



Nitrogéntartalmú glikomimetikumok szintézise
Doktori (PhD) értekezés tézisei

Kovács László Zsolt
Témavezető: Dr. Györgydeák Zoltán

Synthesis of *N*-containing glycomimetics
Ph.D. Theses

László Zsolt Kovács
Supervisor: Dr. Zoltán Györgydeák

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar
Debrecen, 2004.

1. BEVEZETÉS	3
2. A GLIKOPIRANOZILIDÉN-SPIRO-(TIO)HIDANTOINOK KELETKEZÉSI MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA	6
2.1. IRODALMI ELŐZMÉNYEK	6
2.2. EREDMÉNYEK	14
3. GLIKOPIRANOZIL-AMIN SZÁRMAZÉKOK (AMIDOK, IMINEK, KARBODIIMIDEK ÉS CIÁNAMIDOK) ELŐÁLLÍTÁSA STAUDINGER REAKCIÓVAL	4
3.1. GLIKOZIL-AMIDOK SZINTÉZISE	4
3.2. GLIKOPIRANOZIL IMINEK (SCHIFF-BÁZISOK) SZINTÉZISE	8
3.3. GLIKOPIRANOZIL-KARBODIIMIDEK ÉS -CIÁNAMIDOK SZINTÉZISE	16
4. A DOLGOZATBAN MEGTALÁLHATÓ D-GLÜKOPIRANOZIL-SZÁRMAZÉKOK BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA	29
5. KÍSÉRLETI RÉSZ	30
5.1. A REAKCIÓMECHANIZMUS VIZSGÁLATA SORÁN ELVÉGZETT KÍSÉRLETEK	31
5.2. A D-GLÜKOPIRANOZIL-IMINOFOSZFORÁNOK TANULMÁNYOZÁSA	32
5.3. ÁLTALÁNOS ELJÁRÁS GLIKOPIRANOZIL-AMIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA	33
5.4. ÁLTALÁNOS ELJÁRÁS GLIKOPIRANOZIL-IMINEK (SCHIFF BÁZISOK) ELŐÁLLÍTÁSÁRA	39
5.5. ÁLTALÁNOS ELJÁRÁS BISZ-GLIKOPIRANOZIL-KARBODIIMIDEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA	42
5.6. ÁLTALÁNOS ELJÁRÁS BISZ-GLIKOPIRANOZIL-CIÁNAMIDOK ÉS -CIANO GUANIDINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA	43
6. ÖSSZEFOGLALÁS	1
7. SUMMARY	4
8. IRODALOMJEGYZÉK	8

1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben jelentősen bővült a szénhidrátok biológiai szerepéről kialakult felfogás. A korábban felismert és széleskörűen tanulmányozott vázanyag, illetve (tartalék)tápanyag funkcionálisan túlmenően megállapították, hogy a szénhidrát-származékok: oligoszacharidok és konjugátumaik (glikolipidek és glikoproteinek) a főszereplői olyan, az élő sejtek felületén lejátszódó normális és patológias folyamatoknak, mint pl. a sejtadhézió, a sejtostódás kontakt gátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása, az ivarsejtek egymásra találása, stb. [1,2,3,4]. E jelenségekben - melyek szénhidrát-szénhidrát, illetve szénhidrát-fehérje kölcsönhatáson alapulnak - a szénhidrátok a felismeréshez szükséges információk hordozói, melyek változatosságát és specificitását regio- és sztereokémiai szempontból is eltérő kapcsolódási lehetőségeik biztosítják. Az említett jelenségek minél alaposabb megismeréséhez a kulcsfontosságú szénhidrátok molekuláris biológiai szerepének vizsgálata vihet közelebb. Ezért az adott vegyület-típusok, illetve lényegi alkotóelemeik kémiai szintézise, valamint az ezekkel szerkezetükben és/vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) előállítása és szerkezet-hatás összefüggések feltárása elengedhetetlen.

Az élő szervezet sejtjeinek energiaszükségletét a glükóz fedezi, melynek metabolizmusa két fő irányt jelent: az egyik a glükoneogenezis, illetve a glükóz lebontása, a másik a glikogén metabolizmusa. Ezeket a folyamatokat enzimek és hormonok egymással is bonyolult rendszere szabályozza, amelyek együttesen biztosítják az egészséges szervezet normális vércukorszintjét. Ha ezek az enzimek, illetve hormonok nem termelődnek megfelelő mennyiségben, illetve működésük elégtelen, akkor a vércukorszint megváltozik, általában kórosan megemelkedik, ezáltal cukorbetegség alakul ki.

A cukorbetegséget (diabetes mellitus) két osztályra oszthatjuk [5] attól függően, hogy a betegnek szükséges-e exogén inzulin adagolása vagy sem. Ez alapján

megkülönböztetünk inzulinfüggő (I. típusú), valamint nem inzulinfüggő (II. típusú) cukorbetegséget. Az I. típusú betegség esetében a vércukorszintet inzulinterápiával szabályozzák, több-kevesebb sikerrel. A II. típusú betegségben szenvedők szervezete képes ugyan inzulintermelésre, de nem megfelelő mennyiségben, illetve az inzulin nem, vagy csak késve fejt ki a hatását: a sejtek glükózfelvételének serkentését és a glikogénszintézis előmozdítását. Szemben az I. típusossal, a tünetek főként idős korban jelentkeznek és sokkal lassabban fejlődnek ki. Ez a cukorbetegségnek az enyhébb formája, mely könnyebben kontrollálható diétával, illetve vércukorszint-csökkentő szerekkel.

A betegség kiváltó okait, kialakulásának biológiai, biokémiai hátterét nem ismerjük. Mivel minden tünete és szövődménye a kórosan magas, illetve változó vércukorszintre vezethető vissza, a kezelés a normálist megközelítő, állandó vércukorszint biztosítását jelenti. A kezelés jelenleg tüneti szinten lehetséges változó sikerrel.

A vércukorszint szabályozása a glükózetabolizmus enzimeinek befolyásolásával érhető el. A vércukorszintet főként a glikogénmetabolizmus határozza meg, melynek egyik legfontosabb enzime a glikogénlebontást végző glikogén foszforiláz. Ha ezeknek az enzimeknek a működését képesek vagyunk szelektív gátlószerekkel hatásosan módosítani, esetleg kiiktatni, akkor gyógyászati célok elérésére nyílik lehetőség.

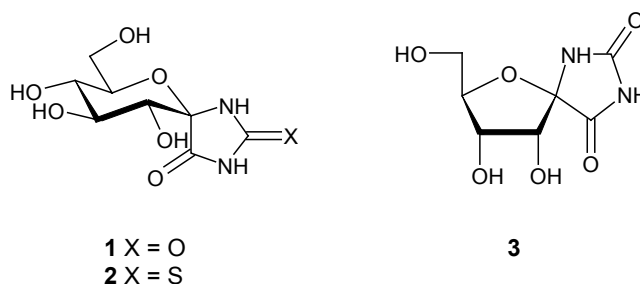
Kémiai szerkezetüket tekintve a glikozidázgátlók között igen változatos vegyülettípusok találhatók. A mai ismeretek szerint e biológiai hatás és a szerkezet között – a számos tisztázott kérdés ellenére - teljesen egyértelmű összefüggés nem adható meg, annál is inkább, mivel a gátlás az enzim eredetétől függően eltérő is lehet. Ily módon újabb és újabb szerkezetű glikozidázgátlók előállítására – mind alapkutatói szempontból, mind a várható alkalmazások miatt - feltétlenül indokolt.

Munkánk során olyan nitrogéntartalmú glikomimetikumok szintézisét tanulmányoztuk, amelyek potenciális glikogén foszforiláz enzim inhibitorok (glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok, glikozil-amidok), illetve ezek

előállítására alkalmas intermedierek (glikozil-iminek, -karbodiimidek, -
ciánamidok) lehetnek.

2. A glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok keletkezési mechanizmusának vizsgálata

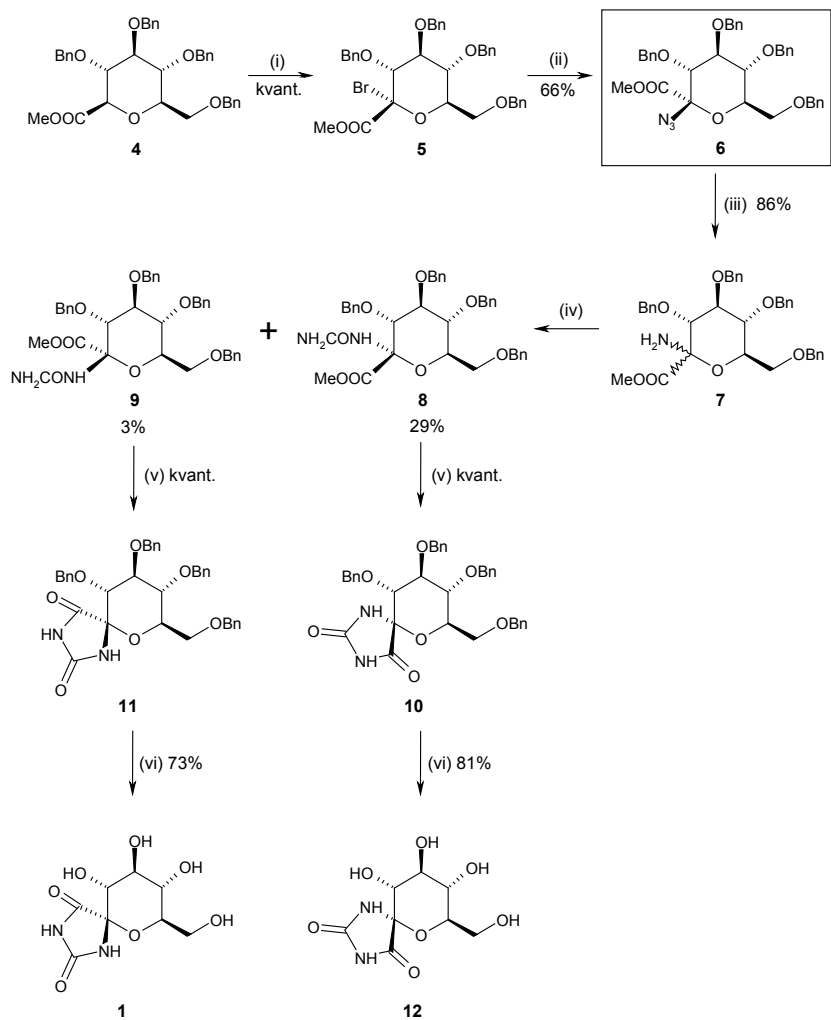
Számos olyan szénhidrát analogont szintetizáltak, melyek a glikogén foszforiláz enzim hatásos inhibitorai. Ezek közül a leghatásosabbak a glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (1) és tioanalogonja (2). Ezen származékok a természetben előforduló (+)-hidantocidin (3) piranozgyűrűs analogonjai (1. ábra). A biológiai aktivitás ismeretében, illetve reményében több módszert dolgoztak ki az elmúlt tíz évben e vegyületcsalád előállítására.



1. ábra

2.1. Irodalmi előzmények

A glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (1) első szintézisét 1995-ben közzölték [6]. Egy többlépéses eljárást valósítottak meg (2. ábra): a 4 anhidroaldonsav metilészter származékot ionos brómozás után nátrium-aziddal reagáltatták, amely a szintézis kulcsvegyületét (6) eredményezte. E vegyület redukciója 7 anomerelegyhez vezetett, amelyben döntően a nem kívánt epimer volt jelen; másrészt az összhozam is igen alacsony volt (~1,3%). A hidantoingyűrűt a megfelelő karbamid származékon (8, 9) keresztül alakították ki.

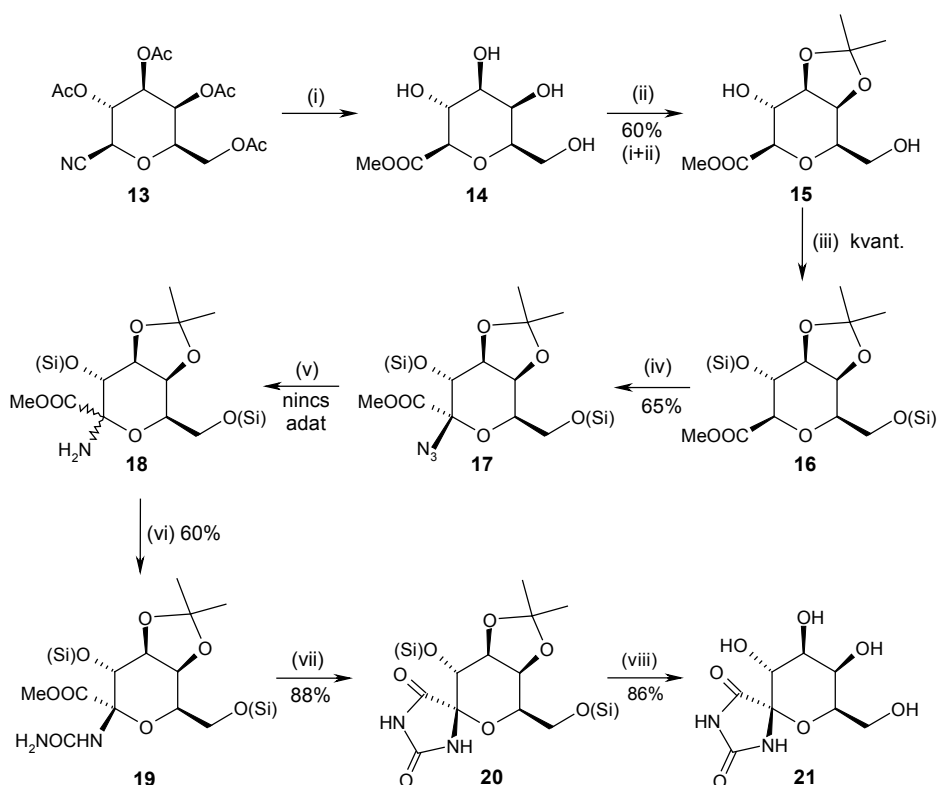


(i) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$; majd CBr_4 (ii) NaN_3 , DMF (iii) H_2 , Pd, CH_3COOEt
 (iv) KNCO , CH_3COOH (v) KOtBu , THF (vi) H_2 , Pd, EtOH, HCl

2. ábra

Brandstetter és munkatársai [7] megvalósították a (+)-hidantocidin *D*-galakto konfigurációjú analogonjának (**21**) szintézisét (3. ábra). A **17** azid redukciója anomerkeveréket eredményezett (**18**), amelyből a következő lépésben csak az egyik izomer galaktopiranozil-karbamid származék keletkezett (**19**). Az

előállított **21** hidantoin származék eddig még nem volt egyetlen vizsgált enzimnek sem hatásos inhibitora.



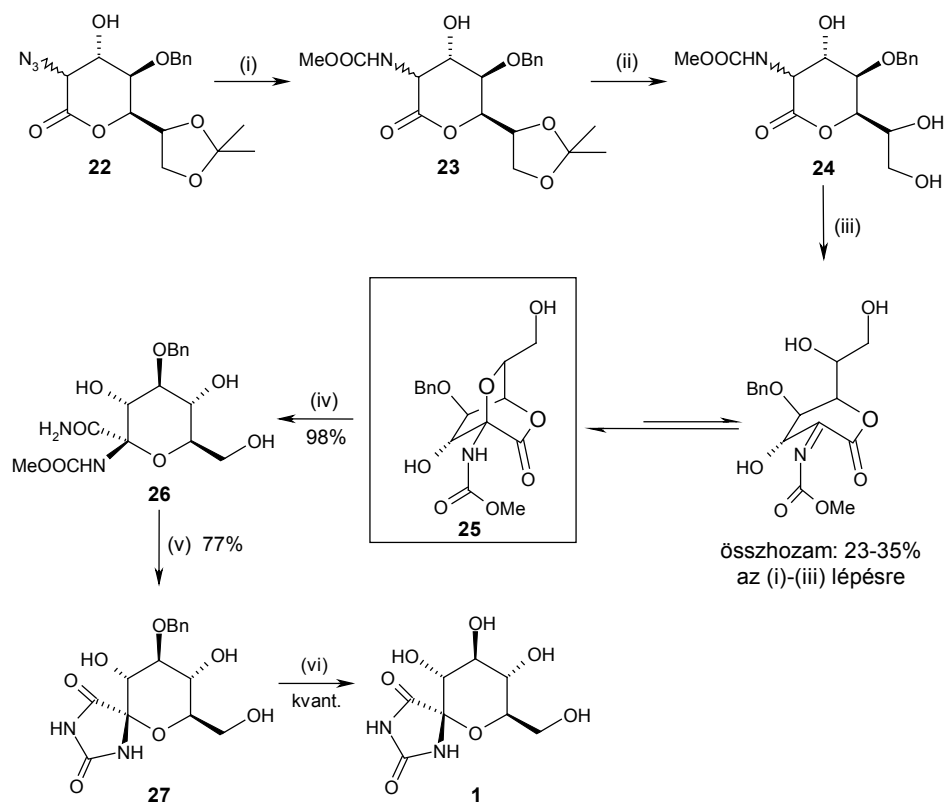
(Si) = *tert*-butil-dimetilszilil (TBDMS)

(i) MeOH, HCl (ii) Me₂CO, kámforszulfonsav (iii) TBDMSOTf, Et₃N (iv) NBS, (PhCOO)₂, CCl₄; majd NaN₃, DMF (v) H₂, Pd, MeOH (vi) KNCO, CH₃COOH (vii) K₂CO₃, THF (viii) dioxán/víz/CF₃COOH 1:1:1

3. ábra

Az **1** hidantoin analogon ismert biológiai aktivitása miatt (a glikogén foszforiláz egyik legjobb inhibitora) indokolt volt annak sztereoselektív szintézissel történő előállítása is [8]. A módszer kulcsintermediere a 4. ábrán kiemelt **25** biciklusos lakton, amelyben az összes szubsztituens a megfelelő

térállásban van a merev szerkezet miatt. A sok reakciólépés, illetve a nehézkes feldolgozás miatt ez az eljárás sem alkalmas nagyléptékű szintézisre.

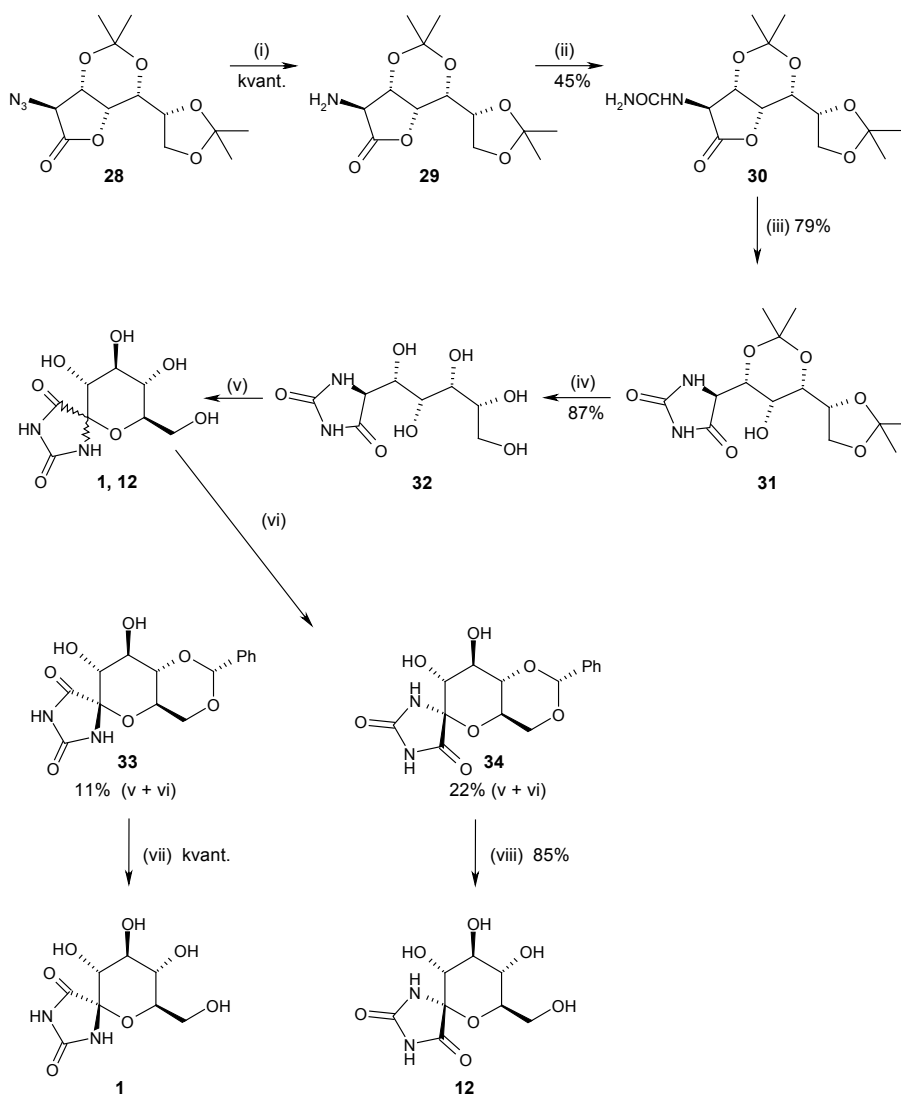


(i) H_2 , Pd, THF; majd Et_3N , ClCOOMe (ii) CH_3COOH , H_2O (iii) NBS, CH_3COONa , MeCN
 (iv) NH_3 , H_2O , THF (v) KOTBu, DMF (vi) Pd, ciklohexén, MeOH, reflux

4. ábra

Olyan eljárást is megvalósítottak, ahol a piranózgyűrűt a hidantoingyűrű után alakították ki (5. ábra). Ez a szintézis [9] a **28** heptonolakton származékából indul ki. A hidantoingyűrű kialakítása (**31**) után brómos oxidációval a kívánt hidantoin származék epimerkeverékéhez jutottak (**1**, **12**), melyek benzilidén

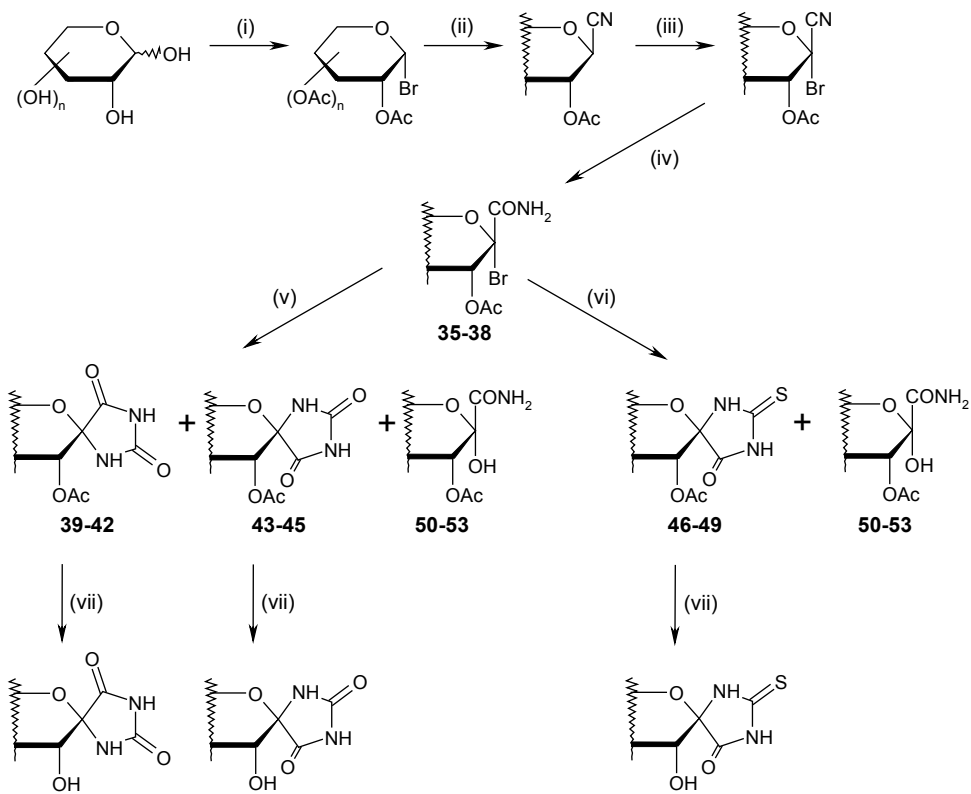
acetáljai (**33**, **34**) oszlopkromatográfiával szétválaszthatóak. A védőcsoport eltávolítása után kapták meg a két hidantoint (**1** és **12**).



(i) H_2 , Pd(C), THF (ii) KNCO , CH_3COOH , 20 perc, 20°C (iii) CH_3COOH , 1 óra, 80°C
 (iv) $\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 1 óra, 55°C (v) Br_2 , CH_3COONa , MeOH (vi) PhCH(OMe)_2 , TsOH, DMF
 (vii) H_2 , Pd, MeOH (viii) $\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 20 perc, 75°C

5. ábra

Az eddig említett módszerekkel soklépéses szintéziseken keresztül jutottak el a kívánt **1** hidantoinhoz (mellette legtöbbször főtermékként megjelent a **12** származék is). Sokkal rövidebb és egyszerűbb módszert dolgoztak ki Somsák és munkatársai [10,11], amely univerzálisan alkalmazható egyéb glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok szintézisére is. (Ehhez hasonló módszert alkalmaztak korábban a (+)-hidantocidin szintézisére is [12].) A szabad cukorból kiindulva hat lépésen keresztül állították elő a megfelelő glikopiranozilidén-spiro-hidantoint, illetve tioanalogonját (6. ábra).



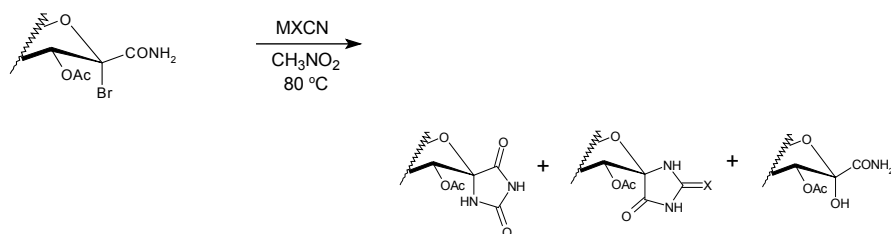
(i) Ac_2O , piridin; majd vörös $\text{P}/\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$ (ii) $\text{Hg}(\text{CN})_2$, CH_3NO_2 (iii) NBS, CCl_4 , Bz_2O_2
 (iv) TiCl_4 , H_2O , CH_3COOH (v) AgOCN , CH_3NO_2 (vi) KSCN vagy AgSCN, CH_3NO_2
 (vii) NaOMe, MeOH

6. ábra

A reakciósor legfontosabb lépése a **35-38** 2-bróm-2-dezoxi-ulopranozonsavamidok (továbbiakban 1-bróm-amidok) gyűrűzárási reakciója cianát- és tiocianáttal (1. táblázat). A reakciók sajátos sztereoselektivitást mutattak: cianáttal főtermékként a **39-42** retenciós vegyületek, míg tiocianáttal kizárólag a **46-49** inverziós vegyületek keletkeztek [13,14]. Melléktermékként minden esetben a megfelelő **50-53** 2-dezoxi-2-hidroxi-ulopranozonsavamidokat (továbbiakban 1-hidroxi-amidok) izolálták. A **47** thiohidantoin dezacetilezett származéka (**2**) az egyik leghatékonyabb szénhidrátalapú glikogén foszforiláz enzim inhibitor [13,14]. Ezért célszerű a szintézist úgy módosítani, hogy a **51** melléktermék mennyisége a lehető legkisebb legyen, miközben a kívánt thiohidantoint a lehető legjobb hozammal állítsuk elő grammos tételben is. Az előzetes megfigyeléseink azt mutatták, hogy a **35** 1-bróm-amid ezüst-cianáttal reagál, míg kálium-cianáttal nem (1. táblázat, 1. és 2. sor). Ezért kézenfekvőnek tűnt, hogy lehetséges intermediéerként a jelenlévő ezüstion hatására a megfelelő glikoziliumion keletkezik a C-Br kötés heterolitikus felhasadása során. A retenciós termék keletkezése meglepő, hiszen az ilyen intermedierekben általában a kettes helyzetben lévő acetoxi csoport, mint résztvevő csoport irányítja a nukleofil támadását az 1,2-*transz* terméket szolgáltatva. Ugyanakkor a távoli csoport részvétel (négyes helyzetű, axiális acetoxi csoport gátolhatja az anomer centrum azonos oldalról való megközelítését) is kizárható, hiszen nemcsak a *D-galakto* és *D-arabino*, hanem a *D-glüko* és *D-xilo* 1-bróm-amidok reakciójában is a retenciós hidantoin keletkezett nagyobb mennyiségben (1. táblázat, 1., 5., 7. és 10. sor).

Ezek ismeretében célul tűztük ki a reakció mechanizmusának tanulmányozását, amely felderítése lehetővé teszi a biológiailag aktív származékok minél jobb hozammal történő előállítását.

