] által leírt módon végzett kondenzációjával előállítottuk a **93**-as pentaszacharidot is (**33. ábra**). A **93**-as vegyület a 2''' és 2'''' helyzetben időleges acetyl csoportokat tartalmaz, így alkalmas magasabb tagszámú glikozil-azidok előállítására.

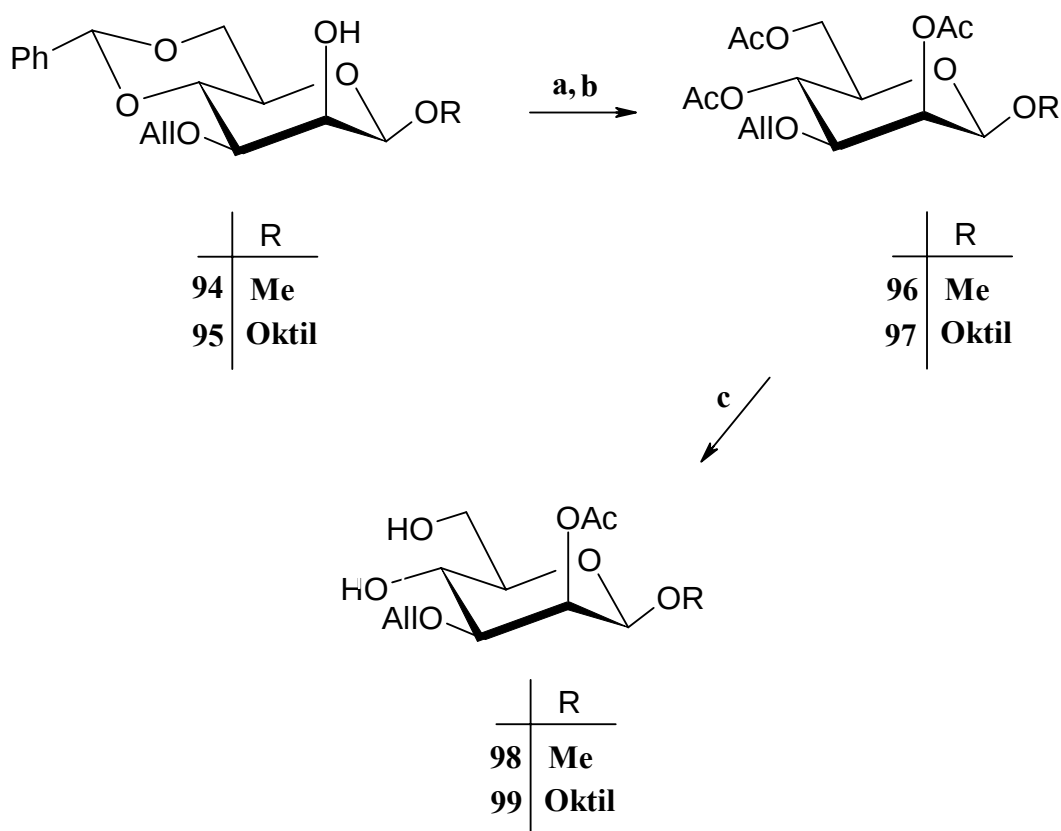
δ (ppm), J (Hz)	71	73	81	83	89	90	91
H-1	5.23	5.26	5.18	5.13	5.19	5.17	4.77
J _{1,2}	10.5	7.5	9.3	9.5	9.5	9.4	6
C-1	81.48	81.62	85.86	85.86	85.95	85.80	88.46
J _{C-1,H-1}		157		164	160	164	
H-1'	4.63	4.72	5.28	5.31	5.32	5.26	4.31
J _{1',2'}	8	< 2	8.5	8.2	9.5	7.9	8.1
C-1'	103.63	100.90	97.35	97.07	97.60	97.29	100.05
J _{C-1',H-1'}		157		167	164	167	
H-1''			4.60	4.69	4.61	4.67	4.57
J _{1'',2''}			8.1	< 1	< 3	< 1	< 3
C-1''			103.45	100.63	101.27	102.34	101.65
J _{C-1'',H-1''}				158	158	157	
H-1'''					5.20	5.22	5.22
J _{1''',2'''}					< 3	1.8	< 3
C-1'''					100.74	100.57	100.43
J _{C-1''',H-1'''}					170	170	
H-1''''						4.99	5.01
J _{1''',2''''}						1.2	< 3
C-1''''						98.52	98.50
J _{C-1''',H-1''''}						170	

NMR Táblázat. Oligoszacharidok fontosabb ¹H és ¹³C NMR adatai

3.4. Zemplén dezacilezési reakciók vizsgálata mannozidok körében

A Biokémiai Tanszék preparatív csoportja évek óta foglalkozik *N*-glikoprotein oligoszacharid komponensek szintézisével [104,116,127,128,133,138,139]. E munkák során számos mannóz tartalmú származékot állítottak elő, melyek közül néhány alkalmas modellvegyületnek mutatkozott Zemplén dezacilezési reakciók vizsgálatára. Amint azt a 2.4. fejezetben említettük, *glüko*- és *galakto*-vegyületek esetében az izolált helyzetű acil csoportokat nem lehet metanolban katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal eltávolítani [106,114]. Feladatom volt néhány olyan α - és β -mannozidot előállítani, melyek izolált helyzetű észter funkciót tartalmaznak, valamint ezek Zemplén dezacilezési reakcióit megvizsgálni.

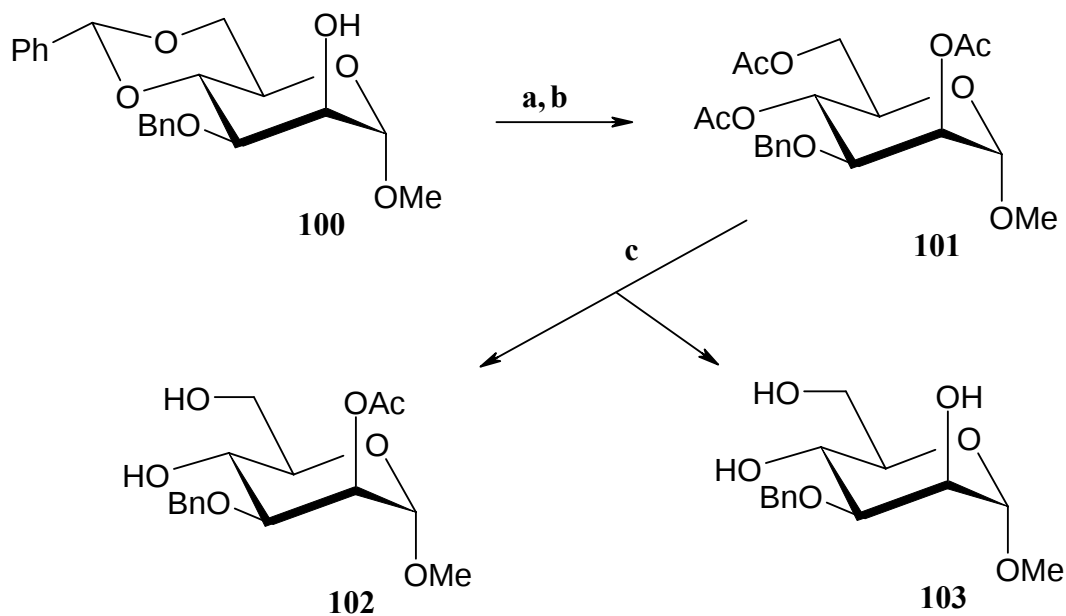
A metil-3-*O*-allil-4,6-*O*-benzilidén- β -D-mannopiranozid (**94**) [140] és az oktil-3-*O*-allil-4,6-*O*-benzilidén- β -D-mannopiranozid (**95**) [141] enyhe savas hidrolízise, majd az ezt követő acetilezése a **96** és **97** triacetátokat szolgáltatta. Ezek a vegyületek metanolban, katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal 4 órás reakcióidővel, jó hozammal a megfelelő **98** és **99** 2-*O*-acetyl származékokat adták (**34. ábra**).



a) 60% AcOH; b) Piridin, Ac₂O; c) NaOMe, MeOH

34. ábra β -Mannozidok dezacilezése

Ezzel szemben, a metil-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-mannopiranozidból (**100**) [142] előállított **101** triacetát hasonló körülmények között a 2-*O*-acetyl vegyület (**102**) és a teljesen dezacilezett származék (**103**) keverékét szolgáltatva (**35. ábra**). A termékekben az acetyl csoportok számát és helyzetét ^1H NMR, ^{13}C NMR és tömegspektrometriás vizsgálatokkal határoztuk meg.

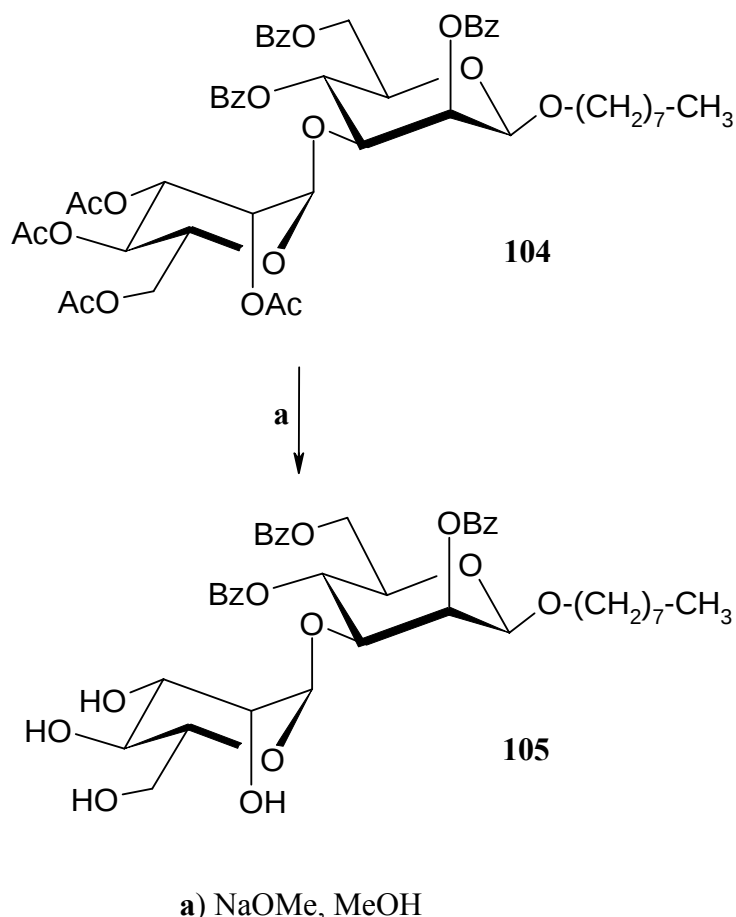


a) 60% AcOH; b) Piridin, Ac₂O; c) NaOMe, MeOH

35. ábra Egy α -mannozid dezacilezése

Kollégáim diszacharid és triszacharid modellvegyületeken végzett reakciói is hasonló eredményeket hoztak. A β -mannozidok C-2-n lévő acil csoportjai rendkívül stabilisak, míg az α -mannozidoké kevésbé stabilisak a Zemplén dezacilezés körülményei között. Ennek talán az az oka, hogy a β -mannozidokban a molekula a C-2 karbonil szene körül zsúfoltabb, mint az α -mannozidokban.

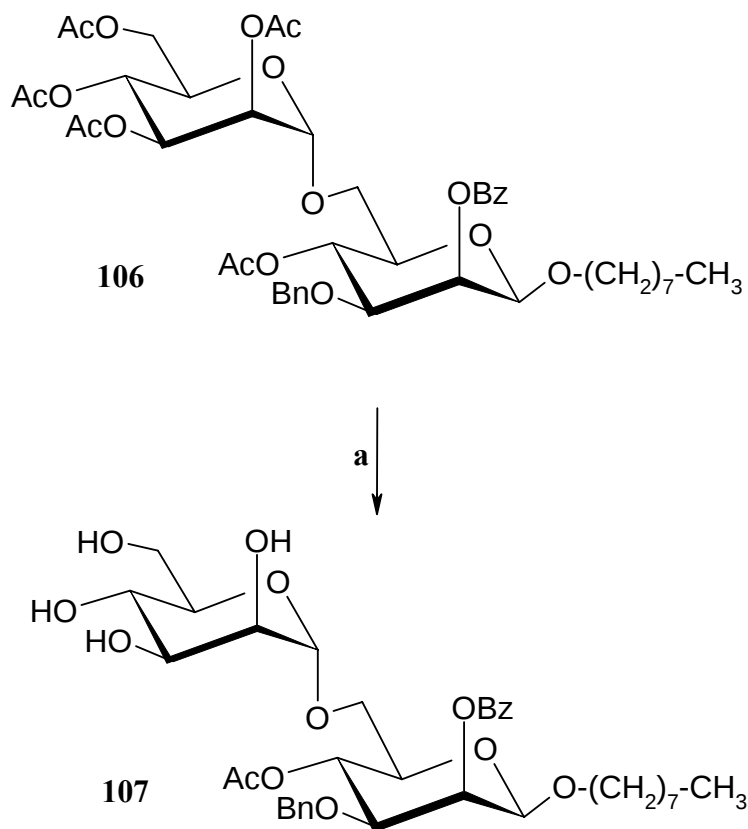
A **104**-es 1 $\rightarrow$ 3 interglikozidos kötésű diszacharid [116] Zemplén reakciójában a β -mannozid egység valamennyi benzoil csoportja a molekulán maradt, míg a nemredukáló vég összes acetyl csoportját sikerült eltávolítani ($\rightarrow$ **105**, **36. ábra**).



36. ábra Egy diszacharid dezacilezése

A **106** 1→6 interglikozidos kötésű diszacharid esetében [116] a redukáló végen mindkét acil csoport, a BzO-2 és AcO-4 is stabilisnak mutatkozott. Az α-mannozid egységen ismét az összes acetil funkció eltávolítható volt (→**107**, **37. ábra**). Kollégáim más modellvegyületekkel dolgozva hasonló eredményre jutottak. Úgy tűnik, hogy az acil csoportok „anomális” viselkedéséhez alapvetően nem az anomercentrum szomszédsága, hanem izolált helyzete a döntő tényező. Ez a megfigyelés egyezik más kutatók tapasztalataival [115]. Feltételezhető, hogy a nem izolált helyzetű acil csoportok esetében (például a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-mannopiranozil egységen) acil vándorlás miatt nagyon gyors az átésztereződés sebessége [143].

β-Mannozidok esetében az izolált helyzetű észter funkciók mint „időleges védőcsoportok” alkalmazhatók szintézisekben. Az oligoszacharidok előállításakor a védőcsoportok eltávolításánál külön figyelmet kell fordítani az izolált helyzetű acil csoportok különleges viselkedésére.



a) NaOMe, MeOH

37. ábra Egy mannobióz modellvegyület Zemplén reakciója

4. Kísérleti Rész

Általános módszerek

Az olvadáspontokat Kofler-készülékkel határoztuk meg és azok nem korrigáltak. A fajlagos forgatóképesség értékeket Perkin-Elmer 241 polariméteren mértük. Az NMR spektrumok Bruker WP-200 SY, vagy Bruker DRX 500 berendezésen készültek. Az IR spektrumokat Perkin-Elmer 700 műszeren vettük fel. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfia segítségével Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Darmstadt) rétegen követtük. Az előhívást vizes kénsav oldattal, vagy orcin metanolos kénsavas oldatával történő permetezéssel, majd az ezt követő melegítéssel végeztük. Alkalmas vegyületeknél a rétegeket UV fény alatt is megvizsgáltuk. Az anyagok tisztítására, termékek elválasztására kristályosítást, rövidoszlop-kromatográfiát (Kieselgel 60, Merck, Darmstadt), vagy géliszűrést (LH-20) használtunk. A MALDI-TOF mérések Bruker Biflex III tömegspektrométeren 2,5-dihidroxi-benzoészav mátrixban, a FAB-MS spektrumok VG-ZAB-2SEQ készüléken glicerinn mátrixban készültek. Az ESI-MS felvételeket PE SCIEX API 2000 spektrométeren 0.1% ecetsavat tartalmazó víz-metanol 1:1 arányú oldószerkelegye segítségével, az elemanalíziseket együttműködő partnereinknél, vagy a Debreceni Egyetem Analitikai Laboratóriumában készítették.

Metil-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxi- α -D-mannopiranozid (3)

3.32 g (10 mmól) metil-2,3-diazido-4,6-*O*-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-mannopiranozidot (1) [117,118] 40 ml 60%-os ecetsavval egy órán át forraltunk (VRK, 9:1 CH₂Cl₂-aceton), majd bepároltuk és a maradékról toluolt hajtottunk le (3 x 30 ml). A terméket (2) 35 ml piridinben oldottuk, hozzáadtunk 35 ml ecetsav-anhidridet és a reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagytuk. Bepárlás után a maradékról toluolt hajtottunk le (3 x 30 ml). A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.53); 2.98 g (90.8%); op 83 °C (EtOH); [α]_D+111.7° (c 0.80 CHCl₃); Irod.[118] op 82-83 °C; [α]_D+114° (CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 5.23 (t, 1 H, H-4), 4.77 (s, 1 H, H-1), 4.22 (dd, 1 H, H-3), 3.43 (s, 3 H, OMe), 2.12 és 2.09 (2 s, 3-3 H, 2Ac); ¹³C δ 98.1 (C-1, J_{C-1,H-1} 172 Hz).

Elemanal. C₁₁H₁₆N₆O₆ (328.29); Számított: C, 40.24; H, 4.91; N, 25.60. Talált: C, 40.12; H, 4.98; N, 25.51.

1,4,6-Tri-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxy-D-mannopiranosz (4)

985 mg (3 mmól) **3**-at feloldottunk 4 ml ecetsav-anhidridben, hozzáadtunk 1.3 ml 4% (v/v) H₂SO₄-at tartalmazó ecetsav-anhidridet 0 °C-on. A reakcióelegyet 1 órán át ezen a hőmérsékleten, majd kb. 4 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. Amikor a kiindulási anyag elfogyott NaHCO₃-ot tartalmazó jégre öntöttük. Fél óra elteltével diklór-metánnal (70 ml) extraháltuk, a szerves fázist vízzel mostuk (3 x 15 ml), szárítottuk (MgSO₄), bepároltuk, majd 3 x 15 ml toluollal újra bepároltuk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása (7:3 hexán-EtOAc, R_f 0.34) 858 mg (80.3%) **4**-et, mint az α és β anomerek keverékét szolgáltatta; [α]_D+59.3° (c 0.77 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.10 (d, 0.62 H, J_{1,2} 1 Hz, H-1α), 5.80 (bs, 0.38 H, H-1β), 5.34 és 5.22 (2 t, 1 H, H-4α,4β), 2.20-2.08 (m, 9 H, 3OAc).

Elemanal. C₁₂H₁₆N₆O₇ (356.3); Számított: C, 40.45; H, 4.53; N, 23.59. Talált: C, 40.22; H, 4.71; N, 23.45.

4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxy-α-D-mannopiranozil-bromid (5)

356 mg (1 mmól) **4**-et feloldottunk 3.5 ml diklór-metánban, hozzáadtunk 441 mg (1.2 mmól) TiBr₄-ot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át kevertettük. Diklór-metánnal (70 ml) hígítottuk, hideg vízzel (2 x 20 ml), hideg 5%-os NaHCO₃ oldattal (20 ml), majd újra hideg vízzel (2 x 20 ml) mostuk, szárítottuk, bepároltuk. 340 mg (90.1%) terméket nyertünk; melyet további tisztítás nélkül felhasználtunk a következő reakciókhoz; R_f 0.80 (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 6.42 (d, 1 H, J_{1,2} 1.4 Hz, H-1), 5.35 (t, 1 H, J_{4,5} 10.1 Hz, H-4), 4.40 (dd, 1 H, J_{3,4} 10.1 Hz, H-3), 4.25 (dd, 1 H, J_{5,6a} 4.8 Hz, J_{6a,6b} 12.8 Hz, H-6a), 4.16 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.5 Hz, H-2), 4.14-4.06 (m, 2 H, H-5,6b), 2.16 és 2.10 (2s, 3-3 H, 2OAc).

Metil-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxy-β-D-mannopiranozid (6)

A. Módszer: 189 mg (0.5 mmól) **5**, száraz metanol (160 mg, 5 mmól), száraz diklór-metán (6 ml), 4 Å-ös molekulaszita (300 mg) és ezüst-szilikát (300 mg) keverékét szobahőmérsékleten, sötétben, egy éjszakán át kevertettünk. Diklór-metánnal hígítottuk (60 ml), Celiten szűrtük. A szűrletet 10%-os Na₂S₂O₃ oldattal (20 ml) és vízzel (3 x 20 ml) mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (7:3→6:4 hexán-EtOAc); 135 mg (82.2%); op 115-117 °C (EtOH-ból); [α]_D-67.2° (c 0.95 CHCl₃); R_f 0.19 (7:3 hexán-EtOAc); NMR (CDCl₃):

^1H δ 5.20 (t, 1 H, H-4), 4.56 (s, 1 H, H-1), 3.51 (s, 3 H, OMe), 2.14 és 2.11 (2 s, 3-3 H, 2OAc); ^{13}C δ 101.0 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 158 Hz).

