



**Biológiailag aktív cukor szulfátészterek analógjainak,  
cukor-szulfonátoknak és cukor-metilén-  
szulfonátoknak szintézise**

*doktori (PhD) értekezés*

Készítette:

***Lázár László***

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar  
Debrecen, 2006.



**Biológiailag aktív cukor szulfátészterek analógjainak,  
cukor-szulfonátoknak és cukor-metilén-  
szulfonátoknak szintézise**

*doktori (PhD) értekezés*

Készítette:

***Lázár László***

Témavezető:

*Prof. Lipták András*

akadémikus, professor emeritus

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Kar  
Debrecen, 2006.

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

Debrecen, 2006. február 15.

Lázár László

Tanúsítom, hogy Lázár László doktorjelölt 2004-2006 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezet-meghatározása* c. (K/5) programja keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2006. február 15.

Dr. Lipták András

## *Köszönetnyilvánítás*

Ezúton megköszönöm mindazoknak, akik segítségemre voltak dolgozatom elkészítésében.

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

Külön köszönet illeti *Dr. Borbás Anikót* a dolgozat összeállítása során nyújtott kitartó segítségéért.

Köszönettel tartozom *Dr. Bajza Istvánnak* a kétdimenziós NMR spektrumok felvételéért, valamint értékes szakmai tanácsaiért.

Külön hálával tartozom még *Dr. Fekete Anikónak* és *Dr. Csávás Magdolnának* a hasznos szakmai tanácsaikért.

Köszönöm a *Biokémiai Tanszék és a Kutatócsoport valamennyi jelenlegi és régi tagjának*, hogy több éven keresztül olyan nagyszerű munkahelyi lékkört 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* a MALDI–TOF MS mérésekért, *Madarasiné Molnár Katalinnak* és *Ráczné Mártinak* a forgatóképeség, valamint *Balla Sárának* a rutin NMR mérésekért.

Köszönöm családomnak a türelmet, a szeretetet, a biztatást és a támogatást.

# Tartalomjegyzék

<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	1
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	2
<b>2.1. A természetben fellelhető szulfatált szénhidrátok</b> .....	2
2.1.1. A mikobaktériumok sejtfelszíni oligoszacharidjai.....	2
2.1.2. A glikózaminoglikánok.....	4
2.1.3. Más szulfatált cukor származékok.....	5
<b>2.2. Cukor-szulfonsavak</b> .....	6
2.2.1. A természetben megtalálható cukor-szulfonsavak és ezek szintetikus analógjai.....	6
2.2.2. Primer szulfonsavat tartalmazó szénhidrátok kialakítása.....	9
2.2.3. Szekunder szulfonsavak.....	11
2.2.4. Anomer cukor-szulfonsav származékok előállítása.....	13
2.2.5. Metilénszulfonsavak szintézisének lehetőségei.....	15
2.2.5.1. Nátrium-hidrogén-szulfitos addíció.....	15
2.2.5.2. Gyökkatalizált tioleccetsavas addíció szén-szén kettős kötésre.....	17
2.2.5.3. Szénhidrát-szulfonsavak szintézise szén-szén kötés kialakítása révén.....	18
<b>2.3. Az 1,2-tiocsoport vándorlási reakciók</b> .....	20
2.3.1. 2-Szulfonsav-monoszacharidok szintézise 1→2 tiovándorlási reakció felhasználásával.....	29
<b>3. SAJÁT VIZSGÁLATOK</b> .....	32
<b>3.1. Célkitűzések</b> .....	32
3.1.1. Szulfátészterek helyettesítése szulfonsav és metilén- szulfonsav származékokkal.....	32
3.1.2. A <i>M. avium</i> glikopeptidolipidje szulfatált monoszacharid alkotóelemének, valamint szulfonsav és metilén-szulfonsav analógjainak kialakítása.....	33

3.1.3. 2-Szulfonsavak kialakításának lehetőségei az 1,2-tiovándorlás felhasználásával.....	35
<b>3.2. Talo- és ramno-4-O-szulfátészterek, -4-szulfonsavak és -4-metilén-szulfonsavak előállítása.....</b>	<b>35</b>
3.2.1. Talo- és ramno-4-O-szulfátészterek kialakítása.....	35
3.2.2. Talo- és ramno-4-metilén-szulfonsavak előállítása.....	37
3.2.3. Talo- és ramno-4-szulfonsavak szintézise.....	40
<b>3.3. Cukor-2-szulfonsavak előállítása.....</b>	<b>45</b>
3.3.1. 1,2-Tiovándorlás feltételei, lehetséges termékek és mechanizmusok.....	46
3.3.2. 2-(trimetilszilil)etiltio-csoport alkalmazása 1,2-tiovándorlási reakcióknál; 2-nátriumszulfonáto-glükozil-azid származékok előállítása.....	48
3.3.3. Tritiltiocsoport használata 1,2-tiovándorlási reakcióknál; 2-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -D-glükozil-azid származék szintézise.....	51
3.3.4. Acetiltiocsoport használata 1,2-tiovándorlási reakcióknál; 2-nátriumszulfonáto- $\beta$ -D-glükozil-azid származék kialakítása.....	54
3.3.5. Alliltiocsoport alkalmazása 1,2-tiovándorlási reakcióknál; 2-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -D-mannopiranozil-azid kialakítása.....	57
<b>4. KÍSÉRLETI RÉSZ.....</b>	<b>63</b>
<b>5. ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>94</b>
<b>6. SUMMARY.....</b>	<b>99</b>
<b>7. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>104</b>
<b>FÜGGELÉK.....</b>	<b>118</b>
I. Rövidítések jegyzéke.....	118
II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában.....	120

## 1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben a biokémia, a molekuláris biológia és a szerkezetvizsgálat terén bekövetkezett dinamikus fejlődés lehetővé tette, hogy tágabb ismereteket szerezhessünk a szénhidrátok biológiai szerepéről. Manapság a szénhidrátokat már nemcsak vázanyagnak és energiaforrásnak tekintik, hanem a különböző biológiai folyamatok szabályozásában és a biológiai információ tárolásában betöltött szerepük is ismert. Ezek a fontos biológiai aktivitással rendelkező szénhidrátok más molekulákhoz kapcsolódva, úgynevezett glikokonjugátumokat alkotnak (glikolipidek, glikoproteinek). A glikokonjugátumokban található oligoszacharidok, valamint poliszacharidok általában a sejtek felszínén vagy az extracelluláris folyadékokban találhatóak. Jelentős szerepük van a sejtnövekedés és a sejt differenciálódás szabályozásában, az immunválasz kiváltásában, a rákos sejtek áttételében, gyulladás, valamint bakteriális és vírusos fertőzések kialakulásában. Ezen kívül biztosítják a sejt-sejt vagy gazda-patogén felismerési folyamatot, valamint intercelluláris kommunikációban vesznek részt.<sup>1-5</sup>

Napjainkban a szintetikus szénhidrátkémia egyik fő feladata az ismert szerkezetű biológiailag aktív szénhidráttartalmú hatóanyagok előállítása, illetve ezek analóg származékainak (mimetikumoknak) szintézise. A kívánt szerkezetű szénhidrátok birtokában megvizsgálhatjuk, hogy az adott molekula mely szerkezeti egységei és funkciós csoportjai felelősek a biológiai hatásért. Ennek ismeretében szintetizálhatunk olyan analóg vegyületeket melyek szerkezetükben különböznek az eredeti vegyülettől, de tartalmazzák a biológiai aktivitást kiváltó csoportokat, illetve szerkezeti részt. Az így kapott mimetikumok később új diagnosztikumok, oltóanyagok és gyógyszerek kifejlesztéséhez vezethetnek.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A természetben fellelhető szulfatált szénhidrátok

#### 2.1.1. A mikobaktériumok sejtfelszíni oligoszacharidjai

A mikobaktériumok az *Actinomycetales* rend *Mycobacteriaceae* családjába tartozó, részben humán patogén mikroorganizmusok.<sup>6</sup> Széles körben elterjedtek, a szervezetbe porral, páracseppekkel, vagy táplálékkal kerülhetnek be.<sup>7</sup> A mikobaktériumok közül néhány komoly veszélyt jelent az emberi szervezetre.<sup>8</sup> A *M. tuberculosis* a tuberkulózisnak, a *M. leprae* a leprának a kórokozója. Emellett más ún. oportunisták mikobaktériumok is okoznak súlyos fertőzéseket a legyengült immunrendszerű betegeknél. A világ néhány táján az AIDS betegek 50%-ánál jelentkezik a *M. avium* szerokomplex-szel való fertőzés.<sup>9-11</sup>

A mikobakteriális fertőzéseket nagyon bonyolult kezelni<sup>12</sup> a baktériumok sejtfalának szokatlanul összetett szerkezete<sup>12,13</sup> miatt. A sejtfal jelentősen megnehezíti az antibiotikumok bejutását a mikroorganizmusokba. Antibiotikumok kombinálása révén lassan lerombolható a sejtfal sértetlensége és így más antibiotikumok sokkal könnyebben bejuthatnak a baktériumba.

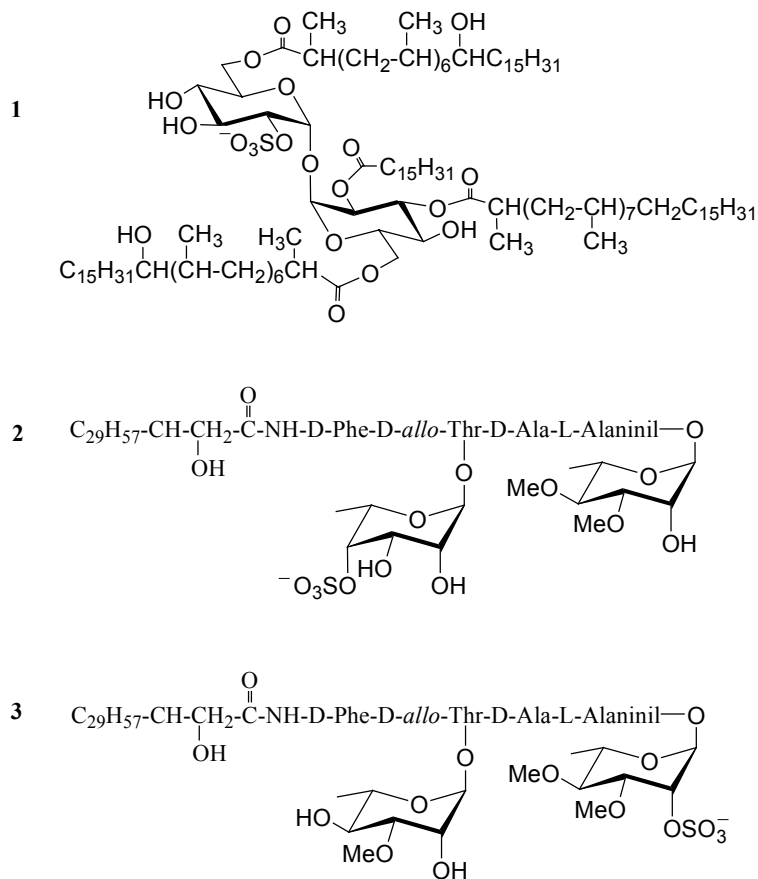
A mikobaktériumok sejtfalát öt fő komponens alkotja:<sup>13,14</sup>

- plazma membrán
- peptidoglikán
- arabinogalaktán komplex
- lipoarabinomannán
- glikolipidek.

A sejtfal külső felületén különböző glikolipidek találhatóak, melyek specifikusak a faj tagjaira nézve. Az apoláros lipid rész feladata, hogy rögzítse a glikolipidet a sejtfalba, míg a poláros oligoszacharid rész, amely a sejtfal legkülső részén

helyezkedik el, felelős az adott baktérium immunológiai tulajdonságaiért. Tehát ezek az oligoszacharid részek, egy megfelelő proteinhez kötve, alkalmasak lehetnek mikobakteriális fertőzések diagnosztizálására,<sup>15,16</sup> illetve vakcinálásra.

A mikobaktériumok, közöttük a humán pathogén *M. avium* és a *M. tuberculosis* számos szulfatált glikolipidet termelnek.<sup>17,18</sup> A *M. tuberculosis* glikolipidje kettes helyzetben szulfatált trehalózt tartalmaz (1).<sup>19</sup> Nemrég kiderült, hogy esetenként a glikopeptidolipidek „core” régiója is szulfatált. A *M. avium*-ban<sup>20</sup> a 6-dezoxi-L-talóz 4-es helyzetében (2), a *M. fortuitum*<sup>21</sup> esetében pedig a 3,4-di-*O*-metil-L-ramnóz 2-es helyzetében (3) található szulfátészter csoport (1. ábra).



1. ábra

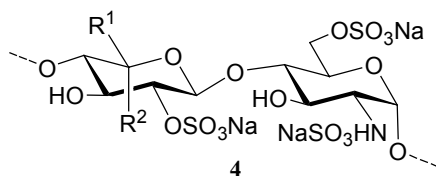
### 2.1.2. A glikózaminoglikánok

A glikózaminoglikánok (GAG-ok) olyan polianionos jellegű lineáris heteropoliszacharidok, melyek az emlősök kötőszöveiben mindenütt előfordulnak. Ezek többsége kovalens kötéssel fehérjékhez kapcsolódva, úgynevezett proteoglikán (PG) makromolekulákat alkot.<sup>22</sup> A GAG-ok általában egy jellegzetes ismétlődő diszacharid egységből épülnek fel, de emellett sokszor más cukor alkotóelemet is tartalmaznak. A GAG-ok polianionos jellegét karboxil és/vagy szulfátészter csoportok adják.<sup>23</sup> Szerkezetük alapján két fő csoportba sorolhatjuk őket. A glikózaminoglikánoknál a D-glükózamin az egyik fő alkotóelem. Ezek képviselői, pl. a heparin és a heparán-szulfát (4) melyek még D-glükuronsavat és L-iduronsavat tartalmaznak, valamint a keratán-szulfát (5), amely D-galaktóz komponenssel rendelkezik. A hialuronsav is ebbe a csoportba tartozik, hiszen diszacharid egységét D-glükózamin és D-glükuronsav alkotja, de mivel szulfátészter csoportot nem tartalmaz, ebben az esetben a negatív töltést csak az uronsav funkció biztosítja. A galaktózaminoglikánok viszont D-galaktózamint tartalmaznak. A kondroitin-4- (6) és 6-szulfát (7) esetében a D-galaktózaminhoz D-glükuronsav, a dermatán-szulfátnál (8) pedig egy L-iduronsav egység kapcsolódik. A glikózaminoglikánok szulfatált diszacharid egységeit a 2. ábrán foglaltam össze.

A GAG-ok nagy biológiai aktivitással rendelkező poliszacharidok, melyek főként a sejtek felszínén, és az extracelluláris térben vannak jelen. Ezek polianionos jellegének köszönhetően kiváló sejt felületi receptorokként működnek, megkötve az extracelluláris térben körforgásban levő molekulákat.<sup>24</sup> A magas negatív töltésből és lineáris felépítésből adódóan oldataik nagy viszkozitásúak, melynek köszönhetően kiváló kenőfolyadékok az ízületekben. Ugyanakkor a merevségük gondoskodik a sejtek szerkezeti sértetlenségéről, valamint biztosítja a sejtek mozgásához szükséges folyósókat. A GAG-ok előfordulnak még többek között a csontokban, a májban, a szaruhártyában, és a szívbillentyűkben is.

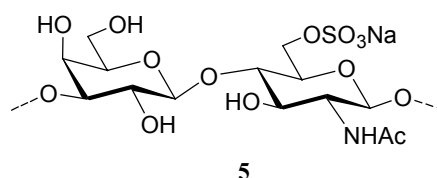
A glikózaminoglikánok és ezek származékai széles körben alkalmazottak mint humán terápiás szerek, közülük is a heparin és a heparán-szulfát a legfontosabbak.<sup>25,26</sup> A heparint például, figyelemre méltó véralvadásgátló hatásának köszönhetően, antitrombotikus gyógyszerként alkalmazzák. Az antikoaguláns hatása annak tudható be, hogy gátolni tudja a trombin faktorokat. E folyamat egyik kezdeti lépése az antitrombin-III faktorhoz történő kötődés,<sup>27</sup> melyben alapvető szerepe van az uronsav és szulfátészter egységek által biztosított többszörös negatív töltésnek. A GAG-ok ezen kívül antivirális hatóanyagként is nagy jelentőséggel bírnak.<sup>28,29</sup>

**Heparin és heparán-szulfát**

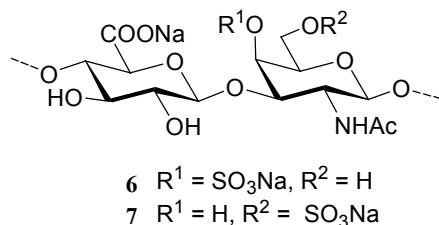


$R^1 = H, R^2 = CO_2Na$  vagy  $R^1 = CO_2Na, R^2 = H$   
a heparin és a heparán-szulfát esetében is

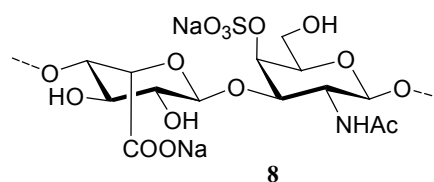
**Keratán-szulfát**



**Kondroitin-szulfát**



**Dermatán-szulfát**



**2. ábra**

### 2.1.3. Más szulfatált cukor származékok

A felsorolt példákon kívül még egyéb szulfatált szénhidrátok is fontos biológiai szerepet játszanak. Többek között gátolják a HIV-1 és a HIV-2 replikációját sejtkultúrákban,<sup>30</sup> valamint gátolhatják a sejtosztódást.<sup>31</sup> Egyes

szénhidrát szulfátok biológiai szignálmolekulákként szerepelnek (pl. Lewis X szulfát a leukociták felületén),<sup>32</sup> mások proteinek ligandumai lehetnek (pl. laktóz szulfátok a humán patogén *Helicobacter pylori*<sup>33</sup> megkötését segítik). Néhány szulfatált ciklodextrin származék<sup>34</sup> érelmeszesedés-gátló, illetve gyulladáscsökkentő hatást mutat. Szénhidrátok szulfátészterei képesek meggátolni az angiogenezist (a daganatos sejtek intenzív anyagcseréjéhez szükséges érrendszer kialakulását), így potenciális rákellenes anyagok lehetnek.<sup>35</sup>

Az eddigiek során is láthattuk, illetve további irodalmi példákból kiindulva<sup>36,37</sup> elmondhatjuk, hogy a negatív töltést hordozó molekula vagy molekularészlet feladata elsősorban az ionos kötés biztosítása, és ebből adódóan azok helyettesíthetők más anionos csoportokkal is.

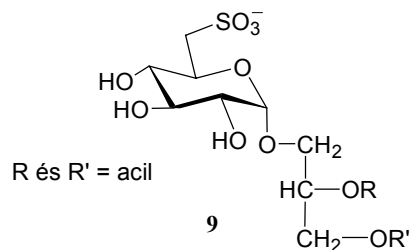
## 2.2. Cukor-szulfonsavak

### 2.2.1. A természetben megtalálható cukor-szulfonsavak és ezek szintetikus analógjai

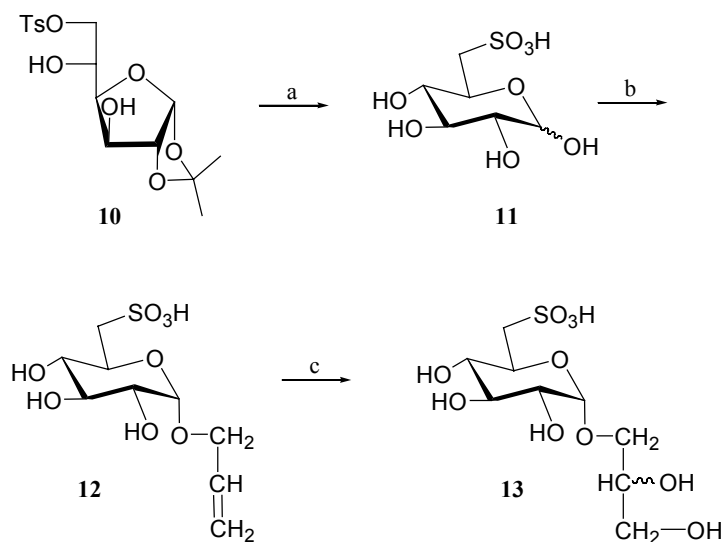
A glükóz 6-szulfonsav az egyetlen természetben ismert cukor szulfonsav, amely a fotoszintetizáló szervezetek membránjainak állandó építőelemeként szolgáló szulfo-kinovozil-diacilglicerid (SQDG) (9) szénhidrát komponense. A SQDG-ek első képviselőjét 1959-ben izolálták<sup>38</sup> egy *Chlorella pyrenoidosa* nevű zöld algából. Ezt követően még számos hasonló szerkezetű származékot nyertek, többek között különböző növényekből,<sup>39</sup> algákból,<sup>40,41</sup> az *Anthocidaris crassispina* nevű tengeri sünből,<sup>42</sup> a *Phyllospongia foliascens* nevű tengeri szivacsból,<sup>43</sup> valamint a *Bradyrhizobium japonicum* nevű nitrogén-kötő baktériumból<sup>44</sup> is.

Ezeknek a vegyületeknek a szerkezetfelderítésével kapcsolatban számos közlemény<sup>45-47</sup> született, melyek azt bizonyították, hogy 1,2-di-*O*-acil-3-*O*-(6-dezoxi-6-szulfo- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-L-glicerid származékokról van szó (3. ábra).

Ezek a származékok csak abban különböznek egymástól, hogy a glicerín egyes és kettős hidroxilját különböző összetételű zsírsavak észterésítik.



3. ábra



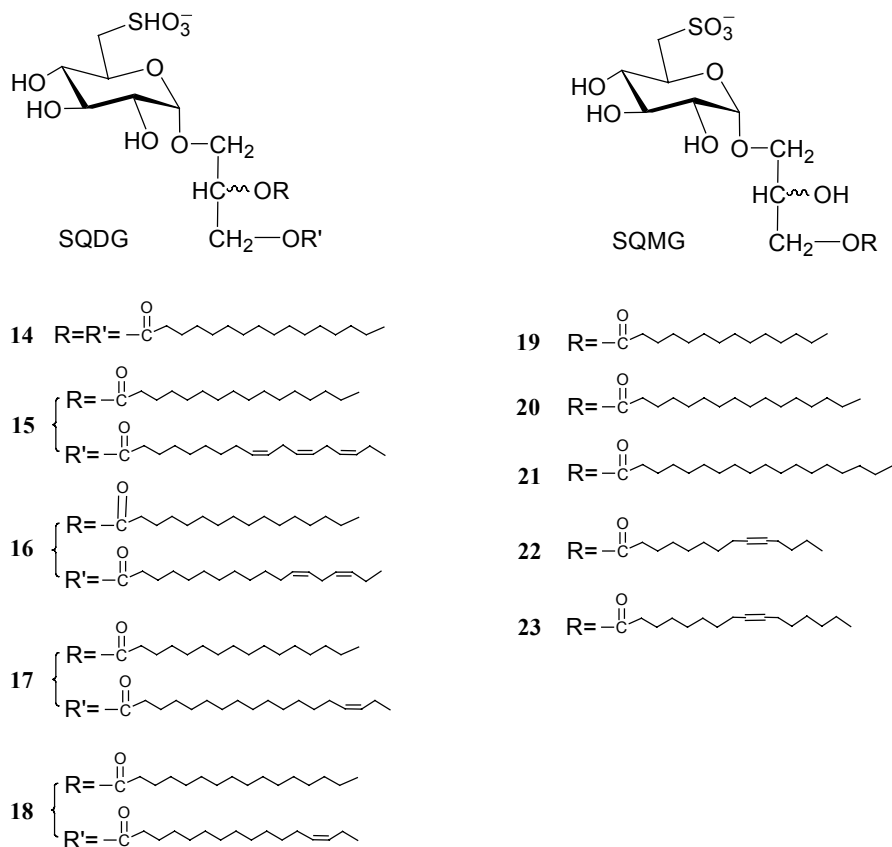
a)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , EtOH- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), reflux, 24 óra; Dowex 50,  $\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{Al(OH)}_3$ , reflux, 12 óra; c)  $\text{KOH}$ ,  $\text{KMnO}_4$ , EtOH.

4. ábra

A szerkezetvizsgálati módszerek által meghatározott szerkezet alátámasztása érdekében, Miyano és Benson<sup>48</sup> szintetizálták a 3-O-(6-dezoxi-6-szulfo- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-gliceridet (**13**). Az előállított vegyület szerkezete teljes azonosságot mutatott a természetes eredetű, dezacilezett SQDG származékok esetében megadott struktúrával. A szintézishez 1,2-O-izopropilidén-6-O-tozil- $\alpha$ -D-glükofuranózt (**10**) használtak kiindulási anyagnaként. A szulfonsav funkciót

nátrium-szulfíttal végrehajtott nukleofil szubsztitúcióval alakították ki, majd az izopropilidéncsoport eltávolítása után ( $\rightarrow$ **11**), allil-alkohollal a megfelelő allil-glükozidot nyerték (**12**). Ezt kálium-permanganáttal oxidálva kapták a kívánt dezacilezett SQDG származékot (**13**, 4. ábra). A megadott struktúrát később a dezacilezett származékok rubídiumsóinak röntgenkristallográfiás<sup>49</sup> és <sup>13</sup>C NMR vizsgálata<sup>50</sup> is megerősítette.

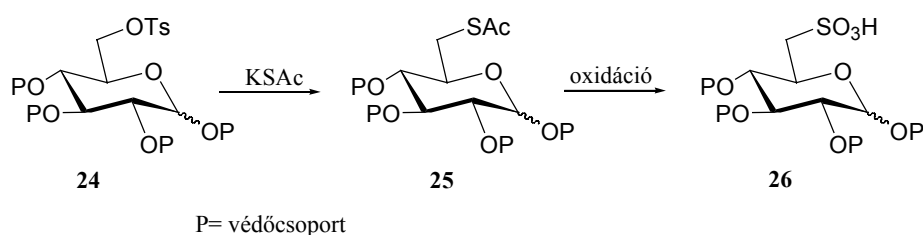
Ezt követően Gigg és munkatársai szintetizálták a 3-O-(6-dezoxi-6-szulfó- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-1,2-di-O-hexadekanoil-L-gliceridet<sup>51</sup> (**14**, 5. ábra), mely az első szintetikus úton előállított szulfo-kinovozil-diacilglicerid származék volt.



### 5. ábra

A 90-es évektől egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerültek a szulfo-kinovozil-mono- (SQMG) és diacilgliceridek (SQDG), mert kiderült, hogy

sokoldalú biológiai aktivitást mutatnak. Antivirális hatásuknak köszönhetően<sup>52</sup> megakadályozzák a HIV vírus gazdasejtekbe való bejutását. Továbbá tumor-ellenes hatásúak,<sup>53</sup> P-szelektin inhibitorok,<sup>54</sup> valamint erős gátló hatást mutatnak az eukarióta DNS polimerázokkal szemben.<sup>55</sup> Ezen új ismeretek hatására a kutatók számos új SQMG és SQDG származékot szintetizáltak<sup>56-58</sup> (**15-23**, 5. ábra).



**6. ábra**

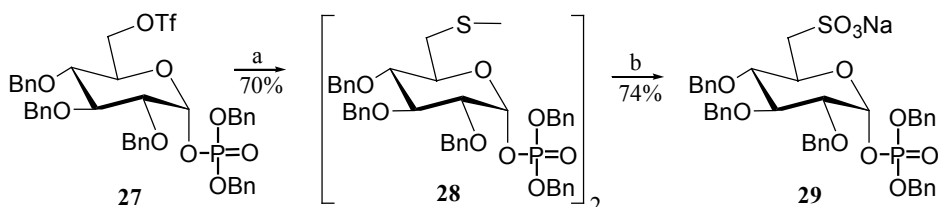
Az 5. ábrán felsorolt vegyületek (**14-23**) előállítása során, a szulfonsav funkció kialakítására, a különböző szerzők hasonló eljárást alkalmaztak. A részlegesen vagy teljesen védett 6-O-tosil-D-glükózt vagy -glükozidot (**24**) kálium-tiolacetáttal kezelve kapták a megfelelő 6-S-acetil származékot (**25**), melyből aztán oxidációval (*m*-CPBA; Oxon: 2KHSO<sub>5</sub>, KHSO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; vagy (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O és H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) nyerték a kívánt 6-szulfonsav származékot (**26**, 6. ábra).

### 2.2.2. Primer szulfonsavat tartalmazó szénhidrátok kialakítása

A szulfo-kinovozil-mono- és diacilgliceridek mellett glicerinnel nem tartalmazó 6-szulfonsav származékokat is szintetizáltak. Így például Schmidt és munkatársai<sup>59</sup> egy 6-O-trifluormetánszulfonil-csoportot tartalmazó glükóz származékot (**27**) tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfiddal reagáltatva a megfelelő **28** diszulfidot kapták, majd *m*-CPBA-val végzett oxidációval a **29** szulfonsav származékot nyerték (7. ábra).

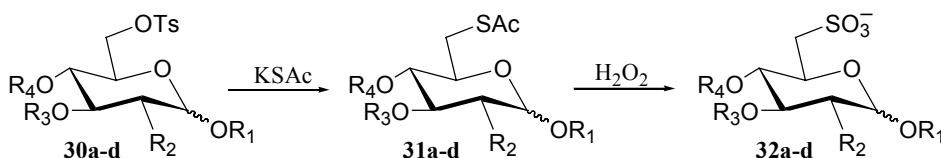
Ezen kívül még sok más 6-dezoxi-6-szulfo-D-glükóz és -glükózamin származékot is előállítottak. Ezek közül néhánynak a szintézisét a 8. ábrán foglaltam össze.<sup>60-62</sup> Azt láthatjuk, hogy a felsorolt példánál az előzőekben már

látott módon a 6-*O*-tozil származékból (**30a-d**)alakították ki a megfelelő 6-*S*-acetyl származékokat (**31a-d**), melyekből hidrogén-peroxidos<sup>63</sup> oxidációval nyerték a kívánt 6-szulfonsavakat (**32a-d**).



a) Bu<sub>4</sub>NHS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, szobahő, 2 óra; b) *m*-CPBA, NaOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, szobahő, 1óra.

7. ábra



a (R<sub>1</sub>= PMP, R<sub>2</sub>= OAc, R<sub>3</sub>= Ac és R<sub>4</sub>= monoszacharid)<sup>60</sup>

b (R<sub>1</sub>= monoszacharid, R<sub>2</sub>= OBn, R<sub>3</sub>= Bn és R<sub>4</sub>= H)<sup>60</sup>

c (R<sub>1</sub>= monoszacharid, R<sub>2</sub>= OAc és R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= Ac)<sup>60</sup>

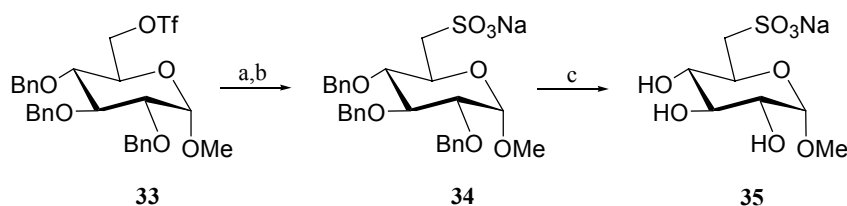
d (R<sub>1</sub>= Me, R<sub>2</sub>= NHBz és R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= Ac)<sup>61,62</sup>

8. ábra

Kutatócsoportunkban is állítottak elő 6-szulfonsav glüko- (**35**) és galaktopiranozidot (**39**).<sup>64</sup> Primer helyzetben jó leváló csoportot (triflát) tartalmazó *glüko* származékot (**33**) kálium-tiolacetáttal reagáltatva a metil-6-*S*-acetyl-2,3,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükopiranozidot<sup>65</sup> nyerték, majd ezt Oxonnal oxidálva kapták a védett glükóz 6-szulfonsavat (**34**). Az így nyert vegyületről eltávolítva a védőcsoportokat eljutottak a kívánt 6-szulfonsav származékhoz (**35**)<sup>66</sup> (9. ábra).

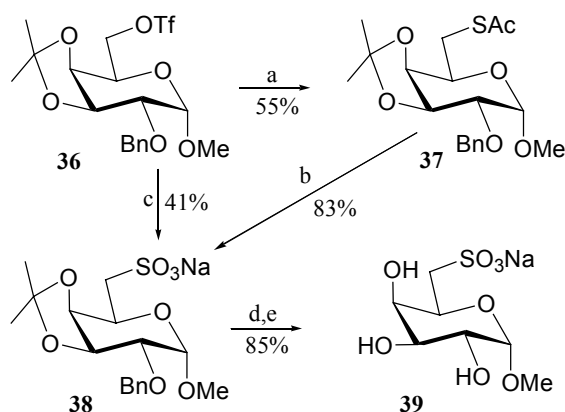
A *galakto* 6-szulfonsav származék (**39**) előállítását hasonló módon oldották meg. Itt is a megfelelő 6-*O*-trifluormetánszulfonil származékból (**36**) képezték a tiolacetátot (**37**), majd ebből a **38** védett szulfonsavat állították elő. A védőcsoportok eltávolítása után megkapták a kívánt a metil-6-dezoxi-6-nátrium-

szulfonáto- $\alpha$ -D-galaktopiranozidot (**39**, 10. ábra). A **38** védett szulfonsavat egy másik úton is előállították. A **36** vegyületet vizes etanolban nátrium-szulfittal refluxáltatva, egy lépésben nyerték az említett vegyületet (10. ábra). A második módszer hozamát tekintve nem hozott nagy előrelépést, de lényegesen leegyszerűsítette a szintézist.



a) KSAc, DMF, 90 °C, 3 óra, 53%; b) Oxon, KOAc, AcOH, 5 óra, 69%; c) H<sub>2</sub>-Pd(C), AcOH, EtOH, 24 óra, 63%.

9. ábra



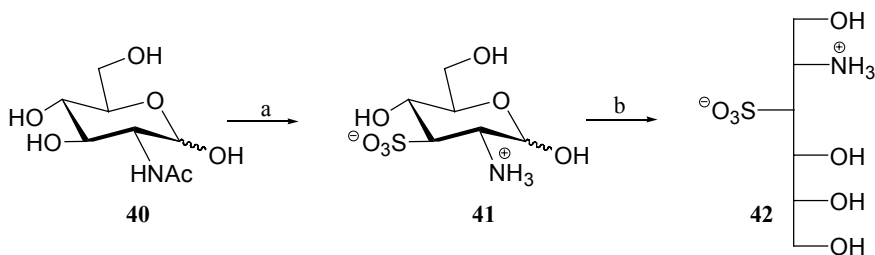
a) KSAc, DMF, 90 °C, 3 óra; b) Oxon, KOAc, AcOH, 5 óra; c) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O=1:1, reflux, 45 perc; d) 3% AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O=99.5:0.5, reflux, 5 óra; e) H<sub>2</sub>-Pd(C), AcOH, EtOH, 24 óra.

10. ábra

### 2.2.3. Szekunder szulfonsavak

Spanyol kutatók a Weber és Winzler által leírt eljárásnak<sup>67</sup> némileg módosított változatát használva,<sup>68</sup> a 2-acetamido-2-dezoxi-D-glükózt (**40**)

hidroxidion és szulfition tartalmú gyantakeverékkel kezelve, a **41** származékot kapták. A **41** 3-szulfonsav származékból, nátrium-tetrahidroboráttal végzett redukcióval, a **42** taurin analógot nyerték (11. ábra). Ez utóbbinak a szerkezetét különböző módszerekkel (IR, MS, NMR és röntgenkristallográfia) bizonyították. Ezzel ellentétben a **41** vegyületről nem találtam semmilyen adatot, amely a termék szerkezetét igazolná. A reakciókörülményeket illetően is nagyon kevés az információ, nincs megadva hozam, valamint nem írtak arról sem, hogy miért a hármask helyzetben képződött a szulfonsavescsoport. A cikkben utalnak arra, hogy a hiányzó információkat majd egy későbbi közleményben leírják, de ilyet nem találtam.

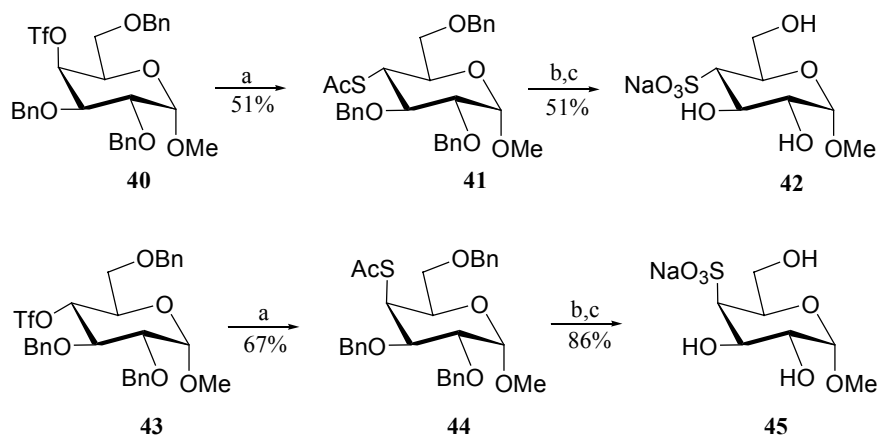


a) Dowex-1 X-8(OH<sup>-</sup>), Dowex-1 X-8(SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>); b) NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O.

### 11. ábra

Kutatócsoportunktól származik az első közlemény<sup>64</sup>, ahol igazolt szerkezetű szekunder-szulfonsavak szintéziséről számolnak be. Ebben a cikkben a metil-4-dezoxi-4-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -D-glüko- (**42**) és galaktopiranozid (**45**) előállítását írták le. A **42** és **45** vegyületek kialakítását, a 6-szulfonsavak előállítása során szerzett tapasztalatokat felhasználva,<sup>64</sup> a 2.2.2. fejezetben már tárgyalt eljárást követve oldották meg. Azt azonban figyelembe kell venni, hogy míg a primer szénatomon végrehajtott reakciók esetében nincs konfiguráció-változás, addig a 4-szulfonsavak szintézisének végzett szubsztitúciós reakció során megváltozik a funkcióscsoportot hordozó szénatom konfigurációja. Ennek megfelelően a *glüko* konfigurációjú **42** szulfonsavat a 4-O-triflil-csoportot tartalmazó *galakto* származékból (**40**), a *galakto* konfigurációval rendelkező **45**-öt pedig a 4-O-trifluormetánszulfonil-*glüko* származékból (**43**) kiindulva állították elő. A már

bemutatott reakciókat végrehajtva, a megfelelő tiolacetátokon (**41**<sup>69</sup> és **44**) és a védett szulfonsavakon keresztül, majd ezt követő védőcsoport-eltávolítás után, a kívánt szabad szulfonsavakhoz (**42** és **45**) jutottak (12. ábra).



a) KSAc, DMF, 90 °C, 3 óra; b) Oxon, KOAc, AcOH, 5 óra; c) H<sub>2</sub>-Pd(C), AcOH, EtOH, 24 óra.

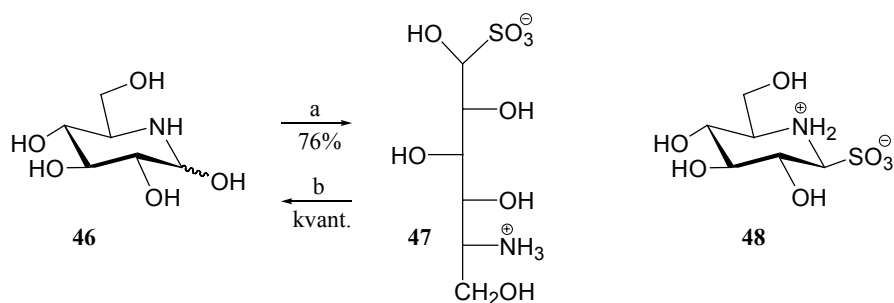
12. ábra

#### 2.2.4. Anomer cukor-szulfonsav származékok előállítása

Ilyen típusú vegyületről elsőként 1968-ban számoltak be,<sup>70</sup> mikor Inouye és munkatársai a nojirimycint (**46**) akarták egy baktériumtenyészetből származó fermentléből kinyerni. A nojirimycint szabad formában nagyon nehéz izolálni, ugyanis savas és semleges közegben is instabil, ezért a szerzők megpróbálták egy könnyebben kezelhető származékká alakítani. A nyerstermék vizes oldatát kén-dioxiddal telítve gyorsan kristályosodott egy anyag, melynek szerkezetét (**47**) a 13. ábrán látható módon adták meg. Az immár tiszta **47**-et anioncserélő gyantával kezelve, kvantitatív módon nyerték a kívánt vegyületet (**46**).

Ugyancsak japán kutatók két évtizeddel később, a (+)-nojirimycin és a (+)-1-dezoxinojirimycin totálszintézisét valósították meg. A szintetikus nojirimycin esetében ismét a stabilabb és jól kristályosodó szulfonsav származékot (**48**) alakították ki, majd ebből anioncserélő gyanta használatával nyerték a kívánt

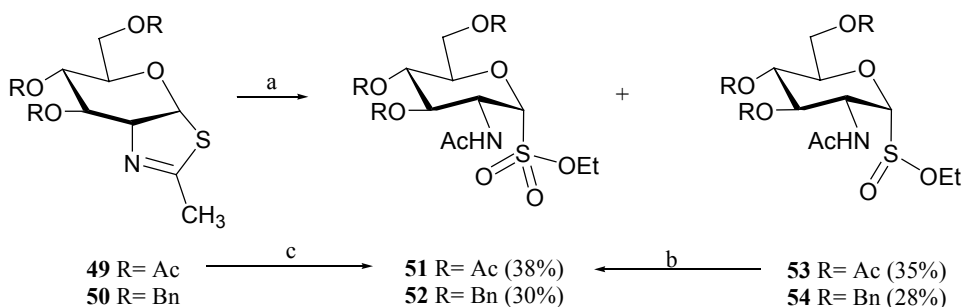
célvegyületet (**46**). Ebben az esetben a közti termék (**48**) szerkezetét már „piperidinóz” formában adták meg (13. ábra).<sup>71</sup>



a) SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 2 óra; b) Dowex 1x2 (OH<sup>-</sup>), H<sub>2</sub>O.

### 13. ábra

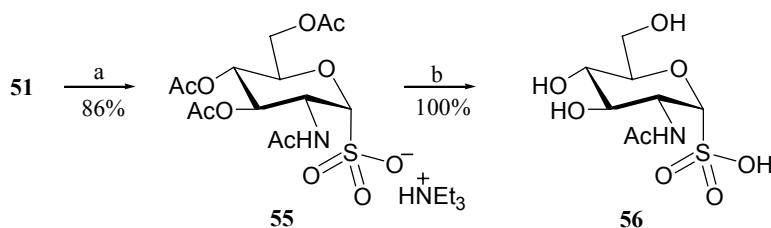
Nemrég *N*-acetil-glükózamin tiazolin származékaiból kiindulva, véletlenül állítottak elő glükózamin 1-szulfonsavakat.<sup>72</sup> Mikor a **49** tri-*O*-acetil és **50** tri-*O*-benzil származékok *m*-CPBA-s oxidációját etanol jelenlétében -15 °C-on hajtották végre, akkor a kívánt etil-glükozidok helyett, főtermékként a megfelelő 1-szulfonsav etil-észterek (**51** és **52**) képződtek, valamint jelentős mennyiségű etil-szulfinát származékok (**53** és **54**) is keletkeztek (14. ábra). A megadott szerkezetek alátámasztása érdekében több kísérletet is végeztek. Az izolált **53** intermedier, több oxidálószerrel (*m*-CPBA) szobahőmérsékleten reagálva, 82%-os kitermeléssel adta az **51** etil-szulfonátot. A **49** tri-*O*-acetil származék szobahőmérsékleten végzett oxidációja pedig 2 óra alatt teljes konverzióval adta az **51** szulfonsav származékot.



a) *m*-CPBA (4 ekv.), EtOH (2-10 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C, 30 perc; b) *m*-CPBA (5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, szobahő, 82%; c) *m*-CPBA (5 ekv.), EtOH (2 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 °C, 30 perc és szobahő, 2 óra, 62%.

### 14. ábra

Az **51** vegyületből kiindulva, az etilcsoport ( $\rightarrow$ **55**) és az acetilcsoportok eltávolítását követő kationcserélő gyantás kezelés után, megkapták a megfelelő szabad 1-szulfonsav származékot (**56**) is (15. ábra).



a) DBU, toluol, 55 °C, 30 perc;  $\text{NEt}_3$ ; b)  $\text{NH}_3$ , MeOH; Sephadex.

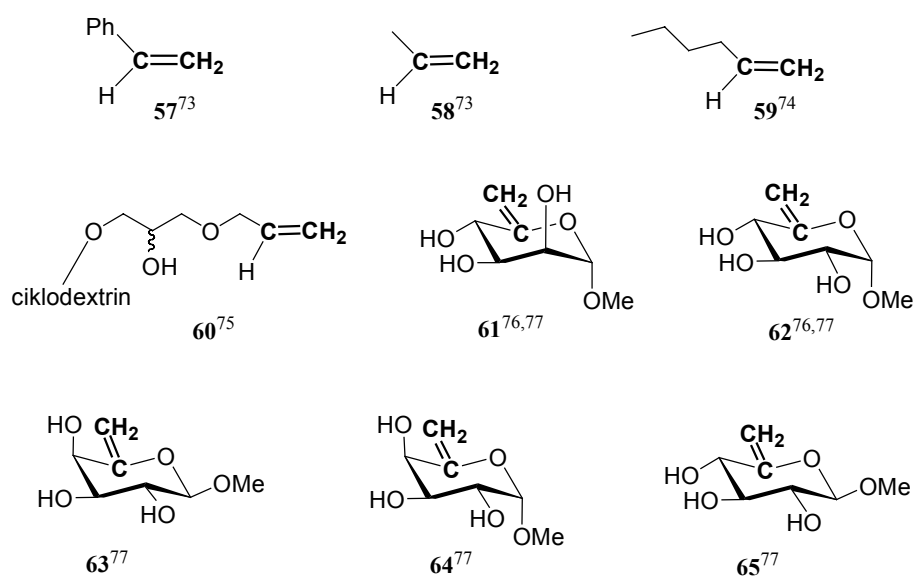
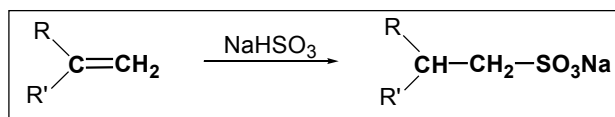
15. ábra

## 2.2.5. Metilénszulfonsavak szintézisének lehetőségei

### 2.2.5.1. Nátrium-hidrogén-szulfitos addíció

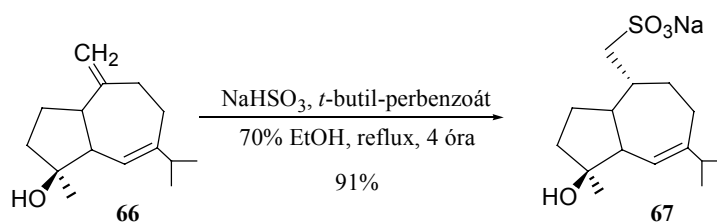
A metilén-szulfonsav funkció kialakítására legáltalánosabban használt módszer a terminális szén-szén kettős kötésre nátrium-hidrogén-szulfittal végzett gyökaddíciós reakciók. Ezt az eljárást felhasználva már számos cukor és nem cukor-metilén-szulfonsav származékot állítottak elő.<sup>73-77</sup> A 16. ábrán az említett reakció általános képletét, valamint néhány ilyen reakció esetében leírt kiindulási vegyületet (**57-65**) foglaltam össze.

Ezeknél a reakcióknál az addíció minden esetben a szén-szén kettős kötés terminális szénére történik. Az első négy vegyület esetében (**57-60**) a reakció folyamán csak egy termék képződése lehetséges. A maradék vegyületeknél (**61-65**) viszont a reakció során új kiralitáscentrum alakul ki, ezért két termék is képződhet. Gyakorlati tapasztalatok azt mutatják, hogy legtöbb esetben az addíció nem csak regio- hanem sztereoselektív is. Például a bemutatott szénhidrát származékok (**61-65**) esetében a lehetséges D- és L-izomerekből kizárólag, vagy főtermékként, a D-sorozatbeli vegyület képződött.



16. ábra

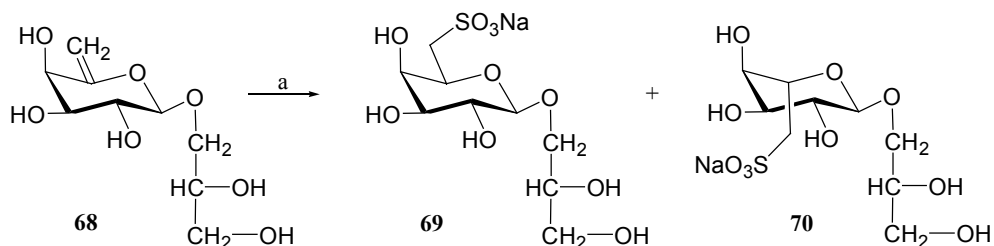
Japán szerzők a **66** *exo*-metilén származékon végeztek nátrium-hidrogén-szulfitos addíciót *t*-butil-perbenzoát gyökinitiator jelenlétében. A reakció szelektív módon a **67** szulfonsavat eredményezte, tehát itt is csak az egyik izomer keletkezett (17. ábra).<sup>78</sup>



17. ábra

Egy másik közleményben Lehmann és munkatársai arról számoltak be, hogy 1'-D-gliceril-6-dezoxi- $\alpha$ -L-*arabino*-hex-5-enopiranozid (**68**) nátrium-hidrogén-szulfittal történő kezelése során, a **69** galaktóz 6-szulfonsav mellett annak

C-5 epimer párja (**70**) is keletkezett (18. ábra).<sup>79</sup> A szerzők azonban nem adtak semmilyen információt a termékeloszlással kapcsolatban.

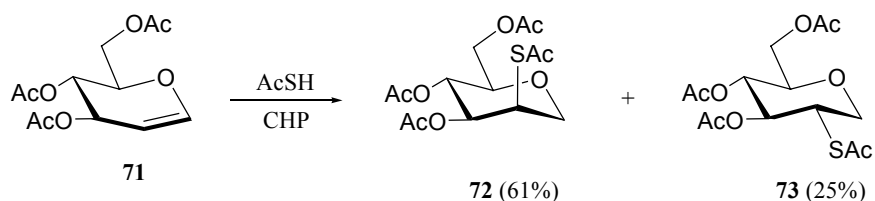


a) NaHSO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, szobahő, 2 óra.

18. ábra

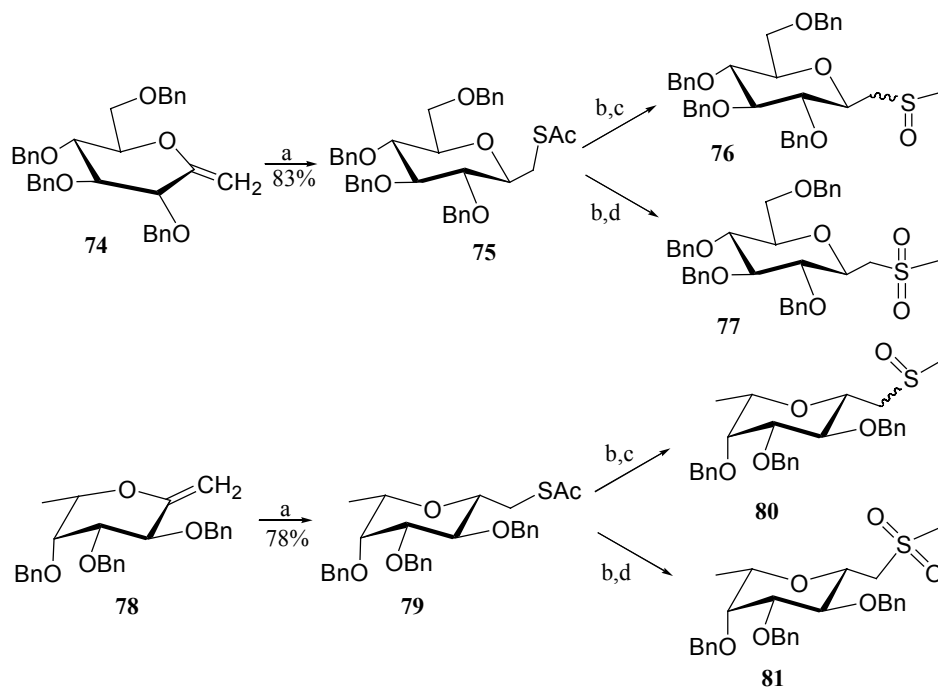
### 2.2.5.2. Gyökkatalizált tioleccsavvas addíció szén-szén kettős kötésre

Igarashi és csoportja 1970-ben írta le a tioleccsav tri-*O*-acetyl-D-glükálra (**71**) történő addícióját kumul-hidroperoxid ( $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzil-hidroperoxid) (CHP) gyökinitiator jelenlétében. A reakció 7:3 arányban a megfelelő *manno* (**72**) és *glüko* (**73**) diasztereomereket eredményezte (19. ábra).<sup>80</sup>



19. ábra

Később Gervay és munkatársai, hasonló módon, perbenzilezett exociklikus glikálokra (**74** és **78**) végeztek gyökaddíciós reakciókat, de ők 2,2'-azobisz(2-metilpropionitril)-t (AIBN) használtak iniciátorként. A reakciókat frissen desztillált tioleccsavval, benzolban, reflux hőmérsékleten hajtották végre. A két elvégzett reakció során szelektíven csak a megfelelő ekvatoriális izomert (**75** és **79**) kapták. A **75** és **79** vegyületekből két lépésben a megfelelő szulfoxid (**76** és **80**) és szulfon (**77** és **81**) származékokat nyerték (20. ábra).<sup>81</sup>



a) AcSH, AIBN, benzol, reflux; b) MeOH, THF, NaOMe, MeI; c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; d) dimetildioxirán, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C.

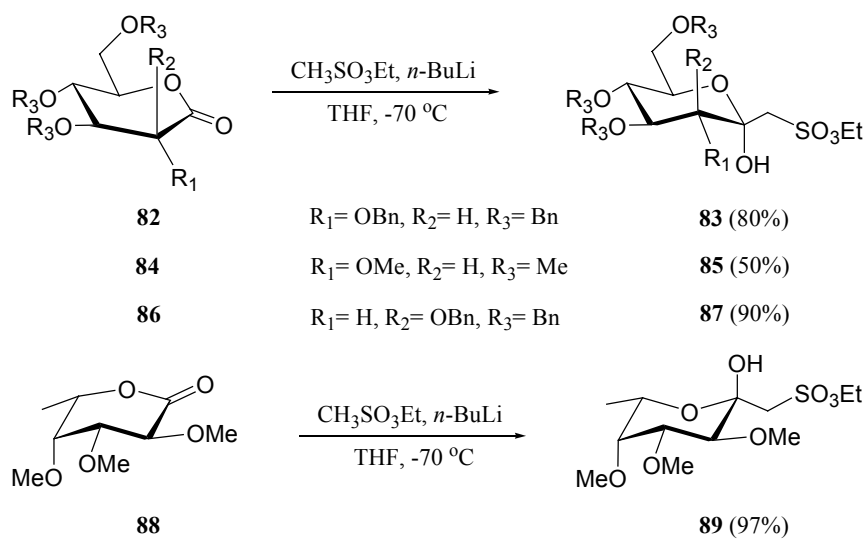
### 20. ábra

Bár a szerzők nem végeztek ilyen vizsgálatokat, az eddigiekben leírt számos példa alapján bátran állíthatjuk, hogy a **75** és **79** acetiltiometil származékok pl. Oxonnal vagy hidrogén-peroxiddal oxidálva könnyen átalakíthatók a megfelelő metilén-szulfonsav származékká. Tehát a Gervay és csoportja által exociklikus glikálokön végzett gyökaddíciós reakciónál használt eljárás, egy megfelelő oxidációs módszerrel kombinálva, alkalmas lehet metilén-szulfonsav-csoportok kialakítására.

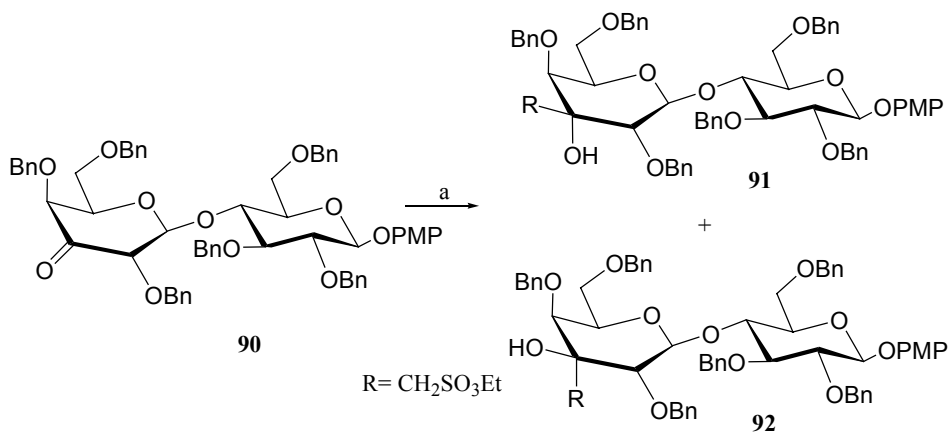
#### 2.2.5.3. Szénhidrát-szulfonsavak szintézise szén-szén kötés kialakítása révén

Metilén-szulfonsav-csoport bevitele karbanion addícióval is lehetséges. Kutatócsoportunkban Borbás és munkatársai a szialil Lewis X szulfonsav-mimetikumának tekinthető 1-szulfonsav tartalmú pseudo-tetraszacharid előállítása

során dolgozták ki ezt a módszert.<sup>82,83</sup> D-Glükono- (**82** és **84**), D-mannono- (**86**) és L-fukonolakton (**88**) származékokra etilmetánszulfonsavból *n*-butillítiummal képzett karbaniont addíciónáltattak. Ezek a reakciók sztereoselektív módon a megfelelő 1-etilszulfonáto-D- (**83**, **85** és **87**) és L- (**89**) -hept-2-ulózok  $\alpha$ -izomerjeit eredményezték. Tehát az etil-szulfonátometil csoport minden esetben az ekvatoriális helyzetben alakult ki (21. ábra).



21. ábra



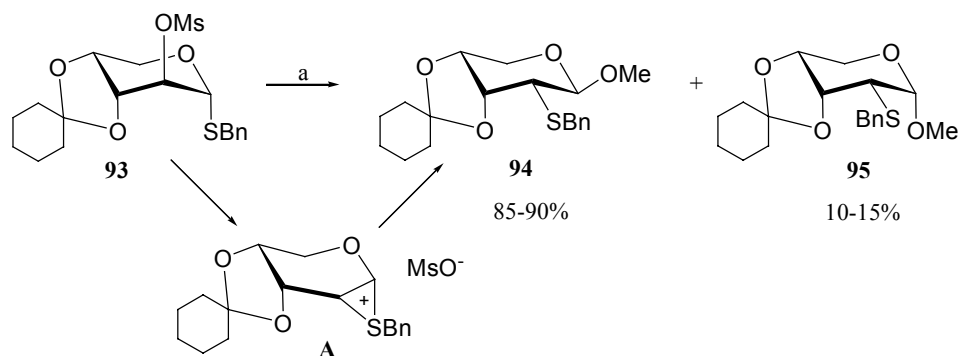
a) *n*-BuLi, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Et, -70 °C, 71% (**91**) és 14% (**92**).

22. ábra

Később, hasonló módon, karbanion addíciós reakciót alkalmaztak a **90** ulóz származék esetében. Az említett eljárást követve ebben az esetben már mindkét lehetséges sztereoizomert (**91** és **92**) izolálták, de főtermékként itt is az ekvatoriális szulfonsav származék képződött. (22. ábra).<sup>84</sup>

### 2.3. Az 1,2-tiocsoport vándorlási reakciók

A tioglikozidok tiocsoportjának vándorlását elsőként Ryan és munkatársai<sup>85</sup> ismerték fel és alkalmazták 2-tio-D-ribóz származékok előállítására. A célvegyületek szintéziséhez felhasználni kívánt módszert először könnyen hozzáférhető piranoz modellvegyületeken tanulmányozták. Benzil-3,4-O-ciklohexilidén-2-O-mezil-1-tio- $\alpha$ -D-arabinopiranozidot (**93**) 5 órán keresztül forraltak metanolban, nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében. NMR vizsgálatokkal kimutatták, hogy a reakció főterméke (85-90%) a metil-2-S-benzil-3,4-O-ciklohexilidén-2-tio- $\beta$ -D-ribopiranozid (**94**) volt, de emellett ennek  $\alpha$ -anomer párja (**95**) is képződött (10-15%) (23. ábra). A szerzők a termékek



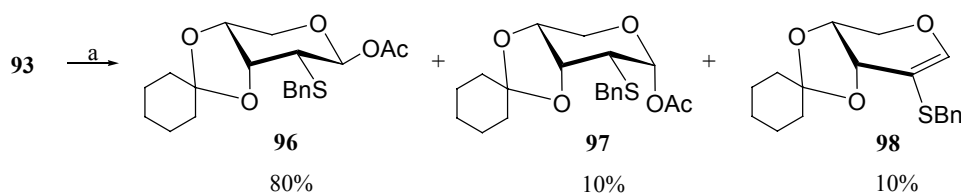
a) NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, reflux, 5 óra.

#### 23. ábra

kialakulását a következőképpen magyarázták. Az 1,2-transz-2-O-mezil származékból (**93**) a meziloxicsoprot távozásával egy időben kialakul az A episzulfóniumion (23. ábra). Ekkor a nukleofil (MeO<sup>-</sup>) az anomer centrumot csak a

gyűrű ellentétes oldalán támadhatja. Így megtörténik a konfigurációváltás mind az egyes, mind a kettős szénatomon, s csak a megfelelő *transz* termék (**94**) képződik. Az  $\alpha$ -anomer (**95**) keletkezését egy, a C-1-re kiterjedő oxokarbéniumion jelenlétének tulajdonították.

A **93** mezil származékot más nukleofillel és reakciókörülmények között is vizsgálták. A kiindulási anyagot ecetsavanhidrid-ecetsav elegyében oldva kálium-acetáttal reagáltatták. A reakció főterméke (80%) újra a megfelelő 1,2-*transz* termék volt (**96**), valamint az előzőekhez hasonlóan 10%  $\alpha$ -anomer is képződött (**97**). Ebben az esetben azonban még 10% **98** glikál származékot is nyertek (24. ábra). Ez utóbbi kialakulását szintén az episzulfóniumionból (A, 23 ábra) feltételezték. Úgy gondolták, hogy az említett intermedier kialakulását követően a kettős proton leválik, valamint az egyes szén és a kén közötti kötés is hasad.



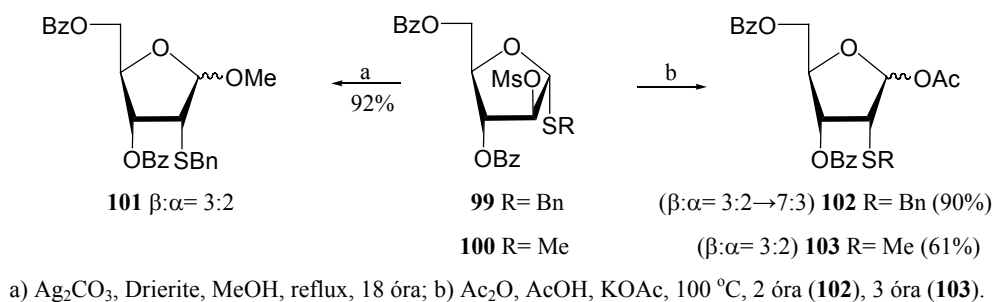
a) KOAc, AcOH, Ac<sub>2</sub>O, 100 °C, 2 óra.

#### 24. ábra

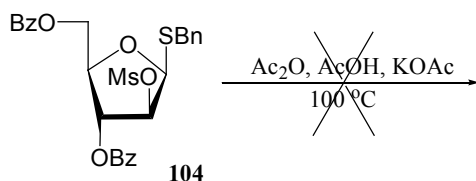
Az előzetes vizsgálatok után, a célvegyületek előállítását is elvégezték. A **99** és **100** 2-*O*-mezil- $\alpha$ -D-arabinofuranozid származékból, a piranózok esetében használt módszereket követve, a megfelelő 1-*O*-metil (**101**) és 1-*O*-acetyl (**102** és **103**) származékokat nyerték. Az elvégzett reakciók során különböző arányú  $\alpha$  és  $\beta$  anomer keveréket kaptak. Az 1,2-*transz* termék továbbra is nagyobb mennyiségben képződött, de a reakciók nem mutattak olyan mértékű sztereoselektivitást mint a piranóz származékok esetében. Eliminációs termék képződését egyik reakciónál sem mutatták ki (25. ábra). Ezt követően a szintetizált 1-*O*-acetátokból (**102** és **103**) 2'-tioadenozin származékokat állítottak elő.

Másrészt a szerzők végeztek egy kísérletet annak bizonyítására, hogy az 1,2-tiovándorlás csak 1,2-*transz* térállással rendelkező kiindulási anyagok esetében

működhet. Ehhez a **99** mezil származék  $\beta$ -anomer párját (**104**) vándorlási körülményeknek tették ki, de ez, az elvárásoknak megfelelően, nem reagált (26. ábra).



25. ábra

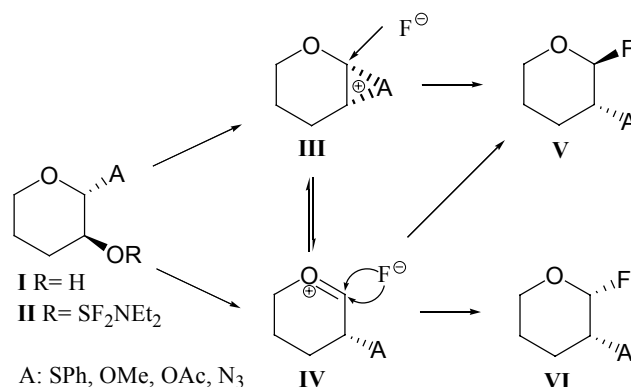


26. ábra

Tizenöt évvel később, Nicolaou és munkatársai<sup>86</sup> egy új reagens bevezetésével már nemcsak tioglikozidok, hanem metil-glikozidok, 1-*O*-acetátok és glikozil-azidok anomer csoportját is átvándoroltatták a 2-es pozícióba. vándoroltattak. A kettes helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó 1,2-*transz* származékokat (**I**) dietilamino-trifluorszulfuránnal ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ , DAST) kezelték. Ekkor egyetlen reakcióban kialakult a távozó csoport ( $\text{OSF}_2\text{NET}_2$ ) a kettes pozícióban ( $\rightarrow$ **II**), és képződött a nukleofil ágens ( $\text{F}^-$ ) is. A nukleofil hatására a megfelelő aglikonok (SPh, OAc, OMe és  $\text{N}_3$ ) a kettes pozícióba vándoroltak, glikozil-fluoridok képződése közben. Tehát a kiindulási vegyület nem tartalmazott távozó csoportot, hanem ez a reakció során „in situ” képződött, s így egy lépéssel lerövidült a szintézis.

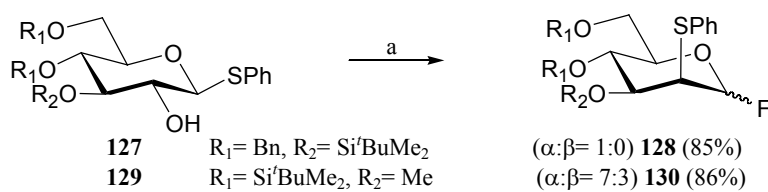
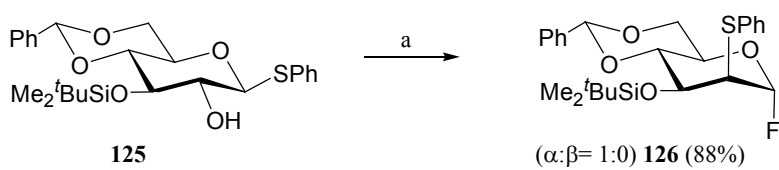
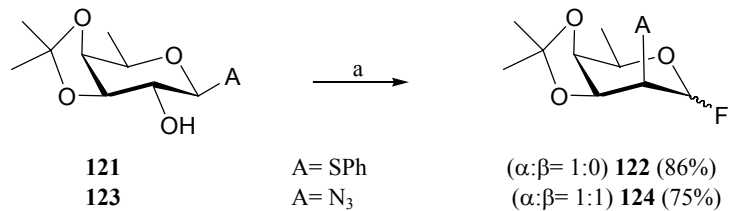
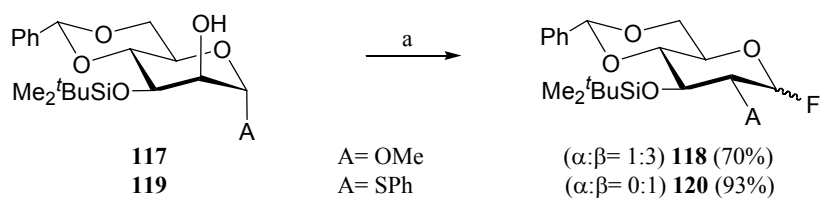
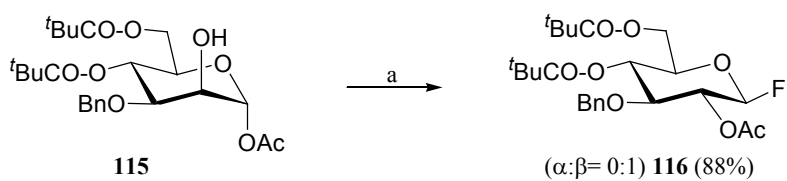
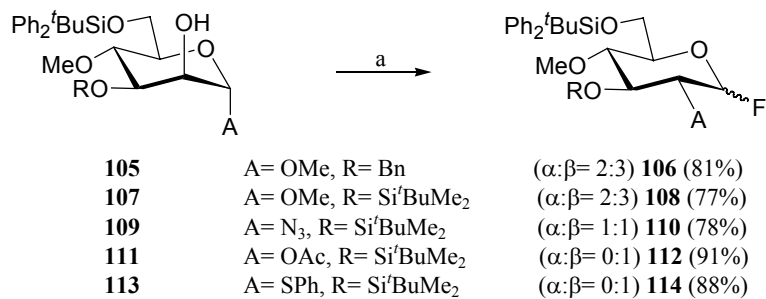
Az elvégzett reakciókból néhányat a 28. ábrán foglaltam össze. Mint láthatjuk, a vándorlási reakciók sztereoselektivitása változó volt, de az azidok

kivételével a megfelelő 1,2-*transz* termék képződött nagyobb mennyiségben. Az 1-*O*-acetátokból és a feniltio-glikozidokból teljes, vagy nagy fokú sztereoselektivitással 1,2-*transz* terméket nyertek. A teljes sztereoselektivitású reakciók a **III** (27. ábra) intermedieren keresztül mentek végbe. Ennél a cukorgyűrű egyik oldala árnyékolt, ezért a nukleofil az egyes szénatomot már csak a másik oldalról tudja támadni. Ebben az esetben csak a megfelelő 1,2-*transz* termék (**V**) képződhet. A glikozil-azidoknál 1:1 arányban képződött 1,2-*cisz* és 1,2-*transz* termék is. Ez arra utal, hogy itt a reakciók a megfelelő oxóniumion (**IV**) intermedieren keresztül mentek végbe, ahol a nukleofil mindkét oldalról szabadon támadhatja az anomer centrumot, ezért mindkét termék (**V** és **VI**) képződhet. A metil-glikozidoknál különböző arányú anomer keveréket kaptak, de mindig az 1,2-*transz* termék képződött nagyobb arányban, ezért ezeknél a reakcióknál valószínűleg mindkét intermedier (**III** és **IV**) szerepet játszott.



27. ábra

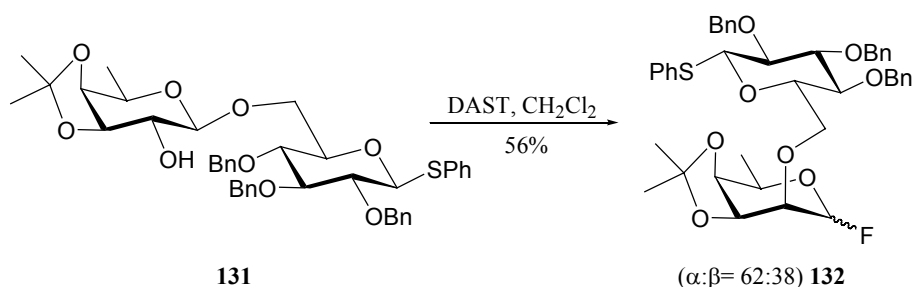
Érdekesnek tartom a védőcsoportok szerepét is elemezni. A feniltio-glikozidoknál egyetlen esetben, a **129** vegyület reakciója során nem volt teljes a szelektivitás, ugyanis az 1,2-*transz* termék mellett 30%-ban 1,2-*cisz* termék is képződött. Valószínűleg ebben az esetben a 4-es és a 6-os helyzetben található nagy térkitöltésű *t*-butil-dimetilszilil csoportok csökkentik a megfelelő episzulfóniumion (**III**) intermedier stabilitását, s így ez egyensúlyba kerülhet a megfelelő oxóniumionnal (**IV**), melyből mindkét termék képződhet.



a) DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

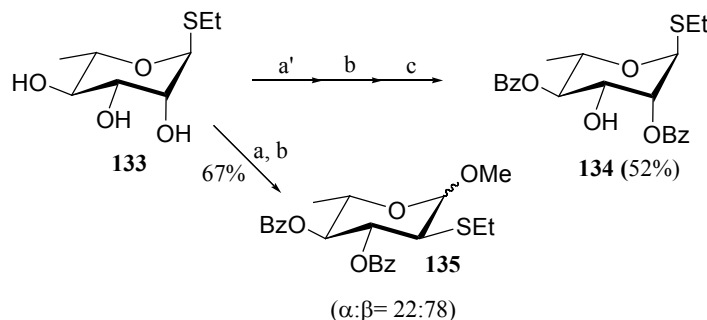
28. ábra

A bemutatott monoszacharid származékokon kívül, azonos eljárást követve, diszacharidok esetében is sikerrel végeztek vándorlási reakciókat. Például a **131** diszacharid DAST-tal történő kezelése, a **132** éter-kötésű „diszacharidot” eredményezte. Ebben az esetben a redukáló-végi monoszacharid egység vándorolt a kettes pozícióba (29. ábra).



**29. ábra**

A képződött glikozil-fluoridokat kapcsolási reakciókban használták fel glikozil donorként, különböző *O*-glikozidok előállításánál.<sup>86,87</sup>

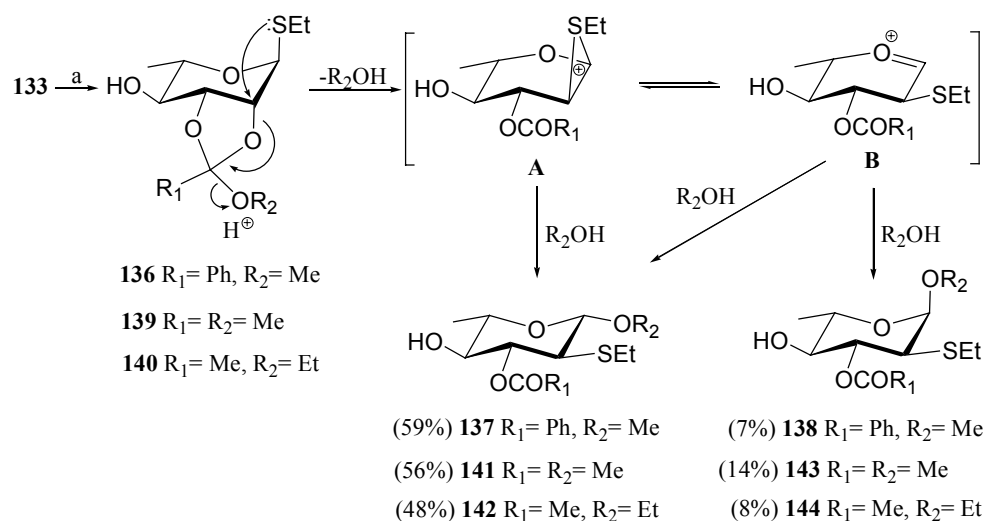


a)  $\text{PhC}(\text{OCH}_3)_3$  (1.25 ekv.), TsOH,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , szobahő, 3 óra; a')  $\text{PhC}(\text{OCH}_3)_3$  (3.0 ekv.), TsOH, DMF, 50 °C, ~30 óra; b) BzCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , piridin, 12 óra, c) 80% ecetsav, szobahő, 30 perc.

**30. ábra**

Később Auzanneau és Bundle<sup>88</sup> egy nem tervezett tiovándorlási reakciót figyelt meg, majd ezt alaposan megvizsgálta. A szerzők az etil-2,4-di-*O*-benzoil-1-tio- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**134**) szerették volna előállítani. Céljuk eléréséhez elsőként a **133** etiltio-glikozidot szintetizálták. Ebből három lépésben tervezték megoldani a szintézist. Az első a megfelelő 2,3-*O*-metoxibenzilidén származék képzése volt, majd ezt a négyes helyzetben levő hidroxilcsoport benzoilezése

követte, és végül az ortoészter savas hidrolízissel történő nyitásával kívánták a terméket előállítani. Meglepetésükre a második, benzoilezést követően a savas hidrolízis nem játszódott le, a benzoilezett származék nem reagált. Ekkor NMR vizsgálatoknak vetették alá ezt a terméket, melyből az derült ki, hogy a metil-3,4-di-*O*-benzoil-6-dezoxi-2-*S*-etil-2-tio- $\alpha$ - és  $\beta$ -L-glükopiranozidot (**135**) szintetizálták (30. ábra).



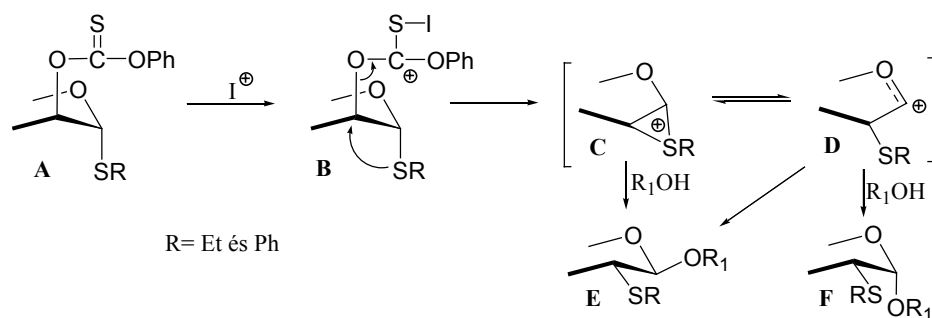
a)  $\text{PhC}(\text{OCH}_3)_3$  (**136**),  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$  (**139**),  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  (**140**),  $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , szobahő, 45 perc.

### 31. ábra

Ezután a **133**-ból megismételve az első ortoészter képzési reakciót, a **137** és **138** monobenzoát származékokat nyerték. Ezt az eredményt a következő mechanizmussal magyarázták. A megfelelő ortoészter (**136**) kialakulása után a nukleofil tulajdonsággal rendelkező etiltiocsoport támadta a kettes szénatomot, elősegítve így a protonált ortoészter „push-pull” mechanizmus szerint történő nyitását. A keletkezett episzulfóniumiont (**A**) a reakcióelegyben felszabadult metanol, az anomer szén támadásával, regioszelektív módon nyitotta. Ily módon csak az 1,2-*transz* termék keletkezett (**137**). Mivel  $\alpha$ -anomert (**138**) is kaptak, ezért azt feltételezték, hogy az episzulfóniumion (**A**) egyensúlyban van a **B** oxóniumionnal, melyből már mindkét anomer képződése lehetséges (31. ábra).

A megadott mechanizmus alátámasztása érdekében, a **133** triolból kiindulva, további két ortoészter származékon (**139** és **140**) keresztül vizsgálták a reakció kimenetelét. Az előzőekben használt körülmények között végzett reakciók, hasonló arányokkal, szintén a megfelelő 1,2-*transz* (**141** és **142**) és 1,2-*cisz* (**143** és **144**) vándorlási termékeket eredményezték (31. ábra).

A szerzők még oldószer- és hőmérsékletfüggést is tanulmányoztak, melynek eredményeként sikeresen visszaszorították a vándorlást. Az acetonitrilt DMF-fel helyettesítették, valamint szobahőmérsékletről 50 °C-ra emelték a reakció hőmérsékletét. Ilyen körülmények között sikerült előállítaniuk a megfelelő ortoésztert, melyből benzoilezéssel és savas hidrolízissel megkapták a kívánt **134** származékot (30. ábra).

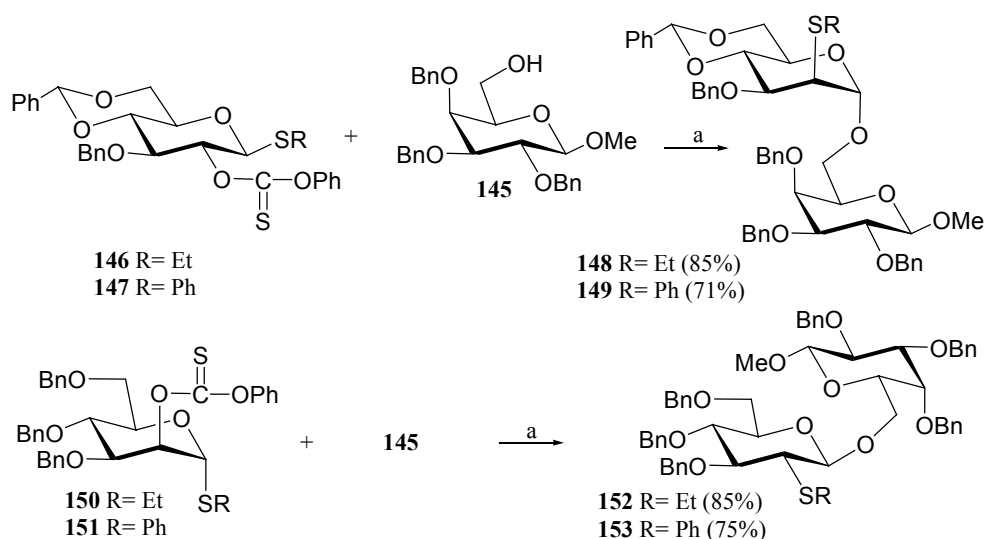


**32. ábra**

Zuurmond és munkatársai<sup>89</sup> elsőként valósítottak meg olyan sztereoszelektív glikozilezést, melyet közvetlenül az 1,2-tiovándorlási reakcióval végeztek. A kettes helyzetben fenoxitiokarbonil-(PTC)-észter csoportot tartalmazó tioglikozidokat (A) NIS/TfOH által biztosított jodóniumionnal aktiváltak ( $\rightarrow$ B). Ezt követően a nukleofil tulajdonsággal rendelkező SR-csoport támadta az aktivált PTC-csoportot hordozó kettes szénatomot és push-pull mechanizmus szerint történő intramolekuláris nukleofil szubsztitúció révén a C episzulfóniumion keletkezett. A C-ből egy megfelelő ROH jelenlétében, szelektíven csak az 1,2-*transz* termék képződött (E) (32. ábra).

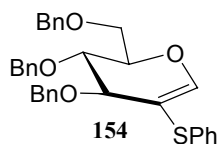
A szerzők a 32. ábrán látható eljárást követve négy diszacharidot állítottak elő (**148**, **149**, **152** és **153**). Mind a négy reakciónál a metil-2,3,4-tri-O-benzil- $\beta$ -D-

galaktopiranozidot (**145**) használták akceptorként. Míg a **146** és **150** tioetil-glikozidok esetén a reakció mindössze 10 percet vett igénybe, addig ugyanez a tiofenil-glikozidoknál (**147** és **151**) egy óra alatt ment végbe. (33. ábra). A szerzők szerint ez a különbség feltehetően a feniltio-csoport kisebb nukleofilitásának köszönhető. Mivel egyik esetben sem izoláltak 1,2-*cisz* terméket (**F**), arra a következtetésre jutottak, hogy ezeknél a reakciónál az oxokarbéniumion (**D**) nem képződik.



a) donor (1.2 mmol), akceptor (1.0 mmol), NIS (1.2 mmol), TfOH (0.12 mmol), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O 1:1 (10 ml).

### 33. ábra



### 34. ábra

Egy későbbi összefoglaló cikkükben<sup>90</sup> újra tárgyalják ennek a négy diszacharidnak a szintézisét. Ekkorra már kiderült, hogy a tiofenil-glikozidok esetében elért alacsonyabb hozamok főként annak tudhatók be, hogy az 1,2-*transz*

termék mellett a **154** glikál származék (34. ábra) is képződött. A szerzők szerint ez a megfelelő oxokarbéniumion (**D**, R= Ph, 32. ábra) kialakulásával magyarázható, mely nem az akceptorral reagál, hanem egy gyors eliminációt szenved.

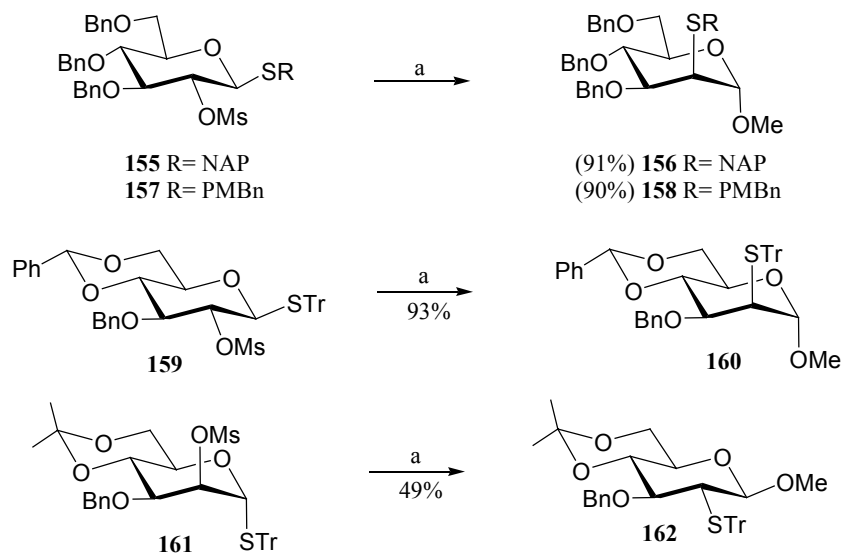
Ezekén kívül még más kutatócsoportok<sup>91,92</sup> is tanulmányoztak 1,2-tiovándorlási reakciókat. Ezek a vizsgálatok, a vándorlási reakció mechanizmusával kapcsolatban, az eddigiekhez hasonló eredményre vezettek.

Tehát összefoglalva az eddig leírtakat elmondhatjuk, hogy az 1,2-tiovándorlási reakciók csak akkor működnek ha bizonyos feltételeknek eleget teszünk. Az anomer pozícióban egy nukleofil tulajdonsággal rendelkező tiocsoport (eddig metiltio-, benziltio, feniltio- és etiltiocsoportot vizsgáltak) jelenléte szükséges. A kettes helyzetben pedig egy jól távozó csoportot kell tartalmaznia az adott vegyületnek. A harmadik feltétel a *transz* helyzet megléte az említett csoportok között, mely lehet *transz-diekvatoriális* vagy *transz-diaxiális*. E feltételek teljesülése után, megfelelő külső nukleofil jelenlétében számos vándorlási reakciót végeztek. A reakciók során minden esetben megváltozott a kettes szénatom konfigurációja, de az egyes pozícióban nem mindig volt teljes a konfigurációváltás. Tehát bizonyos esetekben csak a megfelelő 1,2-*transz* termék képződött, máskor viszont 1,2-*cisz* vagy/és eliminációs termék is keletkezett. A vándorlási reakció folyamán képződő termékek aránya függhet a tiocsoport nukleofilitásától, az alkalmazott távozócsoport és a külső nukleofil minőségétől, az oldószertől, de mint láthattuk, az adott molekulán található védőcsoportok szerepe sem elhanyagolható a reakció kimenetelével kapcsolatban.

### **2.3.1. 2-Szulfonsav-monoszacharidok szintézise 1→2 tiovándorlási reakció felhasználásával**

Kutatócsoportunkban más tioglikozidokkal is végeztek vándorlási reakciókat.<sup>93</sup> Tiovándorlási reakció felhasználásával olyan 2-tio származékokat kívántak előállítani, melyek oxidáció révén a megfelelő 2-szulfonsav származékká

alakíthatók. Tehát olyan tiocsoportokat kerestek melyek a vándorlást követően könnyen szulfonsavvá oxidálhatók. Ebből a célból *p*-metoxibenzil-(PMBn)-tio-, (2-naftil)metil-(NAP)-tio- és tritil-(Tr)-tio-glikozidokat vizsgáltak. A **155**, **157**, **159** és **161** 2-*O*-mezil származékokat nátrium-metilát jelenlétében metanolban refluxáltatták. A reakciók minden esetben csak a megfelelő 1,2-*transz* terméket (**156**, **158**, **160** és **162**) eredményezték (35. ábra). Érdekes megfigyelni a reakcióidőket és a hozamok alakulását. Míg a glükóz származékok (**155**, **157** és **159**) esetében 4 óra alatt kiemelkedő hozammal képződtek a vándorlási termékek, addig a **161** mannóz származéknál 24 órát vett igénybe a reakció, és lényegesen alacsonyabb volt a kitermelés.

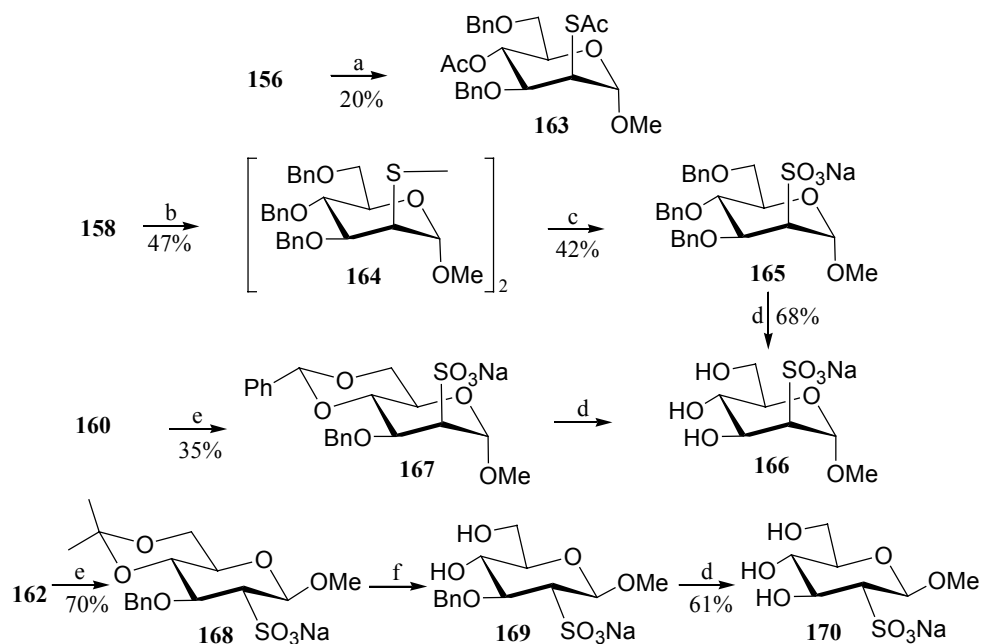


a) NaOMe (5 ekv.), MeOH, 4 óra (**155**, **157** és **159**), NaOMe (10 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1/1), 24 óra, (**161**), reflux.

### 35. ábra

Ezt követően a 2-tio-csoportok szulfonsavvá alakítását tárgyalták. A **156** 2-*S*-NAP származék stabilnak bizonyult ecetsavban, ezért oxidatív úton távolították el a NAP védőcsoportot. A DDQ-val történő kezelés során azonban a négyes benzil védőcsoport is lehasadt. Ennek megfelelően, a kapott nyers termék acetilezése a **163** vegyületet eredményezte. Ráadásul a két lépésre számított kitermelés mindössze

20% volt. A **163** vegyület további átalakításáról nem esik szó a cikkben. A **158** 2-S-PMBn származék esetében már valamivel jobb eredményt értek el. A **158** vegyületet 80%-os ecetsavban higany-trifluoracetáttal kezelték, s a **164** diszulfidot kapták. Ebből *meta*-klór-perbenzoesavas oxidációval a megfelelő 2-szulfonsav származékot (**165**) nyerték, majd a benzoil védőcsoportok eltávolítása a **166** szabad szulfonsav származékhoz vezetett. A szulfonsav funkció kialakítása (**158**→**165**) csak igen szerény, 20%-os hozammal történt. A legjobb eredményt a 2-S-tritil származékok (**160** és **162**) esetében kapták, ugyanis az Oxonnal tömény ecetsavban végzett oxidációk egy lépésben adták a megfelelő 2-szulfonsav származékokat (**167** és **168**). A védőcsoportokat ebben az esetben is eltávolították (→**166** és →**169**→**170**), megkapván így a szabad *manno*- (**166**) és *glüko*- (**170**) 2-szulfonsav származékokat. (36. ábra).



a) DDQ (8 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, szobahő, 3 óra; Ac<sub>2</sub>O, piridin, szobahő, 3 óra; b) Hg(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (1.2 ekv.), 80% AcOH, 4 óra; c) *m*-CPBA (18 ekv.), NaOAc (2,5 ekv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, szobahő, 4 óra; d) H<sub>2</sub>/Pd-C, AcOH, EtOH, szobahő, 24 óra; e) Oxon (2.5 ekv.), KOAc (30 ekv.), AcOH, szobahő, 5 óra; f) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, szobahő, 3 óra.

### 36. ábra

## **3. Saját vizsgálatok**

### **3.1. Célkitűzések**

#### **3.1.1. Szulfátészterek helyettesítése szulfonsav és metilén-szulfonsav származékokkal**

Az előzőekben már láthattuk, hogy a különböző élő szervezetekben széles körben fellelhető szulfatált szénhidrátok életfontosságú szerepet töltenek be. Azt is tárgyaltuk, hogy a természetben előforduló szulfatált cukrok esetében a negatív töltéssel rendelkező szulfátésztercsoportok főként az ionos kötés biztosításáért felelősek, ezért esetenként más anionos csoportokkal is helyettesíthetők. Másrészt, a cukorszulfátok különböző szulfatázok<sup>94</sup> és észterázok hatására viszonylag gyorsan hidrolizálnak az élő szervezetben.

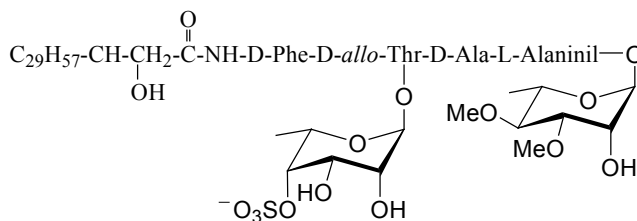
Kézenfekvőnek tűnt tehát annak felvetése, hogy a biológiailag aktív kénsavészter-tartalmú szénhidrátokban ezek az észtercsoportok helyettesíthetőek-e szulfonsav illetve metilén-szulfonsav származékokkal. A szulfonsav sóknak is erős anionos jellegük van, amivel biztosítani tudják a biológiai hatáshoz szükséges ionos kötés kialakulását. Ezen kívül jobban ellenállnak a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatásának, ezért tovább képesek a keringésben maradni. A cukor szulfátészterek és a cukor metilén-szulfonsavak között bioizosztéria viszonyt találunk, ez még inkább valószínűvé teszi, hogy a bioaktív cukorszulfátok cukor metilén-szulfonsav analógjai is mutatják a biológiai hatást.

Mint láthattuk a szekunder cukor szulfonsavak és a cukor metilén-szulfonsavak szintézisére alig van példa az irodalomban. Az előző fejezetből kiderült, hogy kutatócsoportunk az elmúlt néhány évben intenzív kutatásokat folytatott a cukor szulfonsavak szintézise területén.<sup>64,82-84,93</sup> Én a szekunder cukor szulfonsav és metilén-szulfonsav funkciók szintézisére általánosan alkalmazható

módszerek kidolgozásában vettem részt. Ezt először monoszacharid szinten volt célszerű megvalósítani. A monoszacharid szulfonsavak és metilén-szulfonsavak szintézise során felgyűlt tapasztalatokat a későbbiekben a glikózaminoglikánok szerkezetével analóg oligoszacharid célvegyületek szintézisének szeretnék felhasználni.

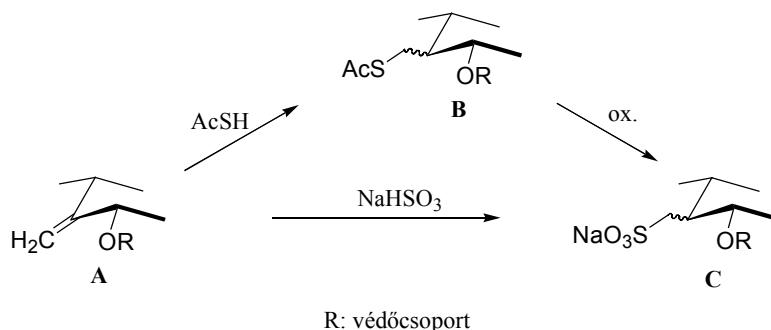
### 3.1.2. A *M. avium* glikopeptidolipidje szulfatált monoszacharid alkotóelemének, valamint szulfonsav és metilén-szulfonsav analógjainak kialakítása

A 2.1.1. fejezetben már volt szó arról, hogy a *Mycobacterium avium* glikopeptidolipidjének „core” régiója tartalmaz egy 6-dezoxi-L-talóz komponenst<sup>20</sup> amely a 4-es helyzetében szulfatált (37. ábra). Elsőként ezt az alkotóelemet, illetve ennek szulfonsav és metilén-szulfonsav analógjait akartuk előállítani, biológiai összehasonlítás céljából. Mivel a kívánt talopiranóz származékok szintézisét L-ramnózból terveztük levezetni, ezért kézenfekvőnek tűnt, hogy a megfelelő ramno-4-szulfátészter, -4-szulfonsav és -4-metilén-szulfonsav származékokat is előállítsuk. Így lehetőség nyílt a cukor szulfonsavak és metilén-szulfonsavak kialakítására alkalmazandó módszerek több vegyületen való kipróbálására, és hasonlóságuk miatt a későbbi biológiai összehasonlításnál is felhasználhatók a nyert vegyületek. A kívánt talo és ramno származékokat a szintézis leegyszerűsítése végett metil-glikozid formában szándékoztuk előállítani.

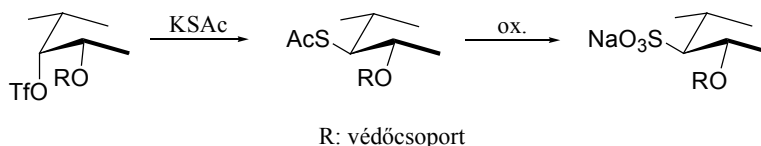


37. ábra

A *talo* és *ramno* 4-metilén-szulfonsav célvegyületek előállítását, az irodalomban fellelhető információkat felhasználva, kétféle úton terveztük megvalósítani, a megfelelő 4-exometilén származékból (A). Az egyik úton a tiolecetsavas addícióval<sup>81</sup> nyert acetiltiometil származék (B) oxidálható Oxonnal<sup>56-58</sup> vagy hidrogén-peroxiddal<sup>60-62</sup> metilén-szulfonsavvá (C). A másik úton NaHSO<sub>3</sub>-ot addíciónáltatva<sup>78</sup> egy lépésben lehet eljutni a megfelelő metilén-szulfonsav származékhoz (C). Elméletileg mindkét módszer esetében képződhet a megfelelő *talo* és *ramno* epimer is (38. ábra).



38. ábra

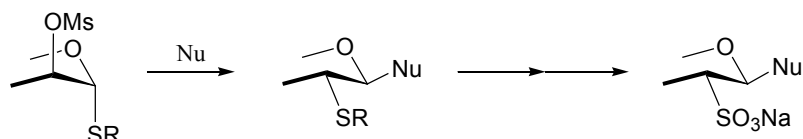


39. ábra

A *talo* és *ramno* szulfonsavakat intermolekuláris nukleofil szubsztitúciós reakciók alkalmazásával kívántuk előállítani, egy jó távozó csoport (pl.: triflát) kálium-tiolacetáttal történő nukleofil cseréje<sup>57,95</sup> és a kapott acetiltiocsoport szulfonsavvá oxidálása révén. Ebben az esetben azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a szubsztitúciós reakció során megváltozik a funkciócsoportot hordozó szénatom konfigurációja. Például a *ramno* 4-szulfonsav származék előállításához a megfelelő *talo* 4-*O*-trifluormetánszulfonil származékból kell kiindulni (39. ábra).

### 3.1.3. 2-Szulfonsavak kialakításának lehetőségei az 1,2-tiovándorlás felhasználásával

A 2.3. fejezetben már bemutatásra került, hogy kutatócsoportunkban az 1,2-tiovándorlási reakciók előnyeit felhasználva, sikeresen szintetizáltak *glüko-* és *manno-2-szulfonsav* származékokat.<sup>93</sup> Az alkalmazott módszer lényege a következő. Ha anomer helyzetben megfelelő tiocsoportot (S<sup>Tr</sup>, S<sup>PMBn</sup>) a kettes helyzetben jó távozó csoportot (OMs) tartalmazó glikozidot megfelelő nukleofillel (Nu) reagáltatunk, akkor az alkiltiocsoport a kettes pozícióba vándorol. Az így kapott 2-tiocsoportokból az SH-csoport felszabadítható és oxidálható szulfonsavvá, mely történhet egy (*in situ*) vagy két lépésben (40. ábra).



40. ábra

Az eddig vizsgált tiocsoportok közül csak a tritiltiocsoport alkalmazása révén sikerült kielégítő hozammal 2-szulfonsavat nyerni. Ezért célul tűztük ki olyan új tiocsoportok felkutatását és tanulmányozását melyek a vándorlás után könnyen oxidálhatók a megfelelő 2-szulfonsavvá. Erre a célra az acetiltio-, a 2-(trimetilszilil)etiltio- és az alliltiocsoportot választottuk.

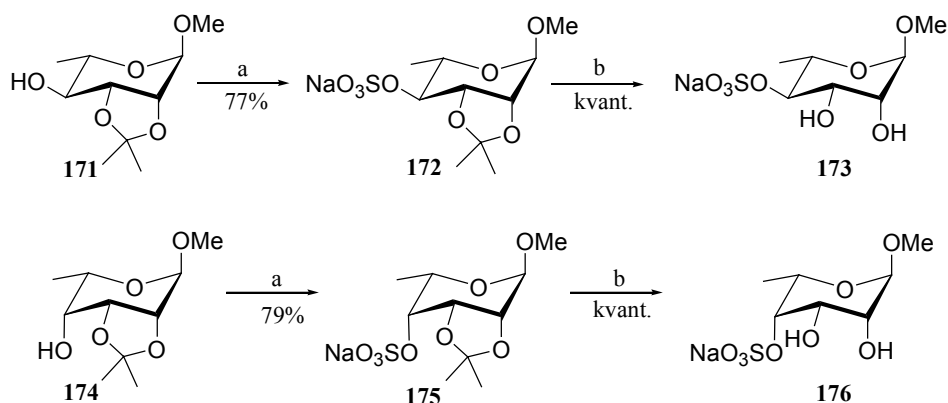
## 3.2. *Talo-* és *ramno-4-O-szulfátészterek*, *-4-szulfonsavak* és *-4-metilén-szulfonsavak* előállítása

### 3.2.1. *Talo-* és *ramno-4-O-szulfátészterek* kialakítása

Szulfátésztercsoport kialakításához a leggyakrabban használt reagensek a kéntrioxid egy *tercier*-aminnal (trietilamin vagy piridin) vagy amiddal (formamid

vagy dimetil-formamid) alkotott komplexei. Oldószerként általában piridint, dimetil-szulfoxidot vagy *N,N*-dimetil-formamidot (DMF) használnak.

A megfelelő *ramno*-4-*O*-szulfát származék szintézisét a metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozidból (**171**)<sup>96</sup> kiindulva valósítottam meg. A **171** vegyületet kezeltem kéntrioxid-piridin komplex-szel DMF-ben, majd a 77%-os hozammal nyert 4-*O*-szulfát származékról (**172**) ecetsavas hidrolízissel, kvantitatívan távolítottam el az izopropilidén védőcsoportot, s így megkaptam a kívánt metil-4-*O*-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**173**) célvegyületet (41. ábra). Összehasonlítva az **171**<sup>97</sup> és a **172** vegyületek <sup>13</sup>C NMR adatait megfigyelhetjük, hogy a 4-es szénatom kémiai eltolódása 74.2-ről 81.1-re módosult, ami a beépült szulfátésztercsoport elektronszívó hatásának tudható be.



a) 10 ekv. SO<sub>3</sub>-piridin, DMF, 1 óra; NaHCO<sub>3</sub>; b) 96% AcOH, 30 perc.

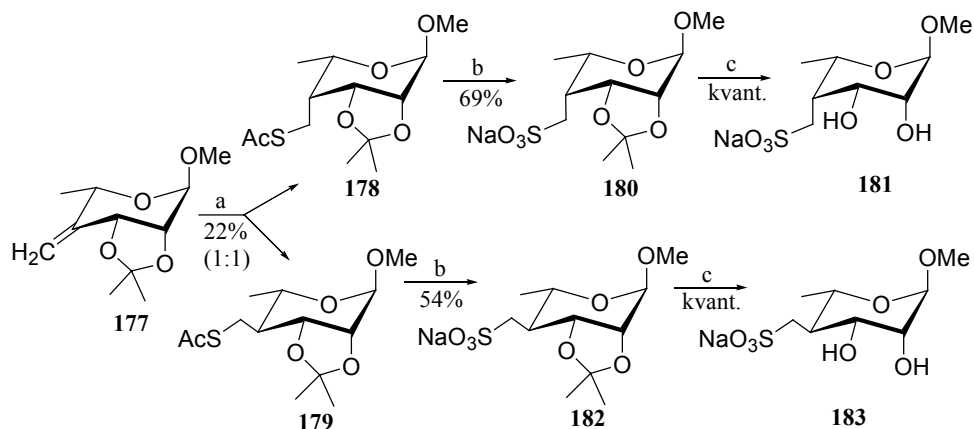
#### 41. ábra

A kívánt *talo*-4-*O*-szulfát származékot metil-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozidból (**174**)<sup>98</sup> kiindulva, a *ramno* származékoknál használt eljárás szerint állítottam elő. Ebben az esetben a szulfátésztercsoport kialakítása 79%-os hozammal történt ( $\rightarrow$ **175**), és a savas hidrolízis kvantitatív módon a metil-4-*O*-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozid (**176**) célvegyületet (41. ábra) eredményezte. Összevetve a **174**<sup>99</sup> és a **175** vegyületek <sup>13</sup>C NMR adatait, ebben az esetben is megfigyelhetjük a várt változást a 4-es szénatom kémiai eltolódásában, ami 66.6 ppm-ről 72.4 ppm-re módosult. Az <sup>1</sup>H NMR spektrumából pedig azt láthatjuk, hogy

a 4-es proton kémiai eltolódása 3.57 ppm-ről 4.73 ppm-re változott, ami szintén a szulfátésztercsoport jelenlétét igazolja.

### 3.2.2. *Talo-* és *ramno-4*-metilén-szulfonsavak előállítása

A kívánt *talo-* és *ramno-4*-dezoxi-4-nátriumszulfonátometil származékokat (**181** és **183**) metil-4,6-didezoxi-2,3-*O*-izopropilidén-4-*C*-metilén- $\alpha$ -*L*-*lyxo*-hexopiranozidból (**177**)<sup>100</sup> kiindulva szintetizáltam. A **177** vegyületre tiolecetsavas addíciót hajtottam végre toluolban AIBN gyökinitiator jelenlétében, amely a metil-4-acetiltimetil-4,6-didezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -*L*-talopiranozid (**178**) és metil-4-acetiltimetil-4-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -*L*-ramnopiranozid (**179**) 1:1 arányú keverékét adta. A reakcióelegy 8 óra elteltével hozzávetőleg 30%-os átalakulást mutatott VRK szerint. Ezt követően az idő múlásával már nem tapasztaltam további átalakulást. Több AIBN és/vagy tiolecetsav hozzáadása sem vezetett eredményre. Sajnos az alacsony konverzióknak és a nehézkes tisztításnak köszönhetően, viszonylag alacsony hozammal (11% **178**-ból és 11% **179**-ből) sikerült izolálni ezeket a vegyületeket. A nyert vegyületek megfelelő tisztasága érdekében két oszlopkromatográfiás elválasztásra volt szükség. Először hexán-EtOAc 9:1 eluens használatával az el nem reagált kiindulási anyagot és a kis mennyiségben képződött két mellékterméket távolítottam el, majd egy másik rendszerben (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 99:1) a két izomert (**178** és **179**) választottam el egymástól. A <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> csatolási állandók alapján (6.9 Hz **178**-nál és 10.1 Hz **179**-nél) sikerült meghatározni a nyert vegyület 4-es szénatomjának konfigurációját. További COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H és HETCOR <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C NMR mérések segítségével teljes biztonsággal meghatároztuk a kapott molekulák szerkezetét. Néhány jellegzetes NMR adat: a 4-es szénatom kémiai eltolódása 36.4 ppm a *talo*-izomernél (**178**) és 44.1 ppm a *ramno*-izomer esetében (**179**). A 4-es szénatomhoz kapcsolódó CH<sub>2</sub>-csoportok hasonló kémiai eltolódást mutatnak mindkét származéknál (27.8 ppm és 27.6 ppm).



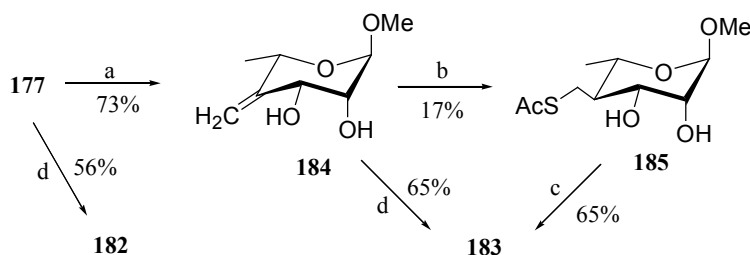
a) 5 ekv. AcSH, AIBN, toluol, 80°C, 8 óra; b) 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH; c) 96% AcOH, 60°C, 1 óra.

#### 42. ábra

A **178** acetiltiometil származékot Oxonnal ecetsavban oxidáltam, majd az így nyert *talo*-4-metilén-szulfonsav származékról (**180**) savas hidrolízissel, kvantitatív módon távolítottam el az izopropilidén védőcsoportot, s így megkaptam a kívánt metil-4,6-didezoxi-4-nátriumszulfonátometil- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**181**). A **179** vegyületből, hasonló módon, Oxonos oxidációval nyertem a *ramno*-4-metilén-szulfonsav származékot (**182**). A hidrolízist követően pedig a metil-4-dezoxi-4-nátriumszulfonátometil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**183**) célvegyületet kaptam (42. ábra). A **180** és a **182** szulfonsav származékok szén NMR adataiból kiderül, hogy míg a 4-es szénatomok kémiai eltolódása alig változott az oxidációt követően (34.6 ppm a **180**-nál és 43.7 ppm a **182**-nél), addig a 4-es szénekhez kötődő CH<sub>2</sub>-csoportok eltolódási értékeiben nagymértékű változást figyelhetünk meg (oxidáció utáni értékek: 51.7 ppm a **180**-nál és 50.6 ppm a **182**-nél), ami egyértelműen az oxidáció bekövetkeztére utal.

Mint ahogy a 2.2.5.2. fejezetben láthattuk, a perbenzilezett exociklikus glikálra történő tioecetsavas addíció esetében csak *ekvatoriális* metilén-tioacetát származék képződéséről, vagyis teljes sztereoselektivitásról számolnak be.<sup>81</sup> Én azonban mindkét izomer 1:1 arányú keverékét kaptam (**177**-ből **178** és **179**). Annak

érdekében, hogy megvizsgáljuk, hogy a sztereoselektivitás hiányáért mennyiben felelős az izopropilidén acetál, először hidrolizáltam az izopropilidén csoportot, és a nyert metil-4,6-didezoxi-4-C-metilén- $\alpha$ -L-lyxo-hexopiranozidot (**184**) tiolecetsavval kezeltem AIBN gyökinitiator jelenlétében. Meglepetésemre csak a megfelelő *ekvatoriális* izomert kaptam, a metil-4-acetiltiometil-4-dezoxi- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**185**). Tehát a **177** vegyület esetében végzett tiolecetsavas addíciónál a szelektivitás hiánya az izopropilidén védőcsoport jelenlétének tudható be. Sajnos a hozam itt is elég alacsony volt (17%) az alacsony konverzió miatt. A **185** vegyületet is oxidáltam Oxonnal, s nyertem a már előállított **183** ramno-4-metilén-szulfonsav származékot (43. ábra).



a) TFA, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 óra; b) 5 ekv. AcSH, AIBN, toluol, 80°C, 8 óra; c) 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH; d) 10 ekv. NaHSO<sub>3</sub>, *t*-butil-perbenzoát, EtOH-H<sub>2</sub>O, reflux, 4 óra.

#### 43. ábra

A 3.1.2. fejezetben már említett, másik gyökkatalizált reakciót is alkalmaztam metilén-szulfonsavak előállítására. Ebben az esetben NaHSO<sub>3</sub>-ot addicionáltattam a **177** exometilén származéokra *t*-butil-perbenzoát jelenlétében,<sup>78</sup> így egy lépésben és viszonylag jó hozammal jutottam el a **182** metilén-szulfonsav származékhoz. Itt az izopropilidén védőcsoport jelenléte ellenére szelektív módon csak az *ekvatoriális* izomer képződött. A **184** vegyületnél is elvégeztem a NaHSO<sub>3</sub>-os addíciót, és ebben az esetben is szelektíven és jó kitermeléssel csak a megfelelő *ramno*-4-metilén-szulfonsav származékot (**183**) nyertem.

Összegezve elmondható, hogy a NaHSO<sub>3</sub>-tal végzett addícióknál a reakció lefutását nem befolyásolta az izopropilidén védőcsoport jelenléte vagy hiánya, a

tiolecetsavas addíciónál viszont izopropilidén acetál hiányában sztereoszelektív volt a reakció, izopropilidén jelenlétében viszont nem.

Az eddig leírt eredményekről az *ARKIVOC* folyóiratban számoltunk be.<sup>101</sup>

### 3.2.3. *Talo-* és *ramno-4-szulfonsavak szintézise*

A 3.1.2 fejezetben már volt szó arról, hogy szénhidrátok esetében intermolekuláris nukleofil szubsztitúciós reakciók<sup>57,95</sup> alkalmazásával egy adott pozícióban acetiltiocsoportot alakíthatunk ki, melyet később könnyen oxidálhatunk Oxonnal<sup>56-58</sup> vagy hidrogén-peroxiddal<sup>60-62</sup> szulfonsavvá. Azonban figyelembe kell venni azt, hogy az S<sub>N</sub>2-típusú nukleofil szubsztitúciós reakció során megváltozik a funkcióscsoportot hordozó szénatom konfigurációja, ezért mindig a megfelelő epimerből kell kiindulni. Tehát elméletileg, ha pl. *talo-4-szulfonsav*csoportot akarunk előállítani, akkor *ramno*zból kell kiindulni.

A leírtaknak megfelelően, a kívánt *talo-4-szulfonsav* származék kialakításához a *ramno-4-O-szulfát* származékok szintéziséhez már használt metil-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**171**)<sup>96</sup> választottuk kiindulási anyagként. A **171** vegyületet kezeltem trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel (Tf<sub>2</sub>O), majd a feldolgozás után kapott nyerterméket további tisztítás nélkül reagáltattam kálium-tiolacetáttal DMF-ben. A reakció során egy főtermék képződését figyeltem meg, amit sikerült elég jó hozammal izolálnom. Az NMR spektroszkópiai vizsgálatok után azonban kiderült, hogy a kívánt metil-4-*S*-acetyl-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozid helyett egy pontosan nem azonosított szerkezetű furanozid típusú vegyületet kaptam. Például a nyert vegyület <sup>13</sup>NMR spektrumában az anomer szénatom kémiai eltolódása 109.4 ppm-nél volt, ez a magas érték nem jellemző az *O*-glikozidokra piranoz gyűrűk estében.

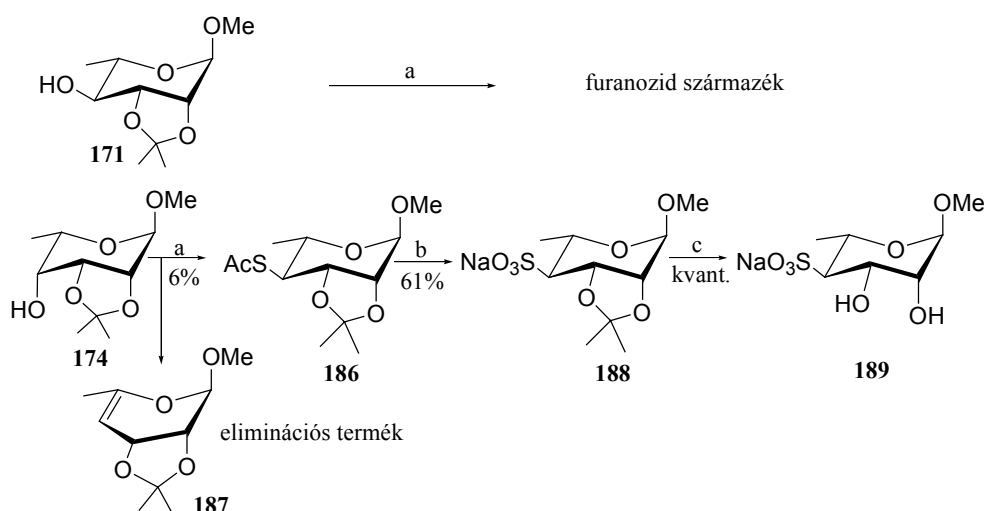
Ezután a fentiekhez hasonló módon, metil-6-dezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozidból (**174**)<sup>98</sup> kiindulva kíséreltem meg a kívánt *ramno-4-szulfonsav* származék előállítását. A **174** vegyületet Tf<sub>2</sub>O reagenssel kezeltem, és a

feldolgozás utáni maradékot kálium-tiolacetáttal reagáltattam. Ebben az esetben már sikerült izolálnom a várt metil-4-*S*-acetyl-2,3-*O*-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**186**), de csak igen szerény, 6%-os hozammal, ugyanis főtermékként az illékony metil-4,6-didezoxi-2,3-*O*-izopropilidén- $\beta$ -D-*eritro*-hex-4-enopiranozid (**187**) képződött. A négyes helyzetben található OTf-csoport és az ötös pozícióban lévő hidrogén *transz diaxiális* térállása miatt számolni lehetett az eliminációs termék képződésének lehetőségével, de ennek mértékét nehéz volt előre megjósolni. A **186** ramno-4-*S*-acetyl származékot NMR spektroszkópiai módszerek segítségével karakterizáltam. Ebben az esetben az anomer szénatom kémiai eltolódása már a várt helyen, 97.8 ppm-nél volt. A négyes szénatom kémiai eltolódása a **174**<sup>99</sup> kiindulási vegyülethez viszonyítva lényegesen csökkent (66.6 ppm-ről 48.5 ppm-re), ami az elvárásoknak megfelelő, mert ebben az esetben egy kevésbé elektronszívó funkciócsoport kötődik a négyes szénhez. Az acetilcsoport jelenlétét másképpen is lehet igazolni, ugyanis a CH<sub>3</sub>-csoportja az <sup>1</sup>H NMR spektrumon jellegzetesen 2.3 és 2.4 ppm között, egy három protont integráló szingulett formájában jelenik meg (ebben az esetben 2.34 ppm-nél). A <sup>13</sup>C NMR spektrumban pedig 30 és 31 ppm között van a megszokott érték (ebben az esetben 30.6 ppm-nél). A ramno konfigurációt a <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub> csatolási állandó magas, 10.8 Hz-es értéke bizonyítja.

A **186** acetilcsoport származékot ecetsavban Oxonnal oxidáltam, majd az így nyert ramno-4-szulfonsav származékról (**188**) savas hidrolízissel, kvantitatív módon távolítottam el az izopropilidén védőcsoportot, így megkaptam a metil-4-dezoxi-4-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**189**) célvegyületet. A **188** vegyület <sup>13</sup>C NMR spektrumából kiderül, hogy az oxidációt követően jelentősen változik a 4-es szénatom kémiai eltolódása (48.5 ppm-ről 64.4 ppm-re). A sikeres oxidáció további bizonyítéka, hogy a tioacetilcsoport jellegzetes jelei nem láthatók sem a proton, sem a szén NMR spektrumokon.

A talo-4-*S*-acetyl származék sikertelen előállítására, és a ramno-4-*S*-acetyl származék kialakítása során elért alacsony hozamok miatt a kettes és a hármas

helyzetben más védőcsoport használatával is próbálkoztunk a kitűzött cél elérése érdekében. Választásunk a benzoil védőcsoportra esett, bár szóba jöhetett volna a benzilcsoport, vagy akár az acetilcsoport alkalmazása is.

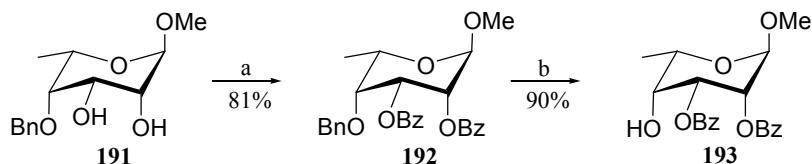


a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , piridin; 2.5 ekv. KSAc, DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 2 óra; b) 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH; c) AcOH 96%,  $60^\circ\text{C}$ , 1 óra.

#### 44. ábra

A metil-2,3-di-*O*-benzoil- $\alpha$ -L-ramnopiranozidból (**190**)<sup>102</sup> és a metil-2,3-di-*O*-benzoil-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozidból (**193**) kiindulva megismételtem a reakciókat. A **193** vegyületet a metil-4-*O*-benzil-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozidból (**191**)<sup>103</sup> benzoilezéssel ( $\rightarrow$ **192**), majd ezt követő benzilcsoport eltávolítással ( $\rightarrow$ **193**) nyertem (45. ábra). Az előzőekben használt eljárást követve a **190** vegyületet trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel kezeltem, majd a feldolgozás után kapott nyersterméket kálium-tiolacetáttal reagáltattam. Ebben az esetben már sikerült izolálnom a várt metil-4-*S*-acetil-2,3-di-*O*-benzoil-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**194**), de meglepetésünkre főtermékként a metil-4-*S*-acetil-2,3-di-*O*-benzoil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (**195**) képződött. A **195** vegyület képződése csak akkor lehetséges, ha nem tisztán  $\text{S}_\text{N}2$ -típusú mechanizmus szerint játszódik le a reakció. Feltételezésünk szerint, a hármask helyzetben lévő benzoilcsoport résztvevőcsoportként működött, stabilizálva a C-4-en kialakult karbokationt. Ehhez

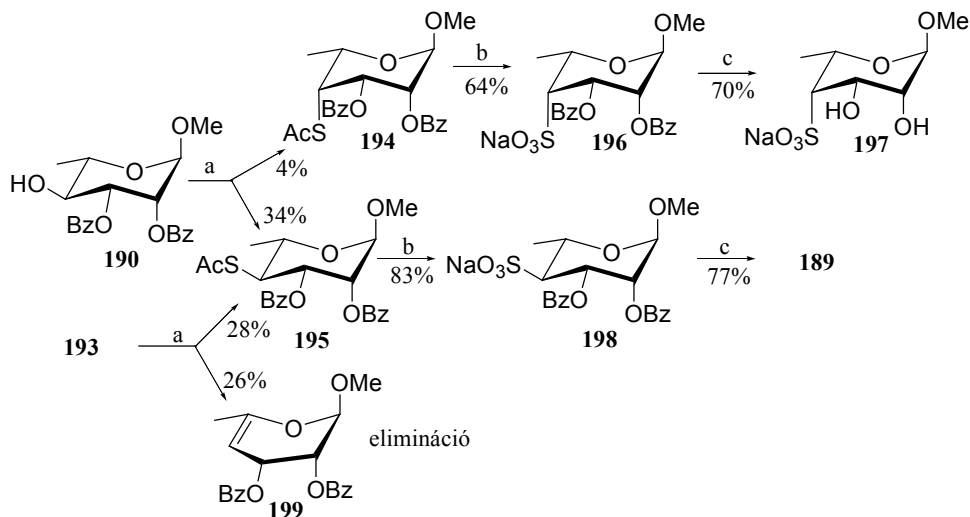
hasonló példáról már beszámoltak az irodalomban,<sup>97</sup> ami megerősítette elképzelésünket. Ebben az esetben is nagy segítségünkre voltak a  $^3J_{H4,H5}$  csatolási állandók (2.5 Hz a **194**-nél és 11.0 Hz a **195**-nél) a C-4 epimerek azonosításában.



a) BzCl, piridin, 2 óra; b) H<sub>2</sub>-Pd(C), AcOH, EtOH, 24 óra.

#### 45. ábra

A nyert *talo*-4-*S*-acetil származékot (**194**) hidrogén-peroxiddal ecetsavban 50°C-on oxidáltam és így megkaptam a várt *talo*-4-szulfonsav származékot (**196**). Az oxidációt követően itt is számottevő változás figyelhető meg a négyes szénatom kémiai eltolódásában (46.7 ppm-ről 60.4 ppm-re), ami az elvárásoknak megfelelően az alacsonyabb térerő irányába történt. A **196** szulfonsav származékból nátrium-metilátos kezelés útján nyertem a kívánt metil-4,6-didezoxi-4-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozidot (**197**).



a) Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, piridin; 2.5 ekv. KSAc, DMF, 60°C, 2 óra; b) 10 ekv. 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1 ekv. NaOAc, AcOH, 50°C, 24 óra; c) NaOMe, MeOH.

#### 46. ábra

A *talo* származékoknál használt eljárást követve a **195** *ramno-4-S*-acetyl származékot is oxidáltam hidrogén-peroxiddal, majd a 83%-os kitermeléssel kaptam metil-2,3-di-O-benzoil-4-dezoxi-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozidról (**198**) eltávolítva a benzoil csoportokat, megkaptam a korábban már előállított *ramno-4*-szulfonsav származékot (**189**).

Ezután, a **190** vegyülethez hasonlóan, a **193** vegyületet is kezeltem trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel, majd a feldolgozás után nyert maradékot kálium-tiolacetáttal reagáltattam. Az eredmények itt jobbak lettek mint az izopropilidén csoportot tartalmazó analógoknál, ugyanis ebben az esetben főtermékként már a kívánt *ramno-4-S*-acetyl származékot (**195**) kaptam, bár jelentős mennyiségű eliminációs termék (**199**) is képződött (46. ábra).

Ahhoz, hogy eldöntsük, mikor melyik oxidációs módszer az előnyösebb, figyelembe kell vennünk néhány dolgot. Az oxonos oxidáció szobahőmérsékleten is viszonylag gyorsan végbemegy, de a nagy feleslegben használt sók nagymértékben megnehezítik a termék kinyerését. A hidrogén-peroxidos oxidációnál a feldolgozás légyegesen egyszerűbb, ugyanis itt csak a kívánt termék képződéséhez szükséges ekvivalens mennyiségű só kerül a reakcióelegybe. Viszont ez a módszer csak 40-50 °C-on működik elég gyorsan, és ilyen hőmérsékleten az ecetsav, ami oldószerként használatos, hidrolizálhatja a savérzékeny csoportokat. Tehát az eddigi tapasztalataim alapján az oxonos oxidációt olyan esetekben ajánlatos használni, amikor az adott molekulán olyan savérzékeny védőcsoport (pl. benzilidén vagy izopropilidén) található, melyet nem szeretnénk eltávolítani. Minden más esetben, az egyszerűbb feldolgozás miatt, a hidrogén-peroxidos oxidáció használata javasolt.

Összefoglalásként elmondhatom, hogy sikeresen szintetizáltam a *M. avium* glikopeptidolipidjének corrégiójában található, a 4-es helyzetben szulfatált 6-dezoxi-L-talopiranoz részt, metil-glikozid formában (**176**), illetve ennek C-4 *ramno*-epimerjét, a metil-4-O-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozidot (**173**). Előállítottam továbbá mindkét vegyület 4-metilén-szulfonsav (**181** és **183**) és 4-

szulfonsav analógjait (197 és 189). A 4-metilén-szulfonsav származékokat a megfelelő exometilén származékokból kiindulva, AIBN gyökinitiator jelenlétében lejátszódó tioecetsavas, vagy *t*-butil-perbenzoát által katalizált nátrium-hidrogén-szulfitos addíció segítségével állítottam elő. A 4-szulfonsav származékok esetében a szulfonsav funkció kialakítását kálium-tiolacetáttal végrehajtott nukleofil szubsztitúciós reakciókkal, és a nyert acetiltio származékok oxidációjával oldottam meg.

### 3.3. Cukor-2-szulfonsavak előállítása

Amint azt az előző fejezetben láhattuk, sikeresen alkalmaztam intermolekuláris nukleofil szubsztitúciós reakciókat tioacetát csoport kialakítására *talo* és *ramno* származékok 4-es helyzetében. A kapott acetiltio-csoport kiváló szulfonsav prekursorának bizonyult. Ugyanezt a módszert használva kutatócsoportunk más tagjai sikeresen állítottak elő glükóz és galaktóz 4-szulfonsavakat.<sup>64</sup> Tehát joggal feltételezhetjük, hogy ez az eljárás a cukor-2-szulfonsavak esetében is célravezető lehet. Azonban a *talo*- és *ramno*-4-tioacetát származékok előállítása során azt tapasztaltam, hogy a nukleofil szubsztitúciós reakciók nem minden esetben adták a kívánt terméket, más esetben a hozam nem volt kielégítő, valamint a sztereoszelektivitás sem mindig alakult az elvárásoknak megfelelően. Szerencsére a 2-szulfonsavak esetében rendelkezésünkre áll egy alternatív megoldás, mely garantálja, hogy a kettes helyzetben csak a kívánt konfigurációt kapjuk.

Az irodalmi áttekintés 2.3. fejezetében ismertettek szerint, 1,2-tiovándorlási reakciók alkalmazásával, tiocsoportokat vihetünk be a kettes pozícióba. A vándorlási reakciók során a kettes pozícióban minden esetben konfigurációváltás következik be. Számos kutatócsoport használta fel például a tiofenil-glikozidokat ezeknél a reakcióknál, és a nyert 2-tiofenil származékból 2-dezoxi cukrokat állított elő.<sup>85,86</sup> Azonban a kutatócsoportunkban elért

eredményeket leszámítva, nem találtam példát az irodalomban 1,2-tiovándorlási reakciók esetében olyan 2-tiocsoportot tartalmazó származék előállítására, mely később szulfonsavvá alakítható.

Kutatócsoportunkban korábban *p*-metoxibenziltio-, (2-naftil)metiltio- és tritiltio-glikozidok 1,2-tiovándorlási reakcióit vizsgálták, és a nyert 2-tiocsoportokból különböző módszerekkel megpróbálták szulfonsavat nyerni. Ily módon sikeresen állítottak elő *glüko*- és *manno*-2-szulfonsav származékokat,<sup>93</sup> de a vizsgált tiocsoportok közül csak a tritiltiocsoport alkalmazása révén sikerült jó hozammal 2-szulfonsavat szintetizálni. Mivel a tritiltio-glikozidok szintézisének hozama meglehetősen alacsony (~30%), indokolt volt a tritiltiocsoport mellett további tiocsoportok 1,2-tiovándorlásának vizsgálata. Olyan tioszámazékokat kellett keresni, amelyek közvetlenül, vagy az SH-csoport felszabadítása után szulfonsavvá oxidálhatók. Erre a célra választásunk a 2-(trimetilszilil)etiltio-, az acetiltio- és az alliltiocsoportra esett.

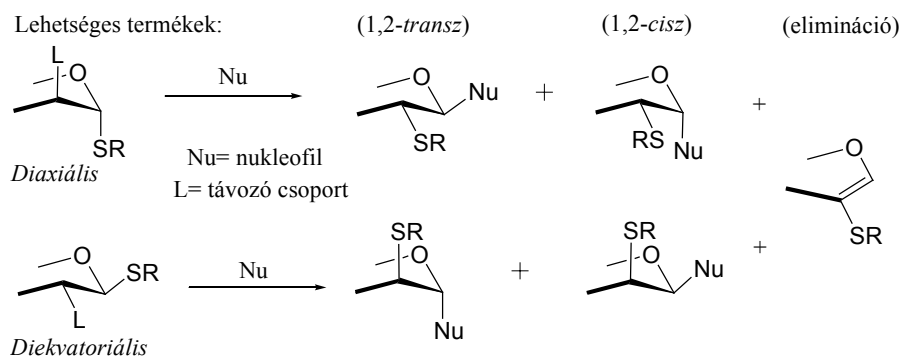
### **3.3.1. 1,2-Tiovándorlás feltételei, lehetséges termékek és mechanizmusok**

Az irodalomban<sup>85-93</sup> megfelelő részletességgel tárgyalják az 1,2-tiovándorlási reakciók feltételeit, a vándorlási reakciók lehetséges termékeit, és azt is, hogy a különböző termékek milyen mechanizmus szerint képződhetnek. Mivel saját kísérleti eredményeim az irodalmi adatoknak nem mondanak ellent, az általam végrehajtott reakciók az irodalomban javasolt mechanizmusok alapján jól értelmezhetők, ezért először ezen ismereteket foglalom össze.

A tiovándorlási reakciók működéséhez néhány feltétel megléte elengedhetetlen. Anomer helyzetben egy megfelelő tiocsoport (pl.: *S*-alkil, *S*-aril, *S*-acil), a kettes pozícióban pedig egy jól távozó csoport (pl.: *O*-mezil) jelenléte szükséges. A harmadik feltétel a *transz* helyzet megléte az említett csoportok

között, mely lehet *transz-diekvatoriális* (pl.:  $\beta$ -D-glüko) vagy *transz-diaxiális* (pl.:  $\alpha$ -D-manno).

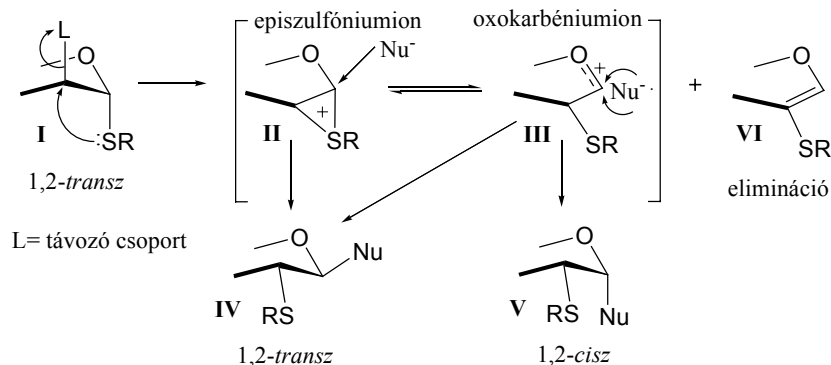
A szükséges feltételek megléte esetén egy megfelelő nukleofil hatására lejátszódó vándorlási reakció során többféle termék képződése is lehetséges. Minden esetben megváltozik a kettes szénatom konfigurációja (pl.: ha *manno*-konfigurációból indulunk ki, az mindig *glüko*-konfigurációt eredményez), de mindkét anomer képződése lehetséges a kiindulási helyzettől függetlenül. Többnyire azért a megfelelő 1,2-*transz* termék képződése a jellemző. Ezen kívül tióvándorlási reakcióknál eliminációs termék képződésével is számolni kell<sup>85,90</sup> (47. ábra).



47. ábra

Az 1,2-tióvándorlási reakciók esetében a legvalószínűbb mechanizmus a következő (48. ábra). Elsőként egy kvázi „push-pull” mechanizmus szerint, az anomer helyzetben található kén szabad elektronpárja a kettes szénatomot támadja, melynek hatására a kettes szénatom és a távozó csoport közötti kötés polarizálódik, parciálisan pozitív töltés alakul ki a C-2-n. Ezt a kénatom az elektronpárjával stabilizálja, s a leváló csoport lehasadásával kialakul a 48. ábrán látható episzulfóniumion (II). Ennél a cukorgyűrű  $\alpha$ -oldala árnyékolt, ezért a nukleofil az egyes szénatomot már csak a  $\beta$ -oldalról tudja támadni. Ebben az esetben csak 1,2-*transz* termék (IV) képződhet. Azonban ha az episzulfóniumgyűrű felhasad, az RS-csoport teljes mértékben átkerül a kettes szénatomra és kialakul az oxokarbéniumion (III). Ezt már mindkét irányból támadhatja a nukleofil, ezért

lehetőség nyílik 1,2-*cisz* termék (V) képződésére is. A tiovándorlási reakcióknál bizonyos esetekben eliminációs termék (VI) is képződhet. Valószínűleg az eliminációs termék is az episzulfóniumionból alakul ki, az anomer szén és a kén, valamint a H-2 proton és a kettes szénatom közötti kötések hasadásával.



48. ábra

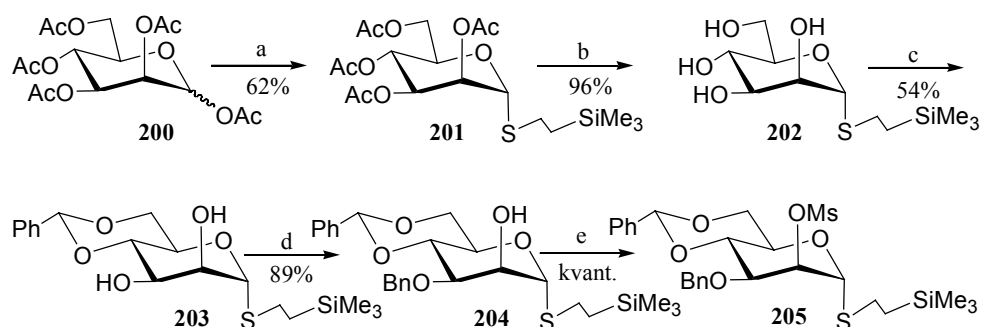
A bemutatásra kerülő 1,2-tiovándorlási reakciók termékeinek képződése jól magyarázható a 48. ábrán látható, és fentebb részletezett mechanizmussal, ezért ezt a továbbiakban már külön nem tárgyalom.

### 3.3.2. 2-(trimetilszilil)etiltio-csoport alkalmazása 1,2-tiovándorlási reakcióknál; 2-nátriumszulfonáto-glükózil-azid származékok előállítása

Az előző fejezetben olvashatókat figyelembe véve, *manno*-konfigurációból kiindulva kívántuk előállítani a megfelelő *glüko*-konfigurációjú 2-*S*-[2'-(trimetilszilil)etil] származékot. Elsőként penta-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -D-mannopiranozból (200) kiindulva, trimetilsziletántiollal bórtrifluorid-dietiléterát jelenlétében, 62%-os hozammal előállítottam a kívánt 2-(trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozidot (201). Az anomer helyzetben található 2-(trimetilszilil)etiltio-csoportot jellegzetes NMR spektroszkópai adatok jellemzik. A  $^{13}\text{C}$  spektrumon az egyes szénatom kémiai eltolódása a tioglikozidoknál már megszokott, alacsony értéket mutat (81.9 ppm). A kénhez kötődő  $\text{CH}_2$ -csoportnál

27.0 ppm és a szilíciumhoz tartozó CH<sub>2</sub>-csoportnál pedig 17.0 ppm a megfelelő szén kémiai eltolódásának értéke. A trimetilszililcsoport -1.7 ppm-nél rezonál. Az <sup>1</sup>H NMR spektrumból is jellegzetes értékeket kapunk. A CH<sub>2</sub>S- (2.54-2.40 ppm) és az SiCH<sub>2</sub>-csoport (0.79-0.65 ppm) egyaránt két protont integráló multipllett formájában jelenik meg. A (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-csoporthoz tartozó jel -0.16 ppm-nél egy 9 protont integráló szingulettként látható.

A **201** tioglikozidról Zemplén módszere szerint eltávolítottam az acetilcsoportokat, majd a nyert **202** vegyületet kezeltem benzaldehid-dimetil-acetállal *p*-toluolszulfonsav jelenlétében, és kaptam a megfelelő 4,6-*O*-benzilidén származékot (**203**). Ezután sztannilidén-acetált képezve<sup>104</sup> benzil-bromiddal, cézium-fluorid jelenlétében, szelektív módon benzileztem a hármás hidroxilcsoportot (→**204**), majd piridinben mezil-kloriddal kvantitatív módon nyertem a **205** 2-*O*-mezil származékot (49. ábra). Egy jó távozócsoporttal a kettes pozícióban már megkísérelhettem a vándoroltatást.



a) 2 ekv. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 1.5 ekv. trimetilszililetántiol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8 óra; b) NaOMe, MeOH, 2 óra; c) 1.5 ekv. benzaldehid-dimetil-acetál, 0.03 ekv. *p*-toluolszulfonsav, DMF, 50 °C, 2 óra; d) 1.3 ekv. Bu<sub>2</sub>SnO, 2 ekv. CsF, toluol, reflux, 2 óra; 2 ekv. BnBr, DMF, 12 óra; e) 1.5 ekv. MsCl, piridin, 4 óra.

#### 49. ábra

A vándorlási reakcióhoz nátrium-azidot választottunk nukleofil partnerként, ugyanis ezzel 2-tio-glikozil-azidok nyerhetők. A legjobb tudásunk szerint, ilyen típusú vegyületek előállításáról mások még nem számoltak be.

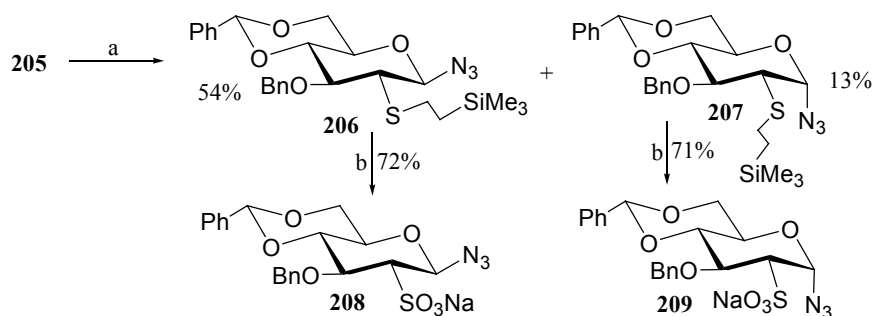
A **205** 2-*O*-mezil származékot feloldottam DMF-ben és 10 ekvivalens nukleofilt hozzáadva keverttem 70 °C-on, 8 órán keresztül. Feldolgozás után két

terméket sikerült izolálni, az egyiket 54%-os és a másikat 13%-os hozammal. NMR spektroszkópiai vizsgálatokból kiderült, hogy főtermékként a várt 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-[2'-(trimetilszilil)etil]- $\beta$ -D-glükopiranozil-azidot (**206**) kaptam, míg jóval alacsonyabb kitermeléssel nyertem a 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-[2'-(trimetilszilil)etil]- $\alpha$ -D-glükopiranozil-azidot (**207**) (50. ábra). Tehát ebben az esetben az 1,2-*transz* és 1,2-*cisz* termékek hozzávetőlegesen 4:1 arányban képződtek. A termékek azonosításában kulcsszerepet játszott a  $^3J_{H1,H2}$  csatolási állandók kimérése, ugyanis a glükóz esetében a  $\beta$ -anomernél mért 1,2-*transz*-csatolás értékei légyegesen nagyobbak, mint az 1,2-*cisz* csatolás értékei az  $\alpha$ -anomernél. Tehát esetemben a  $^3J_{H1,H2}$  csatolási állandó értéke 9.9 Hz volt a **206**-nál és 4.1 Hz a **207**-nél. Ezek a  $^3J_{H1,H2}$  értékek egyben a *glüko*-konfiguráció tényét is bizonyították. A  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumból az is kiderült, hogy az azidcsoport az egyes helyzetben található, hiszen az anomer szén kémiai eltolódása 84.3 ppm-ről (**205**) 92.1 ppm-re (**206**), illetve 91.5 ppm-re (**207**) módosult. Ezek a megszokott értékek az anomer helyzetben azidcsoportot tartalmazó vegyületeknél. Az azidcsoport jelenlétét IR-mérések is bizonyították ( $\nu_{\text{max}} = 2115 \text{ cm}^{-1}$ ). A tiocsoport jelenlétét a kettes helyzetben a 2-es szénatom kémiai eltolódásának alacsony értéke igazolta (52.6 ppm **206**-nál és 50.6 ppm **207**-nél).

Ezután a nyert 2-*S*-[2'-(trimetilszilil)etil] származékokat (**206** és **207**) a megfelelő 2-szulfonsav származékokká akartam alakítani. Ismert az irodalomból, hogy a 2-(trimetilszilil)etil szulfidok egy kétlépéses módszerrel tiollá alakíthatók,<sup>105</sup> illetve egy másik eljárás során, acetil-kloriddal, ezüst-tetrafluoroborát promotor jelenlétében a megfelelő tioacetil származékot adják.<sup>106</sup> Az első módszer nem használható esetemben, mert a tributil-foszfin redukálná az anomer helyzetben levő azidcsoportot is. A második módszert sem tudtam alkalmazni, mert a savas körülmények között a benzilidén-acetál is hasad. Tehát ezért más eljárást kellett keresnünk.

Ismert, hogy tioglikozidok hidrolízisére, többek között, higany-trifluoracetátot alkalmaznak.<sup>107,108</sup> A **206** és **207** származékból kiindulva ez a

módszer, és az ezt követő oxidáció jó hozammal adta a megfelelő 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto-β- és α-D-glükopiranozil-azid (**208** és **209**) célvegyületeket (50. ábra).



a) 10 ekv.  $\text{NaN}_3$ , DMF, 70 °C, 8 óra; b) 1.5 ekv.  $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 6 óra; 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH, 4 óra.

### 50. ábra

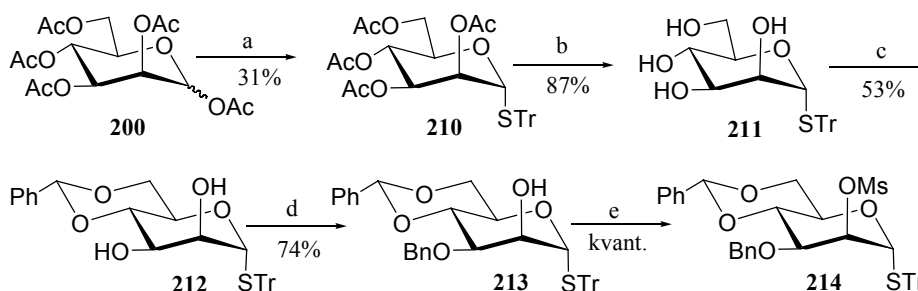
Az NMR spektroszkópiai adatokat vizsgálva elmondható, hogy a *talo*- és *ramno*-4-szulfonsav származékoknál megfigyeltekhez hasonlóan, az oxidációt követően ebben az esetben is lényegesen megnövekedtek a tiocsoportot hordozó 2-es szénatom kémiai eltolódási értékei (14.4 ppm **208**-nál és 14.1 ppm **209**-nél), ami igazolja, hogy a megfelelő 2-szulfonsav származékokat kaptam.

### 3.3.3. Tritiltiocsoport használata 1,2-tiovándorlási reakciónál; 2-nátriumsulfonáto-α-D-glükozil-azid származék szintézise

Már láthattuk, hogy a tritiltio-glikozidok vándoroltatása révén nyert 2-*S*-tritol származékok könnyen átalakíthatók a megfelelő 2-szulfonsav származékká.<sup>93</sup> Ezek a jó tapasztalatok arra ösztönöztek, hogy további vizsgálatokat végezzünk a tritiltio-csoporttal.

Az előző fejezetben követett eljárás szerint ebben az esetben is a penta-*O*-acetil-α,β-D-mannopiranozból (**200**) kiindulva kívántuk előállítani a megfelelő *glüko*-konfigurációjú 2-*S*-tritol származékot. A **200** vegyületet reagáltattam trifenilmetántiollal diklórmetánban bórtrifluorid-dietiléterát jelenlétében, majd a nyert

tritol-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- $\alpha$ -D-mannopiranozidról (**210**) eltávolítva az acetilcsoportokat, kaptam a kristályos tritol-1-thio- $\alpha$ -D-mannopiranozidot (**211**). A 4-es és a 6-os pozíciókat benzilidén-acetállal védtem ( $\rightarrow$ **212**), majd az előzőekben már tárgyalt módon, szelektíven benzileztem a hármás hidroxilcsoportot ( $\rightarrow$ **213**). A 2-*O*-mezil származék előállítását követően ( $\rightarrow$ **214**) (51. ábra) DMF-ben, 10 ekvivalens nátrium-azid nukleofil használatával végrehajtottam a vándoroltatást.



a) 2 ekv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 1.5 ekv.  $\text{Ph}_3\text{CSH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 72 óra; b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , 2 óra; c) 1.5 ekv. benzaldehid-dimetil-acetál, 0.03 ekv *p*-toluolszulfonsav, DMF,  $50^\circ\text{C}$ , 2 óra; d) 1.3 ekv.  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ , 2 ekv.  $\text{CsF}$ , toluol, reflux, 2 óra; 2 ekv.  $\text{BnBr}$ , DMF, 12 óra; e) 1.5 ekv.  $\text{MsCl}$ , piridin, 4 óra.

### 51. ábra

Ebben az esetben a vándorlási reakció  $70^\circ\text{C}$ -on több óra elteltével is alig haladt előre, de még  $80^\circ\text{C}$ -on is csak 72 óra alatt ment végbe. A feldolgozás után itt is két terméket izoláltam. Az NMR spektroszkópiai vizsgálatokból azonban kiderült, hogy  $\alpha$  és  $\beta$  anomer keverék helyett szelektíven csak az  $\alpha$  anomer képződött (**215**), melléktermékként pedig a **216** eliminációs terméket nyertem. A hosszú ideig tartó melegítésnek köszönhetően a reakció során elég sok bomlástermék is képződött, ezért csak alacsony, 27%-os hozammal sikerült izolálni a 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-tritol- $\alpha$ -D-glükopiranozil-azidot (**215**), az eliminációs terméket (**216**) pedig 15%-os kitermeléssel kaptam.

Az alacsony hozamok, a nem kívánt eliminációs termék képződése és a meglepő, 1,2-*cisz* terméket eredményező sztereoselektivitás okait kutatva más körülmények között is megvizsgáltuk a reakció lefutását. Szerettük volna tudni, hogy különböző oldószerek használata miképpen befolyásolja a reakcióidőket, a

képződő termékek minőségét és arányát. Ennek megfelelően megismételtem a vándorlási reakciót négy másik oldószerben is.

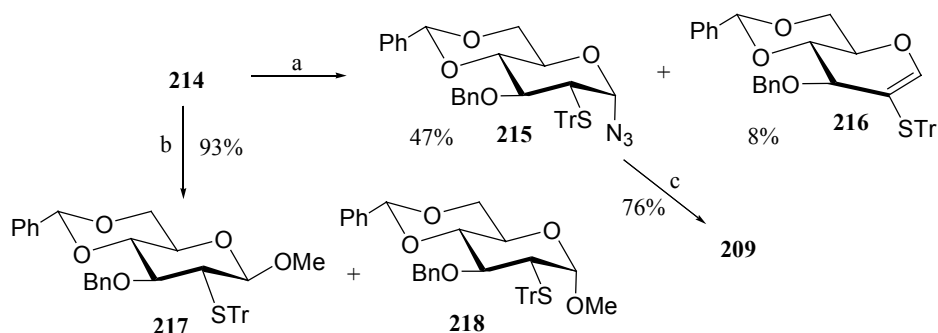
Az elvégzett reakciók során érdekes eredményeket kaptam. A reakcióidő a DMSO, az acetonitril és a metil-etil-ke-ton esetében 24 órára, míg a metanolnál (reflux hőmérsékleten) 12 órára csökkent. A termékek aránya, minősége és mennyisége is változott a DMF-ben végzett reakcióhoz képest. Míg a DMSO használata esetében lényegesen nőtt a 2-*S*-tritol- $\alpha$ -D-glükopiranozil-azid származék (**215**) hozama (47%), és kevesebb eliminációs termék (**216**) képződött (8%), addig az acetonitril és a metil-etil-ke-ton használatakor csak a **216** glikált kaptam. A legmeglepőbb eredményt a metanol esetében tapasztaltam, hiszen a mindössze 7%-ban keletkezett **215** vegyület mellett 83%-os összhozammal nyertem a metil-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-tritol- $\beta$ - és  $\alpha$ -D-glükopiranozil (**217** és **218**) 5 : 1 arányú keverékét. Ez az eredmény csak úgy magyarázható, hogy a nagy feleslegben jelenlevő metanol nukleofilként is működött. Az utóbbi reakciót megismételtem nátrium-azid nukleofil nélkül is, de ebben az esetben a felszabaduló metánszulfonsav hidrolizálta a benzilidénsoportot, és részben a tritolsoportot is. Ezt követően újra elvégeztem metanolban a vándoroltatást, de most 10 ekvivalens nátrium-metilátot használtam, ami 93%-os összhozammal a **217** és **218** vegyületeket eredményezte, de ekkor 3.5 : 1 volt az arány (52. ábra). A különböző oldószerekkel elért eredményeket az 1 táblázatban foglaltam össze.

**Tritilio-glikozid 10 ekvivalens nátrium-aziddal 80 °C-on végzett vándorlási reakciói különböző oldószerek használata esetében**

oldószer	<b>215</b> (hozam %-ban)	<b>216</b> (hozam %-ban)	<b>217</b> és <b>218</b> (összhozam)	reakcióidő
DMSO	47	8	0	24 óra
DMF	27	15	0	72 óra
acetonitril	0	78	0	24 óra
metil-etil-ke-ton	0	72	0	24 óra
metanol	7	0	83%	12 óra

**1. táblázat**

A **215** 2-*S*-tritol származék Oxonnal, kálium-acetát jelenlétében, tömény ecetsavban végrehajtott oxidációja a már előállított **209** szulfonsav származékot eredményezte (52. ábra).



a) 10 ekv.  $\text{NaN}_3$ , DMSO,  $80^\circ\text{C}$ , 24 óra; b) 10 ekv. nátrium-metilát, MeOH, reflux, 12 óra. c) 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH.

52. ábra

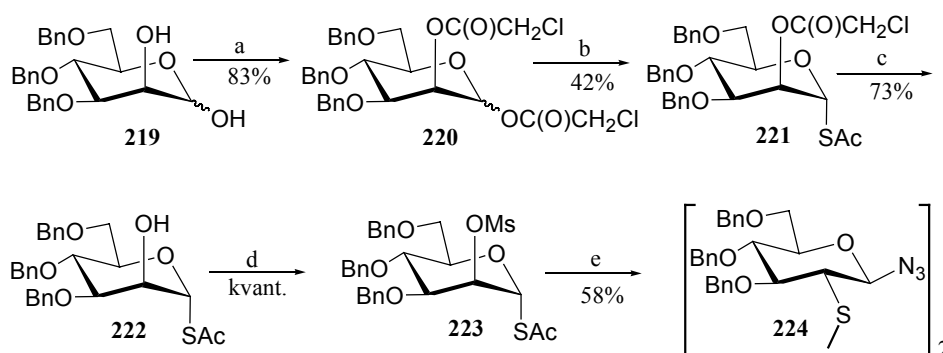
### 3.3.4. Acetiltiocsoport használata 1,2-tiovándorlási reakciónál; 2-nátriumsulfonáto- $\beta$ -D-glükozil-azid származék kialakítása

A *talo*- és *ramno*-4-acetiltio származékok esetében már láthattuk (3.2.3 fejezet), hogy az acetiltiocsoport könnyen átalakítható szulfonsavvá. Ez arra ösztönzött minket, hogy az anomer helyzetben *S*-acetyl csoportot tartalmazó származéknál is megkíséreljük a vándoroltatást. Az 1-*S*-acetyl csoport kialakítása már ismert az irodalomból,<sup>109</sup> ezért az igazi kihívást a kettes pozícióban szükséges távozócsoport bevitele jelentette.

Ismét *manno*-konfigurációból indultam ki, de ebben az esetben a szintetikus stratégia igényei szerint a 3,4,6-tri-*O*-benzil- $\alpha,\beta$ -D-mannopiranoz<sup>110</sup> (**219**) tűnt legalkalmasabb kiindulási anyagnak.

A **219** vegyületet száraz piridinben klórecetsav-anhidriddel<sup>111</sup> reagáltattam 1.5 órán át, majd a kapott 3,4,6-tri-*O*-benzil-1,2-di-*O*-klóracetyl- $\alpha,\beta$ -D-mannopiranozt (**220**) kezeltem tioecetsavval bórt trifluorid-dietiléterát jelenlétében,

8 órán keresztül. A nyert 1-*S*-acetyl származékról (**221**) tiokarbamid használatával<sup>112</sup> sikerült szelektív módon eltávolítanom a kettes helyzetben lévő klóracetyl csoportot, megkapván így a kívánt **222** vegyületet. A kettes pozícióban immár szabad hidroxilcsoportot tartalmazó 1-*S*-acetyl származékot (**222**) mezilezve a megfelelő 2-*O*-mezil származékot (**223**) nyertem, amelyen már végrehajthattam a vándoroltatást (53. ábra).



a)  $(\text{ClCH}_2\text{CO})_2\text{O}$ , piridin,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 1,5 óra; b) 5 ekv. AcSH, 2 ekv.  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8 óra; c) 5 ekv. tiokarbamid, MeOH,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 8 óra; d) 1.5 ekv. MsCl, piridin, 4 óra; e) 10 ekv.  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 perc.

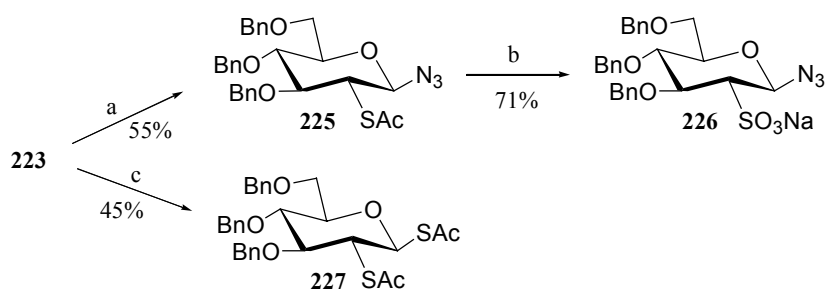
### 53. ábra

A vándorlási reakciót elsőként  $70\text{ }^\circ\text{C}$ -on, nátrium-azid nukleofillel, DMF-ben végeztem. A reakció meglepő módon 20 perc alatt végbement. A főterméket oszlopkromatográfiás tisztítással kinyertem, majd tömegspektrometriás, IR és NMR vizsgálatok kimutatták, hogy a **224** diszulfidot kaptam (53. ábra). A vándorlás megtörténtét bizonyította az izolált vegyület  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumában a C-1 ( $80.7\rightarrow 89.6$  ppm) és a C-2 ( $\rightarrow 57.8$  ppm) jelének eltolódása. Feltételeztük, hogy a vándorlási reakcióban képződő 2-*S*-acetyl származék a magas hőmérséklet hatására alakult diszulfiddá, ezért további kísérleteket végeztem alacsonyabb hőmérsékleteken.

Az  $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on is nagyon gyorsan ( $\sim 20$  perc) lejátszódó reakciónál VRK alapján már megfigyelhető volt egy új termék megjelenése, amit oszlopkromatográfiás tisztítással izoláltam. Az NMR spektrumokból kiderült, hogy

a 2-*S*-acetyl-3,4,6-tri-*O*-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-azidot (**225**) kaptam, ami igazolta feltevésünket. A  $\beta$ -glükó-konfiguráció egyszerű meghatározását ebben az esetben is a  $^3J_{H1,H2}$  magas értéke (9.6 Hz) tette lehetővé.

A hőmérséklet további csökkentésével a kívánt termékből egyre több, a diszulfidból pedig egyre kevesebb képződött. Míg 40 °C-on a két termék aránya hozzávetőlegesen 1:1 volt, addig a szobahőmérsékleten (22 °C) végzett reakciónál már megközelítőleg 10:1 arányban képződött az 1,2-*transz* termék (**225**) és a diszulfid (**224**). A reakcióidők minden esetben nagyon rövidek voltak (~20 perc). A legjobb eredményt a 0 °C-on, 1 óra alatt lejátszódó reakció esetében értem el, ahol a diszulfid képződése már nem volt kimutatható.



a) 10 ekv.  $\text{NaN}_3$ , DMF, 0 °C, 1 óra; b) 10 ekv.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 1 ekv. NaOAc, AcOH, 50 °C, 24 óra; c) 10 ekv. KSAc, DMF, 0 °C, 1 óra.

#### 54. ábra

Ezután a nyert 2-*S*-acetyl származékot (**225**) tömény ecetsavban, hidrogén-peroxiddal oxidáltam szulfonsavvá, megkapván így a kívánt 3,4,6-tri-*O*-benzil-2-dezoxi-2-nátriumszulfonáto- $\beta$ -D-glükopiranozil-azid (**226**) célvegyületet (54. ábra). A  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum elemzése során ebben az esetben is megfigyelhető volt az oxidációt követően a C-2 eltolódási érték jelentős növekedése (50.0→66.8 ppm).

Kíváncsiak voltunk, hogy más nukleofil használata miképpen befolyásolja az 1-*S*-acetyl csoport vándorlását, ezért kálium-tiolacetáttal is elvégeztem a vándoroltatást. A reakciót 0 °C-on hajtottam végre 10 ekvivalens nukleofil jelenlétében. A reakció ebben az esetben is 1 órát vett igénybe. Feldolgozás és

tisztítás után itt is egy főterméket kaptam. Az NMR vizsgálatok alapján kiderült, hogy szintén csak az 1,2-*transz* termék (**227**) képződött (54. ábra). Tehát kijelenthetjük, hogy a reakció kimenetelével kapcsolatban gyakorlatilag nincs különbség a felhasznált két nukleofil között.

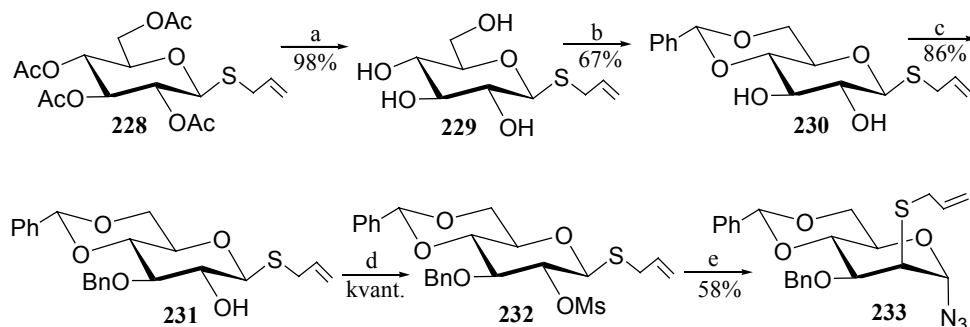
Összefoglalásként elmondható, hogy más tiocsoportok vándorlási reakcióinál alkalmazott 70-80 °C helyett az 1-*S*-acetyl csoport esetében ezek a reakciók akár 0 °C-on is gyorsan végbemennek. Végeztem vándoroltatást nátrium-azid és kálium-tiolacetát nukleofilek jelenlétében. Mindkét esetben kiváló sztereoselektivitással nyertem a megfelelő 1,2-*transz* termékeket. A 2-*S*-acetyl-β-D-glükózil-azid származék (**225**) egy lépésben, jó kitermeléssel adta a megfelelő 2-szulfonsavat (**226**). A kapott 1,2-di-*S*-acetyl származék (**227**) alkalmas lehet a megfelelő 1,2-di-szulfonsav származék előállítására.

### **3.3.5. Alliltiocsoport alkalmazása 1,2-tiovándorlási reakciónál; 2-nátriumszulfonáto-α-D-mannopiranozil-azid kialakítása**

A *manno*-, a *galakto* és a *glüko*-alliltioglikozidok előállítása már ismert az irodalomból,<sup>113,114</sup> de a további felhasználhatóságukról igen szegényes az információ. Ezért érdekesnek találtuk annak kiderítését, hogy végre lehet-e hajtani a vándorlást az alliltioglikozidok esetében, illetve sikeres vándorlás esetén lehet-e szulfonsavat nyerni a kapott 2-*S*-allil származékból.

Ebben az esetben *glüko*-konfigurációból kiindulva kívántuk előállítani a megfelelő *manno*-2-szulfonsav származékot. Ehhez az allil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glükopiranozidot (**228**)<sup>114</sup> választottuk kiindulási anyagként. Zemplén féle dezacetilezés után (→**229**) benzaldehyd-dimetil-acetállal *p*-toluolszulfonsav jelenlétében képeztem a kristályos 4,6-*O*-benzilidén származékot (**230**). Ezután a hármas hidroxilcsoportot szelektíven benzileztem<sup>104</sup> (→**231**), majd a kapott

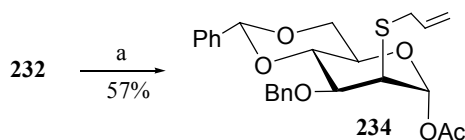
terméket mezil-kloriddal reagáltatva nyertem a kívánt allil-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*O*-mezil-1-tio-β-D-glükopiranozidot (**232**) (55. ábra).



a) NaOMe, MeOH, 2 órá; b) 1.5 ekv. benzaldehyd-dimetil-acetál, 0.03 ekv *p*-toluolszulfonsav, DMF, 50 °C, 2 órá; c) 1.3 ekv. Bu<sub>2</sub>SnO, 2 ekv. CsF, toluol, reflux, 2 órá; 2 ekv. BnBr, DMF, 12 órá; d) 1.5 ekv. MsCl, piridin, 4 órá; e) 10 ekv. NaN<sub>3</sub>, DMF, 70 °C, 8 órá.

### 55. ábra

A 2-*O*-mezil származékból (**232**) kiindulva a vándorlási reakciót 70 °C-on, 10 ekvivalens nátrium-azid nukleofil használatával hajtottam végre. A 2-(trimetilszilil)etiltio-glikozidnál megfigyelt módon itt is 8 óra elteltével fogyott el teljesen a kiindulási anyag, de ebben az esetben, a feldolgozás és oszlopkromatográfás tisztítás után, csak egy terméket izoláltam. Optikai forgatóképesség és NMR spektroszkópiai vizsgálatok kimutatták, hogy a 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-allil-α-D-mannopiranozil-azidot (**233**) nyertem (55. ábra). Az optikai forgatóképesség az α-mannozidokra jellemző magas pozitív értéket mutatott ( $[\alpha]_D = +126.2$ ), és a  $J_{C1-H1}$  csatolási állandó 170 Hz fölötti értéke (171 Hz) is az α-konfiguráció mellett szólt. Tehát csakúgy, mint az acetilcsoport esetében, szelektív módon csak az 1,2-*transz* termék képződött.



a) 10 ekv. NaOAc, DMF, 70 °C, 5 órá.

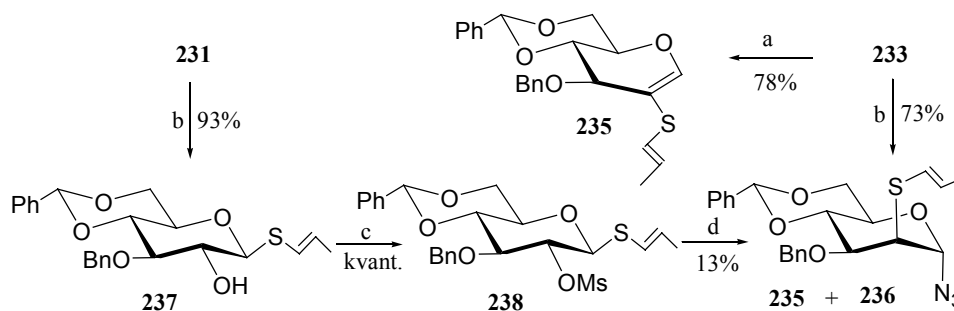
### 56. ábra

Ilyen kitűnő sztereoselektivitást tapasztalva, az acetiltiocsoport esetében végzett kísérlethez hasonlóan egy másik nukleofil jelenlétében is elvégeztem a vándoroltatást. Ehhez a nátrium-acetátot választottuk nukleofil partnerként. A 10 ekvivalens nukleofillel, 70 °C-on, DMF-ben végzett reakció 5 óra leforgása alatt végbement. Az optikai forgatóképességből és az NMR vizsgálatokból kiderült, hogy ebben az esetben is csak a várt 1,2-*transz* termék (**234**) képződött (56. ábra). Tehát a reakcióidőbeli különbségtől eltekintve ebben az esetben sincs különbség a két használt nukleofil között a reakció kimenetelével kapcsolatban.

Mivel a tioallil származékok esetében semmilyen irodalmi adat nem állt rendelkezésünkre az allil-védőcsoport eltávolítását illetően, ezért célunk elérése érdekében az *O*-allil származékoknál már jól bevált módszereket próbáltuk ki. Az *O*-allilcsoport esetében a hidroxilcsoport felszabadítása általában két lépésben történik: elsőként Wilkinson katalizátor<sup>115</sup> vagy kálium-*t*-butoxid<sup>116</sup> jelenlétében izomerizáció révén kapjuk a megfelelő prop-1-enil étert, majd ez a savérzékeny csoport többféle módon, különböző reagensek használatával (pl: savak, HgCl<sub>2</sub>,<sup>117</sup> HgO,<sup>117</sup> és Hg(OAc)<sub>2</sub><sup>118</sup>) eltávolítható. A hidroxilcsoport felszabadítása egy lépésben is történhet PdCl<sub>2</sub><sup>119</sup> vagy Pd(OAc)<sub>2</sub><sup>120</sup> felhasználásával.

Elsőként a **233** 2-*S*-allil származékot próbáltam izomerizálni THF-ben, Wilkinson katalizátor jelenlétében, de több nap elteltével, és több katalizátor hozzáadásával sem indult meg a reakció. Ezután kálium-*t*-butoxiddal DMF-ben, 80 °C-on kísértem meg a **233** izomerizációját. Ebben az esetben a reakció nagyon gyorsan lejátzódott (< 10 perc), de NMR vizsgálatok kimutatták, hogy a kívánt termék helyett a **235** 2-*S*-prop-1-enil-glikál képződött. Mivel a reakció ilyen gyorsan végbement és az elimináció mellett az izomerizáció is megtörtént, ezért az elimináció visszaszorítása érdekében alacsonyabb hőmérsékleten végeztem el újra a reakciót. Meglepő módon 10 perc elteltével szobahőmérsékleten (22 °C) is teljes átalakulást tapasztaltam. Az NMR adatokból kiderült, hogy ebben az esetben már a kívánt 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-*S*-[prop-1-enyl(*E/Z*)]- $\alpha$ -D-mannopiranozil-azid (**236**) is képződött, de még mindig lényeges mennyiségű (~50%) glikált (**235**)

is tartalmazott a minta. Sajnos oszlopkromatográfiásan nem sikerült elválasztani a kapott vegyületeket (**235** és **236**) egymástól. A legjobb eredményt a 0 °C-on, 1 óra alatt lejátszódó reakció esetében értem el, ahol a **235** és **236** vegyületek aránya 1:3 volt (57. ábra). Ezen az arányon nem sikerült javítani, ugyanis a hőmérséklet további csökkentésével drasztikusan nőtt a reakcióidő.

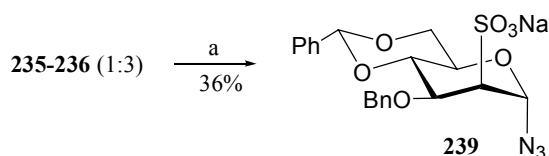


a) 1.2 ekv.  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ , DMF, 80 °C, 10 perc; b) 1.2 ekv.  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ , DMF, 0 °C, 1 óra, (**235**:**236** = 1:3); c) 1.5 ekv. MsCl, piridin, 4 óra; d) 10 ekv.  $\text{NaN}_3$ , DMF, 80 °C, 72 óra.

### 57. ábra

A felmerült nehézségek láttán, egy új szintetikus stratégiával próbáltuk elkerülni a nemkívánatos **235** glikál képződését. A **231** alliltio-glikozidból kiindulva, még az anomer pozícióban izomerizáltam az allilcsoportot kálium-*t*-butoxiddal DMF-ben, 0 °C-on. Az NMR spektrumok elemzéséből kiderült, hogy ebben az esetben eliminációs termék nem képződött, kitűnő hozammal (93%) csak a kívánt prop-1-enil *cis/transz* izomerek keverékét kaptam (**237**). Ezután a kettes helyzetben levő szabad hidroxilcsoportot mezileztem ( $\rightarrow$ **238**), majd a vándorlást a **232** 2-*O*-mezil származéknál használt körülmények között kíséreltem meg. VRK szerint 8 óra elteltével is csak alig képződött termék, ezért 80 °C-ra emeltem a hőmérsékletet, de 72 óra elteltével is nagyon alacsony maradt a konverzió. A hőmérséklet további emelése sem hozta meg a kívánt eredményt, ellenben egyre több bomlástermék képződése volt megfigyelhető. NMR vizsgálatok kimutatták, hogy a szerény, 13%-os hozammal izolált termék (**236**) sem volt tiszta, hanem hozzávetőlegesen 25%-ban tartalmazta az elkerülendő **235** glikált.

Ekkor a **236** 2-*S*-prop-1-enil származéknál (**235** és **236** 1:3 arányú keverékéből kiindulva), az acetiltio- és a trirtiltio-csoportok esetében használt módon, megkíséreltem egy lépésben elvégezni az oxidációt. Tömény ecetsavban sem Oxonnal, sem hidrogén-peroxiddal nem történt meg a kívánt oxidáció. Ezt követően a **236**-ból próbáltam felszabadítani az SH-csoportot, hogy oxidálhassam, de esetemben a fent említett *O*-prop-1-enil csoportoknál használatos módszerek<sup>118,119</sup> egyike sem működött. Próbálkoztam még **233**-ból kiindulva a fent említett PdCl<sub>2</sub><sup>120</sup> felhasználásával egy lépésben felszabadítani az SH csoportot, de ez sem vezetett eredményre.



a) 1.5 ekv. Hg(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 6 óra; 2.5 ekv. Oxon, 20 ekv. KOAc, AcOH, 4 óra.

### 58. ábra

Végül a 2-*S*-[2'-(trimetilszilil)etil] származékok (**206** és **207**) esetében használt és jól bevált módszerrel próbálkoztam, ami végre meghozta a kívánt eredményt. Tehát **235-236** 1:3 arányú keverékét kezeltem higany-trifluoracetáttal, majd a feldolgozás után Oxonnal reagáltatva nyertem a kívánt 3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilidén-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -D-mannopiranozil-azid (**239**) célvegyületet (58. ábra). A megadott hozam kiszámolásánál csak a 75%-ban jelenlevő **236** komponenst vettem figyelembe.

Összefoglalva a tioallilcsoport esetében szerzett tapasztalataimat elmondhatom, hogy a nátrium-azid és nátrium-acetát nukleofilek jelenlétében elvégzett vándorlási reakciók mindkét esetben szelektív módon az 1,2-*transz* terméket eredményezték (**233** és **234**). A nátrium-acetát nukleofilként történő felhasználása különösen fontos, ugyanis a vándorlás után kapott 1-*O*-acetyl származék (amely már tartalmazza a szulfonsavvá alakítható csoportot a kettes pozícióban) alkalmas lehet közvetlenül, vagy pl. a megfelelő triklór-acetimidáttá átalakítva, glikozilezési reakciók kivitelezésére. Nem kis nehézségek után, a **233** 2-

S-allil származékból sikerült a megfelelő 2-szulfonsavat nyernem, bár az elért hozam nem kielégítő.

Végül a különböző tiocsoportok és nukleofilek jelenlétében elvégzett 1,2-tiovándorlási reakciókat összegezve a következő mondható. Négy új típusú tiolvédőcsoportot használtam 1,2-tiovándorlási reakcióknál, majd a kapott 2-tioglikozil-azid származékokból minden esetben sikeresen nyertem a megfelelő 2-szulfonsav származékokat. A vándorlási reakciók során egyedüli vagy főtermékként általában a megfelelő 1,2-*transz* termék képződött, de a nagy térigényű tritiltiocsoport esetében a sztereoszelektivitás már nem volt ilyen egyértelmű. Tritiltio-glikozidból nátrium-azid nukleofil jelenlétében 1,2-*cisz* és eliminációs termék különböző arányú keverékét (DMF és DMSO), vagy csak eliminációs terméket (acetonitril és metil-etil-ke-ton) kaptam. A metanolban végzett reakcióknál azonban nem az azid, hanem a metanol játszotta a nukleofil szerepét is, ezért főként a megfelelő 1,2-*transz* (főtermék) és 1,2-*cisz* metil-glikozid képződött. Tehát, ahogy azt a tritiltiocsoport esetében végzett vizsgálatokból is látható, a vándorlási reakciónál használt tiocsoport milyensége nagyban befolyásolja a reakció alakulását, illetve az alkalmazott nukleofil és az oldószer szerepe sem elhanyagolható a reakció kimenetelével kapcsolatban.

Megállapítottuk, hogy az előállított 1-tio-származékok közül a tritiltio-, a trimetilszililetiltio- és az acetiltio-csoportok kiváló kiindulási anyagok cukor-2-szulfonsavak előállításához, ugyanis vándorlás után könnyen oxidálhatók szulfonsavvá. A fent leírt eredményekről nemzetközi folyóiratokban már beszámoltunk.<sup>121,122</sup>

A nátrium-acetát nukleofilként való használatával olyan potenciálisan szulfonsavvá alakítható 2-tio-származékokat állíthatunk elő, melyek az anomer helyzetben *O*-acetil csoportot tartalmaznak, ezért közvetlenül is, vagy kisebb átalakítás (pl: triklór-acetimidát) után glikozil donorként használhatók fel. Ilyen típusú donorokat a későbbiekben a glikózaminoglikánok szerkezetével analóg oligoszacharid célvegyületek szintézisének szeretnénk felhasználni.

## 4. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler készülékkel határoztam meg, az értékek nem korrigáltak.

Az optikai forgatóképesség meghatározása Perkin-Elmer 241 polariméterrel szobahőmérsékleten történt, ha oldószer nincs megadva, az oldószer kloroform volt.

Az NMR spektrumok felvétele Bruker WP 200 SY (protonfrekvencia 200 MHz, szénfrekvencia 50 MHz), valamint Bruker WP 360 SY (protonfrekvencia 360 MHz, szénfrekvencia 90 MHz) készülékekkel történt szobahőmérsékleten,  $\text{CDCl}_3$  oldószerben (egyéb oldószer használata külön jelezve),  $\text{Me}_4\text{Si}$  belső standard alkalmazásával.

Az IR spektrumok felvételét Perkin-Elmer 283 B készülékkel végeztem.

A MALDI-TOF mérések Bruker Biflex III tömegspektrométerrel, 2,5-dihidroxibenzoésav (DHB) mátrixban történtek; a vegyületek azonosítása az  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ionok csúcsai alapján történt.

A reakciók lefutását Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  vékonyrétegen készült kromatogramok alapján ellenőriztem. A detektálás UV-fényben, majd ezt követő kénsavas lefújással és melegítéssel történt. Az oszlopkromatográfiás tisztítások során Kieselgel 60 (0.063-0.2 mm, Merck) adszorbenst használtam.

A kromatográfiához és extrakciókhoz használt oldószereket egyszeri desztillálással tisztítottam. A száraz oldószerek készítésekor az adott oldószert a megfelelő szárítószerrel egy éjszakán át kevertettem, majd légköri (v. csökkentett) nyomáson desztilláltam, és aktivált molekulaszitán, argon atmoszférában tároltam. Az extraktív feldolgozások után kapott szerves oldatokat izzított  $\text{MgSO}_4$ -tal szárítottam, majd vízfürdőn, vákuumban pároltam be.

**A) Általános eljárás a 4-*O*-szulfát származékok (172 és 175) előállítására**

1.00 g (4.58 mmol) 4-OH származék (171 és 174) 30 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 7.30 g (46.00 mmol) SO<sub>3</sub>·Py komplexet adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyhez telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adagolunk feleslegben (pH > 7), majd szárazra pároljuk. A szilárd maradékhoz 100 ml metanolt adunk és 20 perc kevertetés után szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 9:1) tisztítjuk.

**B) Általános eljárás 2,3-*O*-izopropilidén csoport eltávolítására (173, 176, 181, 183 és 189)**

0.20 mmol 2,3-*O*-izopropilidén származék (172, 175, 180, 182 és 188) 4 ml 96%-os ecetsavval készült oldatát 30 percig szobahőmérsékleten (172 és 175), illetve 60 °C-on 1 órán át (180, 182 és 188) kevertetjük, majd szárazra pároljuk.

**C) Általános eljárás 4-acetiltiometil-4-dezoxi származékok (178, 179 és 185) előállítására**

4.67 mmol 4-exometilén származék (177 és 184) 50 ml toluollal készült oldatához 1.67 ml (23.40 mmol) tiolececsavat és 112 mg (0.46 mmol) AIBN gyökinitiatort adunk. A reakcióelegyet 8 órán át 80 °C-on kevertetjük, majd szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (először hexán-EtOAc 9:1, majd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 99:1, 178 és 179, illetve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 97:3, 185) tisztítjuk.

**D) Általános módszer Oxonnal végzett oxidációkra (180, 182, 183, 188 és 209)**

0.30 mmol kiindulási anyag (178, 179, 185, 186 és 215) 3 ml jégecettel készült oldatához 461 mg (0.75 mmol) Oxont és 589 mg (6.00 mmol) kálium-acetátot adunk, majd a reakcióelegyet 16 órán keresztül, szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyhez telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adagolunk feleslegben (pH > 7), majd szárazra pároljuk. A szilárd maradékhoz 20 ml (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 1:1) oldószer

elegyet adunk és 20 perc kevertetés után szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 9:1) tisztítjuk.

**E) Általános módszer a tioacetil származékok (186, 194, 195 és 199) triflát-észteren keresztüli szintézisére**

3.00 mmol kiindulási anyag (174, 190 és 193) 12 ml száraz diklórmétánnal készült oldatához 1.45 ml (18.00 mmol) száraz piridint adunk. Az elegyet -20 °C-ra hűtjük, belecsepegtetünk 656 µl (3.90 mmol) trifluormetán-szulfonsav-anhidrid 3 ml száraz diklórmétánnal készült oldatát, s egy órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet hígítjuk 100 ml diklórmétánnal, majd híg sósavoldattal, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és vízzel mossuk. Ezután szárazra pároljuk, majd a maradékot további tisztítás nélkül oldjuk 15 ml száraz *N,N*-dimetil-formamidban. Az oldathoz 857 mg (7.50 mmol) kálium-tiolacetátot adunk és 60 °C-on 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 100 ml diklórmétánban oldjuk, majd vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 93:7) tisztítjuk.

**F) Általános eljárás hidrogén-peroxiddal végzett oxidációkra (196, 198 és 226)**

0.30 mmol tioacetil származék (194, 195 és 225) 3 ml jégecettel készült oldatához 26 mg (0.32 mmol) nátrium-acetátot és 306 µl (3.00 mmol) 30%-os hidrogén-peroxidot adunk, majd a reakcióelegyet 24 órán át, 50 °C-on kevertetjük. Ezután szárazra pároljuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 95:5) tisztítjuk.

**G) Általános eljárás benzoil csoportok eltávolítására (189 és 197)**

0.30 mmol kiindulási anyag (196 és 198) 1.5 ml metanollal készült oldatához 3 mg (0.06 mmol) nátrium-metilátot adunk, majd egy éjszakán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk. A szilárd maradékhoz 10 ml diklórmétánt és 10 ml vizet adunk, majd 10 perc erős kevertetés után elválasztjuk a

vizes fázist a szervesből és szárazra pároljuk. A nyersanyagot oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 9:1) tisztítjuk.

**H) Általános módszer a Zemlén féle dezacetilezések megvalósítására (202, 211 és 229)**

5.00 mmol tioglikozid (**201, 210 és 228**) 50 ml metanollal készült oldatához 50 mg (0.93 mmol) nátrium-metilátot adunk, majd 2 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet semlegesítjük Amberlite IR 120 H<sup>+</sup> ioncserélő gyantával, a gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk.

**I) Általános módszer 4,6-*O*-benzilidén származékok előállítására (203, 212 és 230)**

(5.00 mmol) szabad tioglikozid (**202, 211 és 229**) 10 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 1.13 ml (7.50 mmol) benzaldehid-dimetil-acetál és 29 mg (0.15 mmol) *p*-toluolszulfonsavat adunk. Vákuumban, 50 °C-on, 2 órán át kevertetjük a reakcióelegyet, majd trietilammal semlegesítjük és többszöri toluolos bepárlás segítségével eltávolítjuk az oldószert. A nyersanyagot oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 95:5) tisztítjuk.

**J) Általános módszer 3-*O*-benzil származékok előállítására szelektív módon (204, 213 és 231)**

4.00 mmol 4,6-*O*-benzilidén származék (**203, 212 és 230**) 35 ml toluollal készült oldatához 1.29 g (5.20 mmol) dibutil-ón-oxidot adunk. Dean-Stark feltétellel refluxáltatjuk az elegyet 2 órán át, majd 1.22 g (8.00 mmol) cézium-fluoridot adunk hozzá és további 10 percig refluxáltatjuk. Bepárlás és alapos szárítás után a maradékot 20 ml száraz *N,N*-dimetil-formamidban oldjuk, és 950 µl (8.00 mmol) benzil-bromidot adunk az oldathoz, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet hígítjuk 300 ml diklórometánnal és a kicsapódott sókat szűrjük Celite-rétegen. A szűrletet vízzel mossuk, szárítjuk

és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 85:15) tisztítjuk.

**K) Általános eljárás a mezil származékok (205, 214, 223, 232 és 238) előállítására**

3.00 mmol kiindulási anyag (204, 213, 222, 231 és 237) 10 ml száraz piridinnel készült oldatához 348  $\mu$ l (4.50 mmol) mezil-kloridot adunk, és 4 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet hígítjuk 100 ml diklórmetánnal, majd híg sósavoldattal (amíg enyhén savas nem lesz az oldat), telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, és szárazra pároljuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióhoz.

**L) Általános eljárás a nátrium-aziddal végrehajtott vándorlási reakciókra (206, 207, 215, 216, 224, 225, 233 és 235-236)**

3.00 mmol 2-*O*-mezil származék (205, 214, 223, 232 és 238) 15 ml *N,N*-dimetilformamiddal készült oldatához 1.95 g (30.00 mmol) nátrium-azidot adunk, majd 72 órán át 80 °C-on (214 és 238), vagy 8 órán át 70 °C-on (205 és 232), vagy 1 órán keresztül 0 °C-on (223) kevertetjük a reakcióelegyet. Miután elfogyott a kiindulási anyag, a reakcióelegyet hígítjuk 150 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 95:5) tisztítjuk.

**M) Általános módszer a 2-(trimetilszilil)etiltio- és allitio csoportok szulfonsavvá történő átalakítására (208, 209 és 239)**

(0.30 mmol) 2-alkiltio származék (206, 207 és 235-236 1:3) 7 ml diklórmetánnal készült oldatához 11  $\mu$ l (0.60 mmol) vizet és 192 mg (0.45 mmol) higany-trifluoracetátot adunk, majd a reakcióelegyet 6 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet hígítjuk 50 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott nyerstermék 3 ml jégeccel készült

oldatához 461 mg (0.75 mmol) Oxont és 589 mg (6.00 mmol) kálium-acetátot adunk, majd a reakcióelegyet 4 órán át, szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyhez telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adagolunk feleslegben (pH > 7), majd szárazra pároljuk. A szilárd maradékhoz 20 ml etil-acetátot adunk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk (**235-236** 1:3), vagy 20 ml (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 1:1) oldószer elegyet adunk és 20 perc kevertetés után szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk (**206** és **207**). A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-metanol 9:1) tisztítjuk.

**Metil-2,3-O-izopropilidén-4-O-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (172).**

1.00 g, (4.58 mmol) **171**-ből kiindulva, az **A**) eljárás szerint. Hozam: 1.13 g, (77%);  $[\alpha]_D = -21.5$  (*c* 0.29, CH<sub>3</sub>OH); *R<sub>f</sub>* 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 8:2); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.79 (s, 1H, H-1), 4.23 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 3.3 Hz, H-3), 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 4.9 Hz, H-4), 4.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 2.9 Hz, H-2), 3.69 (m, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 3.2 Hz, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.54 és 1.35 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.36 (d, 3H, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  110.5 (C<sub>kvat.</sub>), 99.5 (C-1), 81.1 (C-4), 78.1 (C-3), 77.1 (C-2), 65.8 (C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 28.0 és 26.5 (2xCH<sub>3</sub>), 18.2 (C-6); MALDI-TOF MS: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>8</sub>S (320.29 g/mol), *m/z* 343.24 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Metil-4-O-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (173).** 64 mg (0.20 mmol)

**172**-ből kiindulva, a **B**) eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $[\alpha]_D = -79.1$  (*c* 0.18, CH<sub>3</sub>OH); *R<sub>f</sub>* 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 75:25); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.60 (s, 1H, H-1), 4.26 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 4.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 4.4 Hz, H-4), 3.88-3.82 (m, 2H, H-2 és H-3), 3.66 (m, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 3.0 Hz, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.35 (d, 3H, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  102.1 (C-1), 81.1 (C-4), 71.8 (C-2), 71.7 (C-3), 67.6 (C-5), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 17.9 (C-6); Elemanalízis: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>8</sub>S (280.23 g/mol), számított: C: 30.00, H: 4.68, talált: C: 30.01, H: 4.63.

***Metil-6-dezoxi-2,3-O-izopropilidén-4-O-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozid***

**(175).** 1.00 g, (4.58 mmol) **174**-ből kiindulva, az **A**) eljárás szerint. Hozam: 1.16 g, (79%);  $[\alpha]_D = -59.6$  ( $c$  0.36, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f$  0.41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 8:2); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.73 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 2.5$  Hz, H-4), 4.61 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 1.0$  Hz, H-1), 4.57 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 1.9$  Hz, H-3), 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 3.3$  Hz, H-2), 4.18 (m, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.55 és 1.34 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.41 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{5,6} = 3.3$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  111.6 (C<sub>kvat.</sub>), 100.3 (C-1), 76.4 (C-2), 74.3 (C-3), 72.4 (C-4), 67.3 (C-5), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 26.7 és 25.5 (2xCH<sub>3</sub>), 17.4 (C-6); MALDI-TOF MS: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>8</sub>S (320.29 g/mol),  $m/z$  343.17 [M+Na]<sup>+</sup>.

***Metil-6-dezoxi-4-O-nátriumszulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozid*** (**176**). 64 mg (0.20 mmol) **175**-ből kiindulva, a **B**) eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $[\alpha]_D = -66.6$  ( $c$  0.15, H<sub>2</sub>O);  $R_f = 0.45$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 75:25); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4.73 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 4.51 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 1.0$  Hz, H-4), 4.05 (m, 1H, H-5), 3.92 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-3), 3.67 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 3.5$  Hz, H-2), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.31 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{5,6} = 6.5$  Hz, C-6); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  102.9 (C-1), 80.1 (C-4), 69.2 (C-2), 66.4 (C-5), 66.2 (C-3), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 17.1 (C-6); Elemanalízis: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>8</sub>S (280.23 g/mol), számított: C: 30.00, H: 4.68, talált: C: 29.95, H: 4.65.

***Metil-4-acetiltiometil-4,6-didezoxi-2,3-O-izopropilidén- $\alpha$ -L-talopiranozid*** (**178**) és ***metil-4-acetiltiometil-4-dezoxi-2,3-O-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnopiranozid*** (**179**).

1.00 g (4.67 mmol) **177**-ből kiindulva, a **C**) eljárás szerint.

**178:** Hozam: 150 mg (11%);  $[\alpha]_D = -46.6$  ( $c$  0.45);  $R_f = 0.33$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 97:3); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  4.53 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 2.5$  Hz, H-1), 4.40 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 3.2$  Hz, H-3), 4.08 (m, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 6.9$  Hz, H-5), 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 7.0$  Hz, H-2), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,A} = 7.0$  Hz, <sup>2</sup> $J_{A,B} = 13.5$  Hz, CH<sub>2A</sub>), 2.92 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,B} = 8.5$  Hz, CH<sub>2B</sub>), 2.33 (m, 1H, H-4), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 és 1.28 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.32 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  194.9 (CO), 109.5 (C<sub>kvat.</sub>),

98.8 (C-1), 74.7 és 73.1 (C-2 és C-3), 67.9 (C-5), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 36.4 (C-4), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 és 24.8 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 17.5 (C-6); Elemanalízis: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (290.37 g/mol), számított: C: 53.77, H: 7.64, talált: C: 53.69, H: 7.55.

**179:** 150 mg (11%);  $[\alpha]_D = -21.8$  (c 0.46);  $R_f = 0.41$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 97:3). <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  4.83 (s, 1H, H-1), 4.00-3.90 (m, 2H, H-2 és H-3), 3.54 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.1 Hz, H-5), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,A</sub> = 4.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>A,B</sub> = 13.8 Hz, CH<sub>2A</sub>), 2.98 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,B</sub> = 5.0 Hz, CH<sub>2B</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75 (m, 1H, H-4), 1.45 és 1.30 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.1 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  194.9 (CO), 108.9 (C<sub>kvat.</sub>), 98.1 (C-1), 74.1 és 73.6 (C-2 és C-3), 64.5 (C-5), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 44.1 (C-4), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 28.1 és 26.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 27.6 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C-6); Elemanalízis: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (290.37 g/mol), számított: C: 53.77, H: 7.64, talált: C: 53.71, H: 7.60.

***Metil-4,6-didezoxi-2,3-O-izopropilidén-4-nátriumszulfonátometil- $\alpha$ -L-***

***talopiranozid (180).*** 87 mg (0.30 mmol) **178**-ből kiindulva, a **D** módszer szerint. Hozam: 66 mg (69%);  $[\alpha]_D = -60.6$  (c 0.16, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.55$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 75:25); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.5 Hz, H-3), 4.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.2 Hz, H-1), 4.27 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 6.7 Hz, H-5), 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7.0 Hz, H-2), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.07-2.84 (m, 3H, H-4, CH<sub>2A</sub> és CH<sub>2B</sub>), 1.47 és 1.30 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.39 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.5 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  110.8 (C<sub>kvat.</sub>), 100.2 (C-1), 76.4 és 75.7 (C-2 és C-3), 70.3 (C-5), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (C-4), 27.6 és 25.3 (2xCH<sub>3</sub>), 17.8 (C-6); Elemanalízis: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>7</sub>S (318.32 g/mol), számított: C: 41.51, H: 6.02, talált: C: 41.44, H: 6.07.

***Metil-4,6-didezoxi-4-nátriumszulfonátometil- $\alpha$ -L-talopiranozid (181).*** 64 mg (0.20 mmol) **180**-ből kiindulva, a **B** eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $[\alpha]_D = -53.5$  (c 0.16, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 7:3); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.65 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.1 Hz, H-1), 4.14 (m, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 3.4 Hz, H-5), 4.03 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.1 Hz, H-3), 3.63-3.49 (m, 2H, CH<sub>2A</sub> és H-2), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.00

(dd, 1H,  $^3J_{4,A} = 6.2$  Hz,  $^3J_{4,B} = 4.4$  Hz,  $CH_{2B}$ ), 2.39 (m, 1H, H-4), 1.33 (d, 3H,  $^3J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  102.4 (C-1), 71.5 (C-2), 70.2 (C-3), 68.6 (C-5), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (C-4), 18.1 (C-6); MALDI-TOF MS: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>7</sub>S (278.25 g/mol),  $m/z$  301.12 [M+Na]<sup>+</sup>.

***Metil-4-dezoxi-2,3-O-izopropilidén-4-nátriumsulfonátometil- $\alpha$ -L-***

***ramnopiranozid (182).*** 87 mg (0.30 mmol) **179**-ből kiindulva, a **D**) módszer szerint. Hozam: 52 mg (54%); vagy 114 mg (0.53 mmol) 4-exometilén származék (**177**) 40 ml 70%-os etanollal készült oldatához 552 mg (5.30 mmol) nátrium-hidrogén-szulfidot és 48  $\mu$ l (0.25 mmol) *t*-butil-perbenzoátot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át reflux-hőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 9:1) tisztítjuk. Hozam: 94 mg (56%);  $[\alpha]_D = -57.8$  ( $c$  0.37, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.65$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 75:25);  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  4.79 (s, 1H, H-1), 4.75 (dd, 1H,  $^3J_{3,4} = 9.0$  Hz, H-3), 4.08 (m, 1H,  $^3J_{4,5} = 9.3$  Hz, H-5), 3.97 (d, 1H,  $^3J_{2,3} = 5.3$  Hz, H-2), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (dd, 1H,  $^3J_{4,A} = 4.3$  Hz,  $^2J_{A,B} = 14.7$  Hz,  $CH_{2A}$ ), 3.03 (dd, 1H,  $^3J_{4,B} = 4.4$  Hz,  $CH_{2B}$ ), 1.92 (m, 1H, H-4), 1.47 és 1.32 [2s, 6H, (2xCH<sub>3</sub>), 1.34 (d, 3H,  $^3J_{5,6} = 6.3$  Hz, H-6);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  110.0 (C<sub>kvat.</sub>), 99.9 (C-1), 75.2 és 75.0 (C-2 és C-3), 66.7 (C-5), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (C-4), 28.5 és 26.7 (2xCH<sub>3</sub>), 20.0 (C-6); Elemanalízis: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>7</sub>S (318.32 g/mol), számított: C: 41.51, H: 6.02, talált: C: 41.59, H: 6.11.

***Metil-4-dezoxi-4-nátriumsulfonátometil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (183).*** 64 mg (0.20 mmol) **182**-ből kiindulva, a **B**) eljárás szerint. Hozam: kvantitatív; vagy 92 mg (0.53 mmol) 4-exometilén származék (**184**) 40 ml 70%-os etanollal készült oldatához 551 mg (5.30 mmol) nátrium-hidrogén-szulfidot és 48  $\mu$ l (0.25 mmol) *t*-butil-perbenzoátot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át reflux-hőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 9:1) tisztítjuk. Hozam: 96 mg

(65%); vagy 75 mg (0.30 mmol) **185**-ből kiindulva, a **D**) módszer szerint. Hozam: 54 mg (65%);  $[\alpha]_D = -67.6$  ( $c$  0.31, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 7:3); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.63 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 3.94 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 10.9$  Hz, H-3), 3.81 (m, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 10.4$  Hz, H-5), 3.72 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 3.2$  Hz, H-2), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (d, 2H, CH<sub>2A</sub> és CH<sub>2B</sub>), 2.16 (m, 1H, H-4), 1.33 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{5,6} = 6.2$  Hz, H-6). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  102.7 (C-1), 70.9 (C-3), 70.5 (C-2), 68.7 (C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (C-4) 19.4 (C-6); MALDI-TOF MS: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>7</sub>S (278.25 g/mol),  $m/z$  301.13 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Metil-4,6-didezoxi-4-C-metilén- $\alpha$ -L-lyxo-hexopiranozid (184).** 900 mg (4.20 mmol) **177** 90 ml diklórmetánnal készült oldatához 9 ml trifluorecetsavat és egy csepp vizet adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük. Ezután telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal (15 ml) és vízzel (15 ml) mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. Hozam: 534 mg (73%);  $[\alpha]_D = -132.8$  ( $c$  0.88, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.46$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-aceton 8:2); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.22 és 5.07 (1-1H, CH<sub>2</sub>=), 4.61 (d, 1H, H-1), 4.37 (d, 1H, H-3), 4.26 (q, 1H, H-5), 3.75 (dd, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.35 (d, 3H, H-6). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  149.0 (C-4), 108.1 (CH<sub>2</sub>=), 103.1 (C-1), 73.3, 70.3 és 67.1 (C-2, C-3 és C-5), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 17.4 (C-6); Elemanalízis: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (174.20 g/mol), számított: C: 55.16, H: 8.10, talált: C: 55.10, H: 8.03.

**Metil-4-acetiltiometil-4-dezoxi- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (185).** 814 mg (4.67.mmol) **184**-ből kiindulva, a **C**) eljárás szerint. Hozam: 199 mg (17%);  $[\alpha]_D = -48.5$  ( $c$  1.11, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.55$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 92:8); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.56 (s, 1H, H-1), 3.68-3.58 (m, 3H, H-2, H-3 és H-5), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,A} = 3.9$  Hz, <sup>2</sup> $J_{A,B} = 14.0$  Hz, CH<sub>2A</sub>), 3.15 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,B} = 3.5$  Hz, CH<sub>2B</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.23 (d, 3H, <sup>3</sup> $J_{5,6} = 6.3$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  103.1 (C-1), 70.8, 68.8 és 68.0 (C-2, C-3 és C-5), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.3 (C-4), 30.7

(CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (C-6); Elemanalízis: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S (250.31 g/mol), számított: C: 47.98, H: 7.25, talált: C: 47.90, H: 7.20.

**Metil-4-S-acetil-2,3-O-izopropilidén- $\alpha$ -L-ramnospiranozid (186).** 655 mg (3.00.mmol) **174**-ből kiindulva, az **E**) módszer szerint. Hozam: 50 mg (6%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -53.8 (*c* 0.08); R<sub>f</sub> = 0.46 (hexán-EtOAc 85:15); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  4.91 (s, 1H, H-1), 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.4 Hz, H-3), 4.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.0 Hz, H-2), 3.75 (dq, 1H, H-5), 3.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.8 Hz, H-4), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 és 1.32 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.22 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.1 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  193.7 (CO), 109.5 (C<sub>kvat.</sub>), 97.8 (C-1), 74.5 és 74.4 (C-2 és C-3), 65.3 (C-5), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 48.5 (C-4), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 27.8 és 26.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.0 (C-6); Elemanalízis: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S (276.35 g/mol), számított: C: 52.16, H: 7.29, talált: C: 52.14, H: 7.21.

**Metil-4-dezoxi-2,3-O-izopropilidén-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnospiranozid (188).** 83 mg (0.30 mmol) **186**-ből kiindulva, a **D**) módszer szerint. Hozam: 56 mg (61%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -25.0 (*c* 0.16, CH<sub>3</sub>OH); R<sub>f</sub> = 0.59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 75:25); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.78 (s, 1H, H-1), 4.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.4 Hz, H-3), 4.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.8 Hz, H-2), 3.98 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.9 Hz, H-4), 1.48 és 1.33 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.1 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  110.2 (C<sub>kvat.</sub>), 99.8 (C-1), 75.2 és 74.0 (C-2 és C-3), 66.7 (C-5), 64.4 (C-4), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 28.3 és 26.3 (2xCH<sub>3</sub>), 21.2 (C-6); Elemanalízis: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>7</sub>S (304.29 g/mol), számított: C: 39.47, H: 5.63, talált: C: 39.39, H: 5.60.

**Metil-4-dezoxi-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnospiranozid (189).** 61 mg (0.20 mmol) **188**-ből kiindulva, a **B**) eljárás szerint. Hozam: kvantitatív; vagy 142 mg (0.30 mmol) **198**-ből kiindulva, a **G**) eljárás szerint. Hozam: 61 mg (77%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -49.2 (*c* 0.39, CH<sub>3</sub>OH); R<sub>f</sub> = 0.49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 7:3); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 2.0 Hz, H-1), 4.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.2 Hz, H-3), 3.99 (m, 1H, H-5),

3.78 (dd, 1H,  $^3J_{2,3} = 3.2$  Hz, H-2), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (t, 1H,  $^3J_{4,5} = 10.1$  Hz, H-4), 1.49 (d, 3H,  $^3J_{5,6} = 6.2$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 102.2 (C-1), 69.9 (C-2), 68.1 (C-3), 65.9 (C-5), 65.4 (C-4), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 20.7 (C-6); Elemanalízis: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>7</sub>S (264.23 g/mol), számított: C: 31.82, H: 4.96, talált: C: 31.78, H: 4.89.

**Metil-2,3-di-O-benzoil-4-O-benzil-6-dezoxi-α-L-talopiranozid (192).** 4.00 g (14.91 mmol) kiindulási anyagot (191) feloldunk 25 ml piridinben. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük és hozzáadunk 6.92 ml (59.64 mmol) benzoil-kloridot. Teljes átalakulás után (~ 2 óra) a reakcióelegyhez jeges vizet adunk, 10 percig kevertetjük. Ezt követően 100 ml diklórmetánnal hígítjuk, híg sósavoldattal, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és vízzel mossuk, majd szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 9:1) tisztítjuk. Hozam: 5.76 g (81%); [α]<sub>D</sub> = +11.9 (c 0.24); R<sub>f</sub> = 0.44 (hexán-EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR: δ 8.04-7.21 (m, 15H, aromás), 5.59 (t, 1H, H-3), 5.45 (dd, 1H, H-2), 4.90 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.1$  Hz H-1), 4.77 és 4.59 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.17 (m, 1H, H-5), 3.89 (dd, 1H, H-4), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.43 (d, 3H,  $^3J_{5,6} = 6.5$  Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 166.2 és 165.5 (2xPhCO), 138.2-127.5 (aromás), 99.4 (C-1), 76.4, 69.8, 68.4 és 66.3 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.5 (PhCH<sub>2</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 16.8 (C-6); Elemanalízis: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> (476.53 g/mol), számított: C: 70.57, H: 5.92, talált: C: 70.50, H: 5.87.

**Metil-2,3-di-O-benzoil-4-O-benzil-6-dezoxi-α-L-talopiranozid (193)** 1.90 g (3.99 mmol) kiindulási anyag (192) 35 ml etanollal készült oldatához 2.0 ml ecetsavat és 200 mg Pd(C)-katalizátort adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, hidrogén atmoszférában, 24 órán át kevertetjük. Ezt követően a katalizátort Celite-ágyon kiszűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 8:2) tisztítjuk. Hozam: 1.39 g (90%); [α]<sub>D</sub> = +14.3 (c 0.16); R<sub>f</sub> = 0.27 (hexán-EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR: δ 8.07-7.29 (m, 10H, aromás), 5.49-5.45 (m, 2H, H-2 és H-3), 4.92 (s, 1H, H-1), 4.14 (q, 1H, H-5), 3.96 (d, 1H, H-4), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.60 (d, 1H, OH), 1.38 (d, 3H,  $^3J_{5,6} =$

6.6 Hz, H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  165.3 (2xPhCO), 133.5-128.2 (aromás), 99.1 (C-1), 69.9, 69.9, 68.6 és 66.4 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 16.2 (C-6); Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> (386.40 g/mol), számított: C: 65.28, H: 5.74, talált: C: 65.26, H: 5.68.

**Metil-4-S-acetil-2,3-di-O-benzoil-6-dezoxi- $\alpha$ -L-talopiranozid (194).** 1.16 g (3.00.mmol) **190**-ből kiindulva, az **E**) módszer szerint. Hozam: 53 mg (4%);  $[\alpha]_{\text{D}}$  = +100.6 (*c* 0.14);  $R_f$  = 0.35 (hexán-EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  8.29-7.23 (m, 10H, aromás), 5.86 (dd, 1H,  $^3J_{3,4}$  = 5.3 Hz, H-3), 5.45 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}$  = 3.5 Hz, H-2), 4.84 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  = 1.0 Hz, H-1), 4.47 (m, 1H, H-5), 4.40 (dd, 1H,  $^3J_{4,5}$  = 2.5 Hz, H-4), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (d, 3H,  $^3J_{5,6}$  = 6.2 Hz, H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  165.6 és 164.9 (2xPhCO), 133.4-128.0 (aromás), 99.6 (C-1), 68.2, 67.2 és 65.0 (C-2, C-3 és C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 46.7 (C-4), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (C-6); MALDI-TOF MS: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S (444.50 g/mol), *m/z* 467.25 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Metil-4-S-acetil-2,3-di-O-benzoil- $\alpha$ -L-ramnopiranozid (195).** 1.16 g (3.00.mmol) **190**-ből kiindulva, az **E**) módszer szerint. Hozam: 453 mg (34%); vagy 1.16 g (3.00.mmol) **193**-ből kiindulva, az **E**) módszer szerint. Hozam: 373 mg (28%), átkristályosítás etanolból; Op. 101-104 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  = +88.6 (*c* 0.14);  $R_f$  = 0.42 (hexán-EtOAc 8:2);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  8.16-7.28 (m, 10H, aromás), 5.62 (dd, 1H,  $^3J_{3,4}$  = 11.3 Hz, H-3), 5.51 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}$  = 3.2 Hz, H-2), 4.90 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  = 1.8 Hz, H-1), 4.20 (t, 1H,  $^3J_{4,5}$  = 11.0 Hz, H-4), 4.04 (m, 1H, H-5), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (d, 3H,  $^3J_{5,6}$  = 6.0 Hz, H-6);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  193.4 (CO), 165.6 és 165.2 (2xPhCO), 133.3-128.3 (aromás), 98.5 (C-1), 69.6, 68.9 és 67.4 (C-2, C-3 és C-5), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 46.1 (C-4), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (C-6); Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S (444.50 g/mol), számított: C: 62.15, H: 5.44, talált: C: 62.09, H: 5.36.

***Metil-2,3-di-O-benzoil-4,6-didezoxi-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozid***

**(196).** 133 mg (0.30 mmol) **194**-ből kiindulva, az **F** eljárás szerint. Hozam: 91 mg (64%); Op. 176-179 °C;  $[\alpha]_D = -67.5$  (*c* 0.11, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.38$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 1:1):  $\delta$  8.00-7.25 (m, 10H, aromás), 6.39 (t, 1H, H-3), 5.13 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 8.0 Hz, H-1), 5.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, H-2), 4.75 (m, 1H, H-5), 3.66 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 5.8 Hz, H-4), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.87 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.1 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 1:1):  $\delta$  167.7 és 166.4 (2xPhCO), 134.0-129.0 (aromás), 95.5 (C-1), 72.4, 70.9 és 69.3 (C-2, C-3 és C-5), 60.4 (C-4), 56.9 (OCH<sub>3</sub>), 16.9 (C-6); Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>9</sub>S (472.44 g/mol), számított: C: 53.39, H: 4.48, talált: C: 53.37, H: 4.44.

***Metil-4,6-didezoxi-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-talopiranozid*** **(197).** 142 mg (0.30 mmol) **196**-ből kiindulva, a **G** eljárás szerint. Hozam: 56 mg (70%); Op. 212-216 °C;  $[\alpha]_D = -89.8$  (*c* 0.10, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.53$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 7:3); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.76 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 4.2 Hz, H-1), 4.34-4.26 (m, 2H, H-2 és H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (t, 1H, H-4), 1.61 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 7.0 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  101.4 (C-1), 72.5, 69.7 és 68.4 (C-2, C-3 és C-5), 62.9 (C-4), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 18.5 (C-6); Elemanalízis: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>7</sub>S (264.23 g/mol), számított: C: 31.82, H: 4.96, talált: C: 31.75, H: 4.94.

***Metil-2,3-di-O-benzoil-4-dezoxi-4-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -L-ramnopiranozid*** **(198).** 133 mg (0.30 mmol) **195**-ből kiindulva, az **F** eljárás szerint. Hozam: 118 mg (83%); Op. 180-183 °C;  $[\alpha]_D = +64.2$  (*c* 0.19, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.50$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.03-7.28 (m, 10H, aromás), 6.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, H-3), 5.53 (dd, 1H, H-2), 4.86 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 1.3 Hz, H-1), 4.34 (m, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 9.5 Hz, H-4), 1.66 (d, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 6.1 Hz, H-6); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  167.2 és 167.1 (2xPhCO), 134.7-129.4 (aromás), 99.9 (C-1), 71.2 és 69.5 (C-2 és C-3), 66.6 (C-5), 64.8 (C-4), 55.7

(OCH<sub>3</sub>), 21.9 (C-6); Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>9</sub>S (472.44 g/mol), számított: C: 53.39, H: 4.48, talált: C: 53.34, H: 4.45.

**Metil-4,6-didezoxi-2,3-O-benzoil-β-D-eritro-hex-4-enopiranozid (199).** 1.16 g (3.00.mmol) **193**-ból kiindulva, az **E**) módszer szerint. Hozam: 287 mg (26%); R<sub>f</sub> = 0.58 (hexán-EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR: δ 8.01-7.26 (m, 10H, aromás), 5.81 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 4.1 Hz, H-3), 5.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.1 Hz, H-2), 5.19 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 5.9 Hz, H-1), 4.86 (d, 1H, H-4), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 3H, H-6); <sup>13</sup>C NMR: δ 152.2 (C-5), 133.1-128.3 (aromás), 98.3 (C-1), 94.5 (C-4), 67.2 és 65.4 (C-2 és C-3), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 19.5 (C-6); Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (368.39 g/mol), számított: C: 68.47, H: 5.47, talált: C: 68.46, H: 5.41.

**2-(Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-mannopiranozid (201).** 7.81 g (20.0 mmol) **200** 70 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 4.80 ml (30.0 mmol) trimetilszililetántiolt és 5.07 ml (40.0 mmol) bórtrifluorid-dietiléterátot adunk. A reakcióelegyet 8 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hígítjuk 200 ml diklórmetánnal, vízzel, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és újra vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 7:3) tisztítjuk és etanolból kristályosítjuk. Hozam: 5.76 g (62%); Op. 55-58 °C; [α]<sub>D</sub> = +95.8 (c 0.17); R<sub>f</sub> = 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 95:5); <sup>1</sup>H NMR: δ 5.15-5.05 (m, 4H, H-1, H-2, H-3 és H-4), 4.21 (m, 1H, H-5), 4.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.2 Hz, H-6a), 3.90 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 2.3 Hz, H-6b), 2.54-2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S) 1.98, 1.90, 1.86 és 1.80 (4s, 4x3H, 4xCH<sub>3</sub>), 0.79-0.65 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), -0.16 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR: δ 170.4-169.6 (4xCO), 81.9 (C-1), 71.1, 69.4 és 66.3 (C-2, C-3 és C-4), 68.8 (C-5), 62.4 (C-6), 27.0 (CH<sub>2</sub>S) 20.7-20.5 (4xCH<sub>3</sub>), 17.0 (SiCH<sub>2</sub>), -1.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>SSi (464.60 g/mol), számított: C: 49.12, H: 6.94, talált: C: 49.08, H: 6.91.

**2-(Trimetilszilil)etil-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (202).** 2.32 g (5.00 mmol) **201**-ből kiindulva, a **H**) módszer szerint. Hozam: 1.42 g (96%);  $[\alpha]_D = +182.3$  ( $c$  0.47, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.32$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 9:1); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 1.0 Hz, H-1) 3.86-3.60 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.70-2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 0.97-0.79 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  86.1, (C-1) 74.9, 73.8, 73.4 és 68.9 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 62.8 (C-6), 27.6 (CH<sub>2</sub>S) 18.3 (SiCH<sub>2</sub>); Elemanalízis: C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>SSi (296.45 g/mol), számított: C: 44.57, H: 8.16, talált: C: 44.56, H: 8.11.

**2-(Trimetilszilil)etil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (203).** 1.48 g (5.00 mmol) **202**-ből kiindulva, az **I**) módszer szerint. Hozam: 1.04 g (54%), átkristályosítás etanoltól; Op. 105-108 °C;  $[\alpha]_D = +165.3$  ( $c$  0.17;  $R_f = 0.40$  (hexán-EtOAc 6:4); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.49-7.23 (m, 5H, aromás), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.23-3.75 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.90 és 2.84 (2d, 1-1H, 2xOH), 2.69-2.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 0.95-0.78 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  137.2-126.3 (aromás), 102.3 (PhCH), 84.5 (C-1), 79.2 (C-4), 72.4 és 69.1 (C-2 és C-3), 68.7 (C-6), 63.5 (C-5), 26.9 (CH<sub>2</sub>S) 17.3 (SiCH<sub>2</sub>), -1.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>SSi (384.56 g/mol), számított: C: 56.22, H: 7.34, talált: C: 56.17, H: 7.30.

**2-(Trimetilszilil)etil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (204).** 1.54 g (4.00 mmol) **203**-ből kiindulva, a **J**) módszer szerint. Hozam: 1.69 g (89%);  $[\alpha]_D = +128.2$  ( $c$  0.11);  $R_f = 0.50$  (hexán-EtOAc 75:25); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.51-7.23 (m, 10H, aromás), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.34 (s, 1H, H-1) 4.83 és 4.67 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.25-3.80 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.80 (d, 1H, OH), 2.72-2.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 1.02-0.76 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  137.5-126.1 (aromás), 101.6 (PhCH), 84.2 (C-1), 79.2 (C-4), 76.0 és 71.5 (C-2 és C-3), 73.1 (PhCH<sub>2</sub>), 68.7 (C-6), 63.9 (C-5), 26.8 (CH<sub>2</sub>S) 17.4 (SiCH<sub>2</sub>),

-1.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SSi (474.69 g/mol), számított: C: 63.26, H: 7.22, talált: C: 63.27, H: 7.16.

**2-(Trimetilszilil)etil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-O-metil-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (205).** 1.42 g (3.00 mmol) **204**-ből kiindulva, a **K** eljárás szerint. Hozam: kvantitatív; R<sub>f</sub> = 0.50 (hexán-EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.56-7.24 (m, 10H, aromás), 5.64 (s, 1H, PhCH), 5.43 (s, 1H, H-1) 5.08 (d, 1H, H-2), 4.84 és 4.72 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.36-3.72 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 2.78-2.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 1.04-0.74 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  137.4-126.0 (aromás), 101.6 (PhCH), 84.3 (C-1), 80.5, 79.0 és 74.0 (C-2, C-3 és C-4), 73.6 (PhCH<sub>2</sub>), 68.4 (C-6), 64.7 C-5), 38.7 (CH<sub>3</sub>S), 27.7 (CH<sub>2</sub>S) 17.4 (SiCH<sub>2</sub>), -1.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Si (552.77 g/mol), számított: C: 56.49, H: 6.56, talált: C: 56.46, H: 6.51.

**3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-[2'-(trimetilszilil)etil]- $\beta$ -D-glükopiranozil-azid (206)** és **3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-[2'-(trimetilszilil)etil]- $\alpha$ -D-glükopiranozil-azid (207).** 1.66 g 166 mg (3.00 mmol) **205**-ből kiindulva, az **L** eljárás szerint.

**206:** Hozam: 810 mg (54%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -61.1 (*c* 1.37); R<sub>f</sub> = 0.42 (hexán-EtOAc 9:1); IR (KBr):  $\nu$  2115 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.52-7.26 (m, 10H, aromás), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.94 és 4.83 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 9.9 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 5.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 10.5 Hz, H-6a), 3.75 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 10.2 Hz, H-6b), 3.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.2 Hz, H-4), 3.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.9 Hz, H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.77 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.58 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.3 Hz, H-2) 0.95-0.83 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  138.1-126.0 (aromás), 101.3 (PhCH), 92.1 (C-1), J<sub>C1-H1</sub> = 161 Hz, 82.5 (C-4), 80.3 (C-3), 76.0 (PhCH<sub>2</sub>), 68.4 (C-6), 68.1 (C-5), 52.6 (C-2), 29.6 (CH<sub>2</sub>S) 17.8 (SiCH<sub>2</sub>), -1.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis:

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SSi (499.70 g/mol), számított: C: 60.09, H: 6.66, talált: C: 60.06, H: 6.61.

**207:** Hozam: 195 mg (13%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +72.8 (*c* 0.76); R<sub>f</sub> = 0.38 (hexán-EtOAc 9:1); IR (KBr):  $\nu$  2115 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR: 7.55-7.31 (m, 10H, aromás), 5.64 (s, 1H, PhCH), 5.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 4.1 Hz, H-1), 5.00 és 4.83 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 4.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 9.8 Hz, H-6a), 4.10 (m, 1H, H-5), 3.89 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, H-3), 3.81 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 9.5 Hz, H-6b), 3.72 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.1 Hz, H-4), 2.90 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.0 Hz, H-2), 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 0.87 (t, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  138.2-126.0 (aromás), 101.5 (PhCH), 91.5 (C-1), J<sub>C1-H1</sub> = 171 Hz, 83.4 (C-4), 79.3 (C-3), 76.0 (PhCH<sub>2</sub>), 68.7 (C-6), 65.1 (C-5), 50.6 (C-2), 30.1 (CH<sub>2</sub>S) 17.6 (SiCH<sub>2</sub>), -1.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); Elemanalízis: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SSi (499.70 g/mol), számított: C: 60.09, H: 6.66, talált: C: 60.01, H: 6.58.

**3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto- $\beta$ -D-glükopiranozil-azid (208).** 150 mg (0.30 mmol) **206**-ből kiindulva az **M**) módszer szerint. Hozam: 102 mg (72%); Op. 204-209 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -75.1 (*c* 0.10, H<sub>2</sub>O); R<sub>f</sub> = 0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); IR (KBr):  $\nu$  2125 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.49-7.23 (m, 10H, aromás), 5.63 (s, 1H, PhCH), 5.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.3 Hz, H-1), 4.89 és 4.74 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 3.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 8.3 Hz, H-6a), 4.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.7 Hz, H-3), 3.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.3 Hz, H-4), 3.82-3.72 (m, 2H, H-5 és H-6b), 3.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.7 Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  140.0-127.3 (aromás), 102.7 (PhCH), 89.5 (C-1), J<sub>C1-H1</sub> = 167 Hz, 82.3 (C-4), 78.3 (C-3), 75.1 (PhCH<sub>2</sub>), 70.0 (C-6), 67.4 (C-5), 67.0 (C-2); Elemanalízis: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S (469.44 g/mol), számított: C: 51.17, H: 4.29, talált: C: 51.16, H: 4.21.

**3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto- $\alpha$ -D-glükopiranozil-azid (209).** 150 mg (0.30 mmol) **207**-ből kiindulva az **M**) módszer szerint. Hozam: 100 mg (71%); vagy 193 mg (0.30 mmol) **215**-ből kiindulva, a **D**) módszer szerint.

Hozam: 107 mg (76%); Op. 236-239 °C;  $[\alpha]_D = +74.1$  ( $c$  0.10, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.61$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); IR (KBr):  $\nu$  2130 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.49-7.23 (m, 10H, aromás), 5.70 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 4.0$  Hz, H-1), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.93 és 4.75 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.24 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{5,6a} = 4.8$  Hz, <sup>2</sup> $J_{6a,6b} = 10.1$  Hz, H-6a), 4.21 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 9.3$  Hz, H-3), 3.99 (m, 1H, H-5), 3.77 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{5,6b} = 10.2$  Hz, H-6b), 3.71 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-4), 3.35 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 10.5$  Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  140.1-127.3 (aromás), 103.0 (PhCH), 90.8 (C-1),  $J_{C1-H1} = 171$  Hz, 83.9 (C-4), 77.1 (C-3), 75.9 (PhCH<sub>2</sub>), 69.8 (C-6), 66.6 (C-5), 64.7 (C-2) Elemanalízis: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S (469.44 g/mol), számított: C: 51.17, H: 4.29, talált: C: 51.10, H: 4.25.

**Tritil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (210).** 23.42 g (60.0 mmol) **200** 200 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 24.88 g (90.0 mmol) trifenilmetántiolt és 15.21 ml (120.0 mmol) bórtrifluorid-dietiléterátot adunk. A reakcióelegyet 72 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hígítjuk 500 ml diklórmetánnal, vízzel, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és újra vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán–EtOAc 7:3) tisztítjuk. Hozam: 11.28 g (31%);  $[\alpha]_D = +97.1$  ( $c$  0.39);  $R_f = 0.30$  (hexán–EtOAc 7:3); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.37-7.13 (m, 15H, aromás), 5.34-5.21 (m, 3H, H-2, H-3 és H-4), 4.83 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 1.4$  Hz, H-1), 4.34-4.22 (m, 2H, H-5 és H-6a), 3.90 (dd, 1H, H-6b), 2.10, 2.02 és 1.97 (3s, 12H, 4xCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  170.5, 169.6, 169.5 és 169.3 (4xCO), 144.0-127.1 (aromás), 82.8 (C-1), 72.1, 70.9, 69.4 és 65.9 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 70.0 (TrC), 62.2 (C-6), 20.7 és 20.5 (4xCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>S (606.69 g/mol), számított: C: 65.33, H: 5.65, talált: C: 65.27, H: 5.64.

**Tritil-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (211).** 3.03 g (5.00 mmol) **210**-ből kiindulva, a **H) módszer** szerint. Hozam: 1.91 g (87%), átkristályosítás etanolból; Op. 221-225 °C;  $[\alpha]_D = +253.9$  ( $c$  0.14, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.66$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 9:1); <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 1:1):  $\delta$  7.37-7.23 (m, 15H, aromás), 4.67 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.8$  Hz, H-1), 3.84-3.67 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 1:1):  $\delta$  145.4-127.6 (aromás), 86.0 (C-1), 75.7, 74.5, 72.6 és 67.7 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 70.0 (TrC), 62.1 (C-6); Elemanalízis: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S (438.54 g/mol), számított: C: 68.47, H: 5.98, talált: C: 68.40, H: 5.94.

**Tritil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (212).** 2.19 g (5.00 mmol) **211**-ből kiindulva, az **I** módszer szerint. Hozam: 1.40 g (53%);  $[\alpha]_{\text{D}} = +181.3$  (*c* 0.15);  $R_f = 0.34$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 9:1);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.48-7.05 (m, 20H, aromás), 5.47 (s, 1H, PhCH), 4.79 (s, 1H, H-1), 4.13-3.42 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b és 2xOH);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  144.2-126.1 (aromás), 101.9 (PhCH), 85.3 (C-1), 78.9, 73.7, 68.6 és 65.5 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 68.8 (TrC), 68.3 (C-6); Elemanalízis: C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S (526.65 g/mol), számított: C: 72.98, H: 5.74, talált: C: 72.91, H: 5.69.

**Tritil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (213).** 2.11 g (4.00 mmol) **212**-ből kiindulva, a **J** módszer szerint. Hozam: 1.83 g (74%);  $[\alpha]_{\text{D}} = +154.0$  (*c* 0.11);  $R_f = 0.49$  (hexán-EtOAc 7:3);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.50-7.17 (m, 25H, aromás), 5.53 (s, 1H, PhCH), 4.79 és 4.64 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.79 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.1$  Hz, H-1), 4.19-3.98, 3.86 és 3.70 (m, dd és t, 4+1+1H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.68 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  144.3-126.0 (aromás), 101.6 (PhCH), 85.0 (C-1), 78.8, 76.1 és 72.6 (C-2, C-3 és C-4), 72.9 (PhCH<sub>2</sub>), 69.2 (TrC), 68.5 (C-6), 65.9 (C-5); Elemanalízis: C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>S (616.77 g/mol), számított: C: 75.95, H: 5.88, talált: C: 75.94, H: 5.84.

**Tritil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-O-metil-1-tio- $\alpha$ -D-mannopiranozid (214).** 1.85 g (3.00 mmol) **213**-ből kiindulva, a **K** eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $R_f = 0.57$  (hexán-EtOAc 7:3);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.49-7.22 (m, 25H, aromás), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.12 (dd, 1-H, H-2), 4.93 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.3$  Hz, H-1), 4.79 és 4.71 (2d, 1-

1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.19-3.96 és 3.67 (m és t, 4+1H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: δ 143.9-126.0 (aromás), 101.6 (PhCH), 84.5 (C-1), 80.9, 78.6 és 74.4 (C-2, C-3 és C-4), 73.4 (PhCH<sub>2</sub>), 70.1 (TrC), 68.3 (C-6), 66.3 (C-5), 38.9 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (694.86 g/mol), számított: C: 69.14, H: 5.51, talált: C: 69.07, H: 5.43.

**3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-tritil-α-D-glükopiranozil-azid (215) és 1,5-anhidro-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-dezoxi-2-S-tritil-D-arabino-hex-1-enitol (216).**

**215:** 2.08 g (3.00 mmol) **214**-ből kiindulva, az **L**) eljárás szerint. Hozam: 520 mg (27%); vagy az **L**) eljárás szerint, de *N,N*-dimetil-formamid helyett dimetil-szulfoxidot használva és 24 órán át kevertetve. Hozam: 905 mg (47%); vagy az **L**) eljárás szerint, de *N,N*-dimetil-formamid helyett metanolt használva és 12 órán át reflux-hőmérsékleten kevertetve. Hozam: 135 mg (7%); Op. 91-94 °C; [α]<sub>D</sub> = -43.2 (c 0.11); R<sub>f</sub> = 0.54 (hexán-EtOAc 85:15); IR (KBr): ν 2100 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR: δ 7.65-7.08 (m, 25H, aromás), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.02 és 4.95 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 5.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 10.4 Hz, H-6a) 3.85 (ddd, 1H, H-5), 3.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.0 Hz, H-3), 3.58 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.3 Hz, H-4), 3.56 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 10.1 Hz, H-6b), 2.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 4.0 Hz, H-1), 2.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.8 Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR: δ 144.6-125.9 (aromás), 101.3 (PhCH), 90.4 (C-1), J<sub>C1-H1</sub> = 171 Hz, 83.5 (C-4), 76.8 (PhCH<sub>2</sub>), 75.8 (C-3), 68.5 (C-6), 67.5 (TrC), 64.2 (C-5), 50.6 (C-2); Elemanalízis: C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (641.78 g/mol), számított: C: 72.99, H: 5.50, talált: C: 72.95, H: 5.43.

**216:** 2.08 g (3.00 mmol) **214**-ből kiindulva, az **L**) eljárás szerint. Hozam: 269 mg (15%); Az **L**) eljárás szerint, de *N,N*-dimetil-formamid helyett dimetil-szulfidot használva és 24 órán át kevertetve. Hozam: 144 mg (8%); Az **L**) eljárás szerint, de *N,N*-dimetil-formamid helyett acetonitrilt használva és 24 órán át kevertetve. Hozam: 1.40 g (78%); Az **L**) eljárás szerint, de *N,N*-dimetil-formamid helyett metil-etil-ketont használva. Hozam: 1.29 g (72%); [α]<sub>D</sub> = +243.6 (c 1.11); R<sub>f</sub> =

0.48 (hexán-EtOAc 85:15);  $^1\text{H}$  NMR):  $\delta$  7.58-7.12 (m, 25H, aromás), 6.11 (s, 1H, H-1), 5.43 (s, 1H, PhCH), 4.84 és 4.65 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.21 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, H-6a), 3.85 (dd, 1H,  $^3J_{3,4} = 7.2$  Hz,  $^3J_{4,5} = 10.1$  Hz, H-4), 3.64 (t, 1H,  $^3J_{5,6b} = 10.4$  Hz, H-6b), 3.48 (d, 1H, H-3), 3.43 (m, 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  154.8 (C-1), 144.8-125.9 (aromás), 108.4 (C-2), 100.9 (PhCH), 80.1, 75.9 és 68.2 (C-3, C-4 és C-5), 72.6 (PhCH<sub>2</sub>), 71.3 (TrC), 67.9 (C-6); Elemanalízis: C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>S (598.76 g/mol), számított: C: 78.23, H: 5.72, talált: C: 78.16, H: 5.70.

**Metil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-tritil- $\beta$ -D-glükopiranozid (217)** és **metil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-tritil- $\alpha$ -D-glükopiranozid (218)**. 104 mg (0.15 mmol) 2-O-metil származék (214) 3 ml metanollal készült oldatához 98 mg (1.50 mmol) nátrium-azidot adunk, majd 12 órán át, reflux-hőmérsékleten kevertetjük. Miután elfogyott a kiindulási anyag, a reakcióelegyet hígítjuk 20 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 9:1) tisztítjuk. Hozam: 79 mg (83%, **217-218** 5:1); vagy 104 mg (0.15 mmol) 2-O-metil származék (214) 3 ml metanollal készült oldatához 81 mg (1.50 mmol) nátrium-metilátot adunk, majd 12 órán át, reflux-hőmérsékleten kevertetjük. Miután elfogyott a kiindulási anyag, a reakcióelegyet hígítjuk 20 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 9:1) tisztítjuk. Hozam: 88 mg (93%, **217-218** 3.5:1);

**217**:  $R_f = 0.39$  (hexán-EtOAc 85:15);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.65-7.17 (m, 25H, aromás), 5.47 (s, 1H, PhCH), 4.72 és 4.62 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.29 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 4.3$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 9.7$  Hz, H-6a) 4.02 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 5.6$  Hz, H-1), 3.84-3.50 (m, 4H, H-3, H-4, H-5 és H-6b), 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (t, 1H, H-2);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  144.7-126.0 (aromás), 104.2 (C-1), 101.0 (PhCH), 81.5 és 80.4 (C-3 és C-4), 74.3 (PhCH<sub>2</sub>), 69.4 (C-6), 68.7 (TrC), 65.2 (C-5), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (C-2); Elemanalízis: C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>S (630.80 g/mol).

**218:**  $R_f = 0.39$  (hexán-EtOAc 85:15);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  4.99 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 2.2$  Hz, H-1);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  50.7 (C-2); Elemanalízis:  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$  (630.80 g/mol).

**3,4,6-Tri-O-benzil-1,2-di-O-klóracetil- $\alpha,\beta$ -D-mannopiranoz (220).** 3.38 g (7.50 mmol) **219**-et oldunk 50 ml száraz piridinben, majd  $-20$  °C-ra hűtjük az oldatot, hozzáadunk 3.85 g (22.5 mmol) klórecetsav-anhidridet és 1.5 órán át,  $-15$  és  $-20$  °C között kevertetjük. A felesleg anhidridet elbontjuk 28 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat hozzáadásával, majd az elegyet extraháljuk diklórmétánnal (3 x 35ml). Az egyesített szerves fázisokat híg sósavoldattal (2 x 25 ml), telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal (25 ml) és vízzel (25 ml) mossuk, szárítjuk és toluollal szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 85:15) tisztítjuk. Hozam: 3.76 g (83%);

**220 $\alpha$ :**  $[\alpha]_D = +37.4$  ( $c$  0.44);  $R_f = 0.58$  (hexán-EtOAc 75:25);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.35-7.13 (m, 15H, aromás), 6.21 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 2.0$  Hz, H-1), 5.42 (t, 1H, H-2), 4.86-4.46 (m, 6H,  $3 \times \text{PhCH}_2$ ), 4.16 és 4.04 (2s, 2-2H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.13-3.65 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  166.5 és 164.8 ( $2 \times \text{CO}$ ), 137.9-127.6 (aromás), 92.3 (C-1), 77.2, 74.2, 73.3 és 69.1 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.3, 73.4 és 72.2 ( $3 \times \text{PhCH}_2$ ), 68.1 (C-6), 40.6 és 40.4 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Cl}_2$  (603.50 g/mol), számított: C: 61.70, H: 5.34, talált: C: 61.67, H: 5.29.

**220 $\beta$ :**  $[\alpha]_D = -7.9$  ( $c$  0.30);  $R_f = 0.49$  (hexán-EtOAc 75:25);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.33-7.11 (m, 15H, aromás), 5.80 (s, 1H, H-1), 5.63 (d, 1H,  $^3J_{2,3} = 3.0$  Hz, H-2), 4.85-4.44 (m, 6H,  $3 \times \text{PhCH}_2$ ), 4.21 és 4.07 (2s, 2-2H,  $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.13-3.55 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  167.1 és 165.2 ( $2 \times \text{CO}$ ), 137.8-127.6 (aromás), 92.0 (C-1), 79.3, 76.2, 73.2 és 69.1 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.1, 73.4 és 71.9 ( $3 \times \text{PhCH}_2$ ), 68.1 (C-6), 40.7 és 40.4 ( $2 \times \text{CH}_2\text{Cl}$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_8$  (603.50 g/mol), számított: C: 61.70, H: 5.34, talált: C: 61.67, H: 5.29.

***1-S-Acetil-3,4,6-tri-O-benzil-2-O-klóracetil- $\alpha$ -D-mannopiranoz (221).*** 3.62 g (6.00 mmol) **220** 30 ml száraz diklórmetánnal készült oldatához 2.14 ml (30.0 mmol) tiolecetsavat és 1.48 ml (12.0 mmol) bórt trifluorid-dietiléterátot adunk. A reakcióelegyet 8 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd hígítjuk 200 ml diklórmetánnal, vízzel, telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és újra vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán–EtOAc 85:15) tisztítjuk. Hozam: 1.47 g (42%);  $[\alpha]_D = +49.2$  (*c* 0.26);  $R_f = 0.55$  (hexán–EtOAc 75:25); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.34–7.12 (m, 15H, aromás), 6.03 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 2.0 Hz, H-1), 5.49 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 2.8 Hz, H-2), 4.85–4.45 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.99–3.62 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  190.7 és 166.5 (2xCO), 138.0–127.6 (aromás), 80.2 (C-1), 78.8, 75.8, 73.4 és 72.3 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.3, 73.4 és 72.0 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.4 (C-6), 40.8 (CH<sub>2</sub>Cl), 31.2 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClO<sub>7</sub>S (585.11 g/mol), számított: C: 63.64, H: 5.68, talált: C: 63.58, H: 5.69.

***1-S-Acetil-3,4,6-tri-O-benzil- $\alpha$ -D-mannopiranoz (222).*** 1.00 g (1.71 mmol) **221** 50 ml metanollal készült oldatához 651 mg (8.55 mmol) tiokarbamidot adunk, majd 8 órán át 50 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet. Miután elfogyott a kiindulási anyag, a metanolt bepároljuk, majd a maradékot oldjuk 100 ml diklórmetánban, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán–EtOAc 8:2) tisztítjuk. Hozam: 635 mg (73%);  $[\alpha]_D = +95.6$  (*c* 0.14);  $R_f = 0.31$  (hexán–EtOAc 7:3); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.38–7.10 (m, 15H, aromás), 6.06 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 1.6 Hz, H-1), 4.83–4.47 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 4.05–3.64 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.73 (s, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  138.0–127.6 (aromás), 81.9 (C-1), 80.4, 75.7, 73.8 és 70.3 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.3, 73.5 és 72.0 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.5 (C-6), 31.3 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S (508.63 g/mol), számított: C: 68.48, H: 6.34, talált: C: 68.42, H: 6.32.

***1-S-Acetil-3,4,6-tri-O-benzil-2-O-mezil- $\alpha$ -D-mannopiranoz (223).*** 1.53 g (3.00 mmol) **222**-ből kiindulva, a **K** eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $R_f = 0.40$  (hexán-EtOAc 7:3);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.35-7.14 (m, 15H, aromás), 6.14 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.8$  Hz, H-1), 5.07 (t, 1H, H-2), 4.85-4.47 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 3.96-3.63 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 3.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  190.7 (CO), 138.0-127.6 (aromás), 80.7 (C-1), 78.3, 78.2, 76.4 és 73.5 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 75.3, 73.5 és 72.5 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.4 (C-6), 39.1 (CH<sub>3</sub>S), 31.2 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (586.72 g/mol), számított: C: 61.41, H: 5.84, talált: C: 61.38, H: 5.79.

***Bisz-(2-dezoxi-3,4,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-azid)-2,2-diszulfid (224).*** 1.76 g (3.00 mmol) **223**-ből kiindulva, az **L** eljárás szerint, de 1 óra és 0 °C helyett 20 perc és 70 °C. Hozam: 854 mg (58%);  $[\alpha]_D = +111.3$  (c 0.16);  $R_f = 0.32$  (hexán-EtOAc 8:2); IR (KBr):  $\nu$  2110 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.39-7.12 (m, 15H, aromás), 4.95-4.47 (m, 7H, H-1 és 3xPhCH<sub>2</sub>), 3.78-3.40 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  137.9-127.8 (aromás), 89.6 (C-1), 81.1, 79.0 és 76.8 (C-3, C-4 és C-5), 76.1, 75.0 és 73.6 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.1 (C-6), 57.8 (C-2); MALDI-TOF MS: C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (981.19 g/mol),  $m/z$  1003.59 [M+Na]<sup>+</sup>.

***2-S-Acetil-3,4,6-tri-O-benzil- $\beta$ -D-glükopiranozil-azid (225).*** 1.76 g (3.00 mmol) **223**-ből kiindulva, az **L** eljárás szerint. Hozam: 881 mg (55%);  $[\alpha]_D = -25.9$  (c 0.16);  $R_f = 0.36$  (hexán-EtOAc 8:2); IR (KBr):  $\nu$  2120 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.39-7.09 (m, 15H, aromás), 4.84-4.51 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 4.68 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 9.6$  Hz, H-1), 3.77-3.48 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  137.9-127.5 (aromás), 88.8 (C-1),  $J_{\text{C1-H1}} = 162$  Hz, 81.3, 78.7 és 77.2 (C-3, C-4 és C-5), 75.6, 75.0 és 73.5 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.2 (C-6), 50.0 (C-2), 30.8 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (533.64 g/mol), számított: C: 65.27, H: 5.86, talált: C: 65.21, H: 5.83.

**3,4,6-Tri-O-benzil-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto-β-D-glükopiranozil-azid (226).**

160 mg (0.30 mmol) **225**-ből kiindulva, az **F**) eljárás szerint. Hozam: 120 mg (71%);  $[\alpha]_D = -36.7$  ( $c$  1.13, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.60$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); IR (KBr):  $\nu$  2120cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.37-7.05 (m, 15H, aromás), 5.35 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 6.1$  Hz, H-1), 5.02-4.48 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J_{3,4} = 8.2$  Hz, H-3), 3.91 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{4,5} = 10.0$  Hz, H-4), 3.78 (m, 1H, H-5), 3.69-3.67 (m, 2H, H-6a és H-6b), 3.09 (t, 1H, <sup>3</sup> $J_{2,3} = 6.8$  Hz, H-2); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  137.9-127.5 (aromás), 89.1 (C-1),  $J_{C1-H1} = 167$  Hz, 81.2 (C-3), 78.8 (C-4), 76.6 (C-5), 75.7, 74.8 és 74.5 (3xPhCH<sub>2</sub>), 70.2 (C-6), 66.8 (C-2); Elemanalízis: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S (561.58 g/mol), számított: C: 57.75, H: 5.03, talált: C: 57.70, H: 4.99.

**1,2-Di-S-acetil-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-glükopiranoz (227).**

76 mg (0.13 mmol) 2-O-mezil származék (**223**) 1 ml *N,N*-dimetil-formamiddal, készült oldatához 148 mg (1.30 mmol) kálium-tiolacetátot adunk, majd 1 órán át 0 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet hígítjuk 30 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 9:1) tisztítjuk. Hozam: 33 mg (45 %);  $[\alpha]_D = -4.9$  ( $c$  0.18);  $R_f = 0.31$  (hexán-EtOAc 8:2); <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.33-7.11 (m, 15H, aromás), 5.23 (d, 1H, <sup>3</sup> $J_{1,2} = 11.4$  Hz, H-1), 4.84-4.47 (m, 6H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 3.87-3.57 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 2.34 és 2.29 (2s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  193.2 és 193.1 (2xCO), 138.1-127.4 (aromás), 83.2 (C-3), 81.9 (C-1),  $J_{C1-H1} = 164$  Hz, 79.6 (C-5), 78.6 (C-4), 75.7, 74.9 és 73.4 (3xPhCH<sub>2</sub>), 68.3 (C-6), 48.5 (C-2), 30.7 és 30.6 (2xCH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (566.73 g/mol), számított: C: 65.70, H: 6.05, talált: C: 65.68, H: 6.01.

**Allil-1-tio-β-D-glükopiranozid (229).**

2.02 g (5.00 mmol) **228**<sup>114</sup>-ből kiindulva, a **H**) módszer szerint. Hozam: 1.16 g (98%);  $[\alpha]_D = -10.5$  ( $c$  0.12, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.48$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH 85:15); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.89 (m, 1H, =CH), 5.14 (ddd,

2H,  $CH_2=$ ), 4.33 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 9.2$  Hz, H-1), 3.86 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 2.0$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 12.2$  Hz, H-6a), 3.64 (dd, 1H,  $^3J_{5,6b} = 5.4$  Hz, H-6b), 3.53-3.16 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5 és  $CH_2S$ );  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  135.6 (=CH), 117.8 ( $CH_2=$ ), 85.4 (C-1), 82.0, 79.8 74.4 és 71.7 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 63.1 (C-6), 33.5 ( $CH_2S$ ); Elemanalízis:  $C_9H_{16}O_5S$  (236.28 g/mol), számított: C: 45.75, H: 6.83, talált: C: 45.76, H: 6.81.

**Allil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranozid (230).** 1.18 g (5.00 mmol) **229**-ből kiindulva, az **I** módszer szerint. Hozam: 1.09 g (67%), átkristályosítás: EtOAc-hexán 2:1; Op. 138-140 °C;  $[\alpha]_D = -56.8$  ( $c$  0.24);  $R_f = 0.45$  ( $CH_2Cl_2$ -EtOAc 7:3);  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.49-7.34 (m, 5H, aromás), 5.80 (m, 1H, =CH), 5.49 (s, 1H, PhCH), 5.17 (t, 2H,  $CH_2=$ ), 4.41-4.27 (m, 2H, H-1 és H-6a), 3.77-3.05 (m, 9H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6b,  $CH_2S$  és 2xOH);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  136.9-126.3 (aromás), 133.6 (=CH), 118.0 ( $CH_2=$ ), 101.8 (PhCH), 85.0 (C-1), 80.3 (C-4), 74.6, 73.1 és 70.3 (C-2, C-3 és C-5), 68.5 (C-6), 33.1 ( $CH_2S$ ); Elemanalízis:  $C_{16}H_{20}O_5S$  (324.39 g/mol), számított: C: 59.24, H: 6.21, talált: C: 59.16, H: 6.15.

**Allil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranozid (231).** 1.30 g (4.00 mmol) **230**-ből kiindulva, a **J** módszer szerint. Hozam: 1.43 g (86%), átkristályosítás hexán-EtOAc 3:1; Op. 116-117 °C;  $[\alpha]_D = -43.4$  ( $c$  0.12);  $R_f = 0.33$  (hexán-EtOAc 8:2);  $^1H$  NMR:  $\delta$  7.50-7.25 (m, 10H, aromás), 5.84 (m, 1H, =CH), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.15 (m, 2H,  $CH_2=$ ), 4.96 és 4.79 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.42 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 9.3$  Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, H-6a), 3.81-3.22 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6b és  $CH_2S$ ), 2.61 (d, 1H, OH);  $^{13}C$  NMR:  $\delta$  138.2-125.9 (aromás), 133.6 (=CH), 117.8 ( $CH_2=$ ), 101.2 (PhCH), 85.0 (C-1), 81.7, 81.2, 72.9 és 70.5 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 74.6 (PhCH<sub>2</sub>), 68.5 (C-6), 33.0 ( $CH_2S$ ); Elemanalízis:  $C_{23}H_{26}O_5S$  (414.52 g/mol), számított: C: 66.64, H: 6.32, talált: C: 66.60, H: 6.26.

**Allil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-O-mezil-1-tio-β-D-glükopiranozid (232).** 1.24 g (3.00 mmol) **231**-ből kiindulva, a **K**) eljárás szerint. Hozam: kvantitatív;  $R_f = 0.53$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc 20:1);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.44-7.14 (m, 10H, aromás), 5.76 (m, 1H, =CH), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2=$ ), 4.92 és 4.68 (2d, 1-1H, Ph $\text{CH}_2$ ), 4.61-4.42 (m, 2H, H-1 és H-2), 4.32 (dd, 1H, H-6a), 3.84-3.15 (m, 6H, H-3, H-4, H-5, H-6b és  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  137.4-125.9 (aromás), 133.2 (=CH), 118.1 ( $\text{CH}_2=$ ), 101.2 (PhCH), 82.6 (C-1), 81.6, 80.0 és 79.4 (C-2, C-3 és C-4), 74.9 (Ph $\text{CH}_2$ ), 70.3 (C-5), 68.4 (C-6), 39.4 ( $\text{CH}_3\text{S}$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2$  (492.60 g/mol), számított: C: 58.52, H: 5.73, talált: C: 58.50, H: 5.66.

**3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-allil-α-D-mannopiranozil-azid (233).** 1.48 g (3.00 mmol) **232**-ből kiindulva, az **L**) eljárás szerint. Hozam: 765 mg (58%);  $[\alpha]_D = +126.2$  ( $c$  0.22);  $R_f = 0.42$  (hexán-EtOAc 9:1); IR (KBr):  $\nu$  2100 $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.51-7.26 (m, 10H, aromás), 5.76 (m, 1H, =CH), 5.61 (s, 1H, PhCH), 5.47 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.4$  Hz, H-1), 5.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2=$ ), 4.81 és 4.67 (2d, 1-1H, Ph $\text{CH}_2$ ), 4.25 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 5.6$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 9.5$  Hz, H-6a), 4.12-4.08 (m, 2H, H-3 és H-4), 3.98 (m, 1H, H-5), 3.81 (t, 1H,  $^3J_{5,6b} = 10.5$  Hz, H-6b), 3.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.12 (dd, 1H,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, H-2);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  138.1-126.0 (aromás), 133.8 (=CH), 118.2 ( $\text{CH}_2=$ ), 101.6 (PhCH), 91.8 (C-1),  $J_{\text{C1-H1}} = 171$  Hz, 79.9 (C-4), 74.2 (C-3), 73.1 (Ph $\text{CH}_2$ ), 68.4 (C-6), 66.3 (C-5), 48.7 (C-2), 36.4 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ); Elemanalízis:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (439.53 g/mol), számított: C: 62.85, H: 5.73, talált: C: 62.80, H: 5.65.

**1-O-Acetil-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-[prop-1-enyl(E/Z)]-α-D-mannopiranoz (234).** 246 mg (0.50 mmol) 2-O-mezil származék (**232**) 3 ml *N,N*-dimetil-formamiddal, készült oldatához 410 mg (5.00 mmol) nátrium-acetátot adunk, majd 5 órán át 70 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet. Miután elfogyott a kiindulási anyag, a reakcióelegyet hígítjuk 50 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc

9:1) tisztítjuk. Hozam: 130 mg (57%);  $[\alpha]_D = +29.2$  ( $c$  0.11);  $R_f = 0.43$  (hexán-EtOAc 92:8);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.52-7.24 (m, 10H, aromás), 6.18 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 5.79 (m, 1H, =CH), 5.63 (s, 1H, PhCH), 5.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=), 4.82 és 4.73 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.25 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 4.5$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 10.0$  Hz, H-6a), 4.19 (dd, 1H,  $^3J_{3,4} = 9.8$  Hz, H-3), 4.12 (t, 1H,  $^3J_{4,5} = 9.0$  Hz, H-4), 3.91 (m, 1H, H-5), 3.81 (t, 1H,  $^3J_{5,6b} = 10.2$  Hz, H-6b), 3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.24 (dd, 1H,  $^3J_{2,3} = 4.5$  Hz, H-2), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  168.7 (CO), 138.1-125.9 (aromás), 133.7 (=CH), 118.1 (CH<sub>2</sub>=), 101.4 (PhCH), 95.1 (C-1),  $J_{\text{C1-H1}} = 178$  Hz, 79.7 (C-4), 74.2 (C-3), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 68.4 (C-6), 66.4 (C-5), 47.7 (C-2), 35.9 (CH<sub>2</sub>S), 20.9 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S (456.55 g/mol), számított: C: 65.77, H: 6.18, talált: C: 65.75, H: 6.15.

***1,5-Anhidro-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-dezoxi-2-S-[prop-1-enyl(E/Z)]-D-arabino-hex-1-enitol (235) és 3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-S-[prop-1-enyl(E/Z)]- $\alpha$ -D-mannopiranozil-azid (236).*** 132 mg (0.30 mmol) 2-S-allil származék (**233**) 2 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 40 mg (0.36 mmol) kálium-*t*-butoxidot adunk, majd a reakcióelegyet 10 percen keresztül, 80 °C-on kevertetjük. Ezután az elegyet hígítjuk 50 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 95:5) tisztítjuk. Hozam: 93 mg (78%, **235**); vagy 132 mg (0.30 mmol) 2-S-allil származék (**233**) 2 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 40 mg (0.36 mmol) kálium-terc.-butoxidot adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át, 0 °C-on kevertetjük. Ezután az elegyet hígítjuk 50 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyerstermék a szennyezőktől oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 95:5) tisztítjuk. Hozam: 94 mg szétválaszthatatlan keverék (73%, **235-236** 1:3); illetve 1.48 g (3.00 mmol) **238**-ból kiindulva, az **L**) eljárás szerint. Hozam: 168 mg (13%, **235-236** 1:3);  $[\alpha]_D = +68.2$  ( $c$  0.24);  $R_f = 0.48$  (hexán-EtOAc 9:1);

**235:**  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.51-7.25 (m, 10H, aromás), 6.70 (dd, 1H, H-1), 5.98 (m, 1H, =CH), 5.66 (m, 1H, CH=), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.86 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.41-3.78 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 1.78, 1.75, 1.71 és 1.68 (4d, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  149.5 és 149.2 (C-1), 138.3-123.6 (2xCH= és aromás), 109.4 és 109.0 (C-2), 101.2 (PhCH), 80.2, 75.6 és 69.4 (C-3, C-4 és C-5), 74.2 (PhCH<sub>2</sub>), 68.2 (C-6), 18.1 és 14.2 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S (396.50 g/mol)

**236:** IR (KBr):  $\nu$  2100 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.51-7.26 (m, 10H, aromás), 5.95 (m, 1H, =CH), 5.75 (m, 1H, CH=), 5.61 (s, 1H, PhCH), 5.51 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 1.2$  Hz, H-1), 4.74 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.37-3.84 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 3.31 (m, 1H, H-2), 1.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  138.0-122.1 (2xCH= és aromás), 101.7 és 101.2 (PhCH), 91.2 és 90.7 (C-1), 79.3 és 79.1 (C-4), 73.6 és 73.5 (C-3), 72.6 (PhCH<sub>2</sub>), 68.5 (C-6), 66.3 (C-5), 52.7 és 52.0 (C-2), 18.5 és 14.7 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (439.53 g/mol)

***Prop-1-enyl(E/Z)-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-1-tio- $\beta$ -D-glükopiranozid (237).***

1.24 g (3.00 mmol) 2-S-allil származék (231) 20 ml száraz *N,N*-dimetilformamiddal készült oldatához 404 mg (3.60 mmol) kálium-*t*-butoxidot adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át, 0 °C-on kevertetjük. Ezután az elegyet hígítjuk 200 ml diklórmetánnal, vízzel mossuk, szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás elválasztással (hexán-EtOAc 85:15) tisztítjuk. Hozam: 1.16 g (93%);  $R_f = 0.37$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7.52-7.25 (m, 10H, aromás), 6.08 (dd, 1H, =CH), 5.83 (m, 1H, CH=), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.98 és 4.80 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (d, 1H,  $^3J_{1,2} = 9.1$  Hz, H-1), 4.36 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a} = 4.9$  Hz,  $^2J_{6a,6b} = 10.4$  Hz, H-6a), 3.83-3.63 (m, 4H, H-2, H-3, H-4 és H-6b), 3.54 (m, 1H, H-5), 2.59 (s, 1H, OH), 1.75 (dd, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  138.2-119.4 (2xCH= és aromás), 101.2 (PhCH), 86.1 (C-1), 81.5, 81.2, 72.9 és 70.9 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 74.7 (PhCH<sub>2</sub>), 68.6 (C-6), 14.7 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S (414.52 g/mol), számított: C: 66.64, H: 6.32, talált: C: 66.57, H: 6.29.

***Prop-1-enyl(E/Z)-3-O-benzil-4,6-O-benzilidén-2-O-metil-1-tio-β-D-***

***glükopiranozid (238).*** 1.24 g (3.00 mmol) **237**-ből kiindulva, a **K** eljárás szerint.

Hozam: kvantitatív;  $R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.53-7.20 (m, 10H, aromás), 6.10 (m, 1H, =CH), 5.84 (m, 1H, CH=), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.98 és 4.77 (2d, 1-1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.70-4.58 (m, 2H, H-1 és H-2), 4.40 (dd, 1H, H-6a), 3.93-3.65 (m, 3H, H-3, H-4 és H-6b), 3.54 (m, 1H, H-5), 3.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 1.75 (dd, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  137.4-119.0 (2xCH= és aromás), 101.2 (PhCH), 83.9 (C-1), 81.4, 80.0 és 79.4 (C-2, C-3 és C-4), 74.9 (PhCH<sub>2</sub>), 70.6 (C-5), 68.3 (C-6), 39.4 (CH<sub>3</sub>S), 14.8 (CH<sub>3</sub>); Elemanalízis: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> (492.60 g/mol), számított: C: 58.52, H: 5.73, talált: C: 58.47, H: 5.69.

***3-O-Benzil-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-nátriumsulfonáto-α-D-mannopiranozil-***

***azid (239).*** 129 mg (0.30 mmol) **235-236** (1:3) keverékből kiindulva az **M** módszer szerint. Hozam: 38 mg (36%); Op. 98-103 °C;  $[\alpha]_D = +33.0$  (*c* 0.19, CH<sub>3</sub>OH);  $R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -CH<sub>3</sub>OH 85:15); IR (KBr):  $\nu$  2115 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.57-7.24 (m, 10H, aromás), 6.27 (s, 1H, H-1), 5.61 (s, 1H, PhCH), 4.87 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.65 és 4.25-3.86 (d és m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6a és H-6b), 3.62 (d, 1H, H-2);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  138.4-126.0 (aromás), 101.3 (PhCH), 89.5 (C-1), 76.7, 74.1 és 66.6 (C-3, C-4 és C-5), 71.9 (PhCH<sub>2</sub>), 68.6 (C-6), 61.8 (C-2); Elemanalízis: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S (469.44 g/mol), számított: C: 51.17, H: 4.29, talált: C: 51.13, H: 4.22.

## 5. Összefoglalás

A szulfatált szénhidrátok széles körben fellelhetők a természetben, főként a sejtfelszínen és az extracelluláris térben. Ezek a nagy biológiai aktivitással rendelkező szulfatált cukrok elsősorban molekuláris szinten lejátszódó felismerési folyamatokban, illetve az intercelluláris kommunikációban vesznek részt. Ezeket a biológiai folyamatokat a biológiai hatással rendelkező molekularészben található szulfátésztercsoportok, anionos jellegükből adódóan, főként ionos kötések létrehozásával segítik elő (pl. szénhidrát-fehérje között). Mivel a szulfátésztercsoportok érzékenyek a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatására, ezért célul tűztük ki nagyobb hidrolitikus stabilitású anionos csoportokat tartalmazó analógok szintézisét. Erre a célra a szulfonát és a metilén-szulfonát csoportokat választottuk. Ezek a negatív töltéssel rendelkező szulfonsav származékok ellenállóbbak az említett enzimekkel szemben, így tovább képesek biztosítani a szervezetben a biológiai hatást.

Ezen kutatások keretében elsőként a *Mycobacterium avium* glikopeptidolipidjének „core” régiójában található egyik monoszacharid alkotóelemet, a 4-es helyzetben szulfatált 6-dezoxi-L-talopiranoz részt állítottam elő, metil-glikozid formájában (**176**), illetve ennek metilén-szulfonát (**181**) és szulfonát (**197**) analógjait szintetizáltam. Előállítottam ezek *ramno* megfelelőit, vagyis a *ramno*-4-*O*-szulfátészter (**173**), -4-metilén-szulfonát (**183**) és -4-szulfonát (**189**) analógokat is. Az így kapott vegyületek a későbbiekben biológiai összehasonlításra is alkalmasak lehetnek.

A kívánt *talo*- és *ramno*-4-metilén-szulfonsav származékok előállítása során kétféle módszert használtam. Az első esetben, a megfelelő 4-exometilén származékokból (**177** és **184**) kiindulva, először tiolecetsavas addíciót hajtottam végre AIBN gyökinitiator jelenlétében, majd ezt követően a nyert acetiltiometil származékokat (**178**, **179** és **185**) Oxonnal metilén-szulfonsavvá (**180**, **182** és **183**)

oxidáltam. A **180** és a **182** védett metilén-szulfonsav származékokról eltávolítva az izopropilidén védőcsoportokat, a kívánt **181** és **183** célvegyületeket nyertem. A második módszernél NaHSO<sub>3</sub>-ot addicionáltam a **177** és **184** exometilén származékokra *t*-butil-perbenzoát jelenlétében, így egy lépésben jutottam el a megfelelő **182** és **183** metilén-szulfonsav származékokhoz. Eddigi munkám során a NaHSO<sub>3</sub>-tal végzett addícióknál a két lehetséges termék közül mindig csak az *ekvatoriális* származékot kaptam. A tioecetsavas addíció esetében viszont nem tapasztaltam ilyen egyértelmű sztereoselektivitást. Míg a **184** exometilén származékból kiindulva szelektíven csak az *ekvatoriális* acetiltiometil származékot (**185**) nyertem, addig a **177** exometilén származék esetében gyakorlatilag 1:1 arányban képződött *axiális* (**178**) és *ekvatoriális* (**179**) termék is.

A *talo*- és *ramno*-4-szulfonsav származékok előállításához intermolekuláris nukleofil szubsztitúciós reakciókat alkalmaztam. Elsőként a négyes helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó *ramno* és *talo* származékokat (**171** és **174**) kezeltem trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel, majd a nyert 4-*O*-triflát származékokat reagáltattam kálium-tiolacetáttal. Az elvégzett reakciók során a **171** vegyületből a kívánt *talo*-4-*S*-acetil származék helyett, egy furanozid típusú vegyületet kaptam. A **174** vegyületből kiindulva már sikerült izolálnom a várt *ramno*-4-*S*-acetil származékot (**186**), de csak igen szerény hozammal, ugyanis főtermékként a **187** eliminációs termék képződött. A **186** tioacetil származékot Oxonnal ecetsavban oxidáltam, majd az így nyert *ramno*-4-szulfonsav származékról (**188**) eltávolítva az izopropilidén védőcsoportot a **189** célvegyületet kaptam. A *talo*-4-*S*-acetil származék sikertelen előállítása és a *ramno*-4-*S*-acetil származék kialakítása során elért alacsony hozamok miatt, a kettes és a hármas helyzetben használt izopropilidéncsoport helyett benzoil védőcsoportok alkalmazásával próbálkoztunk. A megfelelő *ramno*-2,3-*O*-benzoil származékokból (**190**) kiindulva, és a fentiekben használt eljárást követve, már sikerült előállítani a kívánt *talo*-4-acetiltio származékot is (**194**), de nagy meglepetésünkre főtermékként a *ramno* izomer (**195**) képződött. Ez csak akkor lehetséges, ha nem

tisztán S<sub>N</sub>2-típusú mechanizmus szerint játszódott le a reakció. Az így kapott *talo* és *ramno*-4-acetiltio származékokat (**194** és **195**) hidrogén-peroxiddal szulfonsavvá oxidáltam (→**196** és →**198**), majd a benzoil védőcsoportok eltávolítása után a kívánt **189** és **197** célvegyületeket nyertem. Ezután, a **190** vegyülethez hasonlóan, a megfelelő *talo*-2,3-*O*-benzoil származékot (**193**) is kezeltem trifluormetán-szulfonsav-anhidriddel, majd kálium-tiolacetáttal reagáltatva főtermékként a kívánt *ramno*-4-*S*-acetyl származék (**195**) képződött, bár jelentős mennyiségű eliminációs terméket (**199**) is kaptam.

Intramolekuláris nukleofil szubsztitúciós (tioándorlási) reakciókat is használtam szekunder szulfonsavak előállításánál. Az anomer helyzetben egy megfelelő tiocsoportot, a kettes helyzetben egy jó távozó csoportot (pl.: *O*-mezil) tartalmazó származékot nukleofillel reagáltatva az alkil-/acil-tiocsoport a kettes pozícióba vándorol. Az így kapott 2-tiocsoportokból az SH-csoport felszabadítható és szulfonsavvá oxidálható, mely történhet egy vagy két lépésben. Ezt az eljárást követve sikeresen állítottam elő *glüko*- és *manno*-2-szulfonsav származékokat (**208**, **209**, **226** és **239**). Négy új típusú tiolvédőcsoportot használtam (tritol-, 2-(trimetilszilil)etil-, acetyl- és az allilcsoportot), melyből az utolsó hármat én alkalmaztam elsőként az 1,2-tioándorlási reakcióknál. A vándorlási reakciók során kapott 2-tiocsoportokat minden esetben sikeresen alakítottam át a megfelelő 2-szulfonáttá.

A megfelelő 2-*O*-mezil származékokból (**205**, **214**, **223** és **232**) kiindulva, mind a négy tiocsoport esetében végeztem vándorlási reakciókat nátrium-azid nukleofil jelenlétében, DMF-et használva oldószerként. Míg az acetyl- és az alliltiocsoportoknál csak a megfelelő 1,2-*transz* termék képződött (**225** és **233**), addig a 2-(trimetilszilil)etiltio-csoport esetében 4:1 arányban kaptam 1,2-*transz* (**206**) és 1,2-*cisz* (**207**) terméket is. A tritolcsoportnál végzett reakció során 2:1 arányban 1,2-*cisz* (**215**) és eliminációs terméket (**216**) nyertem.

Lényegesnek tartom megemlíteni, hogy a vizsgált tioglikozid vándorlási reakciók lejátszódásához általában elengedhetetlen 70-80 °C hőmérséklet,

ugyanakkor az 1-*S*-acetyl csoport esetében ezek a reakciók akár 0 °C-on is gyorsan végbemennek.

A 2-*S*-[2'-(trimethylsilyl)ethyl] (**206** és **207**) származékokból, valamint a **233** vegyület izomerizációja révén nyert keverékből (**235-236** 1:3), két lépésben, higany-trifluoracetát és Oxon használatával a megfelelő 2-szulfonsav származékokat (**208**, **209** és **239**) kaptam. A 2-*S*-trityl származéknál (**215**) Oxont és a 2-*S*-acetyl származék (**225**) esetében pedig hidrogén-peroxidot alkalmazva, egy lépésben nyertem a kívánt 2-szulfonátokat (**209** és **226**). A legjobb tudomásunk szerint, ilyen típusú bifunkciós molekulák előállításáról mások még nem számoltak be.

Más nukleofilekkel is végeztem 1,2-tiovándorlási reakciókat: az 1-*S*-acetyl származékot (**223**) kálium-tiolacetáttal, az alliltioglikozidot (**232**) pedig nátrium-acetáttal reagáltattam. Mindkét esetben, a nátrium-aziddal végzett reakciókhoz hasonlóan, csak a megfelelő 1,2-*transz* termék (**227** és **234**) képződését tapasztaltam.

A tritiltiocsoport esetében megvizsgáltuk azt is, hogy különböző oldószerek használata miképpen befolyásolja a vándorlási reakció kimenetelét. A DMF-ben szükséges 72 órás reakcióidő 24 órára csökkent DMSO, acetonitril vagy metil-etyl-eton használatával. A metanolnál (reflux hőmérsékleten) pedig 12 óra alatt ment végbe a reakció. A termékek aránya, minősége és mennyisége is változott a DMF-ben végzett reakcióhoz képest. Míg a DMSO használata esetében lényegesen nőtt az 1,2-*cisz* (**215**) hozama és kevesebb eliminációs termék (**216**) képződött, addig az acetonitril és a metil-etyl-eton használatakor csak a **216** glikált kaptam. A legmeglepőbb eredményt a metanol esetében tapasztaltam, hiszen a várt termék (**215**) mindössze 7%-ban képződött, s főtermékként 83%-os összhozammal nyertem a **217** és **218**  $\beta$ - és  $\alpha$ -metil-glikozidok 5:1 arányú keverékét. A metil-glikozidok képződése csak úgy magyarázható, hogy a nagy feleslegben jelenlevő metanol nukleofilként is működött.

Végül a különböző tiocsoportok és nukleofilek jelenlétében elvégzett 1,2-tiovándorlási reakciókat összegezve a következők mondhatók. A vándorlási reakciók során egyedüli vagy főtermékként általában a megfelelő 1,2-*transz* termék képződött, de a nagy térigényű tritiltiocsoport esetében a sztereoselektivitás már nem volt ilyen egyértelmű. Az elvégzett vizsgálatokból látható, hogy a vándorlási reakciónál használt tiocsoport milyensége nagyban befolyásolja a reakció alakulását, illetve az alkalmazott nukleofil és az oldószer szerepe sem elhanyagolható a reakció kimenetelével kapcsolatban. Megállapítottuk, hogy az előállított 1-tio-származékok közül a tritiltio-, a trimetilsziletiltio- és az acetiltiocsoportok kiváló kiindulási anyagok cukor-2-szulfonsavak előállításához, ugyanis vándorlás után könnyen oxidálhatók szulfonsavvá.

A nátrium-acetát nukleofilként való használatával olyan potenciálisan szulfonsavvá alakítható 2-tio-származékot állítottam elő, mely az anomer helyzetben *O*-acetyl csoportot tartalmaz, ezért közvetlenül, vagy kisebb átalakítás (pl: triklór-acetimidát) után glikozil donorként használható fel. Ilyen típusú donorokat a későbbiekben a glikózaminoglikánok szerkezetével analóg oligoszacharid célvegyületek szintézisének szeretnénk felhasználni.

## 6. Summary

Sulfated carbohydrates are widespread in nature, predominantly represented on cell surfaces and in the extracellular space. Many of these sulfated molecules have been implicated as important mediators of extracellular traffic and cell-cell communication. These biological processes are facilitated by sulfate ester groups, found in the biologically active molecule part, forming ionic bonds due to their anionic character. Since sugar sulfate esters are susceptible to the hydrolytic effect of sulfatases and esterases our aim was to substitute sulfate esters by sulfonate and methylene sulfonate groups. These negatively charged sulfonic acid derivatives are more resistant to the aforementioned enzymes, thus the desired biological effect in the organism can be sustained for a longer period of time.

Firstly, within this research, a monosaccharide component, found in the core region of the glycopeptidolipid of *Mycobacterium avium*, the 6-deoxy-L-talopyranose 4-*O*-sulfate was prepared as a methyl glycoside (**176**) and its methylene sulfonate (**181**) and sulfonate (**197**) analogues were also synthesized. The appropriate *rhamno* analogues, namely the *rhamno*-4-*O* sulfate ester (**173**), the 4-methylene sulfonate (**183**) and the 4-sulfonate (**189**) were prepared, too. The compounds, thus obtained, are suitable for comparing their behaviour in a biological medium.

In the course of the preparation of the desired *talo*- and *rhamno*-4-methylene sulfonates two different methods were used. The first method involved the addition of a thioacetic acid onto the appropriate 4-exomethylene derivatives (**177** and **184**) in the presence of AIBN radical initiator, then the obtained acetylthiomethyl compounds (**178**, **179** and **185**) were oxidized with Oxone to afford **180**, **182** and **183** methylene sulfonates. The deprotection of the isopropylidene protecting groups from **180** and **182** gave **181** and **183** target compounds.

The second method involved the addition of NaHSO<sub>3</sub> onto **177** and **184** exomethylene derivatives in the presence of *t*-butyl perbenzoate, thus giving rise to the formation of **182** and **183** methylene sulfonic acid derivatives in one synthetic step. In the case of the NaHSO<sub>3</sub> addition the equatorial product was always obtained out of the two possible products. However, in the case of the addition of thioacetic acid such a simple stereoselectivity could not be observed. While **184** exomethylene derivative reacted to give selectively the equatorial acetylthiomethyl (**185**) compound, **177**, however, reacted to give both the axial (**178**) and the equatorial (**179**) products in a 1:1 ratio.

For the preparation of the *talo*- and *rhamno*-4-sulfonates intermolecular nucleophilic substitution reactions were used. Firstly, *rhamno* and *talo* derivatives (**171** and **174**), bearing a free OH group in position 4, were treated with trifluoromethanesulfonic anhydride and the obtained 4-*O*-triflate compounds were treated with potassium thioacetate. Carrying out of reactions compound **171** yielded a furanoid-type compound instead of the desired *talo*-4-*S*-acetyl derivative. Starting from **174** the desired *rhamno*-4-*S*-acetyl compound (**186**) was isolated, however, with a moderate yield only, because **187** elimination product was the main product of this reaction. Thioacetyl derivative **186** was reacted with Oxone in acetic acid medium and deprotection of the isopropylidene group from the thus obtained **188** yielded **189** as the target compound. Because of the unsuccessful preparation of the *talo*-4-*S*-acetyl compound and the low yielding preparation of the *rhamno*-4-*S*-acetyl derivative the isopropylidene group, used in positions 2 and 3, was exchanged into benzoyl protective groups. Starting from the *rhamno*-2,3-di-*O*-benzoyl derivative (**190**) and using the aforementioned procedure it was possible to prepare the desired *talo*-4-*S*-acetyl derivative (**194**), but, surprisingly, the main product of the reaction proved to be the *rhamno* (**195**) isomer. This can only happen, when this transformation does not strictly follows the S<sub>N</sub>2-type mechanism. The *talo*- and *rhamno*-4-acetylthio derivatives (**194** and **195**), thus obtained, were oxidized with hydrogen peroxide to afford sulfonates (**196** and **197**)

and after the deprotection of the benzoyl groups **189** and **197** target compounds were obtained. Next, similarly to the case of **190** the appropriate *talo*-2,3-di-*O*-benzoyl (**193**) derivative was treated with potassium thioacetate, following a triflate formation, and the reaction yielded the desired *rhamno*-4-*S*-acetyl derivative (**195**) and a larger amount of the elimination product.

Intramolecular nucleophilic substitution reactions (thio-migration) were also used for the preparation of secondary sulfonates. Derivatives, bearing a suitable thio group at the anomeric position and a good leaving group at position 2, undergo a transition, in the presence of a nucleophile, when the alkyl/acyl thio group migrates into position 2. The formed 2-thio group can be converted into an SH-group and it can be readily oxidized to give a sulfonate. This result can be accomplished in one or two steps. Following this procedure *gluco*- and *manno*-2-sulfonic acid derivatives (**208**, **209**, **226** and **239**) were successfully prepared. Four new-type thiol protective groups (trityl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, acetyl, and allyl) were used in the course of these reactions, the last three of the mentioned ones were first tested in our laboratory as protecting groups in thio migration reactions. The 2-thio groups, successfully obtained after migration, were converted into the appropriate 2-sulfonate.

The migration reactions of 2-*O*-mesyl derivatives (**205**, **214**, **223** and **232**), in the case of all four thio protecting groups, were carried out in the presence of sodium-azide as the nucleophile and DMF as the solvent. 1,2-*Trans* products (**225** and **233**) were formed in the case of acetyl thio and allylthio groups, while the use of 2-(trimethylsilyl)ethyl group gave a 4:1 ratio of the 1,2-*trans* (**206**) and 1,2-*cis* (**207**) products. However, the reaction in the case of the tritylthio group resulted in a 2:1 mixture of the 1,2-*cis* (**215**) and the elimination product (**216**).

It is worth to mention, that a 70-80 °C temperature was necessary for the thioglycosides to undergo the migration, while in the case of the 1-*S*-acetyl group the same process took place rapidly at 0 °C. From 2-*S*-[2'-(trimethylsilyl)ethyl] compounds (**206** and **207**) and a 1:3 mixture of **235** and **236**, obtained after the

isomerisation of **233**, the appropriate sulfonic acid derivatives (**208**, **209** and **239**) could be prepared in two steps, by using mercuric-trifluoroacetate and Oxone, afterwards. The desired 2-sulfonates (**209** and **226**) were obtained in one synthetic step from the 2-*S*-trityl (**215**) and from the 2-*S*-acetyl (**225**) using Oxone and hydrogen peroxide as oxidizing agents, respectively. To our best knowledge the preparation of bifunctional molecules of such type has not been reported yet.

The thio-migration reactions were also tested with different nucleophiles, as well. The 1-*S*-acetyl compound (**223**) was reacted with potassium thioacetate, the allylthioglycoside (**232**) with sodium acetate and both reactions yielded only the 1,2-*trans* products (**227** and **234**) similarly to the reaction, that involved sodium-azide as the nucleophile.

In the case of triphenylmethylthio group the influence of different solvents on the result of the migration reaction was also examined. The 72 hour-long reaction time, experienced by the use of DMF was reduced to 24 hours by exchanging the solvent either to DMSO, to acetonitril, or to methyl-ethyl ketone. In the case of methanol as the solvent the reaction took place in 12 hours at reflux temperature. The ratio and quality of the products, depending on the solvent, were different from that of the products obtained in DMF. In the case of DMSO the yield of the 1,2-*cis* (**215**) product was severely increased and a smaller amount of elimination product (**216**) was formed, while the use of acetonitril and methyl-ethyl ketone resulted in the formation of the **216** glycal as the only product. The most surprising result was obtained in the case of methanol as the solvent, since the desired product (**215**) was only formed with a yield of 7 % and **217** and **218**  $\beta$ - and  $\alpha$ -methyl glucosides with an 83 % yield, in a 5:1 ratio were obtained as main products. The formation of methyl glycosides could only be explained by the fact, that methanol, being present in a large excess, also acted as a nucleophile.

Finally, to summarize the behaviour of the 1,2-thio-migration reactions in the presence of different nucleophiles the followings can be stated: usually, in the course of the migration reactions the formation of the 1,2-*trans* product could be

observed, but in the case of the bulky tritylthio group the stereoselectivity disappeared. According to the reactions carried out it is clearly seen, that the quality of the thio group, the nucleophile and the solvent used highly influences the outcome of these reactions. It was also found, that out of the prepared 1-thio compounds the trityl thio, the 2-(trimethylsilyl)ethylthio and the acetylthio derivatives are excellent starting materials for the preparation of sugar-2-sulfonates, since they are readily oxidized into sulfonates after migration.

By the use of sodium-acetate as the nucleophile the preparation of such a 2-thio group (oxidizable into a sulfonate) containing compound became possible, that has an O-acetyl group at the anomeric position and, therefore, directly, or after minimal transformations (e.g. trichloroacetimidate preparation) can be used as a glycosyl donor. It is planned, that such type of donors will be used in the synthesis of oligosaccharides with an analogous structure to the glycosaminoglycan oligosaccharides.

## 7. Irodalomjegyzék

- 1) R. A. Dwek; Glycobiology - Toward Understanding the Function of Sugars; *Chem. Rev.*, 96 (1996) 683-720.
- 2) A. Varki; Biological Roles of Oligosaccharides - All of the Theories Are Correct; *Glycobiology*, 3 (1993) 97-130.
- 3) K. G. Bowman and C. R. Bertozzi; Carbohydrate Sulfotransferases - Mediators of Extracellular Communication; *Chem. Biol.*, 6 (1999) R9-R22.
- 4) T. Feizi and D. Bundle; Carbohydrates and Glycoconjugates, Editorial Overview; *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 4 (1994) 673-676.
- 5) L. V. Hooper, S. M. Manzella and J. U. Baenziger; From Legumes to Leukocytes - Biological Roles for Sulfated Carbohydrates; *FASEB J.*, 10 (1996) 1137-1146.
- 6) M. B. Goren; Phagocyte Lysosomes: Interactions with Infectious Agents, Phagosomes, and Experimental Perturbations in Function; *Annu. Rev. Microbiol.*, 31 (1977) 507-533.
- 7) J. Mills and H. Masur; Az AIDS-Betegséget Kísérő Fertőzések; *Tudomány*, 10 (1990) 28-36.
- 8) T. L. Lowary; *Mycobacterial Cell Wall Components*; *Glycoscience - Chemistry and Biology* (Eds. B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem) Springer, Berlin (2001) 2005-2082.
- 9) E. Wolinsky and W. B. Schaefer; Proposed Numbering Scheme for Mycobacterial Serotypes by Agglutination; *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 23 (1973) 182-183.
- 10) R. C. Good; Opportunistic Pathogens in the Genus Mycobacterium; *Annu. Rev. Microbiol.*, 39 (1985), 347-369.

- 11) M. J. Blaser and D. L. Cohn; Opportunistic Infections in Patients with AIDS - Clues to the Epidemiology of AIDS and the Relative Virulence of Pathogens; *Rev. Infect. Dis.* 8 (1986) 21-30.
- 12) D. A. Mitchison; The Action of Antituberculosis Drugs in Short Course Chemotherapy; *Tubercle*, 66 (1985) 219-225.
- 13) V. Jarlier and H. Nikaido; Mycobacterial Cell Wall - Structure and Role in Natural Resistance to Antibiotics; *FEMS Microbiol. Lett.*, 123 (1994) 11-18.
- 14) G. S. Besra and P. J. Brennan; The Mycobacterial Cell Envelope - A Target for Novel Drugs Against Tuberculosis; *J. Pharm. Pharmacol.*, 49 (1997) 25-30.
- 15) A. Lipták, A. Borbás and I. Bajza; Synthesis of Carbohydrate-Containing Surface-Antigens of Mycobacteria; *Med. Res. Rev.*, 14 (1994) 307-352.
- 16) G. O. Aspinall, D. Chatterjee and P. J. Brennan; The Variable Surface Glycolipids of Mycobacteria - Structures, Synthesis of Epitopes, and Biological Properties; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 51 (1995) 169-242.
- 17) M. Tsukamura and S. Mizuno; Subgrouping of Strains of *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* Complex by Thin-layer Chromatography of Acetone-soluble Fraction After Incubation With <sup>35</sup>S-sulfate.; *Kekkaku*, 55 (1980) 481-484.
- 18) M. Tsukamura, S. Mizuno and H. Toyama; Differentiation of Mycobacterial Species by Investigation of Petroleum Ether-soluble Sulfolipids Using Thin-layer Chromatography After Incubation With <sup>35</sup>S-sulfate.; *Microbiol. Immunol.*, 28 (1984) 965-974.
- 19) M. B. Goren; Sulfolipid I of *Mycobacterium tuberculosis*, Strain H37Rv. II. Structural Studies; *Biochim. Biophys. Acta* 210 (1970) 127-138.
- 20) K. H. Khoo, E. Jarboe, A. Baker, J. Torrelles, C. W. Kuo and D. Chatterjee; Altered Expression Profile of the Surface Glycopeptidolipids in Drug Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium avium* Complex; *J. Biol. Chem.*, 274 (1999) 9778-9785.

- 21) L. M. Lopez Marin, M. A. Lanéelle, D. Promé, G. Lanéelle, J. C. Promé and M. Daffé; Structure of a Novel Sulfate-containing Mycobacterial Glycolipid; *Biochemistry*, 31 (1992) 11106-11111.
- 22) a) J. Folkman and Y. Shing; Control of Angiogenesis by Heparin and Other Sulfated Polysaccharides; *Adv. Exp. Med. Biol.*, 313 (1992) 355-364. b) A. T. Riegel and A. Wellstein; The Potential Role of the Heparin-binding Growth Factor Pleiotrophin in Breast Cancer; *Breast Cancer Res. Treat.*, 31 (1994) 309-314.
- 23) B. Casu, A. Naggi, G. Torri; Synthesis of Sulfated Glycosaminoglycans; *Glycoscience: Chemistry and Biology* In: (Eds. B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta and J. Thiem) Springer, Berlin, vol. 3 (2001) 1895-1903.
- 24) M. Hook, L. Kjellen, S. Johansson and J. Robinson; Cell-surface, Glycosaminoglycans; *Annu. Rev. Biochem.*, 53 (1984) 847-869.
- 25) D. M. Templeton; Proteoglycans in Cell Regulation; *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 29 (1992) 141-184.
- 26) a) U. Lindahl and M. Hook; Glycosaminoglycans and Their Binding to Biological Macromolecules; *Annu. Rev. Biochem.*, 47 (1978) 385-417. b) L. Kjellen and U. Lindahl; Proteoglycans – Structures and Interactions; *Annu. Rev. Biochem.*, 60 (1991) 443-475. c) J. R. Hassell, J. H. Kimura and V. C. Hascall; Proteoglycan Core Protein Families; *Annu. Rev. Biochem.*, 55 (1986) 539-567.
- 27) P. A. Craig, S. T. Olson and J. D. Shore; Transient Kinetics of Heparin-Catalyzed Protease Inactivation by Antithrombin III. Characterization of Assembly, Product Formation, and Heparin Dissociation Steps in the Factor Xa Reaction; *J. Biol. Chem.*, 264 (1989) 5452-5461.
- 28) Y. Chen, T. Maguire, R. E. Hileman, J. R. Fromm, J. D. Esko, R. J. Linhardt and R. M. Marks; Dengue Virus Infectivity Depends on Envelope Protein Binding to Target Cell Heparan Sulfate; *Nat. Med.*, 3 (1997) 866-871.

- 29) a) P. P. Jagodzinski, J. Wustner, D. Kmiecik, T. J. Wasik, A. Fertala, A. L. Sieron, M. Takahashi, T. Tsuji, T. Mimura, M. S. Fung, M. K. Gorny, M. Kloczewiak, Y. Kaneko and D. Kozbor; Role of the V2, V3, and CD4-Binding Domains of GP120 in Curdlan Sulfate Neutralization Sensitivity of HIV-1 During Infection of T Lymphocytes; *Virology*, 226 (1996) 217-227.  
b) M. Gordon, M. Guralnik, Y. Kaneko, T. Mimura, J. Goodgame and W. Lang; Further Clinical Studies of Curdlan Sulfate (CRDS) an Anti-HIV Agent; *J. Med.*, 26 (1995) 97-131.
- 30) A. Leydet, C. Jeantet-Segonds, C. Bouchitté, C. Moullet, B. Boyer, J. P. Roque, M. Witvrouw, J. Este, R. Snoeck, G. Andrei and E. De Clercq; Polyanion Inhibitors of HIV and Other Viruses. 4. Micelle-like Anti-HIV Polyanionic Compounds Based on a Carbohydrate Core; *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 350-356.
- 31) H.-P. Wessel, T. B. Tschopp, M. Hosang and N. Iberg; Identification of a Sulfated Tetrasaccharide with Heparin-Like Antiproliferative Activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4 (1994) 1419-1422.
- 32) M. L. Philips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S. -I. Hakamori and J. C. Paulson; ELAM-1 Mediates Cell Adhesion by Recognition of a Carbohydrate Ligand, Sialyl-Le<sup>x</sup>; *Science*, 250 (1990) 1130-1132.
- 33) K. A. Karlsson; In: *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Part II: Biology of Saccharides*; (Eds.) B. Ernst, G. W Hart and P. Sinaÿ, WILEY-VCH; Weinheim, Vol. 4. (2000) 967-976.
- 34) J. Hamuro and M. Akiyama; Cyclodextrin Sulfate Salts; *Jpn. Kokai*, 75 (1975) 422-425.
- 35) 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.

- 36) 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.
- 37) P. Sears and C.-H. Wong; Carbohydrate Mimetics: a New Strategy for Tackling the Problem of Carbohydrate-Mediated Biological Recognition; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38 (1999) 2301-2324.
- 38) A. A. Benson, H. Daniel and R. Wiser; A Sulfolipid in Plants; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 45 (1959) 1582-1587.
- 39) A. P. Tulloch, E. Heinz, W. Fischer; Combination and Positional Distribution of Fatty Acids in Plant Sulfolipids; *Z. Physiol. Chem.*, 354 (1973) 879-889.
- 40) N. Fusetani and Y. Hashimoto; Structures of Two Water Soluble Hemolysins Isolated From the Green Alga *Ulva pertusa*; *Agric. Biol. Chem.*, 39 (1975) 2021-2025.
- 41) A. K. Siddhanta, B. K. Ramavat, V. D. Chauhan, B. Achari, P. K. Dutta and S. C. Pakrashi; Sulphoglycolipid From the Green Alga *Enteromorpha flexuosa* (Wulf). *J. Agric. Bot. Mar.*, 34 (1991) 365-367.
- 42) I. Kitagawa, Y. Hamamoto and M. Kobayashi; Sulfonoglycolipid from the Sea Urchin *Anthocidaris crassispina* A. Agassiz; *Chem. Pharm. Bull.*, 27 (1979) 1934-1937.
- 43) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, T. Manda, T. Fujii, H. Nakanishi, M. Kobayashi and I. Kitagawa; Marine Natural Products. X. Pharmacologically Active Glycolipids from the Okinawan Marine Sponge *Phyllospogia foliascens* (Pallas); *Chem. Pharm. Bull.*, 30 (1982) 3544-3547.
- 44) Y. Tang and R. I. Hollingsworth; Digalactosyl Diacylglycerols, Plant Glycolipids Rarely Found in Bacteria, Are Major Membrane Components Forms of *Bradyrhizobium japonicum*; *Glycobiology*, 7 (1997) 935-942.

- 45) M. Lepage, H. Daniel and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. II. Isolation and Properties of Sulfoglycosyl Glycerol; *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 157-159.
- 46) H. Daniel, M. Miyano, R. O. Mumma, T. Yagi, M. Lepage, I. Shibuya and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. Identification of 6-Sulfo-quinovose; *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 1765-1766.
- 47) M. Miyano and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. VI. Configuration of the Glycerol Moiety; *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 57-59.
- 48) M. Miyano and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. VII. Synthesis of 6-Sulfo- $\alpha$ -D-quinovopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 1')-glycerol and Radiochemical Syntheses of Sulfolipids; *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 59-62.
- 49) Y. Okaya; The Plant Sulfolipid: a Crystallographic Study; *Acta Cryst.*, 17 (1964) 1276-1282.
- 50) S. R. Johns, D. R. Leslie, R. I. Willing and D. G. Bishop; Studies on Chloroplast Membranes. III  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts and Longitudinal Relaxation Times of 1,2-Diacyl-3-(6-sulpho- $\alpha$ -quinovosyl)-*sn*-glycerol; *Aust. J. Chem.*, 31 (1978) 65-72.
- 51) R. Gigg, A. A. E. Penglis and R. Conant; Synthesis of 3-*O*-(6-Deoxy-6-sulpho- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-1,2-di-*O*-hexadecanoyl-L-glycerol, 'Sulpho-quinovosyl Diglyceride'; *J.C.S. Perkin I*, (1980) 2490-2493.
- 52) K. R. Gustafson, J. H. Cardellina II, R. W. Fuller, O. S. Weislow, R. F. Kiser, K. M. Snader, G. M. L. Patterson and M. R. Boyd; AIDS-Antiviral Sulfolipids from Cyanobacteria (Blue-Green Algae); *J. Nat. Cancer Inst.*, 81 (1989) 1254-1258.
- 53) 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.

- 54) 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.
- 55) K. Ohta, Y. Mizushina, N. Hirata, M. Takemura, F. Sugawara, A. Matsukage, S. Yoshida and K. Sakaguchi; Sulfoquinovosyl-diacylglycerol, KM043, a New Potent Inhibitor of Eukaryotic DNA Polymerases and HIV-Reverse Transcriptase Type 1 from a Marine Red Alga, *Gigartina tenella*; *Chem. Pharm. Bull.*, 46 (1998) 684-686.
- 56) 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.
- 57) S. Hanashima, Y. Mizushina, T. Yamazaki, K. Ohta, S. Takahashi, H. Koshino, H. Sahara, K. Sakaguchi and F. Sugawara; Structural Determination of Sulfoquinovosyldiacylglycerol by Chiral Syntheses; *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 4403-4407.
- 58) S. Hanashima, Y. Mizushina, 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.
- 59) M. Hoch, E. Heinz and R. R. Schmidt; Synthesis of 6-Deoxy-6-sulfo- $\alpha$ -D-glucopyranosyl Phosphate; *Carbohydr. Res.*, 191 (1989) 21-28.
- 60) 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.
- 61) J. G. Fernández-Bolaños, J. Morales, S. García, M. J. Diáñez, M. D. Estrada, A. López-Castro and S. Pérez; Synthesis and Crystal Structure of Methyl 2-

- Amino-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside-6-sulphonic Acid; *Carbohydr. Res.*, 248 (1993) 1-14.
- 62) V. Ulgar, I. Maya, J. Fuentes and J. G. Fernández-Bolaños; New *N*-Alkylsulfonamides and Alkyl Sulfonates Derived from 6-*C*-Sulfosugars; *Tetrahedron*, 58 (2002) 7967-7973.
- 63) J. S. Showell, J. R. Russell and D. Swern; Preparation of Sulfonic Acids from Unsaturated Compounds; *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 2853-2858.
- 64) 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.
- 65) D. E. Paterson, F. K. Griffin, M.-L. Alcaraz and R. J. K. Taylor; A Ramberg-Bäcklund Approach to the Synthesis of *C*-Glycosides, *C*-Linked Dissaccharides, and *C*-Glycosyl Amino Acids; *Eur. J. Org. Chem.*, 7 (2002) 1323-1336.
- 66) B. Helferich und W. Ost; 6-Desoxy-methyl- $\alpha$ -D-glucosid-sulfonsäure-(6); *Z. Physiol. Chem.*, 331 (1963) 114-117.
- 67) P. Weber and R. J. Winzler; Sulfonated Amino Sugars Derived from Alkaline Sulfite-Treated Glycoproteins; *Arch. Biochem. Biophys.*, 137 (1970) 421-427.
- 68) J. G. Fernández-Bolaños, S. García, J. Fernández-Bolaños, M. J. Diánez, M. D. Estrada, A. López-Castro and S. Pérez; Sulfoaminoglucitols: Synthesis of 2-Amino-2,3 (and 2,6)-dideoxy-D-glucitol-3 (and 6)-sulfonic Acids and X-ray Crystal Structure of the Monohydrate of the 6-Sulfo Derivative; *Carbohydr. Res.*, 282 (1996) 137-147.
- 69) L. X. Wang, N. Sakairi and H. Kuzuhara; 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose Derivatives as Glycosyl Donors for Thioglycosidation Reactions; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1990) 1677-1682.
- 70) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito and T. Niida; Structure and Synthesis of Nojirimycin; *Tetrahedron*, 23 (1968) 2125-2144.

- 71) H. Iida, N. Yamazaki and C. Kibayashi; Total Synthesis of (+)-Nojirimycin and (+)-Deoxynojirimycin; *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 3337-3342.
- 72) S. Knapp and E. Darout; The Surprise Synthesis of  $\alpha$ -GlcNAc 1-C-Sulfonates; *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 6075-6078.
- 73) M. S. Kharasc, E. M. May and F. R. Mayo; The Peroxide Effect in the Addition of Reagents to Unsaturated Compounds - XVIII. The Addition and Substitution of Bisulfite; *J. Org. Chem.*, 3 (1938) 175-192.
- 74) Ch. J. Norton, N. F. Seppi and M. J. Reuter; Alkanesulfonate Synthesis. I. Ion Catalysis of Sulfite Radical-Ion Addition to Olefins; *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 4158-4165.
- 75) G. Wenz and T. Höfler; Synthesis of Highly Water-Soluble Cyclodextrin Sulfonates by Addition of Hydrogen Sulfite to Cyclodextrin Allyl Ethers; *Carbohydr. Res.*, 322 (1999) 153-165.
- 76) J. Lehmann and A. A. Benson; The Plant Sulfolipid. IX. Sulfosugar Syntheses from Methyl Hexoseenides; *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 4469-4472.
- 77) J. Lehmann and W. Weckerle; Zuckersulfonsäuren. Teil I. Möglichkeiten der Konformationsanalyse durch  $^{35}\text{S}$ -Bisulfitaddition an Hex-5-enopyranoside; *Carbohydr. Res.*, 22 (1972) 23-35.
- 78) M. Yoshikawa, S. Yamaguchi, H. Matsuda, N. Tanaka, J. Yamahara and N. Murakami; Crude Drugs from Aquatic Plants. V. On the Constituents of *Alismatis Rhizoma*. (3). Stereostructures of Water-Soluble Bioactive Sesquiterpenes, Sulfoorientalols a, b, c, and d, from Chinese *Alismatis Rhizoma*; *Chem. Pharm. Bull.* 42 (1994) 2430-2435.
- 79) J. Lehmann und H. Reinshagen; Die Wirkung von  $\beta$ -Galaktosidase auf *o*-Nitrophenyl-6-desoxy- $\alpha$ -L-arabinohexenopyranosid; *Liebigs Ann. Chem.*, 732 (1970) 112-120.

- 80) K. Igarashi and T. Honma; Addition Reactions of Glycals. IV. Free-Radical Addition of Thiolacetic Acid to D-glucal Triacetate; *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 606-610.
- 81) J. Gervay, T. M. Flaherty and D. Holmes; Studies on the Synthesis of C-Glycoside Sulfones as Potential Glycosyl Transferase Inhibitors; *Tetrahedron*, 53 (1997) 16355-16364.
- 82) A. Borbás, G. Szabovik, Zs. Antal, P. Herczegh, A. Agócs and A. Lipták; Sulfonomethyl Analogues of Aldos-2-ulonic Acids. Synthesis of a New Sialyl Lewis X analogue; *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 3639-3642.
- 83) A. Borbás, G. Szabovik, Zs. Antal, K. Fehér, M. Csávás, L. Szilágyi, P. Herczegh, and A. Lipták; Sulfonic Acid Analogues of the Sialyl Lewis X Tetrasaccharide; *Tetrahedron: Asymmetry*, 11 (2000) 549-566.
- 84) A. Borbás, M. Csávás, L. Szilágyi, G. Májer and A. Lipták; Replacement of Carbohydrate Sulfates by Sugar C-Sulfonic Acid Derivatives; *J. Carbohydr. Chem.*, 23 (2004) 133-146.
- 85) K. J. Ryan, E. M. Acton and L. Goodman; Synthesis of 2-Thio-D-ribose and 2'-Thioadenosine Derivatives; *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 2646-2657.
- 86) K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall and A. Chucholowski; Stereospecific 1,2-Migrations in Carbohydrates. Stereocontrolled Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -2-Deoxyglycosides; *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 2466-2467.
- 87) K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, H. Suzuki, K. C. Fylaktakidou, O. Baudoin and F. L. van Delft; Total Synthesis of Everninomicin 13,384-1-Part 1: Retrosynthetic Analysis and Synthesis of the A<sub>1</sub>B(A)C Fragment; *Chem. Eur. J.*, 6 (2000) 3095-3115.
- 88) F. I. Auzanneau and D. R. Bundle; Incidence and Avoidance of Stereospecific 1,2-Ethylthio Group Migration During the Synthesis of Ethyl 1-Thio- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside 2,3-Orthoester; *Carbohydr. Res.*, 212 (1991) 13-24.

- 89) H. M. Zuurmond, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel and J. H. van Boom; Stereospecific 1,2-Ethyl(phenyl)thio Group Migration in Sugars: Sterecontrolled Synthesis of Precursors to  $\alpha$ - and  $\beta$ -2-Deoxyglycosides; *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 2063-2066.
- 90) H. M. Zuurmond, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel and J. H. van Boom; A Stereospecific Approach Towards the Synthesis of 2-Deoxy and  $\beta$ -Glycosides Based on a 1,2-Ethyl (Phenyl) Thio Group Migration; *Tetrahedron*, 49 (1993) 6501-6514.
- 91) B. D. Johnston and B. M. Pinto; Synthesis of Thio-Linked Disaccharides by 1 $\rightarrow$ 2 Intramolecular Thioglycosyl Migration: Oxacarbenium versus Episulfonium Ion Intermediates; *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 4607-4617.
- 92) Z. Yang and B. Yu; Stereoselective Synthesis of 2-*S*-Ethyl(phenyl)-2-thio- $\beta$ -glucopyranosides Via 1,2-Migration and Cocurrent Glycosidation of Ethyl(phenyl) 2,3-Orthoester-1-thio- $\alpha$ -mannopyranosides; *Carbohydr. Res.*, 333 (2001) 105-114.
- 93) A. Lipták, F. Sajtos, L. Jánossy, D. Gehle and L. Szilágyi; A General Method for the Synthesis of Sugar 2-*C*-Sulfonic Acids by 1 $\rightarrow$ 2 Arylthio Group Migration in Acid-Sensitive Thioglycosides. Direct Transformation of Thiotrityl Ethers into *C*-Sulfonic Acids; *Org. Lett.*, 5 (2003) 3671-3674.
- 94) J. D. Mongous, R. E. Green, S. J. Williams, S. E. Brenner and C. R. Bertozzi; Sulfotransferases and Sulfatases in Mycobacteria; *Chemistry and Biology*, 9 (2002) 767-776.
- 95) J. Elhalabi and K. G. Rice; Thiosugar Nucleotide Analogues: Synthesis of Uridine 5'-(2,3,6-Tri-*O*-acetyl-4-*S*-acetyl-4-thio- $\alpha$ -D-galactopyranosyl Diphosphate); *Carbohydr. Res.*, 335 (2001) 159-165.
- 96) A. Lipták, J. Imre and P. Nánási; Preparation of Carbohydrate Isopropylidene Derivatives With 2,2-Dimethoxy-propane in the Presence of Toluene-*p*-sulphonic Acid; *Carbohydr. Res.*, 92 (1981) 154-156.

- 97) D. Cicero, O. Varela and R. M. de Lederkremer; Nucleophilic Displacement-Reactions of the 4-Sulfonyloxy Group in Derivatives Having the *D-manno* Configuration; *Carbohydr. Res.*, 211 (1991) 295-308.
- 98) J. Defaye, A. Gadelle and S. J. Angyal; An Efficient Synthesis of L-(4-<sup>2</sup>H)Fucose; *Carbohydr. Res.*, 126 (1984) 165-169.
- 99) P. A. Zunszain and O. Varela; Synthesis of 4-Thio-L-ramnofuranose; *Carbohydr. Res.*, 222 (1991) 131-140.
- 100) N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, D. V. Yashunskii, M. S. Ermolenko and V. S. Borodkin; *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* (1986) 408-413.
- 101) 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.
- 102) N. K. Kochetkov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, A. V. Demchenko; Stereospecific 1,2-*cis*-Glycosylation - A Modified Thiocyanate Method; *Carbohydr. Res.*, 232 (1992) C1-C5.
- 103) A. H. Haines; The Synthesis of Trideoxy Sugars. A Preparation of Rhodnose (2,3,6-Trideoxy-L-*threo*-hexose) and Methyl 2,3,6-Trideoxy- $\alpha$ -L-*erythro*-hexopyranoside; *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 99-109.
- 104) G. Yang, F. Kong and S. Zhou; Selective 3-*O*-Allylation and 3-*O*-Benzoylation of Methyl  $\alpha$ -D-Manno-,  $\alpha$ -L-Rhamno- and  $\beta$ -L-Fucopyranoside; *Carbohydr. Res.*, 211 (1991) 179-182.
- 105) M. B. Anderson, M. G. Ranasinghe, J. T. Palmer and P. L. Fuchs; Nucleophilic and Electrophilic Mercaptanylations Via 2-(Trimethylsilyl)ethanethiol-Derived Reagents; *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 3127-3129.
- 106) H. Grundberg, M. Andergran and U. J. Nilsson; Conversion of 2-(Trimethylsilyl)ethyl Sulfides Into Thioesters; *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 1811-1814.

- 107) V. Pozsgay; Synthesis of Glycoconjugate Vaccines Against *Shigella dysenteriae* Type 1; *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 5983-5999.
- 108) S. Roy and N. Roy; Synthesis of a Blocked Tetrasaccharide Related to the Repeating Unit of the Antigen from *Shigella dysenteriae* Type 9 in the Form of Its Methyl (*R*)-Pyruvate Ester and 2-(Trimethylsilyl)ethyl Glycoside; *J. Carbohydr. Chem.*, 22 (2003) 521-535.
- 109) J. Defaye, H. Driguez, E. Ohleyer, C. Orgeret and C. Viet; Stereoselective Syntheses of 1,2-*trans*-Related 1-Thioglycoses; *Carbohydr. Res.*, 130 (1984) 317-321.
- 110) N. E. Franks and R. Montgomery; Stereoselective Ring-Opening of  $\beta$ -D-Mannopyranose 1,2-(Alkyl Orthoacetates); *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 286-298.
- 111) A. Fürstner and I. Konetzki; Total Synthesis of Caloporoside; *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 3072-3080.
- 112) C. P. J. Glaudemans and M. J. Bertolini; *O*-Chloroacetate Derivatives of Sugars as Synthetic Intermediates; *Meth. Carbohydr. Chem.*, VIII (1980) 271-275.
- 113) D. Crich, J. Mataka, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold and D. J. Wink; Stereoselective Formation of Glycosyl Sulfoxides and Their Subsequent Equilibration: Ring Inversion of an  $\alpha$ -Xylopyranosyl Sulfoxide Dependent on the Configuration at Sulfur; *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002), 6028 -6036.
- 114) R. J. Ferrier and R. H. Furneaux; Synthesis of 1,2-*trans*-Related 1-Thioglycoside Esters; *Carbohydr. Res.*, 52 (1976) 63-68.
- 115) E. J. Corey and J. W. Suggs; Selective Cleavage of Allyl Ethers Under Mild Conditions by Transition Metal Reagents; *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 3224-3224.
- 116) R. Gigg and C. D. Warren; Use of the Allyl Ether as a Protecting Group in a New Synthesis of L-Lyxose; *J. Chem. Soc.*, (1965) 2205-2210.

- 117) R. Gigg and C. D. Warren; The Allyl Ether as a Protecting Group in Carbohydrate Chemistry - Part II; *J. Chem. Soc. C.* (1968) 1903-1911.
- 118) R. E. Ireland and D. W. Norbeck; The Convergent Synthesis of Polyether Ionophore Antibiotics: The Synthesis of the Monensin Bis(tetrahydrofuran) via the Claisen Rearrangement of an Ester Enolate with a  $\beta$ -Leaving Group; *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3279-3285.
- 119) T. Ogawa and H. Yamamoto; Synthesis of a Model, Linear D-Mannopentaose for the Nonreducing-End Sequence of the Cell-Surface D-Mannan of *Escherichia coli*, *Candida albicans*, and *Saccharomyces cerevisiae*; *Carbohydr. Res.*, 137 (1985) 79-88.
- 120) R. Widehem, T. Lacroix, H. Bricout and E. Monflier; Convenient Cleavage of Water-Insoluble Allylic Substrates in the Presence of Per(2,6-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin; *Synlett*, 5 (2000) 722-724.
- 121) F. Sajtos, **L. Lázár**, A. Borbás, I. Bajza and A. Lipták; Glycosyl Azides of Sugar 2-Sulfonic Acids; *Tetrahedron Letters*; 46 (2005) 5191-5194.
- 122) **L. Lázár**, I. Bajza, Zs. Jakab and A. Lipták; 1,2-*trans*-Glycosyl Azides of Sugar 2-Sulfonic Acids; *Synlett*, 14 (2005) 2242-2244.

## Függelék

### I. Rövidítések jegyzéke

Ac	acetil
AIBN	2,2'-azobisz(2-metilpropionitril)
Ala	alanin
All	allil
Bn	benzil
Bu	butil
Bz	benzoil
BzCl	benzoil-klorid
d	dublett
DAST	dietilamino-kéntrifluorid
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-dikloro-5,6-diciano-1,4-benzokinon
DMSO	dimetil-szulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
ekv.	ekvivalens
Et	etil
IR	infravörös spektroszkópia
kvant.	kvantitatív
kvat.	kvaternális
m	multipllett
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -klór-perbenzoésav
Me	metil
Ms	metánszulfonil
MS	tömegspektrometria

<i>n</i>	<i>normál</i>
NAP	(2-naftil)metil
NIS	<i>N</i> -jód-borostyánkősav-imid
NMR	Nukleáris Mágneses Rezonancia
Ph	fenil
Phe	fenilalanin
PMBn	<i>para</i> -metoxibenzil
PMP	<i>para</i> -metoxifenil
q	kvadruplett
s	szingulett
<i>t</i>	<i>tercier</i>
t	triplett
Tf	trifluor-metánszulfonil
TFA	trifluor-ecetsav
Tf <sub>2</sub> O	trifluor-metánszulfonsav-anhidrid
TfOH	trifluor-metánszulfonsav
THF	tetrahidrofurán
Thr	treonin
Tr	trifenilmetil
Ts	<i>para</i> -toluolszulfonil
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

## II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában

A. Lipták, **L. Lázár**, F. Sajtos, E. Balla and A. Borbás; Sugar C-sulfonic acids and sugar methylene-sulfonic acids; XII. European Carbohydrate Symposium, Grenoble, France, July 6-11, 2003.

**L. Lázár**; A. Borbás and A. Lipták; Synthesis of sulfonic acid and sulfate ester derivatives of methyl 6-deoxy- $\alpha$ -L-manno- and  $\alpha$ -L-talopyranosides; 1<sup>st</sup> Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Burg Schlaining, Austria, 2003.

A. Lipták, A. Borbás, **L. Lázár** and M. Csávás; Different tipe of sugar C-sulfonic acids; 6<sup>th</sup> Hungarian-Korean Symposium on Organic Chemistry; Incheon, Korea, 2004, Abstract Book, p: 22-32.

A. Lipták, A. Borbás, **L. Lázár**, M. Csávás and F. Sajtos: New types of sugars: sugar sulfonic acids and sugar methylene sulfonic acids; 2<sup>nd</sup> International Symposium of Rare Sugars, Takamatsu, Kagawa, Japan, May 27-29, 2004.

**Lázár L.**; Bajza I. és Lipták A.; 2-Szulfonsav-glükózil-azidok előállítása 1 $\rightarrow$ 2 tiovándorlási reakciók felhasználásával; MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Előadójelentése, Debrecen, 2004. november 5.

**Lázár L.**; Bajza I. és Lipták A.; Cukor 2-szulfonsavak előállítása új tiolvédőcsoportok vándoroltatása és a nyert termékek oxidációja révén; Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30.

**L. Lázár**; I. Bajza and A. Lipták; Synthesis of sugar 2-sulfonic acids by 1,2-thio-migration and subsequent oxidation; 8<sup>th</sup> Summer School on Green Chemistry, Venice, Italy, September 4-10, 2005.

**Biológiailag aktív cukor szulfátészterek analógjainak, cukor-szulfonátoknak  
és cukor-metilén-szulfonátoknak szintézise**

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

Írta: Lázár László okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi Kar Kémia Doktori Iskolája  
(Szénhidráttartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája  
és szerkezet-meghatározása programja) keretében

Témavezető: Dr. Lipták András akadémikus, professor emeritus

A doktori szigorlati bizottság:

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

A doktori szigorlat időpontja: 2006.

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

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 2006.