



**Anionos oligoszacharidok szintézise  
1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil  
építőelemek felhasználásával.  
Ketopiranozil-glikozidok anomer konfigurációjának vizsgálata**

*doktori (PhD) értekezés*

Készítette:

***Májer Gábor***

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar  
Debrecen, 2008.



**Anionos oligoszacharidok szintézise  
1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil  
építőelemek felhasználásával.  
Ketopiranozil-glikozidok anomer konfigurációjának vizsgálata**

*doktori (PhD) értekezés*

Készítette:

***Májer Gábor***

Témavezető:

*Dr. Borbás Anikó*

tudományos főmunkatárs

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar

Debrecen, 2008.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskola *Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata (K/5)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2008. október 20.

Májér Gábor

Tanúsítom, hogy Májér Gábor doktorjelölt 2003-2006 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata (K/5)* programja keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2008. október 20.

Dr. Borbás Anikó

# KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton megköszönöm mindazoknak, akik segítségemre voltak dolgozatom elkészítésében.

Köszönöm *Lipták András* professzor Úrnak, hogy munkámat az MTA–DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban lehetővé tette, támogatta, figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival segítette.

Köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Borbás Anikónak*, hogy munkámat támogatta, mindvégig figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival segítette.

Külön hálával tartozom *Dr. Csávás Magdolnának* és *Jánossy Lórántnak* a hasznos szakmai és egyéb tanácsaikért.

Köszönöm a *Biokémiai Tanszék*, a *Szerves Kémiai Tanszék* és a *Kutatócsoport valamennyi jelenlegi és régi tagjának*, hogy több éven keresztül olyan nagyszerű munkahelyi légkört biztosítottak számomra. Külön is köszönöm a szakmai tanácsaikat, a segítőkészségüket, a közvetlenségüket és az emberségüket.

Köszönetet mondok *Gálné Remenyik Juditnak* a nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálatokért, *Dr. Gyémánt Gyöngyinek* és *Dr. Fekete Anikónak* a MALDI–TOF MS és az ESI mérésekért, *Madarasiné Molnár Katalinnak* és *Ráczné Gulyás Mártának* a forgatóképeség, valamint *Balla Sárának* és *Dr. Fekete Anikónak* a rutin NMR mérésekért.

Köszönöm jelenlegi kollégáim támogatását és biztatását, különösen *Dr. Oláhné Keresztessy Andreának*, *Kopócsné Szabó Máriának*, *Dr. Dombovári Jánosnak* és *Szava Gábornak*.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm *Családomnak*, *Szüleimnek* és *Testvéreimnek*, valamint legjobb barátaimnak, *Dr. Balla Editnek*, *Dr. Bátka Dávidnak*, *Dr. Sajtos Ferencnek*, *Pótári Norbertnek* és *Habarics Attilának* a végtelen türelmüket, a szeretetüket, a biztatásukat és a támogatásukat.

# Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	2
2.1 Az anionos szénhidrátok biológiai szerepe .....	2
2.1.1. A heparin szerepe a véralvadás szabályozásában.....	2
2.1.2. A szialil Lewis X szerepe gyulladásokban .....	3
2.1.3. Anionos szénhidrátok szerepe a <i>Helicobacter pylori</i> fertőzés kialakulásában .....	5
2.2. Szénhidrát-szulfonsavak előfordulása és szintézise.....	6
2.2.1. Természetes szénhidrát-szulfonsav .....	6
2.2.2. Szintetikus szénhidrát-szulfonsavak .....	6
2.2.3. Metilénszulfonsavak szintézise .....	10
2.3. Ketozil glikozidok szerkezetének meghatározása NMR módszerekkel .....	12
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK.....	18
3.1. Célkitűzések.....	18
3.2. A <i>Helicobacter pylori</i> természetes ligandumainak szintetikus szulfonsav analógja .....	19
3.3. Az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil donorok glikozilezési reakcióinak vizsgálata .....	21
3.3.1. Metanol glikozilezése .....	24
3.3.2. A metil-2,3,4-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid akceptor (51) glikozilezése .....	32
3.3.3. A metil-2,3,6-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid akceptor (72) glikozilezése .....	35
3.3.4. A p-metoxifenil-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid akceptor (73) glikozilezése .....	39
3.3.5. A reakciókban keletkező glikozid-termékek szerkezetvizsgálata ...	41

<b>3.4. Ketopiranozil-glikozidok szintézise és anomer konfigurációjuk meghatározása három kötésen át ható proton-szén csatolási állandó alapján ..</b>	<b>42</b>
3.4.1. Ketopiranozil-glikozid anomer párok előállítása.....	42
3.4.2. Ketopiranozil-glikozid anomer párok $^3J_{C\alpha,H\gamma}$ értékeinek vizsgálata	47
3.4.3. A $^3J_{C\alpha,H\gamma}$ csatolási állandók alkalmazhatóságának korlátai .....	50
<b>3.5. Poliszulfonált maltóz-típusú oligomerek előállítása .....</b>	<b>51</b>
3.5.1. Az oligoszacharidok tervezett szintézisútja .....	51
3.5.2. A XII típusú oligoszacharidok szintézise .....	55
3.5.3. Valamennyi cukoregységen szulfonsavat tartalmazó (XIII típusú) származékok előállítása.....	59
<b>4. KÍSÉRLETI RÉSZ .....</b>	<b>62</b>
<b>5. ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>100</b>
<b>6. SUMMARY .....</b>	<b>104</b>
<b>7. IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>108</b>
<b>8 FÜGGELÉK.....</b>	<b>117</b>
I. Rövidítések jegyzéke .....	117
II. Konferencia előadások (E) és poszterek (P) az értekezés témájában.....	119

# 1. BEVEZETÉS

A glikokonjugátumok oligo- és poliszacharid alkotórészei fontos szerepet töltenek be a biológiai felismerési és szabályozási folyamatokban: a sejtnövekedés és a sejtdifferenciálódás szabályozásában, az immunválasz kiváltásában, a rákos sejtek áttételében, baktériumok és vírusok felismerésében, gyulladások kialakulásában, hormonok és toxinok sejteken való megkötődésében. A felismerési folyamatok kezdeti lépéseként a felismeréshez szükséges információkat hordozó szénhidrátok fehérjékhez kötődnek. A szénhidrát-fehérje kölcsönhatás megfelelő erősségét számos esetben anionos szénhidrátok biztosítják: a szénhidrátok karboxil vagy szulfátészter csoportjai erős ionos kötést létesítenek a fehérjék bázikus csoportjaival.

Az egyik legismertebb és legelterjedtebb anionos monoszacharid az *N*-acetylneuraminsav vagy sziálsav. A sejtfelszíni glikokonjugátumokhoz kötött sziálsavak kulcsszerepet játszanak a sejtadhézióban, a leukociták közlekedésében, különböző vírusos (influenza, rotavírus) és bakteriális (pl. *Helicobacter pylori*) fertőzések kialakulásában. A sziálsavak karboxilcsoportja erős ionos kötéssel járul hozzá a szénhidrát-fehérje adhézióhoz. Gyulladásgátló, vírusellenes és antibakteriális terápia alapját képezhetik olyan mimetikumok, amelyek képesek a sziálsav-kötő proteinek (szialoadhézinek, szelektinek, influenza hemagglutinin, neuraminidáz) kötőhelyeinek telítésére.

Az anionos poliszacharidok egyik legismertebb képviselője a glikózaminoglikánok családjába tartozó heparin, amely közismert véralvadástgátló hatása mellett többek közt gyulladásgátló, antiangiogenetikus, vírusellenes hatással is rendelkezik, a hatás összefügg a polianionos jelleggel, amelyet a szénhidrát karboxil és szulfátészter csoportjai biztosítanak. Ismertek olyan szintetikus poliszulfatált oligoszacharidok, amelyek a heparinhoz hasonló biológiai aktivitással rendelkeznek.

A szénhidrátkémiaia kutatócsoport célja a felismerési és szabályozási folyamatokban fontos szerepet játszó sziálsav-tartalmú vagy szulfatált szénhidrátok metilénszulfonsav analogonjainak előállítás, vagyis a karboxil vagy a szulfátészter csoport helyettesítése metilénszulfonsav csoporttal. A szénhidrát-szulfonsavak erős

negatív töltésük révén hatékony helyettesítői vagy inhibitorai lehetnek a természetes szénhidrát ligandumoknak.

## **2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

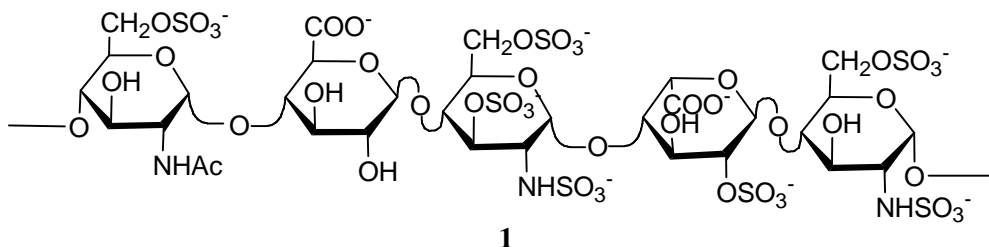
### **2.1 Az anionos szénhidrátok biológiai szerepe**

A természetben előforduló szénhidrátok negatív töltését uronsav és uloszsav építőelemek, valamint szulfátészter és foszfátészter csoportok biztosítják. A savas csoportok általában a fehérjék arginin és lizin egységeinek aminocsoportjaival létesítenek ionos kötéseket. Néhány esetben pontosan ismert az anionos szénhidrátok szerepe a biológiai szabályozási folyamatokban, ezekből mutatok be példákat.

#### **2.1.1. A heparin szerepe a véralvadás szabályozásában**

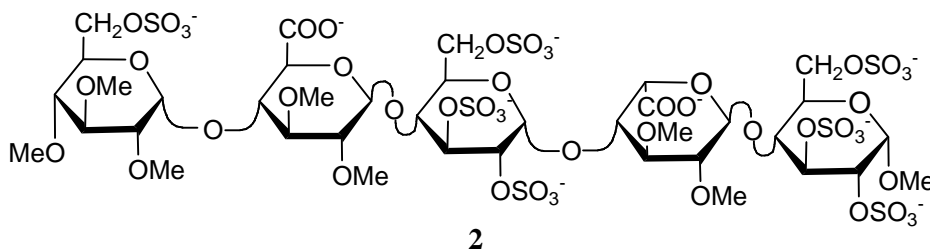
A heparin a glükózaminoglikánok családjába tartozó lineáris heteropoliszacharid, negatív töltését uronsav egységek (L-iduronsav:D-glükuronsav ~9:1) és szulfátészter csoportok adják. Közismert véralvadásgátló hatása mellett többek közt gyulladásgátló, antiangiogenetikus, vírusellenes hatással is rendelkezik.<sup>1</sup> Véralvadásgátló hatásának köszönhetően 1937 óta antitrombotikus gyógyszerként alkalmazzák.

Az antikoagulációs folyamat kezdeti lépése az antitrombin-III (AT-III) faktorhoz történő kötődés,<sup>2</sup> melyben alapvető szerepe van az uronsav és szulfátészter egységek által biztosított többszörös negatív töltésnek. A heparin anionos csoportjai az AT-III fehérje arginin és lizin egységeivel alakítanak ki ionos kötéseket. A kötődés következtében a fehérje térszerkezete megváltozik, és az aktív térszerkezetű AT-III gátolja a véralvadási kaskád enzimeit, a trombin és a Xa faktort. Miután a heparin antitrombin-kötő pentaszacharid egységét (1) azonosították, szisztematikus munkával 55 lépéses blokk szintézisben előállították szintetikus analógiát, a fondaparinuxot,<sup>2</sup> amely a trombin nem gátolja, de az Xa faktort igen, ami elegendő az antitrombotikus hatáshoz. A fondaparinuxot 2001 óta használják szintetikus antitrombotikus gyógyszerként Arixtra néven.



**1. ábra** A heparin antitrombin-III kötő pentaszacharid egysége

A fondaparinux esetében elvégzett hatás-szerkezet összefüggés vizsgálat eredményeit hasznosítva újabb, egyszerűbb szerkezetű és hatékonyabb Xa faktor gátló pentaszacharidokat állítottak elő. Az egyik legjobb hatású szintetikus analóg az idraparinux (2), amely a szulfonamid-egységek helyett szulfátészter-csoportokat tartalmaz.<sup>2</sup>



**2. ábra** Az idraparinux szerkezete

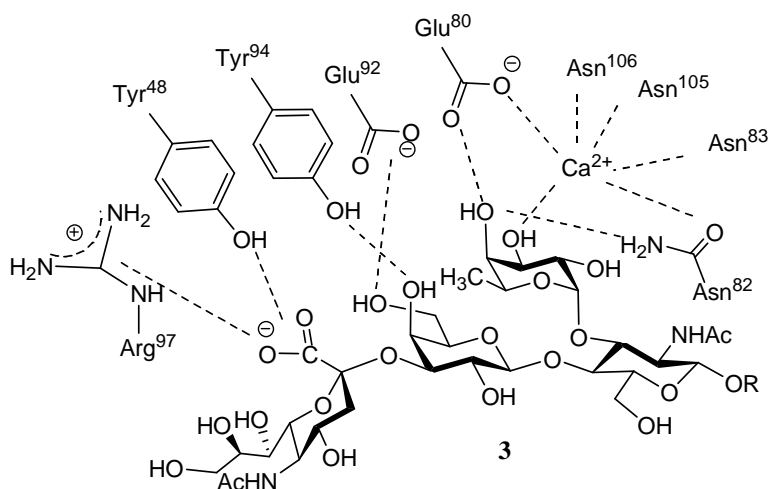
### 2.1.2. A szialil Lewis X szerepe gyulladásokban

A szelektinek a sejtadhéziós molekulák csoportjába tartozó szénhidrátkötő transzmembrán glikoproteinek. Az L-szelektinek a fehérvérsejtek (leukociták) felületén, a P-szelektinek elsősorban a vérlemezkéken (plateletek), míg az E-szelektinek az érfal belső felületén (endothelium) jelennek meg. A szelektinek egyik legjobb kötődési sajátságokkal bíró liganduma a szialil Lewis X tetraszacharid (sLe<sup>x</sup>, 3), amely főleg a leukociták felületén helyezkedik el, glikolipid vagy glikoprotein formájában.<sup>3</sup> A szelektinek az immunrendszer fontos molekulái, sérülés esetén kölcsönhatásba lépnek a leukociták felületi sLe<sup>x</sup> molekuláival, így a leukociták megközelítik az érfalat és gördülni kezdenek az endothel sejteken. A lassú gördülés lehetővé teszi a második adhéziós folyamat, a fehérje-fehérje kölcsönhatás kialakulását a leukociták felületén lévő integrinek és az érfal sejtfelszíni adhéziós

proteinjei között. Végül speciális enzimek lehasítják a leukociták felületéről az L-szelektineket, majd bekövetkezik az extravazáció: a leukociták kilépése az érfalon át a környező szövetekbe.

Az extravazációs kaszkád a szervezet természetes válaszreakciója egy sérülésre vagy fertőzésre. Kiderült azonban, hogy az előzőekhez hasonló gyulladásos folyamat következik be pl. autoimmun betegségek esetén. A rákos sejtek áttétele is a leukociták extravazációjával azonos mechanizmus szerint történik, a felületükön található szialil Lewis X tetraszacharid közreműködésével.

Szisztematikus kutatások eredményeként ismertté vált, hogy a szialil Lewis X tetraszacharidnak mely funkciós csoportjai szükségesek a szelektinekhez való kötődéshez (**3. ábra**): a fukóz és a galaktóz hidroxil csoportjai hidrogénhidakkal kötődnek a fehérje aminosav oldalláncaihoz, a neuraminsav karboxil-csoportja pedig ionos kötéssel kapcsolódik az arginin oldallánchoz. A glükózamin nem vesz részt közvetlenül a kötődésben, a neuraminsavat pedig egy szulfát-észter is helyettesítheti.<sup>3</sup>



**3. ábra** A szialil Lewis X tetraszacharid kötődése az E-szelektinen

Számos kutatócsoport foglalkozott sLe<sup>x</sup> analógok előállításával, céljuk az volt, hogy egyszerűbb struktúrájú és erősebb kötődést biztosító mimetikumokat állítsanak elő, amelyek képesek a szelektinek kötőhelyéről az endogén ligandumokat kiszorítani, így módon az anti-metasztatikus és gyulladásgátló terápia kiváló szereit

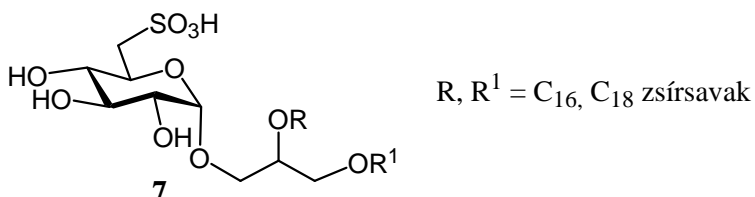


megakadályozhatják a baktérium megtelepedését,<sup>6</sup> így, a jelenlegi antibiotikus gyógymód alternatívájaként új terápia alapját képezhetik.

## 2.2. Szénhidrát-szulfonsavak előfordulása és szintézise

### 2.2.1. Természetes szénhidrát-szulfonsav

Az egyetlen természetes cukor-szulfonsav eddigi ismereteink szerint a glükóz 6-szulfonsav származéka, mely diacil-gliceridek formájában a fotoszintetizáló szervezetek kloroplaszt membránjának állandó építőeleme. A vegyületcsalád első képviselőjét 1959-ben izolálták<sup>11</sup> egy *Chlorella pyrenoidosa* nevű zöld algából, ezt követően még számos hasonló szerkezetű származékot nyertek különböző tengeri növényekből, algákból, valamint egy nitrogén-kötő baktériumból<sup>12</sup> is. A vegyületek szerkezetfelfedezésével kapcsolatos vizsgálatok bizonyították,<sup>13</sup> hogy 1,2-di-*O*-acil-3-*O*-(6-dezoxi-6-szulfó- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-L-glicerid származékokról van szó (7), amelyekben a glicerol hidroxilcsoportjait hexadékansav és oktadékansav egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan telítetlen származékai észterésítik.



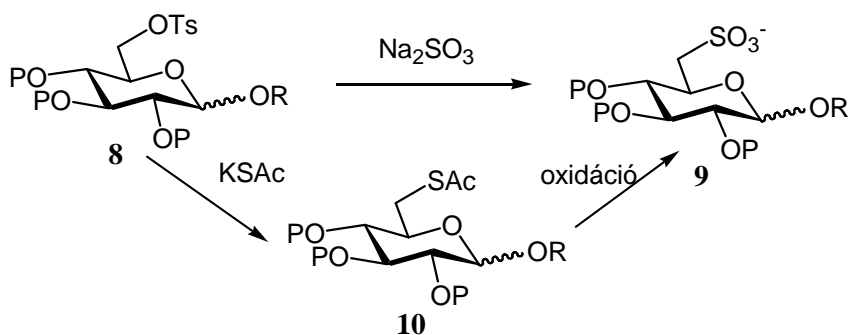
5.ábra

A szulfokinovozil-mono- és diacilgliceridek eukarióta DNS polimeráz gátlók,<sup>14</sup> tumorellenes hatásúak,<sup>15</sup> P-szelektin inhibitorok,<sup>16</sup> valamint antivirális hatásuk révén megakadályozzák a HIV vírus gazdasejtekbe való bejutását.<sup>17</sup>

### 2.2.2. Szintetikus szénhidrát-szulfonsavak

A szulfokinovóz-glikolipid első szintézisét Gigg és munkatársai írták le.<sup>18</sup> Később, a vegyületcsalád jelentős biológiai aktivitása miatt számos szintézist közöltek a gliceridekre,<sup>17,19</sup> és a glicerol komponens nem tartalmazó 6-szulfonsav

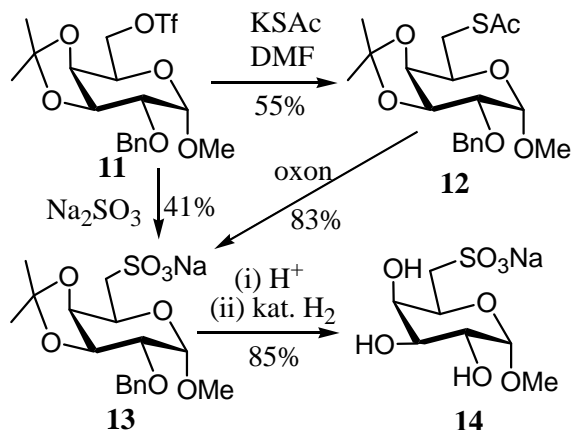
származékokra is. A cukorrész szintézise egyszerű nukleofil szubsztitúcióval megvalósítható volt, hiszen egy nem-királis szénatomon kellett kialakítani a szénkén kötést.<sup>20-22</sup> Az egyik szintézisút szerint a glükóz 6-os helyzetű távozó csoportját nátrium-szulfittal reagáltatták, így közvetlenül megkapták a szulfonsavat (**9**). A másik úton kálium-tiolacetáttal 6-dezoxi-6-tioacetil származékot állítottak elő (**10**), amiből oxidációval nyerték a **9** célvegyületet.



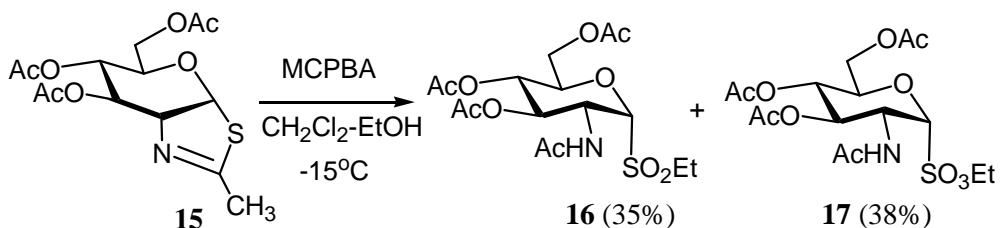
**6. ábra**

Galaktóz-6-dezoxi-6-szulfonsavat Kutatócsoportunk állított elő a 6-os helyzetű trifluormetánszulfonil csoport nukleofil szubsztitúciójával.<sup>23</sup> Mivel a galaktózidokból gyakran keletkezik intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval 3,6-anhidro származék, a szintézisben kulcsfontosságú volt a 3,4-*O*-izopropilidén védőcsoport alkalmazása, amely a piranózgyűrűt <sup>4</sup>C<sub>1</sub> konformációban rögzítette, így megakadályozta az intramolekuláris szubsztitúciót. A **11** triflátészterből nátrium-szulfittal közvetlenül megkapták a védett szulfonsavat (**13**). Kálium-tiolacetátos szubsztitúció (**12**), majd ezt követő oxonos oxidáció két lépésben adta ugyanezt a származékot (**13**), amelyből savas kezelés és katalitikus hidrogénezés után nyerték a kívánt galaktopiranozid-6-szulfonsavat (**14**).

Anomer helyzetű szulfonsavcsoportot tartalmazó szénhidrátokat *N*-acetil-glükózamin tiazolin származékaiból „véletlenül” állítottak elő<sup>24</sup> (**8. ábra**). A **15** származék etanol jelenlétében -15°C-on elvégzett *m*-klórperbenzoesavas oxidációja a kívánt etil-glükózidok helyett a megfelelő 1-szulfonsav-etilészter (**17**) és a **16** etil-szulfínát keverékét adta (**8. ábra**). A tiazolin szobahőmérsékleten végzett oxidációja pedig egyedüli termékként adta az **17** szulfonsav származékot.

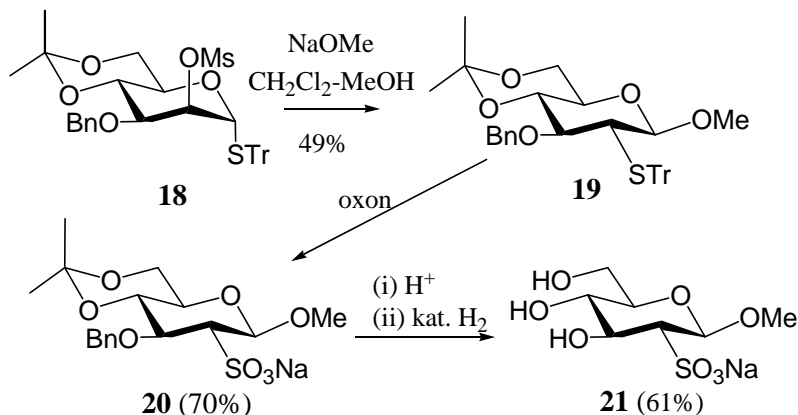


7. ábra



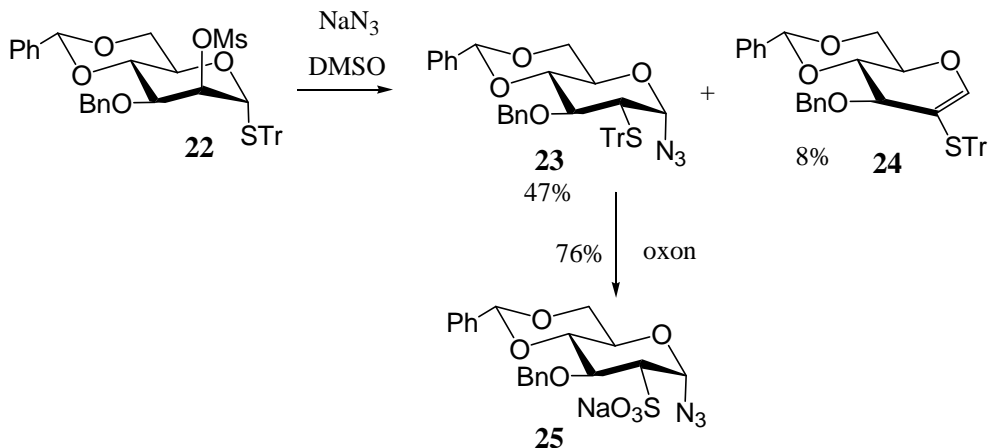
8. ábra

Szénhidrátok szekunder szulfonsav származékait először a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport állította elő 1,2-tiovándorlási reakciók alkalmazásával.<sup>25-27</sup> Az 1,2-tiovándorlási reakciót korábban 2-dezoxi-glikozidok előállítására használták. A tiovándorláshoz 2-helyzetű távozó csoportot tartalmazó, 1,2-transz térállású tioglikozid szükséges. A kutatócsoportnál könnyen eltávolítható tio-védőcsoportokat vezettek be, ami lehetővé tette a 2-es helyzetbe átvándorolt tiocsoportból a tiol felszabadítását majd szulfonsavvá történő oxidációját. Elsőként védett tritil-1-tio- $\alpha$ -mannozid (**18**) reakcióját vizsgálták.<sup>25</sup> A tritil védőcsoport jó választásnak bizonyult, a NaOMe-tal végrehajtott nukleofil szubsztitúció után (**19**) egy lépésben a kívánt 2-szulfonsavat kapták (**20**), mivel a savérzékeny tritilcsoport az oxidáció körülményei között lehasadt. A védőcsoportok eltávolítása után jó hozammal nyerték a glükóz 2-szulfonsav származékát.



**9. ábra**

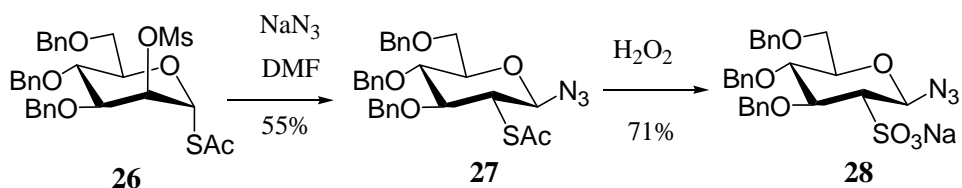
A tritil-1-tio- $\beta$ -glükózidból ugyanilyen úton állították elő a mannóz-2-szulfonsavat, bár alacsonyabb hozammal. A NaOMe helyett azid nukleofilt is használtak, ekkor azonban a nukleofil szubsztitúció mellett általában elimináció is végbement. A **22** mannozid  $\text{NaN}_3$ -os reakciója nemcsak a kívánt 2-tritiltio-glükózidot (**23**) adta, hanem eliminációs reakcióban a **24** glikál is képződött.<sup>26</sup>



**10. ábra**

A tritilcsoporton kívül számos egyéb, könnyen eltávolítható tióvédőcsoportot kipróbáltak, pl. az allil- és trimetilszili-etil-csoportokat sikeresen alkalmazták szulfonsavak előállítására.<sup>27</sup> Az acetil-1-tio-glikozidok szintén jó kiindulási vegyületeknek bizonyultak, a **26** mannozid  $\text{NaN}_3$ -dal elfogadható

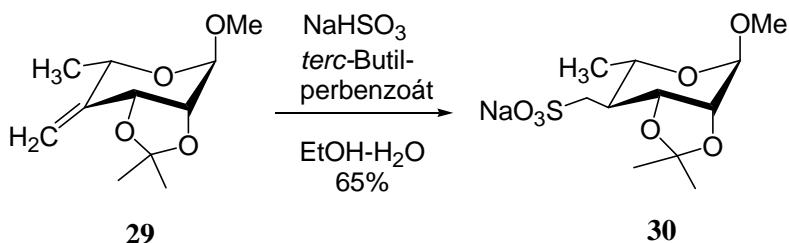
hozammal adta a 2-acetiltio-glükózil azidot (**27**), amit hidrogénperoxiddal oxidáltak szulfonsavvá.<sup>27</sup>



11. ábra

### 2.2.3. Metilénszulfonsavak szintézise

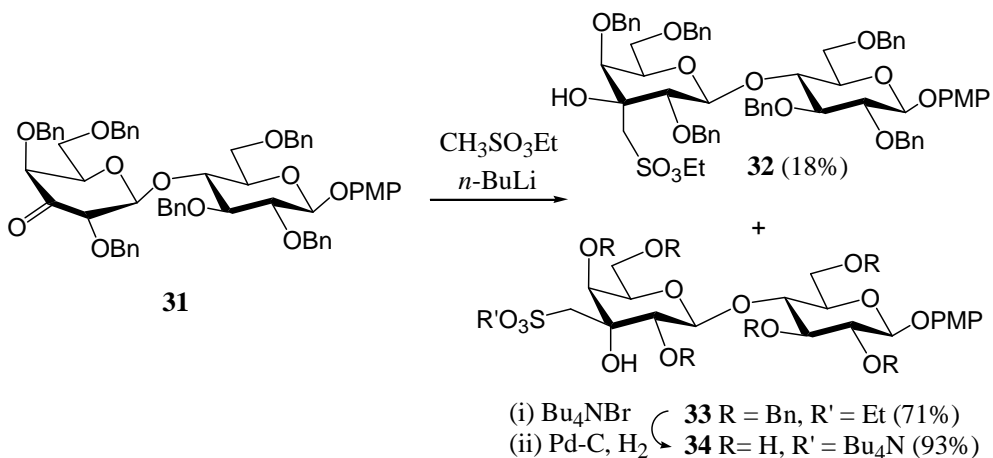
Az eddig bemutatott cukorszulfonsavaknál a szulfonsavcsoport közvetlenül a cukorvázhoz kapcsolódott. A Szénhidrátkémiai Kutatócsoportnál kétféle módszert dolgoztak ki olyan szulfonsavak szintézisére, amelyeknél egy metilén csoporton keresztül kapcsolódik a cukorhoz a kénatom.<sup>28-32</sup> Az egyik módszernél exometilén csoportot alakítanak ki a cukoryűrűn, és az exometilén terminális szénatomjához NaHSO<sub>3</sub> reagenssel gyökös addícióval kapcsolják a szulfonsav-csoportot. Ilyen módon állították elő a **29** ramnozidból a **30** metilénszulfonsav származékot.<sup>28</sup>



12. ábra

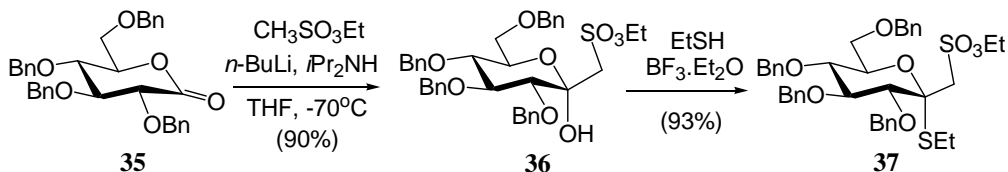
A megfelelő ulóz és metánszulfonsav-etilészterből generált karbanion reakciójában egyetlen lépésben is kialakítható metilénszulfonsav-csoport a molekulán. Ezt a módszert használták fel a *Helicobacter pylori* adhéziós fehérjének ligandumaiként szolgáló anionos szénhidrátok szulfonsav analógjainak előállításánál. A **31** védett laktozidon metánszulfonsav-etilészter Li-származékával végrehajtott karbanion addíciós reakció a **32** és **33** sztereoizomereket eredményezte.

A főtermékből a védőcsoportok eltávolítása után jó hozammal kapták a **34** célvegyületet.<sup>31</sup>



**13. ábra**

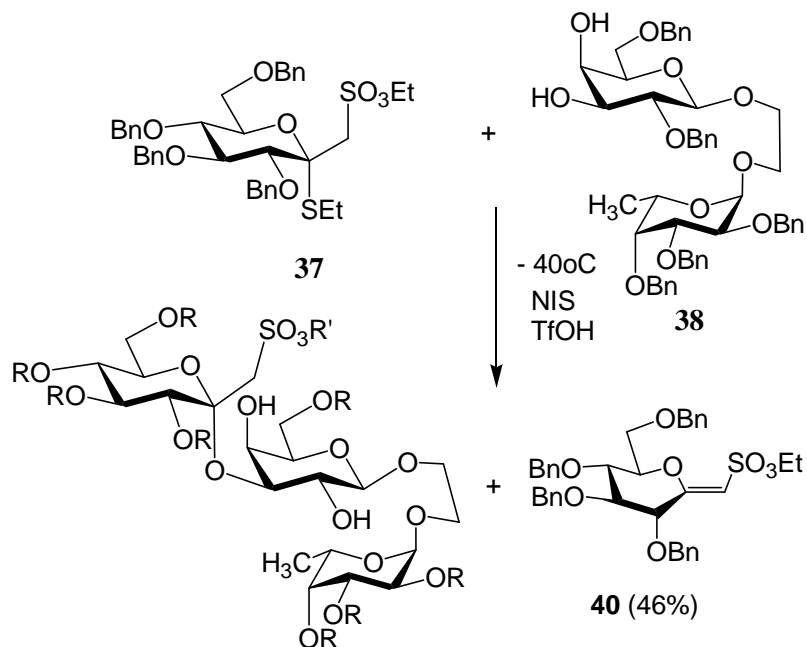
Védett aldonsavlaktonból (**35**) karbanion addíciós reakcióval sztereoselektív módon nyerték az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonilmetil származék  $\alpha$ -izomerjét (**36**), amelyből etántiollal a **37** tioglikozidot állították elő.<sup>32,33</sup>



**14. ábra**

A **37** vegyületet az *N*-Ac-neuraminsav szulfonsav-analogonjaként használták glikozilezési reakciókban. A Lewis X triszacharid egyszerűsített szerkezeti analogonjának tekinthető **38** pseudo-triszacharidot, glikozilezték a **37** donorral, majd a **39** termékről eltávolították a védőcsoportokat, így a szialil Lewis X tetraszacharid szulfonsav mimetikumához jutottak (**41**).<sup>33</sup>

Az *N*-Ac-neuraminsavhoz szerkezetiileg jobban hasonlító metilénszulfonsav-analagonokat is előállították L-fukózból kiindulva.<sup>33</sup>



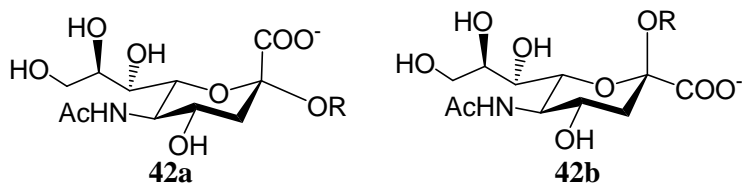
- (i)  $\text{Bu}_4\text{NBr}$   $\rightarrow$  **39** R = Bn, R' = Et (36%)  
(ii)  $\text{Pd-C, H}_2$   $\rightarrow$  **41** R = H, R' =  $\text{NBu}_4$  (84%)

15. ábra

### 2.3. Ketozil glikozidok szerkezetének meghatározása NMR módszerekkel

A szénhidrátok anomer konfigurációjának meghatározása NMR módszerekkel általában  $^3J_{\text{H1,H2}}$  vagy  $^1J_{\text{C1,H1}}$  csatolási állandók mérésén alapszik. A kvaterner anomer szénatomot tartalmazó cukrok esetében, amelyek nem rendelkeznek anomer protonnal, nyilvánvalóan nem lehet ilyen méréseket végezni. Ilyen anyagok a ketózok mellett uloszonsavak, mint az *N*-acetyl-neuraminsav és a KDO, vagy az anomer metilénszulfonsav elágazást tartalmazó származékok.

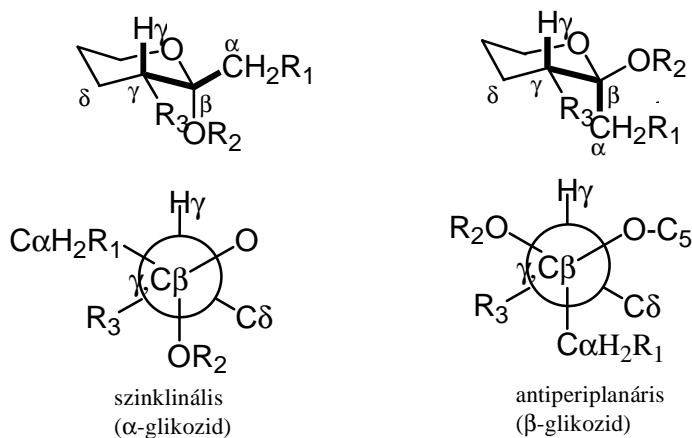
Az *N*-acetyl-neuraminsav glikozidjainál (**42a**, **42b**) gyakran empirikus  $^1\text{H-NMR}$  szabályok alapján határozzák meg az anomer konfigurációt:  $\delta \alpha \text{ H-3ekv} > \delta \beta \text{ H-3ekv}$ ;  $\delta \alpha \text{ H-4} < \delta \beta \text{ H-4}$ ;  $\alpha J_{7,8} > \beta J_{7,8}$ .<sup>33</sup>



16. ábra

A különböző védőcsoportokkal ellátott neuraminsav-származékok esetében azonban ezek a szabályok csak korlátozottan alkalmazhatók.

A proton-szén három kötésen át ható csatolási állandókra (általában  $^3J_{C\alpha,H\gamma}$ ) is érvényes a Karplus-típusú összefüggés<sup>34,35</sup>, amely a  $C_\alpha$  és  $H_\gamma$  torziós szögének függvénye a  $C_\alpha$ - $C_\beta$ - $C_\gamma$ - $H_\gamma$  csatolási úton. Ebben a  $C_\beta$  a kvaterner anomer szénatom a cukorgyűrűben, ennek megfelelően a csatolási út a C1-C2-C3-H3 kötéseknek, a mért csatolási állandónak pedig a  $^3J_{C1,H3}$  értékének felelt meg. A gyakorlatban ez a módszer csak akkor nyújthat megfelelő információt, ha  $H_\gamma$  axiális térállású, mint a *gliko*- vagy *galakto*-konfigurációjú származékokban. (17. ábra).