Elemanal. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_6$ (328.29); Számított: C, 40.24; H, 4.91; N, 25.60;. Talált: C, 40.18; H, 5.07; N, 25.49.

B. Módszer: 83 mg (0.22 mmól) **5**, száraz MeOH (80 mg, 2.5 mmól), száraz CH_2Cl_2 (3 ml) és 4 Å-ös aktivált molekulaszita (150 mg) keverékét 15 percig argon alatt kevertettünk. Hozzáadtunk 108 mg (0.3 mmól) HgBr_2 -ot és a kevertetést 8 órán át folytattuk. Diklór-metánnal hígítottuk (30 ml), Celiten szűrtük. A szűrletet 5%-os KI oldattal (2 x 5 ml) és vízzel (3 x 5 ml) mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (7:3→6:4 hexán-EtOAc); 57 mg (78.9%); op 115-117 °C (EtOH-ból); $[\alpha]_{\text{D}} -69.5^\circ$ (c 0.37 CHCl_3).

9-Decén-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid (7)

Az **5** bromidot (94 mg, 0.25 mmól) a **6**-nál leírtak szerint ezüst-szilikát jelenlétében 9-decen-1-ollal (117 mg, 0.75 mmól) reagáltattuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (9:1→8:2 hexán-EtOAc, R_f 0.76). 89 mg (78.6%) szirupot nyertünk; $[\alpha]_{\text{D}} -63.5^\circ$ (c 0.70 CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 5.80 (m, 1 H, CH=), 5.19 (t, 1 H, H-4), 4.92 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 4.62 (s, 1 H, H-1), 4.27 (dd, 1 H, H-6a), 4.11 (dd, 1 H, H-6b), 2.13 és 2.10 (2 s, 3-3 H, 2OAc), 1.72-1.20 (m, 14 H, 7 $-\text{CH}_2-$); ^{13}C δ 100.08 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 158 Hz).

Elemanal. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$ (452.51); Számított: C, 53.08; H, 7.13; N, 18.57. Talált: C, 53.23; H, 7.21; N, 18.46.

i-Propil-4,6-di-O-acetil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid (8)

A. Módszer: 189 mg (0.5 mmól) **5** vegyületet, 300 mg (5 mmól) száraz *i*-propil-alkoholt, 6 ml száraz diklór-metánt, 300 mg 4 Å-ös molekula szitát és 300 mg ezüst-szilikátot argon alatt egy éjszakán át sötétben kevertettünk. A reakcióelegyet a **6**-nál leírtak szerint feldolgoztuk, a nyersterméket Kieselgel oszlopon tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc, R_f 0.37). 135 mg (75.8%) amorf anyagot nyertünk; $[\alpha]_{\text{D}} -86.4^\circ$ (c 0.57 CHCl_3); R_f 0.37 (7:3 hexán-EtOAc); NMR (CDCl_3): ^1H δ 5.14 (t, 1 H, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4), 4.71 (d, 1 H, $J_{1,2} < 1$ Hz, H-1), 4.21 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.5, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ 2.7 Hz, H-6b), 4.02 (m, 1 H, $>\text{CH-}$), 3.91 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 3.4 Hz, H-2), 3.58-3.52 (m, 2 H, H-3,5), 2.10 és 2.06 (2 s, 3-3 H, 2OAc), 1.26 és 1.18 (2 d, 3-3 H, 2C-Me); ^{13}C δ 98.17 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 157 Hz).

Elemenal. $C_{13}H_{20}N_6O_6$ (356.34); Számított: C, 43.81; H, 5.66; N, 23.59;. Talált: C, 44.39; H, 5.58; N, 23.16.

B. Módszer: 83 mg (0.22 mmól) **5**, 150 mg (2.5 mmól) száraz *i*-propil-alkohol, 3 ml száraz CH_2Cl_2 és 150 mg 4 Å-ös molekulaszita keverékét 15 percig argon atmoszférában kevertettük. Hozzáadtunk 108 mg (0.3 mmól) $HgBr_2$ -ot és a kevertetést 8 órán át folytattuk. A reakcióelegyet a **6**-nál leírtak szerint feldolgoztuk, a termékeket Kieselgel oszlopon elválasztottuk (7:3 hexán-EtOAc, R_f 0.58). Először az amorf állapotú *i*-propil-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxi- α -D-mannopiranozidot (**9**, 5 mg, 6.4%) eluáltuk; $[\alpha]_D^{+99.3^\circ}$ (c 0.43 $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 5.26 (t, 1 H, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-4), 4.96 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, H-1), 4.20 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.0, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, H-6a), 4.12-3.88 (m, 4 H, H-3,5,6b and $>CH-$), 3.82 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, H-2), 2.14 és 2.10 (2 s, 3-3 H, 2OAc), 1.24 és 1.19 (2 d, 3-3 H, 2C-Me). A kisebb kromatográfiás mobilitású termék a **8** vegyület volt (55 mg, 70.2%); $[\alpha]_D^{-86.1^\circ}$ (c 1.14 $CHCl_3$).

C. Módszer: 76 mg (0.3 mmól) $Hg(CN)_2$ -hoz hozzáadtuk 8 ml száraz toluol és nitrometán 1:1 arányú elegyét és légköri nyomáson felére desztilláltuk. Lehűlés után argon atmoszférában hozzáadtunk 83 mg (0.22 mmól) **5** vegyületet és 150 mg (2.5 mmól) *i*-propil-alkoholt. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük, majd 30 ml diklórmetánnal hígítottuk, Celiten szűrtük. A szűrletet 5%-os KI oldattal (2 x 5 ml) és vízzel (3 x 5 ml) mostuk, szárítottuk, bepárooltuk. A termékeket oszlopkromatográfiával (7:3 hexán-EtOAc) választottuk szét. Elsőként a **9** vegyületet eluáltuk (6 mg, 7.7%); $[\alpha]_D^{+111.9^\circ}$ (c 0.89 $CHCl_3$). Közös frakciók után (22 mg) a **8** vegyületet is eluáltuk (26 mg, 33.2%); $[\alpha]_D^{-85.5^\circ}$ (c 0.98 $CHCl_3$).

Benzil-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxi- α - (11)- és β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 3)-4,6-*O*-benzilidén-2-*O*-benzoil- β -D-galaktopiranozid (12**)**

A. Módszer: Az **5** vegyületet (113 mg, 0.3 mmól) benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*O*-benzoil- β -D-galaktopiranoziddal [119] (**10**, 116 mg, 0.25 mmól) reagáltattuk $HgBr_2$ jelenlétében a **6** vegyületnél leírtak szerint. A nyersterméket a szokásos módon (1:1 piridin-ecetsav-anhidrid) acetileztük, majd a termékeket oszlopkromatográfia segítségével elválasztottuk (1:1 hexán-EtOAc). A kromatográfiás mobilitásuk alapján monoszacharidoknak ítélt frakciókat kiöntöttük. A 0.33 R_f értékű frakciókat összegyűjtve nyertük a **11** diszacharidot (34 mg, 17.9%); $[\alpha]_D^{+106^\circ}$ (c 0.28 $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 7.99 (d, 2 H, aromások), 7.64-7.18 (m, 13 H, aromások), 5.70

(dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, H-2), 5.60 (s, 1 H, PhCH), 5.08 (t, 1 H, $J_{3',4'}=J_{4',5'}$ 10.0 Hz, H-4'), 4.98 (bs, 1 H, H-1'), 4.82 (ABq, 2 H, PhCH₂), 4.63 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H-1), 2.00 és 1.70 (2s, 3-3 H, 2OAc); ^{13}C δ 98.87 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 161 Hz), 93.03 (C-1', $J_{\text{C-1',H-1'}}$ 173 Hz).

Elemanal. $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (758.72); Számított: C, 58.57; H, 5.05; N, 11.08. Talált: C, 57.48; H, 4.93; N, 10.83.

A 0.21 R_f értékű frakciókat összepárolva nyertük a **12** diszacharidot (21.7 mg, 11.4%); $[\alpha]_{\text{D}}^{-11^\circ}$ (c 0.60 CHCl₃); NMR (CDCl₃): ^1H δ 8.00 (d, 2 H, aromások), 7.67-7.17 (m, 13 H, aromások), 5.75 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.8 Hz, H-2), 5.61 (s, 1 H, PhCH), 5.11 (t, 1 H, $J_{3',4'}=J_{4',5'}$ 9.8 Hz, H-4'), 4.78 (ABq, 2 H, PhCH₂), 4.79 (bs, 1 H, H-1'), 4.59 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 2.05 és 2.01 (2s, 3-3 H, 2OAc); ^{13}C δ 99.60 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 161 Hz) és 99.15 (C-1', $J_{\text{C-1',H-1'}}$ 162 Hz).

Elemanal. Talált: C, 58.01; H, 4.96; N, 10.88.

B. Módszer: Az **5** bromidot (113 mg, 0.3 mmól) **10**-el (116 mg, 0.25 mmól) reagáltattuk ezüst-szilikát jelenlétében, úgy ahogyan azt a **6**-nál leírtuk. A nyerterméket az *A. módszer*nél leírtak szerint acetileztük és oszlopoztuk. **11**-et (20.5 mg, 10.8%); $[\alpha]_{\text{D}}^{+102^\circ}$ (c 0.58 CHCl₃); és **12**-öt nyertük (67 mg, 35.3%); $[\alpha]_{\text{D}}^{-13^\circ}$ (c 0.64 CHCl₃).

C. Módszer: 113 mg (0.3 mmól) **5**-öt és 116 mg (0.25 mmól) **10**-et feloldottunk 2 ml száraz diklór-metánban. Hozzáadtunk 0.3 g 4 Å-ös molekulaszitát és 15 percig argon atmoszférában kevertettük. Ezután -50 °C-on becsepegtettük 103 mg (0.4 mmól) ezüst-triflát 2 ml száraz toluolos oldatát. A kevertetést további 30 percig folytattuk, miközben a hőmérsékletet -40 °C-ra emeltük. A reakcióelegyet piridinnel (0.5 ml) semlegesítettük, 30 ml diklór-metánnal hígítottuk, Celiten szűrtük A szűrletet 10%-os nátrium-tiosulfát oldattal (2 x 5 ml) és vízzel (3 x 5 ml) mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A nyerterméket az előzőekben leírtak szerint acetileztük, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk. 151 mg (79.6%) **11**-et nyertünk; $[\alpha]_{\text{D}}^{+103^\circ}$ (c 1.02, CHCl₃);

1,2,4,6-Tetra-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-D-glükopiranóz (15)

14.265 g (50 mmól) 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**13**) [121], 20 g Amberlite IR 120 (H⁺) ioncserélő gyantát és 200 ml vizet 8 órán át 60 °C-on kevertettünk. A gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk és 3 x 30 ml toluolt hajtottunk le róla. A maradékot (**14**) 100 ml piridin és 100 ml ecetsav-anhidrid

elegyével egy éjszakán át acetileztük. Bepárlás után 3 x 30 ml toluollal újra bepároltuk, a terméket Kieselgel ágyon tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc). 17.546 g (94%) szirupos terméket nyertünk, mely anomerkeveréknek bizonyult; $[\alpha]_D^{+39.1^\circ}$ (*c* 0.47, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 6.30 (d, 0.45 H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1α), 5.68 (d, 0.55 H, *J*_{1,2} 8.2 Hz, H-1β), 2.19-2.05 (8s, 12 H, 4OAc); ¹³C δ 91.76 (C-1β), 88.57 (C-1α), 64.08 (C-3β), 61.37 (C-6), 60.72 (C-3α).

2,4,6-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi-α-D-glükopiranozil-bromid (16)

Argon alatt 2.61 g (7 mmól) **15**-öt oldottunk 15 ml száraz diklór-metánban, hozzáadtunk 5.15 g (14 mmól) TiBr₄-ot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 napig kevertettük. Diklór-metánnal hígítottuk (200 ml), hideg vízzel (2 x 30 ml), hideg 5%-os NaHCO₃ oldattal, majd újra hideg vízzel (2 x 30 ml) mostuk, szárítottuk, bepároltuk. 2.50 g (91%) szirupos, kromatográfiásan egységes anyagot nyertünk; NMR (CDCl₃): ¹H δ 6.63 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.9 Hz, H-1), 5.05 (t, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 10.1 Hz, H-4), 4.67 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 10.3 Hz, H-2), 4.28 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} 4.3 Hz, *J*_{6a,6b} 12.5 Hz, H-6a), 4.20 (m, 1 H, H-5), 4.12-4.06 (m, 2 H, H-3,6b), 2.19, 2.17 és 2.10 (3s, 3-3 H, 3OAc); ¹³C δ 170.45, 169.42, 169.02 (3 C=O), 87.00 (C-1), 61.27 (C-3), 60.88 (C-6), 20.57 (Me).

Ezt a vegyületet további karakterizálás nélkül használtuk glikozilezési reakciókhoz.

Metil-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi-β-D-glükopiranozid (17)

Argon alatt 1.18 g (3 mmól) **16** bromidot feloldottunk 10 ml száraz diklór-metánban. Hozzáadtunk 1 ml (24.7 mmól) metanolt és 2 g porított 4 Å-ös molekula szitát. 15 perc kevertetés után 1.19 g (3.3 mmól) HgBr₂-ot adtunk hozzá és a reakcióelegyet argon alatt egy éjszakán át kevertettük. Diklór-metánnal (200 ml) hígítottuk, Celiten szűrtük. A szűrletet 2 x 30 ml 5%-os KI oldattal, 2 x 30 ml vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc) tisztítottuk. 953 mg (92%) amorf anyagot kaptunk; $[\alpha]_D^{-15.4^\circ}$ (*c* 0.41, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.99 (t, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.9 Hz, H-4), 4.91 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 10.2 Hz, H-2), 4.39 (d, 1 H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.25 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} 4.7 Hz, *J*_{6a,6b} 12.3 Hz, H-6a), 4.13 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} 2.6 Hz, H-6b), 3.66 (m, 1 H, H-5), 3.63 (dd, 1 H, H-3), 3.50 (s, 3 H, OMe), 2.14, 2.13, 2.09 (3s, 3-3 H, 3OAc).

Elemanal. C₁₃H₁₉N₃O₈ (345.12); Számított: C, 45.20; H, 5.55; N, 12.17. Talált: C, 45.00; H, 5.49; N, 12.10.

Metil-3-azido-3-dezoxi- β -D-glükopiranozid (18)

690 mg (2 mmól) **17** glükozidot oldottunk 7 ml száraz metanolban, hozzáadtunk 135 mg (2.5 mmól) nátrium-metilátot és a reakcióelegyet 2 napig szobahőmérsékleten állni hagytuk. Az oldatot Amberlite IR 120 (H^+) gyantával semlegesítettük, szűrtük, bepároltuk. A maradékot Kieselgel oszlopon (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH) tisztítottuk; 386 mg (88%); op. 96 °C (ciklo-hexán); $[\alpha]_D -13.3^\circ$ (c 0.27, MeOH); ^{13}C NMR (D_2O): δ 103.84 (C-1), 77.14, 72.42, 69.35, 69.26 (C-3), 61.19 (C-6), 57.86 (OMe).

Metil-3-azido-3-dezoxi-4,6-O-izopropilidén- β -D-glükopiranozid (19)

350 mg (1.6 mmól) **18** vegyületet 3.5 ml aceton-dimetil-acetállal és 10 mg *p*-toluol-szulfonsavval egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyhez hozzáadtunk 3 ml telített $NaHCO_3$ oldatot. Néhány perc intenzív kevertetés után 100 ml diklór-metánt adtunk hozzá, a szerves fázist 15-15 ml 5%-os $NaHCO_3$ oldattal, kétszer vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot Kieselgel oszlopon (9:1 CH_2Cl_2 -EtOAc) tisztítottuk. 380 mg (92%) amorf anyagot nyertünk; $[\alpha]_D -19.8^\circ$ (c 0.50, $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 4.28 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz), 3.56 (s, 3 H, OMe), 2.85 (bs, 1 H, OH, deuterálható), 1.51 és 1.45 (2s, 3-3 H, Me-C-Me); ^{13}C δ 104.32 (C-1), 99.93 (Me-C-Me), 64.61 (C-3), 62.07 (C-6), 57.41 (OMe), 28.84 és 18.89 (Me-C-Me).

Elemanal. $C_{10}H_{17}N_3O_5$ (259.12); Számított: C, 46.31; H, 6.61; N, 16.21. Talált: C, 46.50; H, 6.60; N, 16.14.

Metil-2,3-diazido-2,3-didezoxi-4,6-O-izopropilidén- β -D-mannopiranozid (21)

Argon alatt 259 mg (1 mmól) **19**-et oldottunk 50 ml száraz diklór-metánban, hozzáadtunk 485 μ l (6 mmól) száraz piridint, majd $-20^\circ C$ -on becsepegtettünk 505 μ l Tf_2O 10 ml diklór-metános oldatát. 10 perc kevertetés után a reakcióelegyet $NaHCO_3$ tartalmú jégre öntöttük. 200 ml diklór-metánnal extraháltuk, hideg 5%-os $NaHCO_3$ oldattal, 2 x 20 ml hideg vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot (**20**) oldottuk 10 ml száraz DMF-ban, hozzáadtunk 130 mg (2 mmól) nátrium-azidot, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten sötétben 5 napig kevertettük. Diklór-metánnal hígítottuk (200 ml), szűrtük, 3 x 20 ml vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (9:1 CH_2Cl_2 -EtOAc); 239 mg (84%); $[\alpha]_D -53.9^\circ$ (c 0.20, $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.4 Hz, H-1), 3.57 (s, 3 H, OMe), 1.54 és 1.43 (2s, 3-3 H, Me-C-Me); ^{13}C δ 101.55 (C-1, $J_{C-1,H-1}$ 159 Hz), 100.36 (Me-C-Me), 69.43 és 69.03 (C-4,5), 62.01 (C-6), 63.30 és 60.56 (C-2,3), 57.31 (OMe), 28.91 és 18.98 (Me-C-Me).

Elemanal. $C_{10}H_{16}N_6O_4$ (284.12); Számított: C, 42.24; H, 5.68; N, 29.57. Talált: C, 42.21; H, 5.60; N, 29.53.

Metil-(2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (23)

Sötétített üvegeszközöket használva 930 mg (2 mmól) metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (**22**) akceptort [123] és 865 mg (2.2 mmól) **16** donort feloldottunk 10 ml száraz diklór-metánban. Hozzáadtunk 2 g 4 Å-ös molekulaszitát és argon alatt 15 percig kevertettük. Lehűtöttük -50°C -ra és becsepegtettük 640 mg (2.49 mmól) ezüst-triflát 10 ml toluolban készített oldatát. A reakcióelegyet 1 órát ezen a hőmérsékleten, 1 órát -40°C -on kevertettük. 1 ml trietil-amin hozzáadása után 100 ml diklór-metánnal hígítottuk, Celiten szűrtük. A szűrletet 15-15 ml 5%-os NaHCO_3 és $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal, majd 3 x 15 ml vízzel mostuk, szárítottuk, bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfia (6:4 hexán-EtOAc) segítségével tisztítottuk. 1.37 g (88%) szirupos anyagot nyertünk; $[\alpha]_D -4.5^\circ$ (c 0.24, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 4.57 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.38 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8.1 Hz, H-1'), 3.37 (s, 3 H, OMe), 2.10, 2.04 és 1.96 (3s, 3-3 H, 3OAc); ^{13}C δ 170.64, 169.04, 168.64 (3 C=O), 100.25 (C-1'), 98.43 (C-1), 75.16, 73.75, 73.48 (3 $-\text{CH}_2-$), 67.43 (C-6), 64.17 (C-3'), 61.70 (C-6'), 55.43 (OMe), 20.61 (Me).

Elemanal. $C_{40}H_{47}N_3O_{13}$ (777.31); Számított: C, 61.75; H, 6.09; N, 5.40. Talált: C, 61.50; H, 6.19; N, 5.29.

Metil-(3-azido-3-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (24)

777 mg (1 mmól) **23** diszacharidot a **18**-as vegyület előállításánál leírtak szerint dezacetileztünk. Oszlopkromatográfia (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH) után 550 mg (84%) amorf anyagot kaptunk; $[\alpha]_D +24.8^\circ$ (c 0.21, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 4.57 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.40 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H-1'), 3.35 (s, 3 H, OMe); ^{13}C δ 102.51 (C-1'), 98.17 (C-1), 75.12, 73.85, 73.45 (3 $-\text{CH}_2-$), 68.24 (C-6), 68.12 (C-3'), 61.57 (C-6'), 55.32 (OMe).