1. táblázat *Glikopiranozolidén-spiro-(tio)hidantoinok szintézise*



Kiadulási anyag			Izolált hozam (%)		
	M	X	[A nyers termék összetétele ¹ H NMR alapján]		
1.	Ag	O	39 (54)	-	50 (35)
2.	K	O	-	-	-
3.	Ag	S	-	46 (67)	50 (23)
4.	K	S	-	46 (74) [1]	50 nem izolálták [1]
5.	Ag	O	40 (25)	43 (4)	51 (53)
6.	Ag	S	-	47 (57)	51 (19)
7.	Ag	O	41 (40)	44 (10)	52 (35)
8.	Ag	S	-	48 (75)	52 (12)
9.	Ag	O	42 [1]	45 [1]	53 [2]
10.	Ag	O	42 (15) [2]	45 (7) [1]	53 (27) [1]
11.	K	S	-	49 [1]	53 [2]

2.2. Eredmények

A fenti tapasztalatok alapján a következő irányokban végeztünk kísérleteket:

- a., szilárd hordozós ezüstsókatalizátor alkalmazása
- b., a (tio)cianácion nukleofilicitásának növelése az ellenion és az oldószer változtatásával
- c., gyökfogók jelenlétének hatása a reakcióra

2.2.1. Szilárd hordozós ezüstsókatalizátor alkalmazása

Az elektrofil katalízis egy ismert, speciális formáját választottuk, melynek során ezüstionokat szilárd hordozóra (Celit [15], molekulaszűrő [16], alumínium-szilikát [17,18]) vittünk fel az irodalomban megadott módszerekkel. Az ilyen katalizátorokkal befolyásolhatjuk a reakciók sztereoszelektivitását. A Koenigs-Knorr típusú reakciókban lehetőség nyílik inverziós termékek előállítására, hiszen a hordozóra felvitt ezüstionok a cukor egyik oldalát teljesen blokkolják, így a nukleofil csak az ellenkező oldalról támadhat (a kettes helyzetben nem résztvevő csoportot tartalmazó vegyületek esetében is). A kiindulási **35** 1-brom-amidot négy ekvivalens katalizátorral, négy ekvivalens kálium-cianáttal reagáltattuk nitrometánban 80°C-on. Ilyen kísérleti körülményeket alkalmazva meglepődve tapasztaltuk, hogy minden esetben a **39** retenciós hidantoin keletkezett, melléktermékként az **50** 1-hidroxi-amidot detektáltuk. A melléktermékként megjelenő 1-hidroxi-amid keletkezését a kiindulási anyag és az oldószer víztartalmának reakciójával értelmeztük ezüstionok jelenlétében. Jobban vízmentesíthető oldószer (acetone, acetonitril, metanol) alkalmazása nem lehetséges, mert azok nukleofilként reagáltak a kiindulási vegyülettel ezüstsók jelenlétében [19,20].

2.2.2. A (tio)cianátion nukleofilicitásának növelése az ellenion és az oldószer változtatásával

Az inverziós termék keletkezése érdekében a (tio)cianátionok nukleofilicitásának növelésével a reakció S_N2 jellegűvé tételét szerettük volna elérni, ezért az anionokat kevésbé szolvatáló és jól vízmentesíthető oldószereket alkalmaztunk. Ettől az 1-hidroxi-amidok képződésének visszaszorulását is reméltük. Ezen megfontolások alapján választottuk oldószerként az acetont, a benzolt és az acetonitrilt. Ezekben az oldószerekben tetrabutil-ammónium-cianátot és -tociánátot használtunk, amelyek igen jól oldódnak, a (tio)cianátion nukleofilicitása nagyobb az ezüstsókhöz képest a kation nagy mérete miatt, illetve elkerüljük az elektrofil katalízist. Valamennyi kísérlet kiindulási anyaga a **35** 1-brom-amid volt, amelyhez négy ekvivalens tetrabutil-ammóniumsót adtunk. A reakcióelegyet molekulaszűrőn kevertettük. A reakcióelegy összetételét ^1H NMR spektroszkópia, illetve vékonyrétegekromatográfia segítségével állapítottuk meg (2. táblázat).

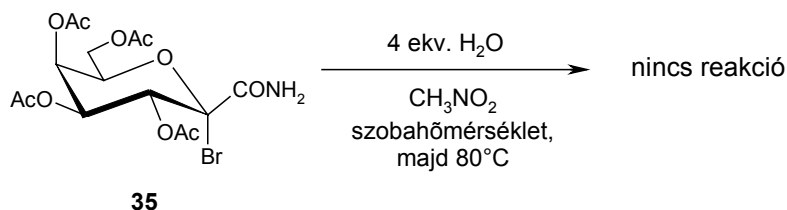
2. táblázat Az oldószer és az ellenion hatása a (tio)hidantoin képződésre

Reakciókörülmények			Termékelegy	
Sor	Reagens	Oldószer	hidantoin	50 1-hidroxi-amid
1.	Bu ₄ NOCN	CH ₃ NO ₂	retenció (39)	+
2.	Bu ₄ NOCN	(CH ₃) ₂ CO	retenció (39)	+
3.	Bu ₄ NOCN	CH ₃ CN	retenció (39)	+
	Reagens	Oldószer	tiohidantoin	50 1-hidroxi-amid
4.	Bu ₄ NSCN	CH ₃ NO ₂	inverzió (46)	+*
5.	Bu ₄ NSCN	(CH ₃) ₂ CO	inverzió (46)	+*
6.	Bu ₄ NSCN	CH ₃ CN	inverzió (46)	+*
7.	Bu ₄ NSCN	C ₆ H ₆	inverzió (46)	+*

* Két kis mennyiségű, azonosítatlan melléktermék.

A tetrabutil-ammonium-cianáttal végrehajtott reakciókban minden esetben a **39** retenciós hidantoint és az **50** 1-hidroxi-amidot detektáltuk (2. táblázat, 1-3. sor). Kálium-cianáttal 18-korona-6 jelenlétében benzolban nem játszódott le reakció. Tiocianátokkal az elleniontól függetlenül mindig a **46** inverziós thiohidantoint és az **50** 1-hidroxi-amidot kaptuk (1. táblázat, 3. sor és 2. táblázat, 4-7. sor). A tiocianátban jelenlévő lágý kénatom jelenléte azt sugallta, hogy a tiocianation nukleofilicitása nagyobb, mint a cianationé. Az irodalomban csak a metil-joddal való reakciójukat vizsgálták acetonitrilben, és azt találták, hogy a nukleofilicitásuk közel azonos [21]. A tetrabutil-ammonium-tiocianáttal végzett reakciókban két, kis mennyiségű mellékterméket detektáltunk vékonyrétegekromatográfiával. Ezek feltehetőleg a megfelelő glikozil-tiocianátok vagy az ezekből kialakult heterociklusok lehetnek. Mivel ezek mennyisége jelentéktelen volt (2-3 mg), szerkezetüket nem határoztuk meg.

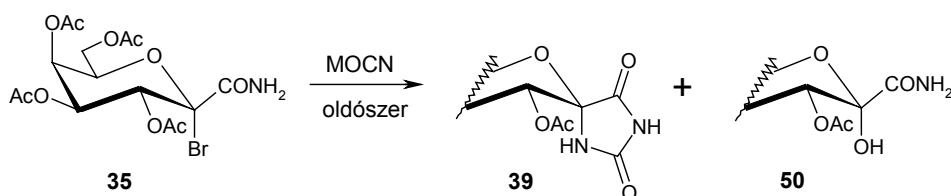
Meglepő volt az **50** 1-hidroxi-amid keletkezése, ugyanis nem ezüstsókat használtunk, illetve a nitrometánnál jobban vízmentesíthető oldószereket alkalmaztunk. Megvizsgáltuk a **35** 1-bróm-amid reakcióját négy ekvivalens vízzel, ezüstionok távollétében, vízmentes nitrometánban szobahőmérsékleten, majd 80 °C-on is, de egy hét múlva sem tapasztaltunk átalakulást (7. ábra). Másrészről kálium-tiocianátot adva az előző elegyhez, végbement a reakció; a reakcióelegyben **46** és **50** vegyületeket azonosítottuk.



7. ábra

2.2.3. Gyökfogók jelenlétének hatása a reakcióra

Az eddigi kísérleteinkkel nem sikerült módosítani a (tio)hidantoinképződés sztereoszelektivitását, illetve nem tudtuk értelmezni az 1-hidroxi-amidok képződését, ezért más szempontból is tanulmányoztuk a 8. ábrán látható reakciót. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.



8. ábra

Annak érdekében, hogy megállapítsuk azt, hogy az 1-hidroxi-amidok keletkezése során mi az oxigén forrása, a **35** 1-bróm-amidot ezüst-cianáttal reagáltattuk inert atmoszférában (3. táblázat, 3. sor). Az **50** 1-hidroxi-amid mennyisége jelentősen lecsökkent, ami azt mutatta, hogy ezüstionok jelenlétében – amelyek elősegítik a **35** 1-bróm-amid reakcióját vízzel [20] – a legfőbb oxigénforrás feltehetően a levegő. Gyök-, illetve gyökkanion csapdákat [22,23] alkalmazva (elemi kén, hidrokinon, 1,4-dinitro-benzol, széntetraklorid) hasonló eredményeket kaptunk (3. táblázat, 4-6. sor), ezért a képződésüket minden bizonnyal valamilyen gyökös köztitermékeken keresztül magyarázhatjuk. Tetrabutil-ammónium-cianátot használva gyökfogók mellett (3. táblázat, 9-12. sor) a kiindulási anyag bomlását tapasztaltuk. Elemi kén jelenlétében nem tapasztaltunk reakciót, ami arra utal, hogy a hidantoin gyökös intermedieren keresztül is kialakulhat (3. táblázat, 9. sor). Gyökfogóként széntetrakloridot alkalmazva a reakció teljesen más irányba megy, nem keletkezett sem hidantoin, sem hidroxi-amid (3. táblázat, 12. sor).

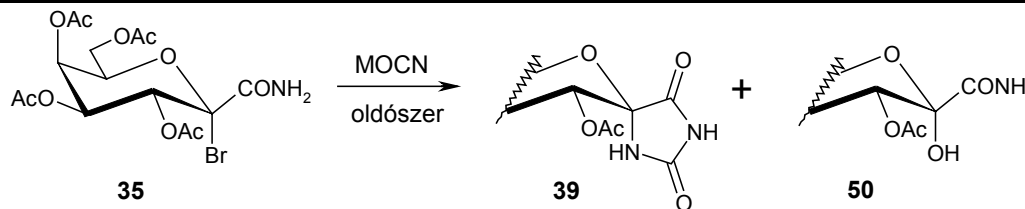
Hasonló kísérleteket végeztünk el a tiohidantoinképződés tanulmányozása céljából is (4. táblázat). A gyökfogók itt is csökkentették az **50** 1-hidroxi-amid mennyiségét, de a tiohidantoin képződésére nem voltak hatással (4. táblázat, 3., 4. és 7. sor). Speciálisan oxigénmentesített nitrogénatmoszférában elvégezve a reakciót a megfelelő tiohidantoin, illetve két kis mennyiségű mellékterméket kaptunk, de 1-hidroxi-amidra utaló jel nem volt a reakcióelegy protonspektrumában (4. táblázat, 6. sor).

A megfigyeléseinket az alábbiakban összegezzük:

- az 1-hidroxi-amid képződéséért minden alacsony víztartalmú rendszerben elvégzett reakcióban a levegő oxigénje a felelős (ez a reakcióút még ezüstionok jelenlétében is számottevő)
- az 1-hidroxi-amid gyökös intermediereken keresztül alakul ki
- a retenciós hidantoinok főként gyökös intermediereken keresztül alakulnak ki, ellenben ezüstionok jelenlétében ionos reakció is lejátszódhat
- az inverziós tiohidantoin nem gyökös úton alakul ki.

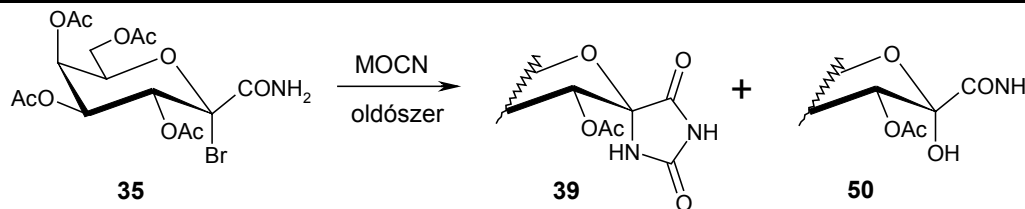
3. táblázat *A hidantoinképződés mechanizmusának vizsgálata*

Reakciókörülmények						Termékarány ¹ H NMR alapján	
Sor	M	Oldószer	Gyökfogyó	Atmoszféra	Reakcióidő / Hőmérséklet	35	39 : 50
1.	K	CH ₃ NO ₂	–	levegő	2 nap/80 °C	+	nincs reakció
2.	Ag	CH ₃ NO ₂	–	levegő	3 óra/80 °C	–	1.5 : 1
3.	Ag	CH ₃ NO ₂	–	N ₂	4 óra/80 °C	–	5.5 : 1
4.	Ag	CH ₃ NO ₂	0,17 ekv. hidrokinon	levegő	4 óra/80 °C	–	2 : 1
5.	Ag	CH ₃ NO ₂	0,17 ekv. pDNB	levegő	4 óra/80 °C	–	3.6 : 1
6.	Ag	CH ₃ NO ₂	0,3 ekv S ₈	levegő	3 óra/80 °C	–	1 : 8



3. táblázat A hidantoinképződés mechanizmusának vizsgálata (folytatás)

Reakciókörülmények						Termékarány ¹ H NMR alapján	
Sor	M	Oldószer	Gyökfogyó	Atmoszféra	Reakcióidő / Hőmérséklet	35	39 : 50
7.	Bu ₄ N	CH ₃ NO ₂	–	levegő	2 nap/~25 °C	–	1 : 1
8.	Bu ₄ N	aceton	–	levegő	5 nap/~25 °C	–	3 : 1
9.	Bu ₄ N	aceton	0.1 ekv. S ₈	levegő	10 nap/~25 °C	+	nincs reakció
10.	Bu ₄ N	aceton	0.1 ekv. pDNB	levegő	8 óra/~25 °C.	+	a kiindulási anyag elbomlott
11.	Bu ₄ N	aceton	0.17 ekv. hidrokinon	N ₂	2 óra/60 °C	+	a kiindulási anyag elbomlott
12.	Bu ₄ N	CCl ₄	–	levegő	3 óra/80 °C	+	azonosítatlan termékek



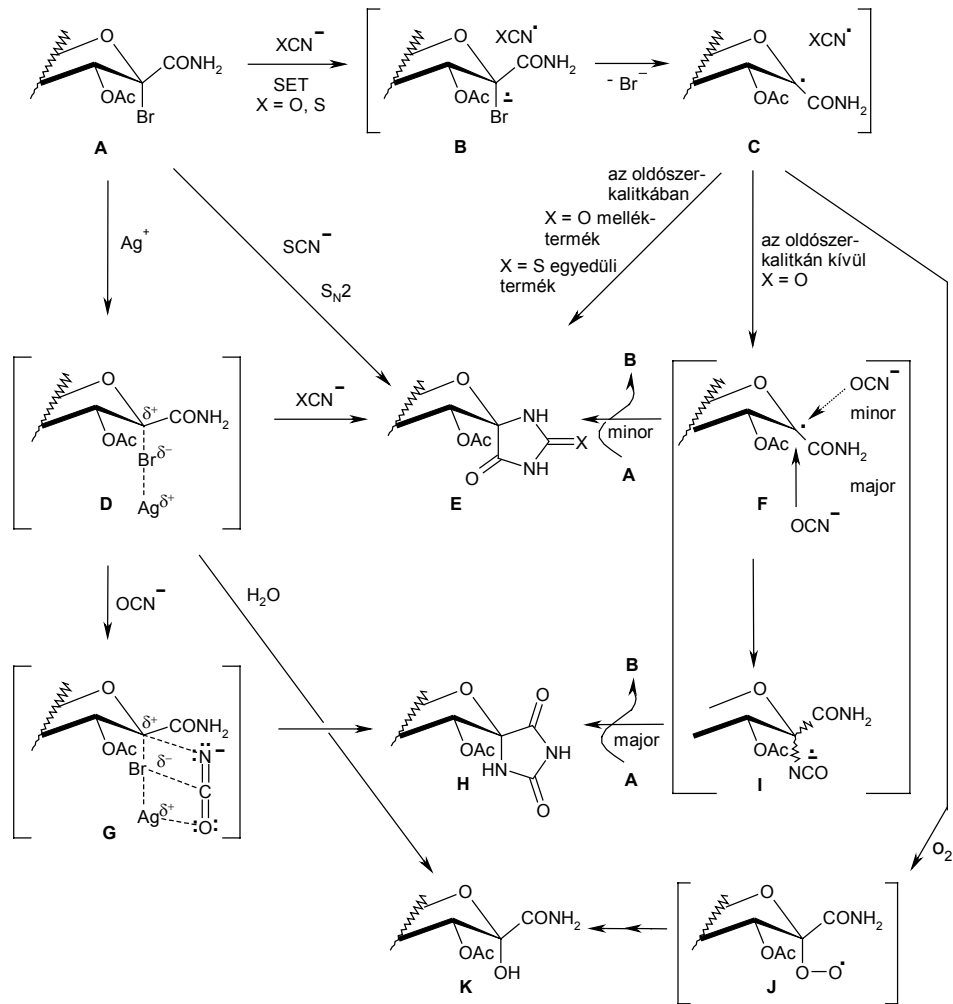
4.táblázat *A tiohidantoinképződés mechanizmusának vizsgálata*

Reakciókörülmények						Termékarány ¹ H NMR alapján 46 : 50
Sor	M	Oldószer	Gyökfogó	Atmoszféra	Reakcióidő	
1.	Ag	CH ₃ NO ₂	–	levegő	15 óra	3 : 1
2.	K	CH ₃ NO ₂	–	levegő	3 óra	1 : 1
3.	K	CH ₃ NO ₂	0.1 ekv. S ₈	levegő	3 óra	3 : 1
4.	K	CH ₃ NO ₂	0.1 ekv. hidrokinon	N ₂	2 óra	2 : 1
5.	Bu ₄ N	PhH	–	levegő	6 óra	3 : 1
6.	Bu ₄ N	PhH	–	N ₂ *	3 óra	1 : 0
7.	Bu ₄ N	PhH	0.1 ekv. S ₈	levegő	6 óra	4 : 1
8.	Bu ₄ N	CCl ₄	–	levegő	3 óra	4 : 1

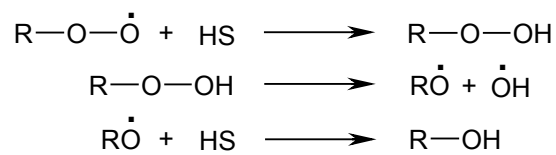
* BASF kontakt katalizátoron oxigénmentesített

A tapasztalatokat felhasználva az alábbi mechanizmust javasoltuk (9. ábra). A reakció kezdő lépése egy egyelektron-transzfer (SET) a (tio)cianátiónról az **A** 1-bróm-amidra, amelyet megkönnyít az alacsony energiaszintű LUMO-val rendelkező karboxamido-csoport jelenléte. A keletkező **B** gyökanionból bromidion veszteséssel **C** kaptodatív glikozilgyök alakul ki, amely rekombinálódik a tiocianátgyökkel az oldószerkalitkában [24], majd az ezt követő gyűrűzárással kialakul az **E** (X=S) inverziós thiohidantoin. Ez a reakcióút megkülönböztethetetlen a klasszikus bimolekulás szubsztitúciótól, azaz **E** kialakulhat S_N2 reakcióban (**A**→**E**) is, amely teljes inverzióval jár. Amennyiben a **C** gyök kilép az oldószerkalitkából, reagálhat a cianátiónnal az **I** gyökaniont eredményezve. A jól ismert sztereoelektronikus okok miatt [25] a cianátió axiális helyzetű támadása a valószínűbb, és a gyűrűzáródás után kialakul főtermékként a **H** retenciós hidantoin, melléktermékként pedig izomerje **E** (X=O) keletkezhet. Szintén a gyökök részvételére utal az a kísérleti tapasztalat is, hogy csökkentve a reakció hőmérsékletét megnő a retenciós hidantoin mennyisége a reakcióelegyben. Az **I** gyökaniont a kiindulási 1-bróm-amid redukálhatja, ezáltal láncreakció indulhat el. Erre utal az is, hogy az ekvivalensnél jóval kisebb mennyiségű gyök-, illetve gyökanionfogók teljes mértékben megállíthatják a reakciót. Hasonló mechanizmust javasoltak az 1-azido-1-dezoxi-glikopiranozil cianidok kialakulására is [26].

Az oldószerkalitkán kívül a **C** reagálhat a triplett oxigénnel **J** hidroperoxilgyököt eredményezve, amelyből az oldószertől vagy az amidcsoporttól való hidrogénabsztrakció után a megfelelő hidroperoxid alakul ki. Ebből a származékból az ismert termikus bomlás (10. ábra) következtében keletkezik a **K** 1-hidroxi-amid. Az irodalomban számos olyan reakciót írtak le, amelyben alkoholt gyökök és molekuláris oxigén reakciójával állítottak elő [27,28,29,30]. Ez nem láncreakció, hiszen kis mennyiségű gyökfogó jelenléte nem gyakorolt jelentős hatást az 1-hidroxi-amidok keletkezésére.



9. ábra



HS = oldószér, esetleg amidcsoport

10. ábra

Általában feltételezik, hogy ezüstsók jelenlétében a glikozil-halogenidek nukleofil szubsztitúciós reakciói a megfelelő glikoziliumionon keresztül játszódnak le. Az **A** 1-bróm-amid esetében az elektronszívó karboxamidocsoport miatt jelentősen megemelkedhet a glikoziliumion energiája (ezért feltételezhető, hogy a C-Br kötés nem hasad fel, csak gyengül az elektrofil ezüstion jelenlétében). Ezek alapján a köztiterméket jobban jellemzi a **D** szerkezet. A C-Br kötés részleges hasadása szükséges a gyenge nukleofil víz és a cianátion támadásához, mivel ezüstionok hiányában ezek a reakciók jóval lassabban játszódnak le. Ily módon a **K** 1-hidroxi-amid keletkezését az ezüstsókkal végzett átalakításokban a **D** vízzel való reakcióját követő anomerizációval is magyarázhatjuk, míg az **E** inverziós (tio)hidantoin a (tio)cianátion hátoldali támadásával alakul ki. A nagyobb mennyiségben keletkező **H** retenciós hidantoin keletkezését úgy magyarázhatjuk, hogy a kialakuló parciális töltések képesek lehetnek a cianátaniont orientálni (**G**), ezáltal elősegíteni az axiális irányú támadást, melynek eredménye a **H** hidantoin. Az irodalomban ismert a nitrilek hasonló orientációja a Ritter típusú reakciókban [31,32], valamint az axiális Ritter-termékek keletkezése az **A** 1-bróm-amidok nitrilekkel való reakciójában [19].

Ezeddig még nem tudjuk értelmezni azt, hogy a kálium-cianát használatakor miért nem történik átalakulás.

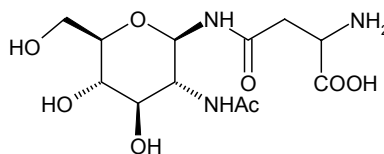
A reakciómechanizmus feltárásának eredményeképpen sikerült a **47** acetilezett glükopiranozilidén-spirotiohidantoint a **36** 1-bróm-amidból 79%-os hozammal előállítani, míg az **51** 1-hidroxi-amid mennyiségét 4%-ra leszorítani. (Az eredeti reakcióban a **47** tiohidantoint 57%-os, míg az **51** 1-hidroxi-amidot 19%-os hozammal izolálták (1. táblázat, 6. sor)). Ez azt jelenti, hogy az egyik legjobb glikogén foszforiláz enzim inhibitor a szabad cukorból kiindulva 6 lépésben ~3%-os összhozammal tudtuk szintetizálni. A következő előrelépés az acetyl védőcsoport benzoilre történő cseréje volt, ezáltal az összhozam 7 lépésben, ~30%-ra emelkedett, ezáltal lehetőség nyílt **47** védetlen származékának előállítására grammos tételben [13], illetve a minél alaposabb enzimológiai vizsgálatokra.

3. Glikopiranozil-amin származékok (amidok, iminek, karbodiimidek és ciánamidok) előállítása Staudinger reakcióval

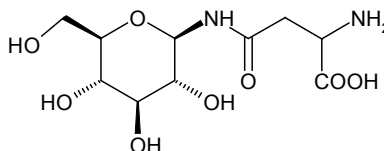
3.1. Glikozil-amidok szintézise

Az *N*-glikoproteineket a biokémiai folyamatokban betöltött szerepük [4] megismerése után kezdték el szélesebb körben tanulmányozni. Ezek a vegyületek szénhidrát-fehérje konjugátumok, ahol a két egységet peptidkötés kapcsolja össze, ahol az aszparaginsav glikozileződik. A természetben előforduló *N*-glikoproteinek alapegységeiben az aszparaginsav négy lehetséges módon kapcsolódhat cukormolekulához [1,33], melyek közül az *a.*, pontban ábrázolt a leggyakrabban előforduló kapcsolat (11. ábra):

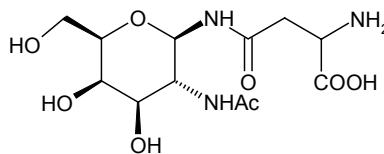
a., *N*-acetyl-D-glükózaminhoz 1,2 *transz* (β) kötéssel



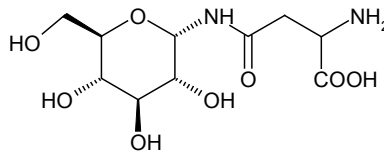
b., D-glükózil-aminhoz 1,2 *transz* (β) kötéssel



c., *N*-acetyl-D-galaktózaminhoz 1,2 *transz* (β) kötéssel



d., D-glükózil-aminhoz 1,2 *cisz* (α) kötéssel



11. ábra

Az utóbbi időben számos olyan származékot is izoláltak, amelyekben a *b-d.*, pontokban leírt alaplomolekulák találhatóak meg.

Az *N*-glikoproteinek általában 1,2-*transz* glikozil-amidokat tartalmaznak. Ezek mellett néhány olyan glikopeptid szerkezetét is felderítették, amelyekben 1,2-*cisz* amidkötéssel kapcsolódik össze a szénhidrát- és a peptidegység. Az első ilyen a nefritogenozid [34] volt: itt a D-glükóz és egy 21 aminosavból álló oligopeptid között α -peptidkötést azonosítottak.

Ilyen és ehhez hasonló molekulák előállítása nem jelent mást, mint glikozil-amidok szintézisét. Az irodalomban számos módszert leírtak ilyen típusú vegyületek szintézisére [1,33]. Ezek közül csak a leggyakrabban alkalmazott eljárásokat foglaltam össze.

3.1.1. Irodalmi előzmények

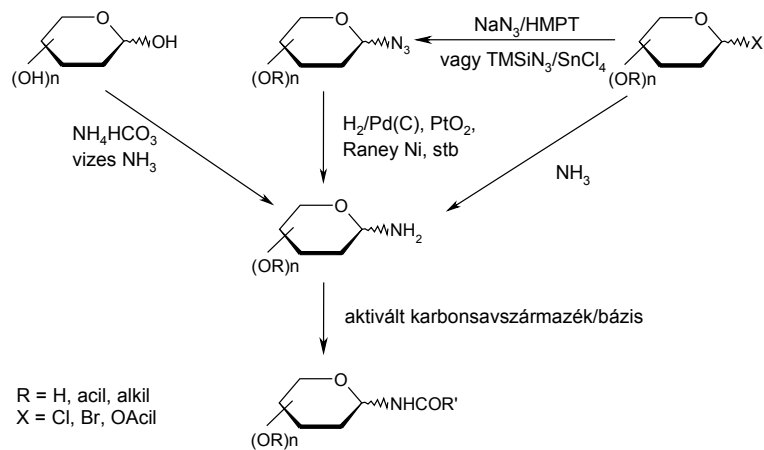
3.1.1.1. Glikozil-amidok előállítása glikozil-aminokból

A hagyományos út glikozil-amidok szintézisére [1,35] a megfelelő aminok acilezése karbonsavakkal, illetve származékaikkal (12. ábra).

A kiindulási glikozil-aminok előállítására számos módszert dolgoztak ki, melyek közül az alábbiakat alkalmazzák a leggyakrabban:

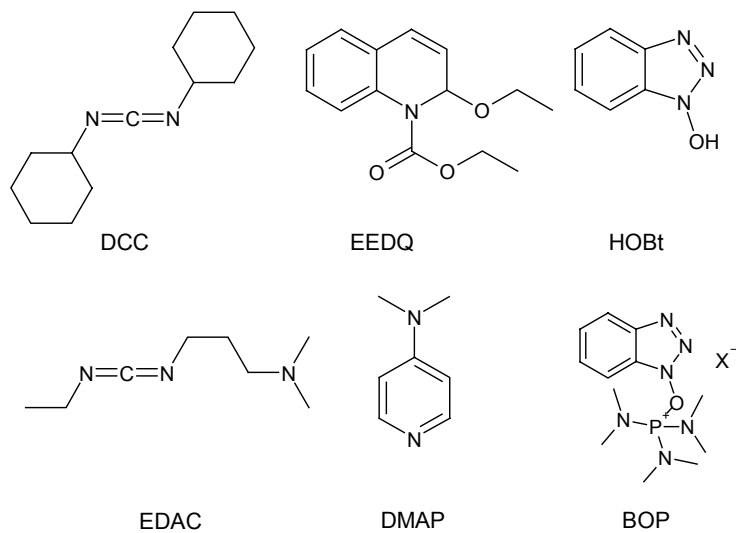
A: Glikozil-azidok redukciója katalitikus hidrogénezéssel, ahol katalizátorként palládium-szenet [36,37], platina(IV)-oxidot [38,39], Raney nikkelt [40], illetve Lindlar-katalizátort [41,42] alkalmaznak.

B: Nem védett redukáló mono-, illetve oligoszaccharidok reakciója ammónium-hidrogénkarbonáttal [43].



12. ábra

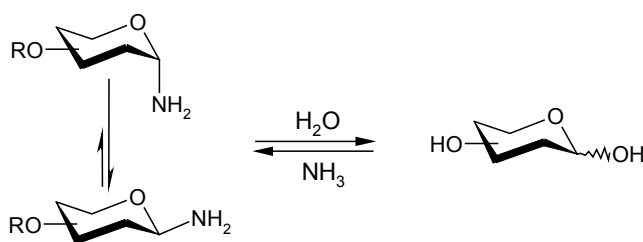
Az így kapott glikozil-aminokat a legtöbb esetben megfelelően védett, szabad karboxilcsoportot tartalmazó oldalláncú aminosavakkal [38,44], illetve oligopeptidekkel [37,41,45] reagáltatják a peptidkémiai ismert kapcsolószerekkel (13. ábra). A módszer széles körben elterjedt; akár szabad glikozil-aminokra is elvégezhető az acilezés a nitrogénatom nagyobb nukleofilitása miatt [46,47]. Legújában glikopeptid jó hozamú előállítására szilárdfázisú szintézist alkalmaznak [48,49].