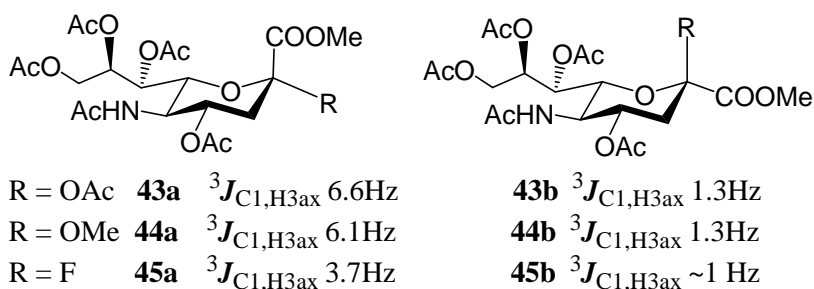


17. ábra:  $C_\alpha$  és  $H_\gamma$  torziós szögének függvénye a  $C_\alpha$ - $C_\beta$ - $C_\gamma$ - $H_\gamma$  csatolási úton

A Karplus összefüggés a merev szénhidrogének vizsgálataiból ered,<sup>36</sup> amelyek a  $^3J_{C,H}$  értékét 2.0 Hz-től ( $60^\circ$ ) 9.4 Hz-ig ( $180^\circ$ ) becsülik. A szénhidrátokra a legtöbb elméleti és gyakorlati vizsgálatot a C-X-C-H elrendeződésű kötésekre alkalmazták, amelyekben X = O, S vagy N, és amelyek tipikusan interglikozidos

kötésekben találhatóak.<sup>37</sup> A C-C-C-H kötésekre vonatkozó vizsgálatok főleg az aldohexózok 6-os pozíciójú CH<sub>2</sub>OH csoportjának konformációjára vonatkoztak.<sup>38-40</sup> Azonban az is ismert, hogy a szubsztituenseknek jelentős hatása lehet a csatolási állandókra. Az elméleti számítások<sup>41-43</sup> és gyakorlati vizsgálatok<sup>43-45</sup> is azt mutatták, hogy az *O*-szubsztituensek akár pozitív, akár negatív hatása akár 5.0 Hz is lehet. A szubsztituensek elektronegativitásának a szerepe nyilvánvaló, és gyakran a téren át ható kölcsönhatásuk a jelentősebb.<sup>46</sup> Az utóbbiak befolyásolhatják a kötőszöveget vagy a kötésrendet, és ezért függ olyan nagymértékben a hatás az egyes szubsztituensek helyzetétől a csatolási úton ( $\alpha$ ,  $\beta$  vagy  $\gamma$ ).<sup>44,46,47</sup> Az elektronszívó szubsztituens térállása a csatoló protonhoz képest szintén jelentős hatással van a  $^3J_{C,H}$  értékére. Elméleti számítások a gyakorlati vizsgálatokkal egyezésben azt mutatták, hogy pl. a  $^3J_{C_6,H_4}$  csatolás 2.5 Hz-el kisebb aldohexopiranozidok esetén akkor, amikor a gyűrűs oxigén anti térállású (2.5-3.5 Hz v.ö. 0.5 Hz-1.5 Hz).<sup>43</sup>

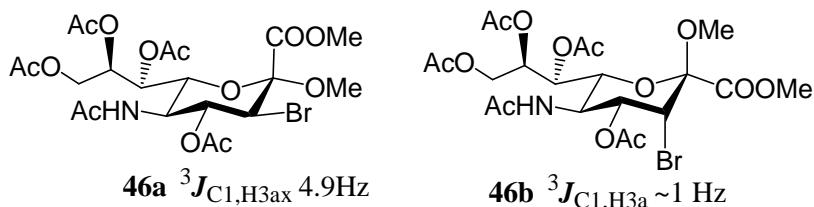
A ketopiranozil glikozid anomer párokra az irodalomban közölt  $^3J_{C,H}$  csatolásai állandók értékei két csoportra oszthatók.<sup>33,48-54</sup> A KDO vagy a szialil származékok esetében jelentős különbség van az  $\alpha$  és  $\beta$ -anomerek csatolása között, kis csatolást írtak le a  $\beta$ -anomerekre (**43b-45b**, *szinklinális* elrendeződés), míg jóval nagyobbat az  $\alpha$ -anomerekre (**43a-45a**, *antiperiplanális* elrendeződés).<sup>33</sup>



**18. ábra**

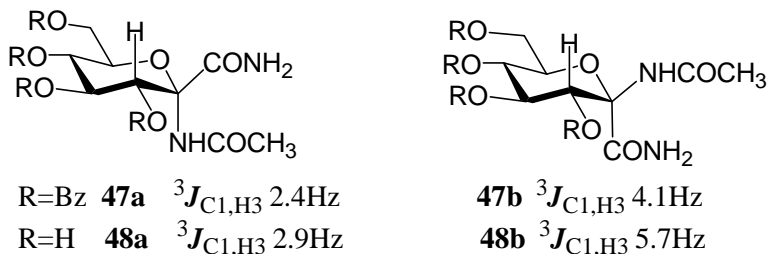
A **45a** vegyület kisebb csatolási állandója mutatja a C-2 szubsztituens befolyásoló hatását. A **46a** származék esetében a C-3 helyzetű elektronegatív szubsztituens szintén csökkenti a transz csatolási állandó értékét.<sup>33</sup> Ugyanakkor az  $\alpha$  és  $\beta$ -anomerek csatolásai között még így is jelentős a különbség, így a KDO és a

szialil-származékok anomer konfigurációja egyértelműen meghatározható a  ${}^3J_{C1,H3ax}$  csatolások értékei alapján.<sup>33,48-52</sup>



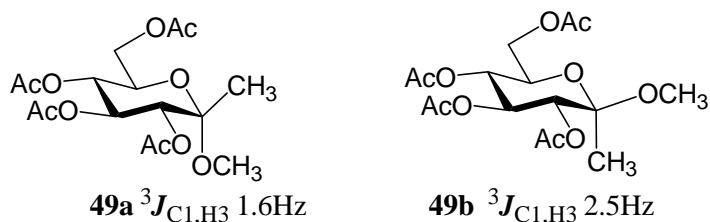
**19. ábra**

Ugyanígy a ketozil-azidok, -amidok, -bromidok<sup>53</sup> vagy C-ketozidok<sup>55</sup>  ${}^3J_{C\alpha,H\gamma ax}$  csatolásai is egyértelmű összefüggést mutatnak a  $C_\alpha$  térállásával, erre adnak példát a Somsák és munkatársai által előállított vegyületek (**47-48**).<sup>53</sup>



**20. ábra**

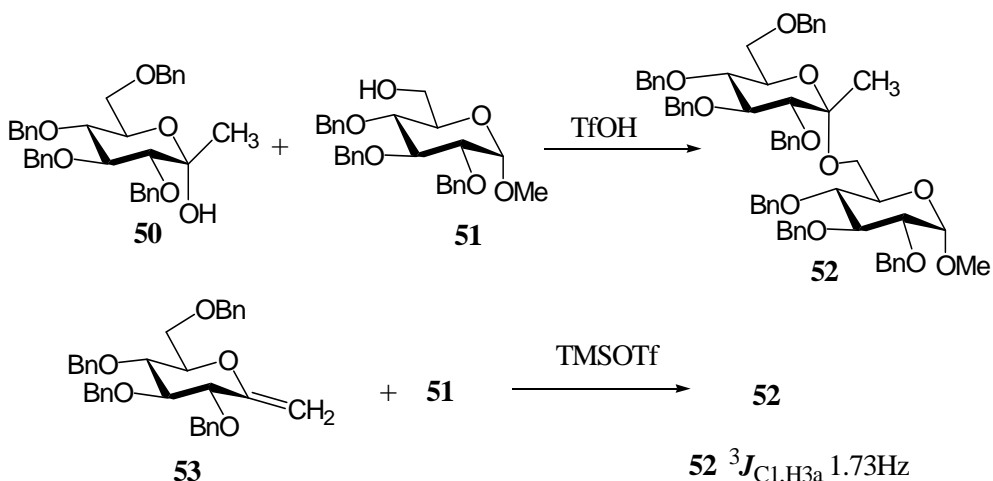
Ugyanakkor csak szórványos adatok találhatóak KDO és szialil származékokon kívül ketopiranozil-O-glikozidok anomer párjaira vonatkozólag.<sup>54,56</sup> Ezekben az esetekben nem találunk jelentős különbséget az  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomerek csatolási állandói között. A **49a** és **49b** anomer párnál 1 Hz-nél kisebb különbséget írtak le a  $C_\alpha$  és  $H_\gamma$  *szin*- és *anti*-térállásánál.<sup>56</sup>



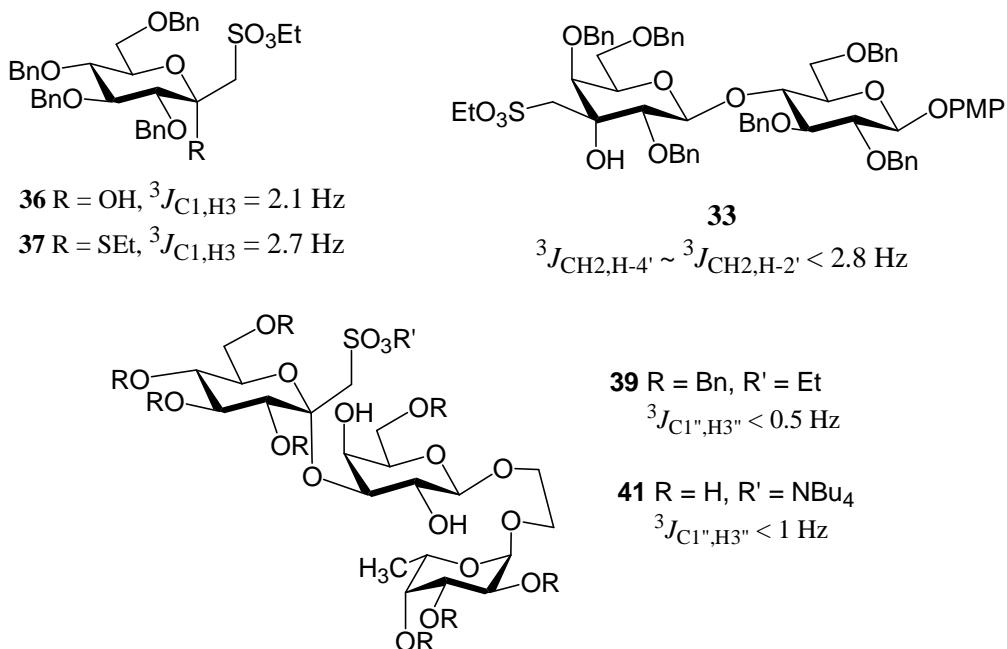
**21. ábra**

A fenti példa mutatja a módszerben rejlő bizonytalanságot, ennek ellenére számos szintetikus munka során alkalmazták a háromkötéses csatolási állandót az

anomer konfiguráció meghatározására olyan esetekben is, amikor csak az egyik anomer keletkezett. Japán szerzők az **50**<sup>57a</sup> hemiacetált és az **52**<sup>57b</sup> anomer exometilén származékot is használták donorként az **51** vegyület glikozilezésére. Mindkét reakció az **52** diszacharidot eredményezte, az interglikozidos kötés térállását a kis csatolási állandóval igazolták.<sup>57a,b</sup>



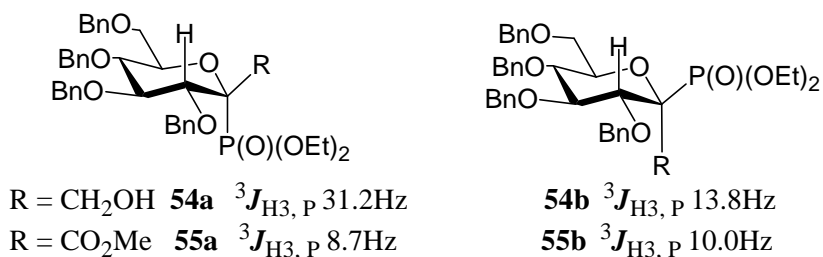
22. ábra



23. ábra Anomer metilénszulfonsav-tartalmú glikozidok csatolási állandói

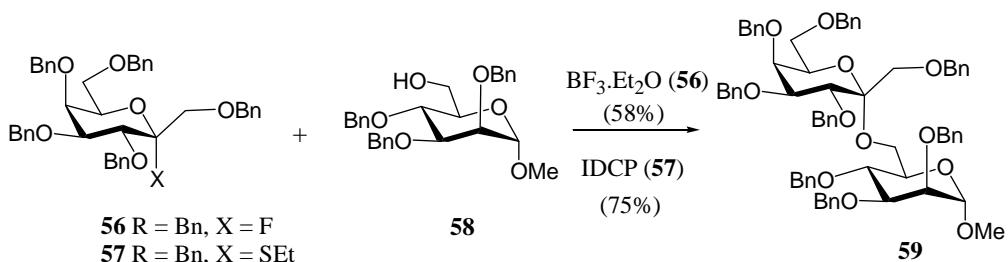
Kutatócsoportunk is ezt a módszert alkalmazta az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-heptulopiranozidok anomer konfigurációjának meghatározására (**23. ábra**).<sup>29-31</sup>

Speciális esetben, anomer helyzetű foszfort tartalmazó származékoknál háromkötéses proton-foszfor csatolási állandó is használható szerkezet-meghatározásra. Dondoni és munkatársai ezt a módszert alkalmazták az **54-55** C-glikozidok anomerjeinek azonosítására.<sup>58</sup> Azonban a szubsztituensek jelentős hatása miatt a várt nagy transz csatolási értéket (~30Hz) csak az **54a** esetén tudták kimérni.



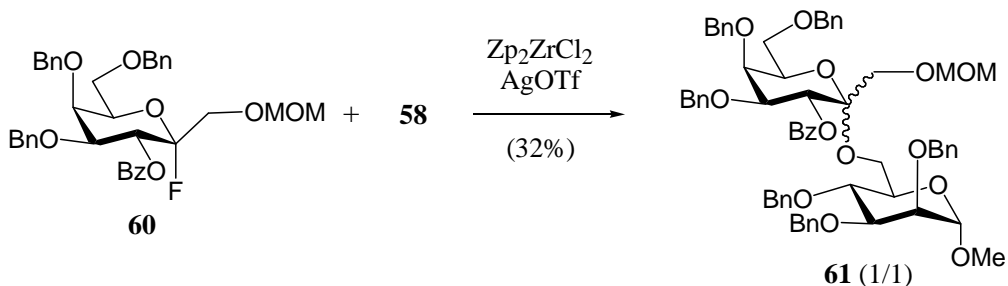
**24. ábra**

A szialil-glikozidok esetében használt empirikus <sup>1</sup>H-NMR szabályok és a háromkötéses csatolási állandók mellett NOE mérések is alkalmazhatók ketozil-glikozidok anomer konfigurációjának meghatározására. Galaktozidokból előállított heptulozil-donorok glikozilezési reakcióit van Boom és munkatársai írták le.<sup>59</sup> A cukorgyűrű 2-es helyzetében nem-résztevő védőcsoportot tartalmazó donorok (**56**, **57**) α-glikozidot eredményeztek (**59**). Az interglikozidos kötés térállását a C1' és a H3' között meglévő NOE kölcsönhatással igazolták.



**25. ábra**

A benzoil résztvevő csoportot tartalmazó donor (**60**) az **58** akceptorral anomer keveréket adott. A β-izomer szerkezetét azzal igazolták, hogy nem volt NOE kölcsönhatás C1' és a H3' között.



26. ábra

### 3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

#### 3.1. Célkitűzések

A természetben előforduló anionos szénhidrátok különböző fehérjékkel való kölcsönhatásaik révén fontos szerepet játszanak a biológiai szabályozási és felismerési folyamatokban, közreműködnek számos betegség kialakulásában, többek között vírusos és bakteriális fertőzéseknél, gyulladásos folyamatokban és a rákos sejtek metasztázisában. A kóros folyamatokat potenciálisan meggátolhatjuk olyan szénhidrát mimetikumokkal, amelyek a természetes szénhidrátnál erősebben kötődnek a fehérjékhez, így kiszorítják azokat a fehérjék kötőhelyéről.

A Debreceni Egyetem Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjának egyik kutatási területe a felismerési folyamatokban fontos szerepet játszó negatív töltésű szénhidrátok szulfonsav-analógjainak szintézise, amelyek megakadályozhatják a kedvezőtlen szénhidrát-fehérje kölcsönhatások kialakulását a természetes szénhidrát-ligandum kiszorítása révén. E kutatások keretében ulózsav tartalmú szénhidrátok metilénszulfonsav-analógjait állították elő az etil 3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-2-tio- $\alpha$ -D-*glükó*-hept-2-ulopiranozid donor felhasználásával. A PhD munka keretében feladatomban az volt, hogy ennek a glikozil donornak a további szintetikus hasznosításában vegyek részt.

A gyomorfekély és a gyomorrák kialakulásáért felelős baktérium, a *Helicobacter pylori*, különböző szénhidrát egységek felismerése, és a hozzájuk történő asszociáció révén képes a gyomor nyálkahártyáján megkötődni. A *Helicobacter pylori* adhéziós fehérjéinek liganduma, többek között, a 3'-szialilezett

és a 3'-szulfatált laktóz. E molekulák megfelelő mimetikumai táplálékkiegészítőként alkalmazva alkalmasak lehetnek a gyomorfekély kezelésére. Egyik célunk az volt, hogy az említett donor felhasználásával olyan laktóz alapú triszacharid-szulfonsavat állítsunk elő, amely potenciális inhibitora lehet a gyomorfekélyt okozó baktérium adhéziós fehérjéinek.

A szulfatált ciklodextrinek érelmeszesedés-gátló és gyulladáscsökkentő hatást mutatnak,<sup>60</sup> poliszulfatált maltooligomerek a heparinhoz hasonlóan jelentős antikoaguláns hatással rendelkeznek, továbbá antimetasztikus<sup>61</sup> és antivirális aktivitásuk is van. A heparin foszfonát analógjait már előállították, de sem a heparin szulfonsav analógjai, sem maltooligomer-szulfonsavak nem ismertek. Mivel a kutatócsoport korábbi eredményei szerint az ulózsavak analógjaként előállított 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-D-*glüko*-hept-2-ulopiranozil származékkal (**37**) sztereoszелеktív módon lehetett  $\alpha$ -glikozidos kötést kialakítani, úgy gondoltuk, alkalmas lehet poliszulfonilezett maltóz-típusú homológ oligoszacharid sorozat szintézisére is.

A korábbi eredményekből azonban azt is tudtuk, hogy az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulozid tioglikozidjával végrehajtott glikozilezési reakciókban mindig fellép a donor nem kívánatos eliminációs mellékreakciója, ami jelentősen rontja a glikozilezések hozamát. Ezért célul tűztük ki az anomer metilénszulfonsav-csoportot tartalmazó donorok glikozilezési reakcióinak vizsgálatát, és a glikozilezés hozamának javítását.

Végül, a glikozilezési reakciók vizsgálatának eredményeit felhasználva, a legmegfelelőbb donort és reakciókörülményeket alkalmazva célul tűztük ki maltóz-típusú, glikozid egységenként az anomer centrumban egy metilénszulfonsav-csoportot hordozó oligoszacharidok előállítását.

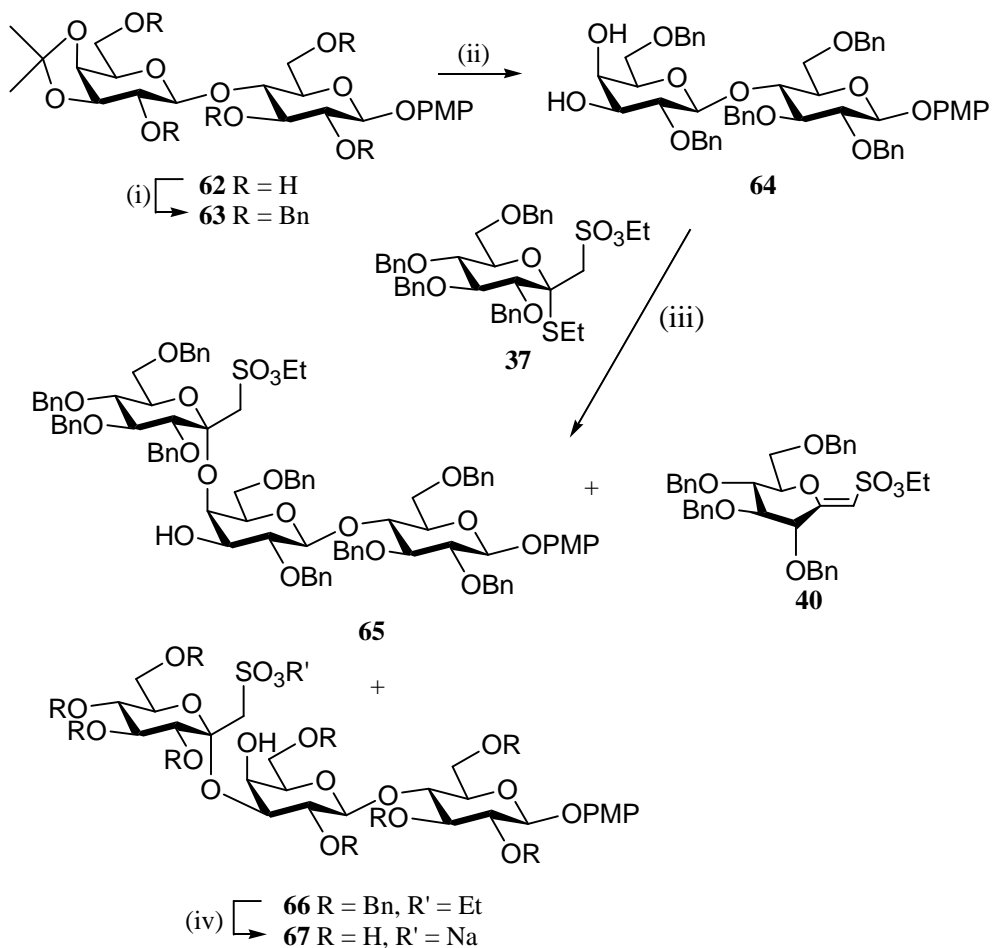
Disszertációmban e három célkitűzés megvalósításáról számolok be.

### **3.2. A *Helicobacter pylori* természetes ligandumainak szintetikus szulfonsav analógja**

Ismert, hogy laktozidok 2,2-dimetoxipropánnal való reakcióiban regioszelektíven nyerhető 3',4'-izopropilidén származékok. Hasonló szelektivitást tapasztaltunk mi is a *p*-metoxifenil- $\beta$ -laktozid és 2,2-dimetoxipropán reakciójában,

amelynek eredményeként 67%-os hozammal kaptuk a 3,4-*O*-izopropilidén- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glüko-piranozidot (**62**).

A szabad hidroxilcsoportok benzilezésével kvantitatív hozammal kaptuk a **63** teljesen védett laktozid származékot, amelyről az izopropilidén acetált sósavas hidrolízissel távolítottuk el metanolban, és kitűnő hozammal (91%) kaptuk a **64** akceptor vegyületet.

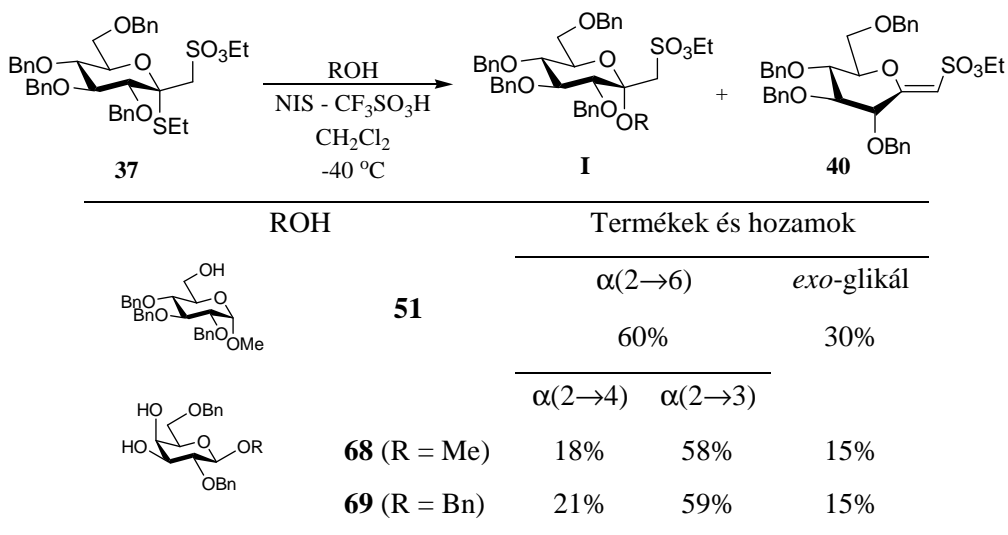


**27. ábra:** (i) NaH (6.0 ekv.), BnBr (6.0 ekv.), DMF, 0 °C, 2 óra, (ii) 1 M HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (iii) NIS – TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, (iv) NaI, acetone; Pd/C, EtOH – víz

A **37** glikozil donor és a **64** védett laktozid akceptor reakciójával regioizomer triszacharid-szulfonsavakat nyertünk (**65**, **66**), majd a **66**-os 3'-izomerből a védőcsoportok eltávolításával előállítottuk a természetes ligandumok szulfonsav analogonját (**67**), amely potenciális receptora lehet a tápcsatorna-betegségek bakteriális kórokozójának.

### 3.3. Az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil donorok glikozilezési reakcióinak vizsgálata

Korábbi tanszéki és saját tapasztalataim szerint az etil-3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-2-tio- $\alpha$ -D-gliko-hept-2-ulopiranozid (**37**)<sup>29</sup> donor reakciókban különböző mennyiségben képződött a **40**<sup>29</sup> *exo*-glikál attól függően, hogy primer (**51**)<sup>62</sup> vagy szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó akceptort (**68**<sup>63</sup> vagy **69**<sup>64</sup>) glikozileztek (**28. ábra**). Minél kisebb volt az akceptor reaktivitása, annál nagyobb mértékben került előtérbe az eliminációs reakció. Korábban csak tioglikozidokat használtak NIS-TfOH és MeOTf aktiválással.



**28. ábra:** 1° és 2° OH glikozilezése a **37** tioglikozid donorral

A munkánk során megvizsgáltuk, hogy a **37** donorral végzett glikozilezési reakciókban a glikozilezés körülményeinek változtatásával milyen mértékben tudjuk

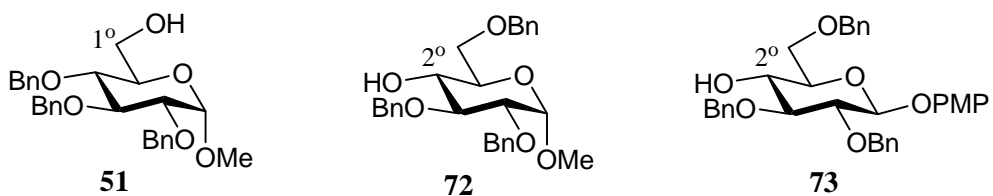
javítani a képződő glikozid termékek hozamát, és csökkenteni a **40** eliminációs termék képződésének részesedését.

A glikozilezési reakciók hozama számos paramétertől függhet, így

- a donor vegyület távozó csoportjának minőségétől,
- az alkalmazott aktivátorok és katalizátorok minőségétől és mennyiségétől,
- az akceptor molekula szerkezetétől (minőségétől),
- a donor és az akceptor vegyület arányától (donor- vagy akceptorfelesleg),
- a hőmérséklettől.

Donor vegyületként a Kutatócsoportunk által már előállított és számos esetben eredményesen alkalmazott **37** etiltio-glikozidot használtuk, valamint előállítottuk ennek halogénid-származékai közül a megfelelő bróm- (**70**) és klórcukrot (**71**) (**30.** és **31. ábra**).<sup>65,66</sup>

A glikozilezések vizsgálata során akceptorként metanolt, valamint primer- és szekunder-hidroxilcsoportot tartalmazó glükóz származékokat használtunk (**29. ábra**): a metil-2,3,4-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozidot (**51**, 1° szabad OH), a metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozidot (**72**<sup>62</sup>, 2° szabad OH) és a *p*-metoxifenil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozidot (**73**<sup>67</sup>, 2° szabad OH). Ezeket a cukor-származékokat az irodalomban leírt módszerekkel állítottuk elő.

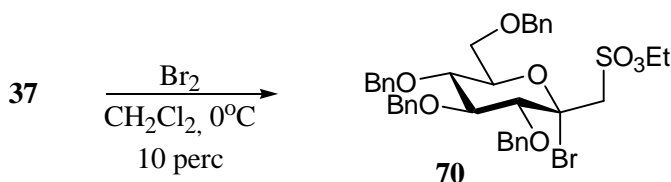


**29. ábra:** Modell akceptorok

A modell donorok és akceptorok reakcióiban a hőmérséklet és az alkalmazott promotorok minőségének hatását vizsgáltuk a képződő termékek arányára. A feldolgozott nyers reakcióelegyekben a termékek arányát HPLC kromatográfiával vizsgáltuk, amelynek előnye, hogy kis mennyiségű mintából (2-5 mg) is pontos felvilágosítást tud nyújtani az egyes összetevők arányáról. Az egyes

glikozilezési reakciók feldolgozott, nyers termékelegyből mintákat vettünk, amelyeket a mérésig  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on argon alatt tároltunk.

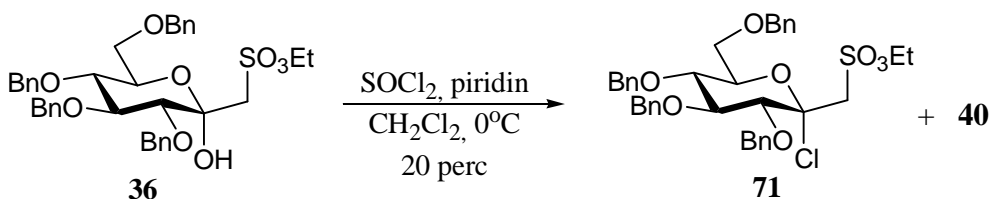
Halogén-cukrok szintézise: Brómcukrokat egyszerűen állíthatunk elő tioglikozidok és elemi bróm reakciójával.<sup>65</sup> A **37** tioglikozid donor száraz diklórmetánnal készült és  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához ekvivalens mennyiségben adtunk brómot, így már 10 perc elteltével teljesen átalakult a kiindulási vegyület (**30. ábra**).



**30. ábra:** Brómcukor donor előállítás

A **70** brómcukor  $\sim 2$  óra alatt teljesen elbomlott. A termék oszlopkromatográfiás tisztítása során is kizárólag a hidrolízis termékét tudtuk izolálni a számos bomlástermék mellől. Ezért a donor vegyületet a vele való glikozilezéseket megelőzően minden esetben frissen készítettük.

A klórcukor donort (**71**) a szabad anomer hidroxilcsoportot tartalmazó 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozból (**36**) állítottuk elő (**31. ábra**). A száraz diklórmetánban szulfonil-kloriddal és piridin bázissal  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végzett<sup>66</sup> reakcióban 20 perc alatt a kiindulási anyag közel 95%-os átalakulása mellett kevés eliminációs termék (**40**) is képződött. A reakcióban teljes átalakulást a reagensek mennyiségének növekedésével sem értünk el.



**31. ábra:** Klórcukor donor előállítás

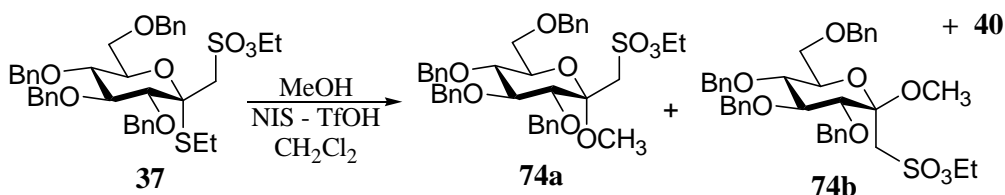
A **71** donor vegyületet minden reakció előtt frissen készítettük, és azonnal tisztítás nélkül használtuk fel az előzőleg előkészített glikozilezési reakcióban, mivel nagy volt a tisztítási veszteség.

### 3.3.1. Metanol glikozilezése

A metanol glikozilezésével tájékozódni akartunk, hogy az 1-dezoxi-1-etoxisulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal (**37**, **70**, **71**) való glikozilezésekhez milyen aktivátor - katalizátor párok alkalmasak. A metanol akzeptorként történő alkalmazásának előnye, hogy a reakció képe és feldolgozása egyszerűbb, például az akceptor felesleg egyszerűen desztillálással eltávolítható.

A metanollal végzett glikozilezéseknél 15 ekvivalens száraz metanolt használtunk, és vízmegkötőként 3 Å molekulaszitát, amely megköti a vizet, a metanolt viszont nem.

Glikozilezés **37** tioglikozid donorral: A metanol glikozilezését először a **37** tioglikoziddal vizsgáltuk. Négy  $-60$  °C-on végzett párhuzamos reakcióban használtuk 0.12, 0.4, 0.5 és 0.8 ekv. TfOH és 1.2 ekv. NIS aktiváló elegyét. A legkisebb savkoncentrációnál a reakcióidő meghaladta a 2 órát és csak közel 70%-os átalakulást értünk el, nagyobb savkoncentráció hatására 40 perc alatt végbementek a reakciók, amelyekben 3 termék képződött (**32. ábra**).



**32. ábra:** Metanol glikozilezése a **37** tioglikoziddal

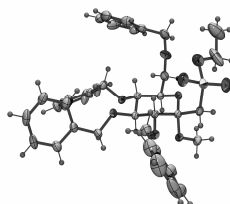
A **40** *exo*-glikál képződésére csak a HPLC kromatográfiás vizsgálatok derítették fényt (ld. **I. Táblázat**), ugyanis olyan kis mennyiségben képződött, hogy a vékonyréteg kromatogram nem mutatta ki.

A két főtermék további műszeres vizsgálataihoz az összepárolt reakcióelegyekből oszlopkromatográfiával elegendő mennyiségű tiszta termékeket nyertünk. Az NMR spektrumok elemzése szerint a reakciókban a várt  $\alpha$ -glikozid (**74a**) mellett annak anomer párja (**74b**) is keletkezett, amit az elemzési adatai is alátámasztottak. Ez az eredmény nem egyezett azzal a korábbi tapasztalattal, miszerint a **37** donorral kizárólag  $\alpha$ -glikozidok állíthatók elő.

A vékonyréteg kromatogramon kisebb mobilitású termék könnyen kristályosodott, és belőle röntgendiffrakciós vizsgálathoz etanolból egykristályt nyertünk. A műszeres vizsgálat eredményeként megállapítottuk, hogy ez a termék az  $\alpha$ -glikozid (**74a**, **33. ábra**), míg a másik, szirupos termék a  $\beta$ -anomer (**74b**).

A hőmérséklet hatását a NIS-TfOH elegyével aktivált reakciókra 0 °C-on és szobahőmérsékleten végzett reakciókban vizsgáltuk, aktivátorként 1.5 ekv. NIS-t és 0.5 ekv. TfOH-t alkalmaztunk.

Ezt követően aktivátorként NIS-AgOTf-ot alkalmaztunk –30 °C-on. Fél óra elteltével azonban a konverzió még csak közel 70%-os volt. Ezért a hőmérsékletet 0 °C-ra emeltük, így további fél óra elteltével a kiindulási anyag teljes átalakulását értük el.



**33. ábra:** Az  $\alpha$ -metil glikozid (**74a**) röntgendiffrakciós képe

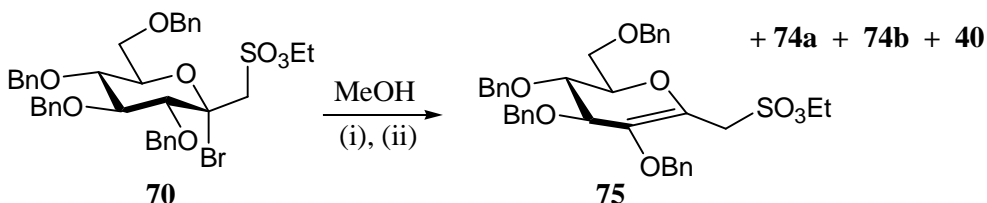
Ezután a dimetilmetiltio-szulfónium-tetrafluoroborát  $[(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3\text{S})\text{S}^+\text{BF}_4^-]$ , DMTSB] reagenst használtuk aktivátorként. A reakciót –10 °C-on végeztük, így 40 perc alatt a **37** donor teljes átalakulása mellett a metil-glikozid anomerek képződését figyeltük meg.

Glikozilezés halogén-cukor (70, 71) donorokkal: A brómcukor donort (**70**) a metanollal való reakciókban  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -dal és AgOTf-tal aktiváltuk, és megvizsgáltuk

a donor vegyület reakcióját száraz metanollal reagens hozzáadása nélkül is (metanolízis). A nehézfém sókkal történő reakciókban porított, 3 Å molekulaszitát használtunk.

A  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 ekv. AgOTf-tal aktivált reakcióban 20 perc elteltével a donor vegyület teljes átalakulása mellett az anomer metil glikozidok (**74a**, **74b**) képződését tapasztaltuk. Az 1 ekv.  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -dal aktivált glikozilezést  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük, így 20 perc alatt elfogyott a donor vegyület. A brómcukor donor (**70**) száraz metanollal reagensek hozzáadása nélkül is gyorsan elreagált, a kiindulási anyag teljes átalakulása szobahőmérsékleten 20 perc alatt végbement.

A brómcukor donorral végzett glikozilezések során a tioglikozid donorral (**37**) végzett glikozilezésekhez hasonlóan a **40** eliminációs termék képződéséről csak a HPLC kromatogramokon győződünk meg. Emellett az AgOTf-os aktiválás és a metanolízis reakcióelegyeiben a HPLC kromatogramokon egy negyedik termék is megjelent, amit később a **75** *endo*-glikálként azonosítottunk (**34. ábra**).



**34. ábra:** *Endo*-glikál képződése brómcukor donor és metanol reakciójában: (i) száraz MeOH, AgOTf, (ii) metanolízis

A klórcukor donort (**71**) a metanollal való reakcióban 1.5 ekv.  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  – 0.5 ekv.  $\text{HgBr}_2$  sók keverékével  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on aktiváltuk.

A klórcukor donor metanolízise szobahőmérsékleten 4 óra alatt ment végbe. A klórcukor reakcióiban a **40** *exo*-glikál és a **75** *endo*-glikál képződésére csak a HPLC kromatogramokon találtunk bizonyítékot.

A reakciók értékelése: A glikozilezési reakciók feldolgozott nyers reakcióelegyeiből vett mintákat HPLC kromatográfiával vizsgáltuk.

I. Táblázat: Metanol glikozilezése 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal

Reakció	Reakciókörülmények				Termékarányok (%)			
	Donor (R)	Aktivátor - katalizátor rendszerek	T (°C)	reakcióidő	74a (α)	74b (β)	40 (exo)	75 (endo)
1.1.		(0.12 equiv.)	-60 → -20	2 óra	50.0	50.0	-	-
<sup>a</sup> 1.2.		(0.4 equiv.)	-60	40 perc	43.0	57.0	-	-
1.3.		(0.5 equiv.)	-60	40 perc	43.2	51.7	5.1	-
1.4.		(0.8 equiv.)	-60	40 perc	40.5	56.1	3.5	-
1.5.	37 (SEt)	NIS (1.2 ekv.) - TfOH (0.4 ekv.)	0	40 perc	62.0	38.0	-	-
1.6.		NIS (1.2 ekv.) - TfOH (0.4 ekv.)	RT	35 perc	69.0	31.0	-	-
<sup>b</sup> 1.7.		NIS (1.2 ekv.) - AgOTf (0.8 ekv.)	-30 → 0	30 - 30 perc	54.9	39.7	5.4	-
<sup>b</sup> 1.8.		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> S) <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> (3 ekv.)	-10	40 perc	60.8	36.3	2.9	-
1.9.		AgOTf (2 ekv.)	-40 → -10	20 perc	81.3	17.6	0.7	0.4
1.10.	70 (Br)	Hg(CN) <sub>2</sub> (1 ekv.)	0	20 perc	65.2	33.1	1.6	-
1.11.		metanolízis	RT	20 perc	90.0	8.0	1.4	0.4
1.12.	71 (Cl)	Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 ekv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 ekv.)	0 → RT	5 óra	84.9	9.5	5.6	-
1.13.		metanolízis	RT	4 óra	89.4	10.0	5.4	3.9

<sup>a</sup>A konverzió ≈70%-os volt.

<sup>b</sup>A termékarányokat a hozamok értékeiből számoltuk.

A kromatogramokon azonosítottuk a **74a**, **74b** metil-glikozidok, a **40** *exo*-glikál és a **75** *endo*-glikál jeleit, majd kiszámoltuk a jelek alatti területek egymáshoz viszonyított arányát, az eredményeket az **I. Táblázatban** foglaltuk össze.

Minden reakcióban  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomerek keveréke képződött és elimináció nem, vagy alig játszódtott le. A reaktív metanollal való reakciók sebessége ezek szerint jóval meghaladta az eliminációk sebességét a hőmérséklettől függetlenül.