Metil-(3-azido-3-dezoxi-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (25)

326 mg (0.5 mmól) **24** diszacharidot a **19** származék előállításánál leírtak szerint acetáloztunk. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően (95:5 CH_2Cl_2 -EtOAc) 295 mg (85%) amorf anyagot nyertünk; $[\alpha]_D +17.9^\circ$ (c 0.18, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 4.53

(d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.48 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.0 Hz, H-1'), 3.34 (s, 3 H, OMe), 1.42 és 1.39 (2s, 3-3 H, 2Me); ^{13}C δ 103.67 (C-1'), 99.66 (Me-C-Me), 98.26 (C-1), 75.07, 73.82 és 73.46 (3 $-\text{CH}_2-$), 68.41 (C-6), 64.62 (C-3'), 61.94 (C-6'), 55.29 (OMe), 28.87, 18.92 (Me-C-Me).

MALDI-TOF: $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (691.31): m/z 715.08 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 731.14 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Metil-(2,3-diazido-2,3-didezoxi-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (27)

207 mg (0.3 mmól) **25** izopropilidén származékot a **21** diazido vegyület preparálásánál leírtak szerint kezeltünk (**25** $\rightarrow$ **26** $\rightarrow$ **27**). A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc). 168 mg (78%) szirupos terméket kaptunk; $[\alpha]_{\text{D}} -18.6^\circ$ (c 0.29, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 4.68 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.4 Hz, H-1), 4.53 (bs, 1 H, H-1'), 3.46 (s, 3 H, OMe), 1.53 és 1.47 (2s, 3-3 H, 2Me); ^{13}C δ 100.61 (C-1', $J_{\text{C-1',H-1'}}$ 160 Hz), 100.07 (Me-C-Me), 98.31 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 171 Hz), 75.09, 73.69 és 73.47 (3 $-\text{CH}_2-$), 68.02 (C-6), 61.82 (C-6'), 63.47 és 60.28 (C-2', 3'), 55.39 (OMe), 28.91, 18.95 (Me-C-Me).

MALDI-TOF: $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_9$ (716.32): m/z 740.27 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 756.32 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Metil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid (28)

328 mg (1 mmól) **6** mannozidot feloldottunk 10 ml száraz metanolban. Katalitikus mennyiségű nátrium-metilát hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Amberlite IR 120 (H^+) gyantával semlegesítettük, szűrtük, a szűrletet bepároltuk. 234 mg (96%) kromatográfiásan egységes amorf anyagot nyertünk, amit közvetlenül felhasználtunk a következő reakcióhoz; $[\alpha]_{\text{D}} -76^\circ$ (c 0.67, CHCl_3); R_f 0.78 (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH).

Metil (metil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid)uronát (30)

68 mg (27.9 μmol) **28**-at oldottunk 2 ml NaHCO_3 telített vizes oldatában. Az oldathoz hozzáadtunk 3 mg (25 μmol) KBr-ot és 6 mg (38 μmol) TEMPO-t, majd 0 $^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük. 2 ml NaOCl vizes oldatát csepegtettük hozzá és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldatot bepároltuk, a bepárlási maradékról olajszivattyúval eltávolítottuk az oldószernyomokat. A kapott terméket (**29**) 1.5 ml száraz DMF-ban oldottuk, majd 0 $^\circ\text{C}$ -on 41 μl (0.66 mmól) MeI-ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten tartottuk, majd bepároltuk. A bepárlási maradékot 50 ml CH_2Cl_2 -ban oldottuk, az oldatot 3 x 10 ml vízzel extraháltuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket

oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.46); 44 mg (58 %); $[\alpha]_D -75.4^\circ$ (c 0.37, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 4.56 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.1 Hz, H-1), 4.12 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 3.91 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.4 Hz, H-2), 3.85 (s, 3 H, COOMe), 3.83 (d, 1 H, H-5), 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.55 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.6 Hz, H-3); ^{13}C δ 169.54 (C=O), 101.28 (C-1, $J_{\text{C-1,H-1}}$ 159 Hz), 74.90 (C-5), 67.53 (C-4), 62.73 és 62.09 (C-2,3), 57.37 (OMe), 52.97 (COOMe).

Metil (metil-2,3-diacetamido-4-*O*-acetyl-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid)uronát (31)

44 mg (16.2 μmol) **30**-at oldottunk 1.5 ml 96 %-os EtOH-ban. Az oldathoz 10 mg Pd-hidroxidot adtunk, majd szobahőmérsékleten, H_2 atmoszférában 8 órán át kevertettük, Celiten szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A kapott terméket 1.5 ml MeOH-ban oldottuk, majd az oldatot 0°C -ra hűtöttük, és 0.3 ml (3.18 mmól) ecetsav-anhidridet adtunk hozzá, majd egy éjszakán át hűtőben tartottuk. A reakcióelegyet bepároltuk, oszlopkromatográfiával (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH, R_f 0.43), majd HPLC-vel (7:3 EtOAc-MeOH) tisztítottuk; 5 mg (9%); $[\alpha]_D -16.9^\circ$ (c 0.11, MeOH); ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.52 (d, 1 H, J 8.7 Hz, NH), 5.99 (d, 1 H, J 7.6 Hz, NH), 5.21 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 7.0 Hz $J_{4,5}$ 6.1 Hz, H-4), 4.75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.3 Hz, H-1), 4.52-4.33 (m, 2 H, H-2,3), 4.24 (d, 1 H, H-5), 3.79 (s, 3 H, COOMe), 3.52 (s, 3 H, OMe), 2.09 és 2.07 (2s, 3-3 H, 2 NAc), 1.99 (s, 3 H, OAc).

Metil-(2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (32)

143 mg (0.2 mmól) **27** diszacharidot 4 ml 60%-os ecetsavval 15 percen át forraltunk. Az oldatot bepároltuk, majd 3 x 10 ml toluollal újra bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 CH_2Cl_2 -EtOAc, R_f 0.32); 119 mg (88%); amorf; $[\alpha]_D -15^\circ$ (c 0.23, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 7.45-7.26 (m, 15 H, aromások), 4.90 (bs, 2 H, PhCH_2), 4.72 (ABq, 2 H, PhCH_2), 4.61 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.56 (ABq, 2 H, PhCH_2), 4.42 (bs, 1 H, H-1'), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.56 (bs, 2 H, 2OH); ^{13}C δ 139.12-127.11 (3 Ph), 99.68 (C-1'), 98.26 (C-1), 75.04, 73.74 és 73.48 (3 -OCH₂-), 68.02 (C-6), 63.86 és 62.55 (C-2',3'), 61.61 (C-6'), 55.36 (OMe).

Metil-(4-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-didezoxi-6-*O*-tritol- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (33)

68 mg (0.1 mmól) **32**-t 1.5 ml száraz piridinben oldottunk. Hozzáadtunk 84 mg (0.3 mmól) tritol-kloridot. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten

kevertettük, majd újra tritil-kloridot (42 mg, 0.15 mmól) adtunk hozzá és a hőmérsékletet 50 °C-ra emeltük. Két óra után lehűtöttük, majd 2-2 ml piridint és ecetsav-anhidridet adtunk hozzá. Egy éjszaka állás után bepároltuk és a maradékot 3 x 10 ml toluollal újra bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (8:2 hexán-EtOAc→6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.66); 58 mg (60%); $[\alpha]_D -11.1^\circ$ (c 0.15, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 7.41-7.13 (m, 30 H, aromások), 5.21 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4), 4.95 és 4.67 (2ABq, 2-2 H, 2PhCH_2), 4.64 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 4.59 (ABq, 2 H, PhCH_2), 4.56 (d, 1 H, $J_{1',2'} < 1$ Hz, H-1'), 3.37 (s, 3 H, OMe), 1.74 (s, 3 H, OAc); ^{13}C δ 168.70 (C=O), 143.48-126.85 (6 Ph), 99.96 (C-1'), 98.32 (C-1), 86.48 ($\text{Ph}_3\text{C}-$), 74.65, 73.73 és 73.39 (3 $-\text{OCH}_2-$), 69.07 (C-6), 63.20 és 62.10 (C-2',3'), 61.75 (C-6'), 55.36 (OMe), 20.46 (Me).

Metil-[metil (4-*O*-acetyl-2,3-diazido-2,3-dideoxi- β -D-mannopiranozil)uronát]-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (34)

43 mg (44.7 μmol) **33**-at oldottunk 3 ml CH_2Cl_2 és aceton 1:1 arányú elegyében. Az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd kevertetés közben 22 mg (0.22 mmól) CrO_3 -ot adtunk hozzá 0.1 ml 3.5 M H_2SO_4 -ban oldva. Egy óra elteltével a reakcióelegyet újra 0 °C-ra hűtöttük, majd 1 ml EtOH-t adtunk hozzá. Húsz perc után szűrtük, a szűrleményt acetonnal mostuk, a szűrlethez 44 mg (0.52 mmól) NaHCO_3 -ot adtunk. A szűrletet bepároltuk, a bepárlási maradékhoz 1.5 ml CH_2Cl_2 -t és 1.5 ml vizet adtunk, majd 0 °C-ra hűtöttük. Hozzáadtunk 42 mg (0.13 mmól) Bu_4NBr -ot és 0.11 ml (1.78 mmól) MeI-ot és egy éjszakán át szobahőmérsékleten intenzíven kevertettük. A kétfázisú rendszert 50 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, a szerves fázist 2 x 10 ml vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.51); 20 mg (60%); $[\alpha]_D -14.8^\circ$ (c 0.29, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 7.51-7.22 (m, 15 H, aromások), 5.10 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4), 5.05-4.32 (3ABq, 2-2 H, 3PhCH_2), 4.59 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.7 Hz, H-1), 4.52 (d, 1 H, $J_{1',2'} < 1$ Hz, H-1'), 3.52 (s, 3 H, COOMe), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.07 (s, 3 H, OAc); ^{13}C δ 169.17 és 166.64 (2 C=O), 139.34-127.09 (3 Ph), 100.23 (C-1'), 98.25 (C-1), 74.99, 73.81 és 73.69 (3 $-\text{OCH}_2-$), 68.15 (C-6), 62.49 és 60.99 (C-2',3'), 55.40 (OMe), 52.57 (COOMe), 20.49 (Me).

Metil-(3-acetamido-2-*N*-acetyl-4-*O*-acetyl-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozilurono-6,2-laktám)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (35)

58 mg (77.7 μ mól) **34**-et oldottunk 0.8 ml száraz MeOH-ban, az oldathoz 81 μ l (0.81 mmól) propán-1,3-ditiolt és 113 μ l (0.81 mmól) trietil-amint adtunk. Hat nap elteltével a reakcióelegyet bepároltuk, 2 ml piridin és ecetsav-anhidrid 1:1 arányú elegyében acetileztük. Harminc perc után az oldatot bepároltuk, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 CH₂Cl₂-MeOH, R_f 0.34); 20 mg (34%); [α]_D–32.7° (c 1.44, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.42-7.24 (m, 15 H, aromások), 5.77 (d, 1 H, J 6.2 Hz, NH), 3.35 (s, 3 H, OMe), 2.58 (s, 3 H, NAc), 2.07 és 1.97 (2s, 3-3 H, NHAc és OAc).

MALDI-TOF: C₄₀H₄₆N₂O₁₂ (746.31): *m/z* 769.4 [M+Na]⁺, 785.4 [M+K]⁺.

Metil-2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid-uronsav (29)

122 mg (0.5 mmól) **28**-at a **30** előállításánál leírtak szerint oxidáltunk. A reakcióelegyet 15 ml vízzel hígítottuk és 15 ml diklór-metánnal extraháltuk. A vizes fázis pH-ját 96%-os ecetsavval 5-re állítottuk, majd 3 x 50 ml EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített EtOAc-os fázisokat szárítottuk, bepároltuk; 48 mg (37%); [α]_D–55.3° (c 0.38, H₂O); R_f 0.66 (6:4 hexán-EtOAc); NMR (D₂O): ¹H δ 4.81 (d, 1 H, J_{1,2} <1 Hz, H-1), 4.22 (dd, 1 H, H-2), 3.56 (s, 3 H, OMe); ¹³C δ 174.67 (C=O), 103.50 (C-1), 78.35 (C-5), 70.16 (C-4), 66.34 és 64.97 (C-2,3), 60.15 (OMe).

Nátrium (metil-2,3-diacetamido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozid)uronát (38)

38.7 mg (0.15 mmól) **29**-et oldottunk 4 ml 0.1 M-os NaOH oldatban, majd az oldatot bepároltuk. A maradékot feloldottuk 1.5 ml etil-alkoholban. Hozzáadtunk 10 mg palládium-hidroxidot és hidrogén atmoszférában kevertettük. Tíz óra elteltével a reakcióelegyhez 36 μ l (0.38 mmól) ecetsav-anhidridet adtunk és a kevertetést egy éjszakán át folytattuk. Szűrtük, a szűrletet bepároltuk és 3 x 10 ml toluollal újra bepároltuk. A maradékot 1 ml vízben oldottuk, majd a pH-t 0.1 M-os NaOH oldattal 9-re állítottuk. Bepárlás után oszlopkromatográfiával tisztítottuk (1:1 CH₂Cl₂-MeOH, R_f 0.28); 27 mg (58%); [α]_D–84.7° (c 0.16, H₂O); NMR (D₂O): ¹H δ 4.80 (d, 1 H, J_{1,2} <1 Hz, H-1), 4.44 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.8 Hz, H-2), 4.04 (dd, 1 H, J_{3,4} 10.1 Hz, H-3), 3.82 (d, 1 H, H-5), 3.64 (dd, 1 H, J_{4,5} 9.7 Hz, H-4), 3.51 (s, 3 H, OMe), 2.05 és 1.95 (2s, 3-3 H, 2NAc); ¹³C δ 183.71, 182.89 és 182.34 (3 C=O), 107.84 (C-1), 86.30 (C-5), 74.40 (C-4), 64.87 és 61.51 (C-2,3), 58.63 (OMe), 29.69 (Me).

Metil-2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-4,6-*O*-izopropilidén-β-D-mannopiranozid

(39)

142 mg (0.5 mmól) **21** 7 ml etanolos oldatához hozzáadtunk 20 mg palládium-hidroxidot és a szuszpenziót hidrogén atmoszférában 3 napig kevertettük. Ezután 0 °C-ra hűtöttük, beadtunk 20 ml piridint, majd részletekben 20 ml ecetsav-anhidridet. Egy éjszaka kevertetés után a katalizátort kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk, 3 x 20 ml toluollal újra bepároltuk. A nyersterméket Kieselgel oszlopon (9:1 CH₂Cl₂-MeOH) tisztítottuk. 125 mg (79%) amorf anyagot nyertünk; NMR (D₂O): ¹H δ 4.81 (bs, 1 H, H-1), 4.55 (dd, 1 H, H-2), 4.06 (dd, 1 H, H-3), 3.48 (s, 3 H, OMe), 2.03 és 1.89 (2s, 3-3 H, 2NAc), 1.54 és 1.39 (2s, 3-3 H, Me-C-Me); ¹³C δ 174.87 és 174.41 (2 C=O), 101.38 (Me-C-Me), 100.64 (C-1), 69.02, 67.88 (C-4,5), 61.36 (C-6), 57.11 (OMe), 51.29, 50.94 (C-2,3), 27.83, 18.45 (Me-C-Me), 21.71 és 21.61 (2 Me).

Metil-2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-β-D-mannopiranozid (40)

79 mg (0.25 mmól) **39**-et 3 ml 60%-os ecetsavval 10 percig forraltunk. Bepárlás után a maradékot 3 x 5 ml toluollal újra bepároltuk. 67 mg (97%) amorf **40**-et kaptunk; [α]_D-33.8° (c 0.27, MeOH); NMR (D₂O): ¹H δ 4.81 (bs, 1 H, H-1), 4.45 (dd, 1 H, H-2), 4.04 (dd, 1 H, H-3), 3.52 (s, 3 H, OMe), 2.04 és 1.95 (2s, 3-3 H, 2NAc); ¹³C δ 175.66 és 175.12 (2 C=O), 100.93 (C-1), 78.22 (C-5), 64.65 (C-4), 60.98 (C-6), 57.53 (OMe), 54.43, 51.61 (C-2,3), 27.83, 22.46 (2 Me).

Metil-2,3-diacetamido-4-*O*-benzil-2,3-didezoxi-6-*O*-tritol-β-D-mannopiranozid

(41)

178 mg (64.5 μmól) **40**-et oldottunk 2 ml száraz piridinben. Hozzáadtunk 711 mg (2.55 mmól) tritol-kloridot és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően még 300 mg (1.08 mmól) reagenst adtunk az oldathoz és két órán át 50 °C-on, majd újabb két órán át szobahőmérsékleten kevertettük. NaHCO₃-ot tartalmazó jeges vízre öntöttük. Egy óra állás után 100 ml diklór-metánnal extraháltuk, 3 x 20 ml vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. Kieselgel oszlopon gradiens elúcióval tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-MeOH→9:1 CH₂Cl₂-MeOH). A terméket (246 mg, 0.47 mmól) feloldottuk 4 ml száraz DMF-ban, hozzáadtunk 182 mg (1.19 mmól) BaO-ot, 91 mg (0.29 mmól) Ba(OH)₂·8H₂O-ot, majd 0 °C-on 68 μl (0.57 mmól) benzil-bromidot. Három óra kevertetés után 150 ml diklór-metánnal hígítottuk, Celiten szűrtük, a szűrletet 2 x 30 ml vízzel mostuk, MgSO₄ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket

gradiens elúcióval Kieselgel oszlopon tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-MeOH→9:1 CH₂Cl₂-MeOH, R_f 0.62); 258 mg (66%, két lépésre számolva); [α]_D-20° (c 0.45, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.52-7.00 (m, 20 H, aromások), 6.30 (d, 1 H, J 8.3 Hz, NH), 5.94 (d, 1 H, J 6.9 Hz, NH), 4.64 (d, 1 H, J_{1,2} 1.5 Hz, H-1), 4.38 (Abq, 2 H, PhCH₂), 3.76 (t, 1 H, J_{3,4}=J_{4,5} 8.6 Hz, H-4), 3.53 (s, 3 H, OMe), 2.15 és 1.90 (2s, 3-3 H, 2NAc); ¹³C δ 171.69 és 170.34 (2 C=O), 143.62-127.13 (4 Ph), 100.13 (C-1), 86.36 (Ph₃-C-), 75.95 (C-4), 73.66 (OCH₂), 73.50 (C-5), 62.14 (C-6), 56.44 (OMe), 52.70 és 52.35 (C-2,3), 23.51 (Me).

Nátrium (metil-2,3-diacetamido-4-O-benzil-2,3-didezoxi-β-D-mannopiranozid)uronát (42)

168 mg (27.6 μmól) **41**-et a **34** előállításánál leírtak szerint oxidáltunk. A reakcióelegyet 100 ml CH₂Cl₂-nal és 10 ml vízzel meghígítottuk. Összerázás után a szerves fázist 3 x 50 ml 5%-os NaHCO₃ oldattal mostuk. A vizes fázisokat bepároltuk. A maradékot 100 ml MeOH-ban oldottuk, szűrtük, a szűrleményt 20 ml MeOH-lal mostuk, a szűrletet bepároltuk. A kapott nyerterméket oszlopchromatográfiával tisztítottuk (7:3 CH₂Cl₂-MeOH, R_f 0.21); 75 mg (67%); [α]_D-50° (c 1.03, MeOH); NMR (D₂O): ¹H δ 7.42-7.32 (m, 5 H, aromások), 4.81 (d, 1 H, J_{1,2} <1 Hz, H-1), 4.58 (Abq, 2 H, PhCH₂), 4.38 (dd, 1 H, H-2), 4.17 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.6, J_{3,4} 10.1 Hz, H-3), 3.90 (d, 1 H, H-5), 3.68 (t, 1 H, J_{4,5} 10.1 Hz, H-4), 3.50 (s, 3 H, OMe), 2.06 és 1.89 (2s, 3-3 H, 2NAc); ¹³C δ 175.75 és 174.77 (2 C=O), 137.71, 129.35, 129.13 (Ph), 100.72 (C-1), 78.86 (C-4), 76.12 (C-5), 75.11 (OCH₂), 57.68 (OMe), 53.08 és 51.83 (C-2,3), 22.56 (Me).

Nátrium (metil-2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-β-D-mannopiranozid)uronát (38)

61 mg (0.15 mmól) **42**-öt 1.5 ml EtOH-ban oldottunk. Az oldathoz 20 mg PdC-et adtunk és H₂ atmoszférában szobahőmérsékleten kevertettük. Egy éjszaka után a katalizátort kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A maradékot feloldottuk 1 ml vízben és a pH-t 0.1 M-os NaOH oldattal 9-re állítottuk. Kieselgel oszlopon tisztítottuk (1:1 CH₂Cl₂-MeOH); 36 mg (77%); [α]_D-80.5° (c 0.13, H₂O). A termék kromatográfiás mobilitása és NMR spektrumai alapján azonos volt a másik úton előállított anyaggal.

