



Mycobacteriumok glikopeptidolipid antigénjei pentaszacharid hapténjeinek szintézise

Doktori (PhD) értekezés

Varga Zsolt

Debreceni Egyetem
Természettudományi Kar
Debrecen, 2001

Ezúton fejezem ki köszönetemet mindazoknak, akik dolgozatom elkészítésében segítettek.

Köszönöm Dr. Sztaricskai Ferenc professzor Úrnak, hogy figyelmemet a szénhidrátkémia kutatására irányította, tudományos diákköri dolgozatom és diplomamunkám elkészítését az MTA Antibiotikum-kémiai Kutatócsoportnál lehetővé tette, valamint Dr. Pelyvás F. István tudományos főmunkatárs, egyetemi docensnek, hogy témavezetőmként a pszeudodiszacharid típusú antibiotikum modellek szintézise területén végzett munkáimat irányította és segítette.

Külön köszönet illeti Dr. Lipták András akadémikus Urat, aki doktori munkámat a DE TTK Biokémiai Tanszékén lehetővé tette, mindvégig figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival segítette.

Hálával tartozom legközvetlenebb munkatársaimnak és barátaimnak: Jánossy Lórántnak, Dr. Farkas Erzsébetnek, Dr. Hajkó Jánosnak, Dr. Borbás Anikónak, Dr. Kerékgyártó Jánosnak és Dr. Szurmai Zoltánnak hasznos tanácsaikért, a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért. Külön is köszönöm Dr. Bajza István pótolhatatlan segítségét.

Köszönettel tartozom Dr. Frieder W. Lichtenthaler professzor Úrnak, aki lehetővé tette számomra, hogy a Darmstadti Műszaki Egyetem szerves kémiai intézetében 11 hónapos kutatómunkát végezhsek, és ott szerzett tapasztalataimat doktori munkám során kamatoztathassam.

Köszönet illeti Madarasiné Molnár Katalint vegyületeim $[\alpha]_D$ értékeinek meghatározásáért; Dr. Szilágyi László egyetemi tanárt valamint Dr. Kövér Katalin és Dr. Batta Gyula tudományos főmunkatársakat az NMR spektrumok elkészítésében és értelmezésében nyújtott segítségükért; Dr. Szabó Pált vegyületeim tömegspektrumának elkészítéséért; Gyémánt Gyöngyi tanársegédet a MALDI-TOF MS spektrumokért.

Köszönöm szüleimnek és családomnak a kitartó biztatást és támogatást.

Tudományos előrehaladásomat a következő szervezetek, alapítványok támogatták:

Magyar Tudományos Akadémia Tudományos Minősítő Bizottsága

Országos Tudományos Kutatási Alap

Kereskedelmi és Hitel Bank Rt. "Universitas" alapítványa

Pro Renovanda Cultura Hungariae Alapítvány

Volkswagen Stiftung

Howard Hughes Medical Institute

TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS	1
2.	IRODALMI ELŐZMÉNYEK	3
2.1.	Oligoszacharidok előállítása	3
2.1.1.	A glikozidos kötés kialakítása	4
2.1.1.1.	<i>A Fischer-féle glikozid szintézis</i>	5
2.1.1.2.	<i>A glikozil-halogenidek</i>	6
2.1.1.3.	<i>A tioglikozidok</i>	6
2.1.1.4.	<i>A triklór-acetimidát módszer</i>	8
2.1.1.5.	<i>Foszfátok, foszfátok</i>	10
2.1.1.6.	<i>4-Pentenil glikozidok</i>	11
2.1.1.7.	<i>1-O-Acyl, 1-O-szulfonil, 1-O-szilil, 1-O-karbonát donorok, ortoészterek</i>	12
2.1.1.8.	<i>Glikálok és 1,2-anhidro származékok</i>	14
2.1.1.9.	<i>Glikozilidén diazirinek</i>	15
2.1.1.10.	<i>Anomer helyzetű O-alkilezés</i>	15
2.1.1.11.	<i>Egyéb módszerek</i>	16
2.1.2.	Oligoszacharidok szintézise	17
2.1.2.1.	<i>Lineáris (lépésenkénti) és blokk szintézis</i>	17
2.1.2.2.	<i>Kemoszelektív glikozilezés</i>	19
2.1.2.3.	<i>Ortogonalis stratégia</i>	20
2.1.2.4.	<i>Látens – aktív glikozilezési stratégiák</i>	21
2.1.2.5.	<i>Intramolekuláris glikozilezés</i>	22
2.1.2.6.	<i>Szilárd fázisú és kombinatórikus oligoszacharid szintézisek</i>	23
2.2.	A <i>Mycobacterium</i>ok sejtfelszíni antigénjei	24
2.2.1.	A <i>Mycobacterium</i> ok és azok fajtái	24
2.2.2.	A <i>Mycobacterium</i> ok sejtfala	25
2.2.3.	A MAIS glikopeptidolipid típusú antigének oligoglikozil hapténjeinek szerkezete és szintézise	27
2.2.3.1.	<i>Az oligoglikozil haptének szerkezete</i>	27
2.2.3.2.	<i>Az α-L-ramnopeniranozil-(1$\rightarrow$2)-6-dezoxi-L-talóz, a „mag” diszacharid</i>	

	<i>előállítása</i>	27
2.2.3.3.	<i>A 4-es szerovariáns tetraszacharid hapténjének előállítása</i>	29
2.2.3.4.	<i>A 8-as szerovariáns triszacharid hapténjének előállítása</i>	30
2.2.3.5.	<i>A 14-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének előállítása</i>	31
2.2.3.6.	<i>A 20-as szerovariáns tetraszacharid hapténjének előállítása</i>	33
2.2.3.7.	<i>A 21-es szerovariáns triszacharid hapténjének előállítása</i>	35
3.	EREDMÉNYEK	36
3.1.	Célkitűzés	36
3.2.	A 17-es szerovariáns glikopeptidolipidje pentaszacharid hapténjének előállítása	37
3.2.1.	A terminális monoszacharid szintézise	37
3.2.2.	A terminális diszacharid szintézise	38
3.2.3.	A redukáló végi triszacharid szintézise	42
3.2.4.	A pentaszacharid előállítása	44
3.3.	A 12-es szerovariáns glikopeptidolipidje pentaszacharid hapténjének előállítása	51
3.3.1.	A terminális monoszacharid szintézise	51
3.3.2.	A terminális triszacharid szintézise	53
3.3.3.	A pentaszacharid előállítása	55
4.	KÍSÉRLETI RÉSZ	61
5.	ÖSSZEFOGLALÁS	87
6.	SUMMARY	88
7.	SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	92
8.	IRODALOMJEGYZÉK	93
FÜGGELÉK		107
	I. Rövidítések jegyzéke	107

II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában	109
III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témákban	110

1. Bevezetés

A szénhidrátok az élő szervezetekben nemcsak mint energiaforrás vagy vázanyag játszanak fontos szerepet, de a biológiai információk hordozóiként is nagy jelentőségűek¹⁻⁹. Ezen felismerésre azután kerülhetett sor, hogy a glikokonjugátumok izolálása, tisztítása és szerkezetük meghatározása során alkalmazott technikák ill. műszerek (HPLC, MS, GC-MS, NMR) érzékenysége, felbontása terén nagymértékű fejlődés történt az elmúlt évtizedekben. Ezen fejlődésnek köszönhetően az utóbbi 20-30 évben számos biológiailag aktív szénhidrát (glikokonjugátumokból történő) izolálására és szerkezetének meghatározására került sor.

Az oligoglikozil rész a glikokonjugátumokban sokféle szerepet tölthet be², például a glikoproteinekben védi a fehérjét a proteázok támadásával szemben, illetve másodlagos kölcsönhatásokkal rögzíti a fehérjét egy bizonyos konformációban. A plazmamembrán felületén levő oligoszacharid szekvenciák receptorként működnek, melyeket nagy specifitással ismernek fel vírusok, baktériumok, és kötőhelyei számos toxinnak, hormonnak, enzimeknek és egyéb fehérjéknek.

A glikokonjugátumok vizsgálataiból sikerült olyan összefüggésekre fényt deríteni, amelyekkel könnyebben, mélyebben megérthetjük a glikokonjugátumok szénhidrát részének szerepét, a sejtek és a környezetük közötti kapcsolattartást, a sejt–sejt kölcsönhatást, a sejtek szövetekké rendeződésének elvét.

Az oligoszacharidok biológiai jelentőségének felismerése újabb kihívást jelentett és jelent a kémikusok számára. A magasabb tagszámú, elágazó láncú oligoszacharidok szintézisének igénye maga után vonta új blokszintézisek, védőcsoport stratégiák és újfajta, sztereospecifikus glikozilezési módszerek kidolgozását, ezzel együtt a vegyületek izolálásában, szerkezetük meghatározásában használt technikák további fejlődését. A biológiailag aktív természetes vegyületek illetve építőelemeik, analógjaik szintézise és vizsgálata lehetőséget nyújt a szerkezet és a hatás közötti összefüggések tanulmányozására is.

A DE TTK Biokémiai Tanszéke, illetve az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportja jelentős eredményeket ért el a *Mycobacteriális* eredetű sejtfelszíni oligoszacharid antigének szintézise területén. Előállították a *Mycobacterium smegmatis*¹⁰ és a *Mycobacterium kansasii*¹¹ trehalóz tartalmú lipooligoszacharidjának, a *Mycobacterium leprae*¹² fenolos glikolipidjének és a *Mycobacterium avium* komplex 8-as¹³, 14-es¹⁴ és 20-as¹⁵ szerovariáns glikopeptidolipidjének oligoglikozil komponensét.

Ezen kutatásokba – az MTA Antibiotikum-kémiai Kutatócsoportnál hallgatóként folytatott munkáim után (saját közlemények 1,2,4) – 1993-ban kapcsolódtam be Dr. Lipták András akadémikus Úr irányításával. Feladatom a *Mycobacterium avium* 12-es és 17-es szerovariánsa glikopeptidolipidjéből izolált pentaszacharid haptének szintézise volt.

Értekezésem témáját az ezen kutatások során elért eredmények adják.

2. Irodalmi előzmények

Az irodalmi áttekintés két részből áll: az első részben (2.1. fejezet) az oligoszacharidok előállításának módszereit és stratégiáit ismertetjük, míg a második részben (2.2. fejezet) munkánk biológiai motivációját mutatjuk be a *Mycobacterium*ok sejtfelszíni antigénjeinek tárgyalásával.

2.1. Oligoszacharidok előállítása

A természetes anyagok szintézise területén a biopolimerek közül a peptidek és az oligonukleotidok előállítása ma már automatákkal is megvalósítható, ezzel szemben az oligoszacharidok szintézisére még nem áll rendelkezésünkre általánosan alkalmazható módszer. Ennek oka a szénhidrátok polifunkciós jellege és az anomer szénatom különleges kémiai tulajdonsága. Egy aminosav esetében - az oligomer lánc felépülése szempontjából - két funkciós csoportot kell figyelembe venni, ezzel szemben például egy hexopiranoz öt funkciós csoporttal rendelkezik. Amíg a peptidkötés kialakulásakor nem jön létre új aszimmetriacentrum, addig a glikozidos kötés létrehozásakor tekintettel kell lenni az új kötés konfigurációjára is, ráadásul a több, hasonló reaktivitású hidroxilcsoport miatt nemcsak lineáris, hanem elágazó szerkezetű oligomerek is keletkeznek.

A monomerek összekapcsolódásának lehetősége tehát módfelett nagy a regio- és sztereoizomerek képződésének lehetősége miatt. (1. táblázat)

Termék	Építőelemek	Izomerek száma	
		Peptid	Glikozid
Dimer	AA / AB	1 / 2	11 / 20
Trimer	AAA / ABC	1 / 6	120 / 720
Tetramer	AAAA / ABCD	1 / 24	1424 / 34560
Pentamer	AAAAA / ABCDE	1 / 120	17872 / 2144640

1. táblázat Az építőelemek összekapcsolódásának lehetőségei peptidek és oligoszacharidok esetében²⁰

A glikozidos kötés kialakítása, illetve az oligoszacharidok szintézise terén a 30-as évektől, de különösen a 70-es évek végétől napjainkig komoly erőfeszítések történtek, számos

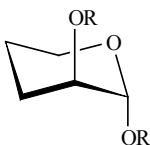
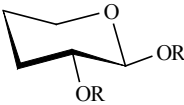
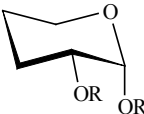
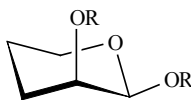
összefoglaló munka¹⁶⁻⁴⁰ jelent meg az elért eredményekről, de általános érvényű módszer kidolgozása eddig még nem sikerült. A kívánt helyzetű és típusú glikozidos kötés kialakításához, azaz a regio- és sztereoselektív glikozilezéshez az elterjedten használt eljárások majdnem mindegyikénél szükség van a glikozilező (glikozil donor) és a glikozilezendő (glikozil akceptor) molekula védésére. (Az enzimatikus szintézisek⁴⁰ külön kategóriába tartoznak, ezek tárgyalása túlmutat a jelen dolgozat keretein.) Mindezek mellett természetesen a jó hozam is fontos szempont.

A magasabb tagszámú oligoszacharidok előállításánál csak olyan módszerek alkalmazhatók az újabb egységek kapcsolására, amelyek nem veszélyeztetik a korábban már kialakított glikozidos kötéseket, illetve azok konfigurációját. Ezért ezen szintézisekhez jól megtervezett stratégiák szükségesek.³⁶

A következőkben röviden áttekintjük az *O*-glikozidos kötés kialakítására használatos főbb módszereket, illetve az oligoszacharidok szintézisének alapvető stratégiáit.

2.1.1. A glikozidos kötés kialakítása

A glikozid szintézis egyik kulcsproblémája a kapcsolási reakció sztereokontrolljának biztosítása. A glikozilezésnek két, ebből a szempontból alapvetően meghatározó tényezője az α -glikozidoknak kedvező anomer effektus és a *transz*-glikozidokhoz vezető szomszédcsoporthoz való részvétel. A célvegyületek szempontjából négy alaptípus különböztethető meg, amelyek szintézisének ezek a hatások a következőképpen alakulnak:

	1,2- <i>transz</i>		1,2- <i>cisz</i>	
	α -manno típus	β -glükó típus	α -glükó típus	β -manno típus
				
Anomer effektus	+	-	+	-
Szomszédcsoporthoz részvétel	+	+	-	-

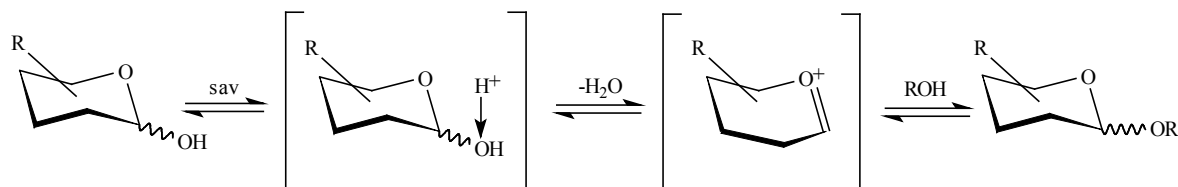
1. ábra Anomer effektus és szomszédcsoporthoz való részvétel a glikozid szintézisekben

A 2-dezoxi-cukrok^{31,39} ebből a szempontból kivételt képeznek. Ezek glikozil donorként történő alkalmazását nem tárgyaljuk részletesen.

A glikozidos kötés kialakításához minden esetben szükség van a glikozil donor anomer centrumának aktiválására. A különböző eljárások áttekintését az aktiválási módszerek szerint csoportosítva kíséreljük meg. A klasszikus Fischer-féle szintézis bemutatása után azon módszereket tárgyaljuk, ahol az aktiválást az anomer oxigén más atomokra (pl. halogén, kén, stb.) történő cseréjével valósítják meg. A másik nagy csoportba tartoznak azok az eljárások, amelyeknél az anomer helyzetben az oxigénhez kapcsolódó csoportok segítségével biztosítják az aktiválást (triklór-acetimidátok, foszfitok, foszfátok, stb.). Végül a további, egyik csoportba sem sorolható módszereket ismertetjük.

2.1.1.1. A Fischer-féle glikozid szintézis

A klasszikus Fischer-féle módszernél⁴² az *O*-glikozidokat hagyományos acetáltképzéssel, félacetálok és alkoholok savkatalizált reakciójával nyerik.



2. ábra A Fischer-féle glikozid szintézis

Mivel a reakció megfordítható, nem alkalmas egynél több glikozidos kötést tartalmazó vegyületek (oligoszacharidok) szintézisére. Az adott cukor és a reakciókörülmények függvényében α - és β -furanozidok illetve α - és β -piranozidok képződése is várható.

Megjegyzendő, hogy a jelenlegi ismeretek szerint szinte valamennyi glikozilezési eljárás során a fenti oxokarbónium ion-szerű átmeneti állapot feltételezhető.

Az 1-hidroxi cukrokból savkatalízissal történő glikozid szintézisnek néhány újabb alkalmazása is ismert az irodalomból: pl. trifluormetán-szulfonsav katalízissal,^{43,44} katalitikus mennyiségű tritil sók jelenlétében végzett reakció,⁴⁵ vagy a szilárd savakkal végrehajtott glikozilezések.^{46,47}

A Fischer-féle módszert főként az egyszerű (metil, benzil, allil) glikozidok előállítására használják, amelyekre az oligoszacharid szintézisek kiinduló agyagaiként vagy királis szintonokként⁴⁸ van szükség.

2.1.1.2. A glikozil-halogenidek

A glikozil-halogenidek, mint glikozil donorok tárgyalásánál külön kell választani a jóval reaktívabb bromidokat és kloridokat illetve az egészen másfajta aktivátorokat igénylő fluoridokat.

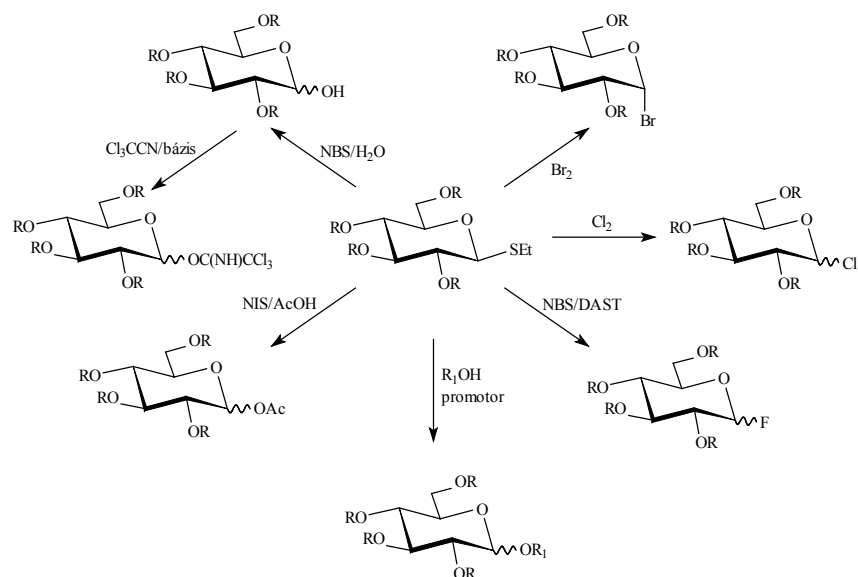
A bromidok és kloridok alkalmazását glikozil donorként először – száz évvel ezelőtt – Koenigs és Knorr⁴⁹ írta le. Aktivátorként általában valamilyen nehézfém-sót vagy oxidot (leggyakrabban $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 , Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgClO_4 , AgOTf) alkalmaznak, amelyből legalább ekvimoláris mennyiség szükséges. A kapcsolási reakciót valamilyen savmegkötő (pl. Ag_2O , HgO , *s*-kollidin, TMU) és vízmegkötő (drierite, molekulaszita) jelenlétében végzik. Ismeretes számos, Lewis savval aktivált kapcsolás, illetve – aril alkoholok glikozilezésére – fázis transzferrel katalizált reakció is.³¹ Az α -glükó típusú glikozidok szintézisére sikeresen alkalmazták a tetrabutil-ammónium-bromidot, amely az α -halogenid *in situ* anomerizációjával vezet a kívánt termékhez⁵⁰. A β -manno típusú glikozidok előállítását nem-oldódó ezüst katalizátorokkal oldották meg.⁵¹⁻⁵³

A glikozil-fluoridokat húsz évvel ezelőtt alkalmazták először glikozil donorként,⁵⁴ a promotor $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ volt. Azóta számos fluorofil promotort használtak különféle szintézisekben: pl. TMSOTf ,⁵⁵ $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$,⁵⁶ $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgX}$,^{57,58} $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgOTf/AgClO}_4$,^{58,59} Tf_2O ,⁶⁰⁻⁶² SnF_4 ,⁶³ TiF_4 ,⁶³ $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$,⁶⁴ LiClO_4 ⁶⁵ és egyéb ritkaföldfém sókat.⁶⁶

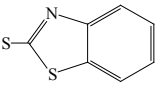
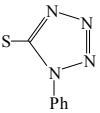
A glikozil-halogenidek, különösen a bromidok és kloridok – a korábbi, számtalan sikeres szintézis ellenére – mára kiszorulni látszanak az oligoszacharidok előállításának gyakorlatából, bizonyára a rendelkezésre álló újabb, kényelmesebb és eredményesebb módszereknek köszönhetően.

2.1.1.3. A tioglikozidok

Az első tioglikoziddal végzett kapcsolási reakciót a hetvenes évek elején írták le,⁶⁷ de igazán elfogadott és széleskörűen alkalmazott módszerré a nyolcvanas évek közepére vált, amikortól az eleinte alkalmazott nehézfém-sók helyett újfajta tiofil promotorokat vezettek be (2. táblázat).^{31,39} Manapság, a triklór-acetimidátok mellett, a leggyakrabban alkalmazott glikozil donorok. Előnyük a könnyű előállíthatóság és a szénhidrátkémiában alkalmazott reakciók során mutatott stabilitás, ugyanakkor egyszerű átalakíthatóság (3. ábra).

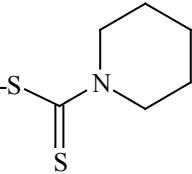
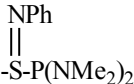


3. ábra A tioglikozidok átalakításának lehetőségei

Promotor	Aglikon	Irodalom
HgSO ₄	SPh	67
HgCl ₂	SEt, SPh	67, 68
PhHgOTf	SPh	69
Hg(Obz) ₂	SPh	70
Hg(NO ₃) ₂	SPy	71
Cu(OTf) ₂		72
Pd(ClO ₄) ₂	SPy	73, 74
CuBr ₂ -Bu ₄ NBr-AgOTf	SMe, SEt	75
PhSeOTf	SMe	76
AgOTf-Br ₂	SEt	77
NBS	SPh	78
NIS-TfOH	SMe, SEt, SPh	79, 80
IDCP	SEt	81
NOBF ₄	SMe	82
MeI	SPy	83
MeOTf	SEt	84
MeSOTf	SMe, SEt, SPh	85, 86
DMTST	SMe, SEt, SPh	87
AgOTf		88
TBPA	SEt, SPh	89
I ₂	SMe	90
IBr	SMe, SEt, SPh, SPr ⁱ	91
PhSOTf	SEt, SPh	92, 93
N-PhSePhthOTf	SMe, SPh	94, 95
SO ₂ Cl ₂	SEt	96
PhIO-Tf ₂ O	SMe	97
e ⁻	SPh	98-100

2. táblázat A tioglikozidok aktiválására alkalmazott promotorok

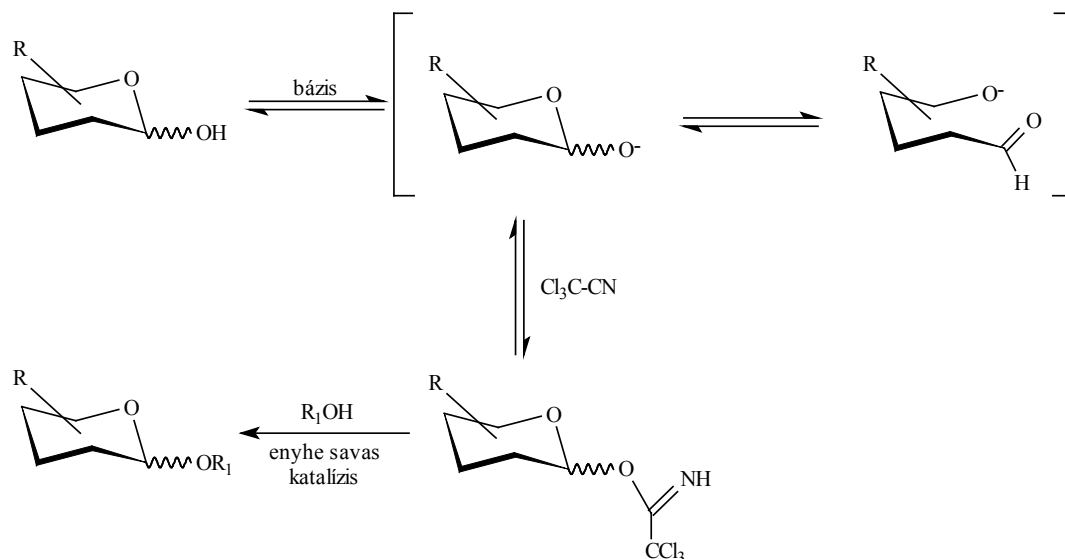
A tioglikozidok mellett számos, anomer helyzetben (különféle oxidációs fokú) kénatomot tartalmazó glikozil donort fejlesztettek ki és alkalmaztak oligoszacharidok szintézisére. Néhány példát – feltüntetve az alkalmazott promotort és a vonatkozó irodalmat – az alábbi táblázatban mutatunk be.

Aglikon	Promotor	Irodalom
-SCN	TrClO ₄ (ROTr akceptor)	101
	Cu(OTf) ₂	102
	DMTST	102
-S-C-OEt	MeSOTf	103
	Tf ₂ O	104
	TfOH	105
-S-Ph	TMSOTf	106
	AgOTf	107
	LPTS	108
	AgF	109
	NIS vagy IDCP	110
	MeOTf	111

3. táblázat Egyéb S-donorok

2.1.1.4. A triklór-acetimidát módszer

A triklór-acetimidátos módszert Schmidt és Michel írta le először 1980-ban.¹¹² Azóta az oligoszacharidok szintézise során leggyakrabban alkalmazott eljárás lett: 1998-ig több mint 1200 különböző *O*-glikozil triklór-acetimidátot alkalmaztak.³⁹ Több összefoglaló közlemény és monográfia jelent meg a témában.^{20,24,26,32,39} A módszer lényege, hogy az anomer hidroxil csoportból triklór-acetonitrillel báziskatalizált reakcióban triklór-acetimidátot képeznek, majd ezzel enyhe savas katalízissel glikozileznek (4. ábra).



4. ábra A triklór-acetimidátos módszer lényege

Mind a triklór-acetimidát előállítása, mind a glikozilezés általában magas hozamú reakció és az anomer konfiguráció is szabályozható. Az imidátképzés során nátrium-hidrid vagy cézium-karbonát bázist használva a termodinamikailag kedvezőbb *O*- α -glikozil triklór-acetimidátok képződnek, míg kálium-karbonáttal a kinetikailag kontrollált reakcióban a β -termékhez juthatunk. A DBU, mint bázis használata általában α/β elegyhez vezet.³⁹ Az újabb, MTBD bázist¹¹³ illetve fázistranszfer katalízist¹¹⁴ alkalmazó módszerek kizárólag α -triklór-acetimidátot eredményeztek. A glikozilezési lépésben a két leggyakrabban alkalmazott katalizátor közül a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ az anomer konfiguráció inverziójának kedvez, míg a TMSOTf a termodinamikailag stabilabb termékhez vezet.²⁶ Ismeretesek példák az AgOTf ,^{115,116} a LiClO_4 ,^{117,118} a LiOTf ,¹¹⁹ az $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^{120,121} és a TBDMSOTf ¹²² katalizátorként történt alkalmazására is.