DCC: Diczlohexilkarbodiimid
 EEDQ: 2-Etoxi-1-etoxikarbonil-1,2-dihidrokinolin
 HOBt: 1-Hidroxi-benztriazol
 EDAC: Etil-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid
 DMAP: 4-N,N-Dimetilaminopiridin
 BOP: Benztriazol-1-il-triszdimetilamino-foszfónium-hexafluorofoszfát

13. ábra

Az eljárás egyszerű, nagy hátránya azonban, hogy a glikopiranozil-aminok konfigurációsan instabilak. Semleges vagy savas közegben könnyen hidrolizálnak, illetve anomerizáció léphet fel (14. ábra).



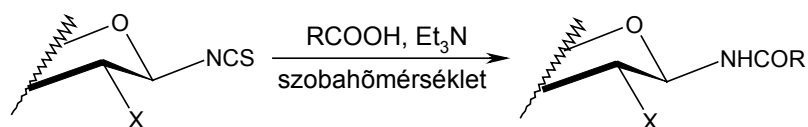
14. ábra

Sok esetben a kiindulási anyagként használni kívánt szacharidból a szükséges anomer vagy gyűrűizomer forma nem állítható elő [50,51], ami az aminocsoport enyhe anomer effektusának következménye.

1,2-*cisz* glikozil-amidok előállítása során is számos nehézség merült fel. A bevezetőben említett egyik lehetséges kapcsolat (11. ábra, *d.*, pont) előállítása céljából 1,2-*cisz* azidokat redukáltak a megfelelő glikozil-aminná, ám az ezt követő acilezés mindig anomerkeverék glikozil-amidot eredményezett [41,52]. Néhány esetben a keveréket oszlopkromatográfiával sem sikerült szétválasztani [44,45]. *N*-Acil- α -D-galaktopiranozil-aminokat a nem védett α -D-galaktozil-amin savanhidridekkel végzett acilezésével szintetizáltak piridin jelenlétében [53]. A nyerstermékek (hasonlóan a fentiekhez) szintén anomerkeverékek voltak, amelyeket reverzfázisú nagynyomású folyadékkromatográfiával választottak szét.

3.1.1.2. Glikozil-amidok előállítása glikozil-izotiocianátokból

Az acilezett glikozil-amidok képzésének kevésbé használt módja, amikor glikozil-izotiocianátokat használnak a glikozil-aminok helyett.

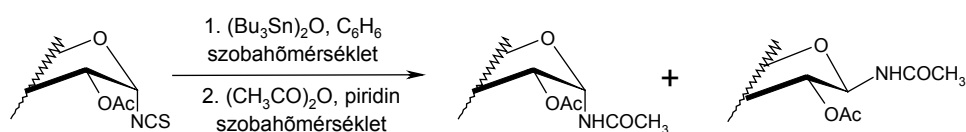


15. ábra

Az általános eljárás szerint [54] a kiindulási izotiocianátot 0,1 ekvivalens Et_3N jelenlétében $\sim 1,5$ ekvivalens karbonsavval szobahőmérsékleten kevertetik száraz toluolban 2-3 napig (15. ábra). A kívánt amidot oszlopkromatográfiás tisztítás után kapták meg 70-80%-os hozammal, melléktermékként glikozil-karbamidokat,

illetve -tiokarbamidokat izoláltak. Ilyen módszerrel kizárólag 1,2-*transz* glikozil-amidokat állítottak elő. A módszert kiterjesztették mono-, illetve oligoszacharidokból [55] szintetizált izotiocianátokra is; acilezőszerként ecetsavanhidridet [56], ecetsavat [54], megfelelően védett aminosavakat [57] és dikarbonsavakat [58,59] alkalmaztak.

Amennyiben 1,2-*cisz* glikopiranozil-izotiocianátokat (**54**, **55**) bisz-tributil-ónoxiddal [(Bu₃Sn)₂O] reagáltattak [60], akkor a megfelelő glikozil-aminokat kapták meg, melyek ecetsavanhidriddel végzett acilezése *N*-acetilezett glikopiranozil-aminok anomerkeverékét eredményezte (16. ábra).



Kiindulási anyag	Izolált hozam (%)	
2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-galaktopiranozil-izotiocianát (54)	56 (38)	57 (10)
2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-O-acetil- α -D-laktozil-izotiocianát (55)	58 és 59 (70) ^a	

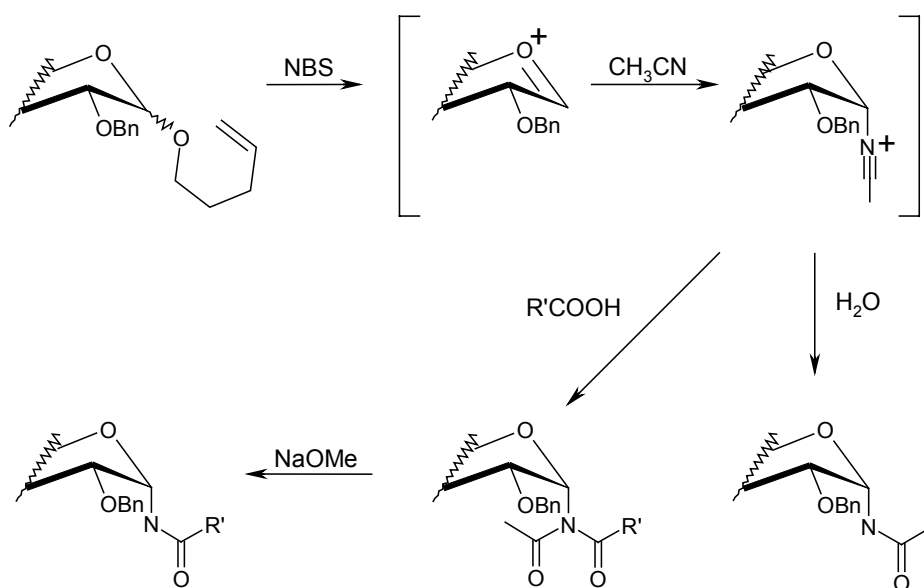
^a a keletkezett termékeket nem tudták szétválasztani

16. ábra

A két epimer glikozil-amid kialakulását a közttermékként megjelenő glikozil-amin anomerizációjával magyarázták.

3.1.1.3. Glikozil-amidok előállítása pentenil-glikozidokból

Nem résztvevő csoportokat tartalmazó pent-4-enil-glikopiranozidok reakciója N-bróm-szukcinimiddal vizes acetonitrilben főtermékként a megfelelő α -acetamidot eredményezte [61]. A kiindulási glikopiranozid anomerkonfigurációjától függetlenül az α -D-glikopiranozil-acetonitríliumionon keresztül megy végbe az átalakulás (17. ábra). Amennyiben a reakciót száraz acetonitrilben hajtjuk végre és a reakcióelegybe valamilyen karbonsavat teszünk, akkor ez a karbonsav *in situ* reagál az acetonitríliumionnal és a megfelelő α -D-imid keletkezik [31,32].



17. ábra

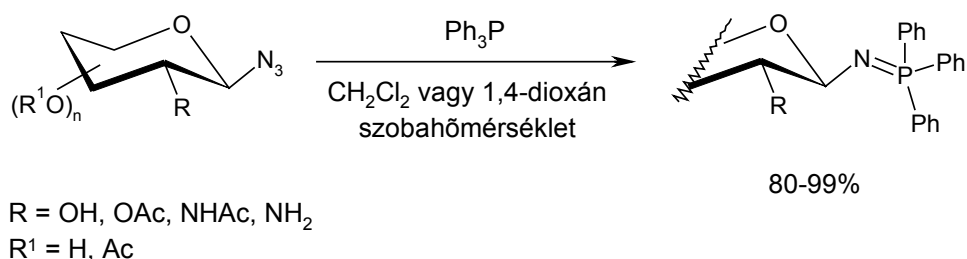
Az α -D-imidek nátrium-metiláttal végrehajtott szelektív dezacetilezése a megfelelő α -D-glikopiranozil-amidokat eredményezte.

Amennyiben a kiindulási pent-4-enil-glikopiranozid a kettes helyzetben ftálimidesoportot tartalmaz, akkor 1,2-*transz* amidokat, illetve imideket állítottak elő az előbb ismertetett eljárással [62].

3.1.1.4. Glikozil-amidok előállítása glikozil-azidokból glikozil-iminofoszfóránokon keresztül

Figyelemre méltó a glikozil-amidok szintézise terén a glikozil-foszfinimidek használatának térnyerése. Ennél az eljárásnál a glikozil-azidokból iminofoszfóránokat (más nevek: mint foszfinimin, λ^5 -foszfazén, iminofoszfín és foszfinimid is használatosak) állítanak elő Staudinger-reakcióval [63,64].

A β -D-glikozil-foszfinimidek első képviselőit védett illetve védetlen β -D-glikozil-azidok trifenilfoszfínnal való reakciójában írták le [65,66,67,68]. Ezekben az esetekben a megfelelő trifeniliminofoszfóránokat kristályosítással izolálták a reakcióelegyből, szerkezetüket NMR spektroszkópiai mérésekkel bizonyították (18. ábra).



18. ábra

Az így előállított vegyületek konfigurációsan és termikusan is stabilabbak, mint a glikozil-aminok, ezért a reakcióik közben nem kell számolnunk jelentős anomerizációval.

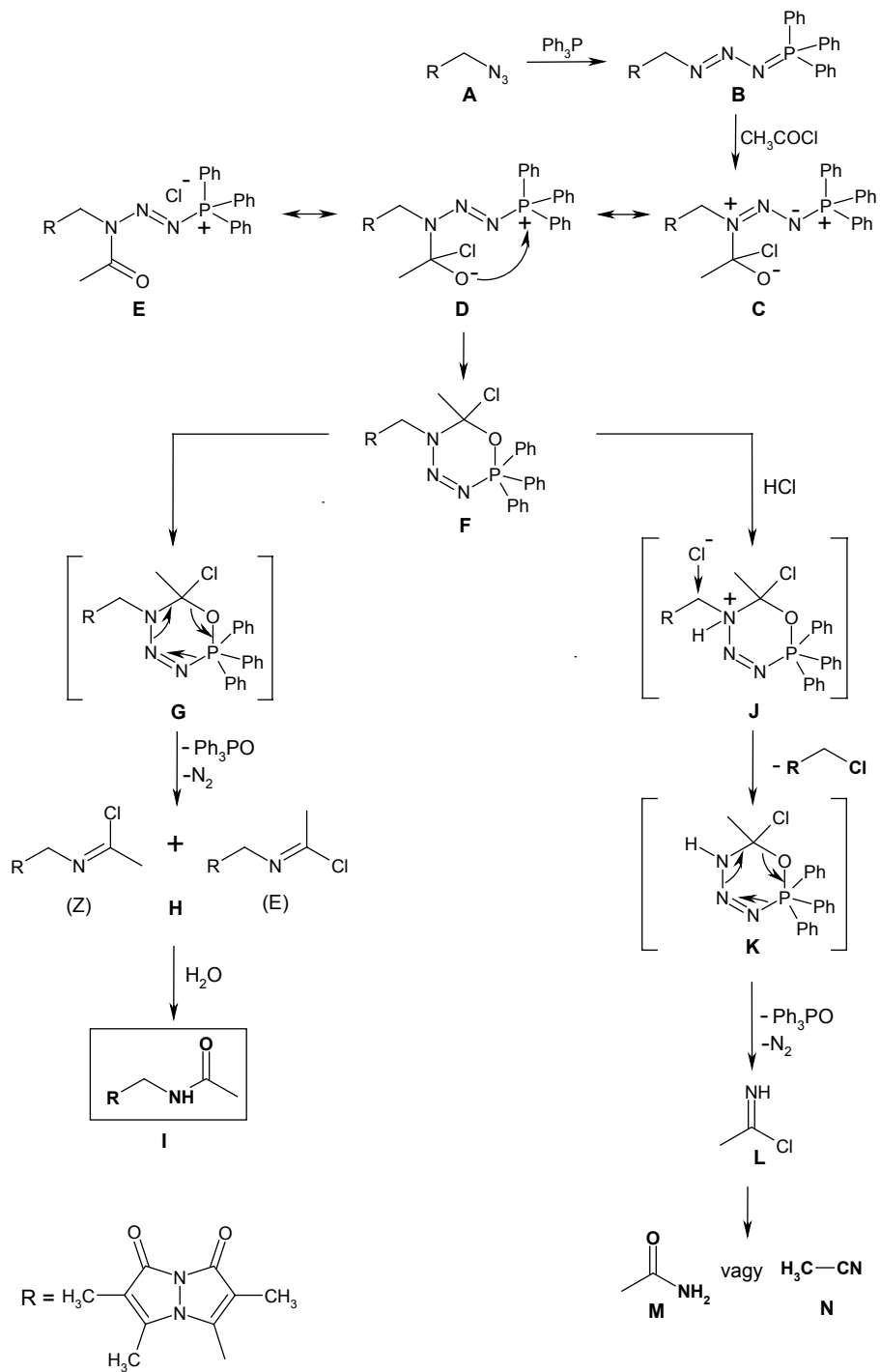
A glikozil-iminofosforánok és a megfelelő karbonsavak vagy karbonsavszármazékok (savhalogenidek, savanhidridek) reakciója a kívánt glikozil-amidokhoz vezetett.

A reakció mechanizmusát Shalev és munkatársai vizsgálták részletesen alifás azidokból kiindulva [69]. Az átalakulásokat modern spektroszkópai módszerekkel követték, majd a kapott eredmények alapján a 19. ábrán látható mechanizmust írták le. Az **A** kiindulási azidból trifenilfoszfínnal a **B** triazafoszfadién származék keletkezik. A **B** intermedier gyors reakcióban, közvetlenül reagál acetilkloriddal, és egy új közti termék (**C**) képződik (triazafoszfadién-addukt), amely további két mezomer határszerkezettel jellemezhető (**D** és **E**). Ez az addukt a hattagú gyűrűs oxa-foszfatriaziná (**F**) alakul. Az oxa-foszfatriazin átalakulása két úton történhet: periciklusos reakcióban nitrogénvesztéssel trifenilfoszfínoxiddá és **H** klóriminné (*E* és *Z* izomerek) alakul, amely víz hatására a megfelelő acetamiddá (**I**) hidrolizál. A másik lehetséges úton a **F** oxafoszfatriazin protonálódása (**J**) után klorid-indukált eliminációs reakcióban a dezalkilezett oxa-foszfatriazin (**K**) keletkezik. Ebből nitrogénvesztéssel trifenilfoszfínoxid és acetimidilklorid (**L**) alakul ki. Az utóbbi vegyület vizes hidrolízise acetamidot (**M**), míg sósaveliminációja acetonitrilt (**N**) eredményez.

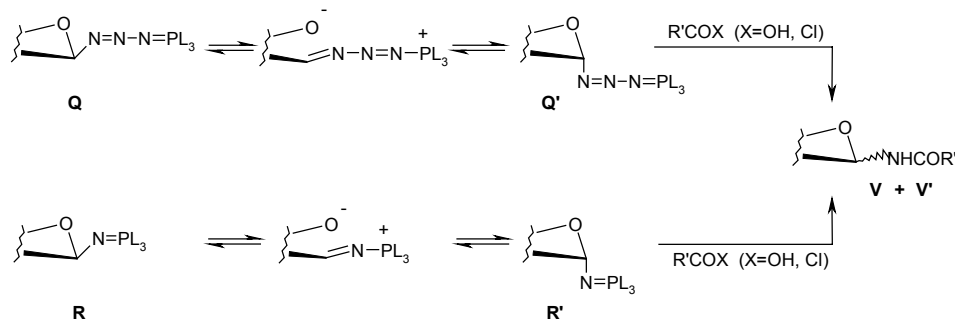
Az előbb ismertetett mechanizmusból jól látszik, hogy amennyiben acilezőszerként savhalogenidet alkalmaztak, akkor a kívánt amid mellett számos melléktermék (a kiindulási azidból halogénezett származék, míg a savhalogenidből savamid, illetve savnitril) keletkezett. (Egy másik kutatócsoport hasonló reakciókat tanulmányozott,

és az általuk felállított mechanizmus is hasonló a 19. ábrán ábrázolt mechanizmushoz [70].)

Glikopiranozil-azidok esetében ez a mechanizmus az anomer effektus következtében összetettebb [71,72,73]. Mivel a glikozil-triazafoszfadiének (**Q**) és -foszfinimidek (**R**) egyensúlyban vannak nyílt láncú formáikkal, így a gyűrűfelnyíláson keresztül fellépő anomerizáció α/β anomerelegy képződését eredményezheti (**V**, **V'**) (20. ábra).



19. ábra



20. ábra

1,2-*transz* D-glikopiranozil-azidokból (60-63) kiindulva sztereoselektív szintézissel számos 1,2-*transz* amidot állítottak (64-73) elő (5. táblázat). Acilezőszerként klórecetsavanhidridet, oktanoilkloridot, illetve megfelelően védett aszparaginsavat, oldószerként vízmentes diklórmetánt, toluolt, benzolt, illetve acetonitrilt alkalmaztak. Mind aromás (trifenil), mind alifás (trietil, tributil, trimetil) foszfinok használatára van példa az irodalomban.

Ezzel az eljárással a kívánt 1,2-*transz* amidokat oszlopkromatográfiás tisztítás után, jó hozammal (60-90%), fehér, kristályos anyagként izolálták. Ezt a módszert sikerrel alkalmazták szilárdfázisú glikopeptidszintézisben is [74].

A szubsztrát és a reagensek adagolását kétféleképpen valósították meg:

a., A kiindulási azidhoz adták az ekvivalens mennyiségű triaril(alkil)foszfin oldatát szobahőmérsékleten, majd ehhez az elegyhez a nitrogén kiegészítése után adagolták az 1-2 ekvivalens acilezőszert alacsony hőmérsékleten (5. táblázat, 4-6. sor). Ilyenkor gyakran tapasztalták azt, hogy trifenilfoszfin, illetve tributilfoszfin használata esetén nem keletkezett a kívánt amid [36,72,73]. Ezt a köztitermökként megjelenő β -D-glikopiranozil-foszfiniminek csökkentett reaktivitásával magyarázták. Ezen foszfinok alkalmazásának másik hátránya, hogy a melléktermökként keletkező foszfinoxidokat csak oszlopkromatográfiával lehet eltávolítani. A trietil, illetve a trimetilfoszfinoxid vízben oldódnak, így azokat könnyen ki lehet mosni a reakcióelegyből.

b., A kiindulási azid és az 1-2 ekvivalens acilezőszer oldatához csepegtettek hozzá 1 ekvivalens triaril(alkil)foszfint szobahőmérsékleten, illetve – 78°C-on (5. táblázat, 1-3. és 7-10. sor).

5. táblázat 1,2-transz D-glikopiranozil-amidok előállítása

Sor	Kiindulási azid			Q ₃ P	RCOX		Termék	Irodalom	
		R ¹	R ²	R ³	Q	R	X		Hozam (%)
1.	60	OAc	OAc	H	Et, Me		OH	64 (23)	[73, 75, 76]
2.	61	NHAc	OAc	H	Et, Me		OH	65 (77)	
3.	62	NHAc	OBn	H	nBu		OH	66 (54)	
4.	60	OAc	OAc	H	nBu	ClCH ₂	ClCH ₂ COO	67 (68)	[77, 78]
5.	63	OAc	H	OAc	nBu	ClCH ₂	ClCH ₂ COO	68 (73)	
6.	61	NHAc	OAc	H	nBu	ClCH ₂	ClCH ₂ COO	69 (36)	
7.	60	OAc	OAc	H	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	70 (90)	[71, 72]
8.	60	OAc	OAc	H	Ph	C ₇ H ₁₅	OH	nincs reakció	
9.	63	OAc	H	OAc	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	71 (90)	
10.	61	NHAc	OAc	H	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	72 (80)	
11.	60	OAc	OAc	H	Et		OH	73 (54)	[79]

1,2-*cisz* glikopiranozil-azidokból kiinduló amidszintézisre csak néhány példa van az irodalomban (6. táblázat). Ezek a reakciók jóval lassabban mennek végbe, mint az 1,2-*transz* azidokból kiinduló szintézisek. Ezekben az esetekben a kiindulási azid és az acilezőszer oldatához adták cseppenként a trifenilfoszfin oldatát szobahőmérsékleten (oldószerként a reakcióban használt oldószert alkalmazták). A reakcióelegyben általában előfordult mind a két anomer amid (keletkezésüket azzal magyarázták, hogy a hosszabb reakcióidő alatt a foszfazid köztitermék anomerizálódhat, ezáltal a reakció sztereoselektivitása nagymértékben leromlik), melyeket oszlopkromatográfiával választottak el egymástól.

6. táblázat 1,2-*cisz* glikopiranozil-amidok szintézise

Sor	Cukorkonfiguráció	Q	R	X	Hozam (%)	Irod.
1.	α -D-glüko (74)	Et		OH	77 (24)	[71, 75]
2.	α -D-glüko (74)	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	78 (70)	
3.	β -D-manno (75)	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	79 (37)	
4.	α -D-manno (76)	Ph	C ₇ H ₁₅	Cl	79, 80 (28)	

A peracetilezett α -D-glükopiranozil-azid (74) és a megfelelően védett aszparaginsav reakciójában 24%-os hozammal izolálták a 77 1,2-*cisz* amidot,

amelynek szerkezetét azonban semmilyen szerkezetvizsgáló-módszerrel nem bizonyították (6. táblázat, 1. sor).

Ugyanezt az azidot oktanoil-kloriddal reagáltatva trifenilfoszfin jelenlétében 16 óra múlva anomerelegyet kaptak (*cisz* / *transz* = 9:1), melyből oszlopkromatográfiás tisztítás után a **78** 1,2-*cisz* amidot 70 %-os hozammal nyerték ki (6. táblázat, 2. sor).

A β -D-mannopiranozil-azid peracetilezett származéka (**75**) oktanoil-kloriddal két óra alatt reagált el. A reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítása után 37%-os hozammal izolálták a megfelelő (**79**) glikozil-amidot. A másik anomer azid (**76**) reakciójában is megjelenik a **79** 1,2-*cisz* amid (*cisz* / *transz* = 1:3), de itt a két anomert nem tudták egymástól elválasztani (6. táblázat, 3-4. sor).

A fent említett irodalmi tapasztalatokat figyelembe véve célul tűztük ki a Staudinger-reakció sztereoszelektivitásának alaposabb tanulmányozását, melynek ismeretében lehetőség nyílhat 1,2-*cisz* amidok előállítására szélesebb körben alkalmazható eljárást kidolgozni.

3.1.2. Eredmények [80]

A Staudinger-reakció sztereoselektivitását 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-azidból (**74**) kiindulva tanulmányoztuk. Az irodalomban leggyakrabban használt alkil(aril)foszfinokat (trifenil-, trietil-, tri-n-butyl-, triszdimetilamino-), oldószerként vízmentes diklórmetánt és toluolt, acilezőszerként két ekvivalens benzoilkloridot alkalmaztunk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával és NMR spektroszkópiával követtük. Az iminofoszforán köztitermék kimutatása igen egyszerű, hiszen ez a származék a felcseppentés közelében jelenik meg vékonyréteg-lemezen az általunk alkalmazott futatóelegyben. Másrészt a reakcióban keletkező nitrogén kipezsgése is jól látható. A reakciókat úgy terveztük, hogy először 1 ekvivalens foszfinat adtunk a kiindulási anyaghoz szobahőmérsékleten, majd a köztitermék kialakulása után a benzoilkloridot 0°C-on. Megvizsgáltuk a reagensek fordított sorrendű adagolását is (a kiindulási azid és az acilezőszer elegyéhez adtuk a foszfinat), de ez az összeállítás nem vezetett eredményre. A tapasztalatainkat a 7. táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálataink azt mutatták, hogy trifenilfoszfin és toluol együttes alkalmazása esetén volt a leglassúbb a foszfinimid kialakulása (7. táblázat, 1. sor). Az acilezési reakció során a várt 1,2-*cisz* benzamid helyett 1,2-*transz* benzamidot (**81**) izoláltunk 82%-os hozammal. A trifenilfoszfin alkalmazásának hátránya, hogy a keletkező trifenil-foszfin-oxidot csak oszlopkromatográfiával lehet eltávolítani. Trialkilfoszfinok használata gyorsabb reakciót eredményezett (7. táblázat, 3-8. sor), viszont ezekben az esetekben is a **81** benzamidot és/vagy 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot (**82**) kaptunk, melynek keletkezését eddig még nem figyelték meg. E vegyület kialakulása feltehetően az alkil-foszfinimidek nagyobb bázicitásával magyarázható. A megfelelően védett D-glükopiranozil-kloridokat más reakciókban is izoláltuk (acetilklorid illetve naftoilklorid

használatakor). A további reakciókban igyekeztünk a savkloridok helyett savanhidrideket alkalmazni.

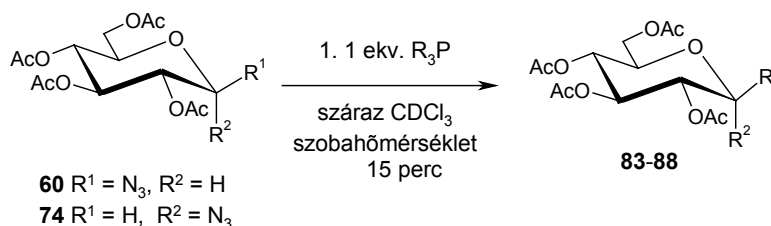
7. táblázat A 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-azid reakciója benzoil-kloriddal tri(aril)alkil-foszfinok jelenlétében

$$74 \xrightarrow[2. \text{ 2 ekv. PhCOCl/ } 0^\circ\text{C}]{1. \text{ 1 ekv. R}_3\text{P/}25^\circ\text{C}} 81 + 82$$

Sor	R	Oldószer	Foszfinimidek	Reakcióidő	81	82
			keletkezési ideje (perc)	(óra)	Izolált hozam, %	
1.	Ph	CH ₂ Cl ₂	30	12	82	-
2.	Ph	PhMe	120	20	83	-
3.	nBu	CH ₂ Cl ₂	15	3	-	52
4.	nBu	PhMe	30	6	28	29
5.	Et	CH ₂ Cl ₂	10	6	-	43
6.	Et	PhMe	10	7	-	43
7.	Me ₂ N	CH ₂ Cl ₂	10	4	-	53
8.	Me ₂ N	PhMe	10	3	-	53

Ahhoz, hogy jobban megismerjük a glikozil-iminofoszforánok tulajdonságait (kémiai és konfigurációs stabilitás, stb.) NMR spektroszkópai és forgatóképesség mérésekkel vizsgáltuk a peracetilezett α - és β -D-glükopiranozil-azidok (74, 60) reakcióját tributil-, trimetil-, és trisz-dimetilaminofoszfinnal (21.

ábra). A reakciókat közvetlenül CDCl_3 -ban hajtottuk végre szobahőmérsékleten. A tapasztalatokat a 8. táblázatban foglaltuk össze.

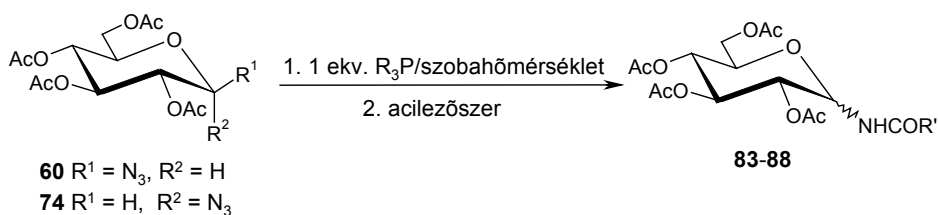


21. ábra

A kapott eredmények azt mutatták, hogy ilyen körülmények a **60** 1,2-*transz* azidból 1,2-*transz*, a **74** 1,2-*cisz* azidból 1,2-*cisz* D-glükopiranozil-iminofoszfórán keletkezett ~10 perc alatt. A kialakult köztitermékek anomerizációját a fajlagos forgatóképesség, illetve az ^1H NMR spektrumok folyamatos változása mutatta. Ezekben az esetekben is nyomon követhető volt az a kísérleti tapasztalat, hogy az 1,2-*cisz* származékok forgatóképessége erősen pozitív, míg az 1,2-*transz* vegyületeké gyengén negatív értékű. Az α - és β -tributil-foszfinimid (**83**, **84**) anomerizációja volt a leggyorsabb a vizsgált származékok közül (8. táblázat, 1-2. sor). A β -D-trifenil-glükopiranozil-foszfazid esetében Lafont és munkatársai [71] hasonlóan gyors anomerizációt írtak le (8 óra múlva 1:1, 24 óra múlva 1:4 volt a β/α arány). A **85** α -trimetilfoszfinimid ^1H NMR spektrumában negyedóra múlva is csak az 1,2-*cisz* termék jeleit láttuk. A **86** β -trimetilfoszfinimid esetében az anomerarány a következőképpen alakult: 5 perc múlva kizárólag β -anomer volt jelen a reakcióelegyben, 40 perc múlva ~22, 100 perc múlva ~10, 24 óra múlva ~7,5 volt a β és az α anomerek aránya (8. táblázat, 3-4. sor). A trisz dimetilaminofoszfin alkalmazása esetén a megfelelő foszfazido származékok keletkeztek (**87**, **88**), amely szerkezetre az anomer hidrogén és a foszfor közötti csatolás hiánya utal (8. táblázat, 5-6. sor). Ezen származékok anomerkonfigurációját igen könnyen meg tudtuk állapítani a $^3J_{\text{H-1,H-2}}$ csatolási

állandó értékéből. Mivel a foszfazidok acilezése gyakran glikopiranozil-kloridokat eredményezett, ezért a további kísérleteinkben nem alkalmaztuk ezeket amidszintézisekben. A vizsgált minták forgatóképességét hat nap múlva újra meghatároztuk, és azt tapasztaltuk, hogy egy köztes értéken beállt az egyensúly a két anomer között. Hasonló eredményeket kaptunk a *D-galacto* konfigurációjú azidok esetében is.