Metil-3-O-allil-4,6-O-izopropilidén-β-D-glükopiranozid (47)

1 g (4.27 mmól) metil-3-O-allil-β-D-glükopiranozidot [129] 5 ml (40.66 mmól) 2,2-dimetoxi-propánban oldottunk, majd 100 mg (0.53 mmól) *p*-toluol-szulfonsav monohidrárt adtunk az oldathoz és szobahőmérsékleten kevertettük. Húsz perc

elteltével 89 mg (1.06 mmól) NaHCO_3 -ot adtunk a reakcióelegyhez, 250 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 50 ml vízzel extraháltuk, szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.51), előállítva **47**-et (1.08 g, 92%); $[\alpha]_D^{29}$ (c 0.34, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 5.95 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 5.25 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 4.31 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 4.28 (d, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, 1 H, H-1), 3.93 (dd, $J_{4,5}$ 5.5 Hz, 1 H, H-4), 3.78 (dd, $J_{3,4}$ 10.0 Hz, 1 H, H-3), 3.65 (m, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, 1 H, H-2), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.43 (m, 2 H, H-6_a és H-6_b), 3.26 (m, 1 H, H-5), 2.73 (bs, 1 H, OH), 1.50 és 1.42 (2s, mindkettő 3 H, CMe_2); ^{13}C δ 135.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 117.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 104.2 (C-1), 99.3 (CMe_2), 73.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 62.1 (C-6), 57.3 (OMe), 29.1 és 19.1 (CMe_2).

Elemanal. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (274.14); Számított: C, 56.90; H, 8.09. Talált: C, 56.83; H, 8.14.

Metil-3-O-allil-4,6-O-izopropilidén- β -D-mannopiranozid (48)

750 mg (2.73 mmól) **47**-et 6 ml DMSO és ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyében oldottuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át tartottuk. A reakcióelegyet bepároltuk, és a maradékról 4 x 4 ml toluolt pároltunk le. A kapott terméket (**45**) 100 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 20 ml vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, majd 6 ml CH_2Cl_2 és MeOH 1:1 arányú elegyében oldottuk, és 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz 517 mg (13.67 mmól) NaBH_4 -et adtunk. Egy óra elteltével az elegyet 150 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 30 ml vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.30), nyerve a **48** származékot (638 mg, 85%); $[\alpha]_D^{62}$ (c 0.27, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 5.92 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 5.25 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 4.41 (d, $J_{1,2} < 1\text{Hz}$, 1 H, H-1), 4.22 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 4.12 (m, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, 1 H, H-2), 4.08 (dd, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, 1 H, H-4), 3.90 (m, 2 H, H-6_a és H-6_b), 3.56 (s, 3 H, OMe), 3.47 (dd, $J_{3,4}$ 9.3 Hz, 1 H, H-3), 3.18 (m, 1 H, H-5), 2.52 (bs, 1 H, OH), és 1.52 és 1.42 (2s, mindkettő 3 H, CMe_2); ^{13}C δ 134.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 117.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 99.7 (CMe_2), 71.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 62.1 (C-6), 57.2 (OMe), 29.2 és 19.2 (CMe_2).

Elemanal. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (274.14); Számított: C, 56.90; H, 8.09; Talált: C, 56.94; H, 8.11.

Etil-(2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (49)

A reakciót argon atmoszférában dolgozva, sötétített üvegeszközöket használva hajtottuk végre. 720 mg (1.35 mmól) etil-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozidot [127] és 1.86 mg (4.05 mmól) 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil-bromidot [130] 13 ml száraz CH₂Cl₂-ban oldottunk, 3 g 4 Å-ös porított molekulaszűrőn harminc percen át kevertettük. Az oldatot ekkor –50 °C-ra hűtöttük, és egy óra és harminc perc alatt 1.40 g (5.44 mmól) AgOTf 33 ml toluolos oldatát csepegtettük hozzá. Egy óra után a reakcióelegyhez 2 ml hűtött piridint adtunk, 250 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, Celit ágyon szűrtük, 2 x 40 ml Na₂S₂O₃ 10%-os és 2 x 40 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-aceton, R_f 0.69), előállítva **49**-et (1.02 g, 83%); [α]_D+16° (c 0.32, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 6.79-7.80 (m, 19 H, 3Ph és Phth), 5.20 (d, J_{1,2} 10.2 Hz, 1 H, H-1), 4.59 (d, J_{1',2'} 8.8 Hz, 1 H, H-1'), 2.62 (m, 2 H, CH₃CH₂S), 1.98 (s, 3 H, OAc), 1.97 (s, 6 H, 2OAc), 1.16 (t, 3 H, CH₃CH₂S); ¹³C δ 167.4-170.6 (COCH₃ és COPht), 167.4-170.6 (COCH₃ és COPht), 81.04 (C-1), 54.7 (C-2), 20.8, 20.6 és 20.5 (3 COCH₃), 14.8 (CH₃CH₂S).

Elemanal. C₄₉H₅₃NO₁₄S (911.32); Számított: C, 64.52; H, 5.86. Talált: C, 64.60; H, 5.81.

Etil-(3-*O*-benzil-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (51)

790 mg (0.87 mmól) **49**-et 5 ml száraz MeOH-ban oldottunk, majd 94 mg (1.74 mmól) NaOMe-ot adtunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten kevertettük. Egy éjszaka elteltével a reakció végbement, ekkor az oldatot Amberlite IR 120 (H⁺) gyantával semlegesítettük. Az ioncserélő gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A bepárlási maradékot (595 mg, 0.76 mmól) 8 ml (65.1 mmól) 2,2-dimetoxi-propánban oldottuk, majd 50 mg (0.26 mmól) *p*-toluol-szulfonsav monohidrárt adtunk az oldathoz és szobahőmérsékleten kevertettük. Harminc perc elteltével NaHCO₃-ot adtunk a reakcióelegyhez, 200 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, 2 x 40 ml vízzel extraháltuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.65), előállítva **51**-et (580 mg, 81% két lépésre); [α]_D+44° (c 0.29, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 6.85-7.79 (m,

19 H, 3Ph és Phth), 5.20 (d, $J_{1,2}$ 10.0 Hz, 1 H, H-1), 4.59 (d, $J_{1',2'}$ 7.5 Hz, 1 H, H-1'), 2.63 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.40 és 1.39 (2s, mindkettő 3 H, CMe_2), 1.16 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); ^{13}C δ 103.3 (C-1'), 99.1 (Me_2C), 81.0 (C-1), 54.7 (C-2), 29.0 és 19.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 23.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 14.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$).

Elemanal. $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{11}\text{S}$ (825.32); Számított: C, 66.88; H, 6.23. Talált: C, 66.81; H, 6.19.

Etil-(3-*O*-benzil-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-*arabino*-hexopiranozil-2-ulóz)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (46)

100 mg (0.12 mmól) **51**-et 3 ml DMSO és ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyében oldottuk, majd 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk. A reakcióelegy **A módon** történő feldolgozása során az oldatot bepároltuk, a bepárlási maradékot 50 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 10 ml vízzel extraháltuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, előállítva a nyers **46** 2'-ulóz származékot.

A reakcióelegy **B módszer** szerinti feldolgozása során az oldatról 3 x 5 ml toluolt pároltunk le, a bepárlási maradékban nyerve a nyers **46** 2'-ulóz származékot.

Etil-(3-*O*-benzil-4,6-*O*-izopropilidén- β -D-*manno*piranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (53)

Az 1. eljárás során az **A módon** előállított **46** származékot 1 ml száraz CH_2Cl_2 -ban oldottuk, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 1 ml száraz 2-propanolban oldva NaBH_4 -et adtunk hozzá. Húszer perc elteltével a vékonyréteg-kromatogram (6:4 hexán-EtOAc) a kiindulási vegyület hiányát valamint 3:7 arányban a megfelelő *glüko*- (**51**, R_f 0.65) és *manno*- (**53**, R_f 0.35) epimerek keletkezését mutatta. A reakcióelegyet 50 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 10 ml vízzel mostuk, MgSO_4 felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk, nyerve **53**-at (52 mg, 52%); $[\alpha]_{\text{D}}^{+34}$ (c 0.17, CHCl_3) és **51**-et (36 mg, 36%).

A 2. eljárás során 3 ml DMSO és ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyét 16 órán át szobahőmérsékleten tartottuk, nyerve az acetoxi-dimetil-szulfónium-acetátot („aktivált” DMSO) tartalmazó DMSO-ot. Az **A módon** előállított **46**-ot 1 ml „aktivált” DMSO-ot tartalmazó DMSO-ban és 1 ml száraz THF-ban oldottuk, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 62 mg (0.24 mmól) Bu_4NBH_4 -et adtunk hozzá. Húszer perc elteltével a vékonyréteg-kromatogram (6:4 hexán-EtOAc) a kiindulási vegyület átalakulását valamint 1:9 arányban a megfelelő *glüko*- (**51**, R_f 0.65) és *manno*- (**53**, R_f 0.35) epimerek keletkezését mutatta. A reakcióelegyet 50 ml CH_2Cl_2 -nal

meghígítottuk, 2 x 10 ml vízzel mostuk, MgSO_4 felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A HPLC vizsgálatok alapján a *glüko- 51* és *manno- 53* epimerek aránya 12:88. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk, nyerve **53**-at (80 mg, 80%); NMR (CDCl_3): ^1H δ 6.86-7.79 (m, 19 H, 2Ph és Phth), 5.22 (d, $J_{1,2}$ 10.3 Hz, 1 H, H-1), 4.60 (d, $J_{1',2'}$ < 1 Hz, 1 H, H-1'), 2.60 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1.43 és 1.40 (2s, mindkettő 3 H, CMe_2), 1.17 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$); ^{13}C δ 100.7 (C-1'), 99.5 (Me_2C), 81.1 (C-1), 68.6 (C-6), 62.0 (C-6'), 54.7 (C-2), 29.2 és 19.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 23.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 14.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$).

Elemanal. $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{11}\text{S}$ (825.32); Számított: C, 66.88; H, 6.23. Talált: C, 66.92; H, 6.26.

3,6-Di-O-allil-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükofuranóz (63)

21 g (80.68 mmól) 3-O-allil-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózt [137] (**62**) 100 ml toluolban oldottuk, az oldathoz 20.1 g (80.75 mmól) Bu_2SnO -ot adtunk, és az oldatot térfogatának ötödére pároltuk, majd 80 ml toluollal újra meghígítottuk. A bepárlást, hígítást tizenötször ismételtük. Ezután a bepárlási maradékhoz 200 ml száraz toluolt és 10 g 4 Å-ös porított molekulaszűrőt adtunk. Húsz percig kevertettük az oldatot, 29.8 g (92.44 mmól) Bu_4NBr -ot és 18 ml (212 mmól) AlI_3 -ot adtunk hozzá. A reakció végén az oldatot 300 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, Celiten szűrtük, 3 x 60 ml vízzel mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc, R_f 0.37), izolálva **63**-at (15.77 g, 65%); $[\alpha]_{\text{D}}^{-33^\circ}$ (c 0.22, CHCl_3); NMR (CDCl_3 , 360 MHz): ^1H δ 5.93-5.76 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 2.12 és 2.08 (2s, mind 3 H, CMe_2).

Elemanal. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (300.16); Számított: C, 59.97; H, 8.06. Talált: C, 60.92; H, 8.26.

1,2,4-Tri-O-acetil-3,6-di-O-allil- α,β -D-glükopiranoz (64)

10.20 g (33.96 mmól) **63**-hoz 60 ml desztillált vizet adtunk, és 6 g Amberlite IR 120 (H^+) gyanta jelenlétében 50°C -on kevertettük két órán keresztül, majd a gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk, és 20 ml piridin és ecetsav-anhidrid 1:1 arányú elegyében acetileztük. A reakcióelegyet bepároltuk, a maradékról 3 x 10 ml toluolt pároltunk le. A kapott szirupot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc), nyerve **64**-et (8.30 g, 63%); $[\alpha]_{\text{D}}^{+39^\circ}$ (c 0.43, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 6.30 (d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1 α), 5.98-5.68 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 5.65 (d, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1 β); ^{13}C δ 91.96 (C-1 β), 89.43 (C-1 α), 79.66 (C-3), 68.91 és 68.72 (C-6 α és C-6 β).

Elemanal. $C_{18}H_{26}O_9$ (386.16); Számított: C, 55.94; H, 6.79. Talált: C, 56.01; H, 6.77.

4-*O*-Acetil-3,6-di-*O*-allil-1,2-*O*-(1-etoxietilidén)- α -D-glükopiranoz (66)

Argon alatt 4.39 g (11.36 mmól) 1,2,4-tri-*O*-acetil-3,6-di-*O*-allil- α,β -D-glükopiranoz (64) 15 ml száraz CH_2Cl_2 -os oldatát 2 g 4 Å-ös granulált molekulaszűrő felett kevertettük 20 percen keresztül. Ezt követően az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 11 ml jégecetes HBr és 15 ml száraz CH_2Cl_2 elegyét csepegtettük a reakcióelegyhez 20 perc alatt. A reakció befejeződésével a reakcióelegyet 150 ml hűtött CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 30 ml jeges vízzel, 2 x 30 ml $NaHCO_3$ 5%-os vizes oldatával extraháltuk, a szerves fázist $CaCl_2$ és $MgSO_4$ felett szárítottuk, szűrtük, 30 °C alatt bepároltuk. A bepárlási maradékról olajpumpával eltávolítottuk az oldószer nyomokat, majd 9 ml száraz CH_3CN -ben feloldottuk és 500 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett argon atmoszférában kevertettük. Az oldathoz hozzáadtunk 3.2 ml (24.14 mmól) s-kollidint, 9 ml (156.26 mmól) száraz EtOH-t, 1.19 g (3.69 mmól) Bu_4NBr -ot és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció befejeződése után a reakcióelegy térfogatát CH_2Cl_2 -nal 200 ml-re hígítottuk, Celite ágyon szűrtük, 2 x 20 ml vízzel, 20 ml 1 M sósav oldattal, 2 x 20 ml $NaHCO_3$ 5%-os vizes oldatával extraháltuk, a szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (75:25 hexán-EtOAc + 5 % TEA, R_f 0.57), nyerve 66-ot (2.50 g, 59%); $[\alpha]_D^{+22}$ (c 0.38, $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 6.30-5.78 (m, 2 H, 2 $CH_2=CH-CH_2O$), 5.72 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.0 Hz H-1), 2.09 (s, 3 H, OAc), 1.72 (s, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3 H, CH_2-CH_3); ^{13}C δ 134.46 és 133.99 (2 -CH=), 117.74 és 117.19 (2 $H_2C=$), 97.19 (C-1), 58.82 (OCH_2CH_3), 20.98 és 15.26 (CH_3 és CH_2CH_3).

Elemanal. $C_{18}H_{28}O_8$ (372.18): Számított: C, 58.04; H, 7.58. Talált: C, 57.93; H, 7.59.

3,6-Di-*O*-allil-4-*O*-benzil-1,2-*O*-(1-etoxietilidén)- α -D-glükopiranoz (67)

Argon alatt 2.50 g (6.71 mmól) 66-ot 12 ml száraz THF-ban oldottunk, 0 °C-ra hűtöttünk. Az oldathoz 1.68 g (29.94 mmól) KOH-ot, 1.00 ml (8.41 mmól) $BnBr$ -ot adtunk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció végén a reakcióelegyet 150 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 3 x 30 ml vízzel mostuk, $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (95:5 hexán-EtOAc + 5% TEA $\rightarrow$ 8:2 hexán-EtOAc + 5% TEA, R_f 0.58),

előállítva **67**-et (2.25 g, 80%); $[\alpha]_D^{+52}$ (c 0.33, CHCl_3); NMR (CDCl_3 , 360 MHz): ^1H δ 7.38-7.27 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.98-5.82 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 5.73 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.0 Hz H-1), 4.77 és 4.58 (2d, mindkettő 1 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.36 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, H-2), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 1.21 (t, 3 H, CH_2-CH_3); ^{13}C δ 134.67 és 134.38 (2 -CH=), 117.47 és 117.16 (2 $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 97.77 (C-1), 58.61 (OCH_2CH_3), 21.95 és 15.32 (CH_3 és CH_2CH_3).

Elemanal. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420.21); Számított: C, 65.68; H, 7.67. Talált: C, 65.43; H, 7.61.

Etil-(2-*O*-acetil-3,6-di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (70)

Argon alatt 2.07 g (4.92 mmól) **67**-et 11 ml CH_2Cl_2 -ban oldottunk. Az oldatot 600 mg 4 Å-ös granulált molekulaszűrő felett kevertettük, majd 0 °C-ra hűtöttük. Ezután 10 perc alatt 11 ml száraz CH_2Cl_2 -ban oldva 4.1 ml jégecetes HBr-t csepegtettünk a reakcióelegyhez. Az elegyet a reakció végén 150 ml hűtött CH_2Cl_2 -nal meghígítettük, 2 x 30 ml jeges vízzel, 2 x 30 ml NaHCO_3 hűtött, 5%-os vizes oldatával mostuk, CaCl_2 és MgSO_4 felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk.

A bepárlási maradékot (**68**) és 789 mg (1.48 mmól) **69**-et argon atmoszférában dolgozva, és sötétített üvegeszközöket használva 20 ml száraz CH_2Cl_2 -ban oldottuk, 2 g 4 Å-ös porított molekulaszűrőn húsz percen át kevertettük. Az oldatot ekkor -50 °C-ra hűtöttük, harminc perc alatt 975 mg (3.79 mmól) AgOTf 16 ml toluolos oldatát csepegtettük hozzá. Negyven perc után a reakcióelegyhez 2 ml hűtött piridint adtunk, 200 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítettük, Celite ágyon szűrtük, 2 x 40 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%-os és 2 x 40 ml NaHCO_3 5%-os vizes oldatával mostuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket 5 ml EtOH-ból kristályosítottuk, az anyalúgot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán:EtOAc, R_f 0.31), előállítva **70**-et (1.10 g, 82%); $[\alpha]_D^{+35}$ (c 0.20, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 7.58-6.70 (m, 19 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.90-5.68 (m, 2 H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$), 4.56 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H-1'), 2.51 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 2.06 (s, 3 H, OAc), 1.16 (t, 3 H, SCH_2CH_3); ^{13}C δ 134.67 és 133.55 (2 -CH=), 116.62 (2 $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 100.26 (C-1'), 82.69 (C-1), 54.67 (C-2), 23.71 (SCH_2CH_3), 21.00 (OAc), 14.86 (SCH_2CH_3).

Elemanal. $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{NO}_{12}\text{S}$ (907.36); Számított: C, 67.45; H, 6.33. Talált: C, 67.55; H, 6.29.

Etil-(3,6-di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (71)

572 mg (0.63 mmól) **70**-et 8 ml száraz THF és MeOH 1:1 arányú elegyében oldottuk, majd 174 mg (1.26 mmól) K₂CO₃-ot adtunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten kevertettük. Három óra elteltével a reakció végbement, az oldatot Amberlite IR 120 (H⁺) gyantával semlegesítettük. Az ioncserélő gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.25), izolálva **71**-et (412 mg, 76%); [α]_D+62° (c 0.79, CHCl₃). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

Elemanal. C₄₉H₅₅NO₁₁S (865.35); Számított: C, 67.95; H, 6.41. Talált: C, 67.83; H, 6.45.

Etil-(3,6-di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (73)

968 mg (1.12 mmól) **71**-et 15 ml DMSO és ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyében oldottuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át tartottuk. A reakcióelegyet bepároltuk, a maradékról 4 x 10 ml toluolt pároltunk le. A kapott terméket (**72**) 5 ml száraz THF-ban oldottuk és 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz 576 mg (2.24 mmól) Bu₄NBH₄-et adtunk. Tíz perc elteltével, az elegyet 100 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, 3 x 20 ml vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.24), nyerve a **73** származékot (875 mg, 90%); [α]_D+49° (c 0.34, CHCl₃). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

Elemanal. C₄₉H₅₅ NO₁₁S (865.35); Számított: C, 67.95; H, 6.41. Talált: C, 68.07; H, 6.37.

Etil-(3,6-di-*O*-allil-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (60)

690 mg (0.80 mmól) **73**-at 8 ml száraz DMF-ben oldottunk, argon atmoszférában 600 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett 0 °C-on kevertettünk. Húsz perc elteltével 199 mg (1.20 mmól) KI-ot, 740 mg (3.19 mmól) Ag₂O-ot és 0.50 ml (4.21 mmól) BnBr-ot adtunk az oldathoz. A kétórás reakcióidő elteltével a reakcióelegyet 100 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, Celiten szűrtük, 2 x 20 ml Na₂S₂O₃ 10%-os és 2 x 20 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával, 20 ml vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott szirupot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (CH₂Cl₂→9:1

CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.59), előállítva a **60**-at (665 mg, 87%); [α]_D+20° (c 0.30, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.75-6.74 (m, 24 H, aromások), 5.98-5.68 (m, 2 H, 2 CH₂=CH-CH₂O), 4.90 (bs, 1 H, J_{1',2'} < 1 Hz, H-1'), 2.62 (m, 2 H, SCH₂CH₃), 1.18 (t, 3 H, SCH₂CH₃); ¹³C δ 116.55 és 116.30 (2 H₂C=), 101.51 (C-1'), 82.53 (C-1), 54.68 (C-2), 23.55 (SCH₂CH₃), 14.89 (SCH₂CH₃).