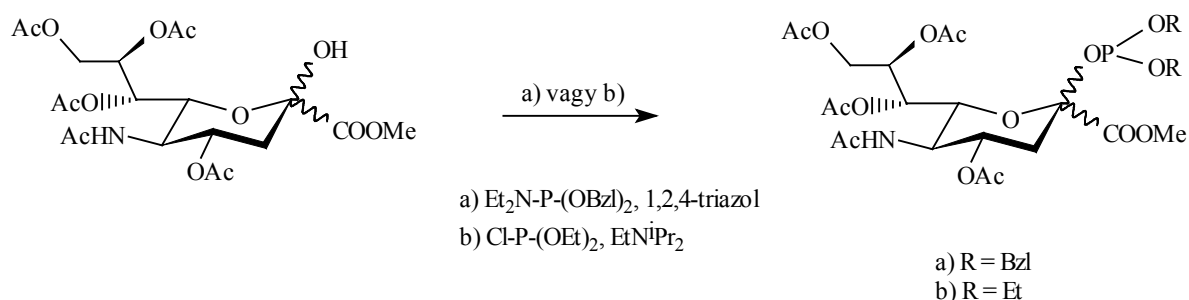
A triklór-acetimidátos módszert sikeresen alkalmazták az aminoglikozid tartalmú oligoszacharidok szintézise során is tetraklór-ftaloil,¹²⁰ diklór-ftaloil,¹²³ triklór-etoxi-karbonil,¹²⁴ *p*-nitro-benziloxi-karbonil,¹²⁵ 2,5-dimetil-pirrol,¹²⁶ dimetil-maloil¹²⁷ és 2-trimetilszilil-etánszulfonil¹²⁸ védőcsoportok mellett.

A triklór-acetimidátokkal közvetlenül állíthatók elő a foszforsav¹²⁹ vagy karbonsavak,¹³⁰ inozit,¹²¹ azido-szfingozin¹³¹ és aminosavak¹³² glikozidjai, valamint S-, N-, P- és C-glikozidok is.³⁹

2.1.1.5. Foszfítok, foszfátok

A glikozil foszfítokat először a kilencvenes évek elején alkalmazták glikozil donorként trimetil-szilil trifluormetán-szulfonát (TMSOTf) aktivátort használva.^{133,134} Magas hozammal és kiváló α -szelektivitással jutottak így szíálsav származékokhoz.

A glikozil foszfítokat anomer helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó szénhidrátokból állítják elő, például dialkil *N,N*-dietil-foszforamidittal 1,2,4-triazol jelenlétében¹³⁵ vagy dialkil foszforkloridittal Hünig bázis jelenlétében¹³⁴ (5. ábra). Az utóbbi időben számos, újabb eljárást is alkalmaztak.³⁹

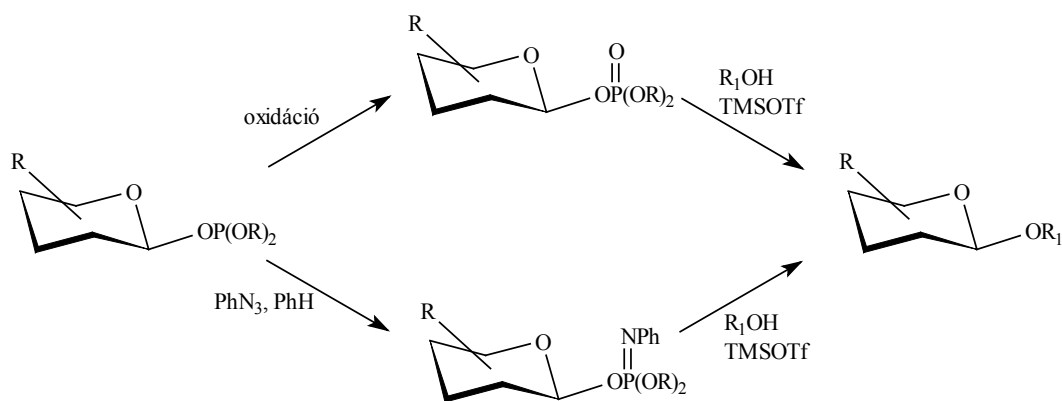


5. ábra Glikozil foszfítok előállítása

A glikozilezéshez a TMSOTf mellett használnak $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,¹³⁶ DTBPI- Bu_4NI ,¹³⁷ LiClO_4 ¹³⁸ és egyéb Lewis sav (pl. ZnCl_2 , $\text{ZnCl}_2\text{-AgClO}_4$, I_2)¹³⁹ promotorokat is.

Glikozil foszfítokkal állítottak elő transzferáz enzimeknél alkalmazott több glikozil donort, pl. $\beta\text{-CMP-Neu5Ac-t}$,¹⁴⁰ GDP fukózt.¹⁴¹

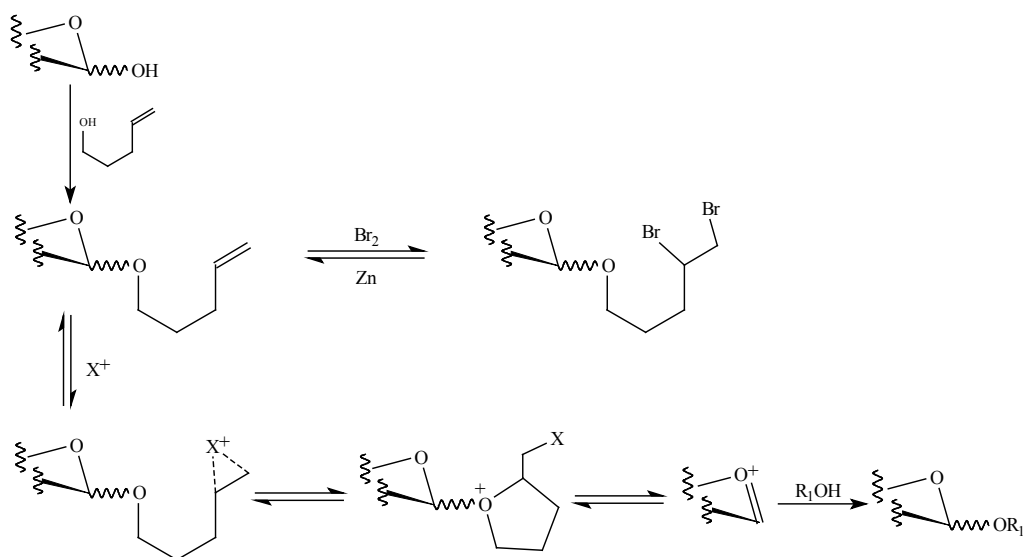
A glikozil foszfátok, amelyek előállíthatók foszfítok oxidációjával¹⁴² vagy triklór-acetimidátokból,¹²⁹ Lewis sav (TMSOTf) jelenlétében szintén glikozil donorként alkalmazhatók,¹⁴³ de a módszer nem terjedt el. Nemrégiben az ugyancsak foszfítokból előállított foszforimidátok glikozil donorként történt alkalmazásáról számoltak be¹⁴⁴ (6. ábra).



6. ábra Glikozil foszfátok és foszforimidátok előállítása és alkalmazása glikozil donorként

2.1.1.6. 4-Pentenil glikozidok

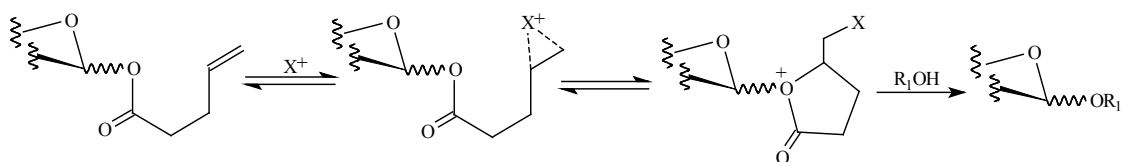
A 4-pentenil csoportot először az anomer hidroxil védőcsoportjaként vezették be,¹⁴⁵ mivel a legtöbb, szénhidrátkémiában alkalmazott reakcióban stabil, és NBS/H₂O reagenssel könnyen eltávolítható. Hamar rájöttek, hogy víz helyett valamilyen alkoholt alkalmazva a 4-pentenil glikozidok közvetlenül használhatók glikozil donorként is.¹⁴⁶ A pentenil glikozidok előállítása általában 1-hidroxil-cukrok és 4-pentenil-alkohol savkatalizált reakciójával, klasszikus Fischer szintézissel történik. A glikozilezéshez IDCP,^{146,147} vagy a reaktívabb NIS-TfOH,¹⁴⁸ NIS-Et₃SiOTf¹⁴⁹ promotorokat használják. Az aglikon kettőskötését átmenetileg „maszkírozni” lehet halogénaddícióval, majd a 4,5-dihalogén származékból Zn-porral ismét a 4-pentenil glikozidokhoz juthatunk.¹⁴⁹ (7. ábra)



7. ábra 4-Pentenil glikozidok előállítása, „maszkírozása” és alkalmazása glikozil donorként

Felismerték, hogy a 2-helyzetben *O*-acil csoportot tartalmazó 4-pentenil glikozidok enyhe promotorral (pl. IDCP) nem aktiválhatók („disarmed”), míg a 2-*O*-alkil-származékok könnyen reakcióba vihetők („armed”).¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Az így kidolgozott, majd a tioglikozidokra is kiterjesztett⁸¹ „armed-disarmed” elv jelentős előrelépés volt az oligoszacharidok szintézisének stratégiája és a szintézisút tervezhetősége területén.

A 4-pentenil észterek, mint glikozil donorok alkalmazása is ismeretes¹⁵⁰⁻¹⁵¹ (8. ábra).



8. ábra A 4-pentenil észterek, mint glikozil donorok

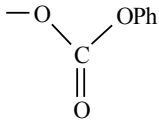
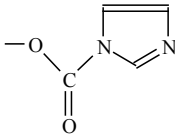
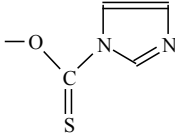
2.1.1.7. 1-*O*-Acil, 1-*O*-szulfonyl, 1-*O*-szilil, 1-*O*-karbonát donorok, ortoészterek

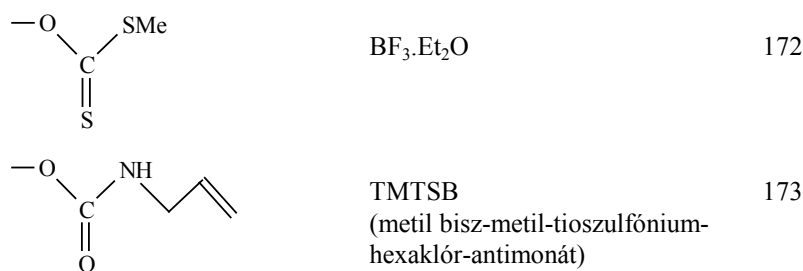
Az 1-*O*-acetyl cukrokat már a harmincas évek elején alkalmazták glikozil donorként TsOH vagy ZnCl₂ jelenlétében.¹⁵² Sikeresen alkalmaztak promotorként különféle Lewis savakat: SnCl₄,¹⁵³ FeCl₃,¹⁵⁴ BF₃.Et₂O,¹⁵⁵ TMSOTf,¹⁵⁶ TrClO₄,¹⁵⁷ montmorillonit,¹⁵⁸ Cu(OTf)₂,¹⁵⁹ Sn(OTf)₂¹⁵⁹ vagy Yb(OTf)₃.¹⁶⁰ Az 1-*O*-acil cukrok kétségtelen előnye a könnyű hozzáférhetőség, azonban viszonylag gyenge donorok.

Az 1-*O*-szulfonyl származékok régóta ismert vegyületek, de gyenge donoroknak bizonyultak, így alkalmazásuk nem terjedt el. Említésre méltó azonban Srivastava és Schuerch munkája, akik 1-*O*-(*p*-toluol-szulfonyl), illetve 1-*O*-(2,2,2-trifluor-etil-szulfonyl) mannóz származékokból β-D-mannopiranozidokat nyertek.^{161,162} Crich és Sun stabil intermediereként mutatott ki 1-*O*-(trifluor-metán-szulfonyl) származékokat, amikor tioglikozidokkal PhSOTf promotor jelenlétében glikozileztek.⁹²

Az 1-*O*-szilil glikozidokat Tietze és munkatársai használták először glikozilezésre: 1-*O*-(trimetil-szilil) glikozid és aril-(trimetil-szilil)-éterek reakciójával TMSOTf jelenlétében aril glikozidokat állítottak elő.¹⁶³ Glaudemans és csoportja terjesztette ki a módszert oligoszacharidok szintézisére: 6-*O*-(*tert*-butil-dimetil-szilil) védőcsoportot tartalmazó akceptorral kapcsoltak TMSOTf jelenlétében.¹⁶⁴ Promotorként alkalmaztak BF₃.Et₂O-t,¹⁶⁵ sőt, TMSOTf-Ph₂SnS aktivátorral 1,2-*transz*, míg TMSOTf-LiClO₄ esetében 1,2-*cisz* glikozidok szelektív képződéséről számoltak be.¹⁶⁶ Érdekes eredmény, hogy monoszililezett 1,4-butándiol glikozilezésekor a termék a monoglikozilezett védetlen diol volt.¹⁶⁷

A glikozil donorként használt 1-*O*-karbonátokat és más szénsavszármazékokat az alkalmazott promotorokat feltüntetve a 4. táblázatban mutatjuk be.

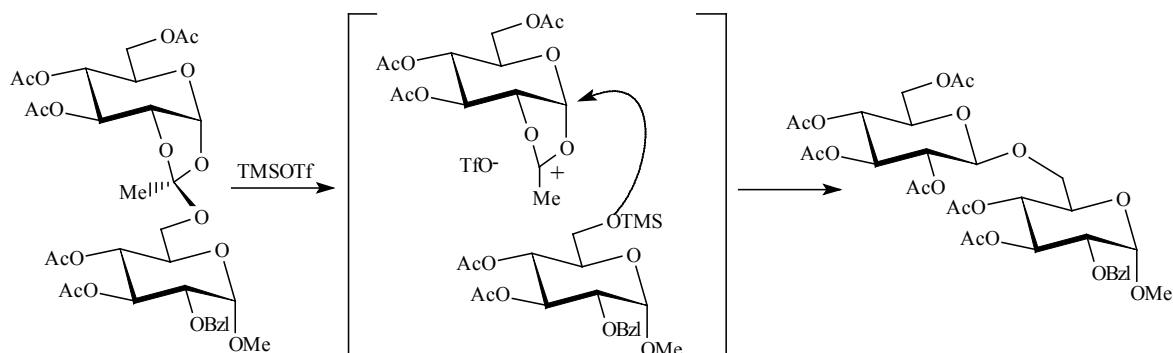
Távozó csoport	Promotor	Irodalom
	Me ₂ SiCl ₂ – AgClO ₄	168
	TrB(C ₆ F ₅) ₄	169
	ZnBr ₂	170
	AgClO ₄	171



4. táblázat 1-O-karbonátok és más szénsavszármazékok alkalmazása glikozil donorként

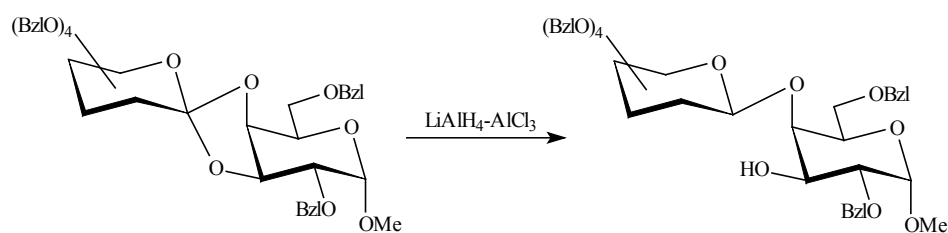
A karbonátok területén érdekes, új eredmény az ún. dekarboxilatív glikozilezés,¹⁷⁴ amelyet az intramolekuláris glikozilezéseknél (2.1.2.3. fejezet) tárgyalunk részletesebben.

Az 1,2-*O*-ortoésztereket Kochetkov és csoportja alkalmazta először glikozil donorként 2,6-dimetil-piridínium-perklorát aktivátor jelenlétében,¹⁷⁵ majd a módszert többféle ortoészter származék és aktivátor alkalmazásával széleskörűen tanulmányozták.³¹ Ogawa és csoportja számolt be az ortoészterek glikozidokká történő átrendeződéséről TMSOTf katalizátor segítségével,¹⁵⁶ amely módszerrel magas hozammal nyertek oligoszacharidokat is^{176,39} (9. ábra).



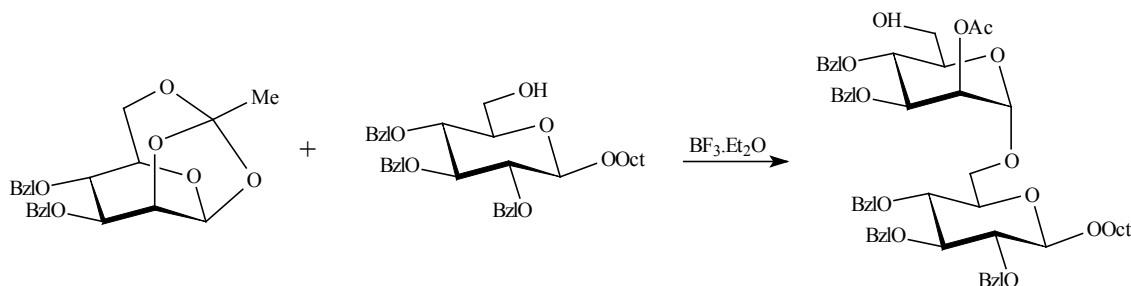
9. ábra Ortoészterek átrendezése glikozidokká

A gyűrűs ortoészterek (melyeket laktonok és 4,6- vagy 3,4-diol származékok reakciójával állítottak elő) redukív gyűrűnyitásával regio- és sztereoszelektív módon β-(1→4) kötés diszacharidokat nyertek^{177,178} (10. ábra).



10. ábra Glikozilezés ciklikus ortoészterrel

A mannóz 1,2,6-ortoészterét is alkalmazták glikozil donorként $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ promotor jelenlétében¹⁷⁹ (11. ábra).

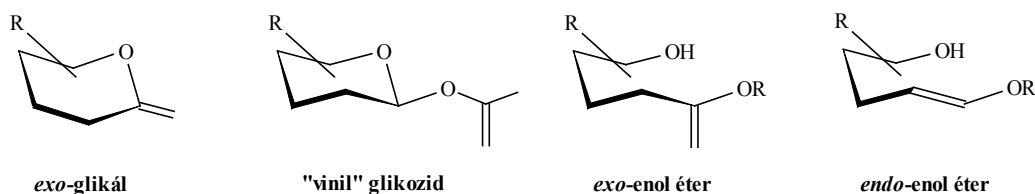


11. ábra A D-mannóz 1,2,6-ortoésztere, mint glikozil donor

2.1.1.8. Glikálok és 1,2-anhidro származékok

Amióta Lemieux és munkatársai 1961-ben először beszámoltak arról, hogy a glikálok jó, valamilyen ezüst só és bázis jelenlétében alkoholokkal 2-dezoxi-2-jód glikozidokat adnak jó hozammal,¹⁸⁰ a glikálokat széleskörűen tanulmányozták glikozil donorként, elsősorban 2-dezoxi származékok előállítása során.³¹ Számos aktivátort alkalmaztak: pl. IDCP,¹⁸¹ NBS,¹⁸² NIS,¹⁸³ PhSeCl ,¹⁸⁴ CSA,¹⁸⁵ TsOH ,¹⁸⁶ $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{HBr}$,¹⁸⁷ AG50 WX2 gyanta.¹⁸⁸ A glikálok alkalmazásának újabb, látványos fejlődéséhez vezetett a Danishefsky által leírt (iteratív) glikál összekapcsolás,¹⁸⁹ amelynek lényege, hogy donorként és akceptorként is glikálokat használnak. Az utóbbi öt évben számos, biológiailag fontos oligoszacharid szintézisét oldották meg ezzel a módszerrel.³⁹

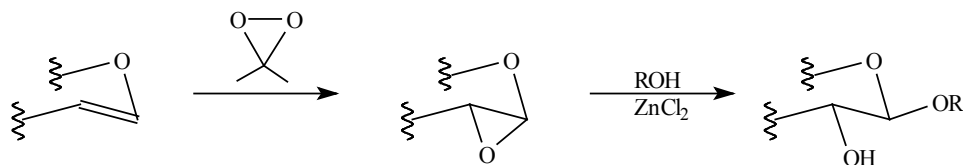
Megjegyezzük, hogy a glikálok mellett egyéb, kettős kötést tartalmazó szénhidrát származékokat (*exo*-glikálok, „vinil” glikozidok, *exo*- és *endo*-enol éterek, 12. ábra) is alkalmaznak glikozilezési reakciókban.³⁹



12. ábra Egyéb, kettős kötést tartalmazó származékok

Az 1,2-anhidro-cukrokat már az ötvenes években alkalmazták diszacharid szintézisre,¹⁹⁰ de említésre méltó eredmények csak Danishefsky munkája nyomán születtek, aki a dimetil-dioxirán segítségével nyert 1,2-epoxidokkal ZnCl_2 jelenlétében állított elő 1,2-*transz*-glikozidokat¹⁹¹ (13. ábra). A módszer előnye, hogy a kapcsolással nyert glikozid

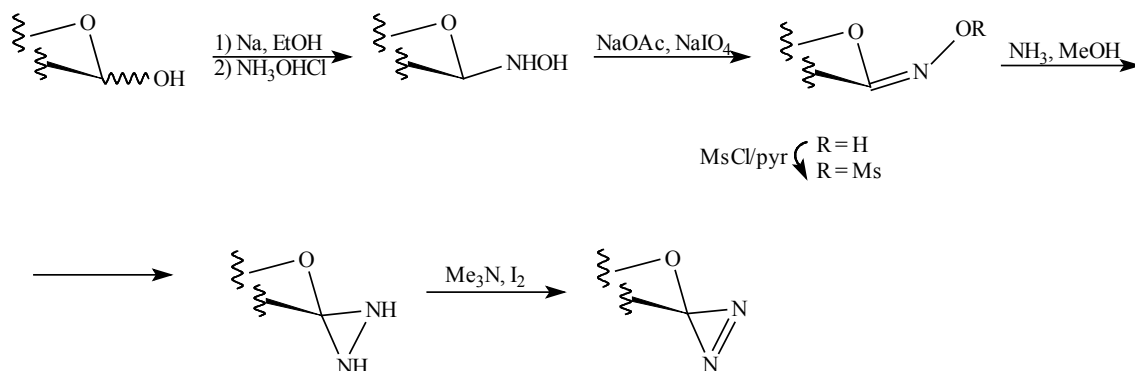
szabad 2-OH csoportot tartalmaz, amely közvetlen lehetőséget teremt további reakciókra (pl. átalakítás β -D-mannozidokká).¹⁹²



13. ábra 1,2-Anhidro cukrok előállítása és alkalmazása glikozil donorként

2.1.1.9. Glikozilidén diazirinek

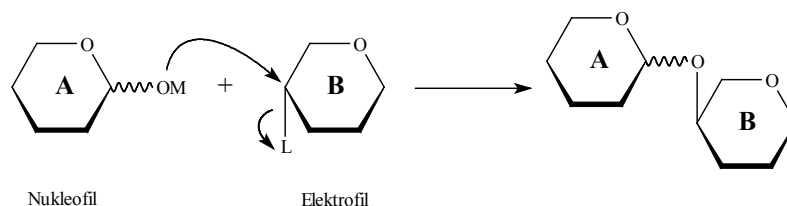
A glikozilidén diazirineket – mint a glikozilidén karbének prekursorait¹⁹³ – Vasella vezette be glikozil donorként.¹⁹⁴ Előnyük, hogy a glikozilezés során nincs szükség promotorra és a kis nukleofilitású, sztérikusan árnyékolt akceptorok is reakcióba vihetők. A módszer hátránya, hogy a glikozilidén diazirinek kevésbé stabilak és előállításuk öt lépésben történik hemiacetálokból (14. ábra). A módszer előnyeit és korlátjait az utóbbi tíz évben behatóan tanulmányozták.³⁹



14. ábra Glikozilidén diazirinek előállítása

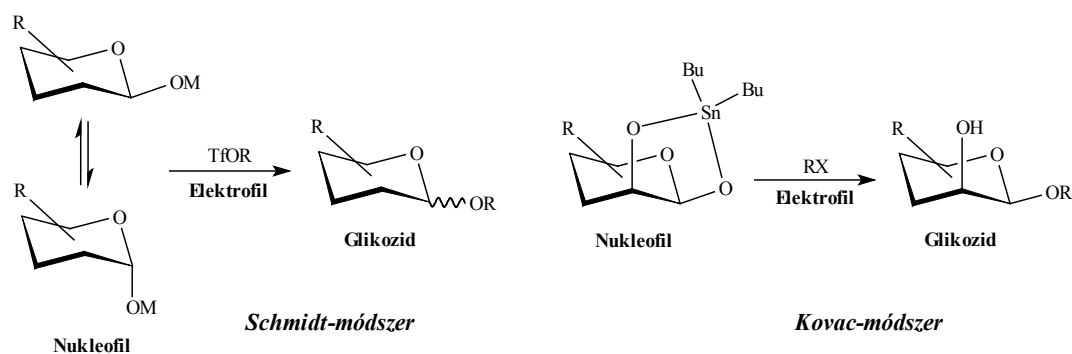
2.1.1.10. Anomer helyzetű O-alkilezés

Az anomer helyzetű O-alkilezés során – az eddig bemutatott módszerekkel ellentétben – a glikozil donor nukleofilként vesz részt a kapcsolási reakcióban (15. ábra).



15. ábra Anomer helyzetű O-alkilezés (M = fématom, L = távozócsoport)

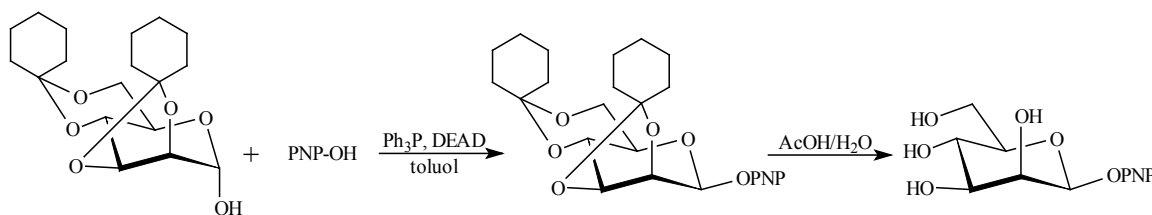
Kétféle eljárás is ismeretes: a Schmidt által bevezetett módszernél¹⁹⁵ nátrium- vagy kálium alkoxid a nukleofil, és a reakció sztereoszelektivitása az α és β anion reaktivitásának különbségén alapul,^{20,24,39,196} míg a Kováč-féle eljárásnál¹⁹⁷ az anomer konfiguráció sztannilén acetállal rögzített, így a termék az 1,2-*cis*zglykozid (16. ábra). Megemlítendő, hogy sztannilén acetátokat már korábban is alkalmaztak alkil β -D-mannopiranozidok előállítására.^{198,199}



16. ábra A Schmidt-féle és a Kováč-féle anomer O-alkilezési módszer

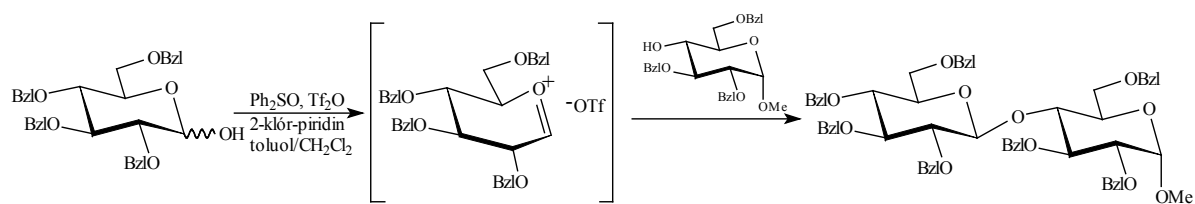
2.1.1.11. Egyéb módszerek

A Mitsunobu reakciót elsősorban aril-glikozidok 1-hidroxi cukrokból kiinduló szintézisére alkalmazzák,³⁹ az első példa a *p*-nitro-fenil- β -D-mannopiranozid előállítása volt²⁰⁰ (17. ábra).