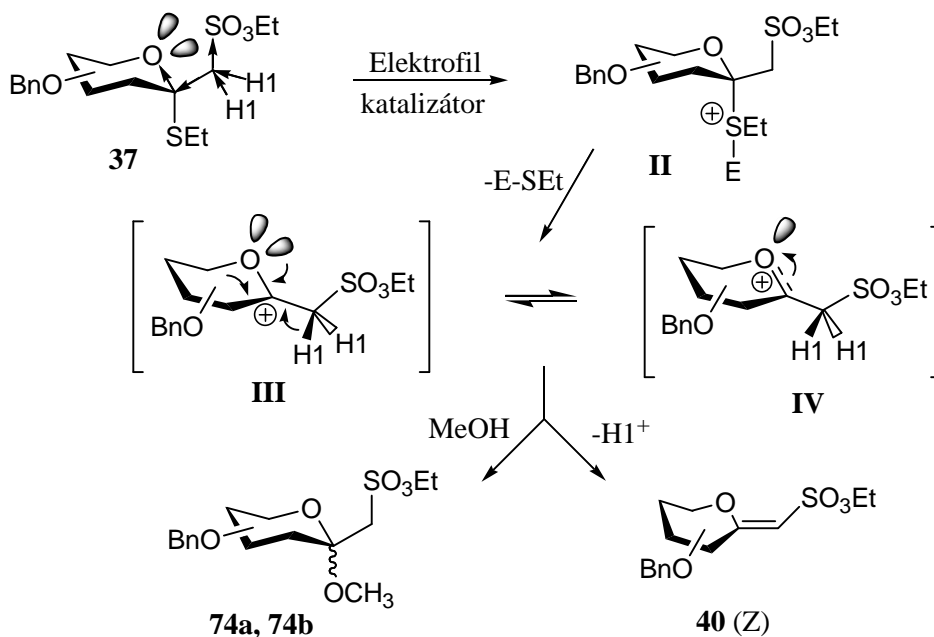
A reakciókörülmények változtatása jelentős hatással volt a glikozid anomerek (**74a**, **74b**) arányára: tioglikozid donorral csekély  $\alpha$ - és  $\beta$ -szelektivitást is elérhetett, míg a halogenid donorokkal csak  $\alpha$ -szelektivitást. A halogenid donorokkal elért  $\alpha$ -szelektivitás ( $\alpha:\beta = 4.5:1 - 11:1$ ) egy eset kivételével ( $\alpha:\beta = 2:1; 1.10.$ ) lényegesen jobb volt, mint a tioglikozid donorok reakcióiban ( $\alpha:\beta \leq 2:1$ ).

A tioglikozid donor 1.2 ekv. NIS és 0.4 ekv. TfOH-val aktivált reakcióiban alacsony hőmérsékleten ( $-60\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\beta$ -glikozid volt a főtermék ( $\alpha:\beta = 1:1.3$ ), magasabb hőmérsékleten ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ , RT) növekvő  $\alpha$ -szelektivitás volt megfigyelhető ( $\alpha:\beta = 1.5:1 - 2:1$ ). A tioglikozid (**37**) további aktiválásai során is  $\alpha$ -szelektivitást tapasztaltunk, az alkalmazott reagenseknél azonban jelentősebb szerepet játszhatott a termékarány alakulásában a magasabb hőmérséklet ( $-30 - 0\text{ }^\circ\text{C}$ ).

A halogenid donorok (**70**, **71**) reakciói egy kivétellel 80% fölötti  $\alpha$ -szelektivitást eredményeztek a hőmérséklettől függetlenül; mindkét halogenid donor esetében a szobahőmérsékleten végzett metanolízis eredményezte a legnagyobb  $\alpha$ -szelektivitást ( $\alpha:\beta \geq 9:1$ ).

Az elimináció hiányát azokban a reakciókban figyeltük meg, amelyekben tioglikozid donort 1.2 ekv. NIS és 0.4 ekv., vagy annál kisebb mennyiségű TfOH-val aktiváltunk, a hőmérséklettől függetlenül. Ezekben a reakciókban a kis mennyiségű katalizátorral kisebb volt az aktivált donor (glikozílium kation) koncentráció, amely gyorsan elreagálhatott a metanollal.

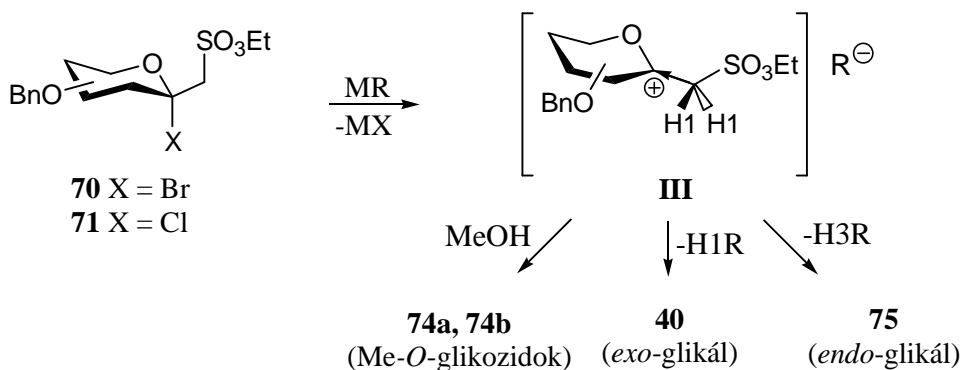
A tioglikozid a **35. ábrán** vázolt mechanizmus szerint alakulhat át metil glikoziddá vagy *exo*-glikállá.



**35. ábra:** A **37** tioglikozid donor átalakulása a kapcsolási reakciókban metanollal

A tioglikozidok aktiválása során első lépésként a kénatomhoz egy elektrofil szubsztituens kapcsolódik (**II**, **35. ábra**), majd az átmeneti termékből az E-SEt rész leválásával képződik a glikozílium kation (**IV**). Ebben az átmeneti állapotban a hidrogének még lazítottabbak a pozitív töltésű anomer centrum elektronszívó hatása miatt. Az átmeneti állapotot részben stabilizálja a gyűrűs oxigén nemkötő elektronpárja (**IV**). A **III** szerkezet kétféleképpen alakulhat át, 1) metanollal való reakcióban a megfelelő *O*-glikozidokká (**74a**, **74b**), 2) vagy az egyik H1 hidrogén távozásával a **40** *exo*-glikállá.

A halogenid donorokból (**70**, **71**) közvetlenül képződik a glikozílium kation, amelyből ezután képződhetnek a metil-glikozid anomerek, vagy a **40** *exo*-glikál (**36. ábra**).

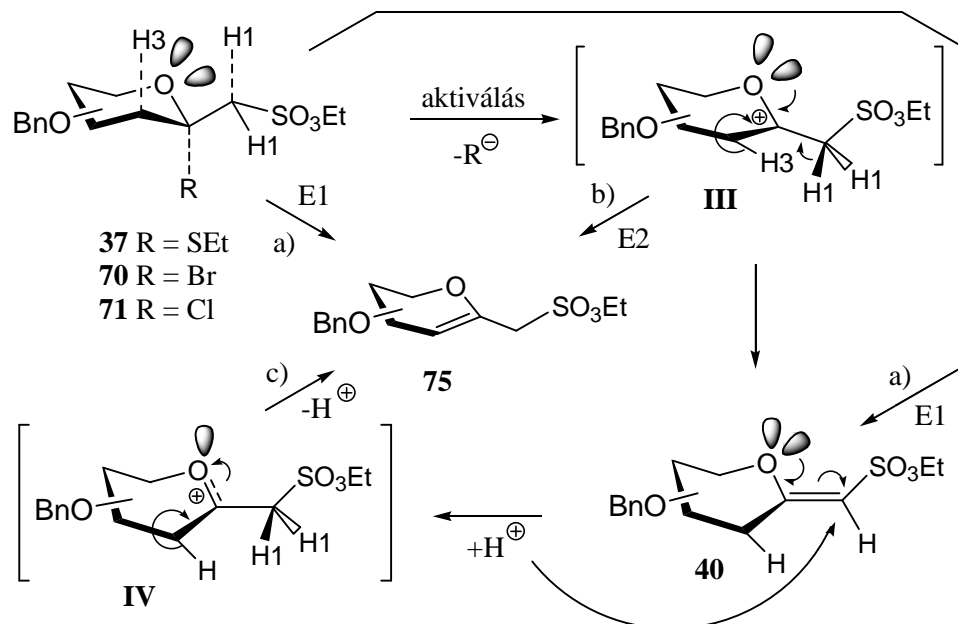


**36. ábra:** Halogenid donorok (**70**, **71**) átalakulása

A **75** *endo*-glikál nyomai csak a halogén-cukrok reakcióiban volt esetenként felfedezhető. Az *endo*-glikál képződésére többféle magyarázat is adható, amelyeket a **37. ábra** vázoltunk:

a) Az 1-dezoxi-hept-2-ulopiranozil donorokból közvetlenül, E1 mechanizmussal is képződhet *endo*-glikál (**75**). A H3 proton és a távozó csoport *transz*-diaxiális állásban van, így az anomer centrum távozó csoportjának és a H3 protonnak a hasadása szinkronban lejátszódhat. Az *exo*-glikál (**40**) E1 mechanizmussal csak kis valószínűséggel képződhet, mivel bár a C1-C2 kötés körül a metilénszulfonsav elágazás rotációja szabad, az R és H1 atomok *transz*-diaxiális állásának kialakulásának kisebb a valószínűsége.

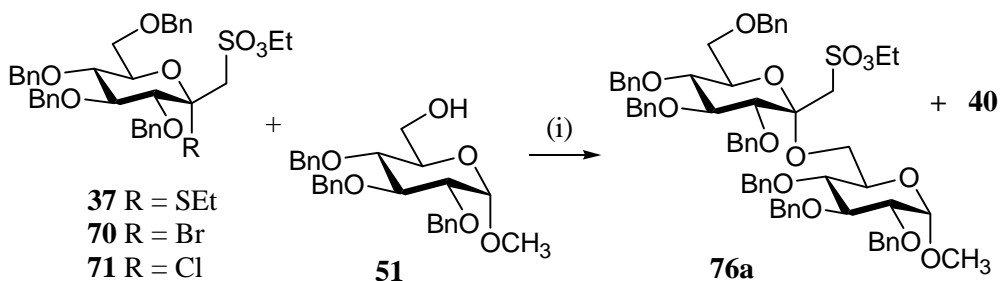
b) *Endo*-glikál képződhet a **III** glikozílium kationból is E2 mechanizmussal, bár a **40** *exo*-glikálnál kisebb valószínűséggel, mivel a H3 proton a H1-nél kevésbé lazított. Azonban az E2 mechanizmus arra nem ad magyarázatot, hogy tioglikozidok reakcióiban miért nem képződik *endo*-glikál (**75**) a **III** glikozílium kationból?



37. ábra: *Endo*-glikál képződésének lehetséges módjai a **37**, **70** és **71** donorokból

c) Végül az *endo*-glikál (**75**) képződhetne az *exo*-glikálból (**40**) is a kettős kötés átrendeződéssel. Ennek hajtóereje a konformációváltás energianyeresége lehetne. Bázis távollétében ez valamilyen savkatalizált reakció lehetne, mivel az *exo*-glikálban a H3-C3 kötés a  $\pi$ -kötéssel nincs egy síkban. Ezért a szinkronban történő kötésátrendeződés helyett a folyamat pl. a **IV** átmeneti állapoton keresztül mehet végbe, amelyet a gyűrűs oxigénatom nemkötő elektronpárja stabilizálhat. Azonban kérdéses, hogy a folyamattal járó energianyereség miatt nem volt hajtóereje az *endo*-glikál képződésének közvetlenül a tioglikozidok reakcióiban is keletkező **III** glikozílium kationból? Ezen kívül a tioglikozidok nagyobb TfOH-at tartalmazó reakcióelegyeiben miért nem játszódhatott le ilyen átrendeződés? A válasz nem lehet a halogenid donorok esetében a nehézfém-sók részvétele az átrendeződésben, mivel a higany kation jelenlétében nem képződött *endo*-glikál, míg nehézfém-sók távollétében – metanolízis során – is képződött *endo*-típusú eliminációs termék.

### 3.3.2. A metil-2,3,4-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid akceptor (51) glikozilezése



38. ábra: 1° OH glikozilezése (i) NIS (1.5 ekv), TfOH (0.5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C.

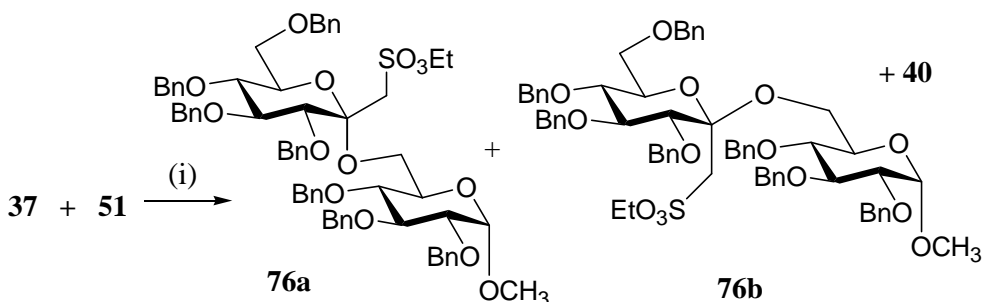
Az **51**, primer hidroxilcsoportot tartalmazó akceptor tioglikozid donorral (**37**) való glikozilezéseket 2 ekv. akceptor felesleggel, a halogenid donorokkal (**70**, **71**) végzett glikozilezéseket általában 1.5 ekv. donor felesleggel végeztük. Vízmegkötőként 4 Å molekulaszitát használtunk, sav katalizátor távollétében ennek a porított formáját, és a reakcióelegyet egy éjszakán át kevertettük a molekulaszitával.

Glikozilezés a 37 tioglikozid donorral: A metil-2,3,4-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid akceptornak (**51**) a **37** donorral való glikozilezését a tanszékünkön már publikálták. Akkor donor felesleget alkalmazva 60%-os hozammal izolálták az  $\alpha$ -(2→6) kötésű diszacharidot<sup>30</sup> (**76a**), és 30 %-os hozammal a **40** *exo*-glikált, így az eliminációs termék képződésére már mindenképp számítottunk. A reakcióból az esetleg kis mennyiségben képződő  $\beta$ -anomert (**76b**) akkor nem izolálták. Az általunk végzett reakciókban meg akartuk vizsgálni, hogy amennyiben képződik, mennyiségben keletkezik a  $\beta$ -diszacharid, és milyen anomer-szelektivitás érhető el a reakciókban a körülmények változtatásával.

A NIS és TfOH elegyével aktivált reakciókat -50 °C-on végeztük, az aktiváló elegyek pedig 1.2 ekv. NIS-t, és rendre 0.2, 0.4, 0.8 és 1.0 ekv. TfOH-t tartalmaztak. A legalacsonyabb savkoncentráció használatakor a metil-glikozidok

esetéhez hasonlóan hosszabb volt a reakcióidő; a donor vegyület teljes átalakulását a hőmérséklet emelésével értük el.

A reakciókban minden esetben három termék képződött, amely közül az *n*-hexán – etil-acetát eluensben futatott vékonyréteg kromatogramon a legkisebb mobilitású termék megfelelt a **40** *exo*-glikálnak, a következő, legnagyobb folt az (1→6)  $\alpha$ -kötésű diszacharidnak (**76a**), míg a műszeres vizsgálatok igazolták, hogy a harmadik termék a várt  $\beta$ -anomer (**76b**) volt (**39. ábra**).



**39. ábra:** (1→6)-kötésű diszacharidok előállítása tioglikozid donorból: (i)  
NIS – TfOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4Å MS -50 °C

A hőmérséklet hatását 1.2 ekv. NIS és 0.4 ekv. TfOH promotor elegy jelenlétében vizsgáltuk.

Ezt követően aktivátorként NIS-AgOTf-ot alkalmaztunk, -5 °C-on. Így mindössze 25 perc alatt végbement a reakció, amelyben mindhárom termék képződését és  $\alpha$ -szelektivitást tapasztaltunk.

A következő alkalmazott aktivátor a dimetilmetiltio-szulfónium-tetrafluoroborát [DMTSB, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>S)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>] volt. A reakciót -10 °C-on végeztük, így 1 nap alatt értük el a donor (**37**) teljes konverzióját, amelyben a **40** glikál képződését alig tapasztaltuk.

Glikozilezés halogén-cukor donorokkal (70, 71): A brómcukor donort 1.5 ekv. feleslegben használtuk, a reakciókat AgOTf és Hg(CN)<sub>2</sub> sókkal aktiváltuk. A két nehézfém-sóval végzett glikozilezés reakcióideje több óra volt (7.5 és 3 óra). A reakcióban az anomer diszacharidok (**76a**, **76b**) és a **40** *exo*-glikál mellett a **75** *endo*-glikál képződését is megfigyelhettük a vékonyréteg kromatogramon.

A klórcukor donor (**71**) aktiválását  $\text{Hg}(\text{CN})_2 - \text{HgBr}_2$  reagens párral,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on és szobahőmérsékleten végeztük. A reakcióban az anomer diszacharidok (**76a**, **76b**) mellett mindkét eliminációs termék nagy mennyiségben képződött.

A klórcukor aktiválását 1 ekv.  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -dal is megkíséreltük, a reakcióban azonban főleg a glikálok képződését tapasztaltuk.

A klórcukor donor (**70**) aktiválását AgOTf aktivátor alkalmazásával két hőmérsékleten is elvégeztük, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on 5 óra alatt, míg  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on 8 óra alatt értük el donor vegyület teljes fogyását.

A reakciók értékelése: Az **51** akceptor **37**, **70** és **71** donorral való glikozilezése során a Tanszékünk korábbi tapasztalatainak megfelelően<sup>30</sup> a **76a**  $\alpha$ -kötésű diszacharid és a **40** *exo*-glikál is keletkezett. Ezek mellett kisebb mennyiségben képződött  $\beta$ -interglikozidos kötésű diszacharid (**76b**, **39. ábra**), valamint a halogenid donorokkal való glikozilezések során a **75** *endo*-glikál is. A reakcióelegyek HPLC kromatográfias vizsgálatainak eredményéből számolt termékarányokat a **II. táblázat** tartalmazza.

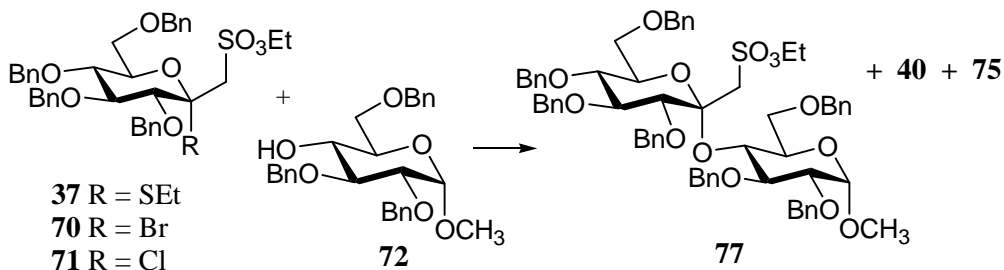
Az anomer glikozidok arányát tekintve az **51** akceptorral végzett reakciókban minden esetben az  $\alpha$  anomer nagyobb arányú képződését tapasztaltuk; az  $\alpha$ : $\beta$  arány 12:1 és 2.6:1 között változott (ld. 2.2. és 2.8. reakciók).

A tioglikozid donor (**37**) aktiválása során a TfOH nagyobb mennyisége alacsony hőmérsékleten az elimináció növekedésének kedvezett (2.2.-2.4.). A hőmérséklet emelése is minden esetben a glikálok nagyobb arányú képződését eredményezte (v.ö.: 2.1.-2.5. és 2.10., 2.11. 2.13 és 2.14.). A tioglikozidokkal végzett gyors reakciókban a hőmérséklet emelés hatására sem tapasztaltuk a **75** termék képződését, a hosszabb reakciót igénylő halogenid donorokkal végzett glikozilezések esetén azonban már számolnunk kellett vele.

A halogenid donorok (**70** és **71**) aktiválása során az AgOTf aktivátor használata (2.10., 2.15. és 2.16.) a glikozidok nagyobb arányú képződését eredményezte, mint a higany sók alkalmazása (2.11. – 2.14.).

A **76a**, **76b** diszacharidok legnagyobb arányban való képződését és a legjobb  $\alpha$ -szelektivitást is a tioglikozid NIS – TfOH-as aktiválással értük el ( $\alpha$ : $\beta$  =12:1, 2.2. reakció).

### 3.3.3. A metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid akceptor (**72**) glikozilezése



**40. ábra:** A **72** akceptor glikozilezése 1-dezoxi-1-hept-2-ulopiranozil donorokkal

A **72** metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid reakcióinak előkészítését a (2 $\rightarrow$ 6) kötésű diszacharid képzés során leírtak szerint végeztük. A tioglikoziddal (**37**) végzett reakciókban továbbra is 2 ekv. akceptort, míg halogenid donorok (**70**, **71**) esetén 1.5 ekv. donort alkalmaztunk feleslegben.

Glikozilezés a **37** tioglikozid donorral: A **72** akceptor tioglikozid donorral való glikozilezéseit 1.2 ekv. NIS, és rendre 0.3, 0.6 és 0.8 ekv. TfOH-t tartalmazó eleggyel  $-40$  °C-on végeztük. A 0.3 ekv. mennyiségű TfOH-t tartalmazó eleggyel aktivált reakcióban a donor vegyület már fél óra elteltével teljesen átalakult, és a vékonyréteg kromatogramon a glikálok (**40** és **75**) mellett egy harmadik, nagyobb mobilitású termék képződését figyeltük meg. Ez a műszeres vizsgálatok szerint a kívánt **77** diszacharid volt (**40. ábra**), de csupán az  $\alpha$  anomer képződött. Az 1.2 ekv. NIS és 0.3 ekv. TfOH eleggyével aktivált reakciót magasabb hőmérsékleten,  $0$  °C-on is megismételtük.

**II. Táblázat:** A metil-2,3,4-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid (**51**) glikozilezése

1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal

Reakció	Reakciókörülmények				Termékarányok (%)			
	Donor (R)	Aktivátor - katalizátor rendszerek	T (°C)	reakcióidő	glikozidok		glikálok	
					<b>76a</b> ( $\alpha$ )	<b>76b</b> ( $\beta$ )	<b>40</b> ( <i>exo</i> )	<b>75</b> ( <i>endo</i> )
<b>2.1.</b>		(0.2 ekv.)	-50 $\rightarrow$ -10	4 óra	73.8	9.6	16.6	-
<b>2.2.</b>		(0.4 ekv.)	-50	1 óra	86.6	7.1	6.3	-
<b>2.3.</b>		(0.8 ekv.)	-50	1 óra	77.8	13.6	8.6	-
<b>2.4.</b>	<b>37</b> (SEt)	(1.0 ekv.)	-50	40 perc	63.4	11.5	25.1	-
<sup>a</sup> <b>2.5.</b>		NIS (1.6 ekv.) - TfOH (0.4 ekv.)	RT	40 perc	34.2	6.0	59.8	-
<b>2.6.</b>		NIS (1.2 ekv.) - AgOTf (1.2 ekv.)	-5	25 perc	82.7	8.5	8.8	-
<b>2.7.</b>		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> S) <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> (3 ekv.)	-10	1 nap	84.7	14.2	1.1	-
<b>2.8.</b>	<b>70</b> (Br)	AgOTf (2 ekv.)	-15	7.5 óra	62.2	23.2	14.6	
<b>2.9.</b>		Hg(CN) <sub>2</sub> (1 ekv.)	0	3 óra	51.4	18.1	30.5	
<b>2.10.</b>		Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 ekv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 ekv.)	0	18 óra	54.2	16.3	29.5	
<b>2.11.</b>		Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 ekv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 ekv.)	RT	8 óra	34.8	8.9	33.0	23.3
<b>2.12.</b>	<b>71</b> (Cl)	Hg(CN) <sub>2</sub> (1 ekv.)	RT	18 óra	9.2	8.1	46.4	26.3
<b>2.13.</b>		AgOTf (2 ekv.)	0 $\rightarrow$ RT	5 óra	42.2	7.6	38.0	12.2
<b>2.14.</b>		AgOTf (2 ekv.)	-20	8 óra	67.4	6.0	23.9	2.7

<sup>a</sup>A termékarányokat a hozamok értékeiből számoltuk.

Ezután  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 3 ekv. DMTSB-vel aktiváltuk a **37** donort. A tioglikozid donor aktiválását 6 ekv. metil-trifláttal (MeOTf) is megvizsgáltuk; a glikozilezés szobahőmérsékleten egy napot vett igénybe. Ebben a reakcióban a vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatok szerint nem képződött a **77** diszacharid.

Glikozilezés halogén-cukor (70,71) donorral: A **72** akceptor glikozilezését a **70** brómcukor donorral csak  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -dal történő aktiválással tudtuk eredményesen elvégezni, a reakciót  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük. A brómcukor donor aktiválását AgOTf-tal is megkíséreltük, a reakcióban azonban csak bomlástermékek képződését tapasztaltuk.

A **72** akceptor glikozilezését a **71** klórcukor donorral  $\text{Hg}(\text{CN})_2 - \text{HgBr}_2$  sók keverékével aktiváltuk szobahőmérsékleten. A donor vegyület egy nap alatt fogyott, de csak nyomnyi mennyiségű diszacharid képződését tapasztaltuk a két glikál (**40** és **75**) főtermék mellett. A reakciót  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on megismételtük, amely 4 napig tartott, és a **77** diszacharid mennyiségének tízszeres növekedését eredményezte.

A klórcukor donor (**71**) AgOTf reagenssel történő aktiválását  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük, a donor átalakulása így 1 napon át tartott, és a vékonyréteg kromatogram a diszacharid nagyobb arányú képződését mutatta.

A reakciók értékelése: A szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó **72** akceptor glikozilezésekor az eliminációs reakció került előtérbe. A vizsgált reakciók közül öt esetben vékonyréteg kromatográfiával detektálható mennyiségben nem képződött diszacharid, így ezeket a reakciókat HPLC-vel nem vizsgáltuk. A reakciókörülményeket és a HPLC-vel meghatározott termékarányokat a **III. táblázatban** összegeztük.

A tioglikozid donorral alacsony hőmérsékleten és savkoncentráció mellett végzett glikozilezés (3.1.) a korábbi 2→4 kötésű diszacharidok (**28. ábra**) hozamaihoz hasonló eredményt mutatott. A hőmérséklet növelése már a glikálok (**40** és **75**) képződésének kedvezett, és nem képződött detektálható mennyiségű diszacharid. Egyéb tiofil aktivátorokkal (DMTSB, MeOTf) sem sikerült visszaszorítani az eliminációt. Tehát a kevésbé reaktív akceptor glikozilezését tioglikozid donorral csak NIS-TfOH aktiválással alacsony hőmérsékleten tudtuk elérni, egyéb tiofil aktivátorokkal csak eliminációs termékek képződtek.

**III. Táblázat:** A metil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid (**72**) glikozilezése

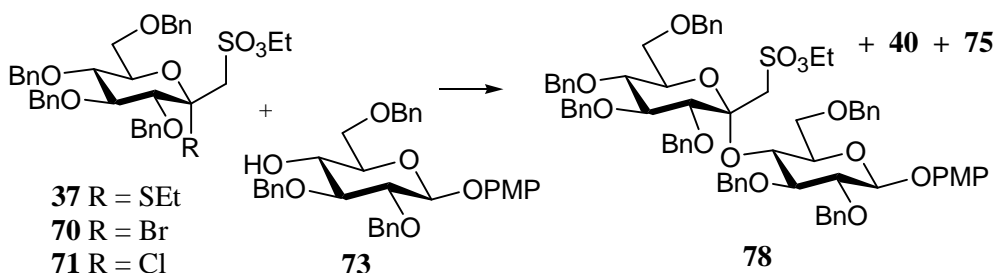
1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal (**37**, **70**, **71**)

Donor (R)	Reakciókörülmények				Termékarányok (%)		
	Aktivátor - katalizátor rendszerek	T (°C)	reakcióidő	glikozid	glikálok		
				<b>77</b> ( $\alpha$ )	<b>40</b> ( <i>exo</i> )	<b>75</b> ( <i>endo</i> )	
<b>3.1.</b>	(0.3 ekv.)	-40	30 perc	20.9	53.4	25.7	
<b>3.2.</b>	NIS (1.2 ekv.) - TfOH (0.6 ekv.)	-40	25 perc	0.5	53.0	46.5	
<sup>a</sup> <b>3.3.</b>	(0.8 ekv.)	-40	25 perc	n.a.	n.a.	n.a.	
<sup>a</sup> <b>3.4.</b>	NIS (1.2 equiv.) - TfOH (0.3 equiv.)	0	2 óra	n.a.	n.a.	n.a.	
<sup>a</sup> <b>3.5.</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> S) <sup>+</sup> S <sup>-</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> (3 ekv.)	0	40 perc	n.a.	n.a.	n.a.	
<sup>a</sup> <b>3.6.</b>	MeOTf (6 ekv.)	RT	1 nap	n.a.	n.a.	n.a.	
<b>3.7.</b>	Hg(CN) <sub>2</sub> (1 equiv.)	0	1 óra	33.0	38.8	28.2	
<sup>a</sup> <b>3.8.</b>	AgOTf	-40	1 óra	n.a.	n.a.	n.a.	
<b>3.9.</b>	Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 equiv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 equiv.)	RT	1 nap	0.8	57.4	41.8	
<b>3.10.</b>	Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 equiv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 equiv.)	0	4 nap	9.3	63.3	27.4	
<b>3.11.</b>	AgOTf (2 equiv.)	0-10	1 nap	34.1	50.2	15.7	

<sup>a</sup>A reakcióban csak glikálok és melléktermékek képződtek.

A halogén-cukrok jobb donornak bizonyultak, a brómcukor (**70**)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  jelenlétében, míg a klórcukor donor  $\text{AgOTf}$  hatására nyújtotta a legkedvezőbb eredményt (3.7. és 12.) A szekunder hidroxilcsoportot tartalmazó akceptorok 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal (**37**, **70**, **71**) történő glikozilezései közül tehát brómcukor donor  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  és a klórcukor donor és  $\text{AgOTf}$  aktivátor használata tűnt a legeredményesebbnek.

### 3.3.4. A *p*-metoxifenil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid akceptor (**73**) glikozilezése



41. ábra

A **37** donor aktiválásához csak NIS-TfOH elegyét használtuk alacsony hőmérsékleten és savmennyiséggel, így a **78**  $\alpha$ -glikozid diszacharid kis arányú képződését tapasztaltuk. A reakciót ezután az aktiválás módját változtatva végeztük el úgy, hogy a donor vegyület száraz diklórmetános oldatát lassan csepegtetve, 50 perc alatt adagoltuk az aktiváló elegyet tartalmazó reakcióelegyhez. A reakcióban így módon mindig csak kis mennyiségben aktiváltuk a donor vegyületet, amelyre így mindig nagy akceptor felesleg jutott. A donor vegyület adagolását követően annak teljes átalakulása még 25 percet vett igénybe.

A brómcukor donort (**70**)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  reagenssel aktiváltuk 0 °C-on. A klórcukor donort (**71**)  $\text{Hg}(\text{CN})_2 - \text{HgBr}_2$  reagenssel 0 °C-on, valamint  $\text{AgOTf}$  reagenssel 3 különböző hőmérsékleten aktiváltuk. A **78** diszacharid képzések HPLC kromatográfiás vizsgálatainak eredményeit az **IV. Táblázatban** összegeztük. Ezek alapján a tioglikozid donorral végzett glikozilezési reakciókban a donor adagolásával csekély mértékben növelni tudtuk a diszacharid képződését.

**IV. Táblázat:** A *p*-metoxifenil-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid (**73**) glikozilezése

1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozid donorokkal (**37**, **70**, **71**)

Reakció	Reakciókörülmények				Termékarányok (%)		
	Donor (R)	Aktivátor - katalizátor rendszerek	T (°C)	reakcióidő	glikozid / glikálok		
					<b>78</b> ( $\alpha$ )	<b>40</b> ( <i>exo</i> )	<b>75</b> ( <i>endo</i> )
<b>4.1.</b>	<b>37</b> (SEt)	NIS (1.2 ekv.) - TfoH (0.3 ekv.)	-40	40 perc	12.0	86.1	1.9
<sup>a</sup> <b>4.2.</b>		NIS (1.2 ekv.) - TfoH (0.3 ekv.)	-40	65 perc	17.6	80.7	1.7
<b>4.3.</b>	<b>70</b> (Br)	Hg(CN) <sub>2</sub> (1 ekv.)	0	2.5 óra	13.5	30.3	56.2
<b>4.4.</b>		Hg(CN) <sub>2</sub> (1.5 ekv.) - HgBr <sub>2</sub> (0.5 ekv.)	0	5 nap	13.6	52.3	34.1
<b>4.5.</b>	<b>71</b> (Cl)	AgOTf (2 ekv.)	-20 - 2	5 nap	44.7	37.0	18.3
<b>4.6.</b>		AgOTf (2 ekv.)	0 - 4	2 nap	52.8	37.6	9.6
<b>4.7.</b>		AgOTf (2 ekv.)	RT	8 óra	3.2	60.0	36.8

<sup>a</sup>a donort csepegtetve adtuk a reakcióelegyhez.

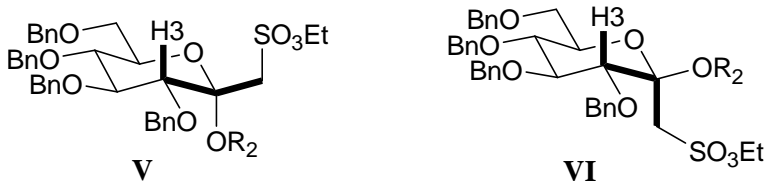
A brómcukor donorral (**70**) nem tudtunk jobb hozamot elérni, mint a tioglikozid donorral.

A klórcukor donorral végzett glikozilezések során a korábbi tapasztalattal egyezően (**III. Táblázat**, 3.12.) AgOTf-os aktiválással értünk el a legjobb eredményt (4.6. és 4.7.) a 0 °C-on végzett reakcióban. Ekkor valószínűleg a 4.2. reakcióban vizsgált, alacsony aktivált donor koncentrációt sikerült elérnünk.

A 4.5.-4.6. reakcióban képződő **78** diszacharid terméket feldolgozás után oszlopkromatográfiával tisztítottuk, és 42%-os izolált hozammal kaptuk. Ez az eredmény elmaradt egy átlagos reakció során elfogadható 70-90%-os hozamtól. Azonban figyelembe véve a korábban a **37** donorral előállított 2→4 diszacharidok hozamát (18-21%), azoknál lényegesen jobb eredménynek számított, és elérhetővé tette a (2→4) α-kötésű oligoszacharidok szintézisét.

### 3.3.5. A reakciókban keletkező glikozid-termékek szerkezetvizsgálata

A tanszékünkön korábban a szialil Lewis X szulfonsav mimetikumainak előállítása során kapott hept-2-ulopiranozid származékok anomer konfigurációjának meghatározása a  $^3J_{C1,H3}$  csatolási állandók kimérésével történt,<sup>29-31</sup> Mivel a kapott cukor-származékok  $^3J_{C1,H3}$  értéke kicsi volt, azokat α-glikozidként azonosították. Az anomer pozícióban metilénszulfonsav elágazást tartalmazó glikozid termékeink anomer konfigurációjának meghatározásához továbbra is ezt a módszert használtuk.



**42. ábra:** Az 1-dezoxi-1-hept-ulopiranozil-glikozid származékok anomer konfiguráció meghatározására a  $^3J_{C1,H3}$  csatolási állandó csatolási útja

A kapott értékek meglepőek voltak, hiszen a transz csatolások is kicsi értéket adtak. Ugyanakkor az eredmények ellentmondásosak is voltak, hiszen a bizonyítottan cisz csatolású α-tioglikozid esetén nagyobb értéket kaptunk, mint transz-csatolásoknál. A **37** tioglikozid donor esetében ugyanis a csatolási állandó

érték 2.7 Hz volt, a tioglikozid  $\alpha$  konfigurációját röntgenkristallográfiával megerősítették.

Ezek alapján felmerült a kérdés, hogy mennyire meghatározó a diéderes szög a szénhidrátok csatolási állandóinak értékére, milyen mértékben függnek más tényezőktől és mennyire megbízható az anomer konfiguráció meghatározásra.

A kérdésekre a következő, szisztematikus vizsgálatokkal kerestük a választ.

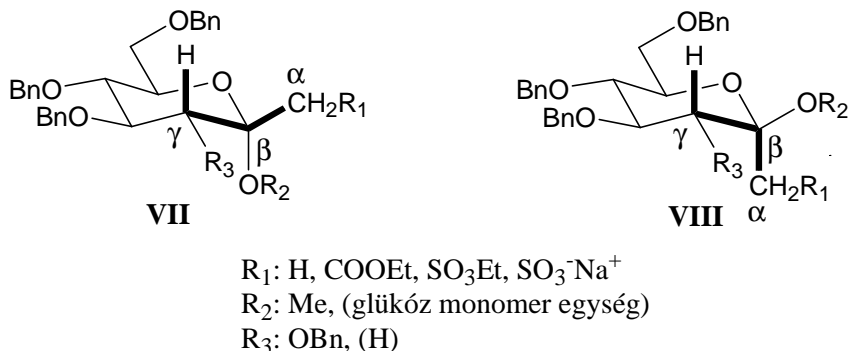
### 3.4. Ketopiranozil-glikozidok szintézise és anomer konfigurációjuk meghatározása három kötésen át ható proton-szén csatolási állandó alapján

#### 3.4.1. Ketopiranozil-glikozid anomer párok előállítás

A ketopiranozil glikozid anomer párokra az irodalmi közölt  $^3J_{C\alpha,H}$  csatolásai állandók értékei két csoportra oszthatóak. A KDO vagy a szialil származékok esetében jelentős különbség van az  $\alpha$  és  $\beta$ -anomerek csatolása között, így azok anomer konfigurációja egyértelműen meghatározható a  $^3J_{C1,H3ax}$  csatolások értékei alapján. Ugyanígy a ketozil-azidok, -amidok, -bromidok<sup>53</sup> vagy C-ketozidok<sup>55</sup>  $^3J_{C\alpha,H\gamma ax}$  csatolásai is egyértelmű összefüggést mutatnak a  $C_\alpha$  térállásával.

Ugyanakkor csak szórványos adatok találhatóak a ketopiranozil-O-glikozidok anomer párjaira vonatkozólag. A KDO és szialil származékokon kívül más esetekben nem találunk jelentős különbséget  $\alpha$ - és  $\beta$ -anomerek között, a vicinális proton-szén csatolások között mindössze ~1 Hz különbséget írtak le a  $C_\alpha$  és  $H_\gamma$  *sin*- és *anti*-térállások között.<sup>54</sup> Hasonló kis különbséget találtunk mi is a **37** donorból előállított anomer párok (**74a** és **74b**, **76a** és **76b**) csatolási állandói között.

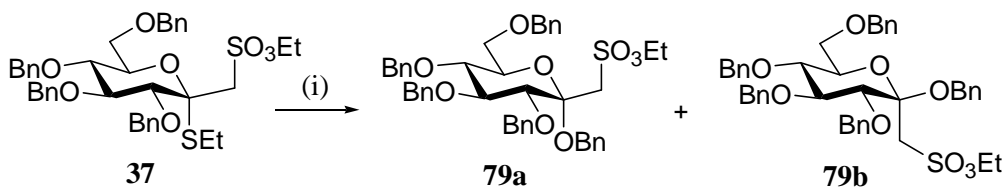
A  $^3J_{C,H}$  csatolási állandók vizsgálatára olyan ketopiranozil-glikozid anomer párok előállítását terveztük, amelyekben a  $C_\alpha$ ,  $C_\beta$  és  $C_\gamma$  különböző szubsztituenseket hordoz (**43. ábra**).



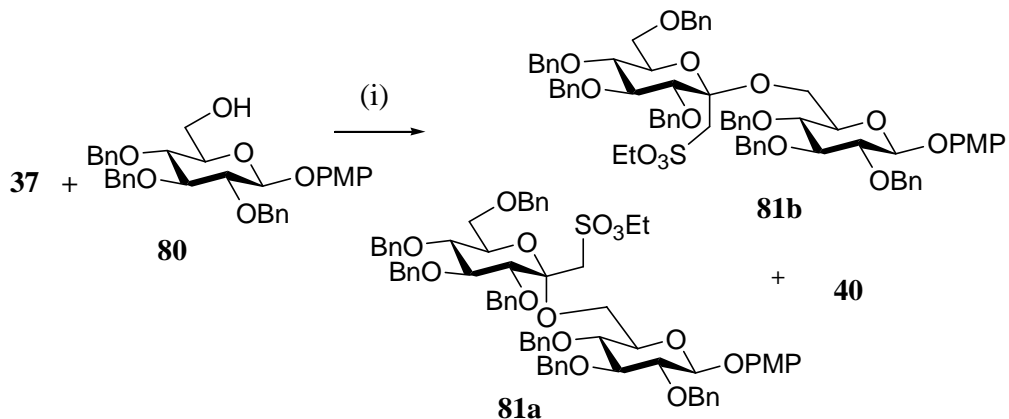
**43. ábra:** A vizsgált ketopiranozil-glikozid anomer párok általános szerkezete

A  $\beta$ -szubsztituens hatásának vizsgálatához az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-heptulopiranozidok esetében előállítottuk a **79a** és **79b** benzil-glikozid, valamint a **81a** és **81b** diszacharid anomer párokat. A **37** tioglikozid donor felhasználásával benzil-glikozidok (**79a**, **79b**) előállítása során olyan aktiválást választottunk, amely tapasztalataink szerint ~1:1 arányú anomer elegyet adott, mivel mindkét anomer glikozidot elő kívántuk állítani. A benzil-glikozidok  $\alpha$  és  $\beta$  anomereit (**79a** és **79b**) így 3:1 arányban sikerült előállítanunk (**44. ábra**).