Elemanal. C₅₆H₆₁NO₁₁S (955.40) Számított: C, 70.34; H, 6.43. Talált: C, 69.58; H, 6.49.

3,6-Di-O-allil-2,4-di-O-benzil-β-D-mannopiranozil-(1→4)-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-(1→4)-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-azid (74)

Argon alatt 92 mg (0.18 mmól) **61**-et és 216 mg (0.23 mmól) **60**-at oldottunk 2 ml száraz CH₂Cl₂-ban, majd 50 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett kevertettük húsz percig. Ekkor az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 134 μl (1.18 mmól) MeOTf-ot adtunk hozzá, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután a reakcióelegyhez 0.2 ml piridint adtunk, majd 100 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, 2 x 20 ml vízzel, 2 x 20 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával extraháltuk, MgSO₄ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (5:4:1 hexán-CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.35), előállítva **74**-et (174 mg, 69%); [α]_D+2° (c 0.26, CHCl₃); IR (KBr) 2160 cm⁻¹ (N₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.58-6.72 (m, 38 H, aromások), 5.98-5.62 (m, 2 H, 2 CH₂=CH-CH₂O), 5.29 (d, 1 H, J_{1',2'} 8.0 Hz, H-1'), 5.16 (d, 1 H, J_{1,2} 9.0 Hz, H-1), 4.56 (bs, 1 H, J_{1'',2''} < 1 Hz, H-1''); ¹³C δ 116.53 és 116.22 (2 H₂C=), 101.46 (C-1'''), 96.99 (C-1''), 85.49 (C-1), 56.51 és 55.14 (C-2 és C-2').

Elemanal. C₈₂H₈₁N₅O₁₇ (1407.56); Számított: C, 69.91; H, 5.80. Talált: C, 70.01; H, 5.77.

4-O-Acetil-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-(1→4)-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-azid (76)

A reakciót argon atmoszférában dolgozva, sötétített üvegeszközöket használva hajtottuk végre. 326 mg (0.57 mmól) **75**-öt és 190 mg (0.37 mmól) **61**-et oldottunk 5 ml száraz CH₂Cl₂-ban, majd az oldatot 400 mg 4 Å-ös granulált molekulaszűrő felett húsz percen át kevertettük. Ezután az elegyet -40 °C-ra hűtöttük, majd 4 ml száraz CH₃CN-ben oldva 382 mg (1.70 mmól) NIS-t és 43 mg (0.17 mmól) AgOTf-ot adtunk hozzá. Ezt követően -15 °C és -10 °C között tartottuk a reakcióelegyet. A reakció végén az elegyhez 0.8 ml hűtött piridint adtunk, 150 ml CH₂Cl₂-nal

meghígítottuk, 2 x 30 ml NaHCO₃ 5%-os és 2 x 30 ml Na₂S₂O₃ 10%-os vizes oldatával extraháltuk, MgSO₄ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 hexán-EtOAc, R_f 0.38), nyerve **76** vegyületet (158 mg, 42%); $[\alpha]_D^{+31}$ (c 0.49, CHCl₃); IR (KBr) 2090 cm⁻¹ (N₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.85-6.79 (m, 28 H, CH₂C₆H₅), 5.33 (d, 1 H, J_{1,2} 8.5 Hz, H-1), 5.15 (d, 1 H, J_{1,2} 9.5 Hz, H-1'), 5.15 (dd, 1 H, J_{3',4'} = J_{4',5'} 9.0 Hz, H-4'), 1.93 (s, 3 H, OAc); ¹³C δ 97.03 (C-1'), 85.47 (C-1), 56.16 és 55.11 (C-2 és C-2'), 20.86 (OAc).

Elemanal. C₅₈H₅₃N₅O₁₃ (1027.36); Számított: C, 67.75; H, 5.20. Talált: C, 67.81; H, 6.84.

3,6-Di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-(1→4)-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozil-azid (77)

160 mg (0.16 mmól) **76**-ot 3 ml száraz THF és MeOH 1:1 arányú elegyében oldottuk, majd 48 mg (0.35 mmól) K₂CO₃-ot adtunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten kevertettük. Két óra elteltével a reakció végbement, az oldatot Amberlite IR 120 (H⁺) gyantával semlegesítettük. Az ioncserélő gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.32), izolálva **77**-et (87 mg, 57%); $[\alpha]_D^{+10}$ (c 0.17, CHCl₃); IR (KBr) 2080 cm⁻¹ (N₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.90-6.80 (m, 28 H, CH₂C₆H₅), 5.32 (d, 1 H, J_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 5.16 (d, 1 H, J_{1,2} 9.0 Hz, H-1'); ¹³C δ 96.92 (C-1'), 85.52 (C-1), 56.06 és 55.14 (C-2 és C-2').

Elemanal. C₅₆H₅₁N₅O₁₂ (985.35); Számított: C, 68.20; H, 5.22. Talált: C, 68.30; H, 5.20.

2-O-Acetil-3,6-di-O-allil-4-O-benzil-α-D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (79)

732 mg (1.74 mmól) **67**-et oldottunk 4 ml aceton és 60%-os ecetsav 1:1 arányú elegyében, és szobahőmérsékleten kevertettük. Három óra elteltével a reakcióelegyet bepároltuk, a maradékról 3 x 5 ml toluolt pároltunk le. A kapott termékről (**78**) eltávolítottuk az oldószernyomokat (604 mg, 1.54 mmól), majd 5 ml száraz CH₂Cl₂-ben oldottuk. Az oldathoz 1.7 ml (17 mmól) CCl₃CN-t, 0.3 ml (2.01 mmól) DBU-t adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük. Három óra után a reakcióelegyet bepároltuk, előállítva **79**-et (470 mg, 62% két lépésre); $[\alpha]_D^{+91}$ (c 0.57, CHCl₃); R_f 0.62 (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc + 1% TEA); NMR (CDCl₃): ¹H δ 8.57 (s, 1 H, =NH), 7.38-7.30 (m, 5 H, CH₂C₆H₅), 6.50 (d, 1 H, J_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 6.02-5.81 (m, 2 H, 2 CH₂=CH-CH₂O), 4.89 és 4.67 (2d, mindkettő 1 H, CH₂C₆H₅), 2.04 (s, 3 H, OAc); ¹³C δ 134.75 és 134.41 (2 -CH=), 117.32 és 116.76 (2 H₂C=), 93.97 (C-1), 20.69 (OAc).

Elemanal. $C_{27}H_{28}Cl_3NO_7$ (535.09): Számított: C, 51.58; H, 5.27. Talált: C, 52.03; H, 5.29.

2-*O*-Acetil-3,6-di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (80)

118 mg (0.27 mmól) **79**-et és 78 mg (0,08 mmól) **77**-et oldottunk 4 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, majd az oldatot argon atmoszférában 200 mg 4 Å-ös granulált molekulaszűrő felett húsz percen át argon alatt kevertettük. Ezután az elegyet $-40\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük, majd 1 ml száraz CH_2Cl_2 -ban oldva 10 μ l (0.06 mmól) TMSOTf-ot adtunk hozzá. A reakció végén az elegyhez 0.1 ml hűtött piridint adtunk, 100 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 20 ml $NaHCO_3$ 5%-os vizes oldatával, 2 x 20 ml vízzel extraháltuk, $MgSO_4$ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (5:4:1 hexán- CH_2Cl_2 -EtOAc, R_f 0.32), nyerve a **80**-as vegyületet (84 mg, 78%); $[\alpha]_D^{+25}$ (c 0.14, $CHCl_3$); IR (KBr) 2120 cm^{-1} (N_3); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 7.85-6.72 (m, 33 H, aromások), 5.98-5.61 (m, 2 H, $2CH_2=CH-CH_2O$); ^{13}C δ 100.38 (C-1''), 96.81 (C-1'), 85.49 (C-1), 56.47 és 55.12 (C-2 és C-2'), 21.08 (OAc).

Elemanal. $C_{77}H_{77}N_5O_{18}$ (1359.53); Számított: C, 67.96; H, 5.71. Talált: C, 67.88; H, 5.79.

3,6-Di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (81)

69 mg (0.05 mmól) **80**-at 2 ml száraz THF és MeOH 1:1 arányú elegyében oldottuk, majd 14 mg (0.10 mmól) K_2CO_3 -ot adtunk az oldathoz, és szobahőmérsékleten kevertettük. Tíz óra elteltével a reakció végbement, az oldatot Amberlite IR 120 (H^+) gyantával semlegesítettük. Az ioncserélő gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (5:4:1 hexán- CH_2Cl_2 -EtOAc $\rightarrow$ 6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.56), izolálva **81**-et (22 mg, 33%); $[\alpha]_D^{+32}$ (c 0.23, $CHCl_3$); IR (KBr) 2150 cm^{-1} (N_3). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

Elemanal. $C_{75}H_{75}N_5O_{17}$ (1317.52) Számított: C, 68.31; H, 5.74. Talált: C, 68.16; H, 5.69.

3,6-Di-*O*-allil-4-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (83)

22 mg (17 μ mól) **81**-et 1.5 ml DMSO és ecetsav-anhidrid 2:1 arányú elegyében oldottuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át tartottuk. A reakcióelegyet bepároltuk, a maradékról 4 x 10 ml toluolt pároltunk le. A kapott termékhez (**82**) 1 ml száraz THF-t adtunk és 0 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz 9 mg (35 μ mól) Bu₄NBH₄-et adtunk. Tíz perc elteltével, az elegyet 50 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, 3 x 10 ml vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.42), nyerve a **83** származékot (12 mg, 55%); [α]_D+15° (c 0.79, CHCl₃); IR (KBr) 2080 cm⁻¹ (N₃). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

Elemanal. C₇₅H₇₅ N₃O₁₇ (1317.52); Számított: C, 68.31; H, 5.74. Talált: C, 68.39; H, 6.61.

3,6-Di-*O*-allil-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (74)

90 mg (0.07 mmól) **83**-at 2 ml száraz DMF-ban oldottunk, 100 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett 0 °C-on argon atmoszférában kevertettünk. Húsz perc elteltével 17 mg (0.10 mmól) KI-ot, 63 mg (0.27 mmól) Ag₂O-ot és 24 μ l (0.20 mmól) BnBr-ot adtunk az oldathoz. A kétórás reakcióidő elteltével a reakcióelegyet 50 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, Celiten szűrtük, 2 x 15 ml Na₂S₂O₃ 10%-os és 2 x 15 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával, 2 x 15 ml vízzel mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott szirupot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (5:4:1 hexán-CH₂Cl₂-EtOAc, R_f 0.48) előállítva a **74** vegyületet (75 mg, 78%); A termék fizikai állandói megegyeznek a másik úton előállított **74** adataival.

Etil-(2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (84)

100 mg (0.10 mmól) **60**-at 8 ml EtOH-ban oldottunk, majd az oldathoz 133 mg (0.14 mmól) (PPh₃)₃RhCl komplexet adtunk és reflux hőmérsékleten kevertettük 2.5 órán át. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk. A bepárlási maradékot 10 ml acetone és 1 M HCl vizes oldatának 9:1 arányú elegyében oldottuk, 10 percen át 60 °C-on kevertettük, majd bepároltuk. A bepárlási maradékhoz 50 ml toluolt adtunk, 2 x 10 ml

vízzel, 2 x 10 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával mostuk, MgSO₄ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott szirupot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.46), nyerve a **84** származékot (58 mg, 63%); [α]_D+16° (c 5.66, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.82-6.78 (m, 24 H, aromások), 2.65 (m, 2 H, SCH₂CH₃), 1.19 (t, 3 H, SCH₂CH₃); ¹³C δ 101.23 (C-1'), 80.93 (C-1), 54.57 (C-2), 23.57 (SCH₂CH₃), 14.83 (SCH₂CH₃).

Elemanal. C₅₀H₅₃NO₁₁S (875.33); Számított: C, 68.55; H, 6.10. Talált: C, 68.59; H, 6.04.

Etil-(3,6-di-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido-1-tio- β -D-glükopiranozid (85)

200 mg (0.23 mmól) **84** vegyületet 2 ml piridin és ecetsav-anhidrid 1:1 arányú elegyében oldottunk, majd két órán keresztül szobahőmérsékleten tartottunk. A reakcióelegyet ekkor bepároltuk, a maradékról 3 x 5 ml toluolt pároltunk le. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.57), nyerve a **85** származékot (196 mg, 90%); [α]_D+4° (c 0.40, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.79-6.72 (m, 24 H, aromások), 5.21 (d, 1 H, J_{1,2} 10.5 Hz, H-1), 2.65 (m, 2 H, SCH₂CH₃), 1.95 és 1.92 (2s, mindkettő 3 H, 2OAc), 1.18 (t, 3 H, SCH₂CH₃); ¹³C δ 100.89 (C-1'), 80.94 (C-1), 54.63 (C-2), 23.64 (SCH₂CH₃), 20.93 és 20.70 (2 OAc), 14.88 (SCH₂CH₃).

Elemanal. C₅₄H₅₇NO₁₃S (959.35); Számított: C, 67.55; H, 5.99. Talált: C, 67.62; H, 6.02.

3,6-Di-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (86)

A reakciót argon atmoszférában dolgozva, sötétített üvegeszközöket használva hajtottuk végre. 298 mg (0.31 mmól) **85**-öt és 133 mg (0.26 mmól) **61**-et oldottunk 3 ml száraz CH₂Cl₂-ban, majd az oldatot 300 mg 4 Å-ös granulált molekulaszűrő felett, húsz percen át kevertettük. Ezután az elegyet -40 °C-ra hűtöttük, majd 2 ml száraz CH₃CN-ben oldva 204 mg (0.91 mmól) NIS-t és 24 mg (0.09 mmól) AgOTf-et adtunk hozzá. Ezt követően -20 °C és -25 °C között tartottuk a reakcióelegyet. A reakció végén az elegyhez 0.5 ml hűtött piridint adtunk, 100 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, 2 x 20 ml NaHCO₃ 5%-os és 2 x 20 ml Na₂S₂O₃ 10%-os vizes oldatával extraháltuk, MgSO₄ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási

maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.38), nyerve a **86** vegyületet (188 mg, 51%); $[\alpha]_D -10^\circ$ (c 0.16, CHCl_3); IR (KBr) 2100 cm^{-1} (N_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 7.87-6.73 (m, 38 H, aromások), 5.27 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, H-1'), 5.16 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 9.0 Hz, H-1), 1.94 és 1.86 (2s, mindkettő 3 H, 2OAc); ^{13}C δ 100.91 (C-1'), 96.98 (C-1'), 85.50 (C-1), 56.45 és 55.16 (C-2 és C-2'), 20.89 és 20.59 (2 OAc).

Elemanal. $\text{C}_{80}\text{H}_{77}\text{N}_5\text{O}_{19}$ (1411.52); Számított: C, 68.01; H, 5.50. Talált: C, 68.14; H, 5.47.

2,4-Di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (87)

60 mg (0.04 mmól) **86**-ot 2 ml száraz THF és MeOH 1:1 arányú elegyében oldottuk, majd 12 mg (0.09 mmól) K_2CO_3 -ot adtunk az oldathoz, szobahőmérsékleten kevertettük. Egy óra elteltével a reakció végbement, az oldatot Amberlite IR 120 (H^+) gyantával semlegesítettük. Az ioncserélő gyantát kiszűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.22), izolálva **87**-et (37 mg, 66%); $[\alpha]_D +6^\circ$ (c 0.31, CHCl_3); IR (KBr) 2100 cm^{-1} (N_3). A vegyület NMR adatai jó egyezésben voltak az irodalmi értékekkel [136].

MALDI-TOF: $\text{C}_{76}\text{H}_{73}\text{O}_{17}\text{N}_5$ (1328.44): m/z 1350.79 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1366.46 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Feloldás: 2406.8.

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (89)

22 mg (17 μmol) **87**-et és 12 mg (21 μmol) **88**-at oldottunk 2 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, majd argon atmoszférában 50 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett kevertettük húsz percig. Ekkor az oldatot 0°C -ra hűtöttük, majd 35 μl (0.32 mmól) MeOTf-et adtunk hozzá, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció befejeződésével az elegyhez 0.1 ml piridint adtunk, majd 50 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 10 ml vízzel, 2 x 10 ml NaHCO_3 5%-os vizes oldatával extraháltuk, MgSO_4 felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.45), előállítva **89**-et (9 mg, 29%); $[\alpha]_D +6^\circ$ (c 0.31, CHCl_3); IR (KBr) 2100 cm^{-1} (N_3). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

MALDI-TOF: $C_{110}H_{107}O_{22}N_5$ (1851.08): m/z 1874.67 $[M+Na]^+$, 1890.63 $[M+K]^+$

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)]-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (90)

44 mg (33 μ mól) **87**-et és 60 mg (0.103 mmól) **88**-at oldottunk 2 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, majd argon atmoszférában 50 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrő felett kevertettük húsz percig. Ekkor az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 65 μ l (0.59 mmól) MeOTf-ot adtunk hozzá, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció végén az elegyhez 0.1 ml piridint adtunk, majd 50 ml CH_2Cl_2 -nal meghígítottuk, 2 x 10 ml vízzel, 2 x 10 ml $NaHCO_3$ 5%-os vizes oldatával extraháltuk, $MgSO_4$ felett szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 hexán-EtOAc, R_f 0.51), előállítva **90**-et (38 mg, 49%); $[\alpha]_D^{+9}$ (c 0.20, $CHCl_3$); IR (KBr) 2100 cm^{-1} (N_3). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

MALDI-TOF: $C_{144}H_{141}O_{27}N_5$ (2373.72): m/z 2395.81 $[M+Na]^+$, 2411.71 $[M+K]^+$

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)]-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azid (91)

17 mg (7 μ mól) **90**-et oldottunk 2 ml *n*-BuOH-ban, majd az oldathoz 10 μ l (0.15 mmól) etilén-diamint adtunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül 90 °C-on tartottuk, majd bepároltuk. A bepárlási maradékot 2 ml piridin és ecetsav-anhidrid 1:1 arányú elegyében acetileztük, majd az oldatot bepároltuk, és a maradékról 3 x 10 ml toluolt pároltuk le. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 CH_2Cl_2 -EtOAc, R_f 0.41), preparálva **91**-et (8 mg, 51%); $[\alpha]_D^{-15}$ (c 0.15, $CHCl_3$); IR (KBr) 2100 cm^{-1} (N_3). Az NMR adatokat ld. táblázatban (49. oldal).

MALDI-TOF: $C_{132}H_{141}O_{25}N_5$ (2197.59): m/z 2220.26 $[M+Na]^+$, 2236.58 $[M+K]^+$

2-*O*-Acetil-3,4,6-tri-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-[2-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-benzil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)]-2,4-di-*O*-benzil- β -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-azid (93**)**

A reakciót argon atmoszférában dolgozva, sötétített üvegeszközöket használva hajtottuk végre. 46 mg (34.6 μ mól) **87**-et és 88 mg (173 μ mól) **92**-öt 1.5 ml száraz CH₂Cl₂-ban oldottuk, 100 mg 4 Å-ös porított molekulaszűrőn húsz percen át kevertettük. Az oldatot ekkor –40 °C-ra hűtöttük, tíz perc alatt 52 mg (200 μ mól) AgOTf 1.5 ml toluolos oldatát csepegtettük hozzá. Húsz perc után a reakcióelegyhez 0.5 ml hűtött piridint adtunk, 100 ml CH₂Cl₂-nal meghígítottuk, Celit ágyon szűrtük, 2 x 20 ml Na₂S₂O₃ 10%-os és 2 x 20 ml NaHCO₃ 5%-os vizes oldatával mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (65:35 hexán-EtOAc, R_f 0.37), előállítva a **93**-at (54 mg, 68%); [α]_D+18° (c 0.39, CHCl₃); IR (KBr) 2100 cm⁻¹ (N₃). A vegyület NMR adatai jó egyezésben voltak az irodalmi értékekkel [136].