17. ábra Glikozid szintézis Mitsunobu reakcióval

Ugyancsak 1-hidroxi cukrok a kiindulási anyagai az ún. dehidratív glikozilezéseknek.³⁹ Példaként a Gin és munkatársai által leírt szintézist mutatjuk be, ahol difenil-szulfoxidot és trifluormetán szulfonsav anhidridet alkalmaztak dehidratáló szerként²⁰¹ (18. ábra)



18. ábra Dehidratív glikozid szintézis

További érdekes lehetőségek a tioészterek redukciójával,²⁰² a fotokémiai,²⁰³ illetve elektrokémiai²⁰⁴ úton megvalósított glikozilezések. A speciális glikozil donorok között említést érdemelnek a szelenoglikozidok.²⁰⁵

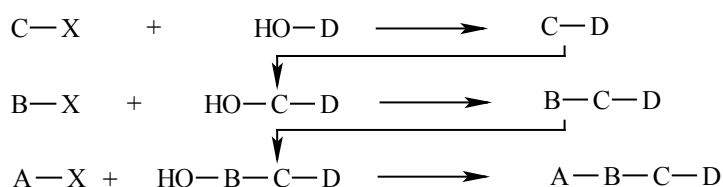
2.1.2. Oligoszacharidok szintézise

Ebben a fejezetben az oligoszacharid szintéziseknél alkalmazott stratégiákat mutatjuk be röviden.

2.1.2.1. Lineáris (lépésenkénti) és blokk szintézis

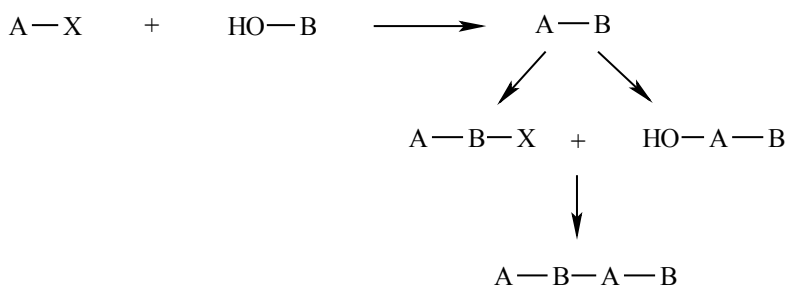
A több szénhidrát egységből álló oligoszacharidok szintézisére két lehetőség kínálkozik:

- a) Az egyes glikozilezési lépések során egy-egy egységet építenek be az oligoszacharid láncba. A szintézist általában a redukáló végi egységgel kezdik. A négy különböző monomerből álló, A-B-C-D tetraszacharid szintézisstratégiájának vázlata a következő:



Itt az X valamilyen, az előzőekben bemutatott távozó csoport (pl. halogenid, -SR, C(NH)CCl₃), ami a három kapcsolási reakcióban természetesen nem feltétlenül azonos. Ahogy az ábrán is látszik, a glikozilezési lépések között gondoskodni kell az akceptor hidroxilcsoport (szelektív) felszabadításáról, aminek biztosításáról a szintézisút tervezésekor fokozott figyelmet kell fordítani.

- b) A cél-oligoszacharidot kisebb oligoszacharid egységek (blokkok) összekapcsolásával állítják elő. Két, azonos diszacharid egységből felépülő tetraszacharid blokk szintézisének vázlata a következő:



Ezt a módszert általában azokban az esetekben célszerű alkalmazni, amikor egy oligoszacharid láncban azonos di- vagy triszacharid szekvenciák találhatók. Ilyenkor a szintetikus lépések száma jelentősen csökkenthető e stratégia alkalmazásával.

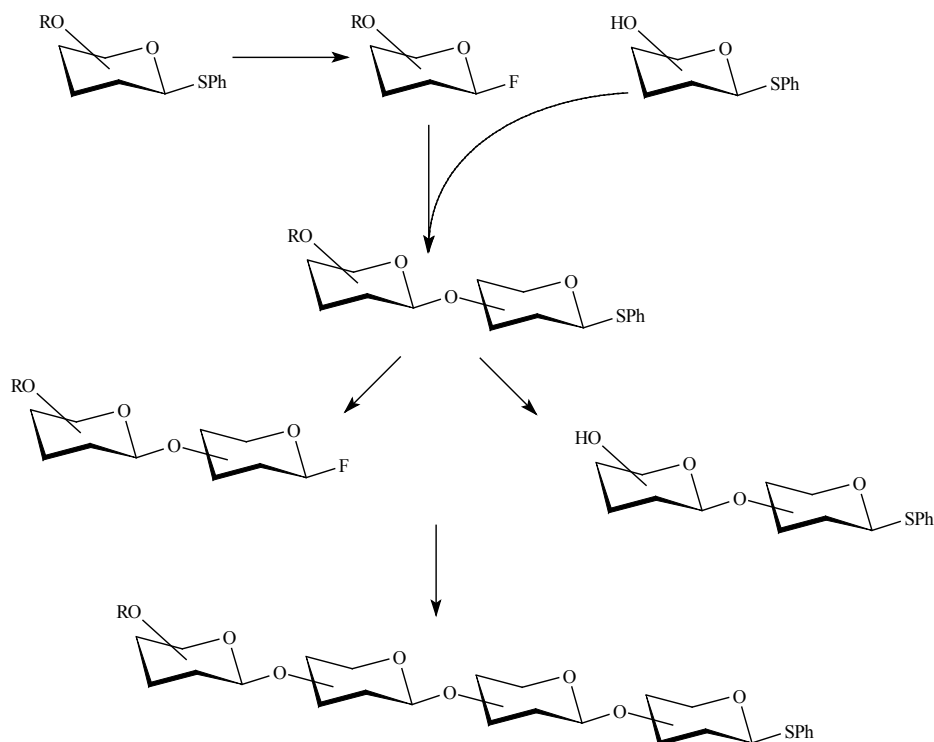
Ezen utóbbi stratégia alkalmazását a modern aktiválási módok kidolgozása tette lehetővé. Feltétel ugyanis, hogy az oligoszacharid blokkok a megfelelő glikozil donorokká legyenek alakíthatók ($\text{A}-\text{B} \rightarrow \text{A}-\text{B}-\text{X}$) anélkül, hogy a már meglevő glikozidos kötések felszakadnának.

Ennek egyik módja, ha az oligoszacharid blokk redukáló végét időleges védőcsoporttal védik, majd ezt a szintézis megfelelő stádiumában átalakítják glikozil donorrá. A gyakorlatban sokat alkalmazott példa a triklór-acetimidátos aktiválás. Amint azt a 2.1.1.4. fejezetben bemutattuk, az imidát enyhe körülmények közt előállítható, könnyen aktiválható, jó távozócsoport, a glikozilezés szelektivitása pedig a Lewis-sav, az oldószer, a hőmérséklet és természetesen az aktiválandó imidát szerkezetétől függően jól kézben tartható.

Az oligoszacharid donor előállításának másik módja, hogy a blokk redukáló végén levő monoszacharid egység anomer pozíciója olyan szubsztituenst tartalmaz, mely stabilis egy más típusú glikozil donorral történő glikozilezés körülményei közt, ugyanakkor megfelelő promotort alkalmazva maga is donorként viselkedik. Például egy tioglikozid megfelelő körülmények között glikozilezhető egy glikozil halogenid, vagy triklór-acetimidát donorral.

A Nicolaou által leírt²⁰⁷ kétszintű glikozilezés alapja, hogy a tioglikozidok könnyen fluoridokká alakíthatók, majd az így nyert glikozil fluoridokkal – fluorofil promotor jelenlétében – glikozilezhetők (19. ábra).

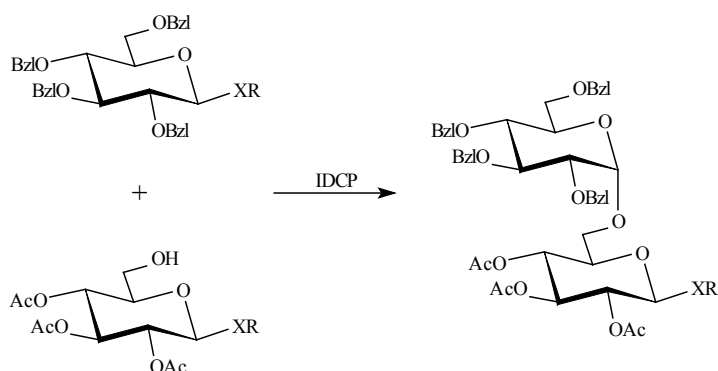
A fentiekkel teljesen analóg módon a tioglikozidokból nyert szulfoxid donorok is kapcsolhatók tioglikozid akceptorokhoz.¹⁰⁶



19. ábra Kétszintű glikozilezési eljárás

2.1.2.2. Kemoszelektív glikozilezés

A korábban már említett (2.1.1.6. fejezet) „armed-disarmed” elv bevezetésével lehetőség nyílt az akceptorral azonos anomer távozócsoportot tartalmazó glikozil donorok (4-pentenil,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ illetve tioglikozidok⁸¹) kemoszelektív aktiválására enyhe promotor jelenlétében (20. ábra).



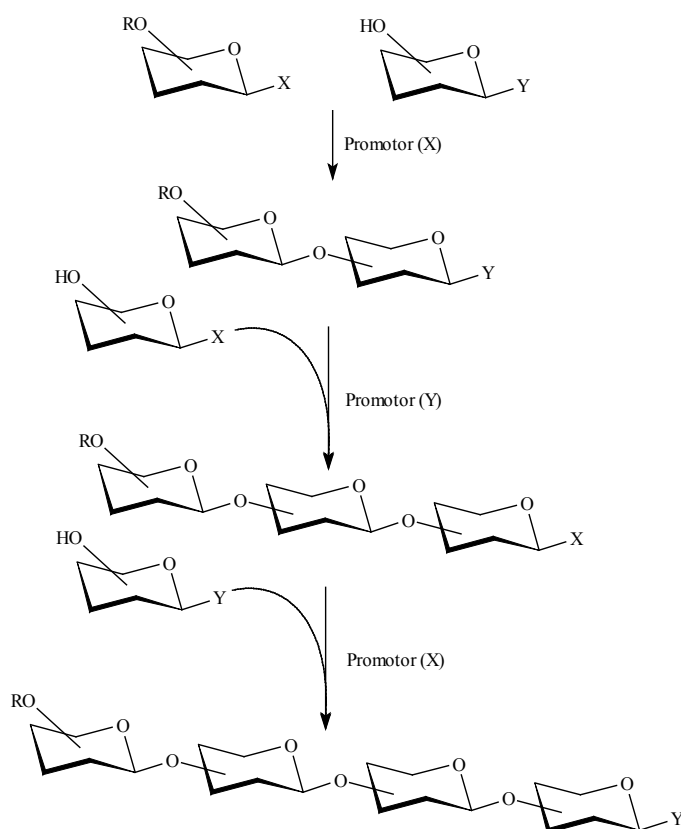
XR = SR vagy *O*-pentenil

20. ábra Azonos anomer helyzetű csoportot tartalmazó donor és akceptor kemoszelektív kapcsolási reakciója

Danishefsky csoportja a glikálokra is kiterjesztette a kemoszelektív aktiválás módszerét, amelyet sikeresen alkalmaztak 2-dezoxi cukrokat tartalmazó oligoszacharidok előállítására.²⁰⁸

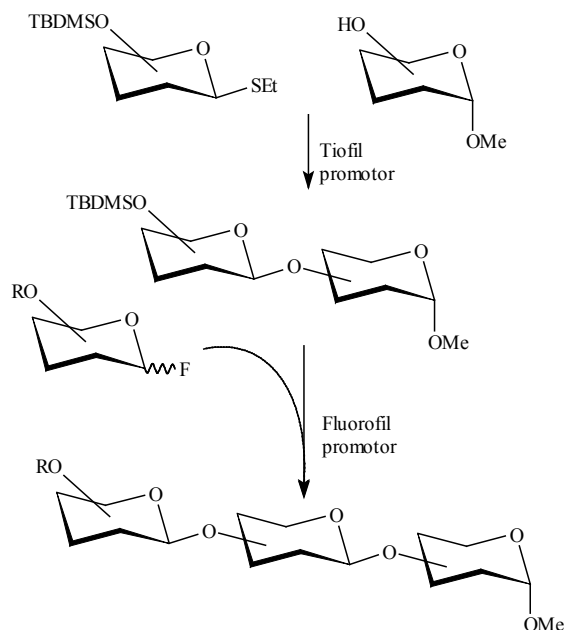
2.1.2.3. Ortogonális stratégia

A kétszintű glikozilezés továbbfejlesztett változata az először Ogawa által leírt,²⁰⁹ ún. ortogonális stratégia. Ennek lényege, hogy olyan donort és akceptort alkalmaznak az oligoszacharid szintézise során, amelyek kölcsönösen, egymástól függetlenül aktiválhatók a másik jelenlétében (21. ábra). Erre a stratégiára is példa lehet a tioglikozidok és a glikozil fluoridok egymástól független aktiválása.



21. ábra Ortogonális glikozilezési stratégia

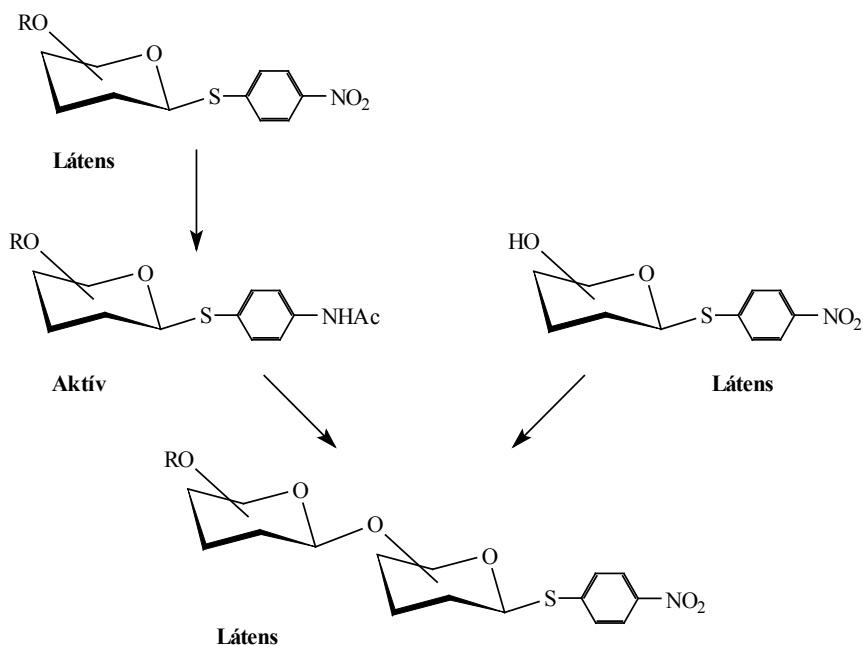
Az egyes lépésekben mindig az egyre nagyobb méretű oligoszacharid a glikozil donor, ami csökkenti a módszer hatékonyságát. Boons és Zhu szilil védőcsoportot tartalmazó tioglikozidok alkalmazásával a fenti stratégia „kétirányú” változatáról számoltak be.²¹⁰ Kihasználták, hogy a szilil éterek stabilisak a tioglikozidok NIS/TMSOTf vagy IDCP aktiválta kapcsolása során, de jó akceptorok a glikozil fluoridokkal, $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgOTf}$ ⁵⁸ promotor jelenlétében végrehajtott glikozilezéskor (22. ábra).



22. ábra Kétirányú ortogonális glikozilezési stratégia

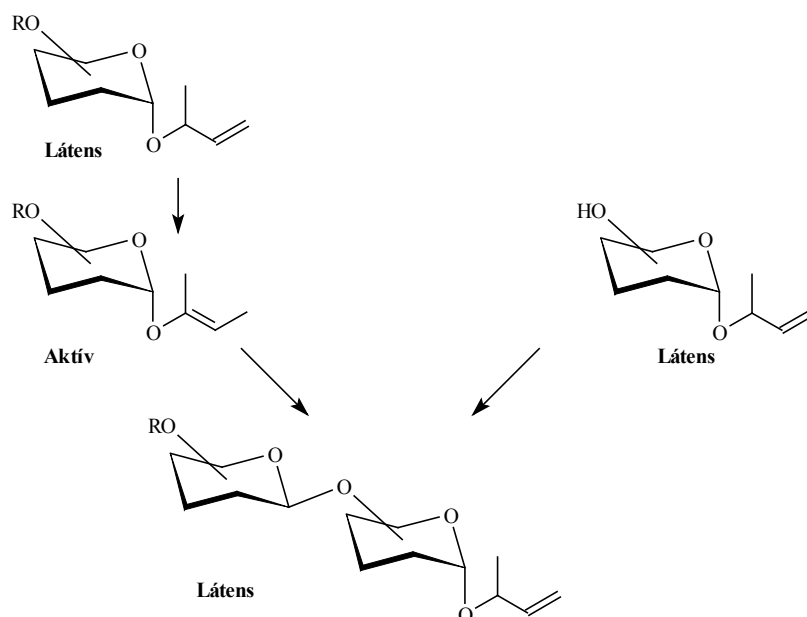
2.1.2.4. Látens – aktív glikozilezési stratégiák

A Roy és munkatársai által leírt stratégia²¹¹ alapja, hogy a stabil anomer csoportot egyszerű kémiai reakcióval jó távozó csoporttá átalakítják (látens $\rightarrow$ aktív), majd az így nyert származékot glikozil donorként alkalmazzák. Bemutatták, hogy a tiofil reagensekkel nem aktiválható *p*-nitro-fenil tioglikozidok elektronszívó nitrocsoportját elektronküldő *N*-acetil-amino csoporttá redukálva DMTST-vel aktiválható származékot nyertek (23. ábra).



23. ábra Látens – aktív glikozilezési stratégia *p*-nitro-fenil tioglikozidok példáján

A látens – aktív stratégiát sikeresen alkalmazták²¹² szubsztituált allil glikozidok („látens”) 2-izobutenil glikoziddá („aktív”) történő izomerizációjával nyert donorokra is (24. ábra).

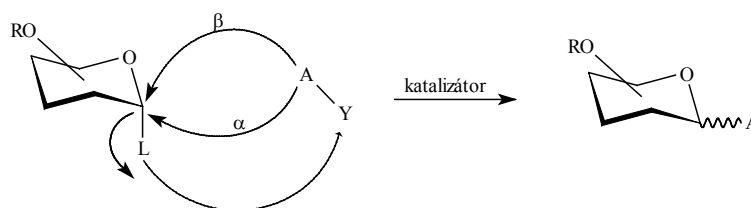


24. ábra Látens – aktív glikozilezési stratégia szubsztituált allil glikozidok esetén

2.1.2.3. Intramolekuláris glikozilezés

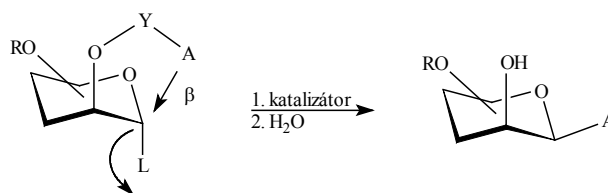
A kilencvenes évek eleje óta az oligoszacharidok szintézisének intenzíven kutatott területe az ún. intramolekuláris glikozilezés, az elért eredményekről már összefoglaló munkák is napvilágot láttak.^{39,213-215} A különféle módszerek három csoportba sorolhatók,²¹⁶ ezeket mutatjuk be röviden.

a) A donor és az akceptor molekularész a donor távozó csoportján keresztül kötődik



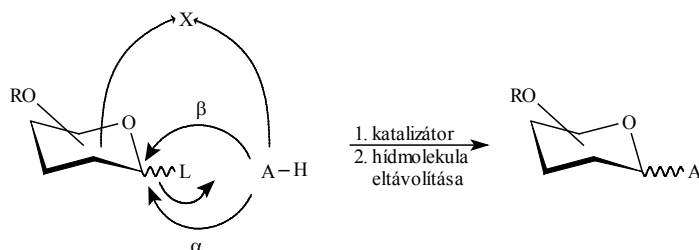
Ebbe a csoportba tartozik az ún. dekarboxilatív glikozilezés,¹⁷⁴ amelynek során az A akceptor -O-COO- csoporton keresztül kötődik a glikozil donorhoz és szén-dioxid kihasadásával megy végbe a reakció. Schmidt vizsgálatai kimutatták,²¹⁷ hogy bár a donor és az akceptor eredetileg kötődik egymáshoz, a reakció lefutása intermolekuláris, ami magyarázza az alacsony sztereoselektivitást. Ugyancsak ebbe a csoportba tartoznak különféle speciális glikozil észterek²¹⁵ és tioglikozidok.²¹⁸

b) Az akceptor valamilyen kétfunkciós csoporton keresztül kötődik a donorhoz



Ezt a módszert eredetileg β -D-mannopiranozidok szintézisére fejlesztették ki, majd később alkalmazták más oligoszacharidok előállítására is. Az első példa az ilyen típusú intramolekuláris glikozilezésre az izopropilidén ketálon keresztül összekötött donor és akceptor molekulával végrehajtott kapcsolás volt.²¹⁹ A később kifejlesztett, metoxi-benzilidén acetál hidat alkalmazó módszert^{220,221} számos oligoszacharid szintézisére alkalmazták.²¹⁵ Ugyancsak széleskörűen használják a Stork és Kim által bevezetett,²²² szilíciumatomon keresztül kötődő származékokat.²¹⁴

c) Az akceptor valamilyen hídmolekulán keresztül kötődik a donor valamely részéhez



Az enzimek aktív centrumában végbemenő glikozil transzfer tulajdonképpen ilyen típusú intramolekuláris glikozilezésnek tekinthető, ahol a „hídmolekula” maga az enzim.^{216,217} Ez számos módszer kidolgozására ihlette a kutatókat, amelyek közül a fontosabbak: a szukcinil illetve malonil,²²³ a ftaloil,²²⁴ az izoftaloil,²²⁵ a merev *m*-xililén,²²⁶ vagy a fehérje²²⁷ hídmolekulával végzett glikozilezések.

2.1.2.4. Szilárd fázisú és kombinatorikus oligoszacharid szintézisek

A Merrifield-féle szilárd fázisú fehérje szintézis²²⁸ sikere arra ösztönözte a szénhidrát kémikusokat, hogy az oligoszacharidok előállítására is hasonló módszereket dolgozzanak ki. A 2.1. fejezetben már rámutattunk, hogy az oligoszacharidok szintézise jóval összetettebb feladat, mint az oligopeptidek vagy az oligonukleotidok előállítása. Fréchet és Schuerch úttörő munkája óta²²⁹ – párhuzamosan az új védőcsoportok, glikozil donorok, promotorok és glikozilezési stratégiák bevezetésével – ez a terület is látványosan fejlődött. Utalva az utóbbi

időben megjelent összefoglaló munkákra^{39,230-232} itt csak röviden vázoljuk a terület sokszínűségét.

A kidolgozott módszerek különféle stratégiákat alkalmaznak: a szilárd fázishoz kötődhet a donor¹⁸⁹ vagy az akceptor.²³³ Más és más lehet a szilárd fázis (általában valamilyen módosított polisztirol), sőt, alkalmaznak oldható polimereket is.²³⁴ Ez utóbbiak lényege, hogy maguk a reakciók homogén fázisban mennek végbe, de a tisztítási-elválasztási műveletekhez a hordozóhoz kötött termékek kicsaphatók az oldatból így a módszer egyesíti a homogén és a heterogén reakciók előnyeit. Számos különböző hídmolekulát²³⁵ alkalmaznak: szilil-éterek,¹⁸⁹ sav- és bázisérzékeny csoportok,²³⁶ tioglikozidok,²³⁷ oxidatíván,²³⁸ hidrogénezéssel,²³⁹ vagy fotokémiai úton²⁴⁰ hasítható hidak. Természetesen változatos védőcsoport stratégiákat alkalmaznak.²³² A benzilcsoport a leggyakoribb állandó védőcsoport, míg az acilcsoportok leginkább C-2 helyzetben, a sztereoselektivitás biztosítása érdekében, míg a szililcsoportok a később glikozilezendő hidroxilok átmeneti védelmére használatosak. Az oldat fázisban alkalmazott, szinte valamennyi glikozil donor típussal történtek szilárd fázisú szintézisek, így használtak triklór-acetimidátokat,²⁴¹ szulfoxidokat,²⁴² 1,2-anhidro cukrokat,²⁴³ tioglikozidokat,²⁴⁴ fluoridokat,²⁴⁵ 4-pentenil glikozidokat,²⁴⁶ foszfátokat.²⁴⁷

A biológiai felismerési folyamatokban a glikokonjugátumok központi szerepet játszanak. A különféle receptorok lehetséges ligandumainak tanulmányozása ösztönözte az ún. kombinatórikus szénhidrát könyvtárak szintézisét, mind oldatban, mind szilárd fázison. A Hindsgaul és munkatársai által 1995-ben leírt random glikozilezés²⁴⁸ óta számos csoport foglalkozott a témával, itt csak az utóbbi időben megjelent összefoglaló közleményekre utalunk.^{232,249}

2.2. A *Mycobacterium*ok sejtfelszíni antigénjei

2.2.1. A *Mycobacterium*ok és azok fajtái

A *Mycobacterium*ok az *Actinomycetales* rend *Mycobacteriaceae* családjába tartozó, részben humán patogén mikroorganizmusok.²⁵⁰ Széles körben elterjedtek, a szervezetbe porral, páracseppekkel, vagy a táplálékkal kerülnek be.²⁵¹

Gyógyászati szempontból a *Mycobacterium*ok két legfontosabb, kifejezetten humán patogén képviselője a *Mycobacterium tuberculosis*, mely a tuberkulózis, és a *Mycobacterium leprae*, a lepra kórokozója. A *Mycobacterium*ok jelentős része az ún. opportunistá humán patogének közé tartoznak. Az egészséges szervezet hevesen szembeszegül ezen kórokozókkal,

és könnyen kivédi azok támadását. Komoly fertőzéseket okoznak azonban a legyengült immunrendszerű betegek esetében, így az AIDS fertőzöttek, a szervátültetési, sugárkezelés és bizonyos gyógyszeres (immunszuppresszáns) kezelés alatt álló betegeknél. Megtámadják a tüdőt, a nyirokcsomókat, a csontvelőt, a bőrt, és a májat. Így például a *Mycobacterium kansasii* a tüdőt,²⁵² a *Mycobacterium avium* - *Mycobacterium intracellulare* - *Mycobacterium scrofulaceum* (MAIS) komplex pedig a tüdőt és más belső szerveket támad meg.^{252,253} Az is megállapítást nyert, hogy az AIDS betegek egy jelentős hányada fertőzött a MAIS komplexszel.²⁵⁴⁻²⁵⁶

Az ellenük való védekezésben fontos, hogy a fertőzés ténye a megfelelő diagnosztikummal idejében kimutatható legyen, illetve megállapítható legyen, hogy mely *Mycobacterium* mely szerovariánsa fertőz. A diagnosztikum elkészítéséhez elengedhetetlen a *Mycobacterium*-sejtfal szerkezetének ismerete.