A **76a**, **76b** diszacharid anomer pár mellett egy másik ketozil-diszacharidot is előállítottunk, amelyhez akceptorként a *p*-metoxifenil-2,3,4-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozidot használtuk (**80**). (A **80** akceptort a megfelelő benzilidén-acetát<sup>67</sup> hidrogenolitikus hasításával állítottuk elő  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$  reagensek keverékével.) A reakcióban 2:1 arányban kaptuk a **81a** és **81b** anomereket, a **40** glikál képződése mellett (**45. ábra**).

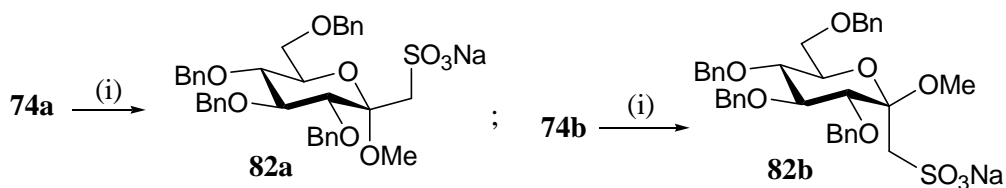


**44. ábra:** (i) BnOH (15 ekv.), NIS (1.2 ekv.), TfOH (0.4 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4Å MS,  $-50^\circ\text{C}$ , 20 perc, majd  $-50 \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 30 perc, 64% **79a**, 21% **79b**.



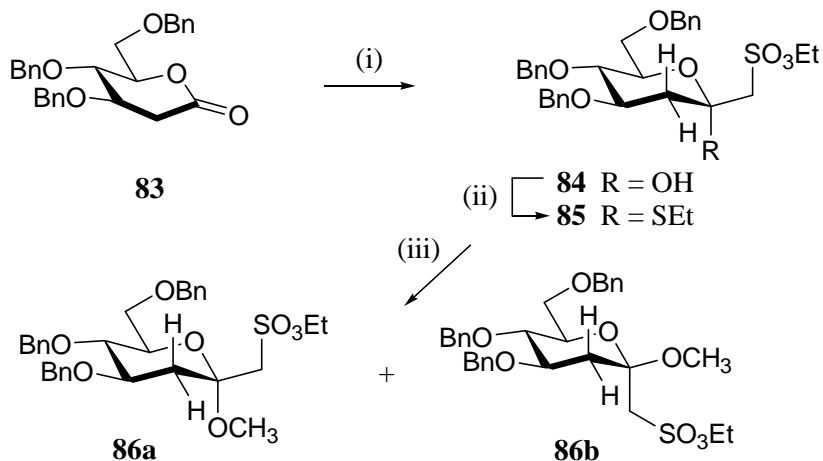
**45. ábra:** (i) **37** (2 ekv.), NIS (1.2 ekv.), TfOH (0.8 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4Å MS, -50 °C, 25 perc, 9% **81a**, 30% **81b**.

Ahhoz, hogy megvizsgáljuk, hogy van-e hatása a csatolási állandókra, ha a C<sub>α</sub> atomhoz kapcsolódó csoport – esetünkben a szulfonsav csoport – töltéssel rendelkezik, a **74a** és **74b** szulfonsav-észtereket a megfelelő **82a** és **82b** nátrium-sókká alakítottuk NaI-dal való nukleofil szubsztitúciós reakcióval (**46. ábra**.)



**46. ábra:** (i) NaI (1.1 ekv.), aceton, 3 óra, reflux, 84% **82a**; 90% **82b**

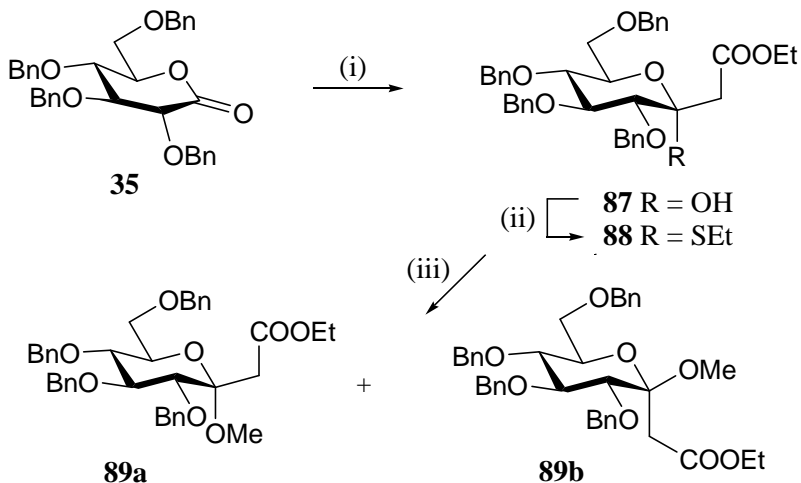
A γ-helyzetű (vagyis a 3-O-Bn) szubsztituens hiányának a háromkötéses csatolási állandókra gyakorolt hatásának vizsgálatára előállítottuk a **86a** és **86b** 3-dezoxi származékokat (**47. ábra**). Ehhez a **83**<sup>68</sup> laktonból két lépésben állítottuk elő a **85** α-tioglikozidot: etil-metánszulfonsavból képzett karbaniont addicionáltattunk a **83** lakton karbonil szénatomjára, majd a **84** hept-2-ulopiranózt BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O jelenlétében -20 °C-on etántiollal reagáltattuk. A **85** donorból ezután NIS-TFOH elegyével képeztük a **86a** és **86b** metil-glikozidokat.



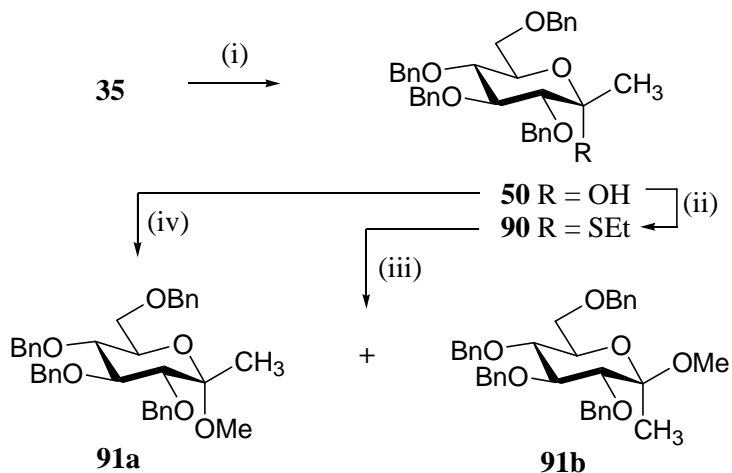
**47. ábra:** (i) (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH (1.5 ekv.), *n*-BuLi (1.5 ekv.), CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Et (1.5 ekv.), -60 °C → RT, 3 óra, 55%; (ii) EtSH (1.5 ekv.), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 1.5 óra, 74%, (iii) száraz MeOH (15 ekv.), NIS (1.6 ekv.), TfOH (0.3 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 Å MS, -50 °C, 20 perc, 57% **86a**, 20% **86b**.

Az 1-dezoxi-1-szulfonáto-hept-2-ulopiranozid származékok mellett előállítottunk egy olyan vegyületet is, amelynek α-szénatomját más funkciós csoporttal szubsztituáltuk. Etil-acetátból képzett karbanionnak a **35** aldolaktan karbonil szénatomjára történő addíciójával előállítottuk az etil-2-dezoxi-3-oktuloszonát származékot (**87**)<sup>69,70</sup> (**48. ábra**), ezt etántiollal reagáltatva megkaptuk a **88** tioglikozidot, amelyből a szokásos módon állítottuk elő a metil-glikozidok anomer keverékét (**89a** és **89b**). Ezeket a metil-glikozidokat Sharma és munkatársai<sup>71</sup> más úton már előállították a megfelelő 1-dezoxi-enolészterből, gyökös reakcióval.

Előállítottuk egy olyan származék anomer párját is, amely α-szénatomja nem tartalmazott szubsztituenst. A szintézis első lépésében a **35** laktont Grignard-reakcióban -10 °C-on átalakítottuk az **50**<sup>72</sup> hept-2-ulopiranoziddá (**49. ábra**) majd a **90** tioglikozidon keresztül bár alacsony hozammal, de mindkét anomer glikozidot (**91a** és **91b**) elő tudtuk állítani.



**48. ábra:** (i)  $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$  (1.5 ekv.),  $n\text{-BuLi}$  (1.5 ekv.),  $\text{EtOAc}$  (1.5 ekv.), THF,  $-60\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 óra, 66%; (ii)  $\text{EtSH}$  (1.5 ekv.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.5 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 éjszaka, 63%; (iii) száraz  $\text{MeOH}$  (15 ekv.),  $\text{NIS}$  (1.2 ekv.),  $\text{TfOH}$  (0.4 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $3\text{ \AA}$  MS,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , 25 perc, 22% **89a**, 31% **89b**.

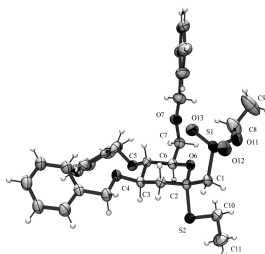


**49. ábra:** (i)  $\text{CH}_3\text{MgI}$  (1.3 ekv.), száraz  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 perc, 84%; (ii)  $\text{EtSH}$  (1.5 ekv.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.5 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 4.5 óra, 30%; (iii) száraz  $\text{MeOH}$  (15 ekv.),  $\text{NIS}$  (1.2 ekv.),  $\text{TfOH}$  (0.4 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $3\text{ \AA}$  MS,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 perc, 25% **91a**, 18% **91b**.

Ikegami és munkatársai a **91a**<sup>57a</sup>  $\alpha$ -glikozid egyedüli képződését írták le **50**-ből TMSOTf katalizátorral. A reakciót megismételtük, és az a mi esetünkben is magas, 95%-os sztereoselektivitással játszódott le, így ez a módszer a  $\beta$ -anomer előállítására nem volt alkalmas.

### 3.4.2. Ketopiranozil-glikozid anomer párok $^3J_{C\alpha,H\gamma}$ értékeinek vizsgálata

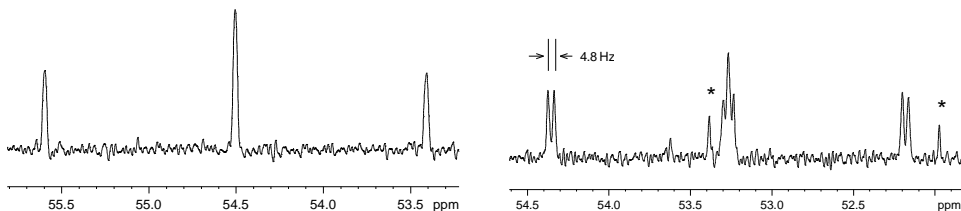
Az előállított termékek szerkezetét NMR spektroszkópiával határoztuk meg. A **37** tioglikozid donor és a **74a**  $\alpha$ -metil-glikozid mellett a **79a** benzil-glikozid és a **85** tioglikozid  $\alpha$ -anomer (**18. ábra**) konfigurációját röntgenkrisztallográfiás mérésekkel is megerősítettük.  $^1\text{H}$  csatolt  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokra két példát a **19. ábrán** mutatunk be.



**50. ábra:** A **85** tioglikozid röntgendiffrakciós képe

Az **74a,b**, **76a,b**, **79a,b**, **81a,b**, **82a,b**, **86a,b**, **89a,b**,<sup>15</sup> és **91a,b** glikozidok  $C_{\alpha}$  és  $H_{\gamma}$  közötti három kötésen átható csatolási állandóit az **V. Táblázatban** foglaltuk össze.

A szubsztituensek helyzetének hatását a csatolási úton már korábban is tapasztalták.<sup>44,46,47</sup> Az általunk előállított cukor-származékok közül az  $\alpha$  vagy  $\gamma$ -szubsztituensek minőségének és azok térállásának hatását a **91a** és **91b** C-1-szubsztituátlan heptulózok, a **86a** és **86b** 3-dezoxi cukrok és természetesen a **74a** és **74b** teljesen szubsztituált metil glikozidok csatolási állandóinak vizsgálatával végeztük. A **91a** és **86a**  $\alpha$ -glikozidok *cisz*-csatolása a **74a** teljesen szubsztituált heptulózokhoz hasonlóan alacsony volt (pl. <1Hz a **86a**, és kicsit nagyobb, 1.8 Hz a **91a** esetében).



**51. ábra:** **86a** és **80b** vegyületek  $^1\text{H}$  csatolt  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumai mutatják az  $\alpha$ -szénatomok tripletjeit. A további felhasadások a  $\gamma$ -protonnal való csatolásból adódnak. A csillaggal a kis mennyiségű szennyezőket jelöltük.

**V. Táblázat:** Az anomer *O*-glikozidok három kötésen átható proton-szén csatolási állandói és az anomer szénatomok kémiai eltolódásai

$\alpha$ -glikozidok			$\beta$ -glikozidok		
Vegyület	$^3J_{\text{C}\alpha,\text{H}\gamma}$ (Hz)	$\delta\text{C}_\beta$ (ppm)	Vegyület	$^3J_{\text{C}\alpha,\text{H}\gamma}$ (Hz)	$\delta\text{C}_\beta$ (ppm)
<b>74a</b> <sup>a</sup>	~1 <i>cisz</i>	99.00	<b>74b</b>	2.4 <i>transz</i>	101.00
<b>76a</b>	≤ 1 <i>cisz</i>	99.10	<b>76b</b>	2.5 <i>transz</i>	100.80
<b>79a</b> <sup>a</sup>	≤ 1 <i>cisz</i>	95.73	<b>79b</b>	2.3 <i>transz</i>	100.22
<b>81a</b>	~ 2 <i>cisz</i>	99.09	<b>81b</b>	n.a.	100.48
<b>82a</b>	≤ 1 <i>cisz</i>	100.79	<b>82b</b>	2.4 <i>transz</i>	101.30
<b>86a</b>	≤ 1 <i>cisz</i>	97.78	<b>86b</b>	4.8 <i>transz</i>	98.12
<b>89a</b>	~1 <i>cisz</i>	101.10	<b>89b</b>	2.6 <i>transz</i>	101.50
<b>91a</b>	1.8 <i>cisz</i>	100.20	<b>91b</b>	2.6 <i>transz</i>	102.00

<sup>a</sup> A szerkezeteket Röntgenkristallográfiás mérésekkel igazoltuk.

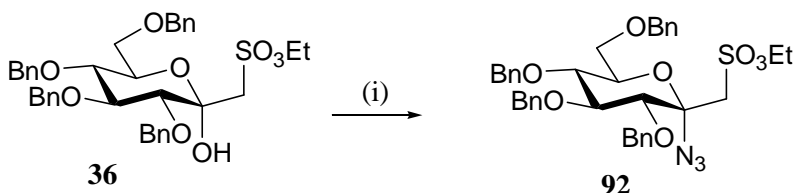
A  $\beta$ -glikozidok *transz*-csatolásának nagysága azonban a csatolási úton lévő szubsztitensek helyzetének függvényében változott. Így viszonylag nagy csatolást (4.8 Hz) mértünk, amikor  $\gamma$ -helyzetben hiányzott az elektronszívó szubsztituens (**86b**). Ugyanakkor az  $\alpha$ -helyzetben szubsztituátlan származék (**91b**) három kötésen át ható csatolása (2.6 Hz) megegyezett az etilszulfonát (**74b**, 2.4 Hz) vagy nátrium-szulfonát származék (**82b**, 2.4 Hz) csatolásaival.

Az anomer párok csatolási állandói a korábban publikált adatainkhoz hasonlóak voltak,<sup>29-31</sup>  $\approx 1$  Hz volt a cisz, és  $\approx 2.5$  Hz a transz elrendeződés esetén. Az eredmény különösen akkor volt nagyon hasonló, amikor az C-1 szénatomhoz elektronegatív szubsztituens kapcsolódott (mint pl.  $\text{SO}_3\text{Et}$  a **74a/74b**, **76a/76b** és **79a/79b**,  $\text{SO}_3^-$  a **82a/82b**, és  $\text{COOEt}$  a **89a/89b**), és *O*-szubsztituens kapcsolódott a C-2 és C-3 szénatomokhoz. Bár a **81a** esetében meglepően magas,  $\sim 2$  Hz csatolási állandót mértünk.

Az eredmények szerint nincs jelentősége, hogy mekkora a  $\beta$ -szénatomhoz, vagyis az anomer centrumhoz kapcsolódó *O*-szubsztituens térkitöltése, mivel hasonló értékeket kaptunk a **74a/74b** és **79a/79b** mono- és **76a/76b** diszacharidok, vagy akár triszacharidok<sup>29-31</sup> csatolási állandóira.

Az *O*-glikozidok anomer szénatomjának ( $\text{C}_\beta$ ) kémiai eltolódásait vizsgálva (**VI. Táblázat**) összefüggést találtunk a kémiai eltolódások és az anomer konfiguráció között: azok a  $\beta$ -glikozidok esetében általában nagyobbak, mint az  $\alpha$ -anomer párjuk esetében. A különbség általában  $\sim 1$  ppm, vagy annál kisebb volt (kivéve a **79a** és **79b** anomerek esetében), ezért ez az összefüggés csak kismértékben, s főleg anomer párok esetében alkalmazható az anomer konfiguráció megállapítására.

Mivel a mi vizsgálataink főleg az 1-szulfonil-heptulóz származékokra irányultak,  $\text{C}_\alpha$  és  $\text{H}_\gamma$  közötti három kötésen átható csatolási állandó méréseket a **37** és **85** tioglikozidok, az anomer OH-származék **84** és **36**, valamint a **92** glikozil-azid származék esetében is (amelyet **36**-ból trimetilszilil-aziddal Lewis sav jelenlétében állítottuk elő, **52. ábra**) elvégeztük.



**52. ábra:** (i)  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  (1.2 ekv.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 3 óra, 78%.

Ezeknek a vegyületeknek csak az  $\alpha$ -anomerjét tudtuk előállítani, a **37** és **85** tioglikozidok anomer centrumának a sztereokémiáját röntgenkristallográfiás mérésekkel is igazoltuk (a **85** vegyület ORTEP képét az **50. ábrán** láthatjuk). A **37**, **84**, **85**, **36** és **92** vegyületek  $C_\alpha$  és  $H_\gamma$  közötti három kötésen átható csatolási állandóit a **VI. Táblázatban** foglaltuk össze.

**VI. Táblázat:** Az  $\alpha$ -glikozidok három kötésen átható proton-szén csatolási állandói és az anomer szénatomok kémiai eltolódásai

Vegyület	$^3J_{C_\alpha,H_\gamma}$ (Hz)	$\delta C_\beta$ (ppm)
<b>37<sup>a</sup></b>	2.7	89.70
<b>84</b>	2.2	94.86
<b>85<sup>a</sup></b>	3.2	84.48
<b>36</b>	2.1	95.73
<b>92</b>	1.7	92.92

<sup>a</sup> A szerkezeteket Röntgenkristallográfiás méréssel igazoltuk.

Úgy tűnik, hogy az  $\alpha$ -szubsztituált származékok esetében a  $\beta$ -helyzetben lévő *S*-etil csoportot megnöveli a *cisz* csatolást függetlenül attól, hogy a  $\gamma$ -szénatomon van-e elektronszívó csoportot vagy nem (**37** és **85**). Az OH- és azido-csoportok hatása már kisebb, a **84**, **36** és **92** vegyületek *cisz* csatolás 1.7 és 2.2 Hz között változott. Ezeknek a szubsztituenseknek a *transz* csatolásra gyakorolt hatását a másik anomer hiánya miatt nem tudtuk vizsgálni.

### 3.4.3. A $^3J_{C_\alpha,H_\gamma}$ csatolási állandók alkalmazhatóságának korlátai

Az eredményeket összegezve az általunk vizsgált ketozil glikozidok  $\alpha$ -kötésű anomerjeinek *cisz*-csatolása  $\leq 1 - 3.2$  Hz között, míg a  $\beta$ -anomerek *transz*-csatolása 2.3 – 4.8 Hz között változott. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a három kötésen át ható csatolási állandó a kvaterner anomer szénatomot tartalmazó szénhidrátok anomer konfigurációjának meghatározására megfelelő körültekintést igényel. Amennyiben egy származék mindkét anomerje hozzáférhető, a két  $^3J_{C,H}$  érték közül a nagyobb mutatja a csatoló atomok *transz* elrendeződését, az egyedi

csatolási állandón alapuló meghatározás helyett azonban ajánlott más szerkezeti bizonyítékokat keresni, pl. a NOE mérések, kémiai eltolódások vagy lehetőség szerint a röntgenkristallográfiás mérések.

Mindazonáltal, a *transz*-csatolások értékei az általunk vizsgált benzilezett ketozil-glikozidok esetén sohasem volt kisebb mint 2.3 Hz. Így abban az esetben, ha a hasonló származékok csatolási állandója kisebb, közel 1 Hz körüli értéknek adódik, azoknak az anomer konfigurációja valószínűsíthetően  $\alpha$ .

### 3.5. Poliszulfonált maltóz-típusú oligomerek előállítása

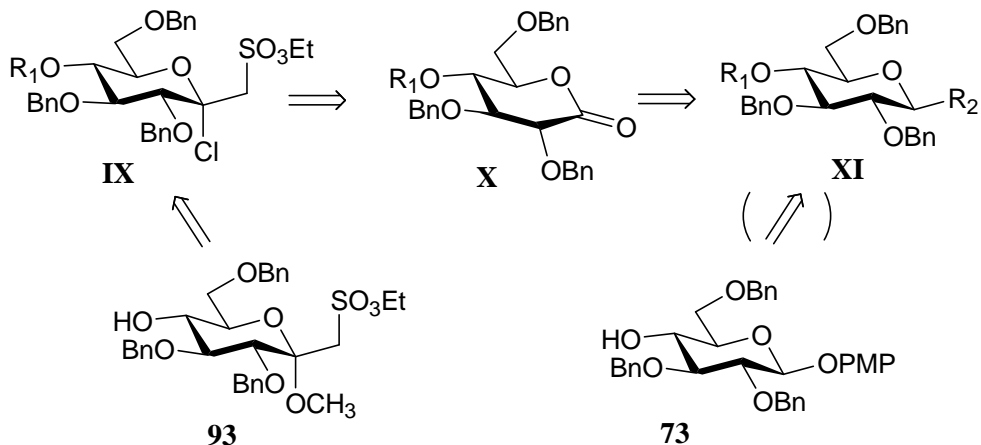
#### 3.5.1. Az oligoszacharidok tervezett szintézisútja

A 3.2.3. és 3.2.4. fejezetben bemutatott glikozilezési reakciók tapasztalata szerint az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil donorokkal  $\alpha$ -(2 $\rightarrow$ 4) kötésű glikozidokat a reakciókörülmények gondosabb megválasztása mellett is csak mérsékelt hozammal lehet előállítani; a legjobb eredményt a **71** klórcukor donorról és AgOTf promotorról tudtuk elérni.

A maltóz-típusú oligoszacharidok építését klórcukor donorból annak nem redukáló végén terveztük (**53. ábra**). Ehhez a donor vegyület C-5-ös hidroxilcsoportjának védelmére olyan  $R_1$  védőcsoportot kellett keresnünk (**IX**, **53. ábra**), amely stabil, ellenálló az anomer szulfonsavcsoport kialakítása és a vegyület glikozil-donorként való felhasználása során, és azt követően szelektíven eltávolítható. A metilénszulfonsav elágazás kialakítását megelőzően, az  $R_1$  védőcsoport kialakításáig az anomer pozíciót is szelektíven kellett védenünk (**XI**).

A NAP-éter megfelelt az  $R_1$  védőcsoporttal szemben támasztott valamennyi követelménynek. Előnye, hogy nem savérzékeny, és a glikozilezési reakciók körülményeit a 4-metoxibenzil-éternél jobban bírja. Ugyanakkor észter, benzil vagy benzilidén védőcsoportok mellől szelektíven eltávolítható DDQ-val (2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon).<sup>73,74</sup> Ezen megfigyelések alapján néhány igen bonyolult oligoszacharid szintézisét valósították meg NAP-éter védőcsoport alkalmazásával.<sup>75-78</sup> A NAP védőcsoport kialakítása során felhasználtuk a Kutatócsoportunk korábbi eredményeit, miszerint hexpiranózok 4,6-(2-naftil)metilén acetáljai regioszelektív

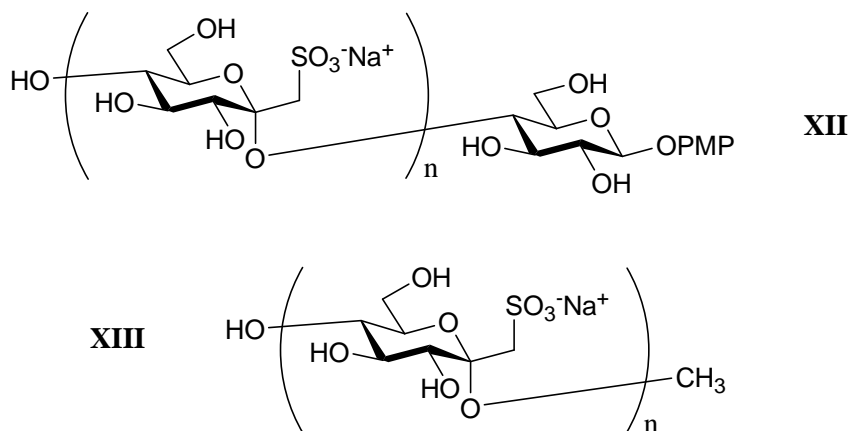
hidrogenolízissel eredményesen átalakíthatóak a megfelelő 4-*O*-éter/6-OH származékokká.<sup>79</sup>



53. ábra: építőelemek tervezése

Az anomer hidroxilcsoport védelmére (XI, R<sub>2</sub>) a parametoxifenil csoportot választottuk, amely kitűnően bírta a Np-acetál kialakítás és a gyűrűnyitás körülményeit egyaránt.<sup>79</sup>

Az oligoszacharidok aglikonjaként két különböző típusú akceptort használtunk: Az egyik tartalmaz szulfonsav csoportot (XII típusú oligomerek), a másik nem (XIII típusú oligomerek).



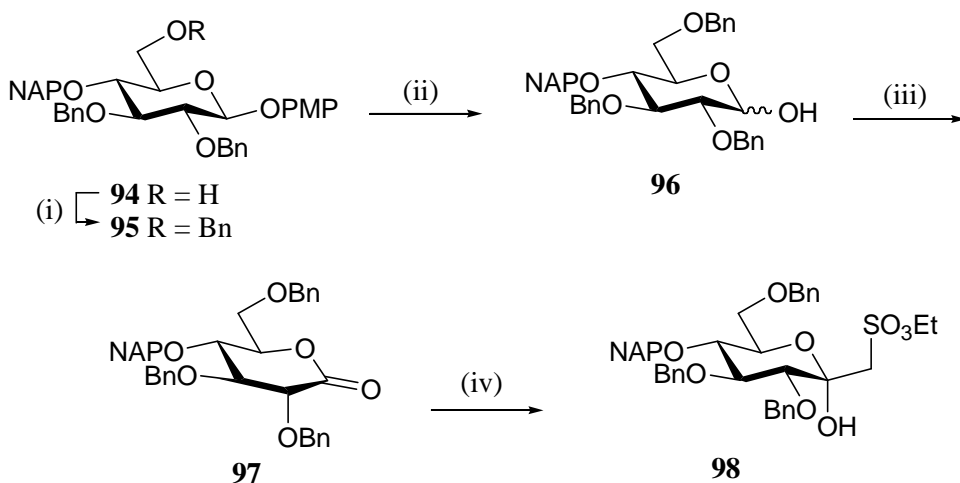
54. ábra: A célvegyület két típusának szerkezete

A korábbi vizsgálatok során használt **73** akceptort glikozilezve maltóz analóg szerkezet alakítható ki (**28. ábra**), előállítása egyszerű<sup>67</sup>, és a PMP csoport eltávolításával később tetszőlegesen átalakítható, vagy segítségével a szabad származék könnyebben detektálható.

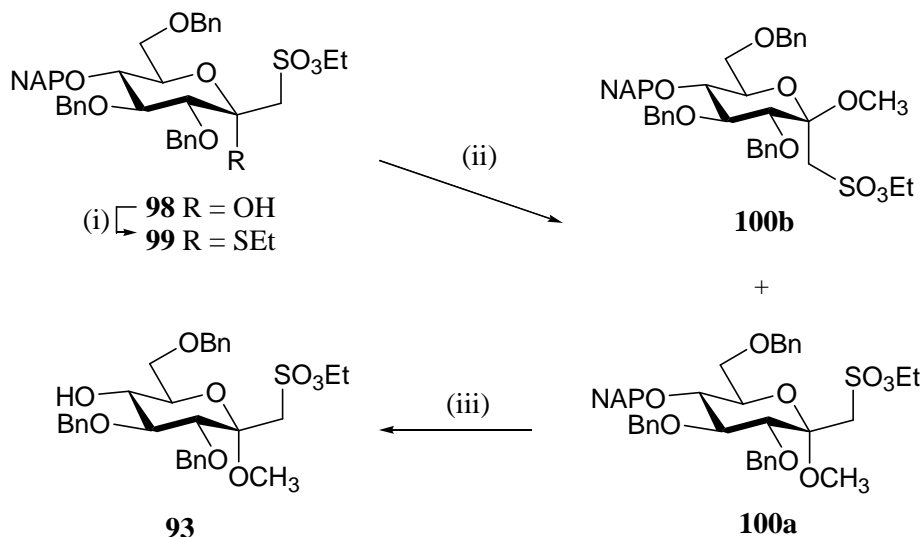
Másfelől a donor vegyület metil glikozid származéka is alkalmazható akceptorként (**93**), miután eltávolítottuk róla a NAP éter védőcsoportot. A **73**, **93** akceptorokkal és az **I** donorral (**48. ábra**) tehát a célvegyület oligoszacharidok két típusát (**XII** és **XIII**) állítottuk elő (**54. ábra**).

### *A szulfonsav tartalmú akceptor (93) szintézise*

Az **X** donor építőelemet a **94** vegyületből kiindulva állítottuk elő (**56. ábra**): A primer hidroxilcsoport benzilezésével (**95**), majd az anomer hidroxilcsoport regenerálásával megkaptuk a **96** laktolt. A metilénszulfonsav elágazás kialakítását (**97**, **98**) a szokásos módon végeztük.



**55. ábra:** A donor szintézise: (i) NaH (1.5 ekv.), BnBr (1.2 ekv.), DMF, 0 °C, 5 óra, 95%; (ii) CH<sub>3</sub>CN/(HCl -H<sub>2</sub>O 1:1) 10:1, reflux, 3 óra, 85%; (iii) Dess-Martin perjodinán (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 20 perc, 85%; (iv) (*i*-Pr)<sub>2</sub>NH (1.5 ekv.), *n*-BuLi (1.5 ekv.), CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Et (1.5 ekv.), -60 °C → RT, 3 óra, 86%.

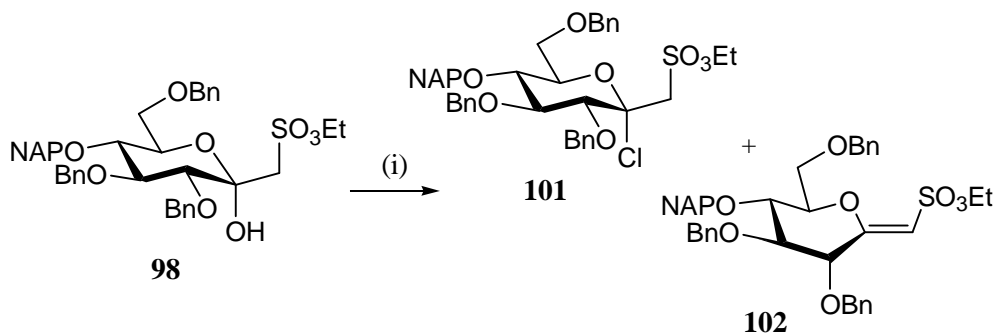


**56. ábra:** (i) EtSH (1.5 ekv.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.5 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 18 óra, 94%, (ii) száraz MeOH (15 ekv.), NIS (1.2 ekv.), TFOH (0.4 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 Å MS,  $-50^\circ\text{C}$ , 20 perc, 76% **100a**, 20% **100b**; (iii) DDQ (1.5 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH 4:1, RT, 25 perc, 89%.

A **93** akceptort a megfelelő **99** tioglikozidon keresztül állítottuk elő (**56. ábra**). A tioglikozidot a **98** heptulózból etántiollal  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  jelenlétében történő reakcióban kaptuk, amelyet ezután NIS-TFOH aktiválással reagáltattunk száraz metanollal. A ~4:1 arányban keletkező **100a** és **100b** metil-glikozid anomereket elválasztottuk, majd a tiszta **100a**  $\alpha$ -glikozidról a NAP védőcsoportot DDQ-val diklórometán – metanol elegyében távolítottuk el, így 89%-os hozammal kaptuk a megfelelő szabad 5-OH származékot.

#### *Az 5-O-NAP védőcsoportot tartalmazó glikozil donor szintézise*

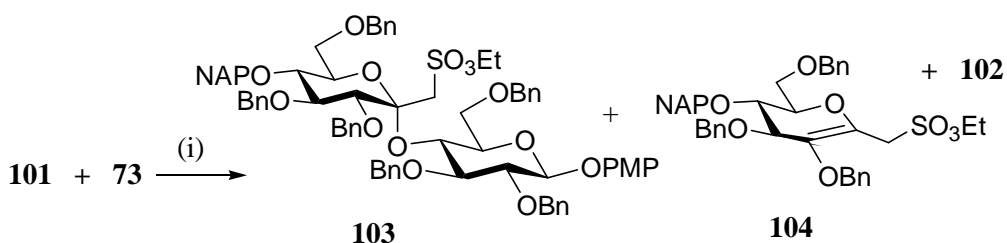
A klórcukor donort (**101**) a szokásos módon, a kapcsolási reakció előtt frissen állítottuk elő a szabad anomer hidroxilcsoportot tartalmazó **98** heptulózból, és közel teljes konverzió mellett (~95%) kevés **102** *exo*-glikál képződését tapasztaltuk (**57. ábra**.)



**57. ábra:** (i) SOCl<sub>2</sub> (1.0 ekv.), piridin (1.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 20 perc, ~95%.

### 3.5.2. A XII típusú oligoszacharidok szintézise

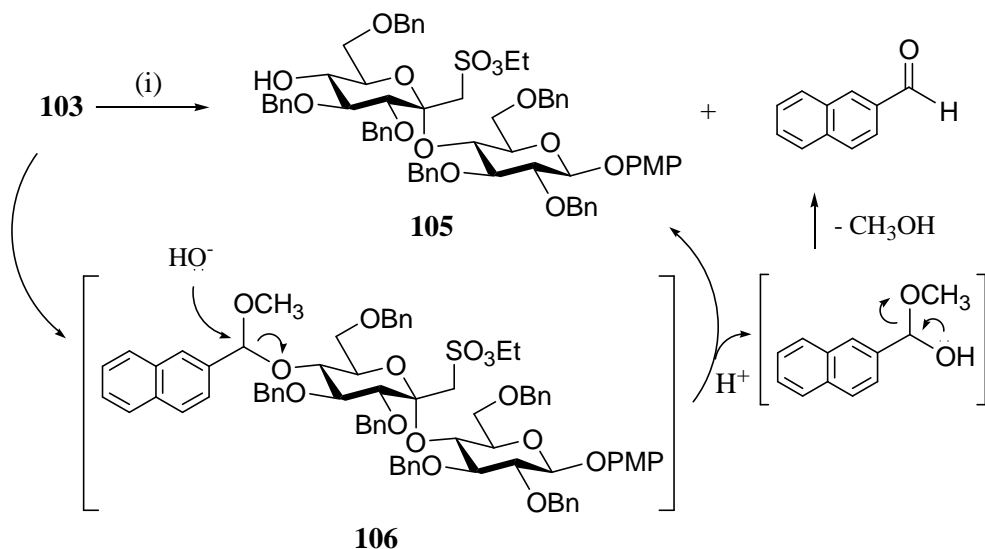
A donor (**101**) és akceptorok (**73**, **93**) szintézisét követően előállítottuk az első tovább építhető, **XII** típusú diszacharidot ( $n = 1$ ) (**58. ábra**). A **101** donort a **73** akceptorral AgOTf promotor jelenlétében 0 °C-on reagáltattuk, így 5 nap elteltével értük el a donor vegyület közel teljes átalakulását. A nyerstermékek oszlopkromatográfiás elválasztását követően 42%-os hozammal kaptuk a **103** diszacharidot. A reakcióban valószínűleg a **102** és **104** glikálok is képződtek, azonban a donor és a maradék akceptor gondosabb elválasztása során ezeknek a melléktermékeknek a tisztítására és azonosítására már nem törekedtünk.



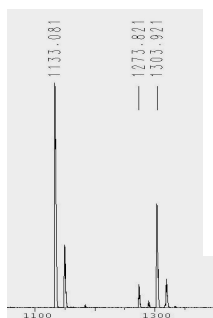
**58. ábra:** AgOTf (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – toluol 2:1, 0 °C, 5 nap, 42% **103**.

A következő lépésben a NAP-éter védőcsoport hasításával előállítottuk a **105**-as vegyületet, amelyet glikozil akceptorként használhattunk, mivel 5' helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazott (**59. ábra**). Az oxidatív hasítást DDQ-val végeztük diklórmetán – metanol 4:1 elegyében és nyomnyi víz jelenlétében. A reakció azonban mindössze 33%-os hozammal adta a kívánt szabad 5'-OH

származékot. Emellett a reakcióegyből izoláltuk a **106** vegyes acetál köztiterméket, amely napok alatt spontán átalakult a **105** terméké és 2-naftaldehiddé. Ezt a **106** termék MALDI spektruma igazolta, amelyen a **106** köztitermék molekulacsúcsa – és kevés kiindulási diszacharid (**103**) – mellett már a **105** szabad OH származék molekulacsúcsait is megtaláltuk (**60. ábra**). Emellett a MALDI mérésre leadott minta vékonyréteg kromatográfiás vizsgálata során is azonosítottuk a mintában a **106** és **105** cukorszármazékokat, és a reakció során is képződő naftaldehidet.



**59. ábra:** DDQ (1.5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH 4:1 + 1 csepp H<sub>2</sub>O, RT, 25 perc, 33%  
**105.**



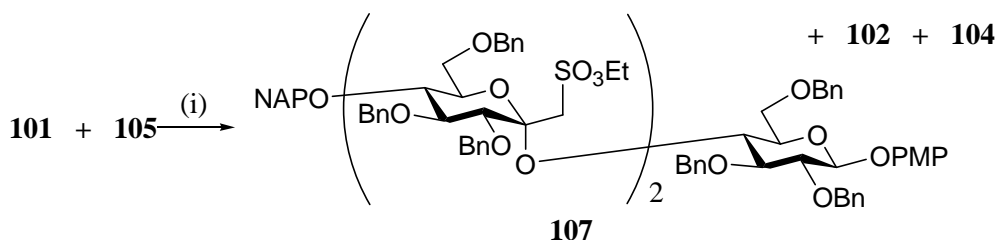
vegyület	<b>105</b>	<b>103</b>	<b>106</b>
[M+Na] <sup>+</sup> számított	1133.4	1273.5	1303.5
[M+Na] <sup>+</sup> mért	1133.1	1273.8	1303.9

**60. ábra:** A labilis **106** vegyes acetál MALDI spektruma

Az irodalomban találtunk példát NAP védőcsoport hasítására DDQ-val acetonitril – víz és diklórmetán – víz elegyében is.<sup>80</sup> Ezek az elegyek nukleofil és proton forrásként metanol helyett vizet tartalmaztak. Alkalmazásukkal a **106** típusú vegyes acetál képződése elkerülhető.

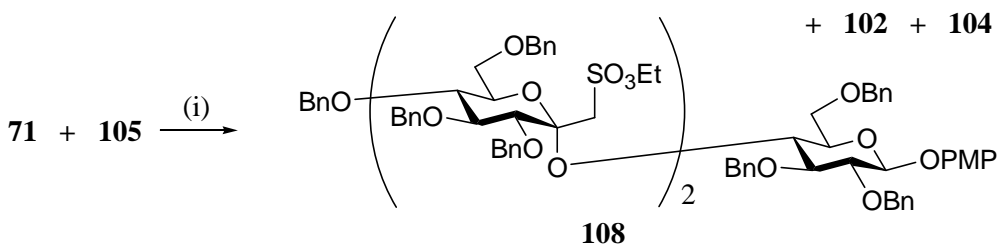
A **103** vegyületről a NAP éter hasítását diklórmetán – metanol 4:1 + nyomnyi mennyiségű víz, diklórmetán – víz 9:1 és acetonitril – víz 9:1 elegyében vizsgáltuk, a reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtük. A legjobb oldószerelegynek a diklórmetán – víz elegy bizonyult, s így 89%-os hozammal kaptuk a **105** akceptort.

A **105** akceptort a szokásos módon glikozileztük a **103** klórcukor donorral, és 30%-os hozammal kaptuk a **107** diszulfonált-triszacharidot, valamint a reakcióelegyből visszanyertük az *el nem reagált* akceptor 79%-át.



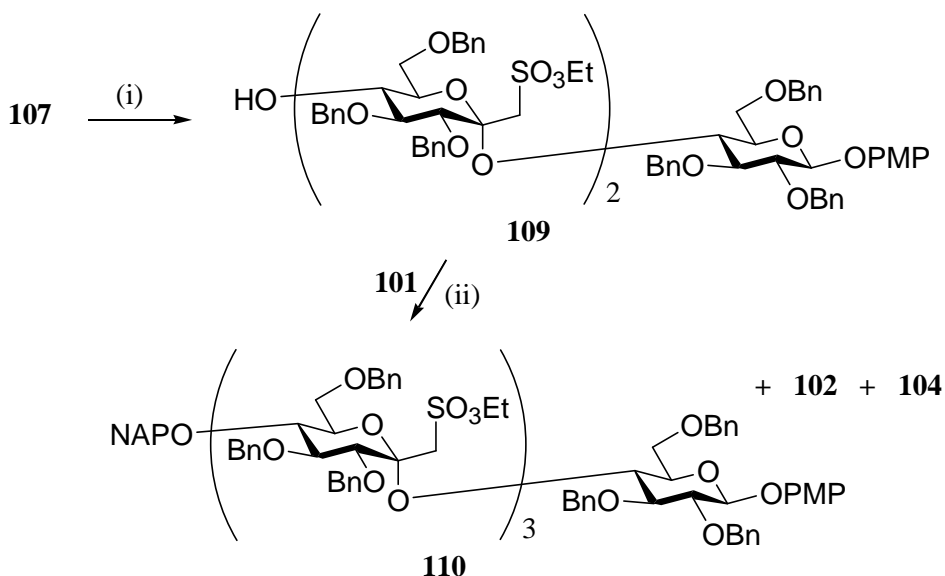
**61. ábra:** AgOTf (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – toluol 2:1, 0 °C, 5 nap, 30% **107**.

A **105** diszacharid glikozilezését ezután a **71** perbenzilezett donorral is elvégeztük (**62. ábra**), és 39 %-os hozammal izoláltuk a **108** triszacharidot. Ezt az 5'' helyzetben is benzil védőcsoportot tartalmazó származékot azért állítottuk elő, hogy ebből nyerjük majd a szabad triszacharidot.



**62. ábra:** AgOTf (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – toluol 2:1, 0 °C, 5 nap, 39% **108**.

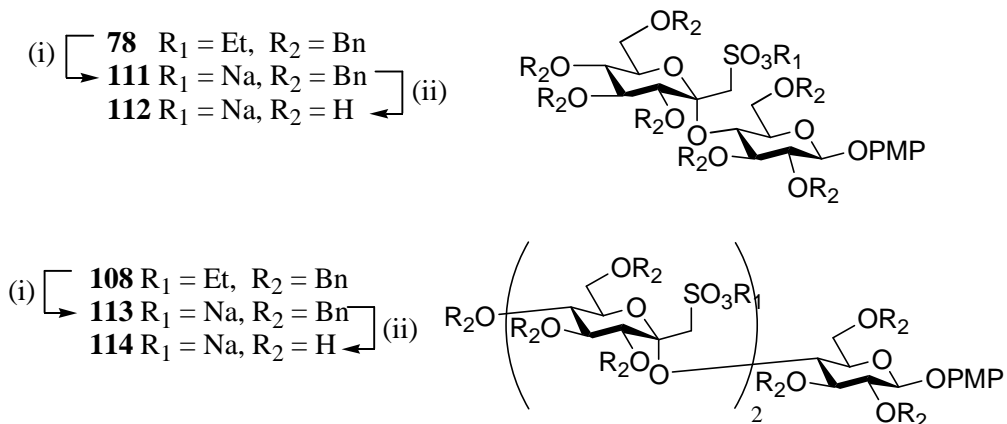
A **107** triszacharidról ezután DDQ-val eltávolítottuk a NAP védőcsoportot, és 79%-os hozammal kaptuk a szabad 5''-OH triszacharid származék (**109**). Ezt az akceptor molekulát **101**-gyel glikozileztük, és 31%-os hozammal kaptuk a **110** védett tetraszacharidot (**63. ábra**). Ezt összevetve a **103** diszacharid, és a **107** triszacharid hozamával (42% és 30%) látható, hogy a **101** klórcukor donor nagyobb tagszámú oligoszacharidok szintézise során is eredményesen alkalmazható.



**63. ábra:** (i) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – H<sub>2</sub>O 9:1, RT, 25 perc, 79%; (ii) AgOTf (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – toluol 2:1, 0 °C, 5 nap, 31%.

**110** tetraszacharid akceptorrá alakítható, és a továbbiakban magasabb tagszámú oligoszacharidok szintézisére is felhasználható. A szintetikus munkát azonban nem lánchosszabbítással folytattuk, hanem a védőcsoportok eltávolításával.

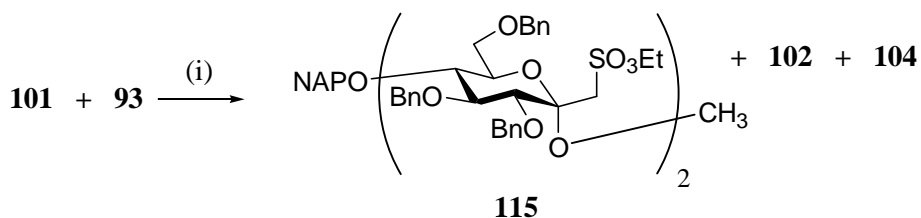
A védett cukor-származékokról (**84**, **108**) az etilészter hasítását nátrium-jodiddal, majd az 1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát származékokról (**111**, **113**) a benzil védőcsoportok eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végeztük, így vizsgálható mennyiségben kaptuk a tiszta **112** és **114** szabad származékokat (**64. ábra**).



**64. ábra:** (i) NaI (1.1 ekv.), aceton, 3 óra, reflux; 97% **111**, 84% **113**; (ii) Pd/C (20 m/m %), H<sub>2</sub>, AcOH, EtOH – H<sub>2</sub>O 9:1, 62% **112**, 81% **114**.

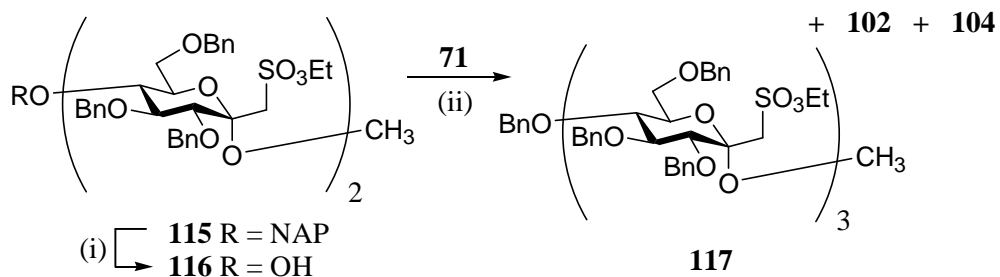
### 3.5.3. Valamennyi cukoregységen szulfonsavat tartalmazó (XIII típusú) származékok előállítása

A továbbiakban az **XIV** típusú oligoszacharidok di- és triszacharid származékait állítottuk elő. Ehhez a **93**, szulfonált heptulóz akceptort glikozileztük a **101** klórcukor donorral, így előállítottuk az **XIV** típusú oligoszacharidok védett diszacharid (n = 2) tagját (**115**, **65. ábra**).



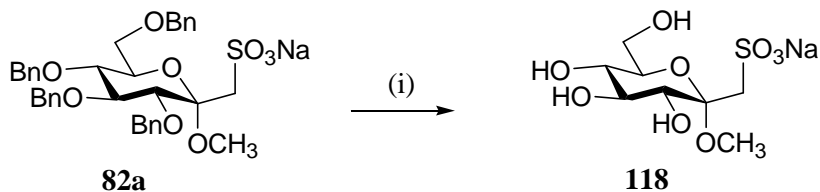
**65. ábra:** (i) AgOTf (2.0 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – toluol 2:1, 0 °C, 5 nap, 50%.

A terméket kimagasló, 50%-os hozammal kaptuk meg, amely a 2-dezoxi-2-hept-ulopiranozil donorokkal előállított  $\alpha$ -(2→4) kötésű diszacharidok között eddig elért legjobb eredményünk volt. A **115** diszacharidból DDQ-val előállítottuk a **116** akceptort, amelyet a kívánt, perbenzilezett triszacharid előállításához a **71** tetrabenzilezett klórcukor donorral glikozileztünk (**67. ábra**). A **117** triszacharid a korábbi eredményekhez hasonló, 28%-os hozammal képződött.

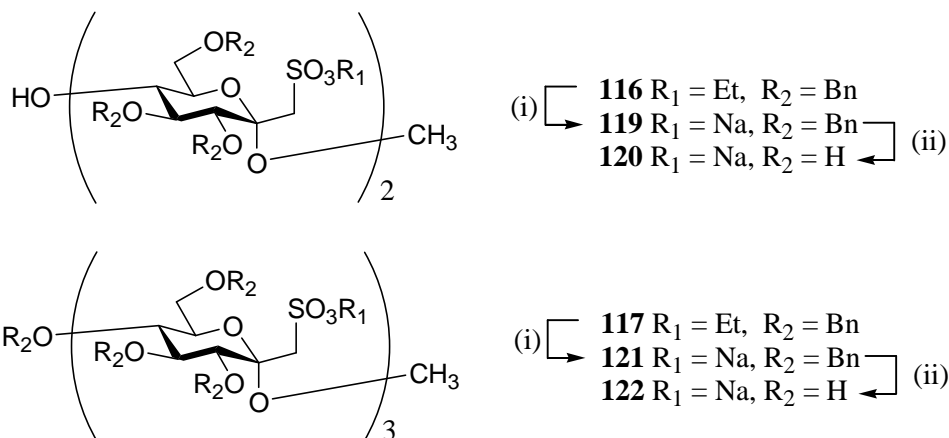


**66. ábra:** (i) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$  9:1, RT, 25 perc, 78%; (ii)  $\text{AgOTf}$  (2.0 ekv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{toluol}$  2:1, 0 °C, 5 nap, 28%.

Az **XIII** típusú védett szulfonsav-etilészterekből szabad mono-, di-, és triszacharidot állítottunk elő. Nátrium-só formájában a legegyszerűbb, **XIII** típusú vegyület a **74a** monoszacharidból állítottuk elő (**46. ábra**) a **82a** nátrium-szulfonát származékon keresztül katalitikus (**67. ábra**) hidrogénezéssel. A diszacharid szabad só-származékát (**120**) a **117** triszacharid képzésének reakcióelegyből visszanyert maradék **116** akceptorból, a triszacharid szabad só-származékát (**122**) a **117** perbenzilezett vegyületből állítottuk elő (**68. ábra**).



**67. ábra:**  $\text{Pd/C}$  (20 m/m %),  $\text{H}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{EtOAc} - \text{EtOH}$ , 78%.



**68. ábra:** (i) NaI (1.1 ekv.), aceton, 3 óra, reflux; 82% **119**, 72% **121** (ii) Pd/C (20 m/m %), AcOH, EtOH – H<sub>2</sub>O, 62% **120**, 81% **122**.

Az 5-*O*-NAP védőcsoportot tartalmazó 2-dezoxi-2-hept-ulopiranozid donor (**101**) felhasználásával, ismételt glikozilezésekkel  $\alpha$ -(2→5) kötésű, maltóz típusú oligoszacharid sorozatot nyertünk. A sorozat magasabb tagszámú elemei lánchosszabbítással előállíthatók. Az előállított szabad származékok antikoaguláns, esetleg antivirális gyulladásgátló hatásúak lehetnek.

## 4. KÍSÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat Cole-Palmer készülékekkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az optikai forgatóképesség meghatározása Perkin-Elmer 241 polariméterrel szobahőmérsékleten történt. Az  $^1\text{H}$  (200, 360 and 500 MHz) és  $^{13}\text{C}$  NMR (50, 90 and 125 MHz) NMR spektrumok felvétele Bruker AC-200, valamint Bruker AM 360 és DRX-500 készülékekkel történt szobahőmérsékleten,  $\text{CDCl}_3$  oldószerben (egyéb oldószer használata külön jelezve). A kémiai eltolódásokat  $\text{Me}_4\text{Si}$  belső standardhoz (0.00 ppm  $^1\text{H}$ -ra), vagy a maradék oldószerjelekhez viszonyítva (77.00 ppm vagy 49.05 ppm  $^{13}\text{C}$ -re) azonosítottuk. A több-kötésen átható  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  csatolási állandókat a  $^1\text{H}$  csatolt  $^{13}\text{C}$  spektrumokból mértük, 125 MHz-en. A nagynyomású folyadékkromatográfiás elválasztásokat Merck-Hitachi LaChrom folyadékkromatográfokkal végeztük. A detektálás számítógép vezérlésű, beépített diódasoros (DAD) detektorral történt. A folyadékszállító rendszerük lineáris gradiens képzésére alkalmas, az injektálás változtatható térfogatú (1-25 ml és 10-250 ml) automata injektorral történt. Az IR spektrumok felvételét Perkin-Elmer 283 B készülékkel végeztük. A röntgenkristallográfiás adatokat 293 K-en gyűjtöttük, Enraf Nonius MACH3 diffraktométerrel, Mo K $\alpha$  besugárzással  $k = 0.71073 \text{ \AA}$ . A MALDI-TOF mérések Bruker Biflex III tömegspektrométerrel, pozitív módban, a 2,4,6-trihidroxacetofenon (THAP) mátrixban történtek; a vegyületek azonosítása az  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ionok csúcsai alapján történt. A reakciók lefutását Kieselgel 60 F $_{254}$  vékonyrétegen készült kromatogramok alapján ellenőriztük. A detektálás UV-fényben, majd ezt követő 50%-os kénsavas lefújással és melegítéssel történt. Az oszlopkromatográfiás elválasztások során Silica Gel 60 (0.063-0.2 mm, E. Merck) adszorbenst használtunk. A kromatográfiához és extrakciókhoz használt oldószereket egyszeri desztillálással tisztítottuk. A száraz oldószerek készítésekor az adott oldószert a megfelelő szárítószerrel egy éjszakán át kevertettük, majd légköri nyomáson desztilláltuk, és aktivált molekulaszitán, argon atmoszférában tároltuk. Az extraktív feldolgozások után kapott szerves fázisokat izzított  $\text{MgSO}_4$ -tal szárítottuk, majd vízfürdőn, vákuumban bepárooltuk.

## Általános módszerek:

### A) Általános eljárás karbanion addíciós reakciók megvalósítására:

0.21 ml (1.50 mmol, 1.5 ekv.) diizopropil-amin és 0.60 ml 2.5 M-os (1.50 mmol, 1.5 ekv., *n*-hexánban oldott) *n*-butil-lítium 15 ml száraz tetrahydrofúránnal készített oldatát  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 15 percen át kevertetjük. Az oldatot  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd 0.16 ml (1.50 mmol, 1.5 ekv.) etil-metánszulfonátot adunk hozzá. Az elegyet  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 15 percen át kevertetjük, majd  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és az oldathoz adjuk 1.00 mmol lakton (**83** vagy **97**) 5 ml száraz tetrahydrofúránnal készített oldatát. A reakcióelegyet  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 3 órán át, majd szobahőmérsékleten 15 percen át kevertetjük, bepároljuk. A maradékot 20 ml vízben szuszpendáljuk,  $3\times 60$  ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

### B) Általános eljárás tioglikozidok előállítására:

**84, 87, 50, 98** száraz diklórmétánnal készült oldatához (10 ml/g) 1.5 ekv. etántiolt adunk, majd az oldatot  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, illetve **84** esetén  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és 2.5 ekv.  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -t adunk hozzá. A reakciót VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően a reakcióelegyet diklórmétánnal hígítjuk, vízzel, telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, a szerves fázist szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

### C) Eljárások metil-glikozidok (**74a/74b, 86a/86b, 89a/89b, 91a/91b, 100a/100b**) előállítására tioglikozid donorból:

#### - NIS-TfOH-as aktiválással (**1.1.-1.6., I Táblázat**):

1.00 mmol Tioglikozid donor (**37, 85, 88, 90, 99**) 15 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához sorban 1.0-1.5 g  $3\text{ \AA}$  molekulaszitát és 610  $\mu\text{l}$  (15.00 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt adunk, és az elegyet 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, vagy  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on (**1.5., I. Táblázat**) illetve szobahőmérsékleten (**1.6., I. Táblázat**) NIS (225 mg/ekv.) és TfOH (88  $\mu\text{l}$ /ekv.) 2 ml száraz tetrahydrofúran és száraz diklórmétán 1:1 elegyével készült oldatát adjuk. A reakciót VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően a reakcióelegyhez a TfOH mennyiségével arányosan 2.0 ekv. (139  $\mu\text{l}$ /ekv.) trietilamint

adunk. Az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk. Az **1.1.-1.6. reakciók (I. Táblázat)** feldolgozás utáni nyers reakcióelegyében a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- NIS-AgOTf-os aktiválással (1.7., I. Táblázat):**

354 mg (0.50 mmol) **1** 5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 0.3 g 3 Å molekulaszitát és 305 µl (7.50 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt adunk, majd az elegyet 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyhez –30 °C-on, sötétben 103 mg (0.40 mmol, 0.8 ekv.) AgOTf 2 ml száraz toluollal készült, és 135 mg NIS (0.60 mmol, 1.2 ekv.) 1 ml száraz tetrahydrofuránnal készült oldatának elegyét adjuk. A reakcióelegyet –30 °C-on fél órán át, majd 0 °C-on még fél órán át kevertetjük, majd az elegyhez 112 µl (0.80 mmol, 1.6 ekv./AgOTf) trietilamint adunk. Az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- DMTSB-os aktiválással (1.8., I. Táblázat):**

354 mg (0.50 mmol) **1** 5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 0.3 g 3 Å molekulaszitát és 305 µl (7.50 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt adunk, majd az elegyet 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet –10 °C-ra hűtjük, majd 303 mg (1.50 mmol, 3.0 ekv., 97%-os) DMTSB-t adunk hozzá. A reakcióelegyet 40 percen át kevertetjük, majd az elegyhez 418 µl (3.00 mol, 2.0 ekv./DMTSB) trietilamint adunk. Az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**D) Eljárások metil-glikozidok (74a/74b) előállítására brómcukor donorból,**

**– AgOTf-os aktiválással (1.9., I. Táblázat):**

3 ml Száraz toluolhoz adunk 0.5 g 3 Å porított molekulaszitát, 183 µl (4.50 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt és sötétben 154 mg (0.60 mmol, 2.0 ekv.) AgOTf-ot. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, majd –10 °C-ra hűtjük, és

hozzáadjuk 217 mg (0.30 mmol) **70** 2 ml száraz diklórmétánnal készült oldatát. 20 perc elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmétánnal mossuk. A szűrletet diklórmétánnal hígítjuk, kétszer 10%-os  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiai mérésekkel vizsgáltuk.

– **Hg(CN)<sub>2</sub>-os aktiválással (1.10., I. Táblázat):**

3 ml Száraz acetonitrilhez adunk 0.5 g 3 Å porított molekulaszitát, 183 µl (4.50 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt és 76 mg (0.30 mmol, 1.0 ekv.)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -t. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és hozzáadjuk 217 mg (0.30 mmol) **70** 2 ml száraz diklórmétánnal készült oldatát. 20 perc elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmétánnal mossuk. A szűrletet diklórmétánnal hígítjuk, telített sóoldattal, telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiai mérésekkel vizsgáltuk.

– **Metanolízissel (1.11., I. Táblázat):** 0.30 mol **70**-et oldunk 1 ml száraz metanolban. Az oldatot 20 percen át kevertetjük, majd bepároljuk, a maradékot diklórmétánban oldjuk, vízzel, telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiai mérésekkel vizsgáltuk.

### **E) Eljárás metil-glikozidok előállítására (74a/74b) klórcukor donorból**

– **Hg(CN)<sub>2</sub>-HgBr<sub>2</sub>-os aktiválással (1.12., I. Táblázat):**

3 ml Száraz acetonitrilhez adunk 0.5 g 3 Å porított molekulaszitát, 183 µl (4.50 mmol, 15.0 ekv.) száraz metanolt, 114 mg (0.45 mmol, 1.5 ekv.)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -t és 54 mg (0.15 mmol, 0.5 ekv.)  $\text{HgBr}_2$ -t. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és hozzáadjuk 217 mg (0.30 mmol) **71** 2 ml száraz diklórmétánnal készült oldatát. 20 perc elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmétánnal mossuk. A szűrletet diklórmétánnal hígítjuk, telített sóoldattal, telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiai mérésekkel vizsgáltuk.

– **Metanolízissel (1.13., I. Táblázat):**

0.30 mol **71**-ből **D eljárás, Metanolízis** szerint. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**F) Eljárások diszacharidok (76a/76b, 77, 78, 81a/81b) előállítására tioglikozid donorral,**

**- NIS-TfOH-as aktiválással (2.1.-2.5., II. Táblázat; 3.1.-3.4., III. Táblázat; 4.1., IV, táblázat, vagy 81a/81b):**

0.50 mmol Tioglikozid donor (**37**, vagy **99**) és 1.0 mmol akceptor (**51**, **72**, **73** vagy **80**) 10 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 1.5–2.0 g 4 Å molekulaszitát adunk, és az elegyet egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyhez a megfelelő hőmérsékleten (Táblázat) NIS (225 mg/ekv.) és TfOH (88 µl/ekv.) 2 ml száraz tetrahydrofuran és száraz diklórmetán 1:1 elegyével készült oldatát adjuk. A reakciót VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően a reakcióelegyhez a TfOH mennyiségével arányosan 2.0 ekv. (139 µl/ekv.) trietilamint adunk, az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor mossuk vízzel, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- NIS-AgOTf-os aktiválással (2.6., I. Táblázat):**

354 mg (0.50 mmol) **37** donor és 465 mg (1.00 mmol, 2.0 ekv.) **51** akceptor 10 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 1.5-2.0 g 4 Å molekulaszitát adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyhez –5 °C-on, sötétben 154 mg (0.60 mmol, 1.2 ekv.) 3 ml AgOTf száraz toluóllal készült, és 135 mg (0.60 mmol, 1.2 ekv.) NIS 1 ml száraz tetrahydrofuranal készült oldatának elegyét adjuk. 25 perc elteltével a reakcióelegyhez 167 µl (1.20 mmol, 2.0 ekv.) trietilamint adunk, az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor mossuk vízzel, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- DMTSB-os aktiválással (2.7., I. Táblázat; 3.5., I. Táblázat):**

354 mg (0.50 mmol) **37** donor és 465 mg (1.00 mmol, 2.0 ekv.) **51** vagy **72** akceptor 10 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 1.5 – 2.0 g 4 Å

molekulaszítát adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A reakcióelegyet  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd 294 mg (1.50 mmol, 3.0 ekv.) DMTSB-t adunk hozzá. A reakciót VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően (1 nap, illetve 40 perc) a reakcióelegyhez 418  $\mu\text{l}$  (3.00 mmol, 2.0 ekv.) trietilamint adunk, az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, háromszor vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**G) Eljárások diszacharidok (76a/76b, 77, 78) előállítására brómcukor donorból, -  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -os aktiválással (2.9., II. Táblázat; 3.7., III. Táblázat; 4.3., IV, táblázat.):**

0.20 mmol akceptor vegyület (**51**, **72** vagy **73**) 2 ml száraz acetonitrillel készült oldatához adunk 0.4 g  $4\text{ \AA}$  porított molekulaszítát, és 76 mg (0.30 mmol, 1.0 ekv.)  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -t. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és hozzáadjuk 217 mg (0.30 mmol, 1.5 ekv.) **70** 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát. 3 óra elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, telített sóoldattal, telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- AgOTf-os aktiválással (2.8., II. Táblázat, 3.8., III. Táblázat):**

0.20 mmol akceptor vegyület (**72** vagy **73**) 2.5 ml száraz toluollal készült oldatához adunk 0.4 g  $4\text{ \AA}$  porított molekulaszítát, és sötétben 154 mg (0.60 mmol, 2.0 ekv.) AgOTf-ot. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és hozzáadjuk 217 mg (0.30 mmol, 1.5 ekv.) **70** 1.5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát. 3 óra elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, kétszer 10%-os  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**H) Eljárások diszacharidok előállítására klórcukor donorból,**

**- Hg(CN)<sub>2</sub>-os aktiválással (2.12., II. Táblázat):**

93 mg (0.20 mmol) **51** 2 ml száraz acetonitrillel készült oldatához adunk 0.3 g 4 Å porított molekulaszitát és 151 mg (0.60 mmol, 2.0 ekv.) Hg(CN)<sub>2</sub>. Az elegyet egy szobahőmérsékleten éjszakán át kevertetjük, majd hozzáadjuk 204 mg (0.30 mmol, 1.5 ekv.) **71** 1.5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát. 18 óra elteltével az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, telített sóoldattal, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- Hg(CN)<sub>2</sub> – HgBr<sub>2</sub>-os aktiválással (2.10., 2.11., II. Táblázat; 3.9., 3.10., III. Táblázat; 4.4., IV. Táblázat):**

0.20 mmol Akceptor (**51**, **72** vagy **73**) 2 ml száraz acetonitrillel készült oldatához adunk 0.3 g 4 Å porított molekulaszitát, 114 mg (0.45 mmol, 1.5 ekv.) Hg(CN)<sub>2</sub>-t, és 54 mg (0.15 mmol, 0.5 ekv.) HgBr<sub>2</sub>-t. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd 0 °C-on, vagy szobahőmérsékleten hozzáadjuk 204 mg (0.30 mmol, 1.5 ekv.) klórcukor donor (**71**) 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát. A reakciót VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően (ld. táblázat) a reakcióelegyhez 167 µl (1.20 mmol, 2.0 ekv./Hg-sók) trietilamint adunk, az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk, telített sóoldattal, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**- AgOTf-os aktiválással (2.13, 2.14., II. Táblázat, 3.13., III. Táblázat, 4.5.-4.7., IV. Táblázat, 103 vagy 116):**

0.20 mmol akceptor vegyület (**51**, **72**, **73** vagy **93**) 2.5 ml száraz toluollal készült oldatához adunk 0.4 g 4 Å porított molekulaszitát, és sötétben 154 mg (0.60 mmol, 2.0 ekv.) AgOTf-ot. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reakcióhőmérsékletre hűtjük (ld. **II.-IV. táblázat**, vagy 0 °C), és hozzáadjuk 0.30 mmol (1.5 ekv.) klórcukor donor (**71** vagy **101**) 1.5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát. A reakciót folyamatosan kevertetjük, VRK-val követjük, a donor vegyület teljes konverzióját követően az oldhatatlan anyagokat Celite rétegen szűrjük, diklórmetánnal mossuk. A szűrletet diklórmetánnal hígítjuk,

kétszer 10%-os  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

#### **I) Általános eljárás szulfonsav-etilészterek hasítására nátrium-jodiddal:**

1.00 mmol Védett etoxiszulfonil-származék acetonnal készült oldatához (~20 ml/g) észtercsoportonként 1.2 mmol nátrium-jodidot adunk, majd 2 napon át refluxáltatjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a sárga színű maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórometán – metanol 85-15).

#### **J) Eljárás (2-naftil)metil-éter védőcsoportok eltávolítására DDQ-val:**

0.50 mmol (2-naftil)metil-éter védőcsoportot tartalmazó vegyületet oldunk a táblázat szerint diklórometán – metanol 4:1 arányú elegyében (3 ml/g), vagy diklórometán – víz 9:1 arányú elegyében. (10 ml/g), és erőteljes kevertetés mellett szobahőmérsékleten hozzáadunk 170 mg (0.75 mmol, 1.5 ekv.) DDQ-t. A metanolos közegben bordó szuszpenziót 10-15 percen át, a vizes közegben méregzöld szuszpenziót 25-30 percen át kevertetjük, majd diklórometánnal hígítjuk, kétszer telített  $\text{NaHCO}_3$  oldattal mossuk, és a vizes fázissal 1 órán át állni hagyjuk. Ezután a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

#### **K) Általános eljárás benzil- és (2-naftil)metil-éter védőcsoport eltávolítására katalitikus hidrogénezéssel (Pd/C):**

100 mg Védett szénhidrát-származékot oldunk 3 ml etil-acetát – metanol (vagy etanol) – víz megfelelő arányú elegyében. Az oldathoz 20-30 mg (20-30 m/m %) nedves Pd/C-katalizátort és 30  $\mu\text{l}$  ecetsavat adunk, majd szobahőmérsékleten, hidrogén atmoszférában, 24 órán át kevertetjük a reakcióelegyet. Ezt követően az elegyet Celite-rétegen szűrjük, vízzel mossuk, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórometán – metanol – víz).

***4-Metoxifenil 3,4-O-izopropilidén- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glükopiranozid, (62)***

15.0 g (33.45 mmol) 4-Metoxifenil  $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glükopiranozid 80 ml száraz dimetilformamiddal készült oldatához 0 °C-on 10 ml 2,2-dimetoxipropánt és 200 mg p-toluolszulfonsavat adunk, majd 4 órán át 80 °C-on kevertetjük. Az elegyet szobahőmérsékleten Serdolit Blue (HO<sup>-</sup>) ioncserélő gyantával közömbösítjük, a gyantát kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 11,0 g (66%); Op. 222-224 °C (etanol);  $[\alpha]_D -7.1$  (c 0.41, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.07, 6.84 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.50 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.84 (d, 1H,  $J_{1,2} = 8.0$  Hz, H-1), 4.72 (m, 2H), 4.34 (d, 1H,  $J_{1,2'} = 8.0$  Hz, H-1'), 4.19-3.22 (m, OCH<sub>3</sub> és 13H), 1.44, 1.29 (2s, mindegyik 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  154.4, 151.4, 117.7, 114.5 (4C-kvat., Ph), 108.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.7, 101.1 (C-1, C-1') 80.2, 79.3, 74.9 (2C), 73.4, 73.1 (2C), 72.5 (C-2-C-5, C-2'-C-5'), 60.5, 60.1 (C-6, C-6'), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 28.2, 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); Elemanalízis: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub> (488.48 g/mol), számított: C: 54.08; H: 6.61, talált: C: 54.06; H: 6.63.

***4-Metoxifenil 2,6-di-O-benzil-3,4-O-izopropilidén- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (63)***

8.0 g (16.38 mmol) **62** 100 ml száraz dimetilformamiddal készült oldatához °C-on részletekben 3.0 g (60%-os, 0.10 mol, 6.0 ekv.) nátrium-hidridet adunk, majd 1 órán át kevertetjük. Az elegyhez 12.0 ml (0.10 mol, 6.0 ekv.) benzil-bromidot adunk, 2 órán át kevertetjük, majd szobahőmérsékletre engedjük. A reagens feleslegét etil-acetáttal, majd metanollal elbontjuk, az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 1200 ml diklórmetánnal hígítjuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 15,0 g szirupos terméket kapunk, amelyet a következő reakcióban tisztítás nélkül használunk.

***4-Metoxifenil 2,6-di-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (64)***

15.0 g (~16 mmol) **63** 500 ml száraz diklórmetán és 1 M HCl elegyével készült oldatát 50 °C-ra melegítjük, 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet hűtjük, bepároljuk. A nyersterméket metanolból átkristályosítjuk, így 13.0 g (89% két lépésre) **64**-et kapunk. Op. 120-124 °C (metanol);  $[\alpha]_D +1.9$  (c 0.58; CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42-6.77 (m, 29 H, Ph), 5.01 (dd, 2H), 4.90-4.76 (m, H-1 és 3H), 4.67, 4.56 (2d, mindegyik 1H,  $J_{\text{gem}} = 12,0$  Hz, CHPh), 4.49-4.33 (m, 3H és H-1'), 4.10-3.35 (m, 12H és OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 2H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154.4-114.4 (4C-kvat., Ph), 102.4, 102.3 (C-1, C-1'), 82.8, 81.5, 80.1, 76.4, 75.2, 73.5, 73.0, 68.8 (C-2-C-5, C-2'-C-5'), 75.2, 75.1, 75.0, 73.5, 73.2 (5CHPh), 68.7, 68.3 (C-6, C-6'), 55.7 (OCH<sub>3</sub>). MALDI-MS  $m/z$  számolt C<sub>54</sub>H<sub>58</sub>NaO<sub>12</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 921.38, talált: 922.28.

**4-Metoxifenil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,6-di-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid (65), 4-metoxifenil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 3)-2,6-di-O-benzil- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid (66) és 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-D-glüko-hept-1-enitol, (40)<sup>30</sup>**

C) eljárás szerint 530 mg **64**-ot (0.75 mmol, 1.5 ekv.) glikozilezünk 450 mg (0.50 mmol) **37** tioglikozid donorral, 168 mg (1.5 ekv) NIS és 15  $\mu$ l (0.35 ekv.) TfOH elegyével -40 °C-on, 1 órán át. Feldolgozása után a termékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 65:35), hozam: 103 mg (32%,  $R_f$  0.66) **40**, 85 mg (11%,  $R_f$  0.31) **65** és 363 mg (47%,  $R_f$  0.57) **66**. **65**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +14.3 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.46-6.77 (m, 49H, Ph), 5.18, 5.00 (2d, mindegyik 1H,  $J_{\text{gem}} = 11,0$  Hz, CHPh), 4.98-4.70 (m, 8H), 4.56-4.33 (m, 8H), 4.25-3.92 (m, 10H), 3.82-3.41 (m, 15H és OCH<sub>3</sub>), 1.25 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.2-114.4 (Ph), 103.5 (C-1'), 102.7 (C-1), 99.3 (C-2''), 83.0, 82.5, 81.5, 81.8, 80.0, 78.3, 77.9, 75.6, 74.0, 72.9, 72.8, 72.2 (C-2-C-5, C-2'-C-5', C-3''-C-6'') 75.5 (2 $\times$ ), 75.2, 75.1 (2 $\times$ ), 74.9, 73.5, 72.9 (9CHPh), 68.9, 68.1, 67.7, 67.3 (C-6, C-6', C-7'', SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (C-1'',  $J_{\text{C-1'',H-3''}} < 3$  Hz), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS  $m/z$  számolt C<sub>91</sub>H<sub>98</sub>NaO<sub>20</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1565.63, talált: 1566.24. **66**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +35.1 (c 0.41, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58-6.83 (m, 49H, Ph), 5.15-4.38 (m, 22H), 4.30-4.13 (m, 5H), 4.02-3.56 (m, 11H és OCH<sub>3</sub>), 2.82 (s, 1H, OH), 1.25 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.2-114.4 (Ph), 102.7 (C-1'),

102.2 (C-1), 99.5 (C-2''), 83.2, 82.7, 81.4 (2C), 79.9, 78.5, 77.6, 76.8, 76.5, 74.5, 73.0, 72.5 (C-2-C-5, C-2'-C-5', C-3''-C-6'') 75.6, 75.3, 75.1, 74.8, 74.7 (2×), 73.5 (2×), 73.3 (9CHPh), 68.3, (2C), 68.1 (C-6, C-6', C-7''), 67.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (C-1'',  $J_{C-1'',H-3''} < 1.8$  Hz), 15.2 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS m/z számolt C<sub>91</sub>H<sub>98</sub>NaO<sub>20</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1565.63, talált: 1566.26;

**4-Metoxifenil-1-dezoxi-1-nátriumszulfonát-metil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glükopiranozid (67)**

350 mg (0.28 mmol) **66** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 92:8). A terméket tovább alakítottuk **K** eljárás szerint etanol – víz 4:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). **67**: Hozam: 28 mg (62%); Hozam: 121 mg (60 % két lépésre);  $R_f$  0.24. ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7.32, 7.00 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.04 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.06-3.97 (m, 4H), 3.88-3.73 (m, 19H, 16H és OCH<sub>3</sub>), 3.67-3.49 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  154.3, 150.4 (2C-kvat., PMP), 117.7 (2×), 114.6 (2×) (4C-arom., PMP), 102.5, 100.5 (C-1 és C-1'), 99.7 (C-2''), 78.0, 74.4, 74.2, 73.9, 73.7, 72.7, 72.4, 72.1, 71.6, 69.6, 68.8, 68.2 (C-2-C-5, C-2'-C-5', C-2''-C-5''), 60.6, 60.3, 59.5 (C-6, C-6', C-7''), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.6 (C-1''). Elemanalízis: C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>20</sub>S<sup>-</sup> (703,64 g/mol), számított: C: 44,38, H: 5,59, S: 4,56, talált: C: 44,3, H: 5,59, S: 4,56.

**3,4,5,7-Tetra-O-benzil-1,2-didezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-bromid, (70)**

212 mg (0.30 mmol) **37** 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához -5 °C-on 15  $\mu$ l (0.30 mmol, 1.0 ekv.) brómot adunk. Az oldatot -5 °C-on 3 percen át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 2 ml száraz toluolban oldjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 218 mg halványbarna szirupos nyersterméket kapunk (**70**), amelyet tisztítás nélkül glikozil donorként azonnal felhasználunk.  $R_f$  = 0.75 (diklórmetán – aceton 98:2).

**3,4,5,7-Tetra-O-benzil-1,2-didezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-klorid, (71)**

200 mg (0.30 mmol) **36** 2 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához szobahőmérsékleten 24  $\mu$ l (0.30 mmol, 1.0 ekv.) piridint, majd 22  $\mu$ l (0.30 mmol, 1.0 ekv.) tionil-kloridot adunk. Az oldatot 10 percen át kevertetjük, ekkor a vékonyréteg kromatogram szerint a szabad heptulóz (**36**) közel 95%-os konverziója mellett kevés **40** melléktermék ( $R_f$  0.43, *n*-hexán – etil-acetát 7:3) képződését tapasztaljuk. Az oldatot diklórmetánnal hígítjuk, 2 M HCl oldattal, vízzel, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk. A szerves fázist szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, az így nyert színtelen szirupos **71** nyersterméket tisztítás nélkül glikozil donorként azonnal felhasználjuk:  $R_f$  0.77 (diklórmetán – aceton 98:2); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38-7.12 (m, 22H, arom.), 5.04 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz, CHAr), 4.99 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz, CHAr), 4.92 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz, CHAr), 4.87 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz, CHAr), 4.86 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz, CHAr), 4.77 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz, CHAr), 4.61 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz, CHAr), 4.59 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz, váz), 4.50 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz, CHAr), 4.28-4.13 (m, 3H, váz és SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13-4.06 (m, 1H, váz), 3.80 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz, H-1a), 3.82-3.72 (m, 3H, váz), 3.69 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz, H-1b), 1.22 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.1, 137.9 (3 $\times$ ) (4C-kvat. Ph), 128.5-125.6 (arom.), 104.3 (C-2), 83.6, 79.8, 76.7, 76.4 (C-3–C-5), 75.6, 75.2, 75.1, 73.3 (4CH<sub>2</sub>Ar), 68.0 (2 $\times$ ) (C-7, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.9 (C-1), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS  $m/z$  számolt C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>ClNaO<sub>8</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 703.21, talált: 703.21.

**Metil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (74a) és metil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (74b)**

880 mg (1.25 mmol) Tioglikozid donorral (**1**) metanolt glikozilezünk **C eljárás** szerint NIS-TfOH-os aktiválással, 338 mg (1.50 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 44  $\mu$ l (0.50 mmol, 0.4 ekv.) TfOH elegyével. Feldolgozást követően a nyerstermékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2). **74a**: Hozam: 330 mg (40%); Op. 88 °C (etil-acetát – *n*-hexán);  $[\alpha]_D$  +35.3 ( $c$  0.33, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.56; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39–7.27 (m, 20H, Ph), 5.03 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz, CHPh), 4.94 (s, 2H, CHPh), 4.88 (d, 1H,  $J$  = 10.5 Hz, CHPh), 4.84 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz, CHPh), 4.65 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz, CHPh), 4.63 (d, 1H,  $J$  = 10.5 Hz, CHPh), 4.56 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz, CHPh), 4.32–4.00 (m, 4H, váz), 3.85–3.66 (m, 4H, váz), 3.58

(s, 2H, váz), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.5, 138.2, 138.1, 138.0 (4C-kvat., Ph), 128.4–127.5 (Ph), 99.1 (C-2), 83.2, 79.8, 78.1 (C-3–C-5), 75.6, 75.5, 75.2, 73.4 (4CH<sub>2</sub>Ph), 73.1 (C-6), 68.7 (C-7), 67.6 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.5 (C-1), 48.0 (OCH<sub>3</sub>), 15.2 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub>S (676.82 g/mol), számított: C: 67.43, H: 6.55, S: 4.74, talált: C: 67.52, H: 6.46, S: 4.71. **74b**: Hozam: 445 mg (53%);  $[\alpha]_D +40.6$  (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.74; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39–7.21 (m, 20H, Ph), 4.89 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz, CHPh), 4.89–4.62 (m, 6H, CHPh), 4.53 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CHPh), 4.31 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12–4.02 (m, 2H, váz), 3.91–3.69 (m, 5H, váz), 3.63 (d, 1H,  $J = 15.0$  Hz, H-1b), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.3, 138.2 (2×), 137.6 (4C-kvat., Ph), 128.4–127.5 (Ph), 100.2 (C-2), 83.0, 78.6, 77.0 (C-3–C-5) 74.2, 74.0 (2CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (C-6), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.6 (C-7), 66.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.2 (C-1), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 15.1 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Elemanalízis: C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub>S (676.82 g/mol), számított: C: 67.49, H: 6.49, S: 4.74, talált: C: 67.49, H: 6.49, S: 4.68.

A vegyületek előállítására használt további eljárások: tioglikozid donorból (**37**) kiindulva **C**) eljárásokat követve; brómecukor donorból (**70**) kiindulva **D**) eljárásokat követve, valamint klórcukor donorból (**70**) kiindulva **E**) eljárásokat követve. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**Metil-3,4,5,7-Tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid, (76a) és metil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid, (76b) valamint 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-etoxiszulfonil-D-glüko-hept-1-enitol (40)<sup>cit</sup>, 2,6-anhidro-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-etoxiszulfonil-D-glüko-hept-2-enitol (75)**

465 mg (1.00 mmol) **51** Akceptort glikozilezünk 353 mg (0.50 mmol, 0.5 ekv.) **37** tioglikozid donorral **J**) eljárás szerint, a reakcióelegyet 135 mg (0.60 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 18  $\mu$ l (0.20 mmol, 0.4 ekv.) TfoH oldatának elegyével aktiváljuk. A termékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 8:2). **76a**: (272 mg, 49%):  $[\alpha]_D +58.7$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>), irodalom: +55.4 (c 3.6,

CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.48$  (diklórmétán – acetón 98:2) és  $0.24$  (*n*-hexán – EtOAc 8:2).  
 Elemanalízis: C<sub>65</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>S (1109.32 g/mol), számított: C: 70,38, H: 6,54, S: 2,89, ,  
 talált: C: 70.46, H: 6.46, S: 2.89.; **76b**: (94 mg, 17%):  $[\alpha]_D +20.9$  (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$   
 = 0.48 (diklórmétán – acetón 98:2) és 0.30 (*n*-hexán – etil-acetát 8:2); <sup>1</sup>H NMR (500  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32–7.14 (m, 35H, Ph), 4.97 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.96 (d,  
 1H, *J* = 10.9 Hz, CHPh), 4.92–4.85 (m, 4H, CHPh), 4.78 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz,  
 CHPh), 4.77 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CHPh), 4.74 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.72 (d,  
 1H, *J* = 10.8 Hz, CHPh), 4.59 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, CHPh), 4.55 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz,  
 CHPh), 4.53 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CHPh), 4.49 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, váz), 4.36 (d, 1H,  
*J* = 12.2 Hz, CHPh), 4.23 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.16–4.09 (m, 1H, váz),  
 4.01–3.95 (m, 3H, váz), 3.89–3.82 (m, 5H, váz), 3.76–3.73 (m, 2H, váz), 3.65 (t, 1H,  
*J* = 8.0 Hz, váz), 3.57 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-1b'), 3.49 (dd, 1H, *J* = 3.5, 9.6 Hz,  
 váz), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  139.0, 138.9, 138.3, 138.2, 138.2, 138.0, 138.0 (7C-kvat., Ph), 128.4–  
 127.3 (Ph), 100.8 (C-2'), 98.0 (C-1), 83.4, 82.1, 79.9, 78.7, 77.2, 77.1 (C-2–C-4, C-  
 3'–C-5'), 75.6, 74.8, 74.7, 74.7 (4CH<sub>2</sub>Ph), 74.0 (C-5 vagy C-6'), 73.7, 73.3 (2×  
 (3CH<sub>2</sub>Ph), 69.8 (C-5 vagy C-6'), 68.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.4, 59.9 (C-6, C-7'), 55.0  
 (OCH<sub>3</sub>), 51.3 (C-1'), 15.1 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>65</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>S (1109.32  
 g/mol), számított: C: 70,38, H: 6,54, S: 2,89, , talált: C: 70.49, H: 6.47, S: 2.85. **40**<sup>30</sup>:  
 szirup (55 mg, 17%):  $[\alpha]_D +67.7$  (*c* 0.62, CHCl<sub>3</sub>), irodalom: +64.1 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>);  
 $R_f = 0.58$  (diklórmétán – acetón 98:2); **75**: Hozam: 5 mg (8%);  $R_f$ : 0.43 (diklórmétán  
 – acetón 98:2); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37–7.22 (m, 20H, arom.), 4.84 (d,  
 1H, *J* = 11.0 Hz, CHAr), 4.75 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHAr), 4.63 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz,  
 CHAr), 4.70 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHAr), 4.58–4.45 (m, 5H, 4CHAr és 1 váz), 4.40  
 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H-4), 4.23 (q, 2H, *J* = 14.2 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09–3.72 (m, 5H,  
 váz), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.9,  
 137.7, 137.6, 136.9 (4C-kvat., arom), 136.1, 135.6 (C-2 és C3), 128.4–127.5 (arom.),  
 76.5, 73.5, 72.7 (C-4–C-6), 73.5, 73.3, 72.4, 70.4 (4CHAr), 67.8, 67.7 (C-7,  
 SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.7 (C-1), 14.9 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>S (644.77  
 g/mol), számított C: 68.92, H: 6.25, S: 4.97, talált: C: 68.79, H: 6.29, S: 5.00.

A vegyületeket előállítottuk még: tioglikozid donorból (**37**) kiindulva **F**)  
**eljárásokat** követve; brómcukor donorból (**70**) kiindulva **G**) **eljárásokat** követve;  
 klórcukor donorból (**71**) kiindulva **H**) **eljárásokat** követve. A nyers

reakcióelegyekben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

**Metil 3,4,5,7-Tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozid, (77)**

186 mg (0.40 mmol) **72** Akceptort glikozilezünk 410 mg (0.60 mmol, 1.5 ekv.) **71** klórcukor donorral **H**) eljárás szerint, AgOTf-os aktiválással. A 0 – 10 °C közötti hőmérsékleten 1 napon át kevertetett reakcióelegy feldolgozása után a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2). **77**: Hozam: 186 mg (42%),  $[\alpha]_D +33.1$  (*c* 0.19, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.69 (diklórmetán – aceton 98:2), 0.45 (diklórmetán – *n*-hexán – etil-acetát – aceton 2:8:1:0.5); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33-7.12 (m, 35H, Ph), 4.95 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CHPh), 4.94 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CHPh), 4.91 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, CHPh), 4.89 (s, 1H, CHPh), 4.85 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CHPh), 4.77 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CHPh), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, CHPh), 4.62-4.56 (m, 5H, 4CHPh, 1váz), 4.51 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CHPh), 4.47 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, CHPh), 4.44 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, CHPh), 4.23-4.14 (m, 4H, váz), 4.05 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, váz), 4.01 (dd, 1H, *J* = 9.8, 4.6 Hz, váz), 3.91 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, váz), 3.87 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74-3.61 (m, 5H, váz), 3.64 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, váz), 3.46 (dd, 1H, *J* = 9.6, 3.3 Hz, váz), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.05 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.1, 138.2 (2 $\times$ ), 138.2 (2 $\times$ ), 138.0, 137.8 (7C-kvat., Ph.), 128.7-126.9 (Ph), 99.9 (C-2'), 97.3 (C-1), 82.4, 81.0, 80.4, 79.3, 78.5, 73.2, 73.0, 70.3 (C-2–C-5, C-3'–C-6'), 75.4, 75.2 (2 $\times$ ), 75.1, 73.2, 73.1, 73.0 (7CH<sub>2</sub>Ph), 69.5, 68.9, 66.7 (C-6, C-7', SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-1'), 14.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>65</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>S (1109.32 g/mol), számított C: 70.38, H: 6.54, S: 2.89, talált: C: 70.44, H: 6.49, S: 2.85. **40**: Hozam: 174 mg (45%). **75**: Hozam: 46 mg (12%). **72**: Visszanyert: 98 mg (53%): *R*<sub>f</sub> 0.52 (diklórmetán – aceton 98:2).

**77**-et előállítottuk még: tioglikozid donorból (**37**) kiindulva **F**) eljárást követve **NIS-TfOH-as** aktiválással –40 és 0 °C-on; brómcukor donorból (**70**) kiindulva **G**) eljárást követve **Hg(CN)<sub>2</sub>-os** aktiválással; és klórcukor donorból (**71**) kiindulva **H**) eljárást követve **Hg(CN)<sub>2</sub> – HgBr<sub>2</sub>-os**, és **AgOTf-os** aktiválással. A nyers reakcióelegyekben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

***p*-Metoxifenil-2,3,6-tri-O-benzil-4-O-(3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)- $\beta$ -D-glükopiranozid, (78)**

**F) eljárás szerint:** 370 mg (0.66 mmol) **73** Akceptort glikozilezünk 707 mg (1.00 mmol, 1.5 ekv.) **37** tioglikozid donorral, 338 mg (1.5 ekv.) NIS és 44  $\mu$ l (0.5 ekv.) TfoH elegyével  $-40$  °C-on. Feldolgozása után a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2), így 203 mg (18%) **78**-at, és 400 mg (62%) **40**-et kapunk ( $R_f$  0.58); **75**-öt nem izoláltuk; **H) eljárás szerint:** 111 mg (0.20 mmol) **73** Akceptort glikozilezünk 68 mg (0.10 mmol, 0.5 ekv.) **71** klórcukor donorral. Feldolgozása után a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2), így 51 mg (42%) **78**-at és 19 mg (30%) **40**-öt kapunk. **78:**  $[\alpha]_D +9.8$  ( $c$  0.17,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.85;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.13 (m, 35H, Ph), 6.98, 6.89 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 4.91-4.43 (m, 14H,  $\text{CHPh}$ ), 4.23 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz, váz), 4.18-3.52 (m, 16H, váz és  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.10 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 151.2 (2C-kvat., PMP), 138.4, 138.2 (3 $\times$ ), 138.0, 138.0 (2 $\times$ ) (7C-kvat., Ph), 128.7-126.8 (Ph), 118.1 (2 $\times$ ), 114.5 (2 $\times$ ) (4C-arom., PMP), 102.0 (C-1), 100.1 (C-2'), 82.5 (2 $\times$ ), 80.5, 80.1, 78.3, 76.6 (C-2–C-4 és C-3'–C-5'), 75.2, 75.2, 75.0, 74.6, 74.1, 73.3 (6 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.3, 73.2 (C-5 és C-6'), 70.1, 68.9 (C-6 és C-7'), 67.0 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.8 (C-1), 14.9 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{65}\text{H}_{72}\text{O}_{14}\text{S}$  (1109.32 g/mol), számított C: 70.98, H: 6.38, S: 2.67, talált: C: 71.04, H: 6.33, S: 2.62.

**78**-at előállítottuk még: tioglikozid donorból (**37**) kiindulva **F) eljárást** követve, brómcukor donorból (**70**) kiindulva **G) eljárást** követve  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -os aktiválással, és klórcukor donorból (**71**) kiindulva **H) eljárást** követve  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  –  $\text{HgBr}_2$ -os aktiválással, valamint  $\text{AgOTf}$ -os aktiválással  $-20$  –  $+2$  °C között, és szobahőmérsékleten. A nyers reakcióelegyben a termékek arányát HPLC kromatográfiás mérésekkel vizsgáltuk.

***Benzil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (79a) és benzil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (79b)***

**C eljárás szerint** 750 mg (1.06 mmol) **37** Tioglikozid donorral 1.65 ml (15.9 mmol, 15.0 ekv) benzil-alkoholt glikozilezünk, 286 mg (1.27 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 42 µl (0.48 mmol, 0.4 ekv.) TfoH elegyével. A reakció feldolgozást követően a nyerstermékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 7:3). **79a**: Hozam: 510 mg (64%); Op. 108-110 °C (etil-acetát – *n*-hexán);  $[\alpha]_D +54.2$  (*c* 0.18, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.35; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39-7.15 (m, 25H, arom.), 5.06 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.9 (s, 3H, 3×CHPh), 4.85 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.67-4.51 (m, 5H, CHPh), 4.30 (d, 1H *J* = 9.5 Hz), 4.26-4.11 (m, 3H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.63 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, H-1a), 3.55 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, H-1b), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  138.5, 138.3, 138.0, 137.4 (4×C-kvat. arom.), 128.6-26.8 (arom.), 99.6 (C-2), 83.0, 80.0, 78.2 (C-3–C-5), 75.4, 75.1 (2×), 73.3 (4×CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (C-6), 68.7 (C-7), 67.5 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>Ph-aglikon), 51.7 (C-1), 15.1 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>S (752.9 g/mol), Számított: C: 70.19, H: 6.43, S: 4.26, talált: C: 70.11, H: 6.50, S: 4.22. **79b**: Hozam: 166 mg (21%);  $[\alpha]_D +22.7$  (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.39; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.48-7.13 (m, 25H, arom.) 4.84-4.75 (m, 5H, 5×CHPh), 4.72 (s, 1H, CHPh), 4.69 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CHPh), 4.61 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 4.60 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CHPh), 4.50 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CHPh), 4.27-3.49 (m, 10H), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  138.3, 138.2, 138.1, 137.8, 137.6 (5×C-kvat. arom.), 128.4-127.2 (arom.), 100.2 (C-2), 83.2, 79.2, 76.8 (C-3–C-5), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (C-6), 73.7, 73.5, 73.4, 72.1 (4×CH<sub>2</sub>Ph), 68.6, 66.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-7), 63.2 (CH<sub>2</sub>Ph-aglikon), 51.4 (C-1), 14.9 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>S (752.9 g/mol), Számított: C: 70.19, H: 6.43, S: 4.26, talált: C: 70.27, H: 6.35, S: 4.20.

***p*-Metoxifenil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2→6)-2,3,4-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid (81a) és *p*-metoxifenil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2→6)-2,3,4-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (81b)**

500 mg (0.90 mmol, 1.5 ekv.) **80** Akceptort glikozilezünk 424 mg (0.60 mmol, 1.0 ekv.) **37** tioglikozid donorral **F** eljárás szerint, a reakcióelegyet 162 mg

(0.72 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 32  $\mu$ l (0.36 mmol, 0.6 ekv.) TfoH elegyével aktiváljuk. A termékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 8:2). **81a**: Hozam: 214mg (30%):  $[\alpha]_D +27.6$  (*c* 0.11, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.66 (diklórometán – acetón 98:2); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.19 (m, 35H, Ph), 7.01, 6.68 (2 m, mindegyik 2H, PMP-arom.), 5.07-4.49 (m, 14H, CHPh), 4.26-3.05 (m, 17H, 15váz és SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.5, 151.3 (2C-kvat., PMP), 138.6, 138.4 (3 $\times$ ), 138.2, 138.1, 137.9 (7C-kvat., Ph), 128.5-127.2 (Ph), 119.1 (2 $\times$ ), 114.7(2 $\times$ ) (4C-arom., PMP), 103.4 (C-1), 99.1 (C-2'), 84.4, 82.9, 82.0, 80.0, 78.1, 77.8 (C-2–C-4, C-3'–C-5'), 75.6, 75.3, 75.0 (3 $\times$ ), 74.9 (6CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (C-5 vagy C-6'), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.9 (C-5 vagy C-6'), 68.6 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.4, 60.2 (C-6, C-7'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-1'), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDIMS: *m/z* számított: C<sub>71</sub>H<sub>76</sub>NaO<sub>15</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1223.48. talált: 1223.48. **81b**: Hozam: 64 mg (9%):  $[\alpha]_D -8.6$  (*c* 0.17, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.52 (diklórometán – acetón 98:2); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39-7.08 (m, 35H, Ph), 6.86, 6.76 (2 m, mindegyik 2H, PMP-arom.), 5.07-4.49 (m, 14H, CHPh), 4.26-3.05 (m, 17H, 15váz és SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.0, 151.3 (2C-kvat., PMP), 138.9, 138.8, 138.3, 138.3 (3 $\times$ ), 137.9 (7C-kvat. Ph), 128.4-127.0 (Ph), 117.4 (2 $\times$ ), 114.6 (2 $\times$ ) (4C-kvat. PMP), 101.9 (C-1), 100.5 (C-2'), 84.6, 83.2, 81.8, 78.9, 77.3, 76.6 (C-2–C-4, C-3'–C-5'), 75.6, 74.9, 74.8 (3CH<sub>2</sub>Ph), 74.3, 74.0 (C-5, C-6'), 73.8, 73.3, 73.1 (3CH<sub>2</sub>Ph), 69.5 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.6, 59.6 (C-6, C-7'), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C-1'), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDIMS: *m/z* számított: C<sub>71</sub>H<sub>76</sub>NaO<sub>15</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1223.48. talált: 1223.48.

**Metil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (82a)**

160 mg (0.24 mol) **74a** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórometán – metanol 92:8). **82a**: Hozam: 136 mg (84%);  $R_f$  0.26 (diklórometán – metanol 92:8); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.42-7.41 (m, 20H, Ph), 5.02 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, CHPh), 4.88 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CHPh), 4.87 (s, 2H, CHPh), 4.84 (s, 2H, CHPh), 4.75 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.73 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, CHPh), 4.62 (d, 1H, *J* =

12.3 Hz, *CHPh*), 4.54 (s, 1H, *CHPh*), 4.49 (s, 1H, *CHPh*), 3.93–4.02 (m, 1H), 3.76–3.56 (m, 3H), 3.50 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz, H-1a), 3.39 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz, H-1b), 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  140.3, 140.2, 139.8, 139.7 (4C-kvat. Ph), 129.4–128.5 (20C, Ph), 101.2 (C-2), 85.0, 81.0, 79.8 (C-3, C-4, C-5), 76.4, 76.3, 75.9, 74.6 (4CH<sub>2</sub>Ph), 74.2 (C-6), 70.0 (C-7), 52.3 (C-1), 48.1 (OCH<sub>3</sub>); ESI-MS:  $m/z$  számított C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>O<sub>9</sub>S<sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 647.23; talált, 647.21.

**Metil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-nátriumszulfonáto- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (82b)**

552 mg (0.81 mmol) **74b** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 92:8). **82b**: 523 mg (96%):  $[\alpha]_D +46.1$  ( $c$  0.24, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.22; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27–7.04 (m, 20H, Ph), 4.76–4.33 (m, 8H, *CHPh*), 4.52–4.33 (m, 8H), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.3, 138.2, 138.1, 138.1 (4C-kvat. Ph), 128.4–127.5 (20C, Ph), 100.8 (C-2), 83.0, 78.1, 77.4 (C-3, C-4, C-5), 74.4, 73.5, 73.1 (3CH<sub>2</sub>Ph), 73.0 (C-6), 72.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.7 (C-7), 50.8 (C-1), 49.0 (OCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>9</sub>S (670.74 g/mol): C: 65.24, H: 6.71, S: 4.78, talált: C: 65.17, H: 6.78, S: 4.74,

**4,5,7-Tri-O-benzil-1,3-didezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-arabino-hept-2-ulopiranoz, (84)**

4.45 g (10.03 mmol) **83**<sup>68</sup>-ből kiindulva **A** Eljárás szerint, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – aceton 97:3). Hozam: 3.14 g (88%),  $[\alpha]_D +27.9$  ( $c$  0.20, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.46$ ; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34–7.18 (m, 15H, Ph), 4.89 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz, *CHPh*), 4.67 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz, *CHPh*), 4.62 (s, 1H, *CHPh*), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz, *CHPh*), 4.55 (s, 1H, *CHPh*), 4.49 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, *CHPh*), 4.29 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17–4.01 (m, 2H), 3.82–3.51 (m, 5H, váz), 2.6–2.31 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-3a, H-3b), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.4(2 $\times$ ), 138.1 (3C-kvat., Ph), 128.4–127.6 (Ph), 94.9 (C-2), 77.9, 77.8, 77.3 (C-4–C-5), 74.9, 73.4 (2CH<sub>2</sub>Ph), 72.3 (C-6), 72.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.9 (C-7), 58.8 (C-1), 40.0 (C-3), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS:

m/z számolt  $C_{30}H_{36}NaO_8S^+$   $[M+Na]^+$ : 579.20, talált: 579.65.

**Etil 4,5,7-tri-O-benzil-1,2,3-tridezoxi-1-etoxiszulfonil-2-tio- $\alpha$ -D-arabino-hept-2-ulopiranozid, (85)**

3.14 g (5.23 mmol) **84**-et alakítottunk át **B) Eljárás** szerint a reakcióelegyet  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on 1.5 órán át kevertetve. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (diklórmetán – acetón 98:2), így 2.51 g (74%) fehér, kristályos terméket kaptunk, amelyet etanolból átkristályosítottunk: Op  $75\text{--}76\text{ }^\circ\text{C}$  (etanol);  $[\alpha]_D +77.3$  ( $c$  0.45,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.53$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.34–7.18 (m, 15H, Ph), 4.91 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $CHPh$ ), 4.67 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $CHPh$ ), 4.62 (s, 1H,  $CHPh$ ), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $CHPh$ ), 4.55 (s, 1H,  $CHPh$ ), 4.49 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $CHPh$ ), 4.29 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $SO_3CH_2CH_3$ ), 4.17–4.01 (m, 2H, váz), 3.82–3.51 (m, 5H, váz), 2.6–2.31 (m, 4H,  $SCH_2CH_3$ , H-3a, H-3b), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $SCH_2CH_3$ ), 1.20 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $SO_3CH_2CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  138.3, 138.2 (2 $\times$ ) (3C-kvat., Ph), 128.3–127.4 (Ph), 84.5 (C-2), 77.9, 77.8 (C-4–C-5), 75.0 ( $CH_2Ph$ ), 73.6 (C-6), 73.2, 71.8 (2 $CH_2Ph$ ), 69.2 ( $SO_3CH_2CH_3$ ), 67.1 (C-7), 60.1 (C-1), 38.1 (C-3), 21.3 ( $SCH_2CH_3$ ), 15.1, 13.9 ( $SO_3CH_2CH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ); MALDI-MS: m/z számított:  $C_{32}H_{40}NaO_7S_2^+$   $[M+Na]^+$ : 623.21, talált: 623.34.

**Metil 4,5,7-tri-O-benzil-1,3-didezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-arabino-hept-2-ulopiranozid, (86a) és metil 4,5,7-tri-O-benzil-1,3-didezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-arabino-hept-2-ulopiranozid, (86b)**

300 mg (0.50 mmol) **85** Tioglikozid donorból kiindulva **C) eljárás** szerint 135 mg (0.60 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 18  $\mu$ l (0.20 mmol, 0.4 ekv.) TfOH oldatainak elegyével aktiválva **86a** és **86b** keverékét kapjuk. Az anomereket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – acetón 60:1). **86a**, szirup, hozam: 162 mg (57%):  $[\alpha]_D +30.0$  ( $c$  0.23,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.26$  (n-hexán – etil-acetát 7:3);  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32–7.17 (m, 15H, Ph), 4.90 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $CHPh$ ), 4.69 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CHPh$ ), 4.61–4.47 (m, 4H,  $CHPh$ ), 4.30 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $SO_3CH_2CH_3$ ), 4.07–3.95 (ddd, 1H,  $J = 11.0, 8.3, 5.1$  Hz, H-6), 3.78–3.50 (m, 5H, váz), 3.36 (d, 1H,  $J_{1a,1b} = 15.0$  Hz, H-1a), 3.27 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.81 (dd, 1H,  $J = 5.0, 13.2$  Hz, H-3eq), 1.84 (dd, 1H,  $J = 11.2, 13.2$  Hz, H-3ax),

1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 138.3, 138.1 (3C-kvat., Ph), 128.3–127.5 (Ph), 97.8 (C-2), 77.6, 77.4 (C-4–C-5), 74.9, 73.3 ( $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.4 (C-6), 71.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.9, 66.9 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ , C-7) 54.6 (C-1), 48.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.4 (C-3), 15.1 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{S}$  (570.69 g/mol): C: 65.24, H: 6.71, S: 5.62, talált: C: 65.17, H: 6.77, S: 5.65. **86b**, szirup, hozam: 58 mg (20%):  $[\alpha]_{\text{D}} +18.8$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}} = 0.31$  (n-hexán – etil-acetát 7:3);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39–7.19 (m, 15H, Ph), 4.93 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.77 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.66–4.53 (m, 4H,  $\text{CHPh}$ ), 4.35 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.94–3.83 (ddd, 1H,  $J = 12.7, 7.56, 4.1$  Hz, H-6), 3.78–3.55 (m, 5H, váz), 3.48 (d, 1H,  $J_{1a,1b} = 14.6$  Hz, H-1a), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J = 4.7, 13.5$  Hz, H-3eq), 2.03 (dd, 1H,  $J = 10.6, 13.5$  Hz, H-3ax), 1.43 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2, 138.1 (2 $\times$ ) (3C-quat., Ph), 128.3–127.5 (Ph), 98.1 (C-2), 77.5, 77.2, 74.9 (C-4–C-6), 74.6, 73.3, 71.2 ( $3\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.3, 67.2 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ , C-7), 53.3 (C-1), 49.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.1 (C-3), 15.0 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{S}$  (570.69 g/mol): C: 65.24, H: 6.71, S: 5.62, talált: C, 65.32; H, 6.63, S: 5.66.

***Etil (etil-4,5,6,8-tetra-O-benzil-2,3-didezoxi-3-tio- $\alpha$ -D-glüko-okt-3-ulopiranozid)onát (88)***

740 mg (1.18 mmol) **87LIT**-ből kiindulva **B** eljárás szerint. A nyers reakcióelegyet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (diklórmetán – acetón 98:2). Hozam: (497 mg, 63%):  $[\alpha]_{\text{D}} +84.0$  ( $c$  0.22,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}} = 0.62$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21–7.34 (m, 20H, Ph), 5.00 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.90 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.88–4.84 (m, 3H,  $\text{CHPh}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.59 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.37 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz, váz), 4.19 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz, váz), 3.98–4.05 (m, 3H, 1váz és  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (dd, 1H,  $J = 11.3, 4.6$  Hz, H-8a), 3.68 (dd, 1H,  $J = 11.4, 1.7$  Hz, H-8b), 3.63 (t, 1H,  $J = 9.6$  Hz, váz), 3.00 (d, 1H,  $J_{2a,2b} = 14.5$  Hz, H-2a), 2.96 (d, 1H,  $J_{2b,2a} = 14.5$  Hz, H-2b), 2.41–2.55 (m, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.0 ( $\text{COOEt}$ ), 138.6 (2 $\times$ ), 138.5, 138.2 (4C-kvat., Ph), 128.4–127.3 (Ph), 89.7 (C-3), 83.9, 80.7, 78.2 (C-4–C-6), 75.5, 75.2, 75.0 ( $3\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.7 (C-7), 73.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),

68.8 (C-8), 60.5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.8 (C-2), 19.8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.2, 14.0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>S (670.85 g/mol), számított: C: 71.61, H: 6.91, S: 4,78, talált: C: 71.70, H: 6.84, S, 4,75.

***Etil (metil 4,5,6,8-tetra-O-benzil-2-dezoxi- $\alpha$ -D-glüko-okt-3-ulopiranozid)onát (89a) és etil (metil 4,5,6,8-tetra-O-benzil-2-dezoxi- $\beta$ -D-glüko-okt-3-ulopiranozid)onát (89b)***

335 mg (0.50 mmol) **88**-ből kiindulva **C** eljárás szerint 135 mg (0.60 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 18  $\mu$ l (0.20 mmol, 0.4 ekv.) TfoH oldatainak elegyével aktiválva. Az anomereket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 8:2). **89a**, szirup, hozam: 70 mg (22%):  $[\alpha]_D +38.3$  (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>), irodalom: +35.8;  $R_f = 0.25$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33–7.19 (m, 20H, Ph), 4.98 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CHPh), 4.91 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.89 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.85 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, CHPh), 4.83 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.62 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, CHPh), 4.59 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CHPh), 4.52 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.12 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz, váz), 4.04–4.00 (m, 3H, váz), 3.75 (dd, 1H, *J* = 11.2, 4.6 Hz, H-8a), 3.70–3.67 (m, 3H), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.82 (d, 1H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 14.0 Hz, H-2a), 2.78 (d, 1H, *J*<sub>2b,2a</sub> = 14.0 Hz, H-2b), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.0 (COO), 138.6, 138.4, 138.3, 138.1 (4C-kvat., Ph), 128.3–127.4 (Ph), 100.1 (C-3), 83.3, 80.8, 78.3 (C-4–C-6), 75.5, 75.4, 75.0, 73.3 (4CH<sub>2</sub>Ph), 72.6 (C-7), 68.6 (C-8), 60.5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.9 (OCH<sub>3</sub>), 36.9 (C-2), 14.0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Elemanalízis: C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub> (640.76 g/mol): C: 73.10, H: 6.90, talált: C: 72.98, H: 6.89. **89b**, szirup (100 mg, 31%):  $[\alpha]_D +41.7$  (*c* 0.17, CHCl<sub>3</sub>), irodalom: –28.5;  $R_f = 0.30$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.19–7.32 (m, 20H, Ph), 4.86 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, CHPh), 4.84 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.81 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.77 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, CHPh), 4.64–4.60 (m, 3H, CHPh), 4.52 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, CHPh), 4.13–4.03 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (dd, 1H, *J* = 10.2, 8.8 Hz, váz), 3.83–3.78 (m, 3H, váz), 3.73 (dd, 1H, *J* = 8.4, 7.4 Hz, H-8a), 3.70 (dd, 1H, *J* = 10.8, 1.7 Hz, H-8b), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (d, 1H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 14.0 Hz, H-2a), 2.81 (d, 1H, *J*<sub>2b,2a</sub> = 14.0 Hz, H-2b), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.16 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.0 (COO), 138.4, 138.3, 138.1, 138.1 (4Ckvat., Ph), 128.3–127.4 (Ph), 101.6 (C-3),

83.4, 79.6, 77.5 (C-4–C-6), 74.9, 74.7, 73.5 (3CH<sub>2</sub>Ph), 73.4 (C-7), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph) 68.8 (C-8), 60.4 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.9 (OCH<sub>3</sub>), 37.0 (C-2), 14.1 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
Elemanalízis: C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub> (640.76 g/mol): C: 73.10, H: 6.92, talált: C, 73.19; H, 6.83.

***Etil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1,2-didezoxi-2-tio- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid (90)***

555 mg (1.00 mmol) **50**-ből kiindulva **B**) eljárás szerint 0 °C-on 3.5 órán át, a nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (diklórmetán – acetón 98:2). Hozam: 180 mg (30%);  $[\alpha]_D +65.0$  (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.80$  (diklórmetán – acetón 120:2); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37–7.14 (m, 20H, Ph), 4.95 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.93 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.88 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.83 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.74 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.61 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.54 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, CHPh), 4.47 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.12–4.06 (m, 2H, váz), 3.73 (dd, 1H, *J* = 4.4, 11.1 Hz, váz) 3.76–3.59 (m, 2H, váz), 3.41 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-3), 2.58–2.40 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 3H, C-1H<sub>3</sub>), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.8, 138.2 (3×) (4Ckvat., Ph), 128.8–127.5 (Ph), 89.1 (C-2), 85.8, 83.9, 78.5 (C-3–C-5), 75.6, 75.6, 74.9, 73.3 (4CH<sub>2</sub>Ph), 72.9 (C-6), 68.9 (C-7), 27.5 (C-1), 19.8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Elemanalízis: C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>S (598.79 g/mol), C: 74.22, H: 7.07, S: 5.35, talált: C: 74.15, H: 7.14, S: 5.32.

***Metil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (91a) és metil 3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi- $\beta$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (91b)***

317 mg (0.53 mmol) **90**-ből kiindulva **C**) eljárás szerint a reakciót 144 mg (0.64 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 19  $\mu$ l (0.21 mmol, 0.4 ekv.) TfOH oldatainak elegyével aktiválva **91a** és **91b** keverékét kapjuk. Az anomereket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – acetón 60:1). **91a**, szirup: Hozam: 55 mg (18%);  $[\alpha]_D +20.3$  (*c* 0.45, CHCl<sub>3</sub>), irodalom: +21.3;  $R_f = 0.59$  (*n*-hexán – etil-acetát 7:3); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41–7.10 (m, 20H, Ph) 4.93 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.91 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, CHPh), 4.87 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CHPh), 4.83 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CHPh), 4.68 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, CHPh), 4.63 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, CHPh), 4.52 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CHPh), 4.54 (s, 1H, CHPh), 4.13–4.03 (m, 1H, váz), 3.74–3.62 (m, 4H, váz), 3.35 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-

3), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.7, 138.2, 138.2, 138.0 (4C-kvat., Ph), 128.7–127.5 (Ph), 100.3 (C-2), 83.8, 83.3, 78.6 (C-3–C-5), 75.6, 75.5, 74.9, 73.3 (4CH<sub>2</sub>Ph), 71.5 (C-6), 68.8 (C-7), 47.9 (OCH<sub>3</sub>), 19.9 (C-1). Elemanalízis: C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (568.70 g/mol), C: 76.03, H: 7.09, talált: C: 76.11, H: 7.01. **91b**, szirup: Hozam: 75 mg (25%); [α]<sub>D</sub> +9.5 (c 0.11, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.69 (*n*-hexán – etil-acetát 7:3); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35–7.14 (m, 20H, Ph), 4.92 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, *CHPh*), 4.91 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, *CHPh*), 4.87 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, *CHPh*), 4.83 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, *CHPh*), 4.69 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, *CHPh*), 4.61 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, *CHPh*), 4.53 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, *CHPh*), 4.52 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, *CHPh*), 4.11–4.04 (m, 1H, H-6), 3.71 (dd, 1H, *J* = 2.8, 10.4 Hz, H-7), 3.67–3.63 (m, 3H, váz), 3.35 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-3), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.7 (2×), 138.4, 138.2 (4Ckvat., Ph), 128.3–127.1 (Ph), 102.0 (C-2), 84.0, 82.6, 78.2 (C-3–C-5), 75.5, 75.0, 74.1, 73.4 (4CH<sub>2</sub>Ph), 71.7 (C-6), 69.4 (C-7), 48.6 (OCH<sub>3</sub>), 16.7 (C-1). Elemanalízis: C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (568.70 g/mol), C: 76.03, H: 7.09, talált: C: 76.16, H: 6.96.

***Azido-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1,2-didezoxi-1-etoxiszulfonyl-α-D-glüko-hept-2-ulo-piranozid, (92)***

800 mg (1.21 mmol) **36** 8 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 191 μl (1.45 mmol, 1.2 ekv.) Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>-ot és 304 μl (2.42 mmol, 2.0 ekv.) BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O-ot adunk, majd 3 órán át kevertetjük. Az elegyet diklórmetánnal hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – acetone 97:3). **92**: Hozam: 680 mg (78%); [α]<sub>D</sub> +67.1 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.41; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39–7.14 (m, 20H, Ph), 5.03 (d, 1H, *J* 11.2 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.98–4.73 (m, 4H, *CHPh*), 4.64–4.47 (m, 3H, *CHPh*), 4.30–4.12 (m, 3 H), 4.09–3.71 (m, 5H), 3.70 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H-1a), 3.52 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H-1b), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.0, 137.8, 137.6 (2·) (4C-kvat. Ph), 128.5–127.6 (20C, Ph), 91.4 (C-2), 83.3, 80.1, 77.3 (C- 3, C-4, C-5), 75.7, 75.4, 75.1, 73.4 (4CH<sub>2</sub>Ph), 74.6 (C-6), 68.2, 68.1 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-7), 53.5 (C-1), 151 (SO<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (KBr): 3050, 2880, 2130 (N<sub>3</sub>), 1510, 1460, 1360, 1100, 920,

740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; MALDI-MS:  $m/z$  számított  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 710.25, talált: 710.16.

***Metil-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (93)***

364 mg (0.50 mmol) **100b**-ről távolítjuk el a NAP-éter védőcsoportot **J** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – aceton 98:2). Hozam: 261 mg (89%);  $[\alpha]_{\text{D}} +17.2$  ( $c$  0.14,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.20;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.14 (m, 15H, Ph), 5.00 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.90 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.86-4.74 (m, 2H,  $\text{CHPh}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.53 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.29-4.05 (m, 3H, váz, és  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz, váz), 3.81-3.46 (m, 6H, váz), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.72 (s, 1H, OH), 1.24 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.3, 137.8 (2 $\times$ ) (3C-kvat. Ph), 128.4–127.2 (Ph), 98.8 (C-2), 82.5, 79.2, 72.4, 71.2 (C-3–C-6), 75.2, 75.0, 73.3 (3 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.5 (C-7), 67.1 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50.1 (C-1), 47.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 14.8 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{S}$  (586.69 g/mol): számított: C: 63.46, H: 6.53, S: 5.47, talált: C: 63.69, H: 6.48, S: 5.43.

***p-Metoxifenil-2,3,6-tri-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (95)***

4.87 g (8.03 mmol) **94LIT** 80 ml száraz dimetilformamiddal készült oldatához 0 °C-on 0.48 g (60%-os, 12.05 mmol, 1.5 ekv.) nátrium-hidridet adunk, majd 1 órán át kevertetjük. Az elegyhez 1.15 ml (9.64 mmol 1.2 ekv.) benzil-bromidot adunk, 5 órán át kevertetjük, majd szobahőmérsékletre engedjük. A reagens feleslegét etil-acetáttal, majd metanollal elbontjuk, az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklórmetánnal hígítjuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így 5.29 g (95%) fehér, porszerű terméket kapunk. A nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Op. 98-100 °C (etanol);  $[\alpha]_{\text{D}} -15.4$  ( $c$  0.81,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.65 ( $n$ -hexán – etil-acetát 7:3);  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84-7.21 (m, 22H, arom.), 7.04, 6.81 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.06 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.99 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.97 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.92-4.88 (m, 1H, váz), 4.84 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.83 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.60 (d,

1H,  $J = 12.0$  Hz, CHAr), 4.51 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, CHAr), 3.84-3.78 (m, 1H, váz), 3.77 (OCH<sub>3</sub>), 3.76-3.67 (m, 4H, váz), 3.65-3.55 (m, 1H, váz); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.2, 151.5 (2C-kvat., PMP), 138.5, 138.2, 138.1 (3C-kvat., Ph), 135.4, 133.2, 132.9 (3C-kvat., NAP), 128.5-125.6 (arom.), 118.4 (2 $\times$ ), 114.5 (2 $\times$ ) (4C-arom., PMP), 102.8 (C-1), 84.7, 82.1, 77.7, (C-2–C-4), 75.0 (C-5), 75.7, 75.1, 75.0, 73.4 (4CH<sub>2</sub>Ar), 68.8 (C-6), 55.6 (OCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub> (696.83 g/mol), számított: C: 77.56; H: 6.36, talált: C: 77.44; H: 6.48.

### **2,3,6-Tri-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil- $\alpha,\beta$ -D-glükopiranoz, (96)**

2.36 g (3.39 mmol) **95-öt** szuszpendálunk 40 ml acetonitrilben, és 4 ml HCl – víz 1:1 elegyével 3 órán át erős kevertetés mellett refluxáltatjuk. A reakcióelegyet hűtjük, bepároljuk, a maradékot diklórmetánban oldjuk. A szerves fázist vízzel, majd kétszer 10 ml 5%-os NaOH oldattal, végül vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk, így 1.70 g (85%) **96**  $\alpha$ ,  $\beta$  anomer keveréket kapunk ( $\alpha:\beta = 1.6$ ), amelyeket elválasztás nélkül használtunk a következő reakcióban. Op. 96-98 °C (etanol);  $[\alpha]_D -2.1$  ( $c$  0.24; CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  0.42, 0.48 ( $n$ -hexán – etil-acetát 6:4); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.92-7.37 (m, ~35.8 H, arom.), 5.35 (d,  $J = 3.0$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 5.11-4.52 (CHAr), 4.22-4.16 (m, váz), 4.13 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz, váz- $\alpha$ ), 4.01 (s, OH- $\beta$ ) 3.84-3.62 (m, váz), 3.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, váz- $\beta$ ), 3.44 (s, OH- $\alpha$ ); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.7-137.8 (6C-kvat., Ph), 135.7-132.9 (3C-kvat., NAP), 128-4-125.8 (arom.), 97.4 (C-1 $\beta$ ), 91.2 (C-1 $\alpha$ ), 84.6, 83.1 (C-2 $\beta$ , C-3 $\beta$  vagy C-4 $\beta$ ), 81.8, 80.0, 77.7 (C-2 $\alpha$ , C-3 $\alpha$  vagy C-4 $\alpha$ ), 75.6–73.2 (CHAr), 70.3 (C-5 $\alpha$ ), 68.9 (C-6 $\beta$ ), 68.6 (C-6 $\alpha$ ); Elemanalízis: C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (590.71 g/mol), számított: C: 77.26, H: 6.48, talált: C: 77.39, H: 6.35.

### **2,3,6-Tri-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil-D-glükonsav-1,5-lakton, (97)**

**I. Módszer:** 1.40 g (2.37 mmol) **96**-hoz adjuk 892 mg (2.36 mmol, 1.0 ekv.) PDC és 0.72 ml (7.11 mmol, 3.0 ekv.) ecetsavanhidrid 7 ml száraz diklórmetánnal készült oldatát, majd a reakcióelegyet 45 percen át 40 °C-on kevertetjük. Az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, a kivált söt Celite rétegen szűrjük, etil-acetáttal mossuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A

nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, így 200 mg (14%) **97**-et kapunk.  $[\alpha]_D -8.4$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.36 (diklórmetán – aceton 98:2). **II. Módszer:** 2.20 g (3.72 mmol) **96** 20 ml száraz diklórmetánnal készített oldatához szobahőmérsékleten 3.16 g (7.44 mmol, 2.0 ekv.) Dess-Martin oxidálószer 20 ml száraz diklórmetánnal készült szuszpenzióját adjuk. 20 perc elteltével az oldatot 100 ml dietiléterrel hígítjuk, majd 25 ml (4.4 ekv. /oxidálószer) 1.3 M-os NaOH oldattal elbontjuk az oxidálószer feleslegét. A szerves fázist 20 ml 1.3 M-os NaOH oldattal mossuk, hígítjuk, vízzel semlegese mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – aceton 98:2), így 1.73 g (85%) szirupos **97**-t kapunk.  $R_f$  0.36 ;  $[\alpha]_D -8.4$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ );  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_6$  (588.36 g/mol): számított: C: 77.53, H: 6.16, talált: C: 77.44, H: 6.25.

### ***3,4,7-Tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonyl- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranoz (98)***

1.18 g (0.20 mmol) **97**-ből kiindulva **A) Eljárás** szerint, a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk ( $n$ -hexán – etil-acetát 6:4). A terméket etanolból átkristályosítjuk, így 1.43 g (86%) **98**-at kapunk: Op. 97-98 °C (etanol);  $[\alpha]_D +63.5$  ( $c$  0.32,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.46 ( $n$ -hexán – etil-acetát 6:4);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78-7.09 (m, 22H, arom.), 4.92-4.52 (m, 6H,  $\text{CHAr}$ ), 4.43 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.34 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.10 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.06-3.91 (m, 2H, váz), 3.74-3.51 (m, 3H, váz), 3.31 (d, 1H,  $J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.30 (d, 1H,  $J = 15.0$  Hz, H-1a), 2.89 (d, 1H,  $J = 15.0$  Hz, H-1b), 1.18 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.3, 137.8, 137.3 (3C-kvat. Ph), 135.4, 133.2, 132.9 (3C-kvat., NAP), 128.7–125.7 (arom.), 95.8 (C-2), 82.9, 80.9, 77.9 (C-3–C-5), 75.6, 75.1, 75.0, 73.4 ( $4\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 71.9 (C-6), 68.3 (C-7), 67.9 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 (C-1), 14.9 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{S}$  (712.85 g/mol), számolt: C: 69.08, H: 6.22, S: 4.50, talált: C: 69.01, H: 6.28 S: 4.52.

### ***Etil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonyl-2-tio- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (99)***

8.37 g (11.74 mmol) **98**-ből kiindulva **B) eljárás** szerint 0 °C-on 18 órán át, majd szobahőmérsékleten 1 órán át. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően (hexán – etil-acetát 3:2) a terméket etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 8.36 g (94%); Op.

84-85 °C (etanol);  $[\alpha]_D +61.1$  (c 0.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.77;  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82-7.20 (m, 22H, arom.), 5.04 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.99 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.92 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.87 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.86 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.77 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.59 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, váz), 4.50 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.28-4.13 (m, 3H, váz), 4.13-4.06 (m, 1H, váz), 3.80 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H-1a), 3.82-3.72 (m, 3H, váz), 3.69 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H-1b), 2.47 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3, 138.2, 138.1 (3C-kvat. Ph), 135.3, 133.1, 132.8 (3C-kvat., NAP), 128.5-125.7 (arom.), 89.0 (C-2), 83.9, 79.5, 77.9 (C-3–C-5), 75.4, 75.2, 75.1 (3 $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 74.0 (C-6), 73.2 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 68.8 (C-7), 67.2 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.9 (C-1), 19.8 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{S}_2$  (756.97 g/mol), számolt: C: 68.23, H: 6.39, S: 8.47, talált: C: 68.34, H: 6.32, S: 8.44.

***Metil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glükó-hept-2-ulozid, (100a) és metil-3,4,7-tri-O-benzil-5-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\beta$ -D-glükó-hept-2-ulozid, (100b)***

2.27 g (3.00 mmol) **99** Tioglikozidot alakítunk át **C** eljárás szerint, a reakciót 0.81 g (3.60 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 107  $\mu\text{l}$  (1.21 mmol, 0.4 ekv.) TfOH oldatának elegyével aktiváljuk. Az elegyet 25 percen át kevertetjük, majd feldolgozás után a termékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk (*n*-hexán – etil-acetát 7:3). **100a**: Hozam: 1.65 g (76%); Op. 72-74 °C (etanol);  $[\alpha]_D +22.4$  (c 0.11,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.48;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86–7.22 (m, 22H, arom.), 5.08-4.92 (m, 4H,  $\text{CHAr}$ ), 4.85 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.76 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.62 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.29 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz, váz), 4.26 (dd, 1H,  $J = 9.8, 2.7$  Hz, váz), 4.19 (dd, 1H,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, váz), 4.15 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz, váz), 4.10 (dd, 13.8 Hz, 6.7 Hz, váz), 3.90-3.65 (m, 4H, 2váz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.57 (s, 1H, váz), 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.23 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 138.1, 138.0 (3C-kvat., Ph), 135.4, 133.1, 132.9 (3C-kvat., NAP), 128.4–125.7 (arom.), 99.0 (C-2), 83.1, 79.7, 78.0 (C-3–C-5), 75.5, 75.4, 75.1, 73.3 (4 $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 72.9 (C-6), 68.5 (C-7), 67.4

(SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.4 (C-1), 47.8 (OCH<sub>3</sub>), 15.0 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (726.87 g/mol): számított: C: 69.40, H: 6.38, S: 4.41, talált: C: 69.24, H: 6.49, S: 4.47. **100b**: Hozam: 0.47 g (22%); [α]<sub>D</sub>+42.4 (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.43; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (200 MHz,): δ 7.84–7.15 (m, 22H, arom.), 4.97 (d, 1H, J = 11.1 Hz, CHAr), 4.87 (d, 1H, J = 11.5 Hz, CHAr), 4.80 (d, 1H, J = 11.5 Hz, CHAr), 4.77 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CHAr), 4.74 (d, 1H, J = 11.1 Hz, CHAr), 4.64 (d, 1H, J = 10.8 Hz, CHAr), 4.62 (d, 1H, J = 12.1 Hz, CHAr), 4.48 (d, 1H, J = 12.1 Hz, CHAr), 4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13–3.55 (m, 8 H, váz), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.34 (t, 3H, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.2, 138.0, 137.5 (3C-kvat., Ph), 135.5, 133.1, 132.8 (3C-kvat., NAP), 128.4–125.6 (arom.), 100.1 (C-2), 82.9, 78.4, 76.8 (C-3–C-5), 74.7, 74.0 (2CH<sub>2</sub>Ar), 73.7 (C-6), 73.3 (2×) (2CH<sub>2</sub>Ar), 68.5 (C-7), 66.7 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.7 (C-1), 47.8 (OCH<sub>3</sub>), 14.9 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (726.87 g/mol): számított: C: 69.40, H: 6.38, S: 4.41, talált: C: 69.28, H: 6.45, S: 4.48.

***3,4,7-Tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1,2-didezoxi-1-etoxiszulfonil-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozil-klorid (101)***

245 mg (0.30 mmol) **98**-at alakítunk át **71** klórcukor donor előállítására szerint. A reakció követése során eltérést nem tapasztaltunk, a donor vegyületet tisztítás nélkül felhasználtuk. R<sub>f</sub> 0.89 (diklórmetán – aceton 98:2).

***p-Metoxifenil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-α-D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2→4)-2,3,4-tri-O-benzil-β-D-glükopiranozid (103) és 2,6-anhidro-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-etoxiszulfonil-D-glüko-hept-1-enitol, (102)***

**H) eljárás** szerint AgOTf aktivátor alkalmazásával 6.26 g (11.25 mmol) **73** akceptor 15 ml száraz toluóllal és 65 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 10 g 4 Å porított molekulaszitát, és sötétben 2.90 g (11.28 mmol, 2.0 ekv.) AgOTf-ot adunk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután az elegyhez adjuk 4.11 g (5.63 mmol, 0.5 ekv.) klórcukor donor (**101**) ~20 ml száraz diklórmetános oldatát. Az elegyet 5 napon át 0 °C-on kevertetjük, majd feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával

elválasztjuk (diklórmetán – acetón 98:2). **103**: Hozam: 2.08 g (29%):  $[\alpha]_D +9.0$  ( $c$  0.19,  $\text{CDCl}_3$ );  $R_f$  0.85 (diklórmetán – acetón 98:2);  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.13 (m, 37H, arom.), 6.98, 6.79 (2m, mindegyik, 2H, PMP), 5.11-5.04 (m, 1H, váz), 5.03-4.35 (m, 14H,  $\text{CHAr}$ ), 4.26 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz, váz), 4.18 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, váz), 4.15-4.08 (m, 2H, váz), 4.02-3.93 (m, 3H, váz), 3.90 (q, 2H,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80-3.58 (m, 7H, váz), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.10 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 151.3 (2C-kvat., PMP), 138.5, 138.3 (2 $\times$ ), 138.3, 138.1, 138.0 (6C-kvat. Ph), 135.5, 133.2, 132.9 (3C-kvat., NAP), 128.5-125.8 (arom.), 118.2 (2 $\times$ ), 114.5 (2 $\times$ ) (4C-arom, PMP), 102.1 (C-1), 100.2 (C-2'), 82.6, 82.6, 80.6, 80.1, 78.3, 76.7 (C-2–C-4, C-3'–C-5'), 75.3, 75.2, 75.1, 74.6, 74.2, 73.4, 73.3 (7 $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 73.4, 73.3 (C-5, C-6'), 70.2 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 68.9, 67.0 (C-6, C-7'), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.9 (C-1'), 14.9 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{71}\text{H}_{76}\text{O}_{15}\text{S}$  (1251.48 g/mol), számított: C: 71.98, H: 6.28, S: 2.56, talált: C: 71.89, H: 6.33, S: 2.59. **73**, visszanyert: 5.02 g (80%):  $R_f$  0.52 (diklórmetán – acetón 98:2).

A terméket előállítására használt további eljárás: **G) eljárást** követve **NIS-TfOH-as aktiválással**: 111 mg (0.2 mmol, 2.0 ekv.) akceptort **73** akceptort glikozilezünk 77 mg (0.10 mmol, 1 ekv.) **99** donorral, a reakcióelegyet 27 mg (0.12 mmol, 1.2 ekv.) NIS és 3  $\mu\text{l}$  (0.03 mmol, 0.3 ekv.) TfOH oldatával – 40 °C-on aktiváljuk, majd 75 percen át kevertetjük, majd feldolgozzuk, a termékeket oszlopkromatográfiával elválasztjuk: **103**: 8 mg (10%); a terméket  $^1\text{H NMR}$  adatok alapján azonosítottuk. **102**: 22 mg (32%);  $R_f$  0.58;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84-7.15 (m, 22H, arom.), 5.67 (s, 1H, H-1) 4.84 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.74 (s, 1H,  $\text{CHAr}$ ), 4.69 (s, 1H,  $\text{CHAr}$ ), 4.67-4.52 (s, 4H,  $\text{CHAr}$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CHAr}$ ), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00-3.75 (m, 5H), 1.21 (t, 3H,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.9 (C-2), 137.9, 137.3, 136.5, 134.9, 133.1, 133.0 (6C-kvat., arom), 128.6-125.8 (arom), 104.1 (C-1), 82.2, 78.4, 76.8, 76.4 (C-3–C-6), 73.7, 73.4, 73.2, 72.3 (4 $\text{CHAr}$ ), 67.8 (C-7), 66.7 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MALDI-MS:  $m/z$  számolt  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{NaO}_8\text{S}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 717.25, talált: 717.61.

***p*-Metoxifenil-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid (105)**

**I. Módszer:** 262 mg (0.21 mmol) **103**-ról távolítjuk el a NAP-éter védőcsoportot **J) eljárás** szerint diklórmétán – metanol 4:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (*n*-hexán – etil-acetát 6:4), így 77 mg (33%) tiszta **105**-öt kapunk. **II. Módszer:** 1.29 g (1.03 mmol) **103**-ról távolítjuk el a NAP-éter védőcsoportot **J) eljárás** szerint diklórmétán – víz 9:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (*n*-hexán – etil-acetát 6:4), így 0.90 g (87%) tiszta **105**-öt kapunk:  $[\alpha]_D +5.7$  (*c* 0.11, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.49; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.02 (m, 30H, Ph), 6.97, 6.80 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.12-5.04 (m, 1H, váz), 4.97 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CHPh), 4.89 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, CHPh), 4.86 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.82-4.47 (m, 7H, CHPh), 4.45 (s, 2H, CHPh), 4.24-4.07 (m, 3H, váz), 4.02-3.53 (m, 11H, váz), 3.85 (2q, 2H, *J* = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 1H, OH), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.2, 151.2 (2C-kvat., PMP), 138.4 (2×), 138.2, 138.0, 138.0, 137.9, (7C-kvat., Ph), 128.7-127.1 (Ph), 118.2 (2×), 114.5 (2×) (4C-arom, PMP), 102.1 (C-1), 100.2 (C-2'), 82.5, 82.0, 80.6, 79.8, 76.6, 73.1, 72.6, 72.0 (C-2–C-5, C-3'–C-6'); 75.1 (2×), 74.5, 74.2, 73.5, 73.3 (6CH<sub>2</sub>Ph), 70.4, 70.0 (C-6, C-7'), 66.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (C-1'), 14.8 (SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS: *m/z* számolt C<sub>64</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>15</sub>S<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1133.43, talált: 1133.08.

***p*-Metoxifenil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2→5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2→4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid (107)**

987 mg (0.89 mmol, 1.0 ekv.) **105** Akceptort glikozilezünk 605 mg (0.88 mmol, 1.0 ekv.) **101** klórcukor donorral **H) eljárás** szerint **AgOTf-os aktiválással**. A reakcióelegyet 5 nap elteltével feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmétán – acetón 98:2). **107:** Hozam: 480 mg (30%);  $[\alpha]_D +28.2$  (*c* 0.22, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.51; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.84-7.01 (m, 52H, Ph), 6.99, 6.72 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.06 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-1), 5.02-4.36 (m, 20H, CHAr), 4.32-3.55 (m, 26H, 22váz, 2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.11, 1.03 (2t, 6H, 2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.1, 151.2 (2C-kvat., PMP), 138.6, 138.4, 138.3, 138.2, 138.2, 138.1, 138.1 (2×), 138.0 (9C-kvat., Ph), 135.3, 133.1, 132.9 (3C-kvat., NAP), 128.4-

125.8 (arom.), 118.3 (2×), 114.4 (2×) (4C-arom, PMP), 102.0 (C-1), 100.2 (C-2'), 99.3 (C-2''), 82.6, 82.4, 81.7, 80.3, 80.1, 78.6, 78.3, 76.0, 73.6, 73.1, 73.1, 72.4 (C-2–C-5, C-3'–C-6', C-3''–C-6''), 75.3 (2×), 75.2, 74.9, 74.5, 74.0, 73.9, 73.5, 73.3, 73.2, (10CH<sub>2</sub>Ar), 69.6, 69.5, 68.8 (C6, C-7', C-7''), 66.9, 66.5 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.3, 51.4 (C-1', C-1''), 14.8, 14.7 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS: m/z számolt C<sub>105</sub>H<sub>112</sub>NaO<sub>23</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1828.70, talált: 1828.51.

***p*-Metoxifenil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-  
ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-  
ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (108)**

250 mg (0.23 mmol, 1.5 ekv. ) **105** Akceptort glikozilezünk 102 mg (0.15 mmol, 1.0 ekv.) **71** klórcukor donorral **H** eljárás szerint **AgOTf-os** aktiválással. A reakcióelegyet 5 nap elteltével feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2). **108**: Hozam: 104 mg (39%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +32.6 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.51; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.07 (m, 50H, Ph), 6.99, 6.76 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.05 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-1), 5.03-4.37 (m, 20H, CHPh), 4.36-3.55 (m, 26H, 22váz és 2 SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.10, 1.03 (2t, 6H, 2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155.2, 151.2 (2C-kvat., PMP), 138.7, 138.5, 138.3, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0 (3×), 137.9, (10C-kvat., Ph), 128.5-127.0 (Ph), 118.4 (2×), 114.5 (2×) (4C-arom, PMP), 102.1 (C-1), 100.2 (C-2'), 99.3 (C-2''), 82.6 (3×), 81.7, 80.5, 80.1, 78.6, 78.3, 76.0, 73.5, 73.1, 72.5 (C-2–C-5, C-3'–C-6', C-3''–C-6''), 75.3 (4×), 75.0, 74.6, 74.5, 74.1, 73.3, 73.3 (10CH<sub>2</sub>Ph), 69.5 (2×), 68.8 (C-6, C-7', C-7''), 67.0, 66.5 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (2×) (C-1', C-1''), 14.9, 14.8 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS: m/z számolt C<sub>101</sub>H<sub>110</sub>NaO<sub>23</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1777.68, talált: 1777.24.

***p*-Metoxifenil-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-  
ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-  
ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (109)**

444 mg (0.25 mmol) **107**-ről távolítjuk el a NAP-éter védőcsoportot **J** eljárás szerint 8 ml diklórmetán – víz 9:1 elegyében, a terméket

oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – aceton 99:1). Hozam: 287 mg (79%);  $[\alpha]_D +25.2$  ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.38;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.02 (m, 45H, Ph), 7.00, 6.78 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.08 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, H-1), 5.99-4.35 (m, 18H,  $\text{CHPh}$ ), 4.34-3.52 (m, 27H, 23váz és  $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.58 (s, 1H, OH), 1.12, 1.10 (2t, 6H,  $J = 7.1$  Hz,  $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.2, 151.2 (2C-kvat., PMP), 138.7, 138.5 (2 $\times$ ), 138.3, 138.1 (3 $\times$ ), 138.0, 137.9 (9C-kvat., Ph), 128.6-126.9 (Ph), 118.5 (2 $\times$ ), 114.6 (2 $\times$ ) (4C-arom, PMP), 102.2 (C-1), 100.3 (C-2'), 99.4 (C-2''), 82.6, 82.1, 81.8, 80.6, 76.2, 79.8, 74.8, 73.9, 73.3, 73.1, 72.6, 72.2 (C-2–C-5, C-3'–C-6', C-3''–C-6''), 75.3, 75.3, 75.2, 74.6, 74.3, 73.8, 73.7, 73.4, 73.0 (9 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.5, 69.6 (2 $\times$ ) (C-6, C-7' és C-7''), 66.9, 66.7 ( $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.5 (2 $\times$ ) (C-1', C-1''), 15.0, 14.9 ( $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MALDI-MS:  $m/z$  számolt  $\text{C}_{94}\text{H}_{104}\text{NaO}_{23}\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : számított: 1688.63, talált: 1688.73.

***p*-Metoxifenil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozid, (110)**

320 mg (0.19 mmol, 1.0 ekv.) **109** Akceptort glikozilezünk 137 mg (0.19 mmol, 1.0 ekv.) **101** klórcukor donorról **I** eljárás szerint **AgOTf-os** aktiválással. A reakcióelegyet 5 nap elteltével feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2). **110**: Hozam: 141 mg (31%);  $[\alpha]_D +36.8$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.54;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.00 (m, 67H, arom), 6.98, 6.72 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 5.04 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, H-1), 4.97-3.46 (m, 62H, 26 $\text{CHAr}$ , 30 váz,  $3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.07, 1.01, 0.99 (3t, 9H,  $3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.2, 151.3 (2C-kvat., PMP), 138.7 (2 $\times$ ), 138.4 (2 $\times$ ), 138.4, 138.3, 138.2, 138.2, 138.0 (2 $\times$ ), 138.0, 137.9 (12C-kvat., Ph), 135.5, 133.2, 133.0 (3C-kvat., NAP), 128.5-125.8 (arom.), 118.3 (2 $\times$ ), 114.5 (2 $\times$ ) (4C-arom., PMP), 102.2 (C-1), 100.3, 99.5, 99.3 (C-2', C-2'', C-2'''), 82.9, 82.3, 81.7, 81.5, 81.2, 81.0, 80.6, 79.9, 78.1, 76.2, 74.4, 73.5, 73.3, 72.6, 71.8, 71.6 (C-2–C-5, C-3'–C-6', C-3''–C-6'', C-3'''–C-6'''), 75.3 (2 $\times$ ), 75.2, 75.0, 74.7, 74.5, 74.4, 74.1, 73.6, 73.5, 73.4

(2×), 73.2 3 (13CH<sub>2</sub>Ar), 69.6, 69.3, 69.2, 68.7 (C-6, C-7', C-7'', C-7'''), 67.1, 66.6, 66.5 (3SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 52.0 (3×) (C-1', C-1'', C-1'''), 15.0, 14.9 (2×) (3SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>135</sub>H<sub>146</sub>O<sub>31</sub>S<sub>3</sub> (2360.78 g/mol), Számított: C: 68.68, H: 6.23, S: 4.07, talált: C: 68.51, H: 6.26, S: 4.13.

***p*-Metoxifenil-4-O-(1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)- $\beta$ -D-glükopiranozid, (112)**

110 mg (91  $\mu$ mol) **78** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 88:12). **111**: Hozam: 106 mg (97%);  $[\alpha]_D +26.8$  (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.60. A só-származékot karakterizálás nélkül tovább alakítottuk: 96 mg (80  $\mu$ mol) védett nátrium-szulfonát-származékot (**111**) alakítunk át **K** eljárás szerint etanol – víz 9:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). **112**: Hozam: 28 mg (62%);  $[\alpha]_D +12.63$  (c 0.15, H<sub>2</sub>O);  $R_f$  0.32; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7.12, 6.99 (2m, mindegyik 2H, PMP arom.), 4.21 (m, 1H, H-1), 3.99-3.29 (m, 14H, váz), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  154.7, 150.8 (2C-kvat., PMP), 118.1 (2×), 115.0 (2×) (4C-arom., PMP), 101.0 (C-1), 99.9 (C-2'), 75.4 (2×), 73.5, 73.3, 72.5, 72.3, 71.4, 69.4 (C-2–C-5, C-3'–C-6'), 61.0, 60.1 (C-6, C-7'), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 52.8 (C-1'); Elemanalízis: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>15</sub>S (564.49 g/mol), Számított: C: 42.55, H: 5.18, S: 5.68, talált: C: 42.69, H: 5.07, S: 5.72.

***p*-Metoxifenil-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glükopiranozid, (114)**

98 mg (56  $\mu$ mol) **108** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 8:2). **113**: Hozam: 82 mg (84%);  $[\alpha]_D +38.8$  (c 0.14, CHCl<sub>3</sub> +1 csepp MeOH);  $R_f$  0.29. A só-származékot karakterizálás nélkül tovább alakítottuk: 82 mg (47  $\mu$ mol) védett nátrium-szulfonát-származékot (**113**) alakítunk át **K** eljárás szerint 4 ml etanol – víz 9:1-ben, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). Hozam: 32 mg (81%);  $[\alpha]_D +39.9$  (c 0.11, H<sub>2</sub>O);  $R_f$  0.34; <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7.12, 7.00 (2m, mindegyik 2H, PMP

arom.), 4.31-4.25 (m, 1H, váz), 4.23-4.17 (m, 1H, váz), 4.02 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, váz), 3.97-3.68 (m, 13H, váz), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68-3.55 (m, 6H, váz), 3.44 (t, 1H,  $J = 9.5$  Hz, váz); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  155.9, 152.1 (2C-kvat., PMP), 119.3 (2 $\times$ ), 116.0 (2 $\times$ ) (4C-arom., PMP), 102.3 (C-1), 101.0, 100.9 (C-2', C-2''), 76.6, 76.4, 74.6 (2 $\times$ ), 74.3, 74.0, 73.7, 73.5, 73.1, 72.5 (2 $\times$ ), 70.5 (C-2-C-5, C-3'-C-6', C-3''-C-6''), 62.1, 61.6, 61.1 (C-6, C-7', C-7''), 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 54.0, 53.9 (C-1', C-1''); Elemanalízis: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>23</sub>S<sub>2</sub> (842.71 g/mol), Számított: C: 38.48, H: 4.78, S: 7.61, talált: C: 38.35, H: 4.71, S: 7.57.

***Metil-3,4,7-tri-O-benzil-5-O(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glükohapt-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glükohapt-2-ulopiranozid, (115)***

690 mg (1.18 mmol) **93** Akceptort glikozilezünk **H** eljárás szerint **AgOTf-os aktiválással** 860 mg ( 1.18 mmol, 1.0 ekv.) **101** klórcukor donorral. A reakcióelegyet 5 nap elteltével feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – aceton 98:2). **115**: Hozam: 751 mg (50%);  $[\alpha]_D +18.4$  ( $c$  0.13, CDCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.73; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86-7.03 (m, 37H, arom.), 5.19 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz, CHAr), 5.00 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz, CHAr), 4.91 (s, 2H, 2CHAr), 4.90 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz, CHAr), 4.80-4.50 (m, 9H, CHAr), 4.50-3.95 (m, 12H, 8váz és 2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94-3.78 (m, 2H, váz), 3.77-3.54 (m, 6H, váz), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.19, 1.09 (2t, 6H, 2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  139.2, 138.9, 138.6, 138.6, 138.4 (2 $\times$ ) (6C-kvat., Ph), 135.5, 133.6, 133.3 (3C-kvat., NAP), 128.8–126.3 (arom.), 100.4 (C-2), 98.8 (C-2'), 82.9, 82.6, 80.8, 79.5, 79.0, 74.0, 73.6, 73.5 (C-3-C-6, C-3'-C-6'), 76.0, 75.8, 75.7, 75.6 (2 $\times$ ), 73.8, 73.7 (7CH<sub>2</sub>Ar), 69.6, 69.5 (C-7, C-7'), 67.2, 67.1 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.1, 50.6 (C-1, C-1'), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 15.4, 15.2 (2SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS:  $m/z$  számolt C<sub>72</sub>H<sub>80</sub>NaO<sub>17</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: számított: 1303.47, talált: 1302.98.

***Metil-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glükohapt-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glükohapt-2-ulopiranozid, (116)***

750 mg (0.59 mmol) **115**-ről távolítjuk el a NAP-éter védőcsoportot **J** eljárás szerint 8 ml diklórmetán – víz 9:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – acetón 99:1). Hozam: 519 mg (78%); Op. 111-112 °C (etanol);  $[\alpha]_D +23.2$  ( $c$  0.13,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.20;  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.02 (m, 30H, Ph), 5.20 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.87 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.83 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.76 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.72 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.71-4.66 (m, 2H,  $\text{CHPh}$ ), 4.63 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{CHPh}$ ), 4.54 (s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.42-4.34 (m, 2H, váz), 4.23-4.00 (m, 6H, 2váz és  $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00-3.91 (m, 2H, váz), 3.91-3.80 (m, 2H, váz), 3.75 (dd, 1H,  $J = 10.3, 3.6$  Hz, váz), 3.71-3.45 (m, 7H, váz), 1.63 (s, 1H, OH), 1.20, 1.00 (2t, 6H,  $J = 7.1$  Hz,  $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7, 138.5, 138.3, 138.0, 138.0, 137.9 (6C-kvat. Ph), 128.8-126.9 (Ph), 100.0, 98.4 (C-2, C-2'), 82.3, 81.8, 80.1, 79.1, 73.6, 73.4, 72.6, 71.8 (C-3–C-6, C-3'–C-6'), 75.6, 75.4, 75.3, 75.1, 73.6, 73.5 (6 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.5, 69.2 (C-7, C-7'), 67.0, 66.7 ( $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50.7, 50.2 (C-1, C-1'), 48.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.1, 14.8 ( $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); MALDI-MS:  $m/z$  számolt  $\text{C}_{61}\text{H}_{72}\text{NaO}_{17}\text{S}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : számított: 1163.41, talált: 1163.15.

***Metil-3,4,5,7-tetra-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-3,4,7-tri-O-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (117)***

423 mg (371 mg, 1.0 ekv.) **116** Akceptort glikozilezünk **I** eljárás szerint **AgOTf-os aktiválással** 860 mg (1.18 mmol, 1.0 ekv.) **71** klórcukor donorral. A reakcióelegyet 5 nap elteltével feldolgozzuk, a termékeket és az el nem reagált akceptort oszlopkromatográfiával elválasztjuk (diklórmetán – acetón 98:2). **117**: Hozam: 184 mg (28%);  $R_f$  0.73;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-6.99 (m, 50H, Ph), 5.15 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 5.02-4.40 (m, 20H, 19 $\text{CHPh}$ , 1váz), 4.27-4.09 (m, 8H, váz), 3.95 (q, 4H,  $J = 7.0$  Hz,  $2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.79, 3.72 (2q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.69-3.39 (m, 11H, váz), 3.15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.20, 1.14, 1.04 (3t, 9H,  $3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.8, 138.6, 138.5 (2 $\times$ ), 138.3, 138.1, 138.1 (2 $\times$ ), 137.9 (2 $\times$ ) (10C-kvat., Ph), 128.5-127.0 (Ph), 100.1 (C-2), 99.4

(C-2'), 98.5 (C-2''), 82.7, 82.3, 81.4, 80.2, 79.1, 78.5, 75.8, 75.1, 74.0, 73.9, 73.3 (2×) (C-3–C-6, C-3'–C-6', C-3''–C6''), 75.7, 75.6, 75.4, 75.4, 75.3, 75.3, 75.2, 75.1, 73.7, 73.6 (10CH<sub>2</sub>Ph), 69.7, 69.3, 68.8 (C-7, C-7', C-7''), 67.0, 66.9, 66.5 (3SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.3 (3×) (C-1, C-1', C-1''), 48.2 (OCH<sub>3</sub>), 15.1, 14.9, 14.8 (3SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MALDI-MS: m/z számolt: C<sub>98</sub>H<sub>112</sub>NaO<sub>25</sub>S<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 1807.65, talált: 1808.28.

**Metil-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonáto- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (118)**

120 mg **82a**-t alakítottunk át **K**) eljárás szerint 4 ml etanol – víz 9:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). **118**: Hozam: 30 mg (54%); R<sub>f</sub> 0.29; <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.92 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 12.1, 1.5 Hz), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 3H), 3.23-3.19 (m, 4H, 1H és OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  100.6 (C-2), 75.2 (2×), 74.3, 71.1 (C-3–C-6), 62.2 (C7), 53.8 (C1), 48.5 (OCH<sub>3</sub>), Elemanalízis: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>9</sub>S (310,25 g/mol), Számított: C: 30.97, H: 4.87, S: 10.34, talált: C: 30.91, H: 4.92, S: 10.39.

**Metil-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozid, (120)**

124 mg (0.11 mmol) **116** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I**) eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 9:1), így 101 mg (82%) só-származékot kaptunk. **119**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +63.6 (c 0.21, MeOH); R<sub>f</sub> 0.13. A só-származékot karakterizálás nélkül tovább alakítottuk. **42 mg** (37  $\mu$ mol) **119** Védett nátriumszulfonil-származékot alakítunk át **K**) eljárás szerint 4 ml etanol – víz 9:1 elegyében, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). **120**: Hozam: 17 mg (78%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 82.0 (c 0.06, H<sub>2</sub>O); R<sub>f</sub> 0.27; <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4.19 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.14 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.97-3.71 (m, 8H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 3H), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  101.2, 100.2, (C-2, C-2'), 74.9, 74.9 (2×), 74.1, 74.1, 73.0, 72.8, 70.9 (C-3–C-6, C-3'–C-6'), 62.4, 62.0 (C-7, C-7'), 54.3, 52.9 (C-1, C-1'), 49.1, 49.0 (OCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>17</sub>S<sub>2</sub> (588.47 g/mol), Számított: C: 30.62, H: 4.45, S: 10.90, talált: C: 30.55, H: 4.51, S: 10.86.

*Metil-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-gliko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-gliko-hept-2-ulopiranozil-(2 $\rightarrow$ 5)-1-dezoxi-1-nátrium-szulfonát- $\alpha$ -D-gliko-hept-2-ulopiranozid, (122)*

135 mg (76  $\mu$ mol) **117** Etoxiszulfonil származékot alakítunk át nátrium sóvá **I** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol 8:2). **121**: Hozam: 96 mg (72%);  $[\alpha]_D +60.8$  (*c* 0.16, MeOH);  $R_f$  0.24. A só-származékot karakterizálás nélkül tovább alakítottuk: 80 mg (45  $\mu$ mol) **121** Védett nátriumszulfonil-származékot alakítunk át **K** eljárás szerint, a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (diklórmetán – metanol – víz 5:5:1). **122**: Hozam: 28 mg (72%);  $[\alpha]_D + 76.4$  (*c* 0.09, H<sub>2</sub>O);  $R_f$  0.32; <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4.26 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, váz), 4.19 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, váz), 4.14 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, váz), 4.05-3.70 (m, 15H, váz), 3.66-3.36 (m, 6H, váz), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  100.9, 100.6, 99.8 (C-2, C-2', C-2''), 73.4, 73.3, 73.3, 73.2, 73.0, 72.8, 72.6, 72.6, 72.0, 71.8, 71.5, 71.3, 71.1, 71.1, 69.4, 47.5, (C-3–C-6, C-3'–C-6', C-3''–C-6''), 62.0, 61.6, 61.5 (C-7, C-7', C-7''), 53.9, 53.8, 52.5 (C-1, C-1', C-1''), 48.5 (OCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>25</sub>S<sub>3</sub> (866.68 g/mol), Számított: C: 30.49, H: 4.30, S: 11.10, talált: C: 30.54, H: 4.25, S: 11.02.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

A Debreceni Egyetem Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjának egyik kutatási területe az adhézis proteinek ligandumaiként szolgáló, negatív töltést viselő szénhidrátok szulfonsav-analógjainak szintézise. E munka keretében korábban előállították a szialil Lewis X tetraszacharid szulfonsav tartalmú analógjait, amelyhez donorként az etil 3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-2-tio- $\alpha$ -D-*glüko*-hept-2-ulopiranozidot (**37**) használták. Doktori munkám során a **37** glikozil donor további szintetikus hasznosításában vettem részt.

A gyomor- és nyombélfekély valamint a gyomorrák okozója egy Gram-negatív baktérium, a *Helicobacter pylori*, amely különböző szénhidrát egységek felismerése, és a hozzájuk történő asszociáció révén képes a gyomor nyálkahártyáján megkötődni. A *H. pylori* adhézis fehérjéinek liganduma, többek között, a 3'-szialilezett és a 3'-szulfatált laktóz és laktózamin. Az **37** glikozil donor és a **64** védett laktozid akceptor reakciójával regioizomer triszacharid-szulfonsavakat nyertünk (**65**, **66**), majd a **66**-os 3'-izomerből a védőcsoportok eltávolításával előállítottuk a természetes ligandumok szulfonsav analogonját (**67**), amely potenciális receptora lehet a tápcsatorna-betegségek bakteriális kórokozójának.

A glikozilezési reakciókban a **37** donorból eliminációs mellékreakcióban mindig keletkezett a **40** *exo*-glikál, mivel a molekula anomer centrumához kapcsolódó metilencsoport hidrogénjei a szulfonsav-csoport elektronszívó hatása miatt lazítottak, így a glikozilezési reakcióban keletkező glikozilium kation nemcsak glikoziddá, hanem a lazított proton eliminációjával *exo*-glikállá is átalakulhat. Minél kisebb volt az akceptor reaktivitása, annál nagyobb mértékben került előtérbe az eliminációs reakció, rontva a glikozilezési reakciók hozamát.

Célunk volt az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-*glüko*-hept-2-ulopiranozból (**36**) különböző glikozil donorok szintézise, glikozilezési reakcióik vizsgálata, a glikozidképződés hozamának javítása, és az eliminációs reakció részesedésének csökkentése. Másik célunk a legmegfelelőbb reakciókörülményeket alkalmazva  $\alpha(2\rightarrow5)$  interglikozidos kötésű, maltóz-típusú, többszörös negatív töltést hordozó oligoszacharidok előállítása volt. A polisulfatált maltooligomerek heparin-analóg, rák- és vírusellenes hatása régóta ismert, a biológiai hatás összefügg a polianionos

jellel. Poliszulfonilezett maltóz típusú oligomerek esetén hasonló biológiai aktivitás feltételezhető.

Az etil 3,4,5,7-tetra-*O*-benzil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-2-tio- $\alpha$ -D-glükó-hept-2-ulopiranozid (**37**) donorral való glikozilezések reakciókörülményeinek optimalizálása céljából előállítottuk a donor bróm- (**70**) és klórcukor származékát (**71**) is. Ezekkel a donorokkal a reaktív metanolt, a primer szabad OH-t tartalmazó **51**, és a szekunder szabad OH-t tartalmazó **72** és **73** akceptorokat glikozileztük, hogy megvizsgáljuk az akceptorok reaktivitásának hatását a képződő glikozid és glikál termékek arányára. A tioglikozid donor NIS-TfOH-val aktivált reakcióiban változtattuk a sav mennyiségét és a hőmérsékletet, valamint használtunk DMTSB és MeOTf promotorokat is. A halogenid donorokat (**72**, **73**) nehézfém sókkal (AgOTf, Hg(CN)<sub>2</sub>, és Hg(CN)<sub>2</sub> – HgBr<sub>2</sub>) aktiváltuk, vagy tisztán metanollal reagáltattuk (metanolízis). A termékek arányát HPLC kromatográfiával vizsgáltuk.

A reaktív akceptorok (metanol, 6-OH-glükózid (**51**)) esetében a glikozilezés nem volt sztereoselektív, anomer glikozidok keveréke (**74a**, **74b** és **76a**, **76b**) képződött. Az  $\alpha$ -szelektivitás nőtt az akceptor reaktivitásának csökkenésével és tioglikozid donornál a hőmérséklet emelésével. (Az  $\alpha$ : $\beta$  anomerarány metilglikozidoknál 11:1 és 2:3 között változott, míg a 2 $\rightarrow$ 6 kötésű diszacharidoknál (**76a**, **76b**) mindig  $\alpha$ -glikozid volt a főtermék 12:1 - 3:1 arányban). A kis reaktivitású akceptorokból (**72**, **73**) sztereoselektíven csak  $\alpha$ -glikozid képződött.

A glikozilium kation képződésének és az akceptorral való reakciójának sebessége valamint az elimináció sebessége határozta meg a glikozilezés és az elimináció arányát. Metanol glikozilezésekor a donortól és az aktiválás módjától függetlenül elimináció nem (vagy csak elhanyagolható mértékben) történt, mivel a glikozilium kation azonnal elreagált a nagyon reaktív, nagy feleslegben jelen lévő aglikonnal. A 6-OH tartalmú glükózid akceptor esetében a tioglikozid alacsony hőmérsékleten, kis savkoncentráció mellett kissé jobb donor volt, mint a halogén-cukrok. A tioglikozid gyorsan aktiválódott, az alacsony hőmérsékleten az elimináció lassan ment végbe, így a képződő glikozilium kation 60-90%-ban elreagált az elegendően reaktív akceptorral. A halogén-cukrok aktiválása lassabban történt, így egyszerre kisebb koncentrációban volt jelen glikozilium kation, ugyanakkor magasabb hőmérsékleten előtérbe került az elimináció. Kis

reakcióképeségű akceptorok esetén a halogén-cukrok bizonyultak jobb donornak, 0 °C-on történő aktiválással. Ezen a hőmérsékleten az akceptor már elég reaktív volt, így a képződő glikozilium kationból versengő reakcióban (3:7 – 1:1 arányban) képződött glikozid és glikál. A szekunder hidroxilok alacsony hőmérsékleten (-40 °C) nem voltak reakcióképesek, magasabb hőmérsékleten pedig az elimináció sebessége jelentősen meghaladta a glikozilezés sebességét, ezért a tioglikozid kis reaktivitású akceptorok glikozilezésére nem volt alkalmas.

A halogenid donorok (**70**, **71**) reakcióelegyeiben az *exo*-glikál mellett azonosítottuk a **75** *endo*-típusú glikál terméket is, melynek képződésére három mechanizmust javasoltunk: a donor vegyületből E1 mechanizmussal, a glikozilium kationból a C-3 protonjának távozásával, vagy a képződő **40** *exo*-glikálból savkatalizált átrendeződéssel.

Az általunk előállított ketozil-glikozidok (**74a,b**, **76a,b**, **77** és **78**) anomer centruma nem tartalmaz protont, így azok anomer konfigurációját proton-szén három kötésen át ható csatolási állandók mérésével határoztuk meg ( $^3J_{C1H3}$ ). Irodalmi adatok szerint a csatolási állandó a Karplus szabálynak megfelelően a diéderes szög függvényében változik, ennek megfelelően  $\alpha$ -glikozidok (**74a**, **76a**, **77** és **78**) esetében kicsi, míg a  $\beta$ -glikozidok esetében nagy csatolási állandó értéket vártunk. A mért értékek azonban ellentmondásosak voltak: az  $\alpha$ -glikozidok csatolása 1 Hz - 2.7 Hz tartományban változott, a  $\beta$ -glikozidoké ~2.5 Hz volt. Szisztematikus vizsgálatokat végeztünk annak megállapítására, hogy a csatolási úthoz kapcsolódó szubsztituensek hogyan befolyásolják a  $^3J_{C1,H3}$  értékét és mennyiben használhatók ezek az értékek az anomer konfiguráció meghatározására.

Különböző ketozil-glikozid anomer párokat állítottunk elő (metil-glikozidokat és diszacharidokat, amelyekben a csatolási úthoz kapcsolódó szubsztituenseket (elektronegativitást, térkitöltést) változtattuk, és megmértük a háromkötéses proton-szén csatolási állandókat. Az eredmények azt mutatták, hogy a szubsztituensek elsősorban a *transz* csatolásokat befolyásolták, a szubsztituenshatás jelentősen függött a szubsztitúció helyétől. Anomer pároknál az  $\alpha$ -glikozid csatolása (*cisz* csatolás) minden esetben kisebb volt (~1 Hz), mint a  $\beta$ -glikozidé (*transz* csatolás), ugyanakkor szénhidrátok anomer konfigurációjának meghatározására csak anomer párok esetében használható nagy biztonsággal. Az

olyan szerkezet meghatározás, amely csak az egyik anomer csatolási állandóján alapul, vagy egy olyan származék adatain, amely a csatolási úton eltérő szubsztituenseket, vagy azonos szubsztituenseket eltérő elrendezésben tartalmaz, megbízhatatlan, ezért ilyen esetekben ajánlott más szerkezeti bizonyítékokat keresni (pl. a NOE mérések, röntgenkristallográfias mérések).

A dolgozat utolsó része poliszulfonált, maltóz-típusú oligoszacharidok szintézisét mutatja be. Ehhez olyan glikozil-klorid donort állítottunk elő a 3,4,7-tri-*O*-benzil-5-*O*-(2-naftil)metil-1-dezoxi-1-etoxiszulfonil- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-ulopiranozból (**98**), amely C-5 helyzetben szelektíven eltávolítható (2-naftil)metil (NAP) védőcsoportot tartalmazott (**101**), így glikozilezést követően annak eltávolításával a képződött glikozidot mindig akceptorra tudtuk átalakítani. A **73** és a **93** akceptorok glikozilezése után a képződő diszacharidokról (**103**, **115**) eltávolítottuk a nemredukáló-végi 5'-NAP védőcsoportokat, így két diszacharid akceptort kaptunk (**105**, **116**), amelyeket ismét glikozileztünk a **101** donorral. Ilyen iteratív glikozilezési módszerrel kétféle homológ sorozatot állítottunk elő tetra- (**110**) és triszacharidig (**117**).

A védett cukrokból nátrium-szulfonát származékot képeztünk, majd katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzil-típusú védőcsoportokat.

A **110** tetraszacharidról a NAP védőcsoport eltávolítását követően a képződő tetraszacharid akceptor glikozilezésével, vagy a meglévő **116** diszacharid akceptor tovább építésével nagyobb tagszámú oligoszacharidok előállítása is lehetséges.

A polianionos szénhidrátok számos esetben jelentékeny biológiai aktivitást mutatnak: a heparin antikoaguláns hatású, a poliszulfatált maltooligomerek heparin analóg, anti-metasztatikus és vírusellenes hatásúak, a biológiai hatás összefügg a polianionos jelleggel. Poliszulfonilezett maltóz típusú oligomerek esetén hasonló heparin analóg, vírus- és rákellenes hatás feltételezhető, mivel a szulfonsavak a szulfátészterekhez hasonló negatív töltést biztosítanak a molekulában, ugyanakkor hosszabb ideig képesek a keringésben maradni, mivel ellenállóak az észterázok hidrolitikus hasításával szemben.

## 6. SUMMARY

Selectins are carbohydrate-binding transmembrane glycoproteins and their role is to mediate the first steps of the recruitment of leukocytes from the blood stream in a series of normal and pathologic situations. Control of these processes by inhibiting the adhesion steps have been considered as a new anti-inflammatory and anti-metastatic strategy. Sialyl Lewis X tetrasaccharide is one of the major natural ligands of selectins. The acid function in the sialic acid moiety is crucial in binding. Our department described the synthesis of sulfonic acid analogues of the sLe X tetrasaccharide in which the sialic acid is replaced by an anomeric sulfonmethyl-type sugar moiety. For the substitution of *N*-acetylneuraminic acid with sulfonmethyl derivatives in the above mentioned analogues the ethyl 3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-ethoxysulfonyl-2-thio- $\alpha$ -D-*gluco*-hept-2-ulopyranoside (**37**) was used as glycosyl donor. During my PhD work, my task was to investigate glycosylation conditions, and improve glycosylation potential of the donor **37** and related compounds, and utilization of these derivatives in the syntheses of oligosaccharides having potential biological activities.

Gram-negative bacterium *Helicobacter pylori*, causative agent in chronic active gastritis, gastric and duodenal ulcers and presumably gastric malignancies uses different, highly specific carbohydrate-protein recognition and adhesion interactions to attack gastrointestinal epithelial cells. The 3'-sialylated and 3'-sulfated lactose and lactoseamine are ligands of adhesins of *H. pylori*. Our aim was to replace the sulfate ester group of the 3'-sulfated lactose by sugar C-sulfonic acid moiety.

Glycosylation of protected lactoside acceptor (**64**) with donor **37** afforded the regioisomeric mixture of the corresponding trisaccharides. Next, by deprotection of the trisaccharide **66**, the sulfonic acid analogue of the natural ligand was synthesized, which can inhibit adhesion between *H. pylori* and the epithelial cells of the gastric antrum.

In course of glycosylation reactions with donor **37**, a considerable amount of *exo*-glycal (**40**) was always formed *via* elimination side-reaction. The glycosylium cation, which is formed during glycosylation reaction, can react with the aglycon into glycoside or can transform into the *exo*-glycal (**40**) *via* elimination of the labile

proton next to the electron withdrawing sulfonic acid moiety. The lower was the reactivity of the acceptor, the higher was the rate of the elimination, which resulted in decreased yield of *glycosylation* reactions.

Our aim was to synthesize different glycosyl donors from 3,4,5,7-tetra-*O*-benzyl-1-deoxy-1-ethylsulfonato- $\alpha$ -D-*gluco*-hept-2-ulose (**36**), to investigate the glycosylation reactions, to increase the yield of glycoside formation and to decrease the rate of the elimination reaction.

Therefore, beside the thioglycoside **37**, the appropriate bromo (**70**) and chloro (**71**) derivatives were also synthesized. These derivatives were used as donors in glycosylation reactions with methanol, with acceptor **51** containing free primary OH group (**51**), and with acceptors **72** and **73** containing free secondary OH group, respectively, aiming at investigation of the effect of acceptor reactivity on the rate of the formed glycoside and glycal products.

The reactions of the thioglycoside donor, using NIS-TfOH activation was carried out by using different amount of acid at different temperatures, furthermore, DMTSB and MeOTf promoters were also used as promoters. Halide donors (**72**, **73**) were activated with heavy metal salts (AgOTf, Hg(CN)<sub>2</sub>, and Hg(CN)<sub>2</sub> – HgBr<sub>2</sub>), or were reacted with neat methanol without any promoter (methanolysis). The ratios of the products were determined by HPLC chromatography.

Glycosylation of the reactive acceptors (methanol, 6-OH of **51**) afforded anomeric mixtures of the glycosides (**74a**, **74b** and **76a**, **76b**) with poor stereoselectivity. Decrease of the reactivity of the acceptor results in increasing of the selectivity. By using of thioglycoside donor and increase of the temperature the stereoselectivity also increases. The  $\alpha$ : $\beta$  anomeric ratio of the methyl glycosides varied between 11:1 to 2:3, while the  $\alpha$ -glycoside was the main product in a ratio of 12:1 - 3:1 in case of the 2 $\rightarrow$ 6 linked disaccharides (**76a**, **76b**). In the course of glycosylation of the unreactive acceptors (**72**, **73**) the  $\alpha$ -glycosides were formed exclusively.

The ratio of the glycosylation and the elimination was determined by the rate of formation of the glycosylium cation, its reaction with the acceptor and the elimination reaction from the oxocarbenium ion. Using methanol as acceptor, elimination was negligible, independently of the applied donor or promoter, due to the immediate reaction of the glycosylium cation with the highly reactive acceptor.

In case of reactions with 6-OH acceptor (**51**) at lower temperature and using low acid-concentration thioglycoside proved to be a little bit better donor than the halide donors. The rate of elimination was moderate at lower temperature, thus the formed glycosylium cation reacted with the fairly reactive acceptor in a ratio of 60-90%. Slow activation of halide donors resulted in lower average concentration of the glycosylium cation, however, elimination exceeded the glycoside formation at higher temperature.

In case of relatively unreactive acceptors, halide donors gave better results by activation at 0 °C. At this temperature, reactivity of the acceptor was satisfactory, thus, competition of the formation of the glycoside and the elimination reaction resulted in the mixture of the glycoside and the glycal products in 3:7 to 1:1 ratio.

The thioglycoside was not suitable for glycosylation of the unreactive acceptors. Reactivity of the secondary hydroxyl groups was not satisfactory at lower temperature (-40 °C), while increasing the temperature resulted in the increased rate of both glycosylation and elimination, however, elimination outruned the glycosylation. Therefore, elimination occurred exclusively.

The *endo*-type glycal **75** was isolated and identified beside the *exo*-glycal from the halide donors (**70**, **71**), and three different kind of mechanism were proposed for the formation: *via* E1 mechanism from the donor, due to elimination of the H-3 proton from the glycosylium cation, or *via* acid catalyzed rearrangement of the double bond of the formed *exo*-glycal.

Because of the lack of the anomeric proton of the formed ketopyranosyl glycosides (**74a,b**, **76a,b**, **77** and **78**) the anomeric configuration was determined on the basis of the NMR C1-H3 coupling constant, which is dependent on the dihedral angle in a manner similar to  $^3J_{\text{H,H}}$ . Consequently, small couplings were expected for the  $\alpha$ -anomers (**74a**, **76a**, **77** and **78**) whereas larger ones for the  $\beta$ -anomers.

However, in course of structural determination of our ketosyl glycosides very similar coupling constant values could be obtained for both the  $\alpha$  and  $\beta$  anomers, the couplings varied between 1 Hz and 2.7 Hz for the  $\alpha$ -anomers, while ~2.5 Hz was for the  $\beta$ -anomers. To test the applicability of the  $^3J_{\text{C,H}}$  values for the determination of anomeric configuration, we decided to synthesize and investigate the coupling constants of anomeric pairs of ketopyranosyl glycosides bearing various substituents along the coupling way.

Comparing the values for the anomeric pairs we find that, these couplings tend to be for the  $\alpha$ -glycosides always smaller ( $\sim 1$  Hz), than that of the  $\beta$ -glycosides ( $\sim 2.5$  Hz). However,  $^3J_{C1,H3}$  values can be used for reliable determination of the anomeric configuration only when both anomers of a particular derivative are available. Structural assignments based on a single coupling constant or from data measured on derivatives with different substituents and/or different substitution patterns along the coupling path are, however, unreliable. Therefore, in such cases it is recommended to seek independent structural evidence such as NOEs, chemical shifts or X-ray determination.

The last part of the dissertation describes the synthesis of polysulfonated, maltose-type keto-oligosaccharides, by using of 1-deoxy-1-ethoxysulfonyl building block. It is known that polysulfated maltooligomers have heparin-like, anti-metastatic and anti-viral effect. The planned polysulfonated oligosaccharides may also display heparin like, antiviral or antimetastatic activity.

For the synthesis, a glycosyl chloride donor molecule (**101**) was prepared from 3,4,7-tri-*O*-benzyl-5-*O*-(2-naphthyl)methyl-1-deoxy-1-ethoxysulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**98**). Compound **101** containing selectively removable (2-naphthyl)methyl (NAP) protecting group at the C-5 position, could be used as a donor in glycosylation reaction to get glycoside, which, after removal of the NAP group, could be used as an acceptor. Glycosylation of acceptors **73** and **93**, and subsequent removal of the 5'-NAP group from the non-reducing terminal of the formed glycosides (**103**, **115**) resulted in two disaccharide acceptors (**105**, **116**), which were also glycosylated with **101**. That iterative glycosylation sequence was used for the synthesis of two different series of homologous oligosaccharides up to tetra- (**110**) and trisaccharide (**117**).

Sodium-sulfonato derivatives of the protected sugars were formed *via* nucleophilic attack by iodide ion, then, subsequent removal of the benzyl protecting groups was performed by catalytic hydrogenation.

## 7. IRODALOMJEGYZÉK

- 1.) P. Fügedi; The potential of the molecular diversity of heparin and heparan sulfate for drug development; *Mini Rev. Med. Chem.*, 3 (2003) 659-667.
- 2.) M. Petitou, C. A. A. van Boeckel; A synthetic antithrombin III binding pentasaccharide is now a drug! What comes next?; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43 (2004) 3118-3133.
- 3.) E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski and C.-H. Wong; Selectin-Carbohydrate Interactions: From Natural Ligands to Designed Mimics; *Chem. Rev.*, 98 (1998) 833-862.
- 4.) N. Kaila, B. E. Thomas; Design and synthesis of sialyl Lewis X mimics as E- and P-selectin inhibitors; *Med. Res. Rev.* 22 (2002) 566-601.
- 5.) B. J. Marshall, J. R. Warren; Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration; *Lancet*, 1 (1984) 1311-1315.
- 6.) P. M. Simon, P. L. Goode, A. Mobasser, D. Zopf; Inhibition of *Helicobacter pylori* binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides; *Infect. Immun.*, 65 (1997) 750-757.
- 7.) K.-A. Karlsson; Glycobiology of *Helicobacter pylori* and gastric disease. In Carbohydrates in Chemistry and Biology. Part II; *Biology of Saccharides.*, 4. B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, (2000) 965-976.
- 8.) E. C. I. Veerman, C.M.C. Bank, F. Namavar, B. J. Appelmelk, J.G.M. Bolscher, A.V. Nieuw Amerongen; Sulfated glycans on oral mucin as receptors for *Helicobacter pylori*; *Glycobiology*, 7 (1997) 737-743.
- 9.) T. Saitoh, H. Natomi, W. Zhao, K. Okuzumi, K. Sugano, M. Iwamori, Y. Nagai; Identification of glycolipid receptor for *Helicobacter pylori* by TLC immunostaining; *FEBS Lett.*, 282 (1991) 385-387.
- 10.) F. Ascencio, L.-Å. Fransson, T. Wadström; Affinity of gastric pathogen *Helicobacter pylori* for N-sulphated glycosaminoglycan heparan sulphate; *J. Med. Microbiol.*, 38 (1993) 240-244.
- 11.) A. A. Benson, H. Daniel and R. Wiser; A Sulfolipid in Plants; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 45 (1959) 1582-1587.

- 12.) Y. Tang and R. I. Hollingsworth; Digalactosyl Diacylglycerols, Plant Glycolipids Rarely Found in Bacteria, Are Major Membrane Components of *Bradyrhizobium japonicum*; *Glycobiology*, **7** (1997) 935-942.
- 13.) M. Lepage, H. Daniel and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. II. Isolation and Properties of Sulfolipid Glycerol; *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 157-159.
- 14.) Y. Mizushima, I. Watanabe, K. Ohta, M. Takemura, H. Sahara, N. Takahashi, S. Gasa, F. Sugawara, A. Matsukage, S. Yoshida and K. Sakaguchi; Studies on Inhibitors of Mammalian DNA Polymerase  $\alpha$  and  $\beta$ ; *Biochem. Pharmacol.*, **55** (1998) 537-541.
- 15.) H. Sahara, M. Takahashi, S. Ohtani, N. Sato, S. Gasa, T. Akino and K. Kikuchi; In vivo Anti-tumor Effect of 3'-sulphonoquinovosyl 1'-Monoacylglyceride Isolated from Sea Urchin (*Strongylocentrotus intermedius*) Intestine; *British J. Cancer*, **75** (1997) 324-332.
- 16.) J. Golik, J. K. Dickey, G. Todderud, D. Lee, J. Alford, S. Huang, S. Klohr, D. Eustice, A. Aruffo and M. L. Agler; Isolation and Structure Determination of Sulfoquinovosyl Dipalmitoyl Glyceride, a P-Selectin Receptor Inhibitor from the Alga *Dictyochloris fragrans*; *J. Nat. Prod.*, **60** (1997) 387-389.
- 17.) D. M. Gordon and S. J. Danishefsky; Synthesis of a Cyanobacterial Sulfolipid: Confirmation of Its Structure, Stereochemistry, and Anti-HIV-1 Activity; *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 659-663.
- 18.) R. Gigg, A. A. E. Penglis and R. Conant; Synthesis of 3-O-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-1,2-di-O-stearoyl-L-glycerol, a 'Glucosyl Diglyceride'; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1977) 2014-2017.
- 19.) S. Hanashima, Y. Mizushima, T. Yamazaki, K. Ohta, S. Takahashi, H. Sahara, K. Sakaguchi and F. Sugawara; Synthesis of Sulfoquinovosyl-acylglycerols, Inhibitors of Eukaryotic DNA Polymerase  $\alpha$  and  $\beta$ ; *Bioorg. Med. Chem.*, **9** (2001) 367-376.
- 20.) B. Helferich, W. Ost; 6-Desoxy-methyl- $\alpha$ -D-glucosid-sulfonsaure-(6); *Z. Physiol. Chem.*, **331** (1963) 114-117.

- 21.) M. Hoch, E. Heinz and R. R. Schmidt; Synthesis of 6-Deoxy-6-sulfo- $\alpha$ -D-glucopyranosyl Phosphate; *Carbohydr. Res.*, 191 (1989) 21-28.
- 22.) I. Robina, S. Gómez-Bujedo, J. G. Fernández-Bolanos and J. Fuentes; Introduction of C-Sulfonate Groups into Disaccharide Derivatives; *Synth. Commun.*, 28 (1998) 2379-2397.
- 23.) A. Lipták, E. Balla, L. Jánossy, F. Sajtos and L. Szilágyi; The First Synthesis of Secondary Sugar Sulfonic Acids by Nucleophilic Displacement Reactions; *Tetrahedron Lett.*, 45 (2004) 839-842.
- 24.) S. Knapp, E. Darout; The Surprise Synthesis of  $\alpha$ -GlcNAc 1-C-Sulfonates; *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 6075-6078.
- 25.) A. Lipták, F. Sajtos, L. Jánossy, D. Gehle, L. Szilágyi; A general method for the synthesis of sugar 2-C-sulfonic acid by 1-2 arylthio group migration in acid sensitive thioglycosides; *Organic Letters*; 5 (2003) 3671-3674.
- 26.) F. Sajtos, L. Lázár, A. Borbás, I. Bajza and A. Lipták; Glycosyl Azides of Sugar 2-Sulfonic Acids; *Tetrahedron Letters*; 46 (2005) 5191-5194.
- 27.) L. Lázár, I. Bajza, Zs. Jakab and A. Lipták; 1,2-*trans*-Glycosyl Azides of Sugar 2-Sulfonic Acids; *Synlett*; (2005) 2242-2244.
- 28.) L. Lázár, M. Csávás, A. Borbás, Gy. Gyémánt and A. Lipták; Synthesis of Methyl 6-Deoxy-4-*O*-(sodium sulfonato)- $\alpha$ -L-talopyranoside, Its C-4 Epimer and Both Isosteric [4-C-(Potassium sulfonatomethyl)] Derivatives; *ARKIVOC*, vii (2004) 196-207.
- 29.) A. Borbás, G. Szabovik, Zs. Antal, A. Agócs, P. Herceg, A. Lipták; Sulfonomethyl Analogues of Aldos-2-ulonic Acids. Synthesis of a New Sialyl Lewis X Analogue; *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 3639-3642.
- 30.) A. Borbás, G. Szabovik, Zs. Antal, K. Fehér, M. Csávás, L. Szilágyi, P. Herczegh, A. Lipták; Sulfonic Acid Analogues of the Sialyl Lewis X Tetrasaccharide; *T. Asymm.*, 11 (2000) 549-566.
- 31.) A. Borbás, M. Csávás, L. Szilágyi, **G. Májer**, A. Lipták; Replacement of Carbohydrate Sulfates by Sugar C-Sulfonic Acid Derivatives, *J. Carbohydr. Chem.*, 23 (2004) 133-146.

- 32.) Zoltán B. Szabó, Anikó Borbás, István Bajza, András Lipták, Sándor Antus: First synthesis of sulfonic acid analogues of *N*-acetylneuraminic acid, *Tetrahedron Lett.*, **49** (2008) 1196-1198.
- 33.) H. Hori, T. Nakajami, Y. Nishida, H. Ohru, H. Meguro; A Simple Method to Determine the Anomeric Configuration of Sialic Acid and its Derivatives by  $^{13}\text{C}$ -NMR, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 6317-6322.
- 34.) P. E. Hansen; Carbon-Hydrogen Spin-Spin Coupling Constants; *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **14** (1981) 175-296.
- 35.) W. A. Thomas; Unravelling Molecular Structure and Conformation-the Modern Role of Coupling Constants; *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **30** (1997) 183-207.
- 36.) R. Aydin, H. Günther;  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  Spin-Spin Coupling. X - Norbornane: A Reinvestigation of the Karplus Curve for  $^3J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  *Magn. Reson. Chem.*, **28** (1990) 448-457.
- 37.) I. Tvaroška, F. R. Taravel; Carbon-Proton Coupling Constants In The Conformational Analysis of Sugar Molecules; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **51** (1995) 15-61.
- 38.) I. Tvaroška, J. Gajdoš; Angular Dependence of Vicinal Carbon-Proton Coupling Constants for Conformational Studies of the Hydroxymethyl Group in Carbohydrates; *Carbohydr. Res.*, **271** (1995) 151-162.
- 39.) I. Tvaroška, F. R. Taravel, J. P. Utille, J. P. Carver; Quantum Mechanical and NMR Spectroscopy Studies on the Conformations of the Hydroxymethyl and Methoxymethyl Groups in Aldohexosides; *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 353-367.
- 40.) C. A. Podlasek, J. Wu, W. A. Stripe, P. B. Bondo, A. S. Serianni; [ $^{13}\text{C}$ ]Enriched Methyl Aldopyranosides: Structural Interpretations of  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  Spin-Coupling Constants and  $^1\text{H}$  Chemical Shifts; *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 8635-8644.
- 41.) A. A. van Beuzekom, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona; Effect of the Orientation of an  $\alpha$ -Substituent on Vicinal  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  Spin-Spin Coupling Constants; *Magn. Reson. Chem.*, **28** (1990) 68-74.

- 42.) J. San Fabian, J. Guilleme, E. Diez; Angular Dependence and Fluorine Substituent Effects; *J. Mol. Struct.*, 426 (1998) 117–133.
- 43.) C. Thibaudeau, R. Stenutz, B. Hertz, T. Klepach, S. Zhao, Q. Q. Wu, I. Carmichael, A. S. Serianni; Correlated C-C and C-O Bond Conformations in Saccharide Hydroxymethyl Groups: Parametrization and Application of Redundant  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , and  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  NMR  $J$ -Couplings; *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 15668–15685.
- 44.) T. Parella, F. Sánchez-Ferrado, A. Virgili; Effect of Hydroxyl and Carbonyl Groups on Long-Range Proton - Carbon Coupling Constants; *Magn. Reson. Chem.*, 32 (1994) 657–664, *ibid.* T. Parella, F. Sánchez-Ferrado, A. Virgili; Long-Range Proton-Carbon Coupling Constants. Part II - Norbornene Systems; *Magn. Reson. Chem.*, 33 (1995) 196–200.
- 45.) C. A. Podlasek, J. Wu, W. A. Stripe, B. Bondo, A. S. Serianni; A. S. Serianni, J. Wu, I. Carmichael; One-Bond  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  Spin-Coupling Constants in Aldofuranosyl Rings: Effect of Conformation on Coupling Magnitude; *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 8645–8650.
- 46.) T. Parella; R. Casas, R. M. Ortuño; Use of  $^3J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  in the Stereochemical Assignment of Lactonic Norbornene Derivatives; *Magn. Reson. Chem.*, 30 (1992) 1084–1088.
- 47.) M. Morvai, T. Nagy, Á. Kocsis, L. F. Szabó, B. Podányi; Effect of Oxygen Substituents on Two- and Three-Bond Carbon-Proton Spin-Spin Coupling Constants; *Magn. Reson. Chem.*, 38 (2000) 343–359.
- 48.) J. Haverkamp, T. Spoomaker, L. Dorland, J. F. G. Vliegthart, R. Schauer; Determination of the  $\beta$ -Anomeric Configuration of Cytidine 5'-Monophospho-*N*-Acetylneuraminic Acid by  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy; *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 4851–4853.
- 49.) S. Prytulla, J. Lauterwein, M. Klessinger, J. Thiem; Configurational Assignment of *N*-Acetylneuraminic Acid and Analogues *via* the Vicinal C,H Coupling Constants; *Carbohydr. Res.*, 215 (1991) 345–349.
- 50.) F. M. Unger, D. Stix, G. Schulz; The Anomeric Configurations of the Two Ammonium (Methyl 3-Deoxy-D-Manno-2-Octulopyranosid)onate Salts

- (Methyl  $\alpha$ - and  $\beta$ -Ketopyranosides of KDO); *Carbohydr. Res.*, 80 (1980) 191–195.
- 51.) W. E. Kohlbrenner, S. W. Fesik; Determination of the Anomeric Specificity of the *Escherichia coli* CTP: CMP-3-Deoxy-D-Manno-Octulosonate Cytidylyltransferase by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy; *J. Biol. Chem.*, 260 (1985) 14695–14699.
- 52.) D. W. Norbeck, J. B. Kramer, P. A. Lartey; Synthesis of an Isosteric Phosphonate Analog of Cytidine 5'-Monophospho-3-Deoxy-D-Manno-2-Octulosonic Acid; *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 2174–2179.
- 53.) K. Czifrák, L. Kovács, K.E. Kövér, L. Somsák; Synthesis of Some Derivatives of C-(1-Deoxy-1-*N*-Substituted-D-Glucopyranosyl)Formic Acid (D-Gluco-Hept-2-Ulopyranosonic Acid) as Potential Inhibitors of Glycogen Phosphorylase; *Carbohydr. Res.*, 340 (2005) 2328–2334.
- 54.) P. Schlesselmann, H. Fritz, J. Lehmann, T. Uchiyama, C. F. Brewer, J. E. Hehre; Factors Determining Steric Course of Enzymic Glycosylation Reactions: Glycosyl Transfer Products Formed from 2,6-Anhydro-1-Deoxy-D-Gluco-Hept-1-Enitol by  $\alpha$ -Glucosidases and an Inverting *exo*- $\alpha$ -Glucanase; *Biochemistry*, 21 (1982) 6606–6614; X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, M. Shiro, S. Ikegami; Stereoselective Synthesis and Structure Elucidation of Spiro-Ketodisaccharides; *Tetrahedron*, 57 (2001) 8053–8066; G. V. M. Sharma, Rakesh, A. Subhash Chander, V. Goverdhan Reddy, M. H. V. Ramana Rao, A. C. Kunwar; Radical Reactions on Enol-Esters: Facile Synthesis of 3-Ulosonic Acid Derivatives and Chiral Spiroacetals; *Tetrahedron: Asymm.*, 14 (2003) 2991–3004.
- 55.) F. Schweizer, A. Otter, O. Hindsgaul; Synthesis of Sugar-Fused GABA-Analogs; *Synlett*, (2001) 1743–1746.
- 56.) P. Schlesselmann, H. Fritz, J. Lehmann, T. Uchiyama, C. F. Brewer, E. J. Hehre; Factors determining steric course of enzymic glycosylation reactions: glycosyl transfer products formed from 2,6-anhydro-1-deoxy-D-gluco-hept-1-enitol by  $\alpha$ -glucosidases and an inverting *exo*- $\alpha$ -glucanase; *Biochemistry*, 21 (1982) 6606–6614.

- 57.) a) X. Li, H. Ohtake, H. Takahashi, S. Ikegami; A facile synthesis of 1'-C-alkyl- $\alpha$ -disaccharides from 1-C-alkyl-hexopyranoses and methyl 1-C-methyl-hexopyranosides; *Tetrahedron*, 57 (2001) 4297-4309; b) X. Li, H. Ohtake, H. Takahashi, S. Ikegami; An efficient synthesis of new 1'-C-methyl- $\alpha$ -O-disaccharides using 1-methylenesugars as the glycosyl donor; *Tetrahedron*, 57 (2001) 4283-4295
- 58.) A. Dondoni, S. Daninos, A. Marra, P. Formaglio; Synthesis of ketosyl and ulosonyl phosphonates by Arbuzov-type glycosidation of thiazolylketol acetates; *Tetrahedron*, 54 (1998) 9859-9874.
- 59.) B. M. Heskamp, D. Noort, G. A. van der Marel, J. H. van Boom; Glycosylating Properties of Ketopyranosyl Donors: Stereospecific synthesis of Ketodisaccharides; *Synlett*, (1992) 713-715
- 60.) J. Hamuro and M. Akiyama; Cyclodextrin Sulfate Salts; *Jpn. Kokai*, 75 (1975) 422-425.
- 61.) C. R. Parish, C. Freeman, K. J. Brown, D. J. Francis and W. B. Cowden; Identification of Sulfated Oligosaccharide-Based Inhibitors of Tumor Growth and Metastasis Using Novel *in vitro* Assays for Angiogenesis and Heparanase Activity; *Cancer Res.*, 59 (1999) 3433-3441.
- 62.) A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási; Stereoselective Ring-Cleavage of 3-O-Benzyl- and 2,3-di-O-Benzyl-4,6-O-Benzylidenehexopyranoside Derivatives With the  $\text{LiAlH}_4$ - $\text{AlCl}_3$  Reagent; *Carbohydr. Res.*, 44 (1975) 1-11.
- 63.) P. J. Garegg, K. B. Lindberg, C. G. Swahn; Synthesis and Configurational Assignment of the Two Stereoisomeric Methyl 3,4-O-Ethylidene- $\beta$ -D-galactopyranosides; *Acta Chem. Scand. Ser. B*, 28 (1974) 381-384.
- 64.) T. Ogawa, M. Sugimoto; Synthesis of  $\alpha$ -Neu5Acp-(2 $\rightarrow$ 3)-D-Gal and  $\alpha$ -Neu5Acp-(2 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 4)-D-Glc; *Carbohydr. Res.*, 135 (1985) C5-C9.
- 65.) V. Pozsgai, H. J. Jennings; Synthesis of a di-, tri-, and tetra-Saccharide Unit of the Group B Streptococcal Common Antigen; *Carbohydr. Res.*, 179 (1988) 61-75.

- 66.) K. Okamoto, T. Goto; Glycosylation of sialic acid; *Tetrahedron*, 46. 17. (1990) 5835-5857.
- 67.) A. Meijer, U. Ellervik; Interhalogens (ICl and IBr) and AgOTf for Thioglycoside Activation; Synthesis of bis-Lactam Analogs of Ganglioside GD3; *J. Org. Chem.*, 69 (2004) 6249-6256.
- 68.) P. Rollin, P. Sinay; A Convenient, One-Step Oxidation of Glycals to Lactones Using Pyridinium Chlorochromate; *Carbohydr. Res.*, 98 (1981) 139-142.
- 69.) R. Csuk, B. I. Glänzer; Reformatsky-Type Branching of Aldonolactones; *J. Carbohydr. Chem.*, 9 (1990) 797-807.
- 70.) W-B. Yang, Y-Y. Yang, Y-F. Gu, S-H. Wang, C-C. Chang, C-H. Lin; Stereochemistry in the Synthesis and Reaction of *exo*-Glycals; *J. Org. Chem.*, 67 (2002) 3773-3782.
- 71.) G. V. M. Sharma, Rakesh, A. Subhash Chander, V. Goverdhan Reddy, M. H. V. Ramana Rao, A. C. Kunwar; Radical reactions on enol-esters: facile synthesis of 3-ulosonic acid derivatives and chiral spiroacetals; *Tetrahedron: Asymm.*, 14 (2003), 2991-3004.
- 72.) L. Lay, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, E. Caneva; Synthesis of C-disaccharides through dimerization of *exo*-glycals; *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 1304-1306.
- 73.) J. Xia, S. A. Abbas, R. D. Locke, C. F. Piskorz, J. L. Alderfer, K. L. Matta; Use of 1,2-dichloro 4,5-dicyanoquinone (DDQ) for cleavage of the 2-naphthylmethyl (NAP) group; *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 169.
- 74.) W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta; Selectin ligands: 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-*O*-(2-naphthyl)methyl (NAP)- $\alpha$ -D-galactopyranosyl imidate as a novel glycosyl donor for the efficient total synthesis of branched mucin core 2-structure containing the NeuAc $\alpha$ 2,3(SO<sub>3</sub>Na-6)Gal $\beta$ 1,3GalNAc $\alpha$  sequence *Chem. Commun.*, (2000) 369-370.
- 75.) J. Xia, C. F. Piskorz, J. L. Alderfer, R. D. Locke, K. L. Matta; Total synthesis of a sialylated and sulfated oligosaccharide from *O*-linked glycoproteins; *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 2773.

- 76.) J. Xia, T. Srikrishnan, J. L. Alderfer, R. K. Jain, C. F. Piskorz, K. L. Matta; Chemical synthesis of sulfated oligosaccharides with a  $\beta$ -image-Gal-(1 $\rightarrow$ 3)-[ $\beta$ -image-Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-( $\alpha$ -image-Fuc-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -image-GlcNAc-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\alpha$ -image-GalNAc sequence; *Carbohydr. Res.*, 329 (2000) 561-577.
- 77.) J. Xia, J. L. Alderfer, C. F. Piskorz, K. L. Matta; Total Synthesis of Sialylated and Sulfated Oligosaccharide Chains from Respiratory Mucins; *Chem. Eur. J.*, 6 (2000) 3442.
- 78.) J. Xia, J. L. Alderfer, C. F. Piskorz, K. L. Matta; The 2-Naphthylmethyl (NAP) Group in Carbohydrate Synthesis: First Total Synthesis of the GlyCAM-1 Oligosaccharide Structures; *Chem. Eur. J.*, 7 (2001) 356-357.
- 79.) A. Borbás, Z. B. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták; Dioxane-type (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-*O*- and 4-*O*-(2-naphthyl)methyl (NAP) ethers; *Tetrahedron Lett.*, 58 (2002) 5723-5732.
- 80.) M. Inoue, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama; Practical Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C by Improved Protective Group Strategy; *Org. Lett.*, 4, 25, (2002) 4551-4554.

## 8 FÜGGELÉK

### I. Rövidítések jegyzéke

1° – primer

2° – szekunder

$\delta$  - kémiai eltolódás

$[\alpha]_D$  – optikai forgatóképesség érték

Ac – acetyl

AgOTf – ezüst-triflát

*Anal.* – elemvizelés

Ar – aromás

arom – aromás

Å – Angström

Bn – benzil

Bu – butyl

*c* – koncentráció

CN – cyanid

d – dublett

dd – dupla dublett

ddd – dupla-dupla-dublett

DDQ – 5,6-dicián-2,3-diklór-1,4-benzokinon

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMTSB – dimetil-(metiltio)-szulfónium-tetrafluoroborát

E – elektrofil

ekv. – ekvivalens

ESI-QTOF MS – **E**lectrospray **I**onization-**Q**uadrupole **T**ime **O**f **F**light  
tömegspektrometria

Et – etyl

EtOAc – etyl-acetát

GlcP – glükopiranoz/glükopiranozil

HPLC – **H**igh-**P**erformance **L**iquid **C**hromatography (nagyteljesítményű  
folyadékromatográfia)

Hg(CN)<sub>2</sub> – Hígany-cyanid

*i* – izo (elágazó szénláncú)

IR – Infravörös spektroszkópia  
*J* – csatolási állandó  
KDO – ketodezoxi-oktulóz  
*M* – molekulatömeg  
*m* – multiplett  
MALDI-TOF MS – Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization-Time Of Flight tömegspektrometria  
Me – metil  
MeOTf – Metil-trifluormetánszulfonát  
Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> – Trimetil-szilil-azid  
MS – tömegspektrometria  
MS – molekulaszita  
*n* – normál (szénláncú)  
NAP – (2-naftil)metil  
NIS – *N*-jód-szukcinimid  
NOE – Nuclear Overhauser Effect  
NMR – Nukleáris Mágneses Rezonancia spektroszkópia  
Np - (2-naftil)metilén  
o.p. – olvadáspont  
*p* – *para*  
Ph – fenil  
PMP – *para*-metoxi-fenil  
ppm – milliomod rész (parts per million)  
Pr – propil  
*q* – kvaterner, kvadruplett  
*R<sub>f</sub>* – retenció faktor  
RT – Room Temperature (szobahőmérséklet)  
*s* – szingulett  
*t* – triplett  
TEA – trietilamin  
Tf – trifluormetánszulfonil (triflil)  
THF – tetrahidrofurán  
TMSOTf – trimetilszilil-triflát  
VRK – vékonyréteg-kromatográfia

## II. Konferencia előadások (E) és poszterek (P) az értekezés témájában

1. A. Borbás, M. Csávás, **G. Májer**, A. Lipták; Synthesis of lactose sulfonic acids; *First Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference*, Burg-Schlaining, Austria, 24-27 September 2003. (E)
2. Borbás A., **Májer G.**, Szilágyi L., Lipták A.; Ketopiranozil glikozidok szintézise és anomer konfigurációjuk meghatározása; *Szénhidrátkémiai Munkabizottsági Ülés*, Debrecen, 2004. XI. 5. (E)
3. A. Borbás, **G. Májer**, Z. B. Szabó, A. Lipták; Investigation of glycosylation properties of 1-ethoxysulfonyl-hept-uloopyranosyl derivatives; *2<sup>nd</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference*, Somogyaszaló, Hungary, 24-26 May 2005. (E)
4. Borbás A., **Májer G.**, Illyés T. Z., Szilágyi L., Lipták A.; Ketopiranozil-glikozidok szintézise és anomer konfigurációjuk meghatározása; *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2005. június 28.-30. (E)
5. A. Borbás, Z. B. Szabó, **G. Májer**, A. Lipták; Synthesis of saccharide sulfonic acids; *2<sup>nd</sup> German-Hungarian Workshop*, Debrecen, Hungary, 4 April, 2006. (E)
6. **G. Májer**, A. Borbás, A. Lipták; Synthesis of maltose-type oligosaccharides containing sulfonic acid moiety at the anomeric configuration; *Szénhidrátkémiai Munkabizottsági Ülés*, Mátrafüred, 2006. május 31.-június 2. (E)
7. A. Borbás, F. Sajtos, **G. Májer**, A. Lipták; Preparation of C-sulfated sugar donors for the synthesis of C-sulfate containing Sialyl Lewis X analogues; *Third Pan-Pacific Conference on Sialoglycoscience and Other Novel Forms of Glycosylation*, Gold Coast, Australia, 14-17 July 2002. (P)

8. Borbás A., **Májér G.**, Szeghy G., Lipták A.; Polianionos maltooligomerek építőelemeinek szintézise; *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29, P-96. (P)
9. Borbás A., Csávás M., **Májér G.**, Lipták A.; Szulfonilezett laktóz származékok szintézise; *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28, P-13. (P)
10. **G. Májér**, A. Borbás, A. Lipták; Synthesis of ketopyranosyl glycosides and determination of their anomeric configuration; *First German-Hungarian workshop*, Hannover, Germany, July 5-6, 2004, P-07. (P)
11. **G. Májér**, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták; Investigation of glycosylation properties of 1-deoxy-1-ethoxysulfonyl-hept-ulo-pyranosyl derivatives; *13<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium*, Bratislava, Slovakia, 21-26 August, 2005, P-37. (P)
12. **G. Májér**, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták; Investigation of glycosylation reactions using 1-deoxy-1-ethoxysulfonyl-hept-2-ulo-pyranosyl donors; *2<sup>nd</sup> German Hungarian Workshop*, Debrecen, Hungary, 4 April, 2006, P-2. (P)

**Anionos oligoszacharidok szintézise**

**1-dezoxi-1-etoxiszulfonil-hept-2-ulopiranozil építőelemek felhasználásával.**

**Ketopiranozil-glikozidokanomer konfigurációjának vizsgálata**

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

Írta: Májér Gábor okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi Kar Kémia Doktori Iskolája  
(Szénhidrátartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és  
szerkezetvizsgálata) keretében

Témavezető: Dr. Borbás Anikó

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Somsák László	.....
tagok:	Dr. Kuszmann János	.....
	Dr. Kövér Katalin	.....

A doktori szigorlat időpontja: 2008. április 16.

Az értekezés bírálói: Dr.....  
Dr.....

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.....	.....
tagok:	Dr.....	.....
	Dr.....	.....
	Dr.....	.....
	Dr.....	.....

Az értekezés védésének időpontja: 2009. ....