MALDI-TOF: C₁₃₄H₁₃₃O₂₉N₅ (2275.91): *m/z* 2299.52 [M+Na]⁺, 2316.08 [M+K]⁺

A Zemplén dezacilezési reakciók általános leírása

A modellvegyület (1 mmól) száraz metanolos (10 ml) oldatához nátrium-metilátot adtunk (0.15 mmól). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagytuk. A reakciót VRK segítségével követtük. A megfelelő időben az oldatot Amberlite IR 120 (H⁺) gyantával semlegesítettük, szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

Metil-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-*O*-allil- β -D-mannopiranozid (96**)**

322 mg (1 mmól) metil-3-*O*-allil-4,6-*O*-benzilidén- β -D-mannopiranozidot (**94**) [140] 6 ml 60%-os ecetsavval 30 percig 60 °C-on kevertettünk. A reakcióelegyet bepároltuk, majd 3 x 5 ml toluóllal újra bepároltuk. A maradékot feloldottuk 4 ml piridinben. Hozzáadtunk 4 ml ecetsav-anhidridet és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. Bepároltuk, majd 3 x 5 ml toluóllal újra bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-EtOAc); 329 mg, (91%); op 104-105 °C (EtOH); [α]_D –77.2° (c 0.29, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 5.89-5.70 (m, 1 H, –CH=), 5.53 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.2 Hz, H-2), 5.29-5.16 (m, 2 H, CH₂=), 5.17 (t, 1 H, J_{4,5} 9.8 Hz, H-4), 4.48 (d, 1 H, J_{1,2} 0.7 Hz, H-1), 4.30 (dd, 1 H, J_{5,6a} 5.5, J_{6a,6b} 12.2 Hz, H-6a), 4.19-3.87 (m, 3 H, H-6b and –OCH₂–), 3.61

(m, 1 H, H-5), 3.56 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.8 Hz, H-3), 3.53 (s, 3 H, OMe), 2.18, 2.09 és 2.08 (3s, 3-3 H, 3OAc); ^{13}C δ 170.67, 170.39 és 169.49 (3 C=O), 133.86 (–CH=), 117.41 (CH₂=), 99.91 (C-1), 76.35 (C-3), 72.25 (C-5), 70.17 (–OCH₂–), 67.33 (C-2,4), 62.65 (C-6), 57.18 (OMe), 20.84 és 20.69 (3 Me). ESIMS(+): m/z 383.2 [M+Na]⁺, 378.1 [M+NH₄]⁺, 361.0 [M+H]⁺, 329.2 [M+H–MeOH]⁺.

Elemanal. C₁₆H₂₄O₉ (360.14); Számított: C, 53.31; H, 6.72; Talált: C, 53.49; H, 6.70.

Oktil-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-allil- β -D-mannopiranozid (97)

210 mg (0.5 mmól) oktil-3-*O*-allil-4,6-*O*-benzilidén- β -D-mannopiranozidot (**95**) [141] a **96** vegyületnél leírtak szerint a **97** származékká alakítottunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (97:3 CH₂Cl₂-EtOAc); 205 mg (89%); szirup; $[\alpha]_{\text{D}} -59.2^\circ$ (c 0.32, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ^1H δ 5.86-5.72 (m, 1 H, –CH=), 5.61 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, H-2), 5.30-5.16 (m, 2 H, CH₂=) 5.15 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.8 Hz, H-4), 4.53 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.7, $J_{6a,6b}$ 12.1 Hz, H-6a), 4.17-3.81 (m, 3 H, –OCH₂–CH= és –OCH₂–CH₂–), 4.15 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ 2.6 Hz, H-6b), 3.59 (m, 1 H, H-5), 3.54 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.8 Hz, H-3), 3.48 (dt, 1 H, –OCH₂–CH₂–), 2.18, 2.08 és 2.07 (3s, 3-3 H, 3OAc), 1.61-1.26 (m, 12 H, 6 –CH₂–), 0.88 (t, 3 H, –CH₃); ^{13}C δ 170.81, 170.51, 169.62 (3 C=O), 134.04 (CH=), 117.43 (CH₂=), 99.06 (C-1), 76.69 (C-3), 72.36 (C-5), 70.48 (2 –OCH₂–), 67.68 (C-2,4), 62.63 (C-6), 31.77, 29.67, 29.31 25.82, 22.63 (6 –CH₂–), 20.80 (3 Me), 14.08 (CH₂Me); ESIMS(+): m/z 481.3 [M+Na]⁺, 476.3 [M+NH₄]⁺, 459.2 [M+H]⁺, 401.3 [M+H–AlloH]⁺, 329.3 [M+H–CH₃(CH₂)₇OH]⁺.

Elemanal. C₂₃H₃₈O₉ (458.25); Számított: C, 60.23; H, 8.36; Talált: C, 60.26; H, 8.40.

Metil-2-*O*-acetyl-3-*O*-allil- β -D-mannopiranozid (98)

A **96** vegyületet (180 mg, 0.5 mmól) 4 órán át dezacileztük. A terméket Kieselgel oszlopon tisztítottuk (75:25 CH₂Cl₂-aceton); 112 mg (81%); amorf; $[\alpha]_{\text{D}} -68.3^\circ$ (c 2.66, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ^1H δ 5.97-5.78 (m, 1 H, –CH=), 5.50 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.1 Hz, H-2), 5.34-5.18 (m, 2 H, CH₂=), 4.49 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 0.9 Hz, H-1), 4.09 (m, 2 H, –OCH₂–), 3.53 (s, 3 H, OMe), 2.73 és 2.46 (2 bs, 1-1 H, 2 OH, deuterálható), 2.14 (s, 3 H, OAc); ^{13}C δ 170.36 (C=O), 133.90 (–CH=), 118.07 (CH₂=), 100.02 (C-1), 79.07 (C-3), 75.67 (C-5), 70.20 (–OCH₂–), 67.22 (C-2), 66.72 (C-4), 62.34 (C-6), 57.23

(OMe), 20.73 (Me). ESIMS(+): m/z 299.2 $[M+Na]^+$, 294.1 $[M+NH_4]^+$, 277.0 $[M+H]^+$, 245.2 $[M+H-MeOH]^+$, 218.8 $[M+H-AlloH]^+$.

Elemanal. $C_{12}H_{20}O_7$ (276.12); Számított: C, 52.15; H, 7.30; Talált: C, 51.98; H, 7.27.

Oktil-2-*O*-acetyl-3-*O*-allil- β -D-mannopiranozid (99)

138 mg (0.3 mmól) **97**-et 4 órán át dezacileztünk. A nyersterméket oszlopon tisztítottuk (4:1 CH_2Cl_2 -aceton); 101 mg (90%); amorf; $[\alpha]_D -79.1^\circ$ (c 0.55, $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 5.97-5.78 (m, 1 H, $-CH=$), 5.49 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 2.7 Hz, H-2), 5.35-5.19 (m, 2 H, $CH_2=$), 4.57 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 0.7 Hz, H-1), 4.08 (m, 2 H, $OCH_2-CH=$), 2.87 és 2.37 (2 bs, 1-1 H, 2 OH, deuterálható), 2.15 (s, 3 H, OAc), 1.61-1.26 (m, 12 H, 6 $-CH_2-$), 0.88 (t, 3 H, $-CH_3$); ^{13}C δ 170.35 (C=O), 133.88 ($CH=$), 118.21 ($CH_2=$), 99.12 (C-1), 79.39 (C-3), 75.57 (C-5), 70.32 (2 $-OCH_2-$), 67.37 (C-2,4), 62.82 (C-6), 31.76, 29.31, 25.62, 22.62 (6 $-CH_2-$), 20.87 (Me), 14.07 (CH_2Me); ESIMS(+): m/z 397.3 $[M+Na]^+$, 392.2 $[M+NH_4]^+$, 375.1 $[M+H]^+$, 357.1 $[M+H-H_2O]^+$, 317.2 $[M+H-AlloH]^+$, 245.2 $[M+H-CH_3(CH_2)_7OH]^+$.

Elemanal. $C_{19}H_{34}O_7$ (374.23); Számított: C, 60.93; H, 9.16; Talált: C, 61.13; H, 9.11.

Metil-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-*O*-benzil- α -D-mannopiranozid (101)

745 mg (2 mmól) metil-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-mannopiranozidot (**100**) [142] a **96** vegyületnél leírtak szerint a **101** származékká alakítottunk. A terméket Kieselgel oszlopon tisztítottuk (95:5 CH_2Cl_2 -EtOAc); 755 mg (92%); szirup; $[\alpha]_D 0^\circ$ (c 0.65, $CHCl_3$); NMR ($CDCl_3$): 1H δ 7.36-7.23 (m, 5 H, aromások), 5.34 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, H-2), 5.22 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 10 Hz, H-4), 4.73 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz, H-1), 4.52 (ABq, 2 H, $PhCH_2$), 4.24 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.5, $J_{6a,6b}$ 12 Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ 2.2 Hz, H-6b), 3.83 (m, 2 H, H-3,5), 3.37 (s, 3 H, OMe), 2.15, 2.09 és 2.00 (3s, 3-3 H, 3OAc); ^{13}C δ 170.52, 170.12, 169.53 (3 C=O), 137.56, 128.18, 127.56 (Ph), 98.70 (C-1), 74.30 (C-3), 71.17 ($-OCH_2-$), 68.36, 67.92, 67.24, 62.61 (C-6), 54.98 (OMe), 20.82 és 20.62 (3 Me); FABMS(+): m/z 411 $[M+H]^+$, 379 $[M+H-MeOH]^+$, 351 $[M+H-CH_3COOH]^+$, 303 $[M+H-BnOH]^+$.

Elemanal. $C_{20}H_{26}O_9$ (410.16); Számított: C, 58.51; H, 6.39; Talált: C, 58.79; H, 6.33.

Metil-2-*O*-acetyl-3-*O*-benzil- α -D-mannopiranozid (102)

616 mg (1.5 mmól) **101** vegyületet 4 órán át dezacileztünk. A nyersteget oszlopon tisztítottuk (75:25 CH₂Cl₂-aceton); 64 mg (13%); üvegszerű; $[\alpha]_D -4.8^\circ$ (c 0.62, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 7.36-7.27 (m, 5 H, aromás), 5.34 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.0 Hz, H-2), 4.69 (d, 1 H, J_{1,2} 1.5 Hz, H-1), 4.57 (ABq, 2 H, PhCH₂), 3.36 (s, 3 H, OMe), 2.83 és 2.38 (2 bs, 1-1 H, 2 OH, deuterálható), 2.11 (s, 3 H, OAc); ¹³C δ 170.25 (C=O), 137.49, 128.51, 128.05 (Ph), 99.08 (C-1), 77.49 (C-3), 71.79 (C-5), 71.50 (–OCH₂–), 67.84, 66.85, 62.45 (C-6), 55.03 (OMe), 20.88 (Me); ESIMS(+): *m/z* 349.0 [M+Na]⁺, 344.2 [M+NH₄]⁺, 327.1 [M+H]⁺, 309.1 [M+H–H₂O]⁺, 295.3 [M+H–MeOH]⁺, 218.8 [M+H–BnOH]⁺.

Elemanal. C₁₆H₂₂O₇ (326.14); Számított: C, 58.87; H, 6.80; Talált: C, 58.95; H, 6.81.

300 mg **102** és metil-3-*O*-benzil- α -D-mannopiranozid (**103**) keverékét is izoláltuk, melyből ismételt oszlopkromatográfiával tiszta **103**-at nyertünk; amorf; $[\alpha]_D +38.8^\circ$ (c 0.47, CHCl₃); NMR (CDCl₃+D₂O): ¹H δ 7.36-7.26 (m, 5 H, aromás), 4.65 (d, 1 H, J_{1,2} 1.4 Hz, H-1), 4.61 (ABq, 2 H, PhCH₂), 4.01 (t, 1 H, J_{4,5} 9.7 Hz, H-4), 3.88-3.71 (m, 3 H, H-2,6a,6b), 3.62 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.1, J_{3,4} 9.7 Hz, H-3), 3.44 (m, 1 H, H-5), 3.26 (s, 3 H, OMe); ¹³C δ 137.61, 128.38, 128.15, 127.91 (Ph), 100.64 (C-1), 79.46 (C-3), 72.26 (C-5), 71.99 (–OCH₂–), 67.93, 64.89, 60.86 (C-6), 54.75 (OMe).

Elemanal. C₁₄H₂₀O₆ (284.13); Számított: C, 59.13; H, 7.09; Talált: C, 59.02; H, 7.11.

Oktil- α -D-mannopiranozil-(1→3)-2,4,6-tri-*O*-benzoil- β -D-mannopiranozid (105)

23.4 mg (25 μ mól) oktil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopiranozil-(1→3)-2,4,6-tri-*O*-benzoil- β -D-mannopiranozidot [116] (**104**) 45 percen át dezacileztünk. A nyersteget Kieselgel oszlopon tisztítottuk (85:15 CH₂Cl₂-MeOH); 15.3 mg (80%); üvegszerű; $[\alpha]_D -52.6^\circ$ (c 1.53, CHCl₃); NMR (CDCl₃): ¹H δ 8.09-7.26 (m, 15 H, aromás), 5.75 (t, 1 H, J_{3,4} = J_{4,5} 9.8 Hz, H-4), 5.66 (d, 1 H, J_{2,3} 2.8 Hz, H-2), 4.88 (bs, 1 H, H-1'), 4.75 (bs, 1 H, H-1), 4.68 (dd, 1 H, J_{5,6a} 2.8, J_{6a,6b} 12.2 Hz, H-6a), 4.43 (dd, 1 H, J_{5,6b} 5.0 Hz, H-6b), 1.50-1.14 (m, 12 H, 6 –CH₂–), 0.82 (t, 3 H, CH₃); ¹³C δ 166.17 és 165.37 (3 C=O), 133.64, 133.15, 133.01, 130.01, 129.90, 129.73, 129.65, 128.79, 128.67, 128.38 (3 Ph), 102.46 (C-1), 99.00 (C-1'), 73.08, 72.23, 71.49, 70.88, 70.54, 69.82 (–OCH₂–), 69.18, 66.11, 63.30 (C-6), 60.99 (C-6'), 31.70, 29.39, 29.18, 25.75

és 22.60 (6 $-\text{CH}_2-$), 14.06 (*CMe*); ESIMS(+): m/z 789.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 784.3 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 605.2 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$, 587.2 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6]^+$, 475.3 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}]^+$.

MALDI-TOF: Számított: $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{NaO}_{14}$ (789.3093). Talált: 789.0450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Feloldás: 3060.

Oktil- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-4-*O*-acetyl-3-*O*-benzil-2-*O*-benzoil- β -D-mannopira-nozid (107)

86 mg (0.1 mmól) oktil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-4-*O*-acetyl-3-*O*-benzil-2-*O*-benzoil- β -D-mannopiranozidot [116] (106) 30 percig dezacileztünk. A terméket oszlopon tisztítottuk (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH); 58 mg (84%) amorf; $[\alpha]_{\text{D}}-52.6^\circ$ (c 0.86, CHCl_3); NMR (CDCl_3): ^1H δ 8.09-7.20 (m, 10 H, aromás), 5.78 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, H-2), 5.27 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.2 Hz, H-4), 4.83 (bs, 1 H, H-1'), 4.59 (ABq, 2 H, PhCH_2), 4.56 (bs, 1 H, H-1), 1.98 (s, 3 H, OAc), 1.54-1.11 (m, 12 H, 6 $-\text{CH}_2-$), 0.83 (t, 3 H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C δ 170.16, 166.01 (2 C=O), 137.39, 133.08, 129.98, 128.35, 127.77 (2 Ph), 100.14 (C-1), 98.95 (C-1'), 76.60 (C-3), 72.91, 72.37, 71.56, 70.71 és 69.91 (2 $-\text{OCH}_2-$), 68.57, 68.04, 66.90 (C-6), 66.28, 60.91 (C-6'), 31.69, 29.29, 25.82 és 22.59 (6 $-\text{CH}_2-$), 20.91 (Me), 14.05 (*CMe*); FABMS(+): m/z 691 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 631 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+$, 583 $[\text{M}+\text{H}-\text{BnOH}]^+$, 569 $[\text{M}+\text{H}-\text{PhCOOH}]^+$, 561 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}]^+$.

Elemanal. $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_{13}$ (690.33); Számított: C, 62.58; H, 7.30; Talált: C, 62.50; H, 7.35.

5. Összefoglalás

1995-ben kapcsolódtam be a Kossuth Lajos Tudományegyetem (Debreceni Egyetem) Természettudományi Karának Biokémiai Tanszékén az ott folyó, természetes oligoszacharidok szintézisét célzó vizsgálatokba. A Tanszék szintetikus csoportjának egyik legfontosabb kutatási iránya a bakteriális oligoszacharidok és *N*-glikoprotein antennák glikánjának előállítása. Dolgozatom témája szerves része ezen törekvéseknek, β -mannozidok, illetve a természetben előforduló, β -mannozidos kötést tartalmazó oligoszacharidok kémiai szintézisével foglalkozik. A szénhidrátkémia látványos fejlődése ellenére a β -mannozidok előállítása még manapság is komoly kihívás a szerves kémikusok számára.

A bakteriális oligoszacharidok, neoglikoproteinek (mesterséges bakteriális antigének) előállítása már több évtizedes múltra tekint vissza a Tanszéken. Feladatomban volt egy ritka bakteriális építőelem, a 2,3-diacetamido-2,3-didezoxi-D-mannuronsav preparálása β -glikozid formájában. E különleges monoszacharid egység egy Gram-negatív baktérium, a *Bordetella pertussis* (a számarköhögés kórokozója) sejtfalában fordul elő (**11. ábra**, 17. oldal). A célvegyületet 2,3-diazido-2,3-didezoxi- β -D-mannopiranozidokból állítottuk elő. A diazido származékokat kétféleképpen is sikeresen szintetizáltuk. Az **1** vegyületből preparált **5** mannozil-bromidból, az azido csoport nemrésztvevő jellegét kihasználva jutottunk a **6**, **7**, **8** és **12** β -mannozidokhoz. Egy 3-azido-glüko vegyületből (**13**) β -glükozidokat készítettünk (**17** és **23**), melyeket megfelelő védőcsoport manipulációk után nukleofil szubsztitúcióval alakítottunk β -mannozidokká (**21** és **27**). A **38** célvegyületet a **28** diazido származék TEMPO oxidációjával és a **40** diacetamido vegyület Jones oxidációjával is előállítottuk. Egy diszacharid modellvegyület esetében laktám képződését (**35**) figyeltük meg.

A β -mannozidos kötés „oxidáció-redukció”, az „ulozil bromidos” és a glikálokból kiinduló módszerekkel történő kialakításának is a β -D-glikozid-2-ulózok a központi intermedierjei. Feladatomban volt a β -mannozidos kötés hatékonyabb kialakítását célul tűzve ki szisztematikus vizsgálatokat végezni β -D-glikozid-2-ulózok borohidridekkel végzett redukciójának sztereoszelektivitását befolyásoló új faktorok megismerésére. Ezen vizsgálatokhoz előállítottuk a β -D-glikozid-2-ulóz **45**-öt (a **44** analógja) és **46**-ot (a **43** diszacharid analógja). A különböző körülmények között végzett redukciók eredményeit a következőkben lehet összegezni: a redukálandó

karbonil szomszédságában lévő 3-*O*-benzil és 3-*O*-allil éterek azonos hatást gyakorolnak a redukció sztereoszelektivitására. A 4,6-*O*-acetál jelenléte a monoszacharid-ulozidok esetében kismértékben, míg diszacharid-ulozidok esetében nagymértékben rontja a sztereoszelektivitást. Megfigyeltük az acetoxi-dimetil-szulfónium acetát („aktivált” DMSO) különös hatását, jelenlétében minden esetben jelentősen javult a β -manno-szelektivitás (a **43**-as és **46**-os vegyületnél 7:3→91:9, a **44**-es és **45**-ös ulózok esetében >10:1→>99:1). Egy egyszerű, preparatív szemponból rendkívül vonzó, általánosan alkalmazható eljárást dolgoztunk ki, amelynek használata kiváló β -manno-szelektivitást, így az eddigieknél jobb hozamot tesz lehetővé 4,6-*O*-acetál védőcsoportok jelenlétében is, mono- és diszacharidok esetében egyaránt.

A legtöbb *N*-glikoprotein glikánban megtalálható ugyanazon core pentaszacharid. Kutatócsoportunk célul tűzte ki szelektíven védett oligopeptidek és *O*-benzilezett oligoglikozil-aminok közötti kapcsolási reakcióknak, mind a peptid, mind a szénhidrát méretének függvényében történő vizsgálatához teljesen *O*-benzilezett glikozil-azidok (amelyek a glikozil-aminok prekursorai) sorozatának előállítását. Feladatul kaptam a core pentaszacharid teljesen és parciálisan benzilezett glikozil-azid formában történő előállítását.

Célvegyületeink (**91** és **93**) szintézisének alapját a 3' és 6' helyzetben allil időleges védőcsoportot hordozó **60** diszacharid-tioglikozid preparálása képezte. A β -mannozidos kötést az előzőekben ismertetett eredményekre alapozva, a megfelelő β -*D*-glüko-származék oxidációt követő redukcióval történő C-2 epimerizációjával alakítottuk ki. A **61** szelektíven védett glikozil-azidot a megfelelő alkil-tioglikozid anomer centrumának aktiválásával állítottuk elő.