2.2.2. A *Mycobacterium*ok sejtfala

A *Mycobacterium*ok sejtfala igen összetett: mannofoszfoinozidokból, peptidoglikánokból, arabinogalaktánokból, lipoarabinomannánokból, fehérjékből és jelentős mennyiségű glikolipidből tevődik össze.²⁵² A glikolipidek közül az apolárosak megtalálhatók a legtöbb *Mycobacterium* fajban és gyakorlatilag alig rendelkeznek immunogén tulajdonságokkal, ezért ezek szerológiai célokra alkalmatlanok. A glikolipidek egy másik csoportja azonban (általában a legpolárosabbak) specifikus az egyes szerovariánsokra, így kiválóan alkalmas az egyes fajok szerovariánsainak azonosítására. Ezen poláros glikolipideket szerkezetük alapján három nagy csoportba sorolhatjuk:²⁵⁷ A.) *fenolos glikolipidek (PGL)*, B.) *glikopeptidolipidek (GPL, C-mycosidok, "Schaefer antigének")*, és C.) *trehalóz tartalmú lipooligoszacharidok (LOS)* (25. ábra).

A különböző csoportokba tartozó glikolipideknek vannak közös szerkezeti vonásai is:

1. az erősen apoláros rész, mely a baktérium sejtfalába történő rögzítést teszi lehetővé, és
2. a poláros, szénhidrát rész, mely a sejtfal felszínén található és meghatározza a szerospecifitást.^{257,258}

2.2.3. A MAIS glikopeptidolipid típusú antigének oligoglikozil hapténjeinek szerkezete és szintézise

2.2.3.1. Az oligoglikozil haptének szerkezete

Az 5. táblázat az eddig izolált sejtfelszíni antigének oligoglikozil hapténjeinek szerkezetét mutatja be.^{259,263} Mint az a táblázatból is látható, a szerkezeti hasonlóságok alapján a haptének három csoportba sorolhatók. Mindhárom csoportban azonos a redukáló végi diszacharid egység, nevezetesen a $\rightarrow 3$)- α -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 2)-6d- α -L-Talp-(1 $\rightarrow$, az ún. „mag” rész.

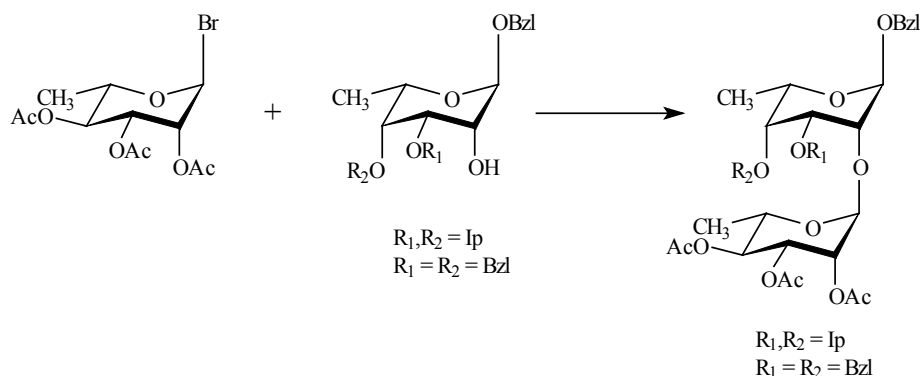
Az első szerkezeti csoportban ez a „mag” rész egy 2-O-metil (vagy 2,3-di-O-metil) - α -L-fukopiranozil egységgel folytatódik.

A második csoportba tartozó hapténeknél a „mag” diszacharid egységet egy további α -L-ramnopiranozil rész követi.

A harmadik csoport esetében a „mag” részt glikozilező terminális monoszacharid egység a piruvát acetált tartalmazó 4,6-O-(1-karboxietilidén)- β -D-glükopiranoz, amely a 8-as szerovariáns esetében 3-as helyzetben O-metilezett.

2.2.3.2. Az α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-6-dezoxi-L-talóz, a „mag” diszacharid előállítása

A minden szerovariánsban közös, ún. „mag” diszacharid előállítását Aspinall és Takeo²⁶⁹ dolgozta ki. A szintézis során glikozil akceptorként a benzil-6-dezoxi-3,4-O-izopropilidén- és a benzil-3,4-di-O-benzil-6-dezoxi- α -L-talopiranozidot alkalmazták, míg a glikozil donor a 2,3,4-tri-O-acetil- α -L-ramnopiranozil bromid volt. A védőcsoportok eltávolításával nyerték a szabad diszacharidot illetve annak benzil-glikozidját.



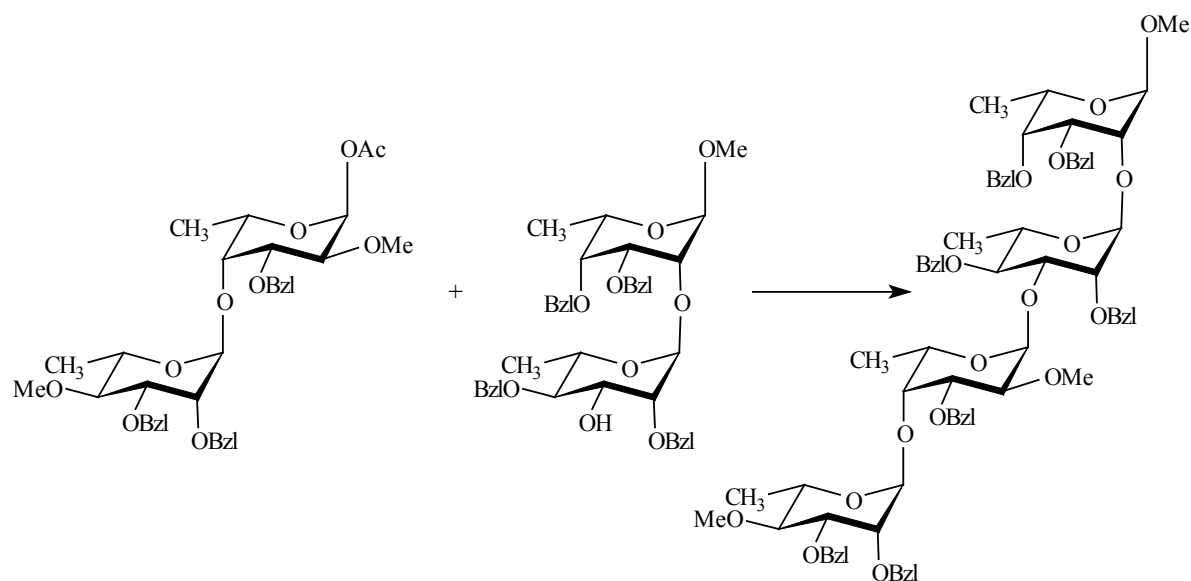
26. ábra A védett „mag” diszacharid előállítása

5. táblázat A MAIS szerovariánsok glikopeptidolipid antigénjeinek oligoglikozil hapténjai szerkezet szerinti csoportosításban²⁵⁹

Szerovar.	Szerkezet	Irodalom
1	"mag" →3)-α- L -Rhap-(1→2)-6d-α- L -Talp(1→	264
<i>1. Csoport</i>		
2	2,3-di-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	264-266
4	4-OMe-α- L -Rhap-(1→4)-2-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	258, 264, 265
94	OAc-2,3-di-OMe-α- L -Fucp-(1→4)-β- D -GlcA-(1→4)-2,3-di-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	265
14	α-Kanp4NFo-(1→3)-2-OMe-α- D -Rhap-(1→3)-2-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	265
20	2-OMe-α- D -Rhap-(1→3)-2-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	265
25	2-OMe-α- L -Fucp4NAc-(1→4)-β- D -GlcA-(1→4)-2-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	265, 267
26	2,4-di-OMe-α- L -Fucp-(1→4)-β- D -GlcA-(1→4)-2-OMe-α- L -Fucp-(1→mag	265, 267
<i>2. Csoport</i>		
12	3-OMe-β- D -Quip4NLa-(1→3)-4-OMe-α- L -Rhap-(1→3)-α- L -Rhap-(1→mag	264, 265
17	β- D -Quip3NMHB-(1→3)-4-OMe-α- L -Rhap-(1→3)-α- L -Rhap(1→mag	265
19	3,4-di-OMe-β- D -GlcA-(1→3)-2,4-di-OMe-α-Evap-(1→3)-α- L -Rhap-(1→mag	265
<i>3. Csoport</i>		
8	3-OMe-4,6-OPyr-β- D -GlcA-(1→mag	264, 265
21	4,6-OPyr-β- D -GlcA-(1→mag	264, 265
	D -Phe- D - <i>allo</i> -Thr- D -Ala- L -Alaninyl- <i>O</i> -(3,4-di-OMe-α- L -Rhap)	törzs glikopeptid 268

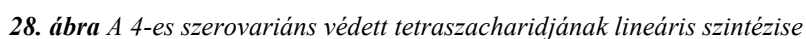
2.2.3.3. A 4-es szerovariáns tetraszacharid hapténjének előállítása

A 4-es szerovariáns tetraszacharid hapténjének metil glikozidját Gurjar és Viswanadham²⁷⁰ állította elő 2+2 blokkszintézis stratégiát követve. A glikozil akceptorként alkalmazott metil-2,4-di-*O*-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4-di-*O*-benzil-6-dezoxi- α -L-talopiranozidot néhány, hagyományos lépésben állították elő. Az 2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-1-*O*-acetyl-3-*O*-benzil-2-*O*-metil- α -L-fukopiranóz donort BF₃·OEt₂ katalizátor jelenlétében kapcsolták az akceptorhoz, majd a benzil csoportok eltávolításával nyerték a célvegyületet, a tetraszacharid metil-glikozidját.

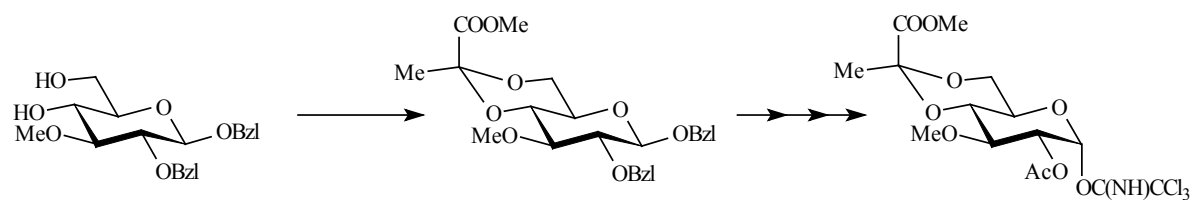


27. ábra A 4-es szerovariáns védett tetraszacharidjának blokkszintézise

Ugyanezen szerovariáns hídmolekulával ellátott („spacer-armed”) tetraszacharidjának előállítását van Boom és munkatársai²⁷¹ is leírták. A lépésenkénti (lineáris) szintézis során kihasználták az egyes tioglikozidok reaktivitásának jól szabályozható különbözőségét. Az etil-3-*O*-benzil-4-*O*-klóracetyl-2-*O*-metil-1-tio- β -L-fukopiranozidot kapcsolták az etil-2,4-di-*O*-benzoil-1-tio- α -L-ramnopiranozidhoz jódónium-di-*szimm*-kollidin-perklorát (IDCP) jelenlétében. Az így nyert diszachariddal egy sokkal erélyesebb promotor, az N-jód-szukcinimid – trifluormetán-szulfonsav (NIS-TfOH) jelenlétében glikozilezték a 3-(benziloxikarbonil-amino)-propil-6-dezoxi-3,4-*O*-izopropilidén- α -L-talopiranozidot. A klóracetyl védőcsoport szelektív eltávolítása után – ismét a NIS-TfOH promotor jelenlétében – az etil-2,3-di-*O*-benzoil-4-*O*-metil-1-tio- α -L-ramnopiranoziddal vezették be a terminális monoszacharid egységet a 4'' helyzetbe. A védőcsoportok eltávolításával a célvegyülethez jutottak.

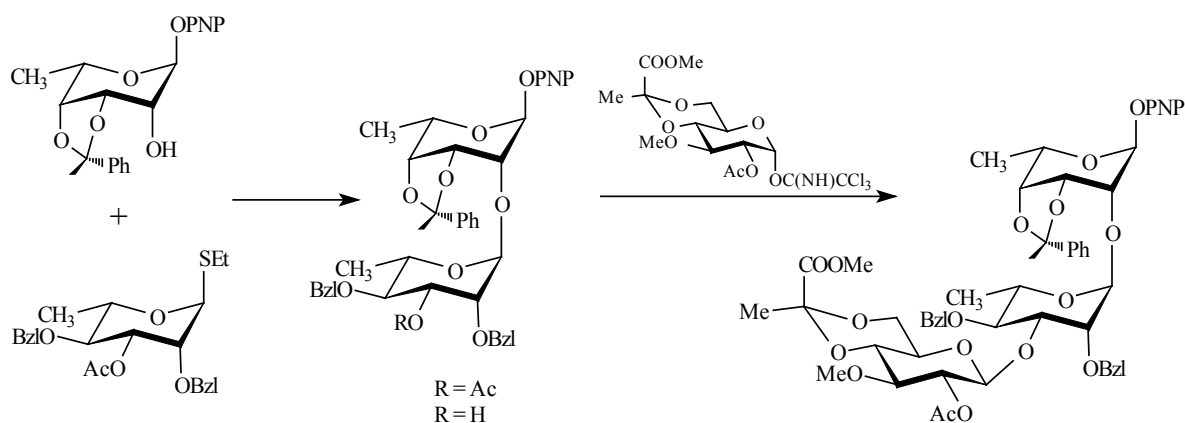


A 8-as szerovariáns triszacharid hapténjének előállítását tanszékünkön¹³ oldották meg. A terminális glikozil donor előállítása a szintézis legfontosabb része. A benzil-2-*O*-benzil-3-*O*-metil-β-D-glükopiranozidot 2,2-ditioetil-propionsav-metilészterrel kondenzálták SO₂Cl₂-CF₃SO₃H aktivátort alkalmazva. Az így nyert benzil-2-*O*-benzil-3-*O*-metil-4,6-*O*-(1'-metoxikarbonil)etilidén-β-D-glükopiranozidot alakították triklór-acetimidát donorrá.



29. ábra A terminális monoszacharid donor szintézise

A redukáló végi diszacharid egység előállításánál a *p*-nitrofenil-*endo*-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid¹⁵ akceptort glikozilezték az etil-3-*O*-acetil-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranoziddal MeOTf promotor jelenlétében. Az acetil csoport eltávolítása után a diszacharidot a fentiek szerint előállított triklór-acetimidát donorral, TMSOTf jelenlétében kapcsolva a kívánt triszacharidhoz jutottak. A célvegyületet Zemplén-féle dezacetilezést követő katalitikus hidrogénezéssel kapták meg.



30. ábra A 8-as szerovariáns védett triszacharidjának szintézise

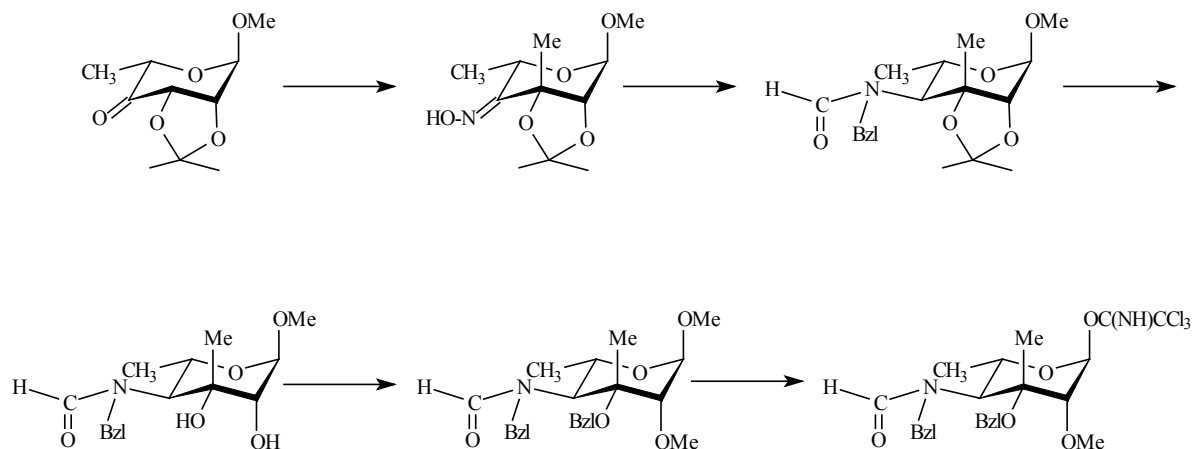
2.2.3.5. A 14-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének előállítása

A MAIS komplex szerovariánsai közül talán a 14-es szerovariáns pentaszacharid hapténjének szerkezete a legbonyolultabb. Érdekessége, hogy az oligoszacharidban egyszerre fordul elő a ramnóz mindkét enantiomer formája (D és L), valamint a különleges szerkezetű terminális cukoregység: az *N*-formil α -L-kanzózsamin (4-*N*-formamido-4,6-didezoxi-3-*C*-metil-2-*O*-metil- α -L-mannopiranoz).

A híd molekulával rendelkező pentaszacharid előállítását tanszékünkön valósították meg 2+3 blokk-szintézis stratégiát követve.¹⁴ A redukáló végi triszacharidot a Kerékgyártó és munkatársai¹⁵ által leírt módon állították elő (ezt a következő fejezetben, a 20-as szerovariáns szintézisének mutatjuk be).

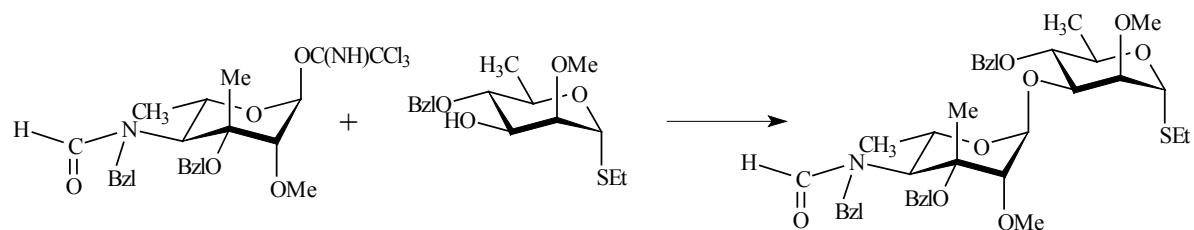
A terminális *N*-formil α -L-kanzózsamin előállításához a metil-2,3-*O*-izopropilidén- α -L-ramnopiranozid króm-trioxidos oxidációjával nyert ulózból indultak ki. A 3-as helyzetű *C*-metilezést metil-jodiddal oldották meg erős bázis (BuLi) jelenlétében, majd az ulózt hidroxilaminnal oximmá kondenzáltatták. Az oxim LiAlH_4 -des redukációjával nyert, *ramno*-konfigurációjú 4-amint *N*-formilezték, majd *N*-benzilezték. Ez utóbbira azért volt szükség, hogy az *N*-metileződést elkerüljék a 2-*O*-metil csoport későbbi bevezetése során, amit az izopropilidén védőcsoport eltávolítása után metil-jodiddal NaH jelenlétében valósítottak meg.

A szabad OH-3 csoportot benzilezéssel védték, majd acetolízis és elszappanosítás után triklór-acetonitrillel nyerték a glikozil donort.



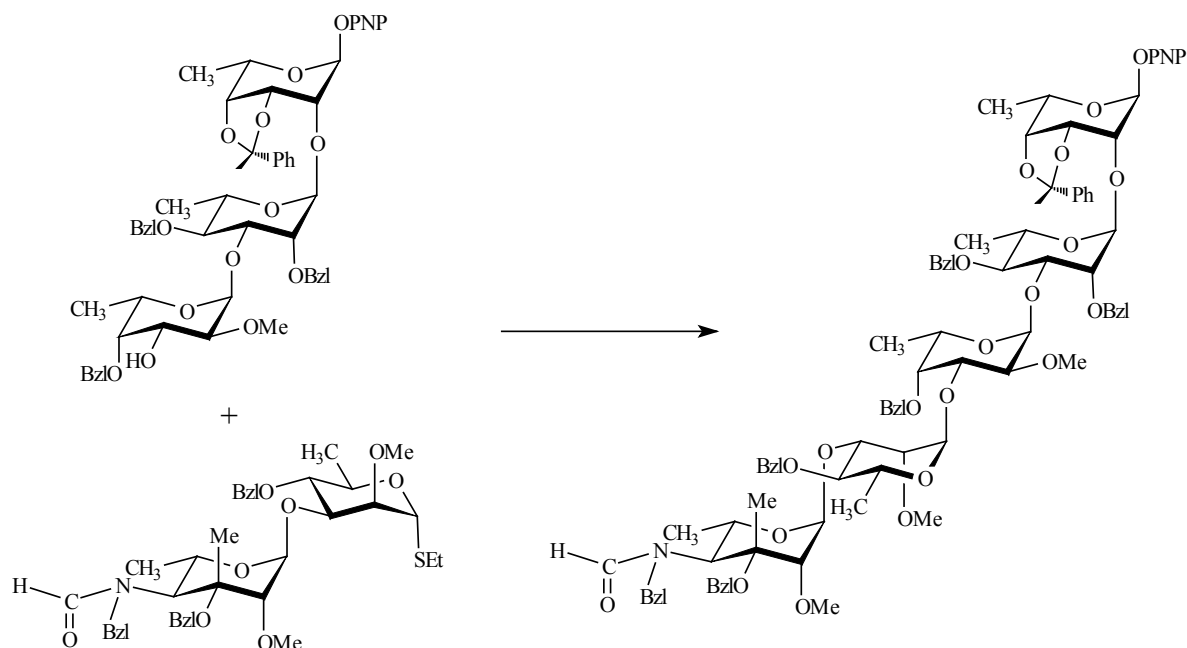
31. ábra A terminális N-formil- α -L-kanzosamin donor szintézise

Ezzel a donorral glikozilezték az etil-4-O-benzil-2-O-metil-1-tio- α -D-ramnopiranozid¹⁵ akceptort és így a blokk-szintézis diszacharid donorjához jutottak.



32. ábra A terminális diszacharid donor szintézise

A pentaszacharid előállításához NIS-TfOH promotort⁸¹ használtak. Az aglikont *p*-trifluoracetamido-fenillé alakították, majd katalitikus hidrogénezéssel jutottak a híd-molekulával ellátott célhapténhez.

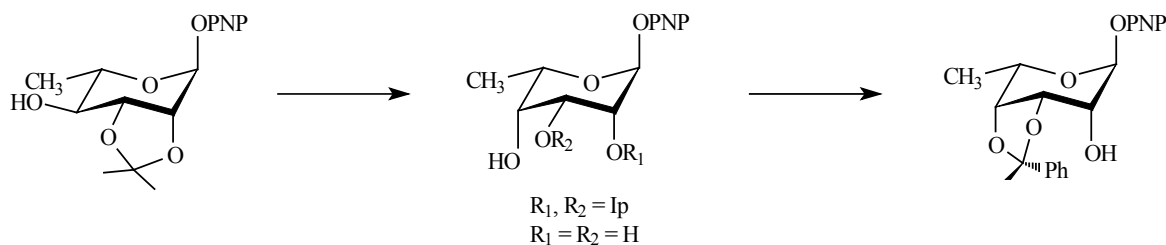


33. ábra A 14-es szerovariáns védett pentaszacharidjának szintézise

2.2.3.6. A 20-as szerovariáns tetraszacharid hapténjének előállítása

A 20-as szerovariáns hapténjének szerkezete annyiban különbözik az előzőekben ismertetett 14-es szerovariánsétól, hogy hiányzik a terminális *N*-formil α -L-kanzózsamin egység. A hídmolekulával ellátott tetraszacharid haptén előállítását tanszékünkön¹⁵ valósították meg.

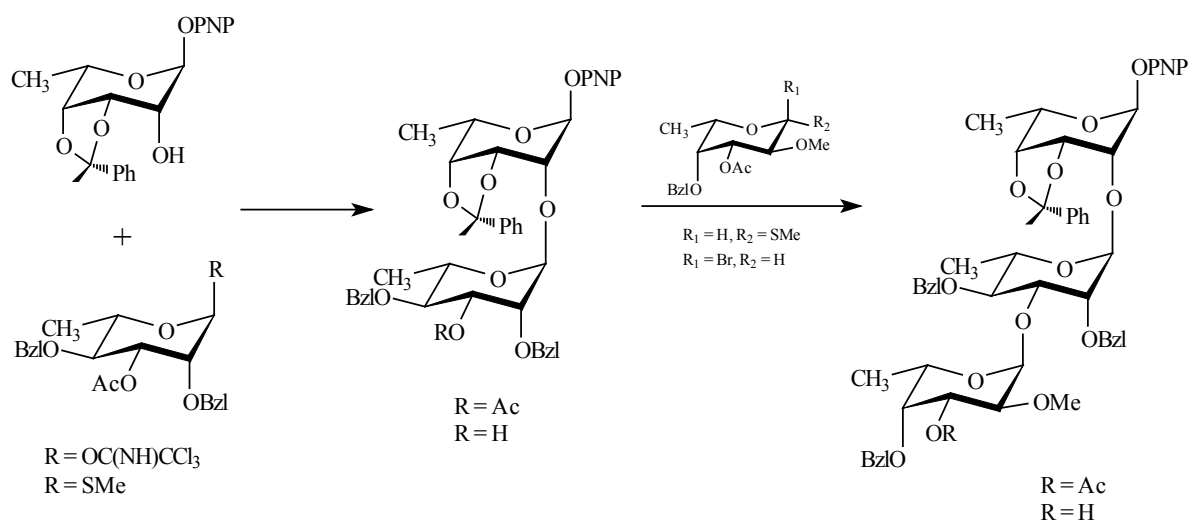
A redukáló végi talopiranozid egységhez úgy jutottak, hogy a *p*-nitrofenil-2,3-*O*-izopropilidén- α -L-ramnopiranozid OH-4 csoportját oxidációt követő redukcióval epimerizálták, majd – az izopropilidén csoport eltávolítása után – a kinetikus benzilózás módszerével²⁷² kapták a későbbiekben glikozil akceptorként alkalmazott *p*-nitrofenil-endo-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozidot.