Az előzőekben tanulmányozott glikopiranozil-iminofoszfóránokat aktivált karbonsavszármazékokkal (savklorid, illetve savanhidrid) reagáltattuk (22. ábra). Oldószerként vízmentes diklórmetánt alkalmaztunk. A foszfinimideket szobahőmérsékleten alakítottuk ki, majd 1,2-*cisz* azidok esetén jeges vizes hűtés mellett, 1,2-*transz* azidok esetén szobahőmérsékleten végeztük el az acilezést.



22. ábra

8. táblázat A D-glükopiranozil-foszfinimidek és foszfazidok szerkezetének vizsgálata

Sor	Kiind azid	Termék	R	R ¹	R ²	δ (H-1) (³ J _{1,2} , ³ J _{1,P}) CDCl ₃	δ (C-1) (² J _{C-1,P}) CDCl ₃	Nyerstermék [α] _D , (c) CHCl ₃ - ban	
								Bepárlás után	6 nap múlva
1	74	83	nBu	H	N=P(nBu) ₃	5.35 (3.1, 23.0)	73.6 (21.2)	+94.8 (1.1)	+17.7 (1.1)
2	60	84		N=P(nBu) ₃	H	4.59 (8.9, 22.7)	75.8 (16.0)	+1.8 (1.1)	-3.7 (1.1)
3	74	85	Me	H	N=PMe ₃	5.36 (4.2, 22.1)	73.5 (22.0)	+96.6 (1.0)	+12.7 (1.0)
4	60	86		N=PMe ₃	H	4.61 (8.4, 27.0)	75.5 (12.2)	-4.9 (1.0)	+16.7 (1.0)
5	74	87	Me ₂ N	H	N=N- N=P(NMe ₂) ₃	5.18 (4.7, -)	91.0 -	+63.6 (1.3)	+55.4 (1.3)
6	60	88		N=N- N=P(NMe ₂) ₃	H	4.78 (8.6, -)	95.1 -	+53.4 (1.1)	+54.9 (1.1)

A **60** és **74** azidok reakciója benzoilkloriddal vagy benzoesavanhidriddel foszfinok jelenlétében minden esetben a **81** 1,2-*transz* benzamidot eredményezte 40-87%-os hozammal a kiindulás azid anomerkonfigurációjától függetlenül (9. táblázat, 1-6. sor). A **60** α -azidból és benzoilkloridból kiindulva vízmentes diklórmetánban az előzőekben említett 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot (**82**) kaptuk meg (9. táblázat, 2. sor).

A **64** azidból naftoilkloriddal a kívánt amid mellett a halogénezett származék is keletkezett, melyeket egymástól oszlopkromatográfiával sem sikerült szétválasztani (9. táblázat, 7. sor).

Az ecetsavanhidriddel végzett acilezési reakciókban minden esetben a **89** β -D-acetamidot kaptuk meg 65-72%-os hozammal (9. táblázat, 8-11. sor).

Az eddigiekben felsorolt kísérletek eredményei azt mutatták, hogy a megfelelő α -D-iminofoszforánok anomerizációja során alakulnak ki az 1,2-*transz* amidok. Az anomerizációt elősegítheti az oldószerként használt diklórmetán esetleges savtartalma is. Ezért néhány reakciót 1,4-dioxánban végeztünk el, de ilyen körülmények között sem tudtunk 1,2-*cisz* amidokat izolálni (9. táblázat, 5. és 11. sor).

A sztérikusan zsúfolt 2,2-dimetil propionsavanhidriddel hosszú reakcióidő után sem ment végbe teljesen a reakció. A **90**, **91** amidok gyenge hozammal keletkeztek (9. táblázat, 12-14. sor).

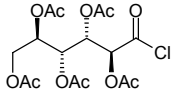
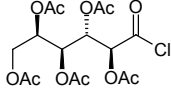
Amennyiben erősen elektronszívó csoportot tartalmazó acilezőszert alkalmaztunk, sikerült sztereoselektíven végrehajtani az amidképzést (9. táblázat, 15-19. sor). Trifluorecetsavanhidriddel a **60** azidból 76%-os hozammal keletkezett a megfelelő **92** β -D-trifluoracetamid (9. táblázat, 15. sor). Hosszabb reakcióidő esetén megjelent mind a két anomer amid a reakcióelegyben, amely alapján azt feltételezhetjük, hogy a keletkezett **92** trifluoracetamid anomerizálódik a **93** α -amid származékká (9. táblázat, 16. sor). A **74** 1,2-*cisz* azidból kiindulva jó hozammal kaptuk meg a **93** 1,2-*cisz* trifluoracetamidot, amelyet oszlopkromatográfiával választottuk el a másik anomertől (9. táblázat, 17-18. sor).

Hasonló módon triklórecetsavanhidriddel a **74** azidból kiindulva 69%-os hozammal izoláltuk az **94** 1,2-*cisz* triklóracetamidot (9. táblázat, 19. sor).

Peracetilezett aldonsavkloridokkal is jó hozammal keletkeztek a **95**, **96** 1,2-*transz* amidok (9. táblázat, 20-21. sor).

A D-glükopiranozil-foszfiniminek acilezését vizsgálva megállapítottuk, hogy a glikopiranozil-trimetil-foszfiniminek rendelkeznek a legmegfelelőbb sajátságokkal preparatív szempontból: a használt apoláros oldószer(ek)ben oldódtak, és a reakciókészségük kedvezőnek bizonyult. Másrésről a melléktermékként keletkező trimetil-foszfinoxidot vizes extrakcióval el tudtuk távolítani a reakcióelegyből, így nagymértékben egyszerűsítettük az eljárást (nem volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra). A trimetil-foszfinimidek acilezése gyors folyamat, azonban az 1,2-*transz* amidok gyorsabban alakultak ki az 1,2-*cisz* amidokhoz képest (ez a folyamat kromatográfiásan, illetve ¹H NMR spektroszkópiás mérésekkel is követhető). Ezáltal a kapott termékek akkor is 1,2-*transz* amidok voltak, amikor 1,2-*cisz* azidokból indultunk ki. Ennek az lehet az oka, hogy a reakció során lehetőség van mind a foszfinimidek, mind a keletkezett amidok anomerizációjára [72,81] a piranozgyűrű felnyílása révén (20. ábra). A termék konfigurációját az amidcsoport anomer effektusa határozza meg, amely a β-anomerek kialakulásának kedvez. Sikerült az 1,2-*cisz* konfigurációt megtartanunk azokban az esetekben, amikor erősen elektronegatív csoportot tartalmazó acilező ágenst alkalmaztunk.

9. táblázat 1-N-Acil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glükopiranozil)-aminok előállítása

Sor	Kiind. azid	R	Oldószer	Acilezőszer	Reakcióidő (perc)	Termék (izolált hozam, %)	
						α -amid	β -amid
1.	60	Ph	CH ₂ Cl ₂	PhCOCl	120	-	81 (82)
2.	74	Ph	CH ₂ Cl ₂	PhCOCl	150	82 (54-61) ^a	-
3.	74	Ph	PhMe	PhCOCl	20 óra	-	81 (82)
4.	74	Me	CH ₂ Cl ₂	(PhCO) ₂ O	180	-	81 (74)
5.	74	Me	1,4-dioxán	(PhCO) ₂ O	600	-	81 (87)
6.	74	Me ₂ N	CH ₂ Cl ₂	(PhCO) ₂ O	20 óra	-	81 (40)
7.	60	Me	CH ₂ Cl ₂	2-naftoilklorid	10	Komplex elegy	
8.	60	nBu	CH ₂ Cl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	15	-	89 (72)
9.	74	nBu	CH ₂ Cl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	360	-	89 (72)
10.	74	Me	CH ₂ Cl ₂	(CH ₃ CO) ₂ O	10	-	89 (65)
11.	74	Me	1,4-dioxán	(CH ₃ CO) ₂ O	300	-	89 (72)
12.	60	nBu	CH ₂ Cl ₂	(tBuCO) ₂ O	7 nap	-	90 (15)
13.	74	nBu	CH ₂ Cl ₂	(tBuCO) ₂ O	3 nap	91 (5)	90 (21)
14.	74	Et	CH ₂ Cl ₂	(tBuCO) ₂ O	3 nap	-	90 (15)
15.	60	nBu	CH ₂ Cl ₂	(CF ₃ CO) ₂ O	15	-	92 (76)
16.	60	nBu	CH ₂ Cl ₂	(CF ₃ CO) ₂ O	60	93 (35)	92 (49)
17.	74	nBu	CH ₂ Cl ₂	(CF ₃ CO) ₂ O	30	93 (52)	92 (9)
18.	74	Ph	CH ₂ Cl ₂	(CF ₃ CO) ₂ O	60	93 (68)	92 (19)
19.	74	Me	CH ₂ Cl ₂	(CCl ₃ CO) ₂ O	10	94 (69)	-
20.	60	Me	CH ₂ Cl ₂		15	-	95 (84)
21.	60	Me	CH ₂ Cl ₂		15	-	96 (55)

a: 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot (82) izoláltunk

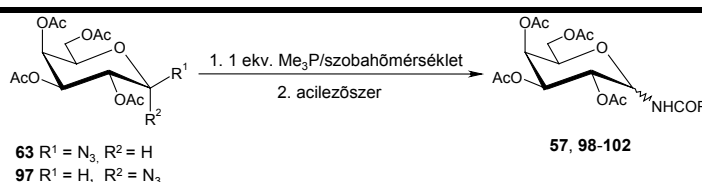
Hasonló körülmények között vizsgáltuk meg a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galaktopiranozil-azid mindkét anomerjének (**63**, **97**) acilezési reakcióit trimetilfoszfin jelenlétében (10. táblázat). Oldószerként vízmentes diklórmetánt használtunk.

Az acetilezési és a benzoilezési reakciókban a kiindulási azid anomer konfigurációjától és az alkalmazott acilezőszertől függetlenül minden esetben a megfelelő **57** és **98** 1,2-*transz* amidokat kaptuk meg (10. táblázat, 1-6. sor). A reakcióelegy bepárlása után a végterméket kristályosítással vagy kromatográfiásan tisztítottuk.

Triklór-, illetve trifluorecetsavanhidriddel a **97** alfa azidból sztereoselektíven a **100** és a **101** 1,2-*cisz* amidokat izoláltuk. A **63** béta azidból anomerkeveréket kaptunk melyeket nem sikerült szétválasztani (10. táblázat, 7-10. sor).

10. táblázat 1-N-Acil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galaktopiranozil)-aminok előállítása

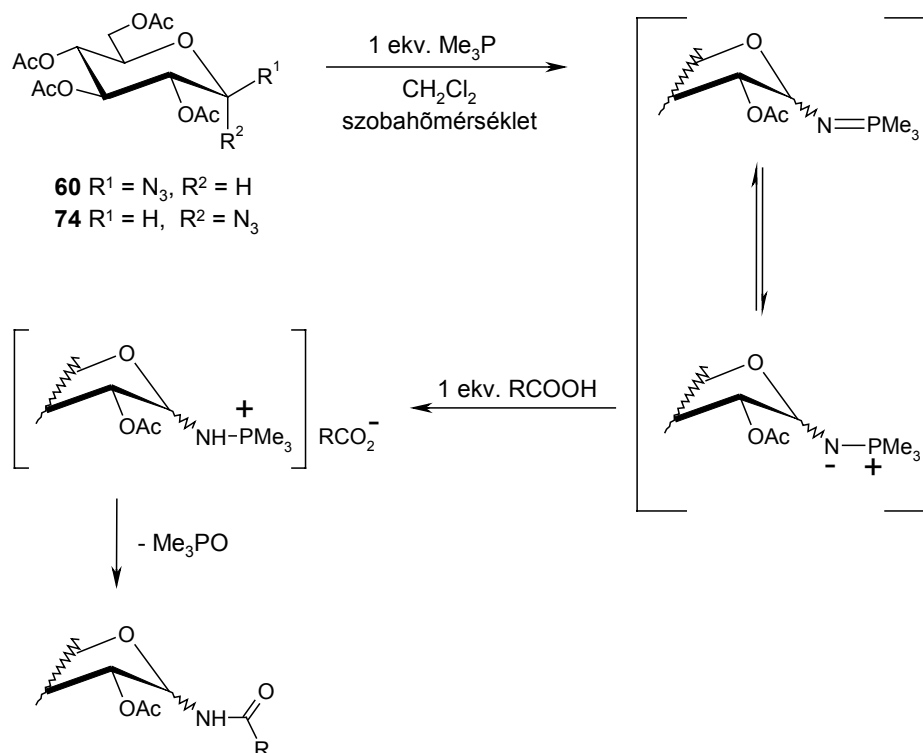
Sor	Kiind. azid	Acilezőszer	Reakcióidő (perc)	Termék (izolált hozam, %)	
				α -amid	β -amid
1.	63	PhCOCl	150	-	98 (58)
2.	97	PhCOCl	300	-	98 (58)
3.	63	(PhCO) ₂ O	40	-	98 (57)
4.	97	(PhCO) ₂ O	40	-	98 (57)
5.	63	(CH ₃ CO) ₂ O	40	-	57 (80)
6.	97	(CH ₃ CO) ₂ O	60	-	57 (59)
7.	63	(CF ₃ CO) ₂ O	45	100, 99 (51) ^a	
8.	97	(CF ₃ CO) ₂ O	30	100 (60)	-
9.	63	(CCl ₃ CO) ₂ O	40	101, 102 (59) ^a	



10.	97	(CCl ₃ CO) ₂ O	40	101 (66)	-
-----	----	--------------------------------------	----	----------	---

a: nem tudtuk tiszta formában izolálni

Ismert, hogy az allil-foszfinimimek és rokonvegyületeik rendkívül erős bázisok [82]. Arra gondoltunk, hogy kihasználjuk az erősen bázikus és a lehető legkisebb térkitöltésű D-trimetil-glükopiranozil-foszfinimidek reaktivitását és egyszerű karbonsavakat használunk az acilezési reakciókban. Azt tapasztaltuk, hogy enyhe körülmények között sikerült számos glükopiranozil-amidot előállítani *karbonsavakkal* végzett acilezési reakciókban (23. ábra).



23. ábra

A reakcióelegy feldolgozása igen egyszerű volt: az oldószert és a trimetil-foszfin-oxidot kidesztilláltuk a termék mellől, amely fehér, kristályos anyagként a

lombikban maradt. A nyersteget átkristályosítással tisztítottuk. Néhány esetben kromatográfiás tisztítást kellett alkalmazni (az el nem reagált aromás karbonsavakat könnyen el tudtuk választani végterméktől). Az eredményeket a 11. táblázatban foglaltuk össze.

A **60** 1,2-*transz* azidból igen jó hozammal keletkeztek a megfelelő 1,2-*transz* amidok (**73**, **81**, **89**, **103-106**), míg a **74** 1,2-*cisz* azidból konfigurációváltással szintén 1,2-*transz* amidokat kaptunk.

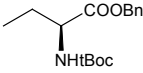
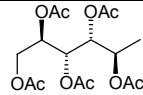
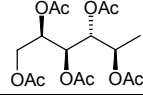
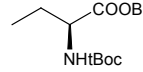
Az alkalmazott savak közül figyelemreméltó az *N*-terc-butoxikarbonil-*L*-aszparaginsav *N*¹-benzilésztere, amellyel enyhe körülmények között sikerült előállítani a glikoproteinek egyik építőkövét (11. táblázat, 1. és 10. sor). Az ilyen típusú reakciókban *nem szükséges* aktivált aminosav, illetve komplikált és költséges kapcsoló ágens alkalmazása, és nem kell számolnunk melléktermékek képződésével sem, amelyek megnehezítik a főtermék izolálását.

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR és IR spektroszkópiával igazoltuk (a részletes elemzést a Kísérleti rész tartalmazza).

A hidrogéneket ¹H-¹H COSY mérések alapján asszignáltuk A piranózgyűrű konformációját az ¹H NMR spektrumból származtatott vicinális csatolási állandók alapján határoztuk meg. Az anomercentrum konfigurációjának meghatározására a ³J_{1,2} csatolási állandót használtuk fel, amelyről ismert, hogy *gauche* helyzetű magok között kisebb (4-6 Hz), mint a *transz* helyzetűek (8-10 Hz) között.

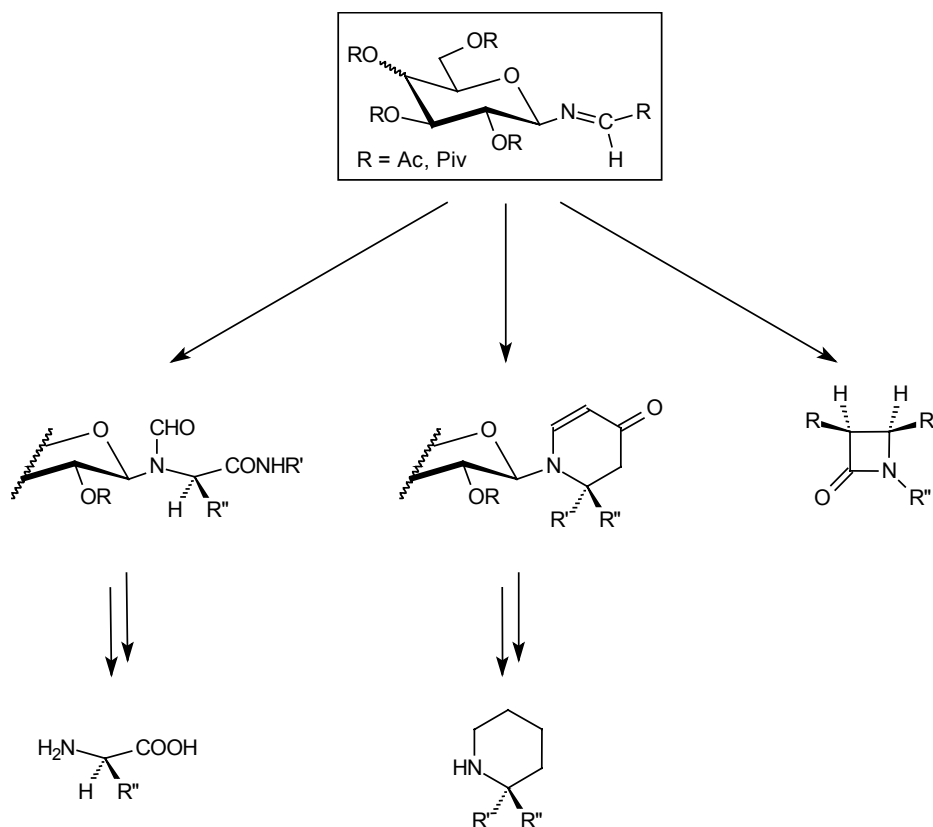
A ¹³C NMR spektrumokban az összes karakterisztikus jelet detektáltuk: az amid-, és az acetilsoport karbonilszeneit, illetve a piranózgyűrű szeneit a szokásos tartományban. Az IR spektrumokban megtaláltuk a karakterisztikus jeleket: ~3430 és ~1630 cm⁻¹ (NHCO), valamint ~1750 cm⁻¹ (MeC=O).

11. táblázat *1-N-Acyl-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glükopiranozil)-aminok előállítása*

Sor	Kiindulási azid	R	Reakcióidő (óra)	Termék (izolált hozam, %)
1.	60		16	73 (83)
2.		Ph	15	81 (82)
3.		Me	3	89 (58)
4.		pMe-C ₆ H ₄	24	103 (85)
5.		pNO ₂ -C ₆ H ₄	16	104 (57)
6.		pCl-C ₆ H ₄	16	105 (83)
7.		Et	3	106 (52)
8.			24	komplex reakcióelegy
9.			24	komplex reakcióelegy
10.	74		18	73 (70)
11.		Ph	48	81 (91)
12.		pMe-C ₆ H ₄	18	103 (41)
13.		pNO ₂ -C ₆ H ₄	48	104 (23)
14.		pCl-C ₆ H ₄	19	105 (47)

3.2. Glikopiranozil iminek (Schiff-bázisok) szintézise

Napjaink egyik leginkább tanulmányozott és alkalmazott területe a sztereo-szelektív és –specifikus szintézisek kidolgozása, melyek alkalmazásával számos biológiailag aktív vegyület tiszta enantiomerjének szintézisét oldották meg. Ilyen eljárások során gyakran használnak királis segédanyagokat [83] is, mint pl. glikopiranozil-imineket (Schiff-bázisokat). Ezen vegyületeket - mint királis imineket - gyakran alkalmazzák tetrahidro-piridin [84,85,86], β -laktám [87,88], valamint aminosav-analagonok [89,90] előállításakor kiindulási anyagokként (24. ábra).

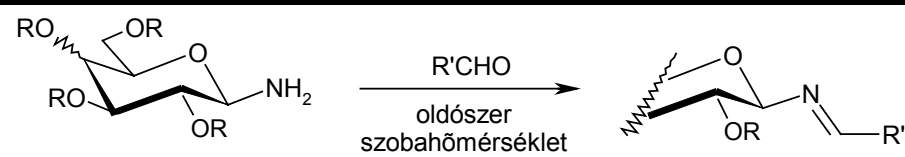
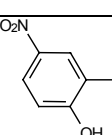
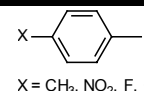
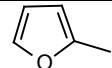
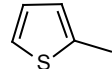
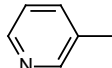
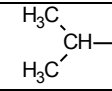


24. ábra

3.2.1. Irodalmi előzmények

Ezeket az *N*-1-arilidén- vagy alkilidén- származékokat eddig az *O*-en védett glikopiranozil-aminok (**107**, **108**) és aldehidek kondenzációs reakciójával nyerték (12. táblázat) különböző oldószerekben (metanol [40], 2-propanol [91] vagy pentán [92]).

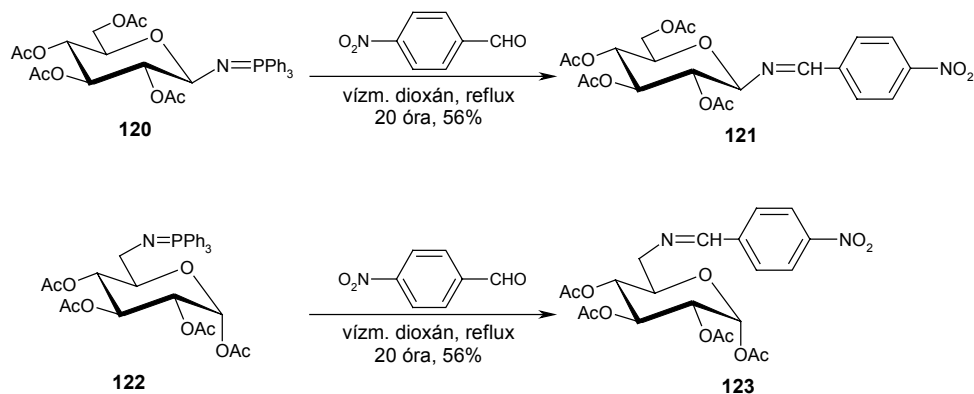
12. táblázat *Glikopiranozil-iminek előállítása*

					
Cukorkonfiguráció	R	R'	Reakcióidő, óra	Izolált hozam, %	Irod.
β -D-glüko (107)	Ac	Ph	5 perc	109 (70)	[40]
			5 perc	110 (60)	
β -D-galakto (108)	Piv	 X = CH ₃ , NO ₂ , F, Cl	1-2	111-114 (~90)	[92]
			24	115 (80)	[86]
			24	116 (78)	
			8	117 (99)	
			Nincs adat	118 (kvant.)	[92]
		tBu	Nincs adat	119 (kvant.)	

Hasonló módon szintetizáltak néhány arabino- és fukopiranozilszármazékot is a megfelelő aminből kiindulva [93].

A kiindulási 1,2-*transz* glikopiranozil-aminokból (**107**, **108**) 1,2-*transz* iminek (**109-119**) keletkeztek. Egyetlen utalás található az irodalomban 1,2-*cisz*- β -D-galaktopiranozil-imin-származék előállítására [92], de a szerkezetigazolás és a módszer is eléggé hiányos (pl. nem derül ki az egyértelműen, hogy hogyan állapították meg az anomerkonfigurációt.). A kapott Schiff-bázisokban a C=N kettős kötéssel kapcsolódó szubsztituensek *anti* helyzetben vannak [94].

A glikopiranozil-iminek másik előállítási módja a glikozil-iminofoszfóránokból kiinduló szintézis. Az irodalomban eddig csak két példa [67] van ilyen módon előállított Schiff-bázisra. Először a megfelelően védett azidok trifenil-foszfinnal végrehajtott reakciójából izolálták a **120** és **122** trifenil-iminofoszfóránokat, melyekből több órás forralás után 4-nitro-benzaldehiddel közepes hozammal állították elő a **121** és **123** glükopiranozil-imineket (25. ábra).

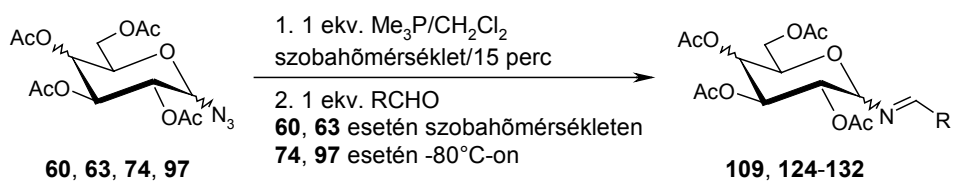


25. \u00e1bra

Mindezek figyelembev\u00e9tel\u00e9vel c\u00e9lul t\u00fct\u00fcnk ki olyan szint\u00e9zis kidolgoz\u00e1s\u00e1t, amelyben j\u00f3 hozammal, enyhe k\u00f6r\u00fclm\u00e9nyek k\u00f6z\u00f6tt lehet glikopiranozil-imineket el\u00f3\u00e1llítani.

3.2.2. Eredm\u00e9nyek [80]

Az *in situ* el\u00f3\u00e1llított, $^1\text{H-NMR}$ -spektroszk\u00f3pi\u00e1val jellemzett trimetilglikopiranozil-iminofoszf\u00f3r\u00e1nok reaktivit\u00e1s\u00e1t egysz\u00e9r\u00fc aldehydekekkel szemben is megvizsg\u00e1ltuk (26. \u00e1bra).

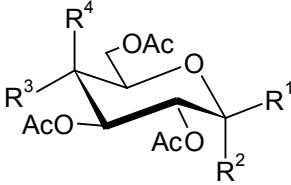


26. \u00e1bra

A **60**, **74** D-gl\u00fcko-, illetve a **63**, **97** D-galaktopiranozil-azidokb\u00f3l a megfelel\u00f3 iminofoszf\u00f3r\u00e1nok 15 perc alatt keletkeztek szobah\u00f6m\u00e9rs\u00e9kleten 1

ekvivalens trimetilfoszfín hatására. Oldószerként vízmentes diklórmétánt alkalmaztunk. Az 1,2-*transz* glikozil-foszfínimidek enyhe körülmények között (~10 perc alatt, szobahőmérsékleten) jó termeléssel (80-90%) alakultak át a **109**, valamint a **124-132** 1,2 *transz* Schiff-bázisokká (13. táblázat).

13. táblázat Schiff-bázisok

				
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
109	C ₆ H ₅ -CH=N	H	OAc	H
124	pCl-C ₆ H ₄ -CH=N	H	OAc	H
125	CBr ₃ -CH=N	H	OAc	H
126	H	CBr ₃ -CH=N	OAc	H
127	C ₆ H ₅ -CH=N	H	H	OAc
128	pCl-C ₆ H ₄ -CH=N	H	H	OAc
129	1-C ₁₀ H ₇ -CH=N	H	H	OAc
130	pCN-C ₆ H ₄ -CH=N	H	H	OAc
131	CBr ₃ -CH=N	H	H	OAc
132	H	CBr ₃ -CH=N	H	OAc

A reakcióelegy feldolgozása igen egyszerűnek bizonyult: a diklórmétán és a keletkezett trimetilfoszfin-oxid kidesztillálása után a termékek (**109**, **124-132**) a lombikban maradtak, és a szilárd maradékot átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Az α anomer foszfinimidek átalakításakor bekövetkező anomerizációt a hőmérséklet csökkentésével sem tudtuk befolyásolni, így -80 °C-on is a megfelelő β -imineket izoláltuk 60-80%-os hozammal (14. táblázat, 2., 4., 8. sor). Az α anomerkonfigurációjú termékeket (**126**, **132**) csak az erősen elektronszívó csoportot tartalmazó tribrom-acetaldehidből tudtuk szintetizálni alacsony hőmérsékleten (14. táblázat, 6. és 13. sor).

14. táblázat *1-N-Arilidén(alkilidén)-[2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glüko(galakto)-piranozil]-imine*ek előállítása

Sor	Kiindulási anyag	R	Reakcióidő (perc)	Termék (izolált hozam, %)
1.	60	Ph	10	109 (81)
2.	74	Ph	180	109 (87)
3.	60	pCl-C ₆ H ₄	10	124 (73)
4.	74	pCl-C ₆ H ₄	10	124 (75)
5.	60	CBr ₃	10	125 (95)
6.	74	CBr ₃	60	126 (53)
7.	63	Ph	10	127 (97)
8.	97	Ph	10	127 (96)
9.	63	pCl-C ₆ H ₄	10	128 (90)
10.	63	1-C ₁₀ H ₇	10	129 (87)
11.	63	pCN-C ₆ H ₄	5	130 (90)
12.	63	CBr ₃	5	131 (69)
13.	97	CBr ₃	60	132 (80)

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR és IR spektroszkópiával igazoltuk (a részletes elemzést a Kísérleti rész tartalmazza).

A hidrogéneket ¹H-¹H COSY mérések alapján assignáltuk. A piranozgyűrű konformációját az ¹H NMR spektrumból származtatott vicinális csatolási állandók

alapján határoztuk meg. Az anomercentrum konfigurációjának meghatározására a $^3J_{1,2}$ csatolási állandót használtuk fel, amelyről ismert, hogy *gauche* helyzetű magok között kisebb (4-6 Hz), mint a *transz* helyzetűek (8-10 Hz) között.

A ^{13}C -NMR spektrumokban is megjelent az iminocsoport karakterisztikus jele (159-161 ppm). Ezen kívül az összes jellegzetes jelet detektáltuk (acetilcsoport, piranózgyűrű szenei).

3.3. Glikopiranozil-karbodiimidek és -ciánamidok szintézise

A glikozil-karbodiimidek számos olyan glikokonjugátum (trehazolin típusú glikozidáz inhibitorok [95,96], glükocinnamoil-spermidin antibiotikumok [97,98], stb.) szintézisének kulcsintermedierei, melyek fontos szerepet játszanak a biológiai rendszerekben [4]. Ezen vegyületekben (tio)karbamidkötés található, mely karbodiimidből víz, illetve hidrogénszulfid nukleofil addíciójával könnyen kialakítható. A glikozil-karbodiimidek másik lehetséges felhasználása a szénhidrátalapú dendrimerek szintézise [99]. Ezen vegyületek számos kedvező tulajdonsággal rendelkeznek: biológiailag könnyen lebomlanak, nem toxikusak és királisak.

3.3.1. Irodalmi előzmények

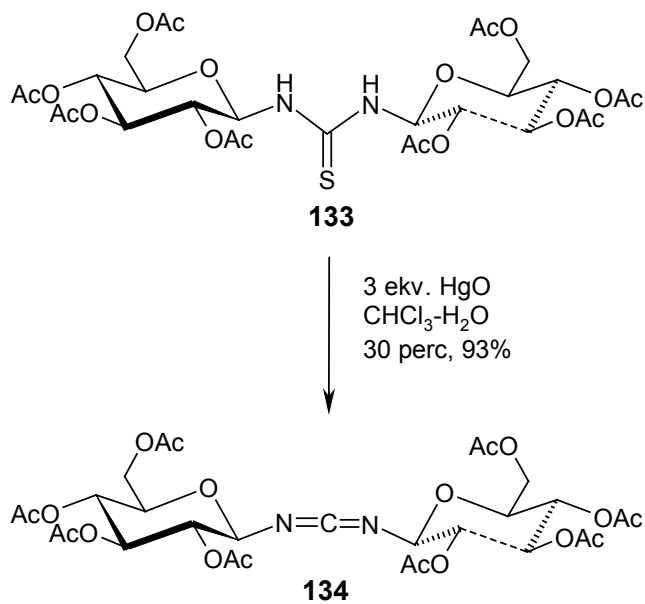
A glikozil-karbodiimidek előállítására alkalmas módszerek [100] közül az alábbiakat alkalmazzák a leggyakrabban:

- glikozil-(tio)karbamidok eliminációja
- glikozil-izo(tio)cianátokból kiindulva Staudinger reakcióval.

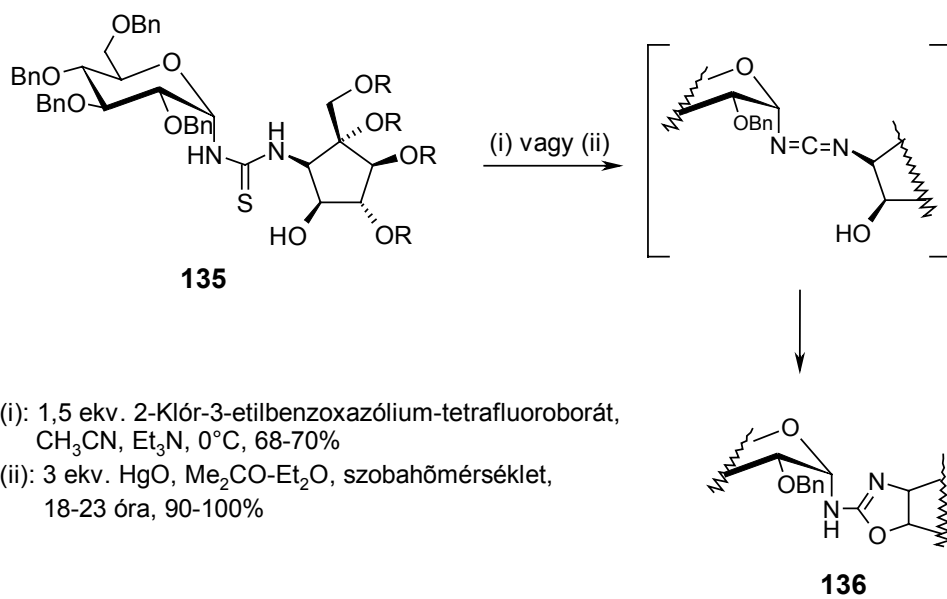
3.3.1.1. Glikozil-karbodiimidek előállítása glikozil-tiokarbamidokból

Az egyszerű módon előállítható glikopiranozil-tiokarbamidokból [99,101,102,103] kiinduló szintézisekben higany(II)-oxidot [56,104], illetve 3-etil-2-klórbenzoxazólium-tetrafluoroborátot [105] alkalmaznak a hidrogén-szulfid eliminációjára. Ilyen körülmények között szimmetrikus (27. ábra), illetve aszimmetrikus karbodiimideket is előállítottak (28. ábra). Nem résztvevő csoportot tartalmazó **135** 1,2-*cisz*-D-glükopiranozil-tiokarbamidokból kiindulva a

karbodiimid köztiterméken keresztül a **136** trehazolin analogonokat szintetizáltak (28. ábra).



27. ábra



28. ábra

3.3.1.2. Glikozil-karbodiimidek előállítása módosított Staudinger reakcióval

A védett β -D-glikopiranozil-azidokból trifenilfoszfinnal a megfelelő trifenil-imino-foszforánokat állították elő, melyek különböző izo(tio)cianátszármazékokkal való reakciójukban 1,2-*transz* glikopiranozil-karbodiimidekké alakultak át. Az izo(tio)-cianátok szerkezetétől függően szimmetrikus, illetve aszimmetrikus karbodiimideket állítottak elő (15. táblázat).

A **120** trifenil-foszfinimid és a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-izotiocianát (**1387**) reakciója a **134** szimmetrikus karbodiimidet eredményezte (15. táblázat, 1. sor).

A **120** trifenil-foszfinimid és a 1,2,3,4-di-O-izopropilidén-6-izotiocianato- α -D-galaktopiranóz (**137**) reakciójával a **139** aszimmetrikus karbodiimidet kapták meg (15. táblázat, 2. sor).

A módszert sikeresen alkalmazták β -ciklodextrinszármazékok (**141**, **143**) előállítására is (15. táblázat, 3-4. sor).

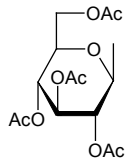
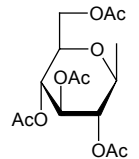
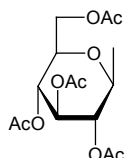
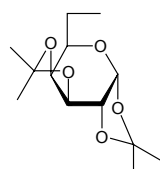
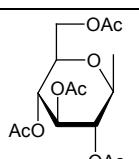
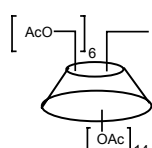
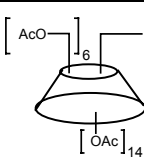
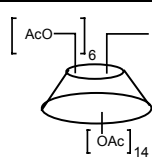
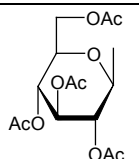
Alifás izo(tio)cianátok alkalmazása esetén a reakció csak magas hőmérsékleten (80-85°C) játszódott le. Az előállított karbodiimideket (**144**, **146-149**) frakcionált desztillációval, illetve oszlopkratográfiával tisztították. Ez utóbbi esetben azonban melléktermékként megjelent a megfelelő karbamidszármazék is, melynek keletkezését azzal magyarázták, hogy a karbodiimidek a savas jellegű szilikagélen vizet addicionálnak [81,106,107] (15. táblázat, 5-6. sor).

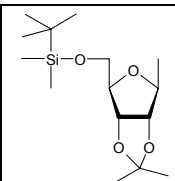
Amennyiben a **120**, **150-153** β -D-glikopiranozil-trifenil-foszfinimideket széndiszulfiddal vagy széndioxiddal reagáltatták, akkor a **134**, **154-157** szimmetrikus 1,2-*transz* glikopiranozil-karbodiimideket kapták meg (16. táblázat). A **156** karbodiimid előállításakor oldószerként 1,4-dioxánt alkalmaztak. Ezen az oldaton ~40 percen keresztül széndioxidot buborékolattak át, majd a

reakcióelegyet szárazra pároolták. Etanolos kezelés után a kivált kristályos anyagot kiszűrték. A melléktermékként keletkezett trifenil-foszfinoxid az etanolos anyalúgban maradt.

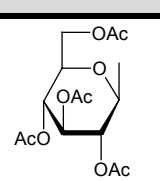
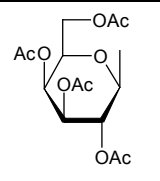
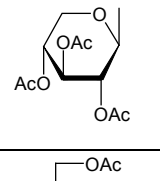
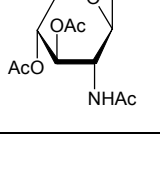
1,2-*cisz*-Glikozil-azidok alkalmazására nem volt példa az irodalomban.

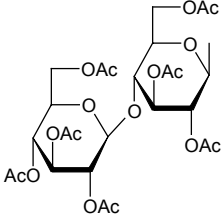
15. táblázat *Glikopiranozil-karbodiimidek szintézise*

$\text{Gly}\sim\text{N}=\text{PPh}_3 \xrightarrow{\text{RNCX}} \text{Gly}\sim\text{N}=\text{C}=\text{N}\sim\text{R}$					
Sor	Kiindulási anyagok			Termék	Irodalom
	Gly	R	X	Izolált hozam, (%)	
1.			S	134 (nincs adat)	[68,108]
2.			S	139 (91)	[81,109,110]
3.			S	141 (91)	[111]
4.			S	143 (94)	[111]
5.		Me	S	144 (40)	[81,109,110]

6.		Et, iPr, tBu, All	O	146-149 (60-80)	[112]
----	---	----------------------	---	-----------------	-------

16. táblázat Szimmetrikus β -D-glikopiranozil-karbodiimidek előállítása

$\text{Gly} \sim \text{N} = \text{PPh}_3 \xrightarrow{\text{CO}_2 \text{ vagy CS}_2} \text{Gly} \sim \text{N} = \text{C} = \text{N} \sim \text{R}$				
Sor	Kiindulási anyag		Termék	Irodalom
	Gly	Szám	Izolált hozam, (%)	
1.		120	134 (86)	[68,108]
2.		150	154 (szirup)	[68,108]
3.		151	155 (47)	[68,108]
4.		152	156 (85)	[66]

5.		153	157 (12)	[68,108]
----	---	-----	----------	----------

Míndezek alapján célul tűztük ki hasonló vegyületek előállítását glikopiranozil-trimetilfoszfinimidekből enyhe körülmények között, illetve 1,2-*cisz* D-glikopiranozil-karbodiimidek szintézisét.

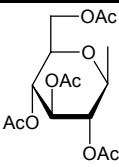
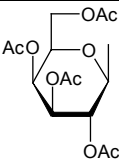
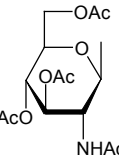
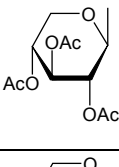
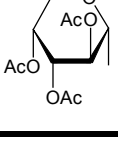
3.3.2. Eredmények [113]

Peracilezett glikopiranozil-azidokból 1 ekvivalens trimetilfoszfínnal, száraz diklórmétánban, szobahőmérsékleten a megfelelő trimetilfoszfinimideket készítettük el. A kapott vegyületek szén-diszulfíddal végrehajtott *in situ* reakciója enyhe körülmények között szimmetrikus karbodiimideket eredményezett (17. táblázat). A reakció első lépéseként a glikozil-foszfinimidből glikozil-izo(tio)cianát keletkezik a széndioxid, illetve széndiszulfid hatására. A kapott izo(tio)cianát *in situ* reagál a gliozil-foszfinimiddel a megfelelő szimmetrikus karbodiimidet eredményezve. 1,2-*tansz* Azidok esetén (β -D-*glüko* **60**, β -D-*galakto* **63**, 2-amino-2-dezoxi- β -D-*glüko* **61**, β -D-*xilo*, **158**, α -D-*arabino* **159**) a keletkezett **134**, **154**, **155**, **157**, **161** származékokat jó hozammal (65-95%) kaptuk meg. A reakcióelegy feldolgozása igen egyszerű volt, hiszen a szárazrapárlás után kapott szirupot vagy szilárd anyagot (NMR spektroszkópiával vizsgálva tiszta terméknek bizonyultak) kristályosítással tisztítottuk. A hexopiranozil származékok gyorsabban keletkeztek (~10 perc), mint a pentopiranozil karbodiimidek (~12 óra).

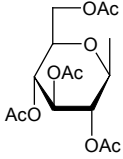
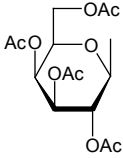
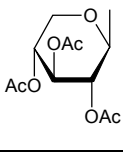
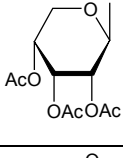
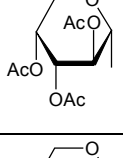
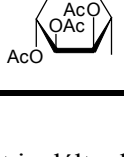
1,2-*cisz*-Azidok esetén (α -D-*glüko* **74**, α -D-*galakto* **97**, β -D-*manno* **75**, β -D-*arabino* **160**) a reakciók nagyon lassan mentek végbe (~24-48 óra), másrészt bonyolult, többkomponensű reakcióelegyet kaptunk, amelyekből az 1,2-*cisz* karbodiimideket nem tudtuk izolálni sem kristályosítással sem oszlop-kromatográfiás módszerekkel (a karbodiimidek reagálnak a jelenlévő víznyomokkal és a megfelelő karbamidokká alakulnak át [81,106,107]). Ezek keletkezésére csak az NMR spektrumokban megjelenő karbodiimid jelek utaltak. A vizsgált anyagokból nem tudtuk egyértelműen megállapítani a keletkezett karbodiimidek anomer szénatomjának konfigurációját.

Glikozil-karbodiimideket egy másik módszerrel is megpróbáltunk előállítani. Az irodalomból ismert, hogy a peracilezett szénhidrátszármazékok Lewis savak jelenlétében reagálnak trimetilszililezett nukleofilekkel (azid, cianid, stb) [114,115,116]. Ennek megfelelően a **162-167** peracetilezett aldózokat 1,2 ekvivalens frissen előállított bisz-trimetszilil-karbodiimiddel reagáltattunk (18. táblázat). Lewis savként óntetrakloridot és bórt trifluorid-éterátot használtunk, azonban az utóbbi esetben több nap után sem tapasztaltunk átalakulást. A remélt szimmetrikus karbodiimidek helyett többkomponensű reakcióelegyeket kaptunk, amelyeket oszlop-kromatográfiával sikeresen szét tudtuk választani. Végtermékként a **168-173** *N,N*-bisz-glikopiranozil-cianamidokat és a **174-177** *N,N*-bisz-glikopiranozil-cianoguanidineket izoláltuk. A **170-173** pentopiranozil-cianamidok gyorsabban alakultak ki, mint a **168-169** hexopiranozil-cianamidok. A **166** pentopiranozil-származékból kiindulva melléktermékként az előzőektől eltérően a **178** monoszubsztituált cianamidot izoláltuk (29. ábra).

17. táblázat 1,2 Bisz-D-glikopiranozil-karbodiimidek szintézise

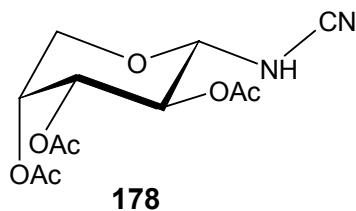
$\text{Gly-N}_3 \xrightarrow[2. \text{ 1,6 ekv. CS}_2, \text{ szobahőm.}]{1. \text{ 1 ekv. Me}_3\text{P/CH}_2\text{Cl}_2} \text{Gly-N=C=N-Gly}$ 60, 61, 63, 158, 159 134, 154, 155, 157, 161				
Sor	Kiindulási azid		Reakcióidő	Termék
	Szám	Gly		Izolált hozam, (%)
1.	60		20 perc	134 (80)
2.	63		30 perc	154 (95)
3.	61		2 óra	157 (71)
4.	158		12 óra	155 (65)
5.	159		12 óra	161 (76)

18. táblázat *N,N*-Biszz glikopiranozil-cíanamidok előállítása

$\text{Gly-OAc} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ szobahőmérséklet}]{\substack{0,1-0,2 \text{ ekv. SnCl}_4 \\ 1,2 \text{ ekv. Me}_3\text{SiN}=\text{C}=\text{NSiMe}_3}} \text{Gly-N(CN)-Gly} + \text{Gly-N(CN)=N-Gly}$ <p>162-167 168-173 174-177</p>					
Sor	Kiindulási azid		Reakcióidő	Termékek	
	Szám	Gly		Izolált hozam, (%)	
1.	162		48 óra	168 (20) ^a	174 (26) ^a
2.	163		48 óra	169 (42)	175 (20)
3.	164		12 óra	170 (43)	176 (29)
4.	165		12 óra	171 (51)	177 (11)
5.	166		12 óra	172 (53)	178 (18) ^b
6.	167		12 óra	173 (58)	-

a: 90%-os konverzió

b: más mellékterméket izoláltunk (a szerkezete a 29. ábrán látható)



29. ábra

Az elvégzett kísérleteink azt mutatták, hogy a szimmetrikus karbodiimidek a Lewis sav hatására a megfelelő ciánamidokká izomerizálódtak. Hasonló karbodiimid-ciánamid izomerizációt már megfigyeltek az irodalomban. alifás, illetve aromás karbodiimidek esetén [117,118].

Az keletkezett glikopiranozil-ciánamidok és -cianoguanidinek a szénhidrát-származékok egy új, az irodalomban eddig még nem ismert csoportját alkotják.

Az előállított vegyületek szerkezetét IR és NMR méréseket felhasználva határoztuk meg (a részletes elemzést a Kísérleti rész tartalmazza). Az IR spektrumokban 2150 cm^{-1} -nél ($\text{N}=\text{C}=\text{N}$), illetve 2230 cm^{-1} -nél ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$) karakterisztikus sávokat találtunk. A termékek szimmetrikus jellegére utalt az, hogy egy jelsorozat látható az ^1H -NMR és a ^{13}C -NMR spektrumokban. A hidrogéneket ^1H - ^1H COSY mérések alapján asszignáltuk. A ^{13}C -NMR spektrumokban is azonosítottuk a karbodiimidekre (137-140 ppm), illetve a ciánamidokra (108-111 ppm) jellemző karakterisztikus jeleket. A **155** karbodiimid ^{15}N NMR spektrumában egy (77.2 ppm), míg a **170** izomer ciánamid esetében két jelet (45,8 és 196,3 ppm) találtunk [119]. A piranozgyűrű konformációját egyértelműen meg tudtuk állapítani a vicinális ^1H - ^1H csatolási állandók alapján. A pentopiranoz-származékok esetében az $^1\text{C}_4$ és a $^4\text{C}_1$ konformerek arányát az irodalomban megadott, csak az egyik, illetve a másik konformerre jellemző $J_{4a,5a}$ (11,6 Hz) és a $J_{4e,5e}$ (1,5 Hz) csatolási állandók felhasználásával számítottuk ki (19.

táblázat). Az anomer szénatom konfigurációját $^3J_{\text{H1,H2}}$ csatolási állandó alapján alapítottuk meg.

19. táblázat *A D-pentopiranozil-karbodiimidek, -ciánamidok, és-cianoguanidinek konformációs egyensúlya CDCl₃-ban*

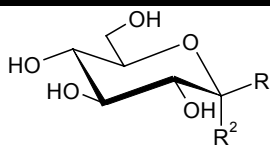
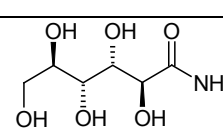
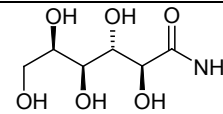
Vegyület	4C_1	1C_4
155	84	16
161	5	95
170	82	18
171	89	11
172	11	89
173	89	11
176	84	16
178	7	93

Az eredmények összhangban vannak az irodalomban eddig vizsgált pentopiranozil-származékok (peracetátok, azidok) konformációs egyensúlyaival [116].

4. A dolgozatban megtalálható D-glükopiranozil-származékok biológiai vizsgálata

Enzimológiai vizsgálatok céljából néhány peracetilezett D-glükopiranozil-amidot a szokásos módon dezacetileztünk. A nem védett származékokat a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében Dr. Gergely Pál és munkatársai tanulmányozták. A kapott eredményeket a 20. táblázat tartalmazza.

20. táblázat Az előállított vegyületek inhibíciós állandói (K_i , [μM])

				
Sor	R^1	R^2		Irodalmi K_i [μM]
1.	NHCO-NHCO		4,2	3,1 [6]
2.	NHCS-NHCO		5,1	-
3.	CONH-CONH		105	320 [8]
4.	NHCOPh	H	144	81 [120]
5.	NHCOCH ₃	H	31	32 [120]
6.	NHCOCF ₃	H	3100	-
7.	H	NHCOCF ₃	Nincs gátlás	-
8.		H	341	-
9.		H	225	-

5. Kísérleti rész

Munkánk során at. vagy alt. tisztaságú vegyszereket használtunk. A szokásos módon szárított oldószereket 4 Å-ös molekulaszűrőn tároltuk.

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk Kofler típusú fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt.

A vékonyrétegekromatográfiához DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket, oszlopkromatográfiához Kieselgel 60 (Reanal) adszorbenst használtunk. A vékonyrétegekromatogramokat melegítéssel, illetve UV fény segítségével tettük láthatóvá.

Az optikai forgatásokat Perkin-Elmer 241 polariméterrel határoztuk meg 1 dm-es küvettában, szobahőmérsékleten (22±2°C).

Az IR spektrumok felvétele Perkin-Elmer 16 PC FT-IR készülékkel történt, KBr-ban.

Az NMR spektrumokat Bruker WP 360 SY (protonfrekvencia 360 MHz, szénfrekvencia 90 MHz) és Varian ^{UNITY} INOVA 400 WB (protonfrekvencia 400 MHz, szénfrekvencia 100 MHz, nitrogénfrekvencia 40 MHz) készülékekkel vettük fel, a kémiai eltolódások a tetrametilszilánra (¹H), az oldószerre (¹³C: 77,00 ppm CDCl₃ esetén) valamint NH₄Cl-ra (¹⁵N: 50mg/700μl H₂O/D₂O=9:1) vonatkoznak. A ¹H, ¹³C, illetve ¹⁵N aszignációkat ¹H-¹H COSY, ¹³C-¹H HSQC, ¹⁵N-¹H HSQC, ¹³C-¹H HMBC és ¹⁵N-¹H HMBC mérések alapján végeztük el. A csúcsok multiplicitására a szokásos jelöléseket alkalmaztuk (s: szingulet, d: dublet, t: triplet, Ψt: pszeudotriplet, q: kvartet, m: multiplet). Az előállított vegyületek részletes elemzését a 21. és a 22. táblázatban foglaltuk össze,

A MALDI-TOF méréseket Bruker BIFLEX III készülékkel, a FAB méréseket VG-7070MS tömegspektrométerrel végeztük el.

A kapott szerves oldatok bepárlása vízfürdőn, vákuumban történt.

A kiindulási anyagokat az irodalomban megtalálható módszerek alapján állítottuk elő:

C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi- β -D-galaktopiranozil)-formamid (35) [11,14],

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-azid (60) [116,121],

2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azid (61) [122],

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-azid (63) [116,121],

2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-azid (74) [116,121],

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-mannopiranozil-azid (75) [116],

2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galaktopiranozil-azid (97) [116,121],

2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranozil-azid (158) [116],

2,3,4-tri-O-acetil- α -D-arabinopiranozil-azid (159) [116],

2,3,4-tri-O-acetil- β -D-arabinopiranozil-azid (160) [116],

penta-O-acetil- β -D-glükóz (162) [116],

penta-O-acetil- β -D-galaktóz (163) [116],

tetra-O-acetil- β -D-xilóz (164) [116],

tetra-O-acetil- β -D-ribóz (165) [116],

tetra-O-acetil- α -D-arabinóz (166) [116],

tetra-O-acetil- α -D-lixóz (167) [116].

5.1. A reakciómechanizmus vizsgálata során elvégzett kísérletek

0,88 mmol MXCN-ot oldottunk 4 ml frissen desztillált és szárított oldószerben a 2., 3. és 4. táblázatban megadott körülmények között. Ezután 0,22 mmol 35 1-bróm-amidot és (ha szükséges) megfelelő gyökfogót adtunk hozzá egy részletben, majd a kapott elegyet a megfelelő hőmérsékleten kevertettük (a konkrét

körülmények a 2., 3. és 4. táblázatban találhatóak meg). A reakciót vékonyrétegekromatográfiával követtük (eluens: etilacetát- hexán = 1:1).

Feldolgozás:

Amennyiben oldószerként nitrometánt, acetonitrilt, illetve acetont használtunk, akkor a reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd a kapott szirupot 5 ml etilacetátban vettük fel. Az etilacetátos oldatot telített NH_4Cl oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk.

Amennyiben oldószerként benzolt vagy széntetrakloridot alkalmaztunk, akkor a reakcióelegyeket bepárlás nélkül dolgoztuk fel. A kapott szirupok összetételét ^1H NMR spektroszkópiával határoztuk meg, az eredményeket a 2., 3. és 4. táblázatban adtuk meg.

5.2. A D-glükopiranozil-iminofoszfóránok tanulmányozása

0,15 mmol D-glükopiranozil-azidot (**60** és **74**) oldottunk 0,6 ml CDCl_3 -ban, majd egy ekvivalens foszfint adtunk hozzá egy részletben, kevertetés közben szobahőmérsékleten. A reakciókat vékonyrétegekromatográfiával követtük. A reakcióelegyeket ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával, valamint optikai forgatóképesség-mérésekkel tanulmányoztuk. A kapott eredményeket a 8. táblázatban foglaltuk össze.

5.3. Általános eljárás glikopiranozil-amidok előállítására

A: acilezés aktivált karbonsavszármazékokkal

0,20 g (0,54 mmol) glikozil-azid (**60**, **63**, **74**, **97**) 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához egy ekvivalens foszfint adtunk egy részletben (7., 9. és 10. táblázat). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig kevertettük, amíg nitrogénkipezsgést tapasztaltunk. Ezután 1 ekvivalens acilezőszert (savhalogenidet, illetve savanhidridet) adtunk a kapott elegyhez (**60** és **63** esetén szobahőmérsékleten, **74** és **97** esetén -78°C -on).

Feldolgozás: A reakcióelegyeket szárazra pároltuk, majd a kapott nyersterméket kristályosítással (továbbiakban **C**) vagy oszlopkromatográfiával (továbbiakban **D**) tisztítottuk.

B: acilezés karbonsavakkal

0,20 g (0,54 mmol) glikozil-azid (**60**, **74**) 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához 0,55 ml $\sim 1\text{M}$ Me_3P toluolos oldatát adtunk egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig kevertettük, amíg nitrogénkipezsgést tapasztaltunk. Ezután 1 ekvivalens karbonsavat adtunk a kapott elegyhez (**60** esetén szobahőmérsékleten, **74** esetén -78°C -on).

Feldolgozás: A reakcióelegyeket szárazra pároltuk, majd a kapott nyersterméket kristályosítással (**C**) vagy oszlopkromatográfiával (**D**) tisztítottuk (11. táblázat).

1-N-Acetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-amin (**57**). 0,37 g, (1,00 mmol) **63**-ből kiindulva ecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,31 g (80%), színtelen, kristályos anyag. Op. $170\text{--}171^{\circ}\text{C}$, (**C**: etilacetát-hexán); $[\alpha]_{\text{D}}$ $+37,0$ (c 1,0, CHCl_3); [Irodalom [54]: Op. $172\text{--}173^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}$ $+34,0$ (c 1,0, CHCl_3)].

A vegyületet az irodalomban található NMR spektrumok alapján azonosítottuk [54].

1-N-(1-Benzil-N-(terc-butoxikarbonil)-4-aszpart-4-ol)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-amin (73). 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ból kiindulva 1-benzil-N-(terc-butoxikarbonil)-L-aszparaginsavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,29 g (83%), színtelen, kristályos anyag. Op. 164-166°C, (**C**: etilacetát-hexán); $[\alpha]_D +23,3$ (*c* 1,0, CHCl₃) [Irodalom [48]: Op. 169-171°C, $[\alpha]_D +22,0$ (*c* 1,0, CHCl₃)]. A terméket az irodalomban található NMR spektrumok alapján azonosítottuk [48].

1-N-Benzoil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-amin (81): 0,20 g, (0,54 mmol) **74**-ből kiindulva benzoosavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,22 g (91%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 197-199°C, $[\alpha]_D -15,0$ (*c* 1,0, CHCl₃) [Irodalom [123]: Op. 196-198°C, $[\alpha]_D -7,9$ (*c* 0,6, CHCl₃)]. IR: ν_{\max} (KBr): 3468, 2355, 1745, 1654, 1369 cm⁻¹. Elemanalízis: C₂₁H₂₅NO₁₀ (451,43 g/mol), számított: C: 55,87; H: 5,58; N: 3,10. Talált: C: 55,65; H: 5,53; N: 3,10.

2,3,4,6-Tetra-O-acetil-α-D-glükopiranozil-klorid (82). A **74** azid benziolkloriddal történő acilezésénél izoláltuk. Hozam: 54-61%, szirup. $[\alpha]_D +88,8$ (*c* 0,6, CHCl₃); [Irodalom [124,125]: Op. 78-79°C (bomlik), $[\alpha]_D +177$ (*c* 1,0, CHCl₃)]. A terméket az irodalomban található NMR spektrumok alapján azonosítottuk [124,125].

1-N-Acetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-amin (89). 0,36 g (0,96 mmol) **60**-ból kiindulva ecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,28 g (72%), fehér, kristályos anyag (**C**: etilacetát-hexán). Op. 155-157°C, $[\alpha]_D +16,5$ (*c* 1,0, CHCl₃), [Irodalom [126]: Op. 161-162°C, $[\alpha]_D +17$ (*c* 1,0, CHCl₃)]. A terméket az irodalomban található NMR spektrumok alapján azonosítottuk [126].

l-N-Pivaloil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-amin (90). 0,38 g (1,02 mmol) **60**-ból kiindulva pivaloesavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,09 g (21%), színtelen, kristályos anyag (**D**: etilacetát:hexán = 5:12). Op. 148-150°C, $[\alpha]_D +22,1$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3404, 2358, 1750, 1662, 1372 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₉H₂₉NO₁₀ (431,44 g/mol), számított: C: 52,89; H: 6,78; N: 3,25. Talált: C: 53,00; H: 6,55; N: 3,12.

l-N-Pivaloil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glükopiranozil)-amin (91). 0,38 g (1,02 mmol) **74**-ből kiindulva pivaloesavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,02 g (5%), színtelen, kristályos anyag (**D**: etilacetát:hexán = 5:12). Op. 195-196°C, $[\alpha]_D +93,1$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3439, 2362, 1749, 1631, 1365 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₉H₂₉NO₁₀ (431,44 g/mol), számított: C: 52,89; H: 6,78; N: 3,25. Talált: C: 52,95; H: 6,89; N: 3,01.

l-N-Trifluoracetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-amin (92). 1,00 g (2,68 mmol) **60**-ból kiindulva trifluorecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,90 g (76%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 125-126°C, $[\alpha]_D +21,3$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3442, 2355, 1749, 1637, 1366 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₆H₂₀F₃NO₁₀ (443,27 g/mol), számított: C: 43,35; H: 4,55; N: 3,16. Talált: C: 43,08; H: 4,45; N: 3,02.

l-N-Trifluoracetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glükopiranozil)-amin (93). 0,38 g (1,02 mmol) **74**-ből kiindulva trifluorecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,31 g (68%), színtelen, kristályos anyag (**D**: dietiléter:hexán = 15:12). Op. 157-159°C, $[\alpha]_D +94,6$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3444, 2358, 1754, 1634, 1370 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₆H₂₀F₃NO₁₀ (443,27 g/mol), számított: C: 43,35; H: 4,55; N: 3,16. Talált: C: 43,14; H: 4,42; N: 3,03.

1-N-Triklóracetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil)-amin (94). 0,38 g (1,00 mmol) **74**-ből kiindulva triklórecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0.34 g (69%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 153-155°C, $[\alpha]_D +96,2$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3420, 2345, 1761, 1619, 1359 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₆H₂₀Cl₃NO₁₀ (492,69 g/mol), számított: C: 39,01; H: 4,09; N: 2,84. Talált: C: 39,22; H: 4,23; N: 2,91.

1-N-(2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-galaktonoil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-amin (95). 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ből kiindulva 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-galaktonoil-kloriddal [127] az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,33 g (84%), színtelen, kristályos anyag (**C**: etanol). Op. 188-189°C, $[\alpha]_D +51,7$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3428, 2342, 1754, 1652, 1372 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm): 6,76 (1 H, d, *J* 9,6 Hz, NH), 5,67 (1 H, dd, *J* 2,0, 10,1 Hz, H-3'), 5,34 (1 H, dd, *J* 1,9, 10,1 Hz, H-4'), 5,27 (t, *J* 9,7 Hz, H-3), 5,20 (1 H, m, H-5'), 5,12 (1 H, d, *J* 2,0 Hz, H-2'), 5,09 (1 H, t, *J* 9,6 Hz, H-1), 4,98 (1 H, t, *J* 9,7 Hz, H-4), 4,85 (1 H, t, *J* 9,7 Hz, H-2), 4,22 (2 H, m, H-6a, H-6'a), 4,00 (1 H, dd, *J* 2,0, 12,5 Hz, H-6b), 3,83 (1 H, dd, *J* 7,3, 11,5 Hz, H-6'b), 3,77 (1 H, ddd, *J* 2,0, 4,6, 12,5 Hz, H-5), 2,25, 2,09, 2,08, 2,06, 2,04, 2,03, 2,01, 2,01, 1,98 (9x3 H, s, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 171,7, 170,4, 170,3, 170,3, 169,9, 169,6, 169,6, 169,5, 168,4 (acetyl C=O), 167,3 (NHCO), 77,6 (C-1), 73,6 (C-5), 72,0 (C-3), 71,2 (C-2'), 70,0 (C-2), 68,1 (C-4), 67,5 (C-3'), 67,2 (C-4'), 67,1 (C-5'), 61,8 (C-6'), 61,5 (C-6), 20,6, 20,5, 20,4, 20,4, 19,9 (acetyl Me). Elemanalízis: C₃₀H₄₁NO₂₀ (735,65 g/mol): C: 48,98; H: 5,62; N: 1,90. Talált: C: 49,12; H: 5,49; N: 1,94.

1-N-(2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-glükonoil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil)-amin (96). 0,20 g, (0,54 mmol) **60**-ből kiindulva 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glükonoil-kloriddal [127] az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,22 g (55%), színtelen, kristályos anyag (**C**: etanol). Op. 153-155°C, $[\alpha]_D +36,5$ (*c* 1,0, CHCl₃).

IR: ν_{\max} (KBr): 3430, 2360, 1756, 1652, 1374 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 6,79 (1 H, d, J 9,5 Hz, NH), 5,69 (1 H, dd, J 3,0, 6,7 Hz, H-3'), 5,45 (1 H, dd, J 4,9, 6,7 Hz, H-4'), 5,34 (1 H, d, J 3,0 Hz, H-2'), 5,28 (1 H, Ψ t, J 9,5, 9,6 Hz, H-3), 5,11 (1 H, Ψ t, J 9,5, 9,6 Hz, H-1), 5,00 (1 H, t, J 9,5, 10,1 Hz, H-4), 4,94 (1 H, q, J 4,9, 5,2, 5,4 Hz, H-5'), 4,88 (1 H, Ψ t, J 9,5, 9,6 Hz, H-2), 4,31 (1 H, dd, J 5,2, 12,0 Hz, H-6'a), 4,24 (1 H, dd, J 4,7, 12,5 Hz, H-6a), 4,14 (1 H, dd, J 5,4, 12,0 Hz, H-6'b), 4,03 (1 H, dd, J 2,1, 12,5 Hz, H-6b), 3,79 (1 H, ddd, J 2,1, 4,7, 10,1 Hz, H-5), 2,31, 2,10, 2,08, 2,05, 2,04, 2,03, 2,01, 2,00, 1,98 (9x3 H, s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 171,7, 170,5, 170,4, 170,0, 169,7, 169,6, 168,9 (acetyl CO), 167,2 (NHCO), 77,8 (C-1), 73,6 (C-5), 72,5 (C-2'), 72,1 (C-3), 69,9 (C-2), 69,7 (C-4'), 68,9 (C-3'), 68,6 (C-5'), 68,1 (C-4), 61,6 (C-6), 61,0 (C-6'), 20,5, 20,5, 20,4, 20,3, 19,9 (acetyl Me). Elemanalízis: $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_{20}$ (735,65 g/mol), számított: C: 48,98; H: 5,62; N: 1,90. Talált: C: 48,87; H: 5,71; N: 1,95.

1-N-Benzoil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-amin (98). 0,37 g (1,00 mmol) **63**-ből kiindulva benzoilkloriddal vagy benzoesavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,26 g (57%), színtelen, kristályos anyag (**D**: etilacetát-hexán = 5:12). Op. 148-149°C, $[\alpha]_{\text{D}} +4,9$ (c 1,0, CHCl_3). IR: ν_{\max} (KBr): 3444, 2360, 1748, 1652, 1374 cm^{-1} . Elemanalízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}$ (451,43 g/mol), számított: C: 55,87; H: 5,58; N: 3,10. Talált: C: 55,60; H: 5,51; N: 3,15.

1-N-Trifluoracetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galaktopiranozil)-amin (100). 0,20 g (0,54 mmol) **97**-ből kiindulva trifluorecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,20 g (60%), színtelen, kristályos anyag. Op. 140-141°C, (**D**: dietiléter-hexán = 15:12). $[\alpha]_{\text{D}} +109,3$ (c 1,0, CHCl_3). IR: ν_{\max} (KBr): 3418, 2358, 1758, 1652, 1378 cm^{-1} . Elemanalízis: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_{10}$ (443,27 g/mol), számított: C: 43,35; H: 4,55; N: 3,16. Talált: C: 43,18; H: 4,45; N: 3,04.

1-N-Triklóracetil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galaktopiranozil)-amin (101). 0,20 g (0,54 mmol) **97**-ből kiindulva trifluoecetsavanhidriddel az **A** eljárás szerint. Hozam: 0,28 g (59%), színtelen, kristályos anyag. Op. 128-130°C, (**D**: dietiléter-hexán = 15:12). $[\alpha]_D +109,0$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3468, 2360, 1752, 1650, 1370 cm⁻¹. Elemanalízis: C₁₆H₂₀Cl₃NO₁₀ (492,69 g/mol), számított: C: 39,01; H: 4,09; N: 2,84. Talált: C: 38,81; H: 4,15; N: 2,75.

1-N-(4-Metilbenzoil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-amin (103). 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ből kiindulva 4-metilbenzoesavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,21 g (85%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 194-195°C, $[\alpha]_D -15,4$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3428, 2365, 1764, 1634, 1238 cm⁻¹. Elemanalízis: C₂₂H₂₇NO₁₀ (465,46 g/mol), számított: C: 56,77; H: 5,85; N: 3,01. Talált: C: 56,65; H: 5,54; N: 3,10.

1-N-(4-Nitrobenzoil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopyranosyl)-amin (104). 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ből kiindulva 4-metilbenzoesavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,15 g (57%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 168-170°C, $[\alpha]_D -16,5$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3422, 2366, 1760, 1635, 1239 cm⁻¹. Elemanalízis C₂₁H₂₄N₂O₁₂ (496,43 g/mol), számított: C: 50,81; H: 4,87; N: 5,64. Talált: C: 50,65; H: 4,79; N: 5,51.

1-N-(4-Klórbenzoil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-amin (105). 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ből kiindulva 4-klórbenzoesavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,21 g (83%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 177-178°C, $[\alpha]_D -20,2$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3430, 2360, 1754, 1632, 1232 cm⁻¹. Elemanalízis: C₂₁H₂₄ClNO₁₀ (485,88 g/mol), számított: C: 51,91; H: 4,98; N: 2,88. Talált: C: 51,76; H: 4,76; N: 3,05.

l-*N*-Propionil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-amin (**106**), 0,20 g (0,54 mmol) **60**-ból kiindulva propionsavval a **B** eljárás szerint. Hozam: 0,11 g (52%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 145-147°C, $[\alpha]_D +19,2$ (*c* 1,0, CHCl₃), [Irodalom [123]: Op. 151-152°C, $[\alpha]_D +16,1$ (*c* 0,7, CHCl₃)]. IR: ν_{\max} (KBr): 3440, 2358, 1750, 1654, 1376 cm⁻¹.

5.4. Általános eljárás glikopiranozil-iminek (Schiff bázisok) előállítására

0,20 g (0,54 mmol) glikozil-azid (**60**, **63**, **74**, **97**) 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához 0,55 ml ~1M Me₃P toluolos oldatát adtunk egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig kevertettük, amíg nitrogénkipezsgést tapasztaltunk. Ezután 1 ekvivalens aldehidet adtunk a kapott elegyhez (**60** és **63** esetén szobahőmérsékleten, **74** és **97** esetén -78°C-on).

Feldolgozás: A reakcióelegyeket szárazra pároltuk, majd a kapott nyersteget kristályosítással (továbbiakban **C**) vagy oszlopkromatográfiával (továbbiakban **D**) tisztítottuk.

l-*N*-Benzilidén-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-imin (**109**). 0,38 g (1,02 mmol) **60**-ból kiindulva benzaldehyddel. Hozam: 0,34 g (81%), színtelen, kristályos anyag (**C**: dietiléter-hexán). Op. 164-165°C, $[\alpha]_D -37,9$ (*c* 1,1, CHCl₃) [Irodalom [40]: Op. 162-163°C, $[\alpha]_D -29,1$ (*c* 1,0, CHCl₃)]. IR: ν_{\max} (KBr): 3442, 2370, 1758, 1632, 1370 cm⁻¹.

l-*N*-(4-Klórbenzilidén)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-imin (**124**). 0,38 g (1,02 mmol) **60**-ból kiindulva p-klórbenzaldehyddel. Hozam: 0,34 g (73%),

színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 127-129°C, $[\alpha]_D -30,6$ (c 1,1, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3438, 2370, 1759, 1633, 1366 cm⁻¹. Elemanalízis C₂₁H₂₄ClNO₉ (469,88 g/mol), számított: C: 53,68; H: 5,15; N: 2,98. Talált: C: 53,95; H: 5,12; N: 2,79.

N-(2,2,2-Tribrómmetilidén)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-imin (**125**). 0,10 g (0,27 mmol) **60**-ból kiindulva tribromacetaldehiddel. Hozam: 0,16 g (95%), színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 161-163°C, $[\alpha]_D -24,7$ (c 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3444, 2924, 1748, 1374, 1224 cm⁻¹. Elemanalízis C₁₆H₂₀Br₃NO₉ (610,05 g/mol), számított: C: 31,50; H: 3,30; N: 2,30. Talált: C: 31,19; H: 3,49; N: 2,13.

N-(2,2,2-Tribrómmetilidén)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glükopiranozil)-imin (**126**). 0,20 g (0,54 mmol) **74**-ból kiindulva tribromacetaldehiddel. Hozam: 0,17 g (53%), színtelen, kristályos anyag (D: etilacetát-hexán = 5:12). Op. 141-143°C, $[\alpha]_D +88,7$ (c 1,1, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3438, 2920, 1744, 1370, 1221 cm⁻¹. Elemanalízis C₁₆H₂₀Br₃NO₉ (610,05 g/mol), számított: C: 31,50; H: 3,30; N: 2,30. Talált: C: 31,80; H: 3,24; N: 2,13.

I-*N*-Benzilidén-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)-imin (**127**). 0,37 g (1,00 mmol) **63**-ból kiindulva benzaldehiddel. Hozam: 0,43 g (97%), színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 108-111°C, $[\alpha]_D -3,3$ (c 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3444, 2924, 1748, 1374, 1224 cm⁻¹. Elemanalízis C₂₁H₂₅NO₉ (435,43 g/mol), számított: C: 57,93; H: 5,79; N: 3,22. Talált: C: 57,75; H: 5,63; N: 3,11.

I-*N*-(4-Klórbenzilidén)-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)-imin (**128**). 0,37 g (1,00 mmol) **63**-ból kiindulva 4-klórbenzaldehiddel. Hozam: 0,42 g (90%),

színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 146-147°C, $[\alpha]_D -16,5$ (c 1,0, CHCl₃). Elemanalízis C₂₁H₂₄ClNO₉ (469,88 g/mol), számított: C: 53,68; H: 5,15; N: 2,98. Talált: C: 53,49; H: 5,01; N: 2,68.

1-N-(1-Naftilidén)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-imin (129). 0,20 g (0,54 mmol) **63**-ből kiindulva 1-naftaldehiddel. Hozam: 0,23 g (87%), színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 115-117°C, $[\alpha]_D -17,5$ (c 1,0, CHCl₃). Elemanalízis C₂₅H₂₇NO₉ (485,49 g/mol), számított: C: 61,85; H: 5,61; N: 2,89. Talált: C: 61,66; H: 5,64; N: 2,69.

1-N-(4-Cianobenzilidén)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-imin (130). 0,37 g (1,00 mmol) **63**-ből kiindulva 4-cianobenzaldehiddel. Hozam: 0,41 g (89%), színtelen, kristályos anyag (C: dietiléter-hexán). Op. 81-83°C, $[\alpha]_D +12,4$ (c 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3440, 2927, 1752, 1380, 1230 cm⁻¹. Elemanalízis C₂₂H₂₄N₂O₉ (460,44 g/mol), számított: C: 57,39; H: 5,25; N: 6,08. Talált: C: 57,65; H: 5,43; N: 6,10.

N-(2,2,2-Tribrómmetilidén)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil)-imin (131). 0,10 g (0,27 mmol) **63**-ből kiindulva tribromacetaldehiddel. Hozam: 0,11 g (69%), színtelen, kristályos anyag (D: etilacetát-hexán = 5:12). Op. 140-142°C, $[\alpha]_D -11,4$ (c 1,0, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3440, 2927, 1752, 1369, 1229 cm⁻¹. Elemanalízis C₁₆H₂₀Br₃NO₉ (610,05 g/mol), számított: C: 31,50; H: 3,30; N: 2,30. Talált: C: 31,35; H: 3,13; N: 2,42.

N-(2,2,2-Tribrómmetilidén)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-galaktopiranozil)-imin (132). 0,40 g (1,07 mmol) **97**-ből kiindulva tribromacetaldehiddel. Hozam: 0,52 g (80%), színtelen, kristályos anyag (D: etilacetát-hexán = 5:12). Op. 135-137°C, $[\alpha]_D +81,7$ (c 1,1, CHCl₃). IR: ν_{\max} (KBr): 3440, 2920, 1754, 1370, 1228 cm⁻¹.

Elemenanalízis $C_{16}H_{20}Br_3NO_9$ (610,05 g/mol), számított: C: 31,50; H: 3,30; N: 2,30.
Talált: C: 31,65; H: 3,43; N: 2,01.

5.5. Általános eljárás bisz-glikopiranozil-karbodiimidek előállítására

0,20 g (0,54 mmol) glikozil-azid (**60**, **61**, **63**, **158**, **159**) 2 ml vízmentes diklórmetános oldatához 0,55 ml ~1M Me_3P toluolos oldatát adtuk egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig kevertettük, amíg nitrogénkipezsgést tapasztaltunk. Ezután 1,6 ekvivalens széndiszulfidot adtunk a kapott elegyhez szobahőmérsékleten majd 1 órán át (**60**, **61**, **63** esetén), illetve 12 órán át (**158**, **159** esetén) kevertettük. Feldolgozás: A reakcióelegyeket szárazra pároltuk, majd a kapott nyerterméket kristályosítással (továbbiakban **C**) tisztítottuk.

Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-karbodiimid (134). 0,20 g (0,53 mmol) **60**-ból kiindulva. Hozam: 0,15 g (80%), színtelen, kristályos anyag (**C**: diklórmetán-dietiléter). Op. 177-179°C, $[\alpha]_D -42,5$ (*c* 1,0, $CHCl_3$) [Irodalom [68]: Op. 178°C, $[\alpha]_D -43,0$ (*c* 1,0, $CHCl_3$). IR: ν (KBr): 2154 (N=C=N), 1746 (OAc) cm^{-1} .

Bisz-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-karbodiimid (154). 0,20 g (0,53 mmol) **63**-ból kiindulva. Hozam: 0,18 g (95%), színtelen, kristályos anyag (**C**: diklórmetán-dietiléter). Op. 89-91°C, $[\alpha]_D -9,4$ (*c* 1,0, $CHCl_3$) [Irodalom [68]: szirup]. IR: ν (KBr): 2156 (N=C=N), 1750 (OAc) cm^{-1} .

Bisz-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranozil)-karbodiimid (155). 0,30 g (1,00 mmol) **158**-ból kiindulva. Hozam: 0,18 g (65%), színtelen, kristályos anyag (**C**

izopripiléter). Op. 133-134°C, $[\alpha]_D -69,9$ (c 1,0, CHCl_3) [Irodalom [68]: Op. 139°C, $[\alpha]_D -116,9$ (c 1,0, CHCl_3). IR: ν (KBr): 2153 (N=C=N), 1760 (OAc) cm^{-1} . ^{15}N NMR (CDCl_3): δ 77,2 (N=C=N).

Bisz-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxy- β -D-glükopiranozil)karbodiimid (157). 0,20 g (0,53 mmol) **61**-ből kiindulva. Hozam: 0,14 g (71%), színtelen, kristályos anyag (C: diklórmétán-dietiléter). Op. 212-214°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$), $[\alpha]_D -27,2$ (c 1,0, CHCl_3) [Irodalom [66]: Op. 205-210°C, $[\alpha]_D -27,0$ (c 1,0, CHCl_3)]. A terméket az irodalomban található NMR spektrumok alapján azonosítottuk [66].

Bisz-(2,3,4-tri-O-acetil- α -D-arabinopiranozil)-karbodiimid (161). 0,30 g (1,00 mmol) **159**-ből kiindulva. Hozam: 0,21 g (76%), színtelen, kristályos anyag (C etanol-izopripiléter). Op. 162-163°C, $[\alpha]_D -35,8^\circ$ (c 1,1, CHCl_3). IR: ν (KBr): 2151 (N=C=N), 1748 (OAc) cm^{-1} . Elemanalízis $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{14}$ (558,50 g/mol), számított: C: 49,46; H: 5,41; N: 5,02. Talált: C: 49,55; H: 5,30; N: 4,92.

5.6. Általános eljárás bisz-glikopiranozil-ciánamidok és -cianoguanidinek előállítására

2 mmol **162-167** peracetilezett aldopiranozok 10 ml-es vízmentes diklórmétános oldatához 0,24 ml (0,2 mmol) SnCl_4 -ot és 0,54 ml (2,4 mmol) frissen előállított bisz-trimetilszilil-karbodiimidet [128] adtunk, és szobahőmérsékleten 12 órán át (**164-167** esetén), illetve 48 órán át (**162-163** esetén) kevertettük. A reakciókat vékonyrétegekromatográfiával követtük (eluens: etilacetát-hexán = 2:1). Ezután a reakcióelegyeket 18 ml diklórmétánnal hígítottuk, mostuk hideg, telített NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel. A szerves fázist megszáritottuk és bepároltuk. A kapott

nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: etilacetát-hexán = 1:1).

N,N-Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-ciánamid (**168**) és *N*¹,*N*³-Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozil)-*N*²-cianoguanidin (**174**). 0,78 g (2,00 mmol) **162**-ből kiindulva. Az első frakció: 0,12 g (20%) **168** ciánamid (90%-os konverzióval), színtelen, kristályos anyag. Op. 187-190°C, $[\alpha]_D -47,4$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2230 (N-C=N), 1752 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₉H₃₈N₂O₁₃ (702,63 g/mol), számított: C: 49,57; H: 5,45; N: 3,99. Talált: C: 49,52; H: 5,49; N: 3,84.

A második frakció: 0,17 g (26%) **174** cianoguanidin, színtelen, kristályos anyag. Op. 240-242°C, $[\alpha]_D -19,8$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν (KBr): 3409 (NH), 2195 (CN), 1749 (OAc), 1610 (C=N) cm⁻¹. Elemanalízis C₃₀H₄₀N₄O₁₈ (744,67 g/mol), számított: C: 48,39; H: 5,41; N: 7,52. Talált: C: 48,23; H: 5,49; N: 7,44.

N,N-Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)ciánamid (**169**) és *N*¹,*N*³-Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-galaktopiranozil)-*N*²-cianoguanidin (**175**). 0,78 g (2,00 mmol) **163**-ből kiindulva. Az első frakció: 0,29 g (42%) **169** ciánamid, színtelen, kristályos anyag. Op. 156-157°C, $[\alpha]_D +18,0$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2232 (N-C=N), 1748 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₉H₃₈N₂O₁₃ (702,63 g/mol), számított: C: 49,57; H: 5,45; N: 3,99. Talált: C: 49,62; H: 5,58; N: 3,87.

A második frakció: 0,14 g (20%) **175** cianoguanidin, színtelen, kristályos anyag. Op. 168-170°C, $[\alpha]_D -32,5$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 3411 (NH), 2186 (CN), 1749 (OAc), 1615 (C=N) cm⁻¹. Elemanalízis C₃₀H₄₀N₄O₁₈ (744,67 g/mol), számított: C: 48,39; H: 5,41; N: 7,52. Talált: C: 49,46; H: 5,33; N: 7,60.

N,N-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -*D*-xilopiranozil)-ciánamid (**170**) és *N*¹,*N*³-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -*D*-xilopiranozil)-*N*²-cianoguanidin (**176**). 0,64 g (2,00 mmol)

164-ből kiindulva. Az első frakció: 0,24 g (43%) **170** ciánamid, színtelen, kristályos anyag. Op. 170-172°C, $[\alpha]_D -62,8$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2232 (N-C=N), 1758 (OAc) cm⁻¹. MALDI-TOF MS (558,50 g/mol): 597,07 (M+K), 581,10 (M+Na). Elemanalízis C₂₃H₃₀N₂O₁₄ (558,50 g/mol), számított: C: 49,46; H: 5,41; N: 5,02. Talált: C: 49,35; H: 5,35; N: 4,87.

A második frakció: 0,17 g (29%) **176** cianoguanidin, színtelen, kristályos anyag. Op. 122-123°C, $[\alpha]_D -40,6$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 3406 (NH), 2190 (CN), 1756 (OAc), 1614 (C=N) cm⁻¹. MALDI-TOF MS (600,54 g/mol): 623,05 (M+Na). Elemanalízis C₂₄H₃₂N₄O₁₄ (600,54 g/mol), számított: C: 48,00; H: 5,37; N: 9,33. Talált: C: 48,15; H: 5,43; N: 9,21.

N,N-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -*D*-ribopiranozil)-ciánamid (**171**) és *N*¹,*N*³-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -*D*-ribopiranozil)-*N*²-cianoguanidin (**177**). 0,64 g (2,00 mmol) **165**-ből kiindulva. Az első frakció: 0,28 g (51%) **171** ciánamid, színtelen, kristályos anyag. Op. 175-177°C, $[\alpha]_D -35,1$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2228 (N-C=N), 1752 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₃H₃₀N₂O₁₄ (558,50 g/mol), számított: C: 49,46; H: 5,41; N: 5,02. Talált: C: 49,33; H: 5,52; N: 4,89.

A második frakció: 0,06 g (11%) **177** cianoguanidin, színtelen, kristályos anyag. Op. 215-217°C, $[\alpha]_D -16,6$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 3400 (NH), 2188 (CN), 1759 (OAc), 1616 (C=N) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₄H₃₂N₄O₁₄ (600,54 g/mol), számított: C: 48,00; H: 5,37; N: 9,33. Talált: C: 47,88; H: 5,32; N: 9,21.

N-(2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopiranozil)-ciánamid (**178**) és *N,N*-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -*D*-arabinopiranozil)-ciánamid (**172**). 0,64 g (2,00 mmol) **166**-ből kiindulva. Az első frakció: 0,11 g (18%) **178** ciánamid, színtelen, kristályos anyag. Op. 189-190°C $[\alpha]_D +30,9$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν (KBr): 3400 (NH), 2196 (CN), 1749 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₁₂H₁₆N₂O₇ (300,24 g/mol), számított: C: 48,00; H: 5,37; N: 9,33. Talált: C: 48,12; H: 5,42; N: 9,27.

A második frakció: 0,30 g (53%) **172** ciánamid, színtelen, kristályos anyag. Op. 203-205°C, $[\alpha]_D +59,8$ (*c* 1,1, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2230 (N-C=N), 1742 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₃H₃₀N₂O₁₄ (558,50 g/mol), számított: C: 49,46; H: 5,41; N: 5,02. Talált: C: 49,68; H: 5,55; N: 4,96.

N,N-Bisz-(2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -*D*-lyxopiranozil)-ciánamid (**173**). 0,64 g (2,00 mmol) **167**-ből kiindulva. Hozam: 0,32 g (58%), színtelen, kristályos anyag. Op. 195-197°C, $[\alpha]_D -51,5$ (*c* 1,0, CHCl₃). IR: ν (KBr): 2228 (N-C=N), 1752 (OAc) cm⁻¹. Elemanalízis C₂₃H₃₀N₂O₁₄ (558,50 g/mol), számított: C: 49,46; H: 5,41; N: 5,02. Talált: C: 49,52; H: 5,31; N: 5,15.

21. táblázat Az előállított vegyületek ^1H NMR adatai (oldószer: CDCl_3 ; δ [ppm]; J [Hz])

Vegyület szám	H-1 ($^3J_{1,2}$)	H-2 ($^3J_{2,3}$)	H-3 ($^3J_{3,4}$)	H-4 ($^3J_{4,5}$)	H-5 ($^3J_{5,6}$)	H-6 ($^2J_{6,6'}$)	H-6' ($^3J_{5,6'}$)	NH ($^3J_{\text{NH},1}$)	Acetil CH_3	Egyebek
81	5,43 (9,6)	5,05 (9,6)	5,38 (9,7)	5,10 (9,9)	3,89 (4,3)	4,33 (12,5)	4,09 (2,0)	7,06 (9,3)	2,09; 2,06; 2,05; 1,99	7,68; 7,60-7,40 (Ph)
90	5,20 (9,4)	4,91 (9,6)	5,29 (9,7)	5,03 (10,0)	3,79 (4,2)	4,29 (12,5)	4,03 (2,1)	6,42 (9,3)	2,04; 1,99; 1,98; 1,98	1,12 (tBu)
91	5,87 (5,6)	5,10 (9,9)	5,41 (9,9)	5,07 (10,0)	3,89 (4,4)	4,29 (12,3)	4,04 (2,3)	6,65 (7,4)	2,09; 2,04	1,15 (tBu)
92	5,22 (9,2)	5,00 (9,6)	5,32 (9,7)	5,06 (10,0)	3,85 (4,7)	4,29 (12,6)	4,08 (2,1)	7,48 (9,0)	2,09; 2,06; 2,05; 2,04	-
93	5,90 (5,7)	5,20 (10,2)	5,42 (9,4)	5,07 (10,0)	3,93 (4,8)	4,26 (12,4)	4,08 (2,4)	7,75 (7,5)	2,18; 2,12; 2,09; 2,04	-
94	5,82 (5,5)	5,22 (10,0)	5,32 (9,1)	5,06 (9,9)	3,92 (4,7)	4,29 (12,3)	4,10 (2,3)	7,24 (6,9)	2,08; 2,06; 2,04; 2,00	-
98	5,43 (9,0)	5,23 (10,0)	5,27 (2,6)	5,49 (1,0)	4,20-4,05 (3H, m)			7,04 (9,5)	2,17; 2,05; 2,02	7,78; 7,59-7,42 (Ph)
100	6,01 (5,2)	5,42 (10,3)	5,35 (3,3)	5,37 (1,3)	4,23 (5,6)	4,14 (11,3)	4,07 (7,1)	7,82 (8,3)	2,15; 2,07; 2,05; 2,00	-
101	5,89 (5,4)	5,44 (9,8)	5,20 (3,1)	5,45 (1,2)	4,30-4,00 (3H, m)			7,24 (6,9)	2,17; 2,08; 2,04; 2,03	-
103	5,45 (9,5)	5,05 (9,4)	5,38 (9,4)	5,10 (9,5)	3,89 (4,1)	4,33 (12,1)	4,08 (2,0)	7,15 (9,0)	2,07; 2,05; 2,03	7,67; 7,24; 2,40 (pMePh)
104	5,44 (9,5)	5,06 (10,0)	5,38 (9,5)	5,10 (9,8)	3,94 (4,2)	4,34 (12,6)	4,12 (2,1)	7,41 (9,0)	2,08; 2,07; 2,06	8,31; 7,96 (pNO ₂ Ph)
105	5,45 (9,5)	5,07 (10,0)	5,40 (9,1)	5,10 (9,8)	3,93 (4,1)	4,34 (12,3)	4,10 (1,1)	7,31 (8,4)	2,05; 2,07; 2,04; 2,02	7,72; 7,41 (pClPh)
106	5,25 (9,5)	4,88 (9,5)	5,20 (9,7)	5,00 (10,0)	3,89 (4,3)	4,25 (12,7)	4,02 (1,7)	6,21 (9,4)	2,02; 1,98; 1,97; 1,96	2,15; 1,07 (Et)

21. táblázat Az előállított vegyületek ^1H NMR adatai (oldószer: CDCl_3 ; δ [ppm]; J [Hz]) folytatás

Vegyület szám	H-1 ($^3J_{1,2}$)	H-2 ($^3J_{2,3}$)	H-3 ($^3J_{3,4}$)	H-4 ($^3J_{4,5}$)	H-5 ($^3J_{5,6}$)	H-6 ($^2J_{6,6'}$)	H-6' ($^3J_{5,6'}$)	CH ($^4J_{\text{CH},1}$)	Acetil CH_3	Egyebek
109	4,86 (9,0)	5,04 (9,6)	5,38 (9,5)	5,19 (9,5)	3,89 (4,5)	4,32 (12,3)	4,23 (2,2)	8,42 ($<1,0$)	2,11; 2,06; 2,03; 2,01	7,75; 7,45-7,39 (Ph)
124	4,88 (9,0)	5,18 (9,6)	5,00 (9,5)	5,38 (9,5)	3,90 (4,8)	4,33 (12,7)	4,23 (2,1)	8,39 ($<1,0$)	2,11; 2,06; 2,03	7,68; 7,39 (pClPh)
125	5,06 (9,3)	4,89 (9,5)	5,35 (9,6)	5,13 (9,7)	3,90 (4,8)	4,31 (12,5)	4,21 (2,3)	7,68 (2,1)	2,08; 2,05; 2,04; 2,00	-
126	5,35 (4,8)	5,13 (10,0)	5,41 (9,7)	5,18 (10,2)	4,56 (4,1)	4,29 (12,5)	4,15 (2,2)	7,51 ($<1,0$)	2,10; 2,08; 2,01; 1,98	-
127	4,77 (8,1)	5,19 (10,3)	5,14 (3,1)	5,44 (1,1)	4,06 (6,8)	4,20 (11,3)	4,16 (6,2)	8,38 (1,4)	2,12; 2,06; 2,01; 1,99	7,70; 7,44-7,32 (Ph)
128	4,84 (9,0)	5,21 (10,2)	5,19 (3,2)	5,50 (1,1)	4,11 (6,8)	4,25 (11,0)	4,21 (6,3)	8,39 (1,1)	2,17; 2,07; 2,04; 2,01	7,69; 7,40 (pClPh)
129	4,95 (8,4)	5,38 (10,5)	5,25 (3,2)	5,54 (1,0)	4,16 (6,6)	4,32 (10,9)	4,21 (6,3)	9,11 ($<1,0$)	2,19; 2,09; 2,04; 2,02	8,80; 7,99-7,87; 7,63-7,50 (Naftil)
130	4,95 (9,1)	5,23 (10,9)	5,16 (3,1)	5,51 (1,0)	4,31-4,08 (3H, m)			8,49 (1,0)	2,17; 2,09; 2,08; 2,01	7,85; 7,72 (pCNPh)
131	5,01 (9,0)	5,09 (10,2)	5,19 (3,4)	5,49 (1,1)	4,09 (6,6)	4,25 (11,2)	4,19 (6,5)	7,71 (2,1)	2,15; 2,08; 2,06; 1,99	-
132	5,41 (4,6)	5,37 (10,5)	5,29 (3,2)	5,56 (1,4)	4,74 (6,7)	4,19 (11,3)	4,09 (6,5)	7,51 ($<1,0$)	2,19; 2,07; 2,05; 2,00	-

21. táblázat Az előállított vegyületek ^1H NMR adatai (oldószer: CDCl_3 ; δ [ppm]; J [Hz]) folytatás

Vegyület szám	H-1 ($^3J_{1,2}$)	H-2 ($^3J_{2,3}$)	H-3 ($^3J_{3,4}$)	H-4 ($^3J_{4,5}$)	H-5		H-5' ($^3J_{4,5'}$)	H-6 ($^2J_{6,6'}$)	H-6' ($^3J_{5,6'}$)	NH ($^3J_{\text{NH},1}$)	Acetil CH_3
					($^3J_{5,6}$)	($^2J_{5,5'}$)					
134	4,68 (9,0)	4,90 (8,9)	5,12 (9,5)	5,05 (10,0)	3,71 (4,8)	-	-	4,22 (12,1)	4,10 (2,1)	-	2,05; 1,99; 1,96; 1,93
154	4,74 (8,4)	5,15 (9,9)	5,00 (2,6)	5,39 (1,1)	Lásd H-6			4,25-3,90 (3H, m)		-	2,18; 2,09; 2,06; 1,99
155	4,65 (8,4)	4,82 (9,0)	5,10 (9,5)	4,93 (5,1)	-	4,10 (11,5)	3,33 (10,0)	-	-	-	2,00; 1,98; 1,97
161	5,88 (8,4)	5,10 (10,0)	5,14 (3,2)	5,33 (2,0)	-	3,97 (13,4)	3,80 (1,5)	-	-	-	2,15; 2,08; 2,02
168	4,64 (9,5)	5,09 (8,9)	5,30 (9,5)	5,11 (10,0)	3,76 (3,6)	-	-	4,24-4,15 (2H, m)		-	2,11; 2,06; 2,04; 2,02
169	4,54 (9,5)	5,37 (10,0)	5,12 (2,7)	5,41 (1,6)	3,95 (6,3)	-	-	4,15 (11,6)	4,09 (6,8)	-	2,21; 2,08; 2,06; 2,00
170	4,51 (9,0)	5,24 (9,0)	5,06 (9,0)	4,96 (5,3)	-	4,15 (11,6)	3,35 (9,8)	-	-	-	2,04; 2,03
171	4,50 (8,9)	5,03 (2,4)	5,73 (m)	5,46 (5,3)	-	3,99 (11,0)	3,80 (10,5)	-	-	-	2,21; 2,07; 2,03
172	4,50 (8,9)	5,46 (8,9)	5,11 (3,2)	5,23 (2,6)	-	4,06 (13,2)	3,67 (m)	-	-	-	2,21; 2,07; 2,04
173	4,82 (8,3)	5,49 (3,3)	5,35 (9,5)	3,93 (5,0)	-	4,79 (13,0)	4,01 (10,5)	-	-	-	2,21; 2,16, 2,04
174	4,80 (10,0)	5,06 (9,5)	4,92 (8,9)	5,33 (9,5)	3,92 (4,7)	-	-	4,30 (12,6)	4,17 (2,6)	6,68 (6,8)	2,14; 2,12; 2,05; 2,04
175	4,75 (8,9)	5,07 (10,0)	5,13 (3,2)	5,42 (1,1)	Lásd H- 6	-	-	4,20-4,05 (3H, m)		6,74 (m)	2,11; 2,09; 2,04; 1,97
176	4,80 (9,0)	4,88 (9,2)	5,24 (9,7)	4,94 (5,5)	-	4,05 (11,7)	3,46 (10,0)	-	-	6,73 (8,2)	2,04; 2,00, 1,99
177	5,03 (9,2)	4,94 (2,8)	5,68 (2,7)	4,99 (m)	-	3,89 (2H, m)		-	-	6,71 (m)	2,10; 2,05; 2,00
178	4,40 (8,5)	5,04 (10,0)	5,08 (3,4)	5,27 (2,2)	-	4,03 (13,5)	3,72 (1,3)	-	-	5,29 (m)	2,12; 2,10; 1,99

22. táblázat Az előállított vegyületek ^{13}C NMR adatai (oldószer: CDCl_3 ; δ [ppm])

Vegyület szám	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Acetil CO	Acetil CH_3	Egyebek
81	78,9	70,8	72,6	68,2	73,6	61,6	171,5; 170,6; 169,8; 169,6	20,7; 20,6	167,1 (NHCO) 132,7; 132,4; 128,7; 127,2 (Ph)
90	78,5	70,6	72,5	68,2	73,5	61,6	171,0; 170,5; 169,8; 169,5	20,7; 20,5; 20,5	178,6 (NHCO) 38,7; 27,0 (tBu)
91	74,3	68,2	70,0	68,2	68,1	61,8	170,8; 170,6; 170,5; 169,3	23,2; 20,7; 20,5; 20,5	176,3 (NHCO) 38,7; 26,7 (tBu)
92	78,4	70,5	72,3	67,9	74,1	61,5	171,0; 170,6; 169,8; 169,5	20,6; 20,5; 20,4	157,4 (COCF_3) 115,3 (CF_3)
93	74,9	68,2	69,7	68,0	69,1	61,6	170,8; 170,5; 169,3; 169,2	20,6; 20,5; 20,4; 20,3	157,8 (COCF_3) 115,4 (CF_3)
94	76,1	68,3	69,8	68,0	68,9	61,5	170,6; 170,1; 169,3; 168,9	20,6; 20,6; 20,5; 20,4	161,9 (NHCO) 92,0 (CCl_3)
98	79,1	68,9	70,7	67,2	72,2	61,0	171,7; 170,3; 169,9; 169,7	20,7; 20,6; 20,5	166,9 (NHCO) 132,8; 132,3; 128,7; 127,2 (Ph)
100	75,2	65,6	67,1	67,3	68,1	61,8	171,1; 171,0; 170,2; 169,5	20,6; 20,5; 20,4	157,8 (CF_3CO) 115,4 (CF_3)
101	80,2	67,9	72,7	66,8	70,4	60,9	171,2; 170,4; 169,9; 169,7	20,5; 20,5; 20,4	161,9 (NHCO) 91,6 (CCl_3)
103	78,8	70,7	72,6	68,2	73,5	61,6	171,3; 170,5; 169,8; 169,5	20,6 ; 20,5	167,0 (NHCO), 21,4 (CH_3Ph) 142,9; 129,8; 129,3; 127,2 (Ph)
104	78,9	70,9	72,3	58,1	73,7	61,6	171,7; 170,6; 169,8; 166,6	20,7; 20,5	165,2 (NHCO) 150,0; 138,2; 128,5; 123,9 (Ph)
105	78,8	70,7	72,4	68,1	73,5	61,6	171,3; 170,5; 169,7; 169,5	20,6; 20,4	166,1 (NHCO) 138,6; 131,0; 128,9; 128,6 (Ph)
106	78,0	70,5	72,6	68,1	73,4	61,6	170,7; 170,4; 169,7; 169,4	20,5; 20,4; 20,4	173,9 (NHCO) 29,4; 9,0 (Et)

22. táblázat Az előállított vegyületek ^{13}C NMR adatai (oldószer: CDCl_3 ; δ [ppm]) folytatás

Vegyület szám	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Acetil CO	Acetil CH_3	Egyebek
109	93,0	71,9	73,3	68,4	73,6	62,0	170,6; 170,1; 169,3; 169,0	20,6; 20,4	161,2 (CH) 135,0; 131,5; 128,7; 128,5 (Ph)
124	92,5	71,9	73,3	68,4	73,7	62,0	170,6; 170,2; 169,3; 169,1	20,7; 20,6	160,0 (CH) 137,6; 133,6; 129,9; 128,9 (pClPh)
125	88,2	71,3	73,0	68,3	74,3	61,6	170,6; 170,2; 169,3; 169,1	20,7; 20,7; 20,6; 20,5	157,4 (CH); 37,8 (CBr_3)
126	87,6	71,2	70,5	68,5	69,4	61,7	170,7; 169,9; 169,7; 169,6	20,7; 20,7; 20,6	160,1 (CH); 36,7 (CBr_3)
127	93,6	69,4	71,3	67,3	72,3	61,5	170,4; 170,2; 170,1; 169,2	20,6; 20,6; 20,5; 20,5	161,6 (CH) 135,1; 131,5; 128,7; 128,5 (Ph)
128	93,1	69,7	71,3	68,0	72,4	61,8	170,3; 170,1; 170,1; 169,2	20,9; 20,7	159,9 (CH); 137,7; 133,4; 129,9; 129,0 (pClPh)
129	93,9	69,6	71,4	67,4	72,5	61,5	170,4; 170,3; 170,1; 169,3	20,7; 20,6; 20,6; 20,5	161,1 (CH); 133,7; 132,0; 131,4; 130,5; 129,7; 128,6; 127,2; 126,0; 125,2; 123,8 (Naftil)
130	91,8	69,4	71,2	67,2	72,5	61,4	170,3; 170,1; 170,0; 169,3	20,7; 20,6; 20,5; 20,4	158,5 (CH); 139,1; 132,3; 128,9; 118,9 (pCNPh)
131	88,7	68,8	71,2	67,1	72,9	61,3	170,5; 170,3; 170,2; 169,4	20,8; 20,7; 20,6; 20,5	157,5 (CH); 37,9 (CBr_3)
132	88,2	68,6	68,1	68,0	68,4	61,5	170,4; 170,2; 170,0; 169,3	20,7; 20,7; 20,6; 20,5	160,2 (CH); 36,9 (CBr_3)

22. táblázat Az előállított vegyületek ¹C NMR adatai (oldószer: CDCl₃; δ [ppm]) folytatás

Vegyület szám	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Acetil CO	Acetil CH ₃	Egyebek
134	84,0	73,8; 72,8; 72,4; 67,9				61,6	170,5; 170,0; 169,2; 169,0	20,4	137,9 (N=C=N)
154	84,4	72,5; 70,7; 69,7; 66,8				60,9	169,9; 169,8; 169,0; 168,9	20,5	137,3 (N=C=N)
155	84,4	72,0; 71,8; 68,3			64,1	-	169,8; 169,5; 169,1	20,4	137,2 (N=C=N)
161	79,8	70,9; 68,2; 68,1			65,3	-	170,9; 170,2; 169,9	20,5; 20,4; 20,2	140,7 (N=C=N)
168	88,6	73,9; 72,6; 69,7; 67,3				61,4	170,3; 170,0; 169,0; 168,8	20,5; 20,3; 20,2	108,3 (CN)
169	88,7	72,5; 70,8; 66,9; 66,6				61,0	169,9; 169,8; 169,6; 168,5	20,0	108,7 (CN)
170	87,7	71,7; 69,1; 67,9			64,0	-	169,8; 169,4; 168,7	20,3; 20,2	108,4 (CN)
171	84,3	67,8; 67,0; 65,3			62,8	-	169,5; 169,1; 168,6	20,5; 20,3; 20,2	109,4 (CN)
172	88,0	70,4; 67,5; 67,1			65,2	-	170,0; 169,7; 168,6	20,6; 20,3	109,6 (CN)
173	84,5	68,0; 67,4; 66,0			64,8	-	169,5; 168,8; 168,7	20,7; 20,5; 20,3	110,7 (CN)
174	80,5	73,0; 72,2; 70,5; 67,4				61,5	171,1; 170,3; 169,7; 169,3	20,5; 20,4	159,4 (-C=N-CN) 115,0 (CN)
175	81,0	72,2; 70,2; 67,9; 66,9				61,0	171,3; 170,2; 169,7; 169,5	20,6; 20,5; 20,4; 20,3	159,8 (-C=N-CN) 115,2 (CN)
176	80,8	70,3	71,5	68,3	63,7	-	171,0; 169,7	20,6; 20,5; 20,5	159,5 (-C=N-CN) 115,2 (CN)
177	78,3	68,1	68,0	66,0	62,3	-	170,6; 169,7; 169,4	20,8; 20,7; 20,5	106,5 (-C=N-CN) 115,5 (CN)
178	85,9	68,2	70,1	67,6	65,7	-	170,8; 170,1; 169,8	20,7; 20,6; 20,5	112,6 (CN)

6. Összefoglalás

Munkánk egyik célja a glikopiranozilidén-spiro(tio)-hidantoinok reakció-mechanizmusának tanulmányozása volt. Ezek a vegyületek ma ismert egyik legjobb glikogén foszforiláz enzim inhibitorok közé tartoznak. Munkánk másik célja olyan nitrogéntartalmú glikomimetikumok (glikozil-amidok) szintézise volt, amelyek potenciális glikogén foszforiláz enzim inhibitorok, illetve ezek előállítására alkalmas intermedierek (glikozil-iminek, -karbodiimidek, -cián-amidok) lehetnek.

A **35-38** 1-bróm-glikopiranozil-karboxamidok reakciói cianátokkal, illetve tiocianátokkal sajátos sztereoselektivitást mutattak. Ezekben a reakciókban főtermékként a megfelelő retenciós glikopiranozilidén-spiro-hidantoinok (**39-42**), illetve kizárólag az inverziós glikopiranozilidén-spiro-tiohidantoinok (**46-49**) keletkeztek. Melléktermékként az **50-53** 1-hidroxi-amidokat izoláltuk. A reakciómechanizmus megállapítása céljából az alábbi kísérleteket végeztük el: szilárd hordozóra felvitt ezüstókatalizátor alkalmazása; a (tio)cianát nukleofilicitásának növelése az ellenion és az oldószer változtatásával; illetve gyökfogók jelenlétének hatása a reakciókra. A tapasztaltak alapján a következő mechanizmust javasoljuk.

A tiohidantoinok kialakulhatnak gyökös úton, melynek során a képződött glikozilgyök az oldószerkalitkában rekombinálódik a tiocianátgyökkel, majd az ezt követő gyűrűzárással az inverziós termék keletkezik. Ez az út megkülönböztethetetlen a teljes inverzióval járó bimolekuláris nukleofil szubsztitúciótól.

A retenciós hidantoinok kialakulását azzal magyarázhatjuk, hogy az előbb említett glikozilgyök kilép az oldószerkalitkából, és reagál a cianáttal. Az ismert sztereoelektronikus okok miatt főtermékként a retenciós hidantoinok alakulnak ki.

Az elvégzett inhibíciós kísérletek (gyökfogók alkalmazása) is alátámasztják a gyökös átalakulást.

A melléktermékként keletkező 1-hidroxi-amidok kétféleképpen alakulhatnak ki. Ezüst-cianát, illetve tiocianát jelenlétében az alkalmazott oldószer víztartalma és az 1-bróm-amidok reakciójából keletkezhetnek. Tetrabutilammóniumsók és jól vízmentesíthető oldószer alkalmazása esetén az 1-hidroxi-amidok a glikozilgyök és a levegő oxigénjének reakciójából gyökös úton alakulhatnak ki. Erre utalnak az inert atmoszférában, illetve a gyökfogók jelenlétében elvégzett kísérletek is, melyek során jelentősen csökkent ezeknek a termékeknek a mennyisége.

A fenti tapasztalatokat felhasználva sikerült a **47** glükopiranozilidén-spirotiohidantoint (amelynek dezacetilezett származéka a ma ismert egyik legjobb glikogén foszforiláz enzim inhibitor) eredményező reakció hozamát 57%-ról 79%-ra emelni, míg a melléktermék mennyiségét lecsökkenteni 19%-ról 4%-ra.

A **60, 63, 74, 97** peracetilezett D-glikopiranozil-azidokból különböző foszfinokkal (Me, Et, Ph, nBu, NMe₂) előállítottuk a megfelelő foszfinimideket, amelyeknek vizsgáltuk a sztereokémiai stabilitását. Megállapítottuk, hogy a keletkezett vegyületek rövid ideig (~1-2 nap) megőrzik a konfigurációjukat, majd lassan anomer egyensúlyi elegyet adnak.

Az így kapott foszfinimideket *in situ* acileztük aktivált karbonsavszármazékokkal (savanhidridek, savhalogenidek), melynek során jó hozammal (50-90%) keletkeztek a megfelelő 1,2-*transz* N-acilezett D-glikopiranozil-aminok (**57, 81, 89, 92, 95, 96, 98**). Erősen elektronszívó csoportot tartalmazó karbonsavszármazékokkal sikerült a kevésbé stabil 1,2-*cisz* D-glikopiranozil-aminokat (**93, 94, 100, 101**) 50-70%-os hozammal előállítani.

Kihasználva a glikopiranozil-trimetilfoszfinimidek reaktivitását, e vegyületeket eredményesen tudtuk alkalmazni nem aktivált karbonsavakkal enyhe körülmények között végzett acilezési reakciókban. A kiindulási D-glükopiranozil-azid anomerkonfigurációjától függetlenül minden esetben 1,2-*transz* amidok

keletkeztek, melyeket 52-85%-os hozammal a reakcióelegy bepárlása utáni kristályosítással izoláltunk.

A D-glikopiranozil-trimetilfoszfinimidek és aromás, illetve alifás aldehidek reakciójával **109, 124-132** 1-*N*-arilidén-glikopiranozil-imineket (Schiff bázisokat) állítottunk elő D-*glükó* és D-*galakto* konfigurációban. Az esetek többségében igen jó hozammal (70-95%) a megfelelő 1,2-*transz* származékok keletkeztek, míg 1,2-*cisz* származékokat csak az erősen elektronszívó csoportot tartalmazó tribromacetaldehiddel tudtunk előállítani 50, illetve 80%-os hozammal.

A **134, 154, 155, 157, 161** szimmetrikus glikopiranozil-karbodiimideket kaptuk meg 60-90%-os hozammal *in situ* előállított 1,2-*transz* glikopiranozil-trimetilfoszfinimidek CS₂-dal való reakciójával *enyhe körülmények* között (szobahőmérséklet, rövid reakcióidő). 1,2-*cisz* származékokból kiindulva komplex reakcióelegyeket kaptunk, amelyeket nem tudtunk szétválasztani sem kristályosítással sem kromatográfiával.

A **162-167** peracetilezett aldózok *bisz*-trimetilszilil-karbodimiddel SnCl₄ jelenlétében a megfelelő **168-173** glikopiranozil-ciánamidokat eredményezték a várt szimmetrikus karbodiimidszármazékok helyett. E vegyületek kialakulását úgy magyaráztuk, hogy a jelenlevő Lewis-sav hatására a karbodiimidek a megfelelő ciánamidokká izomerizálódtak. Melléktermékként a **174-178** glikopiranozil-cianoguanidineket izoláltuk. Ilyen típusú szénhidrátszármazékok eddig nem voltak ismertek az irodalomban.

7. Summary

Recognition of the essential roles of carbohydrates in various biological events has brought about an enormous development in synthetic carbohydrate chemistry. To get better insights into the action of carbohydrate derivatives in living organisms the molecules of natural origin as well as their counterparts with similar biological effects and/or chemical structure (the so-called mimetics) need to be prepared in large amounts by chemical synthesis.

The first goal of our work was to investigate the reactions of C-(1-bromo-1-deoxy-D-glycopyranosyl)formamides and (thio)cyanate. Deprotected products of these reactions (glucopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoin **1** and **2**) are among the most effective inhibitors of glycogen phosphorylases.

Another goal was to synthesize different glycomimetics (glycosyl amides, imides, carbodiimides and cyanamides) *via* transformation of glycosyl iminophosphoranes.

We have investigated the ring closure reaction of **35-38** C-(1-bromo-1-deoxy-D-glycosyl)formamides with (thio)cyanate. The main peculiarities of these reactions are as follows: 1, The stereoselectivity of the ring closing step at the anomeric centre depended on the nucleophile: while with cyanate the highly selective formation of hydantoins **39-42** with retained "anomeric" configuration was observed, the ring closure with thiocyanate gave the inverted thiohydantoins **46-49** exclusively. 2, The formation of C-(1-hydroxy-D-glycosyl)formamides **50-53** was unavoidable in each of these transformations.

We first investigated the use of supported silver ions in the hope that back side attack with respect to the bromide and thereby inversion at the anomeric carbon can be forced in this way. Contrary to our expectations the retained product **39** remained the major product in the mixtures and 1-hydroxy-amide derivative **50** was also observed. Next, in order to push the reaction into an S_N2 fashion, we tried

to enhance the nucleophilicity of cyanate by using the tetrabutylammonium salt in nitromethane, acetone, or acetonitrile, however also these reactions gave **39** and **50** in an unchanged ratio. Then reactions of **35** were performed under modified conditions (inert atmosphere, addition of radical- and radical ion traps) in order to test the possible involvement of radical intermediates. Based on our observations the following mechanism was proposed:

The inverted thiohydantoin may be formed on a radical route when the formed glycosyl radical combines with SCN radical in the solvent cage; subsequent tautomeric ring closure gives inverted derivatives. This route is indistinguishable from an S_N2 substitution and these compounds may indeed be formed by the classical S_N2 route.

If the glycosyl radical escapes from the solvent cage it may react with cyanate ion to give the corresponding retained hydantoin (because of well known stereoelectronic reasons axial attack of OCN ion is favoured). The probability of this route is corroborated by the inhibition experiments.

Formation of *C*-(1-hydroxy-*D*-glycosyl)formamides is explained with trapping of the glycosyl radical by oxygen out of the solvent cage. Then this hydroperoxyl radical can abstract a hydrogen from the solvent and undergo known thermal decomposition. On the other hand, this product can be formed in a nucleophilic reaction between *C*-(1-bromo-1-deoxy-*D*-glycosyl)formamides and the water content of the applied solvents.

An useful preparative tool arose from the mechanistic study to improve the yield (79% instead of 57%) of the biologically most efficient gluco-spirothiohydantoin **47** and the yield of side product **51** could be decreased from 19% to 4%.

Starting from peracetylated glycopyranosyl azides (**60**, **63**, **74**, **97**) the expected phosphinimide derivatives were prepared with different trialkyl or triaryl phosphines (PR_3 , R = Me, Et, Ph, nBu, NMe₂). Stability of these compounds was investigated and it was established that the configuration of the anomeric carbon

did not change during 1-2 days. After longer period these compounds slowly transformed to anomeric mixtures.

The D-glycosyl phosphinimides were readily converted into 1-*N*-acyl-gluco- and galactopyranosyl amines (**57**, **81**, **89**, **92**, **95**, **96**, **98**) in high yields (50-90%) by using activated acid derivatives (acid chloride or anhydride). 1,2-*Cis* derivatives (**93**, **94**, **100**, **101**) could be synthesized only from trihalogenoacetic anhydrides.

Reactions of the strongly basic glycosyl trimethyl phosphinimides derived from azides and common aromatic acids or Boc-L-aspartic acid benzyl ester resulted in the corresponding 1,2-*trans* glycosyl amides in 52-85% yields under mild conditions. The final products were isolated by recrystallization.

Reactions of D-glycopyranosyl trimethylphosphinimides with aliphatic and aromatic aldehydes resulted in 1-*N*-alkylidene and 1-*N*-arylidene derivatives, respectively in D-*gluco* and D-*galacto* configurations. In most cases the corresponding 1,2-*trans* Schiff-bases were formed in good yields (70-95%). 1,2-*Cis* glycopyranosyl imines could be synthesized only with aldehydes containing strong electron withdrawing groups (50-80% yield).

Symmetric glycopyranosyl carbodiimides (**134**, **154**, **155**, **157**, **161**) were obtained in reactions of 1,2-*trans* glycopyranosyl trimethyl phosphinimides with carbon disulfide under mild conditions (room temperature, short reaction time). Starting from 1,2-*cis* derivatives complex reaction mixtures were formed which could be purified neither by crystallization nor column chromatography.

Starting from peracetylated aldoses **162-167** and bis(trimethylsilyl)carbodiimide in the presence of SnCl₄ the corresponding *N,N*-bis(glycopyranosyl) cyanamides (**168-173**) and cyanoguanidines (**174-178**) were obtained instead of the expected symmetric carbodiimide derivatives. Further experiments showed that the pure symmetrical glycosyl carbodiimides were transformed into the corresponding cyanamides under the influence of the Lewis

acid. To the best of our knowledge, glycosyl cyanamides and cyanoguanidines are not known in the literature.

8. Irodalomjegyzék

- (1) Arsequell, G.; Valencia, G. Recent advances in the synthesis of complex N-glycopeptides. *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 3045-3094, (1999).
- (2) Bill, R. M.; Flitsch, S. L. Chemical and biological approaches to glycoprotein synthesis. *Chem. Biol.* **3**, 145-149, (1996).
- (3) Feizi, T.; Bundle, D. Carbohydrates and Glycoconjugates - Editorial Overview. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **4**, 673-676, (1994).
- (4) Varki, A. Biological Roles of Oligosaccharides - All of the Theories Are Correct. *Glycobiology* **3**, 97-130, (1993).
- (5) Hengesh, E. J. *Drugs affecting sugar metabolism*. Principles of Medicinal Chemistry; Williams & Wilkins: Baltimore, 1995; pp 581-600.
- (6) Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. Potent Inhibition of Glycogen-Phosphorylase by a Spirohydantoin of Glucopyranose - First Pyranose Analogs of Hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **36**, 2145-2148, (1995).
- (7) Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. A galactopyranose analogue of hydantocidin. *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 157-170, (1996).
- (8) Krulle, T. M.; de la Fuente, C.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. Stereospecific synthesis of spirohydantoins of beta- glucopyranose: Inhibitors of glycogen phosphorylase. *Synlett* 211-213, (1997).
- (9) de la Fuente, C.; Krulle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W.

- J. Glucopyranose spirohydantoin: Specific inhibitors of glycogen phosphorylase. *Synlett* 485-&, (1997).
- (10) Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Synthesis of and a comparative study on the inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by epimeric pairs of D-gluco- and D-xylopyranosylidene-spiro-(thio)hydantoin and N-(D-glucopyranosyl) amides. *J. Med. Chem.* **44**, 2843-2848, (2001).
- (11) Ósz, E.; Sós, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Dinya, Z. A straightforward route to hydantocidin analogues with pyranose ring structure. *Tetrahedron* **53**, 5813-5824, (1997).
- (12) Harrington, P. M.; Jung, M. E. Stereoselective Bromination of Beta-Ribofuranosyl Amide - Enantioselective Synthesis of (+)-Hydantocidin. *Tetrahedron Lett.* **35**, 5145-5148, (1994).
- (13) Somsák, L.; Nagy, V. A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymmetry* **11**, 1719-1727, (2000).
- (14) Ósz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. Efficient inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by a new glucopyranosylidene-spirothiohydantoin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 1385-1390, (1999).
- (15) Balogh, V.; Fetizon, M.; Golfier, M. Selective oxidative coupling of phenols by silver carbonate/celite. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **8**, 444-445, (1969).
- (16) Garegg, P. J.; Ossowski, P. Silver Zeolite as Promoter in Glycoside Synthesis - the Synthesis of Beta-D-Mannopyranosides. *Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry* **37**, 249-250, (1983).

- (17) Paulsen, H.; Lockhoff, O. Building Units for Oligosaccharides .30. New Efficient Beta- Glycoside Synthesis of Mannose Glycosides Syntheses of Mannose Containing Oligosaccharides. *Chem. Ber.-Recl.* **114**, 3102-3114, (1981).
- (18) Van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Kock van Dalen, A. C.; Vanbekkum, H. A Note on the Use of Porous Silver Silicates as Promoter in Carbohydrate Coupling Reactions. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas-J. Roy. Neth. Chem. Soc.* **106**, 596-598, (1987).
- (19) Gyóllai, V.; Somsák, L.; Szilágyi, L. N-(1-cyano-D-glycosyl)amides - Novel anomeric alpha-amino-acid derivatives. *Tetrahedron Lett.* **40**, 3969-3972, (1999).
- (20) Somsák, L.; Kovács, L.; Gyóllai, V.; Ósz, E. Novel glycosylidene-spiro-heterocycles from unprecedented solvent incorporation in Koenigs-Knorr-like reactions of C-(1-bromo-1-deoxy-beta-D-glycopyranosyl)formamides. *Chem. Commun.* 591-592, (1999).
- (21) Austad, T.; Engemyr, L. B.; Songstad, J. Nucleophilicity of the cyanate ion. *Acta Chemica Scandinavica (1947-1973)* **25**, 3535-3536, (1971).
- (22) Kornblum, N. Substitution-Reactions Which Proceed Via Radical-Anion Intermediates. *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **14**, 734-745, (1975).
- (23) Kornblum, N.; Cheng, L.; Davies, T. M.; Earl, G. W.; Holy, N. L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Manthey, J. W.; Musser, M. T.; Pinnick, H. W.; Snow, D. H.; Stuchal, F. W.; Swiger, R. T. Substitution-Reactions Which Proceed Via Radical-Anion Intermediates .29. Electron-Transfer Substitution-Reactions - the Para-Nitrocumyl System. *J. Org. Chem.* **52**, 196-204, (1987).
- (24) Ashby, E. C. Single-Electron Transfer, a Major Reaction Pathway in Organic- Chemistry - an Answer to Recent Criticisms. *Accounts Chem.*

Res. **21**, 414-421, (1988).

- (25) Giese, B. The Stereoselectivity of Intermolecular Free-Radical Reactions. *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **28**, 969-980, (1989).
- (26) Somsák, L.; Sós, E.; Györgydeák, Z.; Praly, J. P.; Descotes, G. Synthesis and some transformations of 1-azido-glycopyranosyl cyanides - Precursors of anomeric alpha-amino acids. *Tetrahedron* **52**, 9121-9136, (1996).
- (27) Ivanov, S. K.; Kropf, H. *Organische Peroxo-Verbindungen*. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, 1988; pp 991-993.
- (28) Nakamura, E.; Inubushi, T.; Aoki, S.; Machii, D. Aerobic conversion of organic halides to alcohols. An oxygenative radical cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 8980-8982, (1991).
- (29) Moutel, S.; Prandi, J. Radical oxygenation of 2-deoxy-2-iodohexopyranosides with molecular oxygen. *Tetrahedron Lett.* **35**, 8163-8166, (1994).
- (30) Sawamura, M.; Kawaguchi, Y.; Nakamura, E. Conversion of alkyl halides into alcohols using a near stoichiometric amount of molecular oxygen. An efficient route to ¹⁸O- and ¹⁷O-labeled alcohols. *Synlett* 801-802, (1997).
- (31) Ratcliffe, A. J.; Fraserreid, B. Generation of Alpha-D-Glucopyranosylacetoneitrilium Ions - Concerning the Reverse Anomeric Effect. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* 747-750, (1990).
- (32) Rao, C. S.; Ratcliffe, A. J.; Fraserreid, B. Pentenyl Mannosides in the Synthesis of N-Acylmannopyranosyl Amides - Conformational-Analysis of Intermediates. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* 1207-1211, (1993).
- (33) Taylor, C. M. Glycopeptides and glycoproteins: Focus on the glycosidic linkage. *Tetrahedron* **54**, 11317-11362, (1998).
- (34) Shibata, S.; Takeda, T.; Natori, Y. The structure of nephritogenoside. A nephritogenic glycopeptide with a-N-glycosidic linkage. *Journal of*

Biological Chemistry **263**, 12483-12485, (1988).

- (35) Seitz, O. Glycopeptide synthesis and the effects of glycosylation on protein structure and activity. *ChemBiochem* **1**, 215-246, (2000).
- (36) Holm, B.; Linse, S.; Kihlberg, J. Synthesis of an N-linked glycopeptide from vitamin K-dependent protein S. *Tetrahedron* **54**, 11995-12006, (1998).
- (37) Wittmann, V.; Datta, A. K.; Koeller, K. M.; Wong, C. H. Chemoenzymatic synthesis and fluorescent visualization of cell- surface selectin-bound sialyl Lewis x derivatives. *Chem.-Eur. J.* **6**, 162-171, (2000).
- (38) Walkernasir, E.; Jeanloz, R. W. Synthesis of Oligosaccharide-L-Asparagine Compounds .7. Derivatives of 2-Acetamido-3-O-(2-Acetamido-2-Deoxy-Beta-D-Glucopyranosyl)-N-(1-Benzyloxy-L-Aspartoyl)-2-Deoxy-Beta-D-Glucopyranosylamine. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie* 1262-1275, (1976).
- (39) Ley, J. P.; Peter, M. G. Synthesis of N-(2-Acetamido-2-Deoxy-Beta-D-Glucopyranosyl) and N-(N,N'-Diacetylchitobiosyl) Amides of L-Histidine. *Synthesis* 28-30, (1994).
- (40) Helferich, B.; Mitrowsky, A. N-Glycosides. *Chem.Ber.* **85**, 1-8, (1952).
- (41) Takeda, T.; Kojima, K.; Ogihara, Y. The Nephritogenic Glycopeptide from Rat Glomerular-Basement- Membrane .10. Synthesis of an N-Triglycosyl Dipeptide and Characteristics of Its Cis-Trans Isomers. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 2699-2701, (1991).
- (42) Matsuo, I.; Nakahara, Y.; Ito, Y.; Nukada, T.; Ogawa, T. Synthesis of a Glycopeptide Carrying a N-Linked Core Pentasaccharide. *Bioorg. Med. Chem.* **3**, 1455-1463, (1995).
- (43) Likhoshesterov, L. M.; Novikova, O. S.; Derevitskaja, V. A.; Kochetkov, N. K. New Simple Synthesis of 2-Acetamido-2-deoxy-b-D-

glucopyranosylamine and 2-Acetamido-4-O-(2-acetamido-2-deoxy-b-D-

glucopyranosyl)-2-deoxy-b-D-glucopyranosylamine and Preparation of Their N-Acyl Derivatives. *Izv.Akad.Nauk SSSR* **7**, 1663-1669, (1986).

- (44) Zhang, H.; Wang, Y. L.; Thurmer, R.; Parvez, K.; Choudhary, I.; Atta ur, R.; Voelter, W. Neighbouring group participation of C-6 substituents of glucose derivatives on the stereoselectivity of the N-glycosidic linkage of glycopeptides. *Z.Naturforsch.(B)* **54**, 692-698, (1999).
- (45) Zhang, H.; Wang, Y. L.; Thurmer, R.; Meisenbach, M.; Voelter, W. Stereoselective synthesis of the core structure of the nephritogenoside glycopeptide. *Liebigs Ann.-Recl.* 1871-1876, (1997).
- (46) Kallin, E.; Lonn, H.; Norberg, T.; Elofsson, M. Derivatization Procedures for Reducing Oligosaccharides .3. Preparation of Oligosaccharide Glycosylamines, and Their Conversion into Oligosaccharide-Acrylamide Copolymers. *J. Carbohydr. Chem.* **8**, 597-611, (1989).
- (47) Plusquellec, D.; Brennerhenaff, C.; Leonruaud, P.; Duquenoy, S.; Lefevre, M.; Wroblewski, H. An Efficient Acylation of Free Glycosylamines for the Synthesis of N-Glycosyl Amino-Acids and N-Glycosidic Surfactants for Membrane Studies. *J. Carbohydr. Chem.* **13**, 737-751, (1994).
- (48) Lavielle, S.; Ling, N. C.; Guillemin, R. C. Solid-Phase Synthesis of 2 Glycopeptides Containing the Amino- Acid-Sequence 5 to 9 of Somatostatin. *Carbohydr. Res.* **89**, 221-228, (1981).
- (49) Guo, Z. W.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. Solid-phase synthesis of CD52 glycopeptide and an efficient route to asn-core pentasaccharide conjugate. *Bioorg. Med. Chem.* **5**, 1917-1924, (1997).
- (50) Danishefsky, S. J.; Hu, S.; Cirillo, P. F.; Eckhardt, M.; Seeberger, P. H. A highly convergent total synthetic route to glycopeptides carrying a high-mannose core pentasaccharide domain N-linked to a natural peptide motif.

Chem.-Eur. J. **3**, 1617-1628, (1997).

- (51) Wang, L. X.; Tang, M.; Suzuki, T.; Kitajima, K.; Inoue, Y.; Inoue, S.; Fan, J. Q.; Lee, Y. C. Combined chemical and enzymatic synthesis of a C-glycopeptide and its inhibitory activity toward glycoamidases. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 11137-11146, (1997).
- (52) Takeda, T.; Sugiura, Y.; Ogihara, Y.; Shibata, S. The Nephritogenic Glycopeptide from Rat Glomerular Basement- Membrane - Synthesis of Alpha-D-Glucopyranosylamine Derivatives. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **58**, 2600-2603, (1980).
- (53) Savel'ev, A. N.; Ibatyllin, F. M.; Eneyskaya, E. V.; Kachurin, A. M.; Neustroev, K. N. Enzymatic properties of a-galactosidase from *Trichoderma reesei*. *Carbohydr. Res.* **296**, 261-273, (1996).
- (54) Khorlin, A. Y.; Zurabyan, S. E.; Macharadze, R. G. Synthesis of Glycosylamides and 4-N-Glycosyl-L-Asparagine Derivatives. *Carbohydr. Res.* **85**, 201-208, (1980).
- (55) Gunther, W.; Kunz, H. Synthesis of a Beta-Mannosyl-Chitobiosyl-Asparagine Conjugate - a Central Core Region Unit of the N-Glycoproteins. *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **29**, 1050-1051, (1990).
- (56) Bognár, R.; Somogyi, L. Acylierungsreaktionen und Umwandlungen einiger Glucosyl-thioharnstoff- und Glucosylisothiocyanat-Derivative. *Chem.Ber.* **99**, 1032-1039, (1966).
- (57) Kassab, R.; Fenet, B.; Fessi, H.; Parrot-Lopez, H. Synthesis and characterisation of poly (L-lactic acid) galactosyl derivatives; access to functionalised microspheres. *Tetrahedron Lett.* **41**, 877-881, (2000).
- (58) Kassab, R.; Felix, C.; ParrotLopez, H.; Bonaly, R. Synthesis of cyclodextrin derivatives carrying bio-recognisable saccharide antennae.

Tetrahedron Lett. **38**, 7555-7558, (1997).

- (59) Parrot-Lopez, H.; Galons, H.; Coleman, A. W.; Mahuteau, J.; Miocque, M. Vectorized Transport of Drugs - Synthesis of a New Glycosyl Derivative of Beta-Cyclodextrin. *Tetrahedron Lett.* **33**, 209-212, (1992).
- (60) Isac-Garcia, J.; Calvo-Flores, F. G.; Harnandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. Synthesis of glycosylamines from glycosyl isothiocyanates and bis(tributyltin) oxide. *Eur. J. Org. Chem.* 383-390, (2001).
- (61) Ratcliffe, A. J.; Fraserreid, B. Oxidative Hydrolysis of Conformationally Restrained Pent-4-Enyl Glycosides - Formation of N-Acetyl-Alpha-D-Glucopyranosylamines. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* 1805-1810, (1989).
- (62) Handlon, A. L.; Fraserreid, B. A Convergent Strategy for the Critical Beta-Linked Chitobiosyl- N-Glycopeptide Core. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 3796-3797, (1993).
- (63) Staudinger, H.; Meyer, J. New organic compounds of phosphorus. III. Phosphinemethylene derivatives and phosphinimines. *Helv. Chim. Acta* **2**, 635-646, (1919).
- (64) Staudinger, H.; Hauser, E. New organic phosphorus compounds. IV. Phosphinimines. *Helv. Chim. Acta* **4**, 861-886, (1921).
- (65) Kovács, J.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G. Unprotected Sugar Phosphinimines - a Facile Route to Cyclic Carbamates of Amino-Sugars. *Carbohydr. Res.* **141**, 57-65, (1985).
- (66) Kovács, J.; Pintér, I.; Messmer, A.; Tóth, G.; Duddeck, H. A New Route to Cyclic Urea Derivatives of Sugars Via Phosphinimines. *Carbohydr. Res.* **166**, 101-111, (1987).
- (67) Kovács, J.; Pintér, I.; Szegő, F.; Tóth, G.; Messmer, A. Phosphinimine Derivatives of Aldopyranoses from Azido Sugars. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **101**, 7-16, (1979).

- (68) Messmer, A.; Pintér, I.; Szegő, F. Acetylzucker-phosphinimine und -carbodiimide. *Angew. Chem.* **76**, 227-228, (1964).
- (69) Shalev, D. E.; Chiacchiera, S. M.; Radkowsky, A. E.; Kosower, E. M. Sequence of reactant combination alters the course of the Staudinger reaction of azides with acyl derivatives. *Bimanes* .30. *J. Org. Chem.* **61**, 1689-1701, (1996).
- (70) Bosch, I.; Gonzalez, A.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. On the reaction of acyl chlorides and carboxylic anhydrides with phosphazenes. *J. Org. Chem.* **61**, 5638-5643, (1996).
- (71) Boullanger, P.; Maunier, V.; Lafont, D. Syntheses of amphiphilic glycosylamides from glycosyl azides without transient reduction to glycosylamines. *Carbohydr. Res.* **324**, 97-106, (2000).
- (72) Maunier, V.; Boullanger, P.; Lafont, D. One-pot synthesis of glycosyl amides from glycosyl azides using a modified Staudinger reaction. *J. Carbohydr. Chem.* **16**, 231-235, (1997).
- (73) Mizuno, M.; Muramoto, I.; Kobayashi, K.; Yaginuma, H.; Inazu, T. A simple method for the synthesis of N-beta-glycosylated- asparagine and -glutamine derivatives. *Synthesis* 162-165, (1999).
- (74) Malkinson, J. P.; Falconer, R. A.; Tóth, I. Synthesis of C-terminal glycopeptides from resin-bound glycosyl azides via a modified Staudinger reaction. *J. Org. Chem.* **65**, 5249-5252, (2000).
- (75) Inazu, T.; Kobayashi, K. A New Simple Method for the Synthesis of N(Alpha)-Fmoc-N(Beta)- Glycosylated-L-Asparagine Derivatives. *Synlett* 869-870, (1993).
- (76) Mizuno, M.; Haneda, K.; Iguchi, R.; Muramoto, I.; Kawakami, T.; Aimoto, S.; Yamamoto, K.; Inazu, T. Synthesis of a glycopeptide containing oligosaccharides: Chemoenzymatic synthesis of eel calcitonin analogues

having natural N-linked oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 284-290, (1999).

- (77) Garcia-Lopez, J. J.; Santoyo-Gonzalez, F.; Vargas-Berenguel, A. Efficient one-pot syntheses of chloroacetyl and S- acetylmercaptoacetyl N-glycosides from glycosyl azides. *Synlett* 265-266, (1997).
- (78) Garcia-Lopez, J. J.; Santoyo-Gonzalez, F.; Vargas-Berenguel, A.; Gimenez-Martinez, J. J. Synthesis of cluster N-glycosides based on a beta-cyclodextrin core. *Chem.-Eur. J.* **5**, 1775-1784, (1999).
- (79) Deras, I. L.; Takegawa, K.; Kondo, A.; Kato, I.; Lee, Y. C. Synthesis of a high-mannose-type glycopeptide analog containing a glucose-asparagine linkage. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1763-1766, (1998).
- (80) Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides. *Tetrahedron* **57**, 4609-4621, (2001).
- (81) Fernandez, J. M. G.; Mellet, C. O.; Perez, V. M. D.; Fuentes, J.; Kovács, J.; Pintér, I. Synthesis of (1 -> 6)-carbodiimide-tethered pseudooligosaccharides via aza-Wittig reaction. *Carbohydr. Res.* **304**, 261-270, (1997).
- (82) Schwesinger, R. Extremely strong, non-ionic bases: syntheses and applications. *Chimia* **39**, 269-272, (1985).
- (83) Hultin, P. G.; Earle, M. A.; Sudharshan, M. Synthetic studies with carbohydrate-derived chiral auxiliaries. *Tetrahedron* **53**, 14823-14870, (1997).
- (84) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. Carbohydrates as Chiral Templates - Diastereoselective Ugi Synthesis of (S)-Amino Acids Using O-Acylated D-Arabinopyranosylamine as the Auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **30**, 4109-4110,

(1989).

- (85) Jorgensen, K. A. Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **39**, 3558-3588, (2000).
- (86) Pfrengle, W.; Kunz, H. Hetero-Diels-Alder Reactions on a Carbohydrate Template - Stereoselective Synthesis of (S)-Anabasin. *J. Org. Chem.* **54**, 4261-4263, (1989).
- (87) Georg, G. I.; Akgun, E.; Mashava, P. M.; Milstead, M.; Ping, H.; Wu, Z. J.; Vandervelde, D.; Takusagawa, F. Galactose-Imines in the Staudinger Reaction. *Tetrahedron Lett.* **33**, 2111-2114, (1992).
- (88) Georg, G. I.; Mashava, P. M.; Akgun, E.; Milstead, M. W. Asymmetric-Synthesis of Beta-Lactams and N-Benzoyl-3- Phenylisoserines Via the Staudinger Reaction. *Tetrahedron Lett.* **32**, 3151-3154, (1991).
- (89) Laschat, S.; Kunz, H. Carbohydrates as Chiral Templates: Diastereoselective Synthesis of N-Glycosyl-N-homoallylamines and α -Amino Acids from Imines. *J. Org. Chem.* **56**, 5883-5889, (1991).
- (90) Kunz, H.; Pfrengle, W. Asymmetric-Synthesis on Carbohydrate Templates - Stereoselective Ugi Synthesis of Alpha-Amino-Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 651-652, (1988).
- (91) Kunz, H.; Sager, W. Diastereoselective Strecker Synthesis of Alpha-Aminonitriles on Carbohydrate Templates. *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **26**, 557-559, (1987).
- (92) Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Decker, M. Carbohydrates as Chiral Templates - Stereoselective Strecker Synthesis of D-Alpha-Amino Nitriles and Acids Using O-Pivaloylated D-Galactosylamine as the Auxiliary. *Liebigs Annalen Der Chemie* 649-654, (1991).

- (93) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Rück, K.; Sager, W. Stereoselective Synthesis of L-Amino Acids via Strecker and Ugi Reaktionen on Carbohydrate Templates. *Synthesis* 1039-1042, (1991).
- (94) Sah, A. K.; Rao, C. P.; Saarenketo, P. K.; Kolehmainen, E.; Rissanen, K. Synthesis, characterisation and crystal structures of Schiff bases from the reaction of 4,6-O-ethylidene-beta-D- glucopyranosylamine with substituted salicylaldehydes. *Carbohydr. Res.* **335**, 33-43, (2001).
- (95) Kobayashi, Y. Chemistry and biology of trehazolins. *Carbohydr. Res.* **315**, 3-15, (1999).
- (96) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. Synthesis and biological activity of natural aminocyclopentitol glycosidase inhibitors: Mannostatins, trehazolin, allosamidins, and their analogues. *Chem. Rev.* **99**, 779-844, (1999).
- (97) Dobashi, K.; Nagaoka, K.; Watanabe, Y.; Nishida, M.; Hamada, M.; Naganawa, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. Glycocinnasperimicin-D, a New Member of Glycocinnamoylspermidine Antibiotic. *J. Antibiot.* **38**, 1166-1170, (1985).
- (98) Ellestad, G. A.; Cosulich, D. B.; Broschard, R. W.; Martin, J. H.; Kunstmann, M. P.; Morton, G. O.; Lancaster, J. E.; Fulmor, W.; Lovell, F. M. Glycocinnamoylspermidines, a New Class of Antibiotics .3. - Structures of Ll-Bm123beta, Gamma1, and Gamma2. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2515-2524, (1978).
- (99) Patel, A.; Lindhorst, T. K. A modular approach for the synthesis of oligosaccharide mimetics. *J. Org. Chem.* **66**, 2674-2680, (2001).
- (100) Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. Recent Developments in the Carbodiimide Chemistry. *Tetrahedron* **37**, 233-284, (1981).
- (101) Caballero, R. B.; Mota, J. F.; Perez, J. A. G. A New Method for the Preparation of Acylated Glycosylamines and Their Transformations into

Glycosyl Isothiocyanates and N,N'- Diglycosylthioureas. *Carbohydr. Res.* **154**, 280-288, (1986).

- (102) Prata, C.; Mora, N.; Lacombe, J. M.; Maurizis, J. C.; Pucci, B. Synthesis and surface-active properties of glycosyl carbamates and thioureas. *Carbohydr. Res.* **321**, 4-14, (1999).
- (103) Benito, J. M.; Mellet, C. O.; Sadalapure, K.; Lindhorst, T. K.; Defaye, J.; Fernandez, J. M. G. Synthesis and anomeric stability of (1 → 6)-thiourea-linked pseudooligosaccharides. *Carbohydr. Res.* **320**, 37-48, (1999).
- (104) Uchida, C.; Yamagishi, T.; Ogawa, S. Total Synthesis of the Trehalase Inhibitors Trehalostatin and Trehazolin, and of Their Diastereoisomers - Final Structural Confirmation of the Inhibitor. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* 589-602, (1994).
- (105) Kobayashi, Y.; Miyazaki, H.; Shiozaki, M. Syntheses of Trehazolin, Trehalamine, and the Aminocyclitol Moiety of Trehazolin - Determination of Absolute-Configuration of Trehazolin. *J. Org. Chem.* **59**, 813-822, (1994).
- (106) Bannister, B. Synthesis and biological activities of some analogs of streptozotocin. *J. Antibiot.* **25**, 377-386, (1972).
- (107) Lin, P. S.; Lee, C. L.; Sim, M. M. Synthesis of novel guanidinoglycoside: 2-glycosylamino 4,5- dihydro-6-pyrimidinone. *J. Org. Chem.* **66**, 8243-8247, (2001).
- (108) Messmer, A.; Pintér, I.; Szegő, F. Sugar phosphinimines and sugar phosphine carbodiimides. Stereochemistry of carbodiimides. *Magy. Tud. Akad. Kem. Tud. Oszt. Közlemény.* **25**, 1-7, (1966).
- (109) Fernandez, J. M. G.; Mellet, C. O.; Perez, V. M. D.; Fuentes, J.; Kovacs, J.; Pinter, I. Aza-Wittig reaction of sugar isothiocyanates and sugar iminophosphoranes: An easy entry to unsymmetrical sugar carbodiimides.

Tetrahedron Lett. **38**, 4161-4164, (1997).

- (110) Perez, V. M. D.; Mellet, C. O.; Fuentes, J.; Fernandez, J. M. G. Synthesis of glycosyl(thio)ureido sugars via carbodiimides and their conformational behaviour in water. *Carbohydr. Res.* **326**, 161-175, (2000).
- (111) Charbonnier, F.; Marsura, A.; Roussel, K.; Kovacs, J.; Pinter, I. Studies on the synthesis and structure of new urea-linked sugar podando-coronand derivatives. *Helv. Chim. Acta* **84**, 535-551, (2001).
- (112) Knotz, H.; Zbiral, E. Glycosyl azides as starting materials for the preparation of nucleoside analogs. Part III. Syntheses of (alkylamino)tetrazole and uretidinone nucleosides. *Monatshefte fuer Chemie* **117**, 1437-1460, (1986).
- (113) Kovács, L.; Ósz, E.; Györgydeák, Z. Convenient syntheses of symmetrical and unsymmetrical glycosyl carbodiimides and N,N-bis(glycosyl)cyanamides. *Carbohydr. Res.* **337**, 1171-1178, (2002).
- (114) De las Heras, F. G.; Fernandez-Resa, P. Synthesis of Ribosyl and Arabinosyl Cyanides by Reaction of 1- O-Acyl Sugars with Trimethylsilyl Cyanide. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* 903-907, (1982).
- (115) Györgydeák, Z.; Pelyvás, F. I. *Monosaccharide sugars, chemical synthesis by chain elongation, degradation and epimerization*; Academic Press: San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, 1998; 316-331.
- (116) Paulsen, H.; Györgydeák, Z.; Friedmann, M. Conformational analysis. III. exo-Anomeric effect and circular dichroism of glycopyranosyl azides. *Chem.Ber.* **107**, 1568-1578, (1974).
- (117) Ruppert, I. Silylcarbodiimides by Silylation of Organylcyanamides. *Tetrahedron Lett.* 1987-1990, (1977).

- (118) Kamijo, S.; Jin, T. N.; Yamamoto, Y. Novel synthetic route to allyl cyanamides: Palladium-catalyzed coupling of isocyanides, allyl carbonate, and trimethylsilyl azide. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9453-9454, (2001).
- (119) Witanowski, M.; Stefaniak, L.; Januszewski, H.; Peksa, S. Nitrogen-14 nuclear magnetic resonance in cyanamide and carbodiimide structures. *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques* **20**, 921-923, (1972).
- (120) Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase: from Crystallographic Analysis to Drug Prediction using GRID Force-Field and Golpe Variable Selection. *Acta Crystallogr.* **D51**, 458-472, (1995).
- (121) Györgydeák, Z. Synthesis abstract No 8. Glycopyranosyl azides. Synthesis and preparative uses. *Acros Organics Acta* **1**, 74-75, (1995).
- (122) Unverzagt, C.; Kunz, H. Stereoselective synthesis of glycosides and anomeric azides of glucosamine. *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **334**, 570-578, (1992).
- (123) Cerezo, A. S.; Sproviero, J. F.; Deulofeu, V.; Delpy, S. Reaction of ammonia with some acetylated and benzoylated monosaccharides. XII. N-acyl-D-glucosylamines and 1,1-bis(acylamido)-1-deoxy-D-glucitols isolated from the ammonolysis of different penta-O-acyl-D-glucoses. *Carbohydr. Res.* **7**, 395-404, (1968).
- (124) Pacsu, E.; Janson, J.; Lindberg, B. Anomerization. Interconversion of the anomeric forms of carbohydrate derivatives. *Methods in Carbohydrate Chemistry* 376-385, (1963).

- (125) Williams, J. M.; Jegou, H.; Langlois, V.; Zhang, B. L.; Martin, M. L. The Search for D-Glucose Derivatives Suitable for the Study of Natural Hydrogen Isotope Fractionation. *Carbohydr. Res.* **245**, 57-64, (1993).
- (126) Larm, O. Decomposition of N-Acetyl-2,3,4,6-Tetra-O-Acetyl-N-Nitroso-Beta-D-Glucopyranosylamine - Potential New Method for Synthesis of Glycosides. *Carbohydr. Res.* **43**, 192-194, (1975).
- (127) Gross, H.; Farkas, I. α -Haloethers. V. Reaction of unsymmetrical dichlorodimethyl ether with sugar derivatives. *Chem.Ber.* **93**, 95-99, (1960).
- (128) Mai, K.; Patil, G. An Expedient Synthesis of Bis(trimethylsilyl)carbodiimide. *J. Org. Chem.* **52**, 275-276, (1987).