A Zemplén dezacilezés a szénhidrátkémia leggyakrabban alkalmazott reakciói közé tartozik. A Tanszék munkatársai figyelték meg, hogy *glüko*- és *galakto*-vegyületek esetében az izolált helyzetű acil csoportokat nem lehet metanolban katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal eltávolítani. Feladatomból volt néhány α -(**101**) és β -mannozidot (**96** és **97**), előállítani, majd az izolált helyzetű észter funkciók viselkedését ezeken és két diszacharid modellvegyületen (**104** és **106**) tanulmányozni a Zemplén reakció körülményei között. Megállapítható, hogy a C-2 izolált helyzetű acil csoportja β -mannozidokban sokkal stabilisabb, mint az α -anomerekben. Úgy tűnik, hogy az acil csoportok „anomális” viselkedéséhez alapvetően nem az

anomercentrum szomszédsága, hanem izolált helyzete a döntő tényező. Ez a megfigyelés egyezik más kutatók tapasztalataival. Feltételezhető, hogy a nem izolált helyzetű acil csoportok esetében (például a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopiranozil egységen) acil vándorlás miatt nagyon gyors az átésztereződés sebessége.

6. Summary

Interest in the carbohydrate structures of glycoconjugates has rapidly grown in recent years, especially because their involvement in the regulation of a wide variety of biological phenomena was established. Carbohydrates play an important role in several biological recognition processes such as intercellular communication, receptor-ligand interactions, cell adhesion, cell growth and differentiation, and tumor metastasis. In order to study and understand some of these biological processes, there is demand for well-defined glycoconjugates in glycobiology. The chemical synthesis of carbohydrate structures is one way to satisfy this demand.

This dissertation deals with the chemical synthesis of β -mannosides and oligosaccharides containing β -mannosidic linkages. Despite the recent development of numerous diverse and innovative strategies for the synthesis of β -D-mannopyranosides the creation of the β -D-mannosidic bond is still one of the most difficult issues in oligosaccharide chemistry.

β -Glycosides of 2,3-diacetamido-2,3-dideoxy-D-mannuronic acid, a rare bacterial cell-wall building unit

2,3-Diacetamido-2,3-dideoxy-D-mannuronic acid is a constituent of the cell-wall of microorganisms where it is linked by a β -glycosidic bond to another monosaccharide unit. To prepare bacterial oligosaccharides containing this rare mannuronic unit, bearing in mind the difficulties inherent in 1,2-*cis* glycosylations, we investigated the synthetic methods which would lead to a 2,3-diacetamido- β -mannosidic linkage.

For the synthesis of 2,3-diacetamido-2,3-dideoxy- β -D-mannopyranoside derivatives, mannosyl bromide **5** was prepared as a "direct" glycosyl donor. The key compound in the reaction sequence was methyl 2,3-diazido-4,6-*O*-benzylidene-2,3-dideoxy- α -D-mannopyranoside (**1**) which was synthesized from methyl α -D-glucopyranoside on a relatively large scale according to the slightly modified method of *Guthrie and Murphy*. Compound **1** was hydrolysed, and the resulting methyl 2,3-diazido-2,3-dideoxy- α -D-mannopyranoside (**2**) was conventionally acetylated into **3**. Acetolysis of the glycosidic methyl group in compound **3** afforded the corresponding 1-*O*-acetate (**4**). The reaction of **4** with TiBr₄ in dry CH₂Cl₂ at room temperature gave glycosyl

donor **5**. The reaction of bromide **5** with methanol, 9-decen-1-ol and 2-propanol in the presence of Ag-silicate in dry CH_2Cl_2 exclusively yielded β -anomers (**6**, **7** and **8**), respectively. The β -anomeric configurations were clearly demonstrated by the $[\alpha]_D$ values and the NMR data. In the ^{13}C NMR spectra, the $J_{\text{C-1,H-1}}$ values were in the range of 157-158 Hz, respectively. Surprisingly, when the HgBr_2 promoter was used in dry CH_2Cl_2 , and either methanol or 2-propanol was present in excess, the observed β : α ratios were 20:1 and 10:1 (by TLC), respectively. The reaction of compound **5** with 2-propanol in the presence of $\text{Hg}(\text{CN})_2$ still gave the β -mannoside (**8**) as the main product. These experiments showed that the coupling of bromide **5** with reactive aglycones yielded mainly β -mannosides. If the promoters were effective enough and the nucleophiles were present in extremely high quantities, the reaction had an $\text{S}_{\text{N}}2$ character producing 1,2-*cis* glycosidic linkages. Decreasing the activity of the promoters [$\text{Ag-silicate} \rightarrow \text{HgBr}_2 \rightarrow \text{Hg}(\text{CN})_2$] the β : α selectivity also decreased.

The availability of bromide **5** was tested by its reaction with benzyl 2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-galactopyranoside (**10**), as model compound, using different promoters. Ag-silicate or HgBr_2 yielded a mixture of the corresponding disaccharides (**11** and **12**), with opposite β : α selectivity (7:2 and 1:2). In the case of Ag-triflate, only the α -disaccharide (**11**) was obtained in 80% yield. The configurations of the interglycosidic linkages were determined by the $[\alpha]_D$ values and NMR data. The $J_{\text{C-1',H-1'}}$ values were 173 Hz for the α -disaccharide (**11**) and 162 Hz for the β -one (**12**).

From the above results it is predictable that mannosyl bromide **5** cannot be used as a glycosyl donor to undertake the stereoselective synthesis of complex oligosaccharides. However, it can be of great use in preparing the simple glycosides of 2,3-diacetamido-2,3-dideoxy-D-mannuronic acid.

To overcome the difficulties inherent in the "direct" method, an "indirect" synthetic route was also elaborated. According to the literature, 3-azido-3-deoxy-D-glucose (**14**) was prepared from D-glucose in a six-step reaction sequence. Conventional acetylation ($\rightarrow$ **15**), and then bromination with TiBr_4 gave the α -bromide **16**, which was reacted with methanol and an unreactive glucose derivative **22** to give compounds **17** and **23**, separately. The donor's neighbouring-group-active acyloxy substituent on C-2 governed the stereospecific formation of the β -D-glucosides. In the case of compound **22**, the highly effective silver triflate promoter assured that disaccharide **23** would be obtained in high yield. Deacylation (**17** $\rightarrow$ **18** and **23** $\rightarrow$ **24**)

followed by isopropylidenation (**18**→**19** and **24**→**25**) yielded the key 2-OH compounds, suitable for changing the configurations on C-2. Thus, compounds **19** and **25** were reacted with trifluoromethanesulfonic anhydride and then was converted into the diazido β -mannosides (**19**→**20**→**21** and **25**→**26**→**27**) in good yields.

The diazido compound **6** was deacetylated (→**28**) and then selectively oxidized at the C-6 hydroxy group with sodium hypochlorite and catalytic amounts of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) under phase transfer conditions (→**29**) Upon esterification with methyl iodide it led to **30**. The structure of **30** was justified by its ^1H and ^{13}C NMR spectra. Conversion of **30** into the corresponding 2,3-diacetamido derivative was practically unsuccessful. The disaccharide model compound **27** was hydrolyzed, and the resulting diol (**32**) was converted into the 6-*O*-trityl-4-*O*-acetyl derivative **33**. Jones oxidation of **33** and then methylation gave the uronate **34**. The azido groups of **34** were reduced with 1,3-propanedithiol into amines. Surprisingly, the acetylation of the product (Py, Ac_2O) resulted in the 6,2-lactam compound (**35**) instead of the expected product.

To overcome the difficulties inherent in converting methyl uronate derivatives into the target compounds, two other synthetic routes were elaborated. After TEMPO oxidation of **28**, the mannuronic acid **29** was isolated, and then the sodium salt (**36**) was reacted with H_2 in the presence of palladium-hydroxide. Finally, *N*-acetylation of the diamino derivative **37** gave the diacetamido compound **38**. The structure of our target compound was verified by its ^1H and ^{13}C NMR spectra. Another synthetic route into **38** was also successful. Compound **21** was converted into **39**. Mild acidic hydrolysis of **39** gave the methyl 2,3-diacetamido-2,3-dideoxy- β -D-mannopyranoside (**40**), which was tritylated at position 6. Selective *O*-benzylation of the product then yielded **41**. After Jones oxidation, the product was isolated in the form of sodium salt (**42**). Catalytic hydrogenation of **42** led to the target compound **38**.

Two synthetic sequences were elaborated for the conversion of diazido derivatives into diacetamido mannuronic compounds, which, hopefully, can be applied in the case of complex oligosaccharides in the future.

New factors governing stereoselectivity in borohydride reductions of β -D-glycoside-2-uloses. The peculiar effect of “activated” DMSO

In connection with our studies on creation of β -mannosidic linkages a systematic investigation of new factors governing stereoselectivity in borohydride reductions of β -D-glycosid-2-uloses has been carried out. The oxidation-reduction method is one of the most commonly used strategies for the synthesis of β -D-mannosides involving β -D-glycosid-2-uloses (2-oxoglycosides) as key intermediates. The alternate protocol to β -D-glycosiduloses is, the direct glycosidation of 2-oxoglycosyl (ulosyl) bromides in the presence of an insoluble promoter. The common key parameter of both the oxidation-reduction and ulosyl bromide approaches concerns the degree of *manno*-selectivity achievable on hydride reduction of the 2-keto group in β -D-glycosiduloses. However, borohydride reduction of β -D-glycosid-2-uloses using known procedures do not always give high selectivity. The steric outcome of the carbonyl reduction is not only dependent on the anomeric configuration but also the nature of the 3-*O*-blocking group *vicinal* to the C-2 carbonyl. The presence of a 3-*O*-sulfonyl or 3-*O*-acyl function results in low stereoselectivity (2:1 and 5:1 in favour of the *manno*-epimer, respectively). The same seems to be the case for a 3-*O*-allyl group, because the reduction of β -D-glycosid-2-ulose **43** proceeds with low stereoselectivity (7:3 in favour of the *manno*-epimer) in the presence of 3'-*O*-allyl function, while the reduction of glycosidulose **44** with a similar blocking group pattern but with benzyl protection at *O*-3 gives the respective β -D-mannoside stereoselectively (*manno*/*gluco* ratio >10:1). In the framework of our studies on the carbonyl reduction, β -D-glycosiduloses **45** (analogous with compound **44**) and **46** (analogous with disaccharide **43**) were prepared and their carbonyl functions were reduced, as described for **44** and **43**, in order to make a direct comparison of the effect of 3-*O*-allyl and 3-*O*-benzyl groups. As evidenced by the results of reductions of **43**, **46** (*manno*/*gluco* ratio 7:3 in both cases) and **44**, **45** (*manno*/*gluco* ratio >10:1 in both cases), the allyl and benzyl groups had a similar influence on the steric outcome of the carbonyl reduction. Reduction of disaccharide- β -D-glycosidulose **55** under the conditions described for **43** and **46** afforded the corresponding *manno*-derivative stereoselectively (*manno*/*gluco* ratio >10:1). Considering the results of conventional carbonyl reductions of β -D-glycosiduloses **44**, **45** and **56** (*manno*/*gluco* ratio >50:1) as well as ulosides **43**, **46** and **55** (*manno*/*gluco*

ratio >10:1), the following picture emerges concerning stereoselectivities influenced by the substitution pattern: the presence of a 4,6-*O*-acetal function (fixing a certain conformation of the ulose part of these molecules) results in lower stereoselectivity in the monosaccharide-uloside cases and low stereoselectivity in the disaccharide-uloside cases.

Due to the very poor solubility of NaBH₄ in aprotic solvents, either a protic or the combination of an aprotic and protic solvent (most frequently MeOH/CH₂Cl₂ - 1:1) has been used for reductions with this reagent. Recently, my colleagues have applied the tetrabutylammonium borohydride reagent in tetrahydrofuran for the reduction of β-D-glycosidulose **55**. To our great surprise, and much to our delight, when *work-up protocol B* (the reaction mixture of the oxidation was co-concentrated with toluene to result in a residue containing crude 2'-ulose) was chosen for the preparation of **46**, and the residue was treated with tetrabutylammonium borohydride in tetrahydrofuran at 0 °C, the corresponding *manno*-epimer (**53**) was obtained in a stereoselective manner (*manno/gluco* ratio 91:9). The high *manno*-selectivity observed under these conditions served as the starting point for a systematic evaluation of relevant reaction parameters. When *work-up protocol A* (the reaction mixture of the oxidation was concentrated to dryness under high vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with water, dried, and concentrated to give crude 2'-ulose) was used for the preparation of β-D-glycosidulose **46**, and the residue was treated with tetrabutylammonium borohydride in tetrahydrofuran at 0 °C, interestingly, the *manno* (**53**) and *gluco* (**51**) epimers were obtained in approximately a 1:1 ratio. Considering the difference between *work-up protocols A and B*, first, the remaining DMSO was suspected to enhance the stereoselectivity of the carbonyl reduction of β-D-glycosidulose **46**. Therefore β-D-glycosidulose **46** was prepared by *work-up protocol A* and the reduction was carried out in 1:1 THF-DMSO solution with tetrabutylammonium borohydride to give the *manno* (**53**) and *gluco* (**51**) isomers in a ratio of 65:35. Consequently, the presence of DMSO modestly increased the *manno*-selectivity. In order to get a notion of factors governing the stereoselectivities of reductions in examples above the reaction parameters were reconsidered. Acetic anhydride reacts slowly with dimethyl sulfoxide at room temperature to give acetoxydimethylsulfonium acetate ("activated" DMSO). We assumed that acetoxydimethylsulfonium acetate was present in the residue obtained by *work-up*

protocol B of the oxidation reaction. This ionic species obviously could not be present in the residue obtained by *work-up protocol A*. In an experiment designed to provide evidence for the effect of "activated" DMSO the mixture of acetic anhydride-methyl sulfoxide (1:2) was kept overnight at room temperature and then co-concentrated with toluene to give presumedly a mixture of DMSO and "activated" DMSO. When the reduction of β -D-glycosidulose **46**, prepared by *work-up protocol A*, was carried out in THF solution with tetrabutylammonium borohydride in the presence of DMSO containing "activated" DMSO the corresponding *manno*-epimer (**53**) was obtained in a stereoselective manner (*manno*/*gluco* ratio 88:12). The examples above clearly revealed that the presence of "activated" DMSO greatly enhanced the *manno*-selectivity of carbonyl reductions. A commonly suitable protocol was worked out for the stereoselective reduction of β -D-glycosid-2-uloses obtained either by oxidation of the corresponding β -D-glucosides with DMSO-acetic anhydride according to *work-up protocol B* ("activated" DMSO is generated during the oxidation reaction) or by any other route such as the ulosyl bromide approach ("activated" DMSO is added to the ulose before the reduction). The preparation and the reduction of β -D-glycosidulose **43** was undertaken under the conditions used for β -D-glycosidulose **46**. These experiments afforded stereochemical results identical with those obtained for ulose **46**.

New factors governing stereoselectivity in borohydride reductions of β -D-glucoside-2-uloses were observed. The substitution pattern influenced the stereoselectivity of the reduction as follows: the 3-*O*-benzyl and 3-*O*-allyl ethers *vicinal* to the carbonyl to be reduced had a similar influence on the steric outcome of the carbonyl reduction. The presence of a 4,6-*O*-acetal function resulted in lower stereoselectivity in the monosaccharide-uloside cases and low stereoselectivity in the disaccharide-uloside cases, while the absence of a 4,6-*O*-acetal group provided distinctly higher stereoselectivity. A peculiar effect of acetoxydimethylsulfonium acetate ("activated" DMSO) was observed. In all cases, its presence strongly increased the *manno*-selectivity of the reduction even in the presence of a 4,6-*O*-acetal function. A simple, preparatively expedient, commonly suitable protocol has been elaborated for achieving high *manno*-selectivities, hence, satisfactory yields.

Synthesis of fully and partially benzylated *N*-linked core pentasaccharide glycosyl azides

Most *N*-linked glycoprotein glycans share a common pentasaccharide core structure. The chemical synthesis of glycopeptides as glycoprotein modelling tools represents an area of significant interest. In order to investigate the coupling reaction between glycosylamines and selectively protected peptides, with respect to the size of each component, a synthetic program for the preparation of fully *O*-benzylated glycosyl azides was initiated. The preparation of the fully *O*-benzylated glycosyl azides GlcNAc(β 1-N₃), GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃) and Man(β 1-4)GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃) representing the reducing terminal of the core structure of *N*-glycans has been worked out by our group. My task was to synthesize fully and partially benzylated *N*-linked core pentasaccharide glycosyl azides. Our synthetic strategy was based on the synthesis of glycosyl azide **61** via thioalkyl glycosides and the preparation of suitably protected disaccharide-thioglycoside **60** containing a β -mannosidic link. Temporary protection of the positions to be mannosylated provides a possibility to prepare the target structures. The β -mannosidic bond was created by C-2 epimerization of the initially introduced β -D-*gluco*-unit via oxidation followed by stereoselective reduction with tetrabutylammonium borohydride in the presence of *O*-allyl functions.

The regioselective 6-*O*-allylation of 3-*O*-allyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose (**62**) under phase-transfer catalyzed conditions failed, a ~1:1 mixture of the corresponding 3,5-di-*O*-allyl and 3,6-di-*O*-allyl-derivative **63** was obtained. Treatment of compound **63** with allyl bromide in the presence of Bu₂SnO and Bu₄NBr in toluene resulted in 3,6-di-*O*-allyl-derivative **63**. Removal of the isopropylidene group [Amberlite IR 120 (H⁺)/H₂O] followed by conventional acetylation gave 1,2,4-tri-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-allyl- α,β -D-glucopyranose (**64**). Compound **64** was treated with HBr/AcOH in dichloromethane at 0 °C for 20 min. affording 2,4-di-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-allyl- α -D-glucopyranosyl bromide (**65**) which was converted into the corresponding orthoester **66** (Bu₄NBr/ EtOH/ collidine). Derivative **66** was reacted with benzyl bromide in the presence of KOH in tetrahydrofuran yielding orthoester derivative **67**. Treatment of compound **67** with HBr/AcOH in dichloromethane at 0 °C gave 2-*O*-acetyl-3,6-di-*O*-allyl-4-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl bromide (**68**). Condensation of **68** with ethyl 3,6-di-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-

glucopyranoside (**69**) in dichloromethane-toluene in the presence of silver triflate as a promoter afforded crystalline disaccharide derivative **70**. Removal of 2'-O-acetyl group of compound **70** (K_2CO_3 , in methanol-tetrahydrofuran) followed by oxidation of the 2'-OH function (DMSO/acetic anhydride, *work-up protocol B* as described for **46**) afforded crude ulose derivative **72**. The most welcome result was obtained when ulose **72** was reduced with Bu_4NBH_4 in tetrahydrofuran furnishing disaccharide **73** bearing β -mannosidic linkage in a stereoselective manner, in 90% (isolated) yield. Only a faint spot of the *gluco* derivative **71** was detectable by TLC. Compound **73** was benzylated affording ethyl (3,6-di-O-allyl-2,4-di-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside (**60**). Condensation of thioglycoside **60** and glycosyl azide **61** in the presence of methyl triflate resulted in trisaccharide **74**. (Compound **74** was prepared earlier using another route.) The synthesis of **74** was also carried out *via* stepwise approach, as follows: condensation of ethyl 4-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranoside (**75**) with acceptor **61** in the presence of NIS/AgOTf gave disaccharide derivative **76**. Removal of the 4'-O-acetyl group of compound **76** (K_2CO_3 , in methanol-tetrahydrofuran) furnished chitobiosyl azide acceptor **77**. For the preparation of trisaccharide **74**, glycosyl donor **79** was prepared as follows: orthoester **67** was treated with 60% acetic acid to give hemiacetal **78** which was converted into trichloroacetimidate derivative **79**. Chitobiosyl azide **77** was glycosylated with imidate donor **79** in the presence of trimethylsilyl triflate yielding trisaccharide **80**. Removal of 2''-O-acetyl group of compound **80** followed by oxidation of the 2''-OH function (DMSO/acetic anhydride, *work-up protocol B* as described for **46**) afforded crude ulose derivative **82**. The keto function of crude **82** was reduced with Bu_4NBH_4 in tetrahydrofuran in the presence of an anomeric azide group, furnishing trisaccharide **83** in a stereoselective manner. Benzylation of **83** in the presence of silver oxide gave trisaccharide **74**. For the preparation of target structures the removal of allyl groups in the presence of an azido function was required. However, under the tested conditions [tris(triphenylphosphine)rhodium(I) chloride in ethanol, palladium(II) chloride - copper(I) chloride, sodium borohydride - iodine, palladium on carbon - acetic acid] complex reaction mixtures and low yields were obtained. To overcome this difficulty, our preliminary synthetic strategy had to be modified. Allyl groups of disaccharide **60** were removed with

tris(triphenylphosphine)rhodium(I) chloride in ethanol and OH-3' and 6' were acetylated to give disaccharide **85**. Condensation of glycosyl donor **85** with acceptor **61** in the presence of methyl triflate afforded trisaccharide **86**. Removal of 3''- and 6''-O-acetyl groups of compound **86** (K_2CO_3 , in methanol-tetrahydrofuran) furnished trisaccharide glycosyl acceptor **87**. Glycosylation of **87** with ethyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranoside in the presence of methyl triflate yielded pentasaccharide **90**. The phthalimido functions of **90** were removed by treatment with ethylenediamine and the resulting product was N-acetylated to furnish the fully O-benzylated pentasaccharide glycosyl azide **91**. Chemoselective reduction (PtO_2/H_2) of azido functions of fully O-benzylated glycosyl azides GlcNAc(β 1-N₃), GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃), Man(β 1-4)GlcNAc(β 1-4)GlcNAc(β 1-N₃) and pentasaccharide glycosyl azide **91** resulted in fully O-benzylated glycosylamines. The investigation of their coupling reactions by *in situ* trapping their amines with selectively protected oligopeptides as well as the preparation of larger oligoglycosyl azides are in progress. For the preparation of larger oligoglycosyl azides selectively protected pentasaccharide **93** was also prepared as described by Ogawa *et. al.*

Anomalous Zemplén deacylation reactions of α - and β -D-mannopyranoside derivatives

Zemplén deacylation is one of the commonly used deblocking reactions in carbohydrate chemistry. Using this transesterification reaction, OH-functions can be regenerated under mild conditions, in methanol with a catalytic amount of sodium methoxide at room temperature. In most cases the reaction goes smoothly and, after the very simple workup procedure, the expected product can be obtained in good yield. However, during the synthesis of oligosaccharides, in *galacto* and *gluco* compounds, acyl groups could not be removed from position 2 with a catalytic amount of sodium methoxide when an alkyl or glycosyl substituent was present at position 3. Among mannosides, the first observation had been made with octyl 2,4,6-tri-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-mannopyranoside. Thus, on Zemplén deacylation of this derivative octyl 2-O-benzoyl-3-O-benzyl- β -D-mannopyranoside was obtained in good yield. Now, the investigation of the anomalous Zemplén deacylation reactions was continued among methyl α -D-, methyl β -D-, and octyl β -D-mannopyranoside compounds.

Mild acidic hydrolysis and subsequent acetylation of methyl 3-*O*-allyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D- (**94**)- and octyl 3-*O*-allyl-4,6-*O*-benzylidene- β -D-mannopyranoside (**95**) gave the triacetates **96** and **97**, which, under Zemplén conditions, yielded exclusively the monoacetates **98** and **99**, respectively. In contrast, the α -mannoside derivative **101**, prepared from methyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside (**100**) gave a mixture of the monoacetate **102** and the fully deacylated product **103**. The presence of the acetyl groups in monoacetates **98**, **99** and **102** were indicated by ^1H NMR, ^{13}C NMR, and MS data. Among the disaccharide model compounds, when **104** having an isolated benzoyl function was deacylated at room temperature with catalytic amount of the reagent, surprisingly, all the benzoates remained at the β -mannosidic unit yielding compound **105**. Zemplén reaction of disaccharide **106**, surprisingly gave **107** as the only product, in which not only the BzO-2 but the AcO-4 group was retained, as well. This experiment suggests that, for an anomalous reaction to occur, the isolated nature of the ester function is more important than its proximity to the steric relationship to the anomeric centre.

The available data, including the results of colleagues with other di- and trisaccharide model compounds, strongly suggest that, in the case of non-isolated ester groups (*e. g.* 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl moiety), the mechanism of the deacylation reaction may be different. The nucleophilic attack takes place at the less hindered carbonyl carbon atom. Then, the "alcoholate" anion, by an intramolecular nucleophilic attack against the next-door-neighbour's carbonyl carbon, may cause acyl migration. Thus, by the possible acyl migrations the ester groups may have less hindered position for the nucleophilic attack. Consequently, the reaction rate of the deacylation reaction would be higher than the one for the isolated ester functions. The significant difference between the deacylation reactions of α - and β -mannosides can be explained by the configuration of C-1. In β -mannosides, the molecule is more crowded around the carbonyl carbon of the C₂-*O*-acyl groups. Therefore, under Zemplén conditions ester functions on C-2 are more stable in the β -anomers than those in the α anomers.

The "anomalous" properties of the acyl groups at isolated positions should be very important during the final step in the syntheses of oligosaccharides. Moreover, in certain compounds, ester groups can be used for temporary protection.

7. Irodalomjegyzék

1. H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 155 (1982).
2. R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 212 (1986).
3. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **XLII** évf., 179; **XLII** évf., 226; **XLII** évf., 308.
4. P. Sinaý, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 519 (1991).
5. K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, **93**, 1503 (1993).
6. G. H. Veeneman, *Chemical synthesis of O-glycosides*; Carbohydrate Chemistry; (Szerk. G.-J. Boons), Blackie Academic and Professional, 98. oldal, **1998**.
7. G.-J. Boons, *Oligosaccharide synthesis*; Organic Synthesis with Carbohydrates; (Szerk. G.-J. Boons és K. J. Hale), Sheffield Academic Press, 103. oldal, **2000**.
8. A. Lipták, P. Fügedi, Z. Szurmai, *Handbook of Oligosaccharides. Vol. I. Disaccharides*, Boca Raton, FL., U.S.A., **1990**, CRC Press Inc; A. Lipták, Z. Szurmai, J. Harangi, P. Fügedi, *Handbook of Oligosaccharides. Vol. II. Trisaccharides*, Boca Raton, FL., U.S.A., **1990**, CRC Press Inc; A. Lipták, Z. Szurmai, P. Fügedi, J. Harangi, *Handbook of Oligosaccharides. Vol. III. Higher Oligosaccharides*, Boca Raton, FL., U.S.A., **1991**, CRC Press Inc.
9. E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, *Trends in Glycosci. Glycotechn.*, **5**, 121 (1993).
10. F. Barresi, O. Hindsgaul, *Synthesis of β -D-Mannose Containing Oligosaccharides*; Modern Methods in Carbohydrate Synthesis; (Szerk. S. H. Khan és R. A. O'Neill), Harwood Academic Publishers, 251. oldal, **1996**.
11. V. Pozsgay, *Stereoselective Synthesis of β -Mannosides*; Carbohydrates in Chemistry and Biology. Part I: Chemistry of Saccharides (Szerk. B. Ernst, G. W. Hart és P. Sinaý), Wiley-VCH, 319. oldal, **2000**.
12. J. J. Gridley, H. M. I. Osborn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1471 (**2000**).
13. C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 12; Pergamon, **1995**.
14. W. Koenigs, E. Knorr, *Ber.*, **34**, 957 (1901).
15. B. Helferich, W. Klein, *Lieb. Ann.*, **450**, 219 (1926).
16. B. Helferich, H. Rauch, *Ber.*, **59**, 2655 (1926).
17. B. Helferich, H. Bredereck, *Lieb. Ann.*, **465**, 166 (1928).

18. K. Freudenberg, A. Noe, E. Knopf, *Ber.*, **60**, 238 (1927).
19. B. Helferich, E. Bohn, S. Winkler, *Ber.*, **63**, 989 (1938).
20. D. D. Reynolds, W. L. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2559 (1938).
21. G. Zemplén, *Fortschritte der Chemie, Organische Naturstoffe*, **1**, 1 (1938).
22. B. Helferich, K. Weis, *Chem. Ber.*, **89**, 314 (1956).
23. B. Helferich, J. Zirner, *Chem. Ber.*, **95**, 2604 (1962).
24. F. J. Kronzer, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **27**, 379 (1973).
25. S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.*, **53**, C13 (1977).
26. J. C. Jacquinet, D. Duchet, M. L. Milat, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 326, **1981**.
27. R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4056 (1975).
28. T. Mukaijama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, 487 (**1979**).
29. S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984).
30. H. Kunz, W. Sanger, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 283 (1985).
31. J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Nassr, M.-L. Milat, P. Sinaÿ, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6762 (1977).
32. J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet, P. Sinaÿ, *Nouv. J. Chim.*, **2**, 389 (1978).
33. R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.*, **92**, 763 (1980).
34. R. R. Schmidt, G. Grundler, *Synthesis.*, 885 (1981).
35. R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **50**, 21 (1994).
36. R. R. Schmidt, J. C. Castro-Palomino, O. Retz, *Pure Appl. Chem.*, **71**, 729 (1999).
37. P. Fügedi, A. Lipták, P. Nánási, *Carbohydr. Res.*, **107**, C5 (1982).
38. C. Schuerch, *ACS Symp. Ser.*, **87**, 80 (1979).
39. S. Koto, S. Inada, T. Yoshida, M. Toyama, S. Zen, *Can. J. Chem.*, **59**, 255 (1981).
40. T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.*, **93**, C6 (1981).
41. D. Kahne, S. Walker, Y. Chang, D. van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6881 (1989).
42. N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin, A. F. Bochkov, *Tetrahedron*, 693 (**1967**).
43. N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya, V. J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.*, **16**, 17 (1971).

44. A. F. Bochkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **39**, 355 (1975).
45. L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, N. F. Balan, N. F. Bayramova, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **85**, 209 (1980).
46. R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6661 (1989).
47. R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.*, **27**, 55 (1973).
48. H. Lönn, *Carbohydr. Res.*, **135**, 105 (1985).
49. P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **149**, C9 (1986).
50. F. Andersson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed, Å. Pilotti, *ACS Symp. Ser.*, **386**, 117 (1989).
51. G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1331 (1990).
52. S. Mehta, B. M. Pinto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4435 (1991).
53. B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. R. Mootoo, U. J. Udodong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 823 (1988).
54. B. Fraser-Reid, J. R. Merritt, A. L. Handlon, C. W. Andrews, *Pure Appl. Chem.*, **65**, 779 (1993).
55. F. Micheel, H. Köchling, *Chem. Ber.*, **90**, 1597 (1957).
56. T. Shiba, S. Kusumoto, H. Chaki, M. Inage, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3889 (1980).
57. A. J. Acher, D. Shapiro, *J. Org. Chem.*, **34**, 2652 (1969).
58. D. Bundle, N. Shaw, *Carbohydr. Res.*, **21**, 211 (1972).
59. S. E. Zurabyan, T. P. Volosyuk, A. Ya. Khorlin, *Carbohydr. Res.*, **9**, 215 (1969).
60. C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.*, **53**, 67 (1977).
61. M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.*, **72**, C15 (1979).
62. R. U. Lemieux, T. Takeda, B. Y. Chung, *ACS Symp. Ser.*, **39**, 90 (1976).
63. M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.*, **136**, 309 (1985).
64. G. Grundler, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **135**, 203 (1985).
65. J. S. Debenham, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **61**, 432 (1995).
66. H. Tsubouchi, K. Tsui, H. Ishikawa, *Synlett.*, 63 (1994).
67. J. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *Liebigs Ann./Recueil*, 791 (1997).
68. H. Paulsen, A. Bünsch, *Liebigs Ann. Chem.*, 2204 (1981).
69. C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, S. F. van Aelst, *Tetrahedron*, **40**, 4097 (1984).
70. E. S. Rachaman, R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **67**, 147 (1978).
71. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **79**, C13 (1980).

72. D. Crich, S. Sun, *Tetrahedron*, **54**, 8321 (1998).
73. G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7054 (1991).
74. G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1087 (1992).
75. F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9376 (1991).
76. Y. Ito and T. Ogawa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1765 (1994).
77. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Tetrahedron Lett.*, 3269 (**1979**).
78. K. C. Nicolaou, F. L. van Delft, S. R. Conley, H. J. Mitchell, Z. Jin, R. M. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9057 (1997).
79. G. Hodosi, P. Kováč *Carbohydr. Res.*, **308**, 63 (1998).
80. M. Miljkovic, M. Gligorijevic, D. Glisin, *J. Org. Chem.*, **39**, 3223 (1974).
81. S. David, A. Malleron, C. Dini, *Carbohydr. Res.*, **188**, 193 (1989).
82. I. Matsuo, M. Isomura, R. Walton, K. Ajisaka, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8795 (1996).
83. S. David, A. Fernandez-Mayoralas, *Carbohydr. Res.*, **165**, C11 (1987).
84. W. Günther, H. Kunz, *Carbohydr. Res.*, **228**, 217 (1992).
85. G. Ekborg, B. Lindberg, J. Lönngren, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 3287 (1972).
86. K. K.-C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **59**, 1892 (1994).
87. F. W. Lichtenthaler, E. Kaji, S. Weprek, *J. Org. Chem.*, **50**, 3505 (1985).
88. H. Paulsen, J. P. Lorentzen, *Carbohydr. Res.*, **133**, C1 (1984).
89. B. Classon, P. J. Garegg, S. Oscarson, A.-K. Tidén, *Carbohydr. Res.*, **216**, 187 (1991).
90. E. Micheli, F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, L. Toma, *Carbohydr. Res.*, **139**, C1 (1985).
91. E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, Y. Osa, K. Takahashi, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2401 (1995).
92. Y. Matsuzaki, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1061 (1993).
93. K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, R. D. Groneberg, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 555 (1991).
94. O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 12073 (1994).
95. R. Roy, F. O. Andersson, M. Letellier, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6053 (1992).
96. S. Raghavan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1580 (1993).
97. M. Caroff, S. Lebbar, L. Szabó, XIVth International Carbohydrate Symposium, Stockholm, Sweden, **1988**. Abstracts, A 22.

98. P. Szabó, D. Charon, *Carbohydr. Res.*, **257**, 145 (1994).
99. M. Caroff, J-R. Brisson, A. Martin, D. Karibian, *FEBS. Lett.*, **477**, 8 (2000).
100. M. Nilsson, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **327**, 261 (2000).
101. J. Montreuil, *Pure Appl. Chem.*, **42**, 431 (1975).
102. A. Varki, *Glycobiol.*, **3**, 97 (1993).
103. R. A. Dwek, *Chem. Rev.*, **96**, 683 (1996).
104. J. Kerékgyártó, K. Ágoston, Gy. Batta, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegenthart, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7189 (1998).
105. G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **62**, 1613 (1929).
106. A. Lipták, Z. Szurmai, P. Nánási, A. Neszmélyi, *Carbohydr. Res.*, **99**, 13 (1982).
107. J. Kuszmann, P. Sohár, L. Kiss, *Carbohydr. Res.*, **63**, 115 (1978).
108. R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **92**, 149 (1981).
109. B. A. Dmitriev, A. V. Nikolaev, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **100**, 195 (1982).
110. K. Takeo, T. Nakaji, K. Shinmitsu, *Carbohydr. Res.*, **133**, 275 (1984).
111. Z. Szurmai, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **107**, 33 (1982).
112. Z. Szurmai, J. Kerékgyártó, J. Harangi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **164**, 313 (1987).
113. A. Lipták, L. Szabó, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 629 (1989).
114. Z. Szurmai, A. Lipták, G. Snatzke, *Carbohydr. Res.*, **200**, 201 (1990).
115. E. Petráková, C. P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.*, **268**, 135 (1995).
116. F. W. Lichtenthaler, U. Kläres, Z. Szurmai, B. Werner, *Carbohydr. Res.*, **305**, 293 (1997).
117. R. D. Guthrie, D. Murphy, *J. Chem. Soc.*, 5288 (1965).
118. R. D. Guthrie, D. Murphy, *J. Chem. Soc.*, 6956 (1965).
119. G. J. F. Chittenden, J. G. Buchanan, *Carbohydr. Res.*, **11**, 379 (1969).
120. G. M. Bebault, G. G. S. Dutton, *Carbohydr. Res.*, **37**, 309 (1974).
121. J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan, A. Husain, M. Stacey, M. S. Tolley, *Carbohydr. Res.*, **3**, 318 (1967).
122. C. G. J. Verhart, B. M. G. Caris, B. Zwannenburg, G. J. F. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **111**, 348 (1992).
123. M. Ek, P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.*, **2**, 305 (1983).

124. P. J. Garegg, T. Nishida, S. Oscarson, A.-K. Tidén *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 1059 (1991).
125. N. J. Davis, S. L. Flitsch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 359.
126. F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, *J. Org. Chem.*, **59**, 6728 (1994).
127. J. Kerékgyártó, J. G. M. van der Ven, J. P. Kamerling, A. Lipták, J. F. G. Vliegthart, *Carbohydr. Res.*, **238**, 135 (1993).
128. J. Kerékgyártó, J. P. Kamerling, J. B. Bouwstra, J. F. G. Vliegthart, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **186**, 51 (1989).
129. J. E. T. Corril, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2161.
130. P. A. Finan, C. D. Warren, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3089.
131. M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 557 (1999).
132. A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165.
133. J. G. M. van der Ven, J. Kerékgyártó, J. P. Kamerling, A. Lipták, J. F. G. Vliegthart, *Carbohydr. Res.*, **264**, 45 (1994).
134. A. B. Smith III, R. A. Rivero, K. J. Hale, H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
135. V. Pozsgay, *Carbohydr. Res.*, **69**, 284 (1979).
136. I. Matsuo, Yu. Nakahara, Y. Ito, T. Nukada, Yo. Nakahara, T. Ogawa, *Bioorg. Med. Chem.* **3**, 1455 (1995).
137. F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Acta Chem. Scand.*, **43**, 471 (1989).
138. P. van Seeventer, J. Kerékgyártó, J. van Dorst, K. M. Halkes, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegthart, *Carbohydr. Res.*, **300**, 127 (1997).
139. Z. Szirmai, L. Jánosy, Z. Szilágyi, K. Vékey, *J. Carbohydr. Chem.*, **17**, 417 (1998).
140. A. K. Misra, N. Roy, *Carbohydr. Res.*, **278**, 103 (1995).
141. K. Ágoston. *Ph.D. Theses*, University of Debrecen, **2000**.
142. A. Lipták, I. Czégény, J. Harangi, P. Nánási, *Carbohydr. Res.*, **73**, 327 (1979).
143. A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **39**, 13 (1981).

8. Függelék

A disszertáció témakörében megjelent publikációk jegyzéke:

1. Zoltán Szurmai, János Rákó, Károly Ágoston, Alain Danan, and Daniel Charon
β-Glycosides of 2,3-diazido-2,3-dideoxy-D-mannose, a synthetic precursor of a rare bacterial cell-wall building unit
Org. Lett., **2** (2000) 1839-1842.
2. János Kerékgyártó, János Rákó, Károly Ágoston, Gyöngyi Gyémánt, and Zoltán Szurmai
New factors governing stereoselectivity in borohydride reductions of β-D-glycoside-2-uloses - The peculiar effect of “activated” DMSO
Eur. J. Org. Chem., **2000**, 3931-3935.
3. Károly Ágoston, András Dobó, János Rákó, János Kerékgyártó, Zoltán Szurmai
Anomalous Zemplén deacylation reactions of α- and β-D-mannopyranoside derivatives
Carbohydr. Res., **330** (2001) 183-190.

A disszertáció témakörében bemutatott előadások és posztterek jegyzéke:

1. János Kerékgyártó, János Rákó, Károly Ágoston, Johannis P. Kamerling, and Johannes F. G. Vliegthart
Synthesis of fully O-benzylated glycosyl azides as precursors for the preparation of N-glycopeptides
Annual Meeting of the Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences. 14-15, May 1998, Mátrafüred, Hungary
2. János Rákó, Zoltán Szurmai, János Kerékgyártó
Improved stereoselectivities in Bu₄NBH₄ reduction of β-D-glycoside-2-uloses
Annual Meeting of the Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences. 9-10, May 1999, Mátrafüred, Hungary
3. János Rákó, Zoltán Szurmai, and János Kerékgyártó
Improved stereoselectivities in Bu₄NBH₄ reduction of β-D-glycoside-2-uloses
10th European Carbohydrate Symposium. July 11-16, 1999. Galway, Ireland
Abstracts PA074
4. János Rákó, Károly Ágoston, Gyöngyi Gyémánt, Zoltán Szurmai, János Kerékgyártó
New factors governing stereoselectivity in borohydride reductions of β-D-glucoside-2-uloses. The peculiar effect of “activated” DMSO.
6th European Training Course on Carbohydrates. July 8-14, 2000. Debrecen, Hungary

**A természetben előforduló, β -mannozidos kötést tartalmazó
szénhidrátok szintézise**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a KÉMIA tudományában

Írta: RÁKÓ JÁNOS okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem KÉMIA doktori programja
(K/5 alprogramja) keretében

Témavezetők: Dr. KERÉKGYÁRTÓ JÁNOS és Dr. SZURMAI ZOLTÁN

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. LIPTÁK ANDRÁS	
tagok: Dr. FÜGEDI PÉTER	
Dr. BATTA GYULA	

A doktori szigorlat időpontja: **2001. február 15.**

Az értekezés bírálói:

Dr. KUSZMANN JÁNOS.....	
Dr. PELYVÁS F. ISTVÁN.....	
Dr.	

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. SZTARICSKAI FERENC	
tagok: Dr. ANTUS SÁNDOR.	
Dr. BORBÁS ANIKÓ..	
Dr. ZÉKÁNY ANDRÁS	
Dr. SZENTE LAJOS.....	

Az értekezés védésének időpontja: **2002. február 06.**