34. ábra A *p*-nitrofenil endo-3,4-*O*-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid szintézise

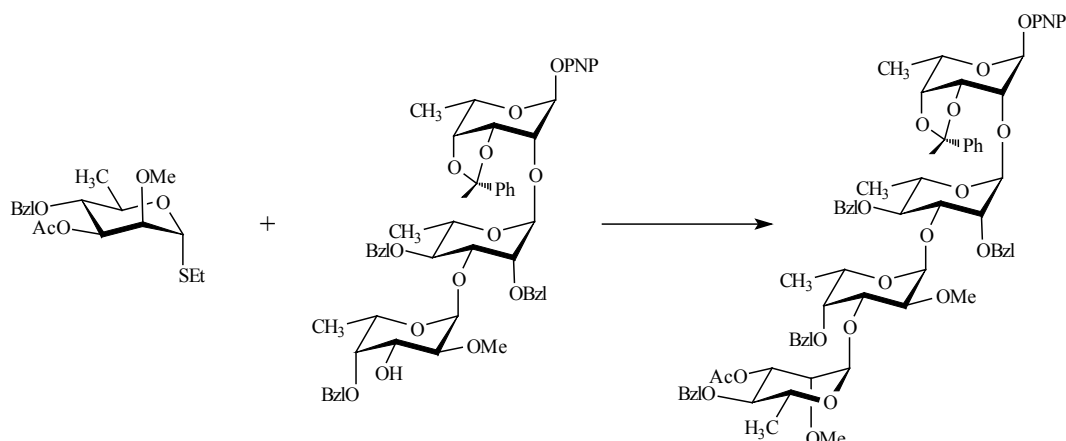
A következő, α -L-ramnopiranozil egység beépítésére kétféle donort is alkalmaztak. Az első esetben a 3-*O*-acetil-2,4-di-*O*-benzil- α -L-ramnopiranozil triklór-acetimidáttal TMSOTf

promotor jelenlétében, míg a második esetben metil-3-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranoziddal MeOTf promotor jelenlétében végezték a kapcsolást. A hozamot a két reakcióban hasonlóan találták és egyik reakciónál sem következett be az *endo*-benzilidén gyűrű izomerizációja. Az így nyert diszacharidot – az acetyl csoport eltávolítása után – szintén kétféle donorral is glikozilezték. Egyrészt a metil 3-*O*-acetyl-4-*O*-benzil-2-*O*-metil-1-tio- β -L-fukopiranoziddal CuBr₂-Bu₄NBr⁷⁵ promotor segítségével, másrészt a tioglikozidból brómmal képzett glikozil bromiddal Bu₄NBr⁵⁰ promotor jelenlétében. Mindkét esetben jó hozammal, az *endo*-benzilidén gyűrű izomerizációja nélkül kapták a triszacharidot, amely az acetyl csoport eltávolítása után akceptorként szolgált a tetraszacharid (és az előző fejezetben bemutatottak szerint a 14-es szerovariáns pentaszacharidja) előállításához.



35. ábra A redukáló végi triszacharid szintézise

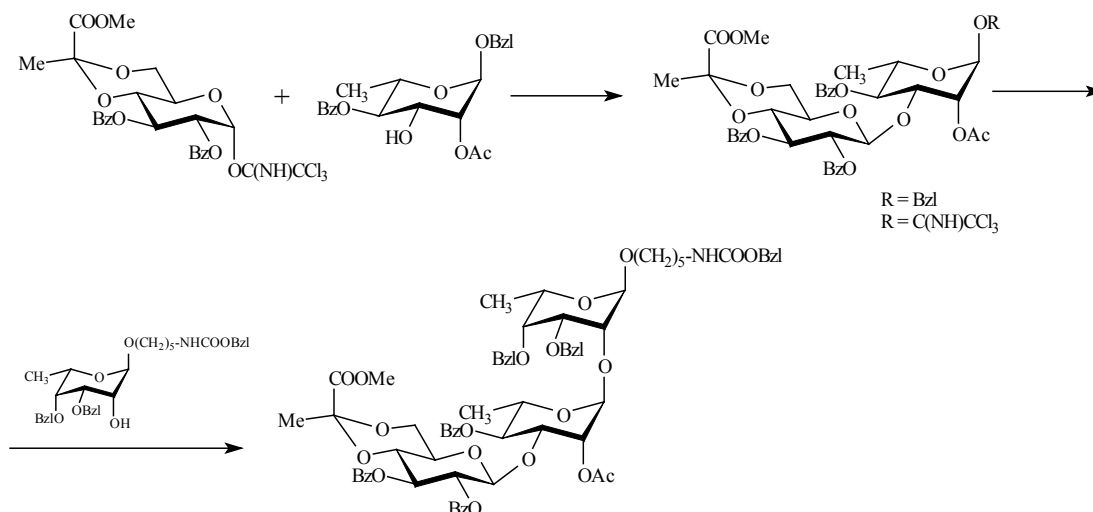
Az etil-3-*O*-acetyl-4-*O*-benzil-2-*O*-metil-1-tio- α -D-ramnopiranoziddal MeOTf jelenlétében glikozilezve a triszacharidot a védett tetraszacharidhoz jutottak, amelyből a nitrocsoporthoz redukciója és az így kapott amin védeke után dezacetilezéssel és katalitikus hidrogénezéssel jutottak a híd molekulával ellátott célvegyülethez.



36. ábra A 20-as szerovariáns védett tetraszacharidjának szintézise

2.2.3.7. A 21-es szerovariáns triszacharid hapténjének előállítása

A 21-es szerovariáns triszacharid hapténjének szerkezete annyiban különbözik a 8-as szerovariánsban megtalálható triszacharidtól, hogy a terminális glükopiranozil egység OH-3 csoportja nincs metilezve. A híd molekulával ellátott haptén előállítását Ziegler²⁷³ írta le. A korábban előállított és leírt²⁷⁴ 2,3-di-*O*-benzoil-4,6-*O*-(1'-metoxikarbonil)etilidén- α -D-glükopiranozil-triklór-acetimidát donort a benzil-2-*O*-acetil-4-*O*-benzoil- α -L-ramnopiranoziddal kapcsolta, majd a keletkezett diszacharidból ismét triklór-acetimidát donort készített. Ez utóbbival glikozilezte az 5-*N*-karbobenziloxipentenil-3,4-di-*O*-benzil-6-dezoxi- α -L-talopiranozidot. Mindkét kapcsolási reakciónál TMSOTf volt a promotor. A célvegyülethez a védőcsoportok eltávolításával jutott.



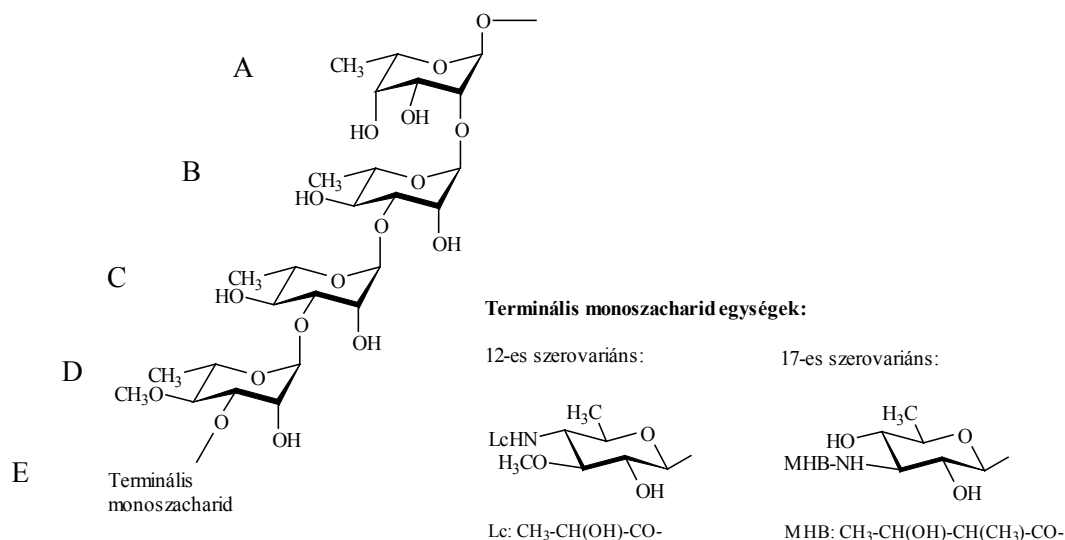
37. ábra A 21-es szerovariáns védett triszacharidjának szintézise

A fentiekkel analóg módon Ziegler előállította a 8-as szerovariáns triszacharid hapténjét is.²⁷⁵

3. Eredmények

3.1. Célkitűzés

A MAIS szerokomplex 12-es és 17-es szerovariáns glikopeptidolipidjében a pentaszacharid haptének szerkezete nagyon hasonló, csupán a terminális monoszacharid egységben térnek el egymástól (38. ábra).²⁶⁵ A redukáló végi monoszacharid ("A" egység) – mint a szerokomplex összes szerovariánsa esetén – a 6-dezoxi- α -L-talopiranozid. Ennek OH-2 csoportját az ugyancsak konzervatív szerkezetű α -L-ramnopiranoz ("B" egység) glikozilezi, amelyhez hármass helyzetben egy további α -L-ramnopiranozid ("C" egység) kapcsolódik. Ez utóbbit, szintén az OH-3-n, a 4-O-metil- α -L-ramnopiranoz ("D" egység) glikozilezi. A terminális monoszacharid ("E" egység) a 12-es szerovariáns esetében a 4,6-didezoxi-3-O-metil-4-(2-hidroxi-propionamido)- β -D-glükopiranozid, míg a 17-es szerovariánsnál a 3,6-didezoxi-3-(3-hidroxi-2-metil-butánsav-amido)- β -D-glükopiranozid. Az aminocukrok amincsoportját acilező tejsav illetve nilinsav abszolút konfigurációja nem ismert.



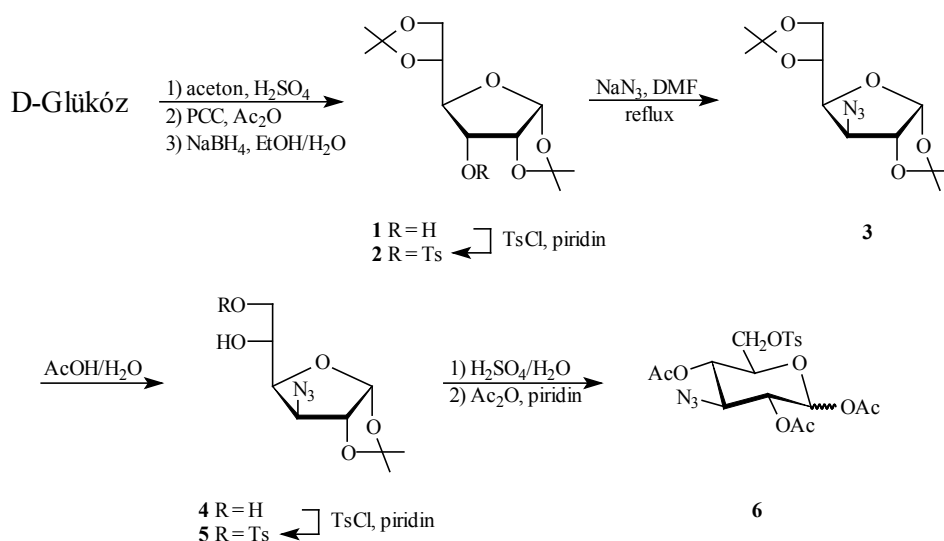
38.ábra A MAIS szerokomplex 12-es és 17-es szerovariáns pentaszacharid hapténjeiek szerkezete

Munkánk célja volt a két, különleges szerkezetű terminális monoszacharid egység szintézisének kidolgozása és a két pentaszacharid előállítás olyan formában, amely alkalmas mesterséges antigének szintézisére. A pentaszacharidok előállítását 2+3 blokk szintézis stratégiával terveztük megvalósítani. A dolgozatban a 17-es szerovariáns (2*S*,3*S*)-nilinsavval²⁷⁶ acilezett pentaszacharidjának, továbbá a 12-es szerovariáns teljesen védett pentaszacharidjának szintézisét mutatjuk be.

3.2. A 17-es szerovariáns glikopeptidolipidje pentaszacharid hapténjének előállítása

3.2.1. A terminális monoszacharid szintézise

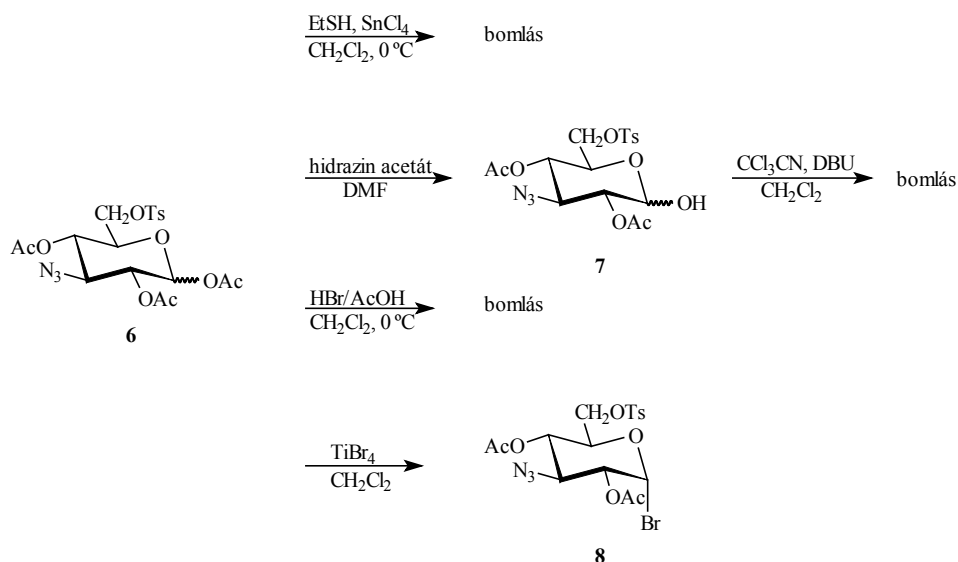
A terminális monoszacharid egység szintézisét D-glükózból kiindulva valósítottuk meg. A szintézis során a két megoldandó feladat a 3-as helyzetbe aminocsoport bevezetése illetve a 6-os helyzetű dezoxi funkció kialakítása volt. Az aminocsoportot azidként terveztük a molekulába vinni, míg a 6-os helyzet redukálását tozilcsoporton keresztül kívántuk megvalósítani. Ennek megfelelően a D-glükózt diizopropilidén származékán keresztül oxidáció és redukció segítségével 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózzá²⁷⁷ (**1**) alakítottuk, melynek szabad hidroxilcsoportját tozilezés ($\rightarrow$ **2**) után nukleofil szubsztitúcióval azidcsoportra cseréltük, így az újra *glükó*-konfigurációjú **3**-hoz jutottunk.²⁷⁸ Az *exo* helyzetű izopropilidén csoportot szelektíven eltávolítottuk ($\rightarrow$ **4**), majd a 6-os helyzetű hidroxilcsoportot regioszelektíven tozileztük ($\rightarrow$ **5**). A toziloxi csoport redukcióját az oligoszacharid szintézis legvégén terveztük elvégezni, egy lépésben a benzil típusú védőcsoportok eltávolításával és az azid aminná alakításával. Így a következő lépés az *endo* helyzetű izopropilidén csoport savas hidrolízise és a szabad hidroxilcsoportok acetilezése volt (39. ábra). Megjegyezzük, hogy – egyéb származékok mellett – a **3** és **4** azidok redukcióját is vizsgáltuk egy új, magnézium-hidrid alapú reagenssel (saját közlemények 5.), ezen eredmények korábbi értekezésekben szerepeltek.^{276,279}



39. ábra Az 1,2,4-tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-(p-toluolszulfonil)-D-glükopiranoz (**6**) előállítása

Az így nyert 1,2,4-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi-6-*O*-*p*-toluolszulfonil-D-glükopiranoz (6) olyan intermedier, amelyből megkíséreltük a legkülönbözőbb glikozil donorok előállítását (40. ábra). A hagyományos módszerekkel azonban rendre kudarcot vallottunk. Az etántiollal száraz diklór-metánban, Lewis sav jelenlétében, 0°C-on végrehajtott reakció percek alatt számos, nem izolált termékhez vezetett. Hidrazin-acetáttal szelektíven eltávolítottuk az anomer acetilcsoportot, de az így nyert 1-OH vegyületből (7) triklór-acetonitrillel DBU jelenlétében, száraz diklór-metánban ugyancsak komplex reakcióelegyet kaptunk. Hasonló, nem kívánt eredményre jutottunk, amikor jégecetűs hidrogén-bromiddal kíséreltük meg a brómcukorra alakítást.

Végül száraz diklór-metánban titán-tetrabromiddal több napos reakcióban sikerült jó hozammal előállítani a 2,4-di-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi-6-*O*-*p*-toluolszulfonil- α -D-glükopiranozil-bromidot (8).



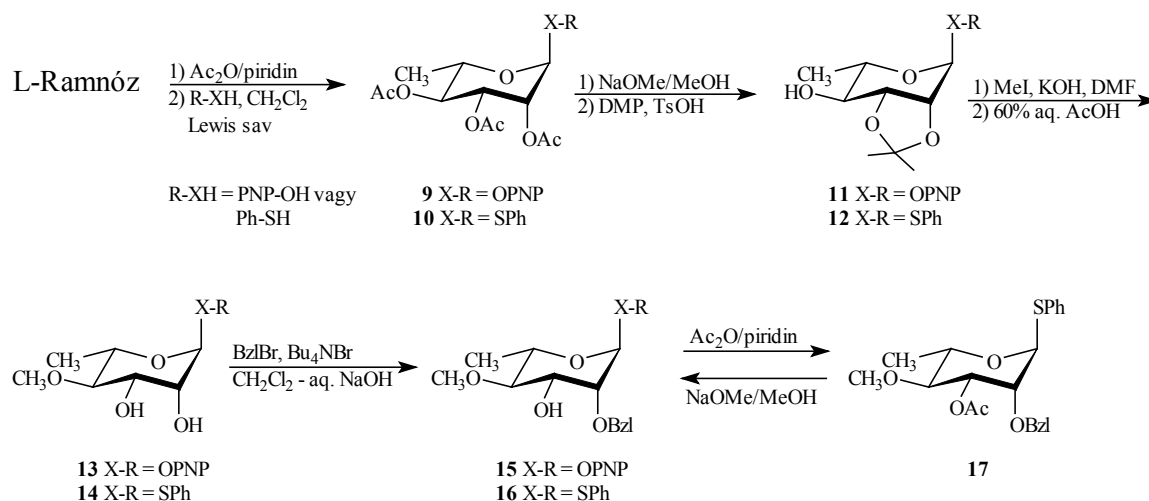
40. ábra Kísérletek glikozil donorok előállítására

3.2.2. A terminális diszacharid szintézise

A következő, "D" monoszacharid egységet két formában is előállítottuk. Egyrészt *para*-nitro-fenil (PNP) glikozidként, másrészt tiofenil-glikozidként. Célunk az előbbivel egyrészt a legmegfelelőbb glikozilezési módszer kidolgozása volt, másrészt az elkészítendő terminális diszacharidon kívántuk tanulmányozni az azidcsoport redukcióját és az amincsoport acilezését PNP-csoport jelenlétében. A tiofenil diszacharid pedig alkalmas a további kapcsolások végrehajtására.

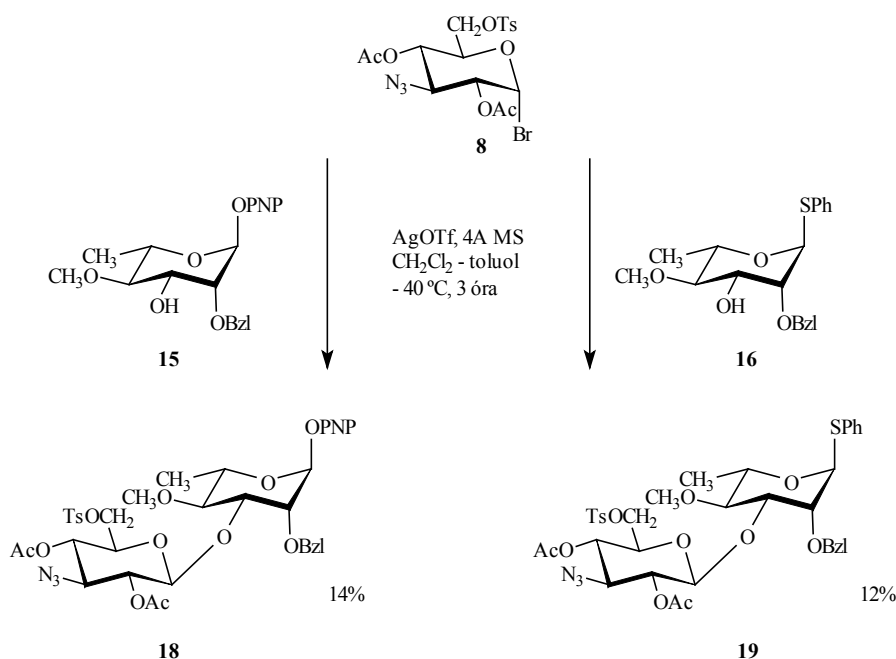
A szintézis menete mindkét esetben azonos volt, kiinduló vegyületként az L-ramnózt használtuk (41. ábra). Peracetilezés után Lewis sav jelenlétében készítettük el a megfelelő

glikozidokat (**9**²⁸⁰ illetve **10**²⁸¹), majd Zemplén féle dezacetilezés után izopropilidén acetálként védtük a 2-es és 3-as hidroxilcsoportokat (**11**¹² illetve **12**²⁸²). A metilezést *N,N*-dimetil-formamidban szilárd kálium-hidroxid jelenlétében metil-jodiddal végeztük. Az izopropilidén csoport savas hidrolízise után a **13** illetve **14** 2-es helyzetű regioszelektív benzilezését kétfázisú módszerrel²⁸³ végeztük (**15** illetve **16**). A 3-*O*-benzil regioizomer 5 illetve 7%-ban képződött, de míg a PNP-glikozid esetében az izomerek oszlopkromatográfiával könnyen elválaszthatóak voltak, addig a tiofenil-izomerek izolálásához nem sikerült megfelelő eluenst találni, így ebben az esetben a szabad hidroxilcsoportok acetilezése után ($\rightarrow$ **17**) került sor az elválasztásra. Hasonló megfigyelésről számoltak be van Boom és munkatársai,²⁸⁴ akik a fenil-4-*O*-benzil-1-tio- α -D-ramnopiranozid 2-*O*-metil és 3-*O*-metil származékait tudták csak acetilezés után elválasztani egymástól. A megfelelő **16** glikozil akceptort azután **17**-ből dezacetilezéssel nyertük.



41. ábra A „D” monoszacharid egység előállítása

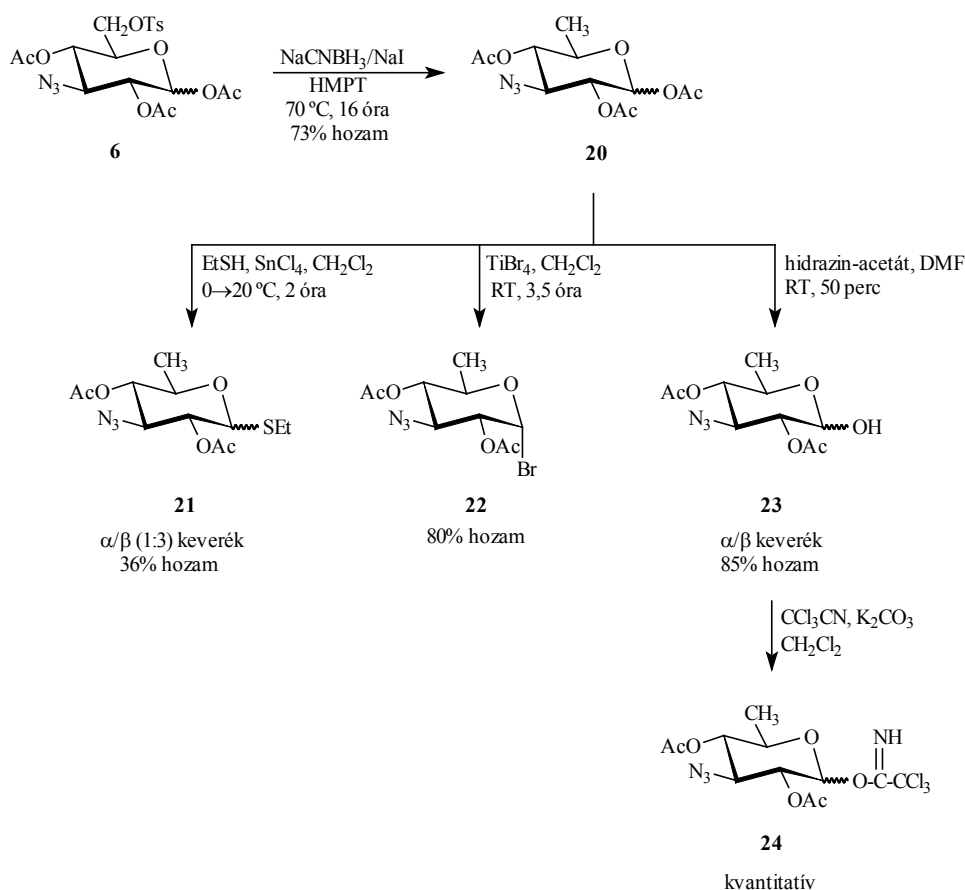
Az így nyert **15** *para*-nitro-fenil és **16** tiofenil származékokat alkalmaztuk glikozil akceptorként (42. ábra). A glikozilezési reakciót száraz diklór-metán és toluol elegyében, 4 Å molekulaszita jelenlétében, AgOTf promotorral végeztük -40°C-on. A reakciót három órányi reakcióidő után, bomlástermékek megjelenése miatt szakítottuk meg, a **18** és **19** diszacharidok izolált hozama 14 illetve 12% volt.



42. ábra Terminális diszacharid egységek szintézise

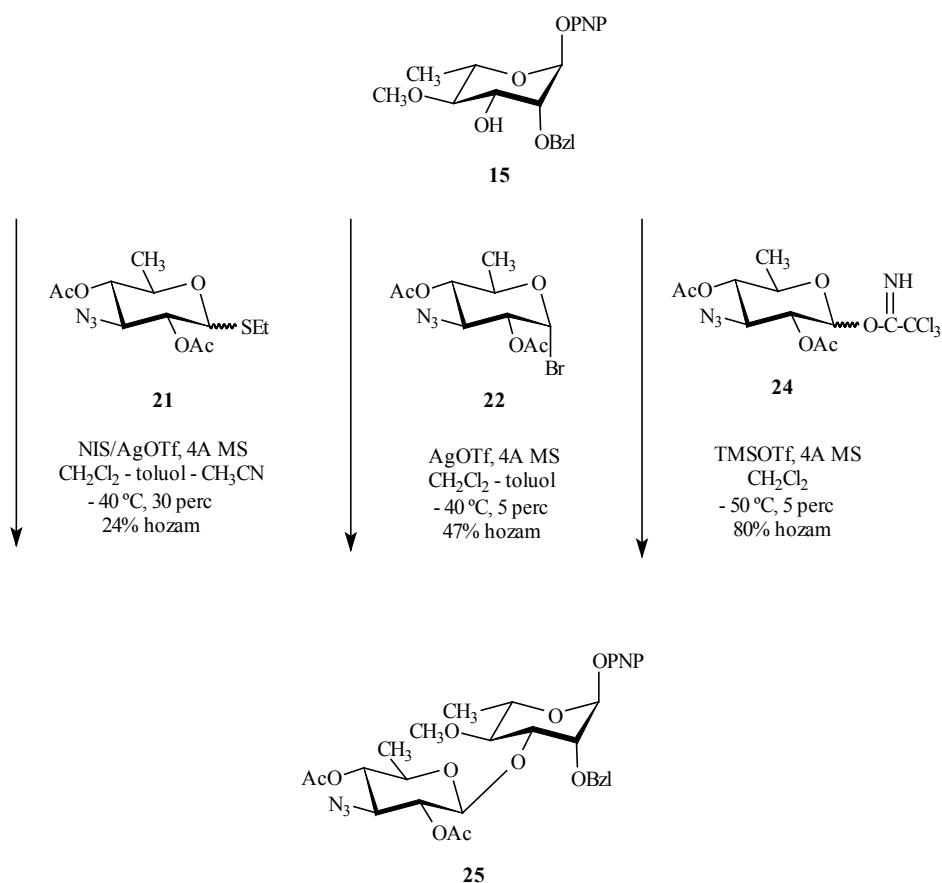
Minthogy a glikozil donorok előállításánál tapasztalt nem kívánatos eredmények valamint a glikozilezésnél észlelt alacsony reaktivitás egyaránt a tozilcsoport jelenlétére vezethető vissza, a szintézisstratégia módosítása mellett döntöttünk. A toziloxi csoport azid melletti szelektív redukcióját nátrium-jodid jelentétében nátrium-ciano-bórhidriddel végeztük hexametil-foszforsav-triamidban.²⁸⁵ A reakció 70 °C-on, 16 óra alatt 73%-os hozammal adta az 1,2,4-tri-*O*-acetyl-3-azido-3,6-didezoxi-D-glükopiranozt (**20**, 43. ábra).²⁸⁶

A legkedvezőbb eredményt adó glikozilezési reakció kidolgozása érdekében különböző donorokat készítettünk. Etántiollal Lewis sav jelenlétében a **21** tioetil glikozid anomer keverékként képződött, az izolált hozam 36% volt. Jóval kedvezőbbnek bizonyult a brómcukor szintézise: a titán-tetrabromiddal, diklór-metánban szobahőmérsékleten 3,5 óra alatt lejátszódó reakció 80%-os kitermeléssel adta a 2,4-di-*O*-acetyl-3-azido-3,6-didezoxi- α -D-glükopiranozil-bromidot (**22**).²⁸⁷ A legjobb eredményhez a triklór-acetimidát származék elkészítése vezetett: az anomer acetylcsoporthidrazin-acetáttal²⁸⁸ történő eltávolításával 85%-os izolált hozammal jutottunk a megfelelő 1-OH származékhoz (**23**), amelyből azután triklór-acetonitrillel szilárd K₂CO₃ jelenlétében²⁸⁹ kvantitatívan keletkezett a kívánt 2,4-di-*O*-acetyl-3-azido-3,6-didezoxi-D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (**24**), α : β = 1:1,4 anomer arányban.



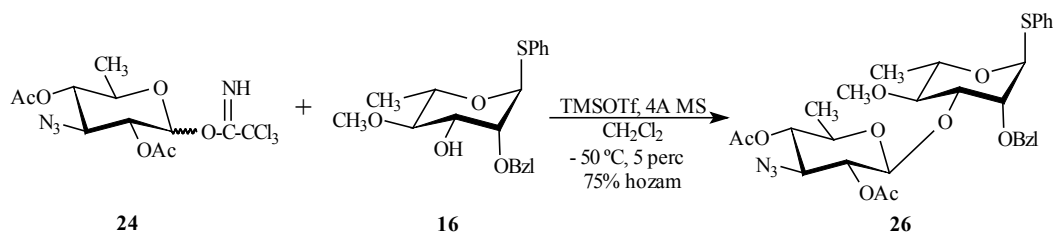
43. ábra Glikozil donorok előállítása

Ezek után mindhárom donorral glikozileztük a **15** *para*-nitro-fenil-2-*O*-benzil-4-*O*-metil- α -L-ramnopiranozidot (44. ábra). A **21** tioetil származékkal végrehajtott kapcsolás NIS/AgOTf promotor jelenlétében csupán 24%-os izolált hozammal adta a kívánt **25** diszacharidot, míg a **22** brómcukor és AgOTf promotor esetében a kitermelés 47% volt. A legjobb eredményt, 80%-os izolált hozamot a **24** triklór-acetimidát származékkal, TMSOTf jelenlétében végzett glikozilezés adta. A donorképzés és a kapcsolás összhozama tehát a következőképpen alakult: tioglikozid 8,6%, brómcukor 37,6%, imidát 68%.



44. ábra A terminális PNP diszacharid szintézise különféle donorokkal

A **26** tiofenil diszacharidot ennek megfelelően a **24** triklór-acetimidát donor felhasználásával készítettük el (45. ábra). A glikozilezést -50 °C-on, száraz diklór-metánban, argon alatt végeztük, TMSOTf katalizátor és 4 Å molekulaszita jelenlétében. A reakció percek alatt teljesen lejáródott, az izolált hozam 75% volt.

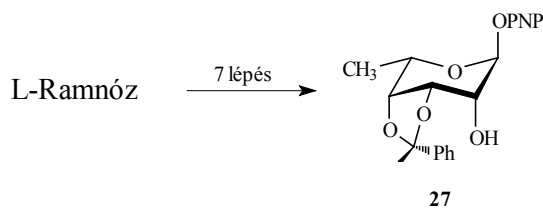


45. ábra A terminális tiofenil diszacharid szintézise

3.2.3. A redukáló végi triszacharid szintézise

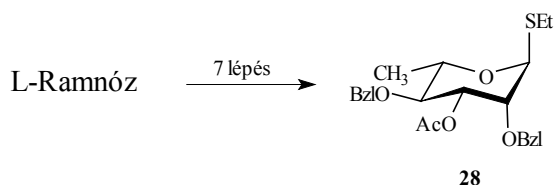
A redukáló végi triszacharidot a tanszékünkön korábban kidolgozott és a tanszék munkatársai által közölt módon elkészített monoszacharid egységekből állítottuk elő. A 6-dezoxi- α -L-talopiranozil egységet *para*-nitro-fenil glikozidként készítettük el L-ramnózból a Kerékgyártó és munkatársai által leírt módon¹⁵ hét lépésben, a 3-as és 4-es hidroxilcsoport

regioszelektív védését a kinetikus benzalózás módszerével²⁷² oldottuk meg. A célvegyületet felépítéséhez az így nyert *para*-nitro-fenil-3,4-*O*-endo-benzilidén- α -L-talopiranozidot (**27**)¹⁵ használtuk (46. ábra).



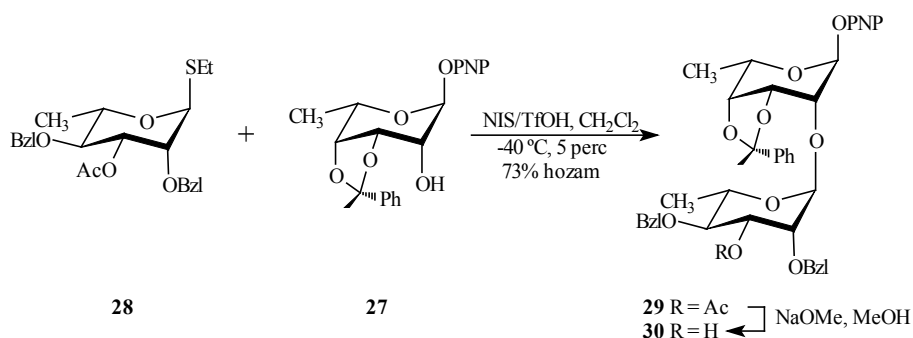
46. ábra A *para*-nitro-fenil-3,4-*O*-endo-benzilidén- α -L-talopiranozid szintézise¹⁵

A "B" és "C" monoszacharid egységek molekulába építéséhez ugyanazon vegyületet, az etil-3-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranozidot (**28**) használtuk, amelyet ugyan-csak L-ramnoséból nyertünk hét lépésben a Bajza és munkatársai által leírt módon¹³ (47. ábra).



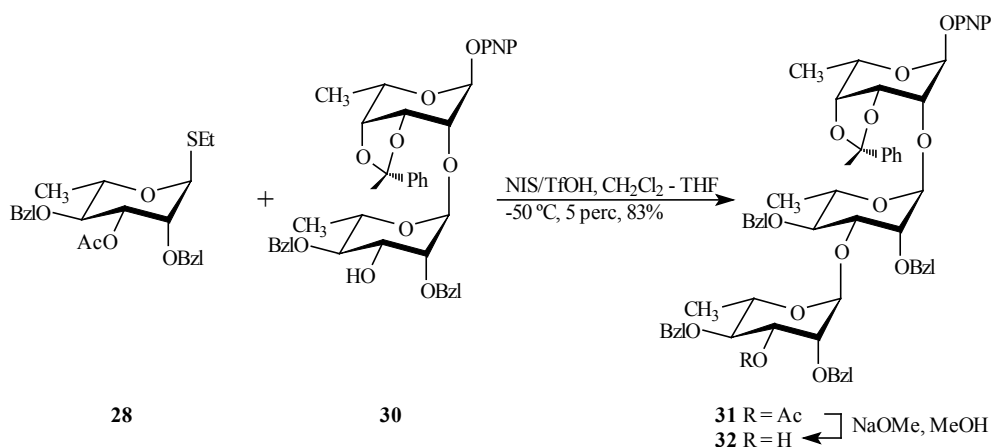
47. ábra Az etil-3-*O*-acetyl-2,4-di-*O*-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranozid¹³ szintézise

A redukáló végi **29** diszacharid egységet **27** és **28** reakciójával NIS/TfOH promotort használva, -40 °C-on, száraz diklór-metánban, argon alatt, 4 Å molekulaszita jelenlétében állítottuk elő, az izolált hozam 73% volt (48. ábra).²⁸²



48. ábra A redukáló végi diszacharid előállítása

Az acetylsoport eltávolításával nyert **30**¹⁵ szabad hidroxilsoportját hasonló körülmények között, ugyancsak **28**-al glikozileztük, a **31** triszacharidot 83%-os kitermeléssel sikerült kinyernünk (49. ábra).²⁹⁰

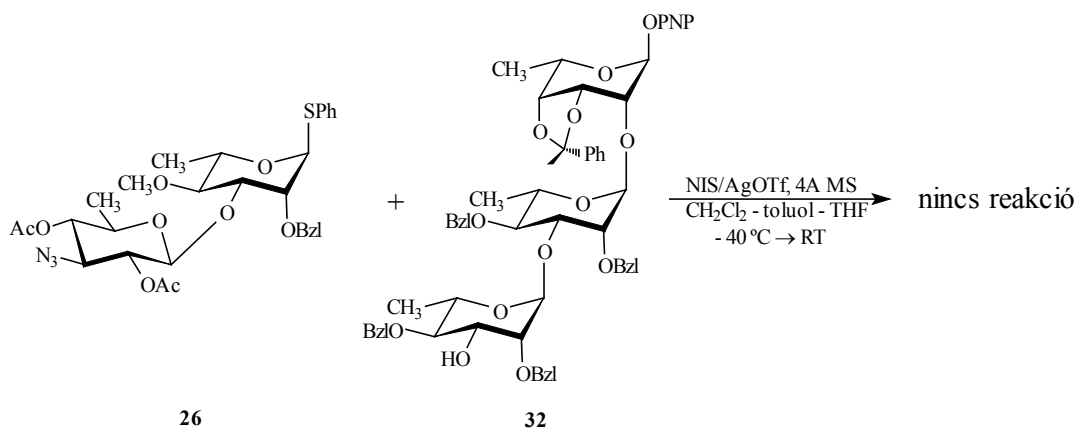


49. ábra A redukáló végi triszacharid szintézise

A pentaszacharid 2+3 típusú blokk szintéziséhez a megfelelő akceptort az acetilcsoport eltávolításával nyertük (**31**→**32**).²⁹⁰ A Zemplén szerint végzett dezacilezéshez mintegy 16 órás reakcióidőre volt szükség, amely a csoport nehéz térbeli megközelíthetőségére utalt.

3.2.4. A pentaszacharid előállítása

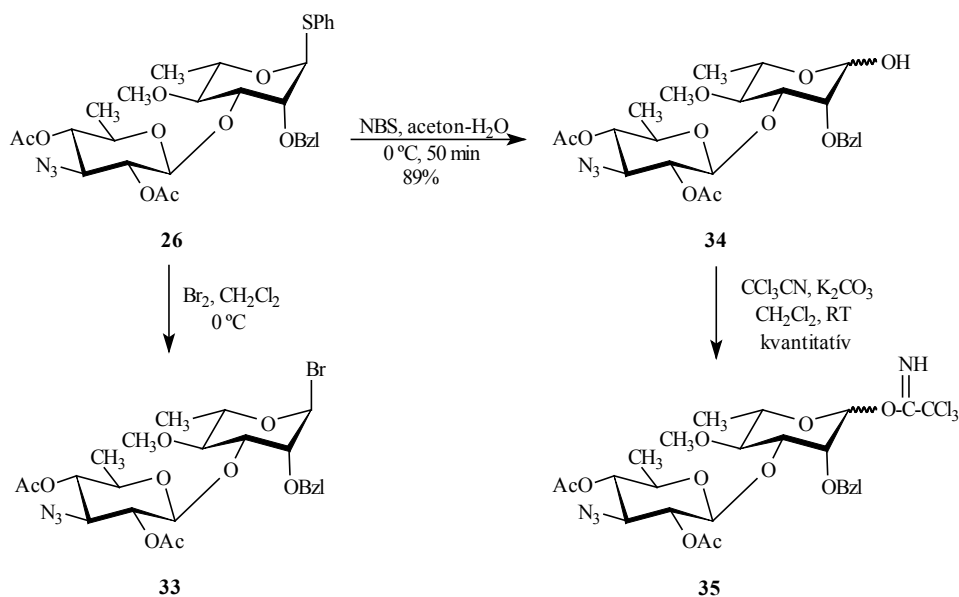
A tiofenil aglikont tartalmazó **26** diszacharid donor és a 3" helyzetben szabad hidroxilcsoportot tartalmazó **32** triszacharid akceptor kapcsolását NIS/AgOTf promotorral -40 °C-on kíséreltük meg. Minthogy reakciót nem tapasztaltunk, fokozatosan emeltük a hőmérsékletet. A szobahőmérsékleten, argon alatt másnapig kevertetett elegyben a donor fokozatos elbomlása volt megfigyelhető, az akceptort változatlan formában izoláltuk (50. ábra).



50. ábra Kísérlet a pentaszacharid előállítására

A reaktivitás növelése céljából a donor átalakítását határoztuk el, brómcukrot illetve triklór-acetimidátot készítettünk (51. ábra). A **26** diszacharidot 0 °C-on diklór-metánban brómmal kezeltük, így a **33** brómcukorhoz jutottunk. A **26** diszacharidot *N*-bróm-

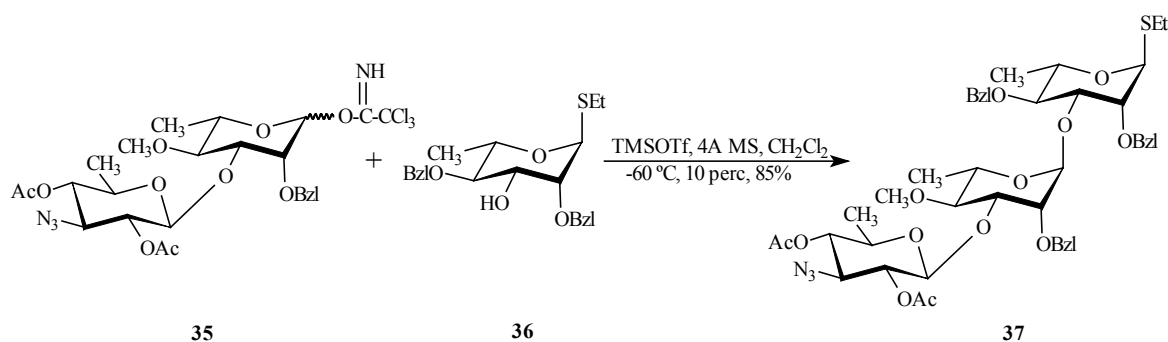
szukcinimiddel²⁹¹ aceton-víz elegyében a **34** 1-OH származékká alakítottuk, amelyből azután triklór-acetonitrillel szilárd K₂CO₃ jelenlétében²⁸⁹ a megfelelő **35** imidátot nyertük.



51. ábra Diszacharid donorok előállítása

Az így kapott donorokkal is megkíséreltük a pentaszacharid szintézisét: a **33** brómcukorral szobahőmérsékleten acetonitrilben, Hg(CN)₂ jelenlétében,²⁹² míg a **35** imidáttal -70 °C-ról szobahőmérsékletig emelve a hőmérsékletet diklór-metánban, TMSOTf katalizátorral. Mindkét esetben csak a donor elbomlását figyeltük meg, az akceptor változatlan maradt, termék nem keletkezett.

Mivel a tapasztalatok alapján az akceptor triszacharid szabad hidroxilcsoportjának szterikus megközelíthetlenségére következtettünk, a szintézisstratégia megváltoztatása mellett döntöttünk: a 2+3 blokk szintézis helyett célvegyületünk 3+2 stratégiával történő előállítását tűztük ki célul. A korábban előállított **35** diszacharid triklór-acetimidát donorral és a **28** elkészítése során közttermékként korábban előállított **36**¹³ akceptorral végzett kapcsolás -60 °C-on 10 perc alatt adta a kívánt **37** triszacharidot (52. ábra). A **37** triszacharid szerkezetét NMR spektrumainak teljes aszignációjával bizonyítottuk (6. táblázat). Minthogy az itt használt monoszacharid akceptoron a hidroxilcsoport kémiai környezete azonos az előző bekezdésben tárgyalt triszacharid szabad hidroxiljáéval, a sikeres kapcsolás megerősítette, hogy a korábbi sikertelenségek oka a triszacharid méretéből adódó szterikus gátoltság lehetett.



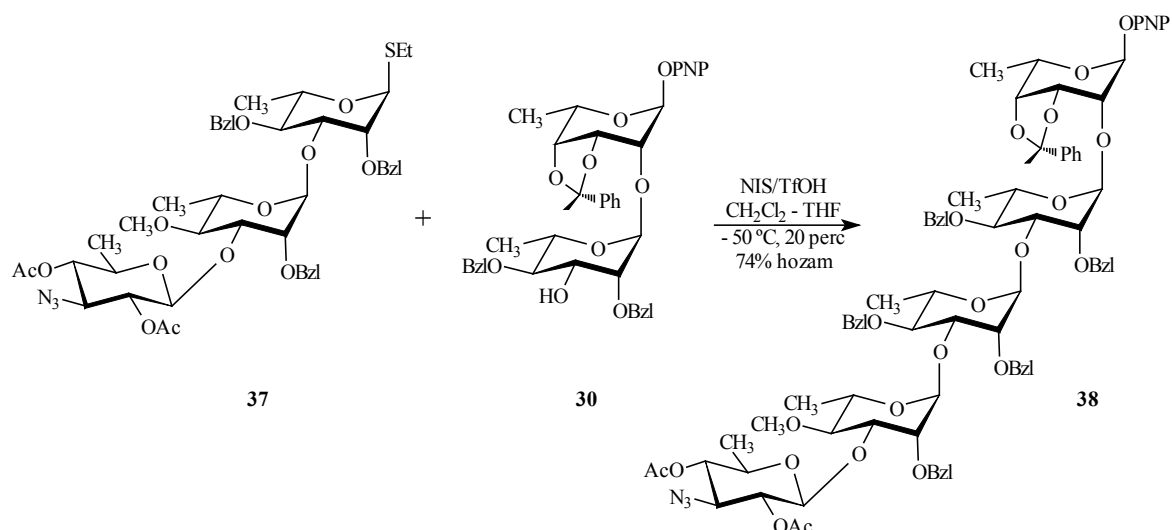
52. ábra A terminális triszacharid szintézise

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
α -L-Rhap	1	5.26 ($J_{1,2} = 1.4$)	81.48
	2	3.84 ($J_{2,3} = 3.1$)	79.98
	3	3.97 ($J_{3,4} = 9.5$)	78.97
	4	3.57 ($J_{4,5} = 9.3$)	80.63
	5	4.02 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.45
	6	1.26	17.81
α -L-Rhap-4OMe	1	5.01 ($J_{1,2} = 1.6$)	100.46
	2	3.81 ($J_{2,3} = 3.1$)	78.34
	3	3.91 ($J_{3,4} = 9.7$)	79.86
	4	3.25 ($J_{4,5} = 9.5$)	82.05
	5	3.70 ($J_{5,6} = 6.3$)	68.73
	6	1.27	17.81
	4-OMe	3.46	60.80
3N ₃ -3d- β -D-Quip	1	4.65 ($J_{1,2} = 7.8$)	101.56
	2	4.94 ($J_{2,3} = 10.3$)	71.66
	3	3.50 ($J_{3,4} = 9.9$)	64.37
	4	4.71 ($J_{4,5} = 9.6$)	73.13
	5	3.37 ($J_{5,6} = 6.2$)	70.56
	6	0.99	17.24

6. táblázat A **37** triszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

A fentiek szerint előállított, tioetil aglikont tartalmazó **37** triszacharid donort a korábban bemutatott **30** diszacharid akceptorhoz kapcsoltuk: NIS/TfOH promotorral -50 °C-on 20 perc alatt kaptuk a kívánt terméket, a **38** pentaszacharidot 69%-os hozammal izoláltuk (53. ábra). A **38** pentaszacharid szerkezetét NMR spektrumainak teljes aszignációjával bizonyítottuk (7. táblázat).

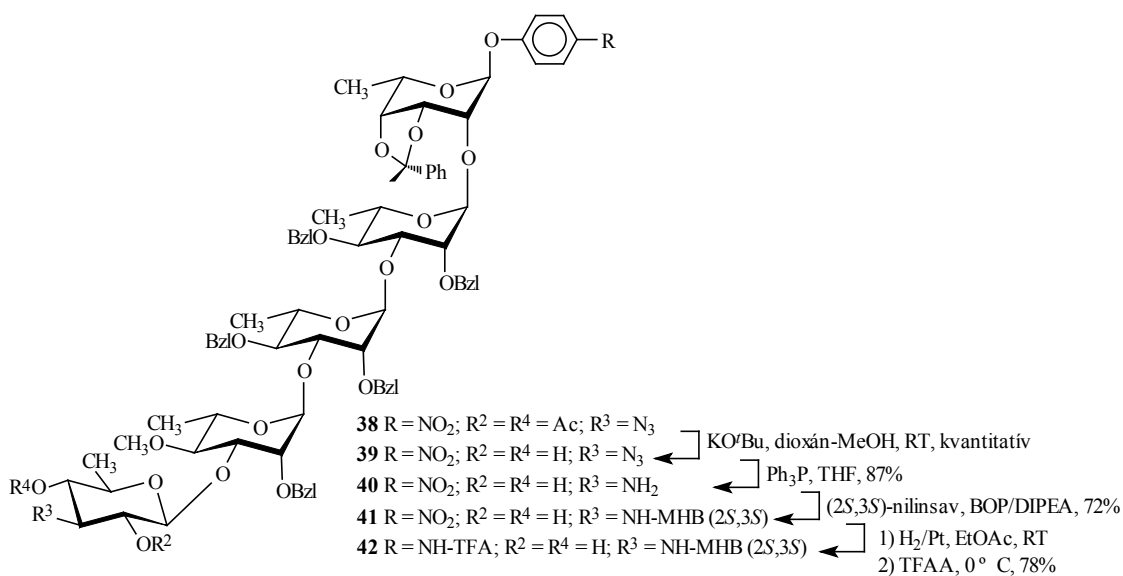
Célvegyületünk előállításához a következő feladatokat kellett még megoldanunk: a terminális monoszacharid egység azidcsoportjának redukciója aminná és annak acilezése; az aglikon *p*-nitro-fenil csoportjának redukciója és trifluor-acetilezése; a védőcsoportok eltávolítása. Az esetleges *O* *N* acetilvándorlás elkerülése érdekében először az azidcsoporttal szomszédos két acetilcsoportot távolítottuk el. A Zemplén féle dezacilezési eljárás nem vezetett eredményre, amelyet sztérikus okokra vezethetünk vissza. Megoldást a KO^tBu alkalmazása jelentett,²⁹³ amellyel kvantitatívan jutottunk a **39** származékhoz (54. ábra, 8. táblázat).



53. ábra A 38 pentaszacharid 2+3 blokk szintézise

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
6d- α -L-Talp	1	5.67 ($J_{1,2} = 6.4$)	98.37
	2	4.25 ($J_{2,3} = 2.6$)	76.19
	3	4.61 ($J_{3,4} = 8.1$)	71.99
	4	4.26 ($J_{4,5} = 1.7$)	70.97
	5	4.04 ($J_{5,6} = 6.4$)	67.52
	6	1.31	15.45
	benzilidén	5.83	104.70
	$J_{\text{C1,H1}}$	176.5	
α -L-Rhap	1	5.05 ($J_{1,2} = 1.7$)	95.02
	2	3.83 ($J_{2,3} = 3.2$)	78.15
	3	3.95 ($J_{3,4} = 9.6$)	78.15
	4	3.60 ($J_{4,5} = 9.5$)	80.26
	5	3.92 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.59
	6	1.32	17.87
	$J_{\text{C1,H1}}$	170.7	
α -L-Rhap	1	5.03 ($J_{1,2} = 1.8$)	99.13
	2	3.74 ($J_{2,3} = 3.0$)	78.85
	3	4.09 ($J_{3,4} = 9.5$)	78.85
	4	3.50 ($J_{4,5} = 9.5$)	80.26
	5	3.78 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.59
	6	1.15	17.87
	$J_{\text{C1,H1}}$	171.0	
α -L-Rhap-4OMe	1	5.03 ($J_{1,2} = 1.8$)	100.71
	2	3.80 ($J_{2,3} = 3.0$)	78.50
	3	3.91 ($J_{3,4} = 9.6$)	79.81
	4	3.25 ($J_{4,5} = 9.5$)	82.01
	5	3.71 ($J_{5,6} = 6.3$)	68.59
	6	1.20	17.87
	4-OMe	3.46	60.76
	$J_{\text{C1,H1}}$	172.0	
3N ₃ -3d- β -D-Quip	1	4.66 ($J_{1,2} = 7.9$)	101.58
	2	4.95 ($J_{2,3} = 10.3$)	71.64
	3	3.52 ($J_{3,4} = 9.9$)	64.34
	4	4.68 ($J_{4,5} = 9.6$)	73.10
	5	3.38 ($J_{5,6} = 6.2$)	70.53
	6	1.00	17.22
	$J_{\text{C1,H1}}$	161.9	

7. táblázat A 38 pentaszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)



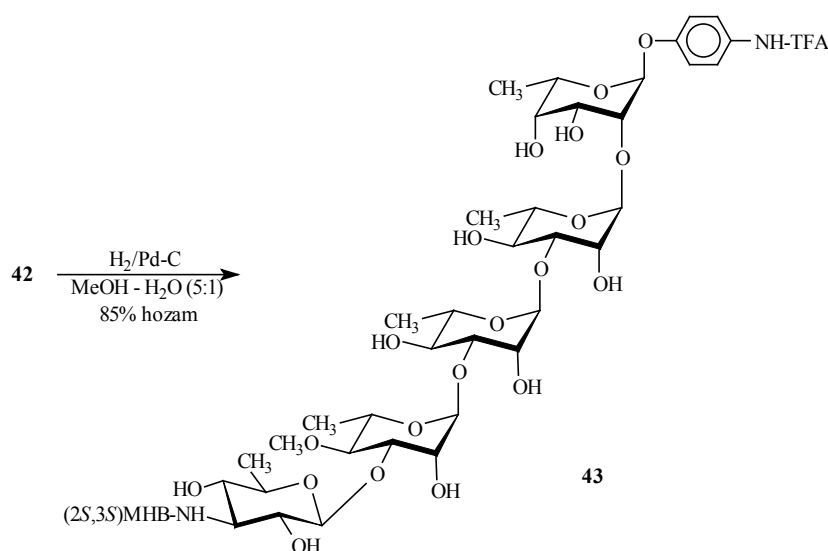
54. ábra A 38 pentaszacharid átalakítása

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
6d- α -L-Talp	1	5.69 ($J_{1,2} = 6.4$)	98.94
	2	4.27 ($J_{2,3} = 2.6$)	76.63
	3	4.62 ($J_{3,4} = 8.1$)	72.73
	4	4.28 ($J_{4,5} = 1.7$)	71.50
	5	4.05 ($J_{5,6} = 6.4$)	67.99
	6	1.32	15.68
benzilidén		5.84	105.18
$J_{\text{C1,H1}}$		176.0	
α -L-Rhap	1	5.07 ($J_{1,2} = 1.8$)	95.51
	2	3.85 ($J_{2,3} = 3.0$)	78.65
	3	3.99 ($J_{3,4} = 9.6$)	78.64
	4	3.62 ($J_{4,5} = 9.5$)	80.74
	5	3.93 ($J_{5,6} = 6.2$)	69.07
	6	1.34	18.43
$J_{\text{C1,H1}}$		169.0	
α -L-Rhap	1	5.06 ($J_{1,2} = 1.8$)	99.89
	2	3.74 ($J_{2,3} = 3.0$)	79.40
	3	4.09 ($J_{3,4} = 9.4$)	79.32
	4	3.53 ($J_{4,5} = 9.3$)	80.75
	5	3.79 ($J_{5,6} = 6.3$)	69.07
	6	1.16	18.50
$J_{\text{C1,H1}}$		171.0	
α -L-Rhap-4OMe	1	5.03 ($J_{1,2} = 1.8$)	100.76
	2	3.83 ($J_{2,3} = 3.0$)	78.65
	3	3.97 ($J_{3,4} = 9.6$)	80.36
	4	3.35 ($J_{4,5} = 9.5$)	82.69
	5	3.72 ($J_{5,6} = 6.3$)	69.07
	6	1.23	18.62
4-OMe		3.53	61.11
$J_{\text{C1,H1}}$		170.0	
3N ₃ -3d- β -D-Quip	1	4.43 ($J_{1,2} = 7.6$)	104.75
	2	3.46 ($J_{2,3} = 9.9$)	74.41
	3	3.34 ($J_{3,4} = 9.9$)	68.67
	4	3.06 ($J_{4,5} = 9.6$)	74.40
	5	3.32 ($J_{5,6} = 6.2$)	72.74
	6	1.21	18.20
$J_{\text{C1,H1}}$		161.0	

8. táblázat A 39 pentaszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

Az azidcsoport redukcióját körültekintően kellett megterveznünk, hiszen a **39** pentaszacharidban egyrészt sav- (benzilidén acetál, glikozidos kötések) és bázisérzékeny (*p*-nitro-fenil) molekularészek találhatók, másrészt az ugyancsak könnyen redukálható nitrocsoporthoz kellett szelektíven redukálnunk. A korábban bemutatott **25** diszacharidot használva modell vegyületként számos eljárást tanulmányoztunk, legkedvezőbbnek a trifenil-foszfín²⁹⁴ alkalmazása bizonyult, amelynek segítségével jó hozammal sikerült a **40** amin származékot kinyernünk.

Az aminocsoport acilezésére az etil (*S*)-3-hidroxi-butanoátból készített^{295,296} (*S*)-3-hidroxi-(*S*)-2-metil-butánsav nátrium sóját alkalmaztuk BOP/DIPEA reagens²⁹⁷ jelenlétében (**41**).



55. ábra A **43** célvegyület előállítása

Az aromás nitrocsoporthoz katalitikus hidrogénezéssel redukáltuk, majd az aminocsoportot trifluor-acetilezésével jutottunk a **42** származékhoz. A benzilidén acetál és a benzil védőcsoportokat egy lépésben, katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el, így jutottunk a **43** célvegyületünkhöz (55. ábra), amelynek szerkezetét NMR spektrumainak teljes aszignációjával bizonyítottuk (9. táblázat).

A nilinsav további három izomerjével²⁷⁶ *N*-acilezett pentaszacharidok előállítása tanszékünkön jelenleg is folyamatban van.

Egység		δ ^1H	δ ^{13}C
6d- α -L-Talp	1	5.64	98.3
	2	4.03	77.4
	3	4.10	70.6
	4	3.63	72.6
	5	3.89	68.1
	6	1.23	15.8
	<i>p</i> -szubszt. aromás	7.13, 7.60	
α -L-Rhap	1	5.04	104.4
	2	4.09	66.4
	3	3.81	77.6
	4	3.59	72.1
	5	3.83	69.5
	6	1.31	17.1
α -L-Rhap	1	5.07	102.7
	2	4.07	70.8
	3	3.88	78.9
	4	3.56	72.2
	5	3.88	70.1
	6	1.29	17.1
α -L-Rhap-4OMe	1	5.02	102.6
	2	4.17	71.2
	3	4.06	79.2
	4	3.24	82.6
	5	3.88	68.1
	6	1.28	16.9
	4-OMe	3.58	60.5
3NH-MHB-3d- β -D-Quip	1	4.63	104.6
	2	3.37	72.6
	3	3.78	58.1
	4	3.12	74.3
	5	3.39	73.7
	6	1.30	17.0
Nilinsav	C2- <i>H</i>	2.33	49.0
	C3- <i>H</i>	3.32	48.3
	C2-CH ₃	1.14	13.6
	C3-CH ₃	1.22	19.8

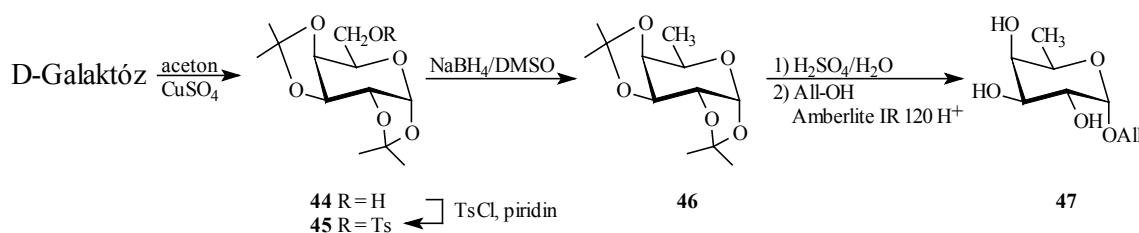
9. táblázat A 43 pentaszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

3.3. A 12-es szerovariáns glikopeptidolipidje pentaszacharid hapténjének előállítása

3.3.1. A terminális monoszacharid szintézise

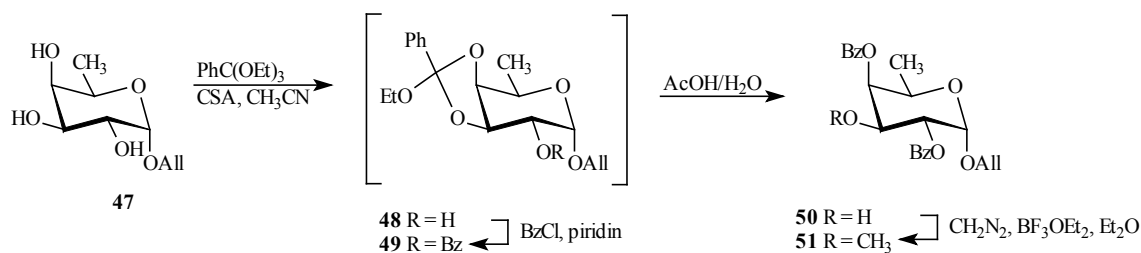
A terminális monoszacharid egység szintézisét D-galaktózból kiindulva valósítottuk meg. A szintézis során a megoldandó feladatok a következők voltak: a 3-as helyzetű hidroxilcsoport metilezése, a 4-es helyzetbe aminocsoport bevezetése illetve a 6-os helyzetű dezoxi funkció kialakítása. A van Boom és munkatársai által leírt szintézis²⁹⁸ egyik kulcslépését, a 3-OMe csoport sztannilidén acetálon keresztül történő bevezetését nem sikerült reprodukálnunk, így más szintézisutat választottunk.

Először a 6-os helyzetű dezoxigenálást, azaz a D-galaktóz D-fukózzá alakítását oldottuk meg az irodalomból ismert módon: a galaktózból 1,2:3,4-di-*O*-izopropilidén származékot (**44**) készítettünk,²⁹⁹ majd a 6-os helyzetű szabad hidroxilcsoportot tozileztük ($\rightarrow$ **45**)³⁰⁰ és nátrium-borohidriddel redukáltuk,³⁰¹ s így a **46** védett D-fukopiranoz származékhoz jutottunk. Az izopropilidén csoportok savas hidrolízise után a D-fukózból allil-glikozidot (**47**) készítettünk³⁰² (56. ábra).



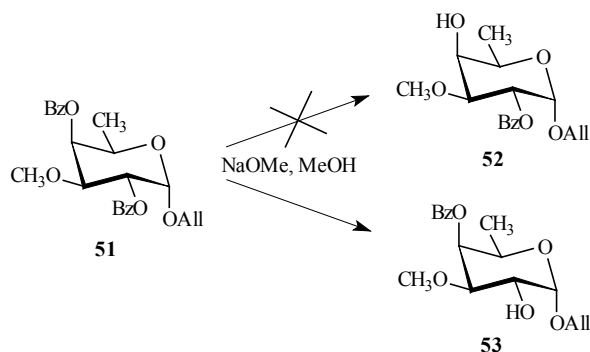
56. ábra Allil α -D-fukopiranozid előállítása

A 2-es és 4-es hidroxilcsoportok szelektív védését egytál reakcióban, három lépésben oldottuk meg. Először az allil-fukozidot acetonitriles oldatban, katalitikus mennyiségű kámforszulfonsav jelenlétében, trietil-ortobenzoáttal allil-3,4-*O*-etoxibenzilidén- α -D-fukopiranoziddá (**48**) alakítottuk. Semlegesítés után az elegyet bepároltuk és piridinben felvéve a szabad 2-OH csoportot benzoil-kloriddal benzoileztük ($\rightarrow$ **49**), majd a reakció nyerstermékét 80%-os ecetsavoldattal kevertetve kaptuk az allil-2,4-di-*O*-benzoil- α -D-fukopiranozidot (**50**). A három lépés összhozama 71% volt. A 3-as hidroxilcsoport metilezését a benzoilcsoportok jelenléte miatt semleges vagy savas körülmények között kellett megvalósítanunk, így diazometánnal bór-trifluorid éterát jelenlétében³⁰³ végeztük a reakciót, **51**-et 84%-os hozammal izoláltuk (57. ábra).



57. ábra A 3-O-metil csoport bevezetése

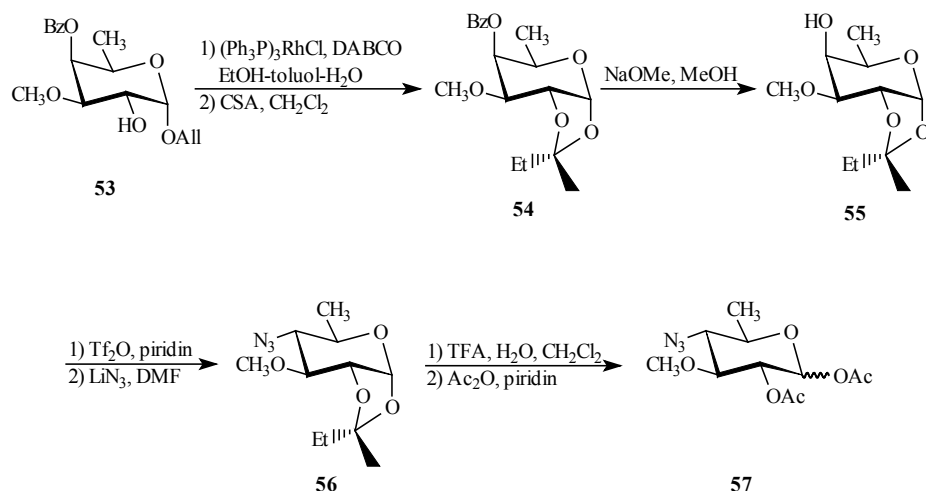
A harmadik feladat, az aminocsoport bevezetése bizonyult a legnehezebbnek. Itt is azidként, nukleofil szubsztitúcióval kívántuk a problémát megoldani. Ehhez a 4-es helyzet védőcsoport szelektív eltávolítására volt szükség, amelyhez kézenfekvőnek tűnt kihasználni azt a korábbi megfigyelést, hogy az izolált 2-O-acilcsoportok Zemplén szerinti átészterezés során "anomális" viselkedést mutatnak, eltávolításuk drasztikusabb körülményeket igényelnek.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Esetünkben azonban – várakozásainkkal ellentétben – katalitikus mennyiségű nátrium-metilát jelenlétében nem a 4-es, hanem a 2-es helyzetű benzoilcsoport szelektív eltávolítására került sor (58. ábra). Így a kívánt **52** helyett **53**-hoz jutottunk, amit bizonyít az izolált vegyület ¹H-NMR spektrumában a H-2 (5,42 → 4,02 ppm), a H-3 (4,12 3,63 ppm) és a H-1 (5,28 → 5,04 ppm) jelének eltolódása.



58. ábra Anomális Zemplén szerinti dezacilezés

A fentiek miatt kerülőutat kellett választanunk (59. ábra). Az **53** anomer allilcsoportját az irodalomból jól ismert módon trisz(trifenil-foszfin)-ródiom(I)-klorid katalizátorral propenillé izomerizáltuk,^{307,308} majd száraz diklór-metánban kámforszulfonsavval propilidén acetált³⁰⁹ alakítottunk ki, amelynek térállását NOE mérésekkel határoztuk meg. Az így izolált 4-O-benzoil-1,2-O-*endo*-propilidén-3-O-metil- α -D-fukopiranoz (**54**) 4-es helyzetű benzoilcsoportját ekvivalensnyi nátrium-metiláttal 16 óra alatt sikerült teljes mértékben eltávolítani (→**55**). A szabad hidroxilcsoportot triflátion keresztül lítium-aziddal alakítottuk a megfelelő **56** azido-származékká. A propilidéncsoport savas hidrolízisét követően a

felszabaduló hidroxilcsoportok acetilezésével jutottunk a kívánt 1,2-di-*O*-acetyl-4-azido-4,6-didezoxi-3-*O*-metil-D-glükopiranozhoz (**57**).

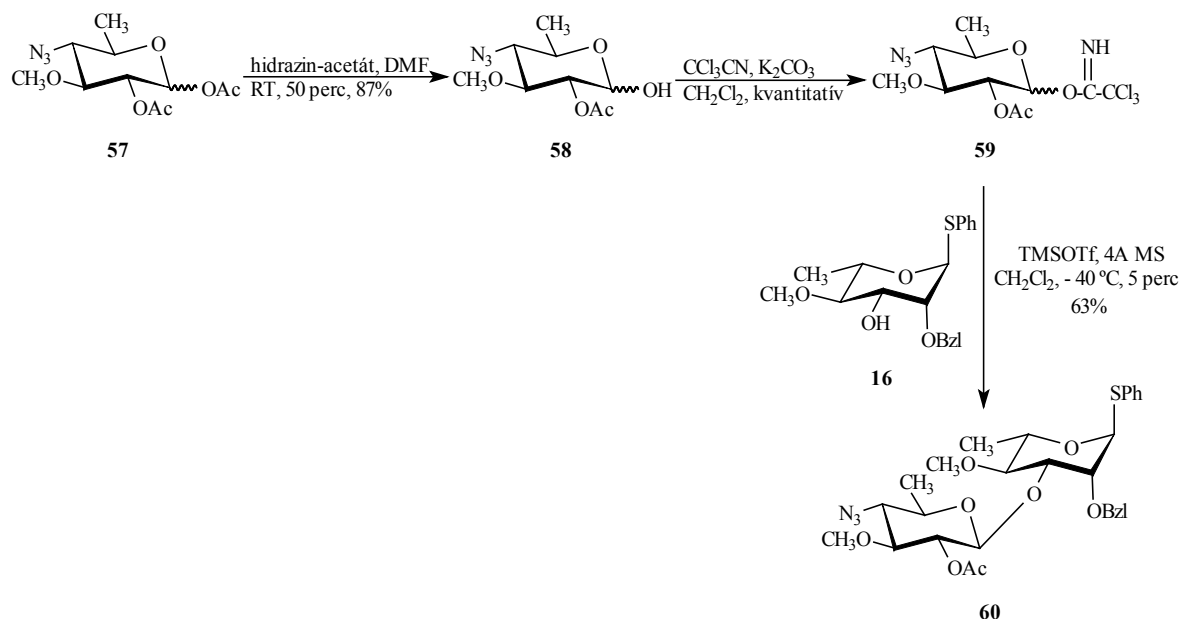


59. ábra Az 1,2-di-*O*-acetyl-4-azido-4,6-didezoxi-3-*O*-metil-D-glükopiranoz szintézise

3.3.2. A terminális triszacharid szintézise

A pentaszacharid szintézisét a 17-es szerovariáns esetében kidolgozott és a 3.2.4. fejezetben ismertetett 3+2 blokk szintézisnek megfelelően terveztük megvalósítani.

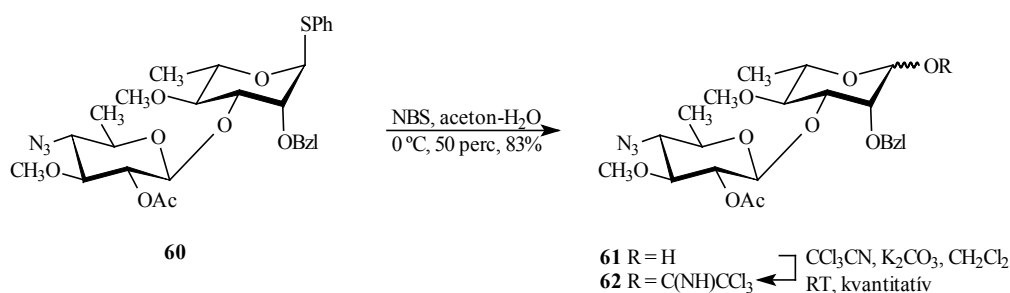
Az előző fejezetben ismertettek szerint előállított **57**-ből glikozil donort készítettünk: az anomer acetilcsoportot dimetil-formamidban hidrazin-acetáttal²⁸⁸ távolítottuk el ($\rightarrow$ **58**), majd triklór-acetonitrillel szilárd K_2CO_3 jelenlétében²⁸⁹ a 2-*O*-acetyl-4-azido-4,6-didezoxi-3-*O*-metil-D-glükopiranozil-triklór-acetimidáthoz (**59**) jutottunk.



60. ábra A terminális diszacharid szintézise

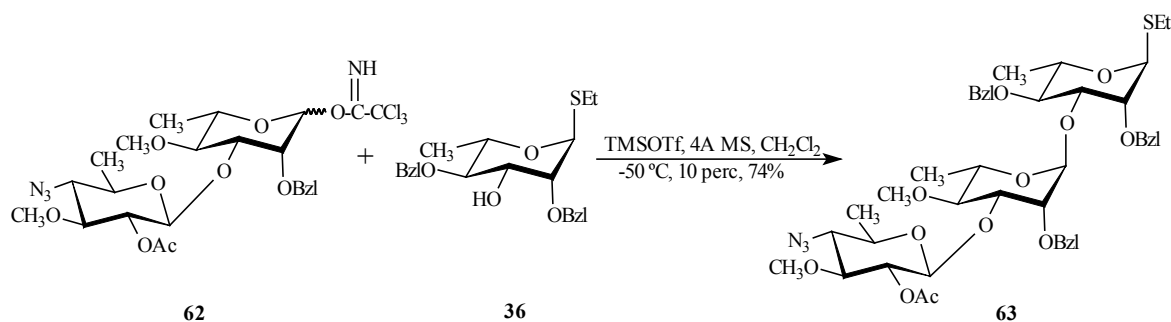
Ezen donort kapsoltuk a már korábban ismertetett **16** 3-as helyzetű szabad hidroxilcsoportjához katalitikus mennyiségű TMSOTf jelenlétében -40 °C-on, az 5 perces reakcióban képződött **60** diszacharidot 63%-os hozammal izoláltuk (60. ábra).

A tiofenil aglikont *N*-bróm-szukcinimiddel²⁹¹ aceton-víz elegyében 0 °C-on távolítottuk el, majd a **61** szabad anomer hidroxiljára a szokott módon triklór-acetimidát csoportot vittünk fel (**62**, 61. ábra).



61. ábra Diszacharid donor átalakítása

Az így kapott **62** diszacharid donorral glikozileztük a **36** 3-OH-ját katalitikus mennyiségű TMSOTf jelenlétében -50 °C-on, a 10 perces reakcióban képződött **63** triszacharidot 74%-os hozammal izoláltuk (62. ábra). A triszacharid szerkezetét NMR spektrumai alapján bizonyítottuk (10. táblázat).



62. ábra A terminális triszacharid szintézise

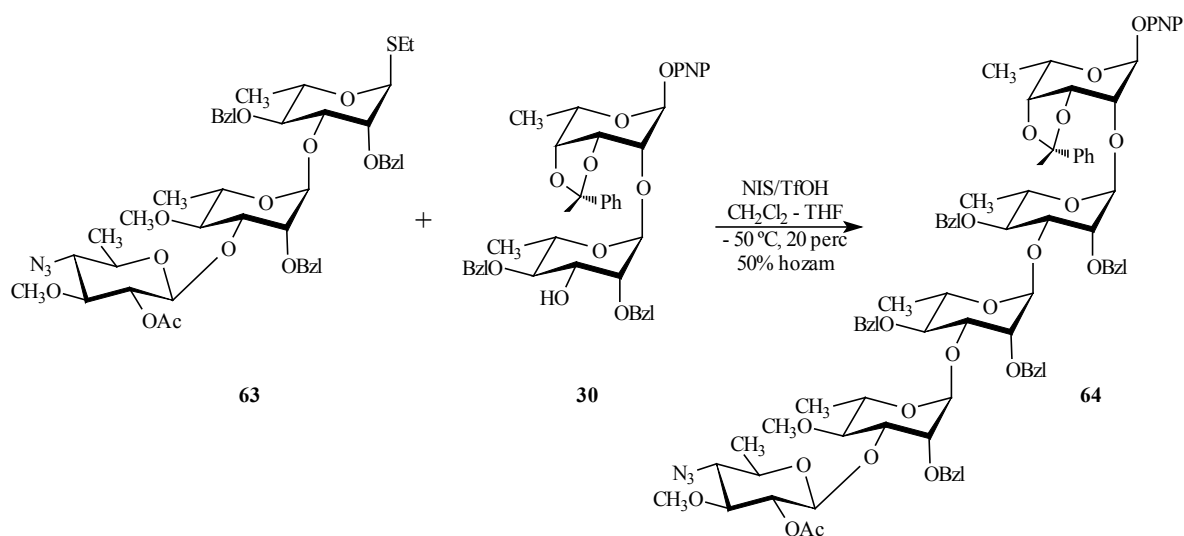
Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
α -L-Rhap	1	5.26 ($J_{1,2} = 1.5$)	81.50
	2	3.84 ($J_{2,3} = 3.0$)	79.96
	3	3.97 ($J_{3,4} = 9.5$)	78.85
	4	3.57 ($J_{4,5} = 9.3$)	80.61
	5	4.02 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.43
	6	1.21 - 1.30	17.77
α -L-Rhap	1	5.01 ($J_{1,2} = 1.8$)	100.39
	2	3.81 ($J_{2,3} = 2.9$)	78.39
	3	3.89 ($J_{3,4} = 9.6$)	79.84
	4	3.21 - 3.27 ($J_{4,5} = 9.4$)	83.36
	5	3.69 ($J_{5,6} = 6.3$)	68.71
	6	1.21 - 1.30	17.77
4-OMe		3.46	60.75

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
4N ₃ -4d-3-OMe- β -D-Quip	1	4.58 ($J_{1,2} = 8.1$)	101.46
	2	4.98 ($J_{2,3} = 9.5$)	73.31
	3	3.21 - 3.27 ($J_{3,4} = 9.3$)	81.96
	4	3.05 - 3.13 ($J_{4,5} = 9.6$)	66.67
	5	3.05 - 3.13 ($J_{5,6} = 5.5$)	70.34
	6	1.13	18.25
	3-OMe	3.54	59.94

10. táblázat A **63** triszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

3.3.3. A pentaszacharid előállítása

A **63** triszachariddal glikozileztük a **30** diszacharidot: NIS/TfOH promotorral -50 °C-on 20 perc alatt kaptuk a kívánt terméket, a **64** pentaszacharidot 50%-os hozammal izoláltuk (63. ábra). A pentaszacharid szerkezetét NMR spektrumai alapján bizonyítottuk (11. táblázat).



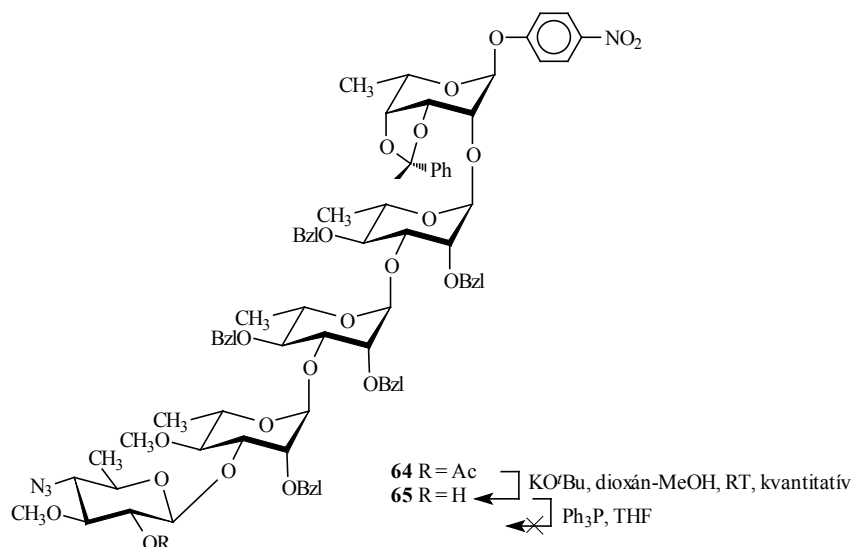
63. ábra A **64** pentaszacharid szintézise

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
6d- α -L-Talp	1	5.58 ($J_{1,2} = 6.3$)	98.40
	2	4.17 ($J_{2,3} = 2.6$)	76.21
	3	4.53 ($J_{3,4} = 8.1$)	72.02
	4	4.18 ($J_{4,5} = 1.6$)	71.02
	5	3.95 ($J_{5,6} = 6.4$)	67.53
	6	1.23	15.47
	benzolidén	5.75	104.72
	$J_{\text{C1,H1}}$	176.5	
α -L-Rhap	1	4.97 ($J_{1,2} = 1.7$)	95.07
	2	3.75 ($J_{2,3} = 3.1$)	78.17
	3	3.87 ($J_{3,4} = 9.3$)	78.17
	4	3.52 ($J_{4,5} = 9.4$)	80.29
	5	3.83 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.63
	6	1.23	17.89
	$J_{\text{C1,H1}}$	171.3	

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
$\alpha\text{-L-Rhap}$	1	4.94 ($J_{1,2} = 1.8$)	99.20
	2	3.66 ($J_{2,3} = 3.0$)	78.88
	3	4.01 ($J_{3,4} = 9.6$)	78.88
	4	3.43 ($J_{4,5} = 9.3$)	80.29
	5	3.70 ($J_{5,6} = 6.2$)	68.63
	6	1.07	17.89
	$J_{\text{C1,H1}}$	172.7	
$\alpha\text{-L-Rhap-4OMe}$	1	4.94 ($J_{1,2} = 1.6$)	100.65
	2	3.72 ($J_{2,3} = 3.1$)	78.59
	3	3.80 ($J_{3,4} = 9.7$)	79.89
	4	3.16 ($J_{4,5} = 9.5$)	81.97
	5	3.62 ($J_{5,6} = 6.3$)	68.63
	6	1.12	17.89
	4-OMe	3.38	60.75
	$J_{\text{C1,H1}}$	173.0	
$4\text{N}_3\text{-4d-3-OMe-}\beta\text{-D-Quip}$	1	4.47 ($J_{1,2} = 8.0$)	101.50
	2	4.91 ($J_{2,3} = 9.3$)	73.25
	3	3.18 ($J_{3,4} = 9.7$)	83.40
	4	3.00 - 3.06 ($J_{4,5} = 9.6$)	66.72
	5	3.00 - 3.06 ($J_{5,6} = 5.5$)	70.37
	6	1.05	18.28
	3-OMe	3.48	60.01
	$J_{\text{C1,H1}}$	163.9	

11. táblázat A 64 pentaszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

Az esetleges *O* $\rightarrow$ *N* acetilvándorlás elkerülése érdekében itt is először az azidcsoporttal szomszédos acetilcsoportot távolítottuk el, KO^tBu reagenssel²⁹³ kvantitatívan jutottunk a 65 származékhoz (64. ábra).

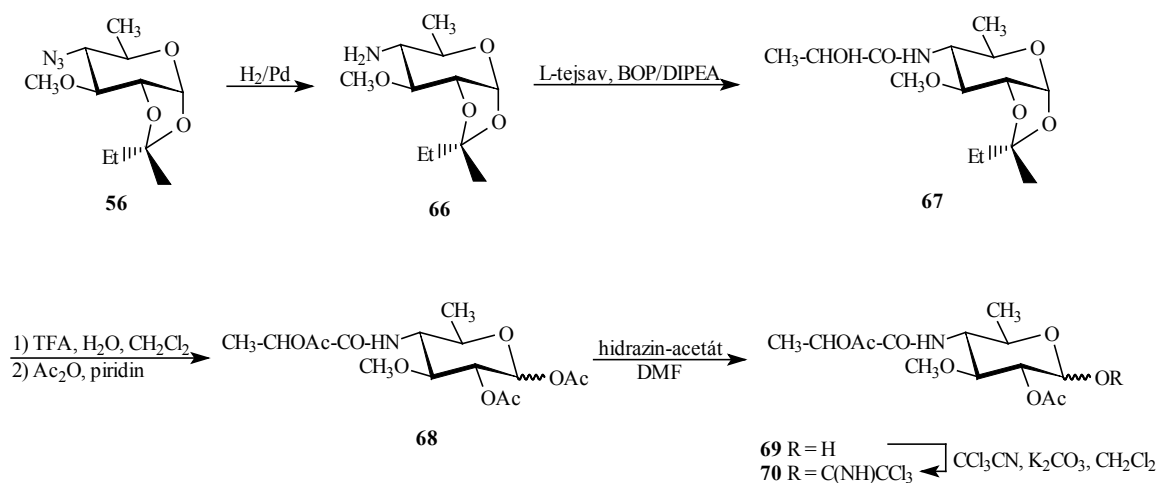


64. ábra A 64 pentaszacharid átalakítása

Az azidcsoportot szelektív redukálása trifenil-foszfínnal²⁹⁴ ebben az esetben nem járt sikerrel. Mivel a rendelkezésünkre álló anyagmennyiség nem tett lehetővé további próbálkozásokat, ismételten stratégiánk megváltoztatása mellett döntöttünk: az azidcsoport

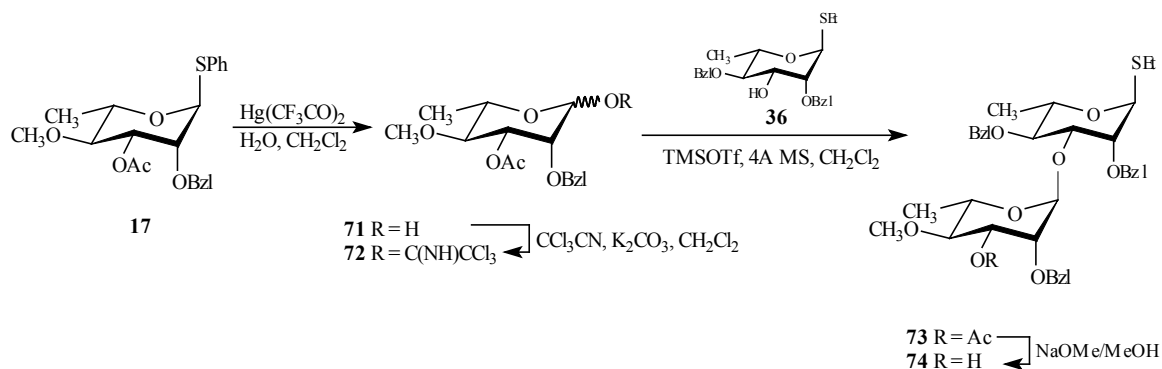
redukcióját és az így keletkező amincsoport acilezését az oligoszachariddá történő összekapcsolás előtt, monoszacharid szinten határoztuk el.

Az **59** azid származékot katalitikus hidrogénezéssel redukáltuk, majd az így nyert **66** amin származékot L-tejsav nátrium sójával acileztük BOP/DIPEA reagens²⁹⁷ jelenlétében (**67**). A propilidencsoport savas hidrolízisét követően, a felszabaduló hidroxilcsoportok acetilezésével **68**-hoz jutottunk, amelyből glikozil donort készítettünk: az anomer acetilcsoportot dimetil-formamidban hidrazin-acetáttal²⁸⁸ távolítottuk el ($\rightarrow$ **69**), majd triklór-acetonitrillel szilárd K_2CO_3 jelenlétében²⁸⁹ **70**-hez jutottunk (65. ábra).



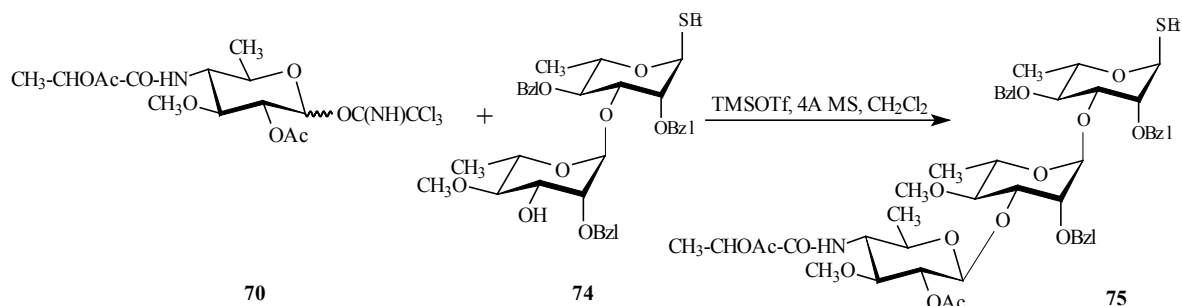
65. ábra A terminális monoszacharid redukciója és átalakítása glikozil donorrá

A terminális triszacharid egység előállításához a diszacharid akceptort a következőképpen állítottuk elő: a **17** tiofenil származékot $Hg(CF_3CO)_2$ -tal³¹⁰ kezelve a **71** 1-OH vegyülethez jutottunk. Ebből triklór-acetonitrillel szilárd K_2CO_3 jelenlétében²⁸⁹ a **72** triklór-acetimidátot készítettük, amelyet a **36** akceptorral kapcsolunk. Az így nyert **73** acetilcsoportjának eltávolítása után a kívánt **74** diszacharidhoz jutottunk (66. ábra).



66. ábra A **74** diszacharid akceptor előállítása

A **70** triklór-acetimidát és a **74** diszacharid TMSOTf jelenlétében végzett kapcsolásával a **75** triszacharidhoz jutottunk (67. ábra, 12. táblázat).

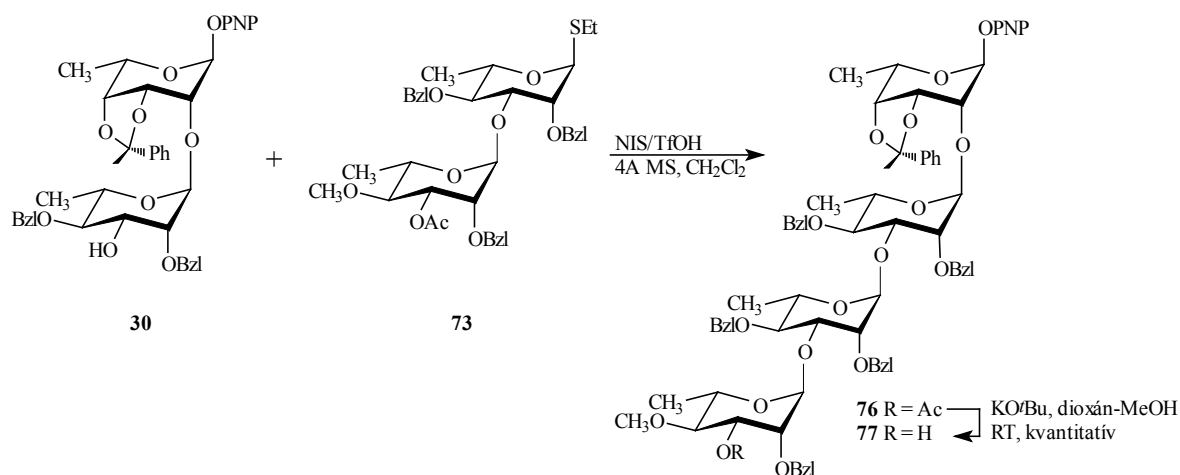


67. ábra A **75** triszacharid előállítása

Egység		$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
α -L-Rhap	1	5.27 ($J_{1,2} < 1.0$)	82.08
	2	3.88 ($J_{2,3} = 3.0$)	80.19
	3	3.95 ($J_{3,4} = 9.6$)	80.20
	4	3.30 ($J_{4,5} = 10.0$)	82.40
	5	3.70 ($J_{5,6} = 6.1$)	69.50
	6	1.07	18.15
	SEt	2.57	25,32
		1.30	18,15
α -L-Rhap-4OMe	1	5.10 ($J_{1,2} = 2.0$)	101.02
	2	3.91 ($J_{2,3} = 3.1$)	81.54
	3	4.34 ($J_{3,4} = 9.7$)	77.60
	4	3.60 ($J_{4,5} = 9.4$)	80.33
	5	4.05 ($J_{5,6} = 6.3$)	69.27
	6	1.30	18.15
	4-OMe	3.50	61.20
4-(2-OAc)Lc-4d-3-OMe- β -D-Quip	1	4.68 ($J_{1,2} = 8.0$)	101.50
	2	5.05 ($J_{2,3} = 9.8$)	73.25
	3	3.70 ($J_{3,4} = 9.7$)	83.40
	4	3.52 ($J_{4,5} = 9.6$)	66.72
	5	3.60 ($J_{5,6} = 5.9$)	70.37
	6	1.08	18.28
	3-OMe	3.37	60.01
	2-OAc	2,12	21.38
	NH	6.00 ($J_{4,\text{NH}} = 8.5$)	
	CH	5.17	71.11
	CH ₃	1.48 ($J = 6.9$)	18.15
	OAc	2.17	21.38

12. táblázat A **75** triszacharid NMR adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

Sajnos a **75** triszacharid kapcsolása a **30** diszacharidhoz nem járt sikerrel, a meglehetősen erélyes NIS/TfOH promotor alkalmazása esetén is csak a donor lassú bomlását figyeltük meg. Ezért úgy határoztunk, hogy a redukáló végi tetraszacharidot álljtuk elő, majd ezt glikozilezzük a **72** terminális monoszacharid triklór-acetimidáttal. A **73** és **30** diszacharidok NIS/TfOH jelenlétében végrehajtott kapcsolása kiváló hozammal (83,5 %) eredményezte a **76** tetraszacharidot (68. ábra, 13. táblázat), amelynek acetilcsoportját KO^tBu reagenssel²⁹³ kvantitatívan távolítottuk el ($\rightarrow$ **77**, 68. ábra).



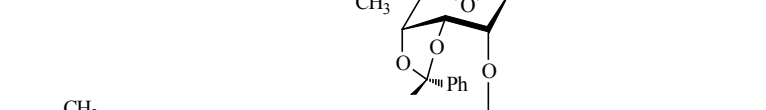
68. ábra A 77 redukáló végi tetraszacharid akceptor előállítása

Az így nyert 77 tetraszacharid akceptor a 70 donorral TMSOTf jelenlétében sajnos nem eredményezte a kívánt pentaszacharidot (69. ábra).

Egység		δ
6d- α -L-Talp	1	5.65 ($J_{1,2} = 6.2$)
	2	4.23 ($J_{2,3} = 2.6$)
	3	4.59 ($J_{3,4} = 8.1$)
	4	4.23 ($J_{4,5} = 1.6$)
	5	4.01 ($J_{5,6} = 6.4$)
	6	1.28
	benzilidén	5.80
α -L-Rhap	1	5.08 ($J_{1,2} = 1.8$)
	2	3.80 ($J_{2,3} = 3.3$)
	3	4.12 ($J_{3,4} = 9.5$)
	4	3.56 ($J_{4,5} = 9.9$)
	5	3.89 ($J_{5,6} = 6.1$)
	6	1.29
α -L-Rhap	1	5.04 ($J_{1,2} = 1.8$)
	2	3.84 ($J_{2,3} = 2.9$)
	3	3.95 ($J_{3,4} = 9.2$)
	4	3.57 ($J_{4,5} = 9.5$)
	5	3.74 ($J_{5,6} = 6.2$)
	6	1.17
α -L-Rhap-4OMe	1	5.02 ($J_{1,2} = 1.8$)
	2	3.73 ($J_{2,3} = 3.3$)
	3	5.15 ($J_{3,4} = 9.7$)
	4	3.29 ($J_{4,5} = 9.5$)
	5	3.80 ($J_{5,6} = 5.5$)
	6	1.16
	4-OMe	3.41
	OAc	2.16

13. táblázat A 76 tetraszacharid $^1\text{H-NMR}$ adatai (a kémiai eltolódások ppm, a csatolások Hz mértékegységben)

A számos, nem várt reakció során az általunk előállított terminális monoszacharid elfogyott, így további kísérleteket nem végeztünk. A 46 67 reakciósor ismételt végrehajtásával további lehetőség nyílik 70 helyett más típusú (glikozil-halogenid,



Így a 12-es szerovariáns pentaszacharidjának esetében meg kellett elégednünk a teljesen védett pentamer előállításával és karakterizálásával. A különböző megközelítési módok sikertelensége Hans Paulsen¹⁸ szkepticizmusát támasztja alá, mely szerint *„bár mára megtanultunk oligoszacharidokat előállítani, hangsúlyozni kell, hogy valamennyi oligoszacharid szintézise egyedi problémát jelent, amelynek megoldása alapos, szisztematikus kutatást és jókora know-how-t igényel.”* Ezt a megállapítást húsz év elteltével is csak konstatálni tudunk, megmagyarázni nem, de kísérleti tényként el kell fogadnunk.

4. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler készülékkel határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az optikai forgatóképességet (ha oldószer nincs megadva, az oldószer kloroform) Perkin-Elmer 241 polariméterrel mértük, szobahőmérsékleten. Az NMR spektrumok felvétele Bruker WP-200 SY (^1H 200 MHz, ^{13}C 50,3 MHz), valamint Bruker DRX 500 (^1H 500,13 MHz, ^{13}C 125,76 MHz) készülékekkel történt szobahőmérsékleten, CDCl_3 oldószerben (egyéb oldószer használata külön jelezve), Me_4Si belső standard alkalmazásával. A vegyületek többségénél elvégeztük a spektrumok teljes aszignációját, néhány esetben csak a karakterisztikus jeleket adjuk meg. A MALDI-TOF MS spektrumokat Bruker Biflex III tömegspektrométerrel, 2,5-dihidroxibenzoészav mátrixban, külső kalibráció alkalmazásával készítettük. A reakciók lefutását Kieselgel 60 F 254 vékonyrétegen készült kromatogramok alapján ellenőriztük. A detektálás UV-fényben, majd ezt követő kénsavas lefűtéssel és melegítéssel történt. Az oszlopkromatográfiás tisztítások során Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm, Merck) adszorbenst használtunk. A kromatográfiához és extrakciókhoz használt oldószereket egyszeri desztillálással tisztítottuk. Az absz. oldószerek készítésekor az adott oldószert a megfelelő szárítószerrel egy éjszakán át kevertettük, majd légköri (vagy csökkentett) nyomáson desztilláltuk és aktivált molekulaszitán, argon atmoszférában tároltuk. Az extraktív feldolgozások során a szerves oldatok szárítására izzított MgSO_4 -ot használtunk.

3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükofuranóz (4). – 16,23 g (56,9 mmol) 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**3**)²⁷⁸ kevertetünk 100 ml 60 %-os ecetsavoldatban 40 °C-on 6 órán keresztül. Az oldatot szilárd NaHCO₃-tal semlegesítjük, majd diklór-metánnal extraháljuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – metanol 95:5) után a kapott szirupot etanolból kristályosítjuk, a tiszta **4** tömege 13,20 g (94,6 %). *R_f* 0,37 (diklór-metán – metanol 95:5); *Op.*: 79-81 °C, *irod.*:³¹¹ 83,2-83,9 °C; [α]_D -27,5 (c = 1,00), *irod.*:³¹¹ -29,4 (c = 1,9); ¹H NMR: δ 5,88 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3,5 Hz, H-1), 4,65 (d, 1H, H-2), 2,97 és 2,59 (2bs, 2x1H, 2 OH), 1,51 és 1,33 (2s, 2x3H C(CH₃)₂); C₉H₁₅O₅N₃, Mr = 245,24; *Anal.*: Számított: C 44,08, H 6,17, Mért: C 44,13, H 6,15.

3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-6-O-p-toluolszulfonil- α -D-glükofuranóz (5). 11,90 g (48,53 mmol) **4** 100 ml száraz piridinnel készült oldatához 10,20 g (53,50 mmol) *p*-toluolszulfonsav-klorid 50 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük 0 °C-on kevertetés közben, majd hűtőszekrényben másnapig állni hagyjuk. Az elegyet 300 ml jeges NaHCO₃ oldatra öntjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist kénsavoldattal mossuk, majd NaHCO₃ oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 9:1) után 18,66 g (96,0 %) szirupos **5**-öt kapunk. *R_f* 0,65 (diklór-metán – etil-acetát 9:1); [α]_D -7,7 (c = 1,31), *irod.*:³¹² -10,6 (c = 0,6); ¹H NMR: δ 7,80 és 7,35 (2d, 2x2H, *p*-szuszt. aromás), 5,80 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3,4 Hz, H-1), 4,62 (d, 1H, H-2), 2,63 (bs, 1H, OH), 2,46 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 1,48 és 1,32 (2s, 2x3H C(CH₃)₂); C₁₆H₂₁O₇N₃S, Mr = 399,42; *Anal.*: Számított: C 48,11, H 5,30, Mért: C 48,07, H 5,28.

1,2,4-Tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-p-toluolszulfonil-D-glükopiranóz (6). 17,80 g (44,56 mmol) **5** 100 ml etanollal készült oldatához 200 ml 0,1 M kénsavoldatot adunk, majd az elegyet 60 °C-on 24 órán keresztül kevertetjük. Az oldatot BaCO₃-tal semlegesítjük, majd a csapadék kiszűrése után szárazra pároljuk. A kapott 14,27 g (89,1 %) szirup 75 ml piridinnel készült oldatához 75 ml ecetsav-anhidridet adunk és az elegyet másnapig állni hagyjuk. Vákuumban kb. tizedére pároljuk, majd a sűrű oldatot jeges vízre öntjük, diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist kénsavoldattal mossuk, majd NaHCO₃ oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot etanolból átkristályosítjuk, így 17,31 g (89,8 %) tiszta α,β -**6**-hoz jutunk (α : β = 1 : 1,6). *R_f* 0,47 (diklór-metán – etil-acetát 95:5);

Op.: 117-119 °C; $[\alpha]_D +60,7$ ($c = 0,75$); **α -6**: 1H NMR: δ 7,77 és 7,35 (2d, 2x2H, *p*-szuszt. aromás), 6,18 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1), 4,90 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,3$ Hz, $J_{4,5} = 10,0$ Hz, H-4), 4,79 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,7$ Hz, H-2), 3,98-4,13 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3,93 (dd, 1H, H-3), 2,45 (s, 3H, $C_6H_4-CH_3$), 2,17, 2,13 és 2,07 (3s, 3x3H, 3 $COCH_3$); ^{13}C NMR: δ 169,35-168,53 (3 $COCH_3$), 145,30-128,10 (aromás), 88,23 (C-1), 69,83 (C-5), 69,73 (C-2 és C-4), 67,40 (C-6), 60,55 (C-3), 21,67 ($C_6H_4-CH_3$), 20,82-20,44 (3 $COCH_3$); **β -6**: 1H NMR: δ 7,77 és 7,35 (2d, 2x2H, *p*-szuszt. aromás), 5,62 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, H-1), 4,93 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,2$ Hz, H-2), 4,87 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,1$ Hz, $J_{4,5} = 9,8$ Hz, H-4), 3,98-4,13 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3,84 (ddd, 1H, H-5), 3,66 (dd, 1H, H-3 β), 2,45 (s, 3H, $C_6H_4-CH_3$), 2,17, 2,10 és 2,08 (3s, 3x3H, 3 $COCH_3$); ^{13}C NMR: δ 169,35-168,53 (3 $COCH_3$), 145,30-128,10 (aromás), 91,63 (C-1), 77,53 (C-5), 68,00 (C-2 és C-4), 67,00 (C-6), 63,90 (C-3), 21,67 ($C_6H_4-CH_3$), 20,82-20,44 (3 $COCH_3$); $C_{19}H_{23}O_{10}N_3S$, Mr = 485,47; Anal: Számított: C 47,01, H 4,78, Mért: C 47,18, H 4,95.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-p-toluolszulfonil-D-glükopiranoz (7). 300 mg (0,62 mmol) **6** 0,5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 65 mg (0,71 mmol) hidrazin-acetátot adunk majd az oldatot 15 percig 50 °C-on kevertetjük. Az elegyet kb. 30 ml toluollal hígítjuk, 5 %-os NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlop-kromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 85:15) után 244 mg (89,0 %) tiszta α,β -**7**-hez jutunk. R_f 0,48 (diklór-metán – etil-acetát 85:15); **α -7**: ^{13}C NMR: δ 170,03 és 169,45 (2 $COCH_3$), 145,17-127,98 (aromás), 89,30 (C-1), 71,61 (C-5), 68,55 (C-4), 67,97 (C-6), 67,08 (C-2), 60,29 (C-3), 21,56 ($C_6H_4-CH_3$), 20,65 és 20,50 (2 $COCH_3$); **β -7**: ^{13}C NMR: δ 170,03 és 169,45 (2 $COCH_3$), 145,17-127,98 (aromás), 95,39 (C-1), 73,13 (C-5), 72,51 (C-4), 67,71 (C-6), 63,38 (C-2), 60,29 (C-3), 21,56 ($C_6H_4-CH_3$), 20,65 és 20,50 (2 $COCH_3$); $C_{17}H_{21}O_9N_3S$, Mr = 443,43; Anal: Számított: C 46,05, H 4,77, Mért: C 46,11, H 4,86.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-p-toluolszulfonil- α -D-glükopiranozil-bromid (8). 250 mg (0,51 mmol) **6** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 540 mg (1,47 mmol) $TiBr_4$ -ot adunk, majd az oldatot argon alatt 8 napig szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, jeges vízzel mossuk, majd $NaHCO_3$ oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlop-kromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 209 mg (80,2 %) szirupos **8**-at kapunk. R_f 0,70 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); $[\alpha]_D +160,0$ ($c = 0,30$); 1H NMR: δ 7,78 és 7,36 (2d, 2x2H, *p*-szuszt. aromás), 6,48 (d, 1H, $J_{1,2}$

= 3,8 Hz, H-1), 4,92 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,0$ Hz, $J_{4,5} = 10,1$ Hz, H-4), 4,52 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,5$ Hz, H-2), 4,20 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 2,8$ Hz, $J_{5,6b} = 4,5$ Hz, H-5) 4,14-4,04 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4,03 (dd, 1H, H-3), 2,46 (s, 3H, $C_6H_4-CH_3$), 2,16 és 2,13 (2s, 2x3H, 2 $COCH_3$); $C_{17}H_{20}O_8N_3SBr$, $M_r = 506,33$; *Anal*: Számított: C 40,33, H 3,98, Mért: C 40,39, H 4,01.

p-Nitro-fenil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozid (**13**). 1,85 g (5,69 mmol) **11** 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 1,78 g (31,72 mmol) porított KOH-ot, majd 0 °C-on 0,8 ml (12,85 mmol) metil-jodidot adunk. Az elegyet két órán át kevertetjük, majd diklór-metánnal hígítjuk és a szilárd sókat kiszűrjük. A tiszta oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az így kapott 1,78 g (5,25 mmol, 92,3 %) szirup 50 ml diklór-metánnal készült oldatához 5 ml trifluór-ecetsavat és 5 csepp vizet adunk, majd 5 percig kevertetjük. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, $NaHCO_3$ oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az 1,52 g (96,7 %) ragacsos szirupot etanolból kristályosítjuk és így a tiszta **13**-at kapjuk. R_f 0,40 (etil-acetát – hexán 7:3); *Op.*: 81-83 °C; $[\alpha]_D +158,7$ ($c = 1,07$); 1H NMR: δ 8,19 és 7,15 (2d, 2x2H, *p*-szubszt. aromás), 5,63 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,0$ Hz, H-1), 3,96 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,3$ Hz, H-2), 4,09 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,3$ Hz, H-3), 3,65 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,4$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-5), 3,61 (s, 3H, OCH_3), 3,26 (dd, 1H, H-4), 1,30 (d, 3H, H-6); ^{13}C NMR: δ 160,88, 142,29, 125,72 és 116,06 (*p*-szubszt. aromás), 97,45 (C-1), 82,54 (C-4), 70,77 és 70,39 (C-2 és C-3), 66,70 (C-5), 60,79 (OCH_3), 17,83 (C-6); $C_{13}H_{17}O_7N$, $M_r = 299,28$; *Anal*: Számított: C 52,17, H 5,73, Mért: C 52,21, H 5,69.

Fenil-4-O-metil-*l*-tio- α -L-ramnopiranozid (**14**). 5,00 g (16,87 mmol) **12** 25 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 4,50 g (80,20 mmol) porított KOH-ot, majd 0 °C-on 3,0 ml (48,19 mmol) metil-jodidot adunk. Az elegyet egy órán át kevertetjük, majd diklór-metánnal hígítjuk és a szilárd sókat kiszűrjük. A tiszta oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az így kapott 4,71 g (15,17 mmol, 89,9 %) szirup 100 ml diklór-metánnal készült oldatához 10 ml trifluór-ecetsavat és 1 ml vizet adunk, majd 1 órán át kevertetjük. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, $NaHCO_3$ oldattal semlegesítjük, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A 4,01 g (97,8 %) kristályos **14**-et ciklohexánból átkristályosítjuk. R_f 0,30 (etil-acetát – hexán 1:1); *Op.*: 93-94 °C; $[\alpha]_D -223,2$ ($c = 1,00$); 1H NMR: δ 7,35-7,15 (m, 5H, aromás), 5,38 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,4$ Hz, H-1), 4,12 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,3$ Hz, H-2), 4,04 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,4$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-5), 3,78 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,3$ Hz, H-3), 3,48 (s, 3H, OCH_3), 3,11 (dd, 1H, H-4), 1,23 (d, 3H, H-6); ^{13}C NMR: δ 134,11-127,22 (aromás), 87,48 (C-1), 83,27 (C-4), 72,50 és 71,58 (C-2

és C-3), 68,52 (C-5), 60,62 (OCH₃), 17,75 (C-6); C₁₃H₁₈O₄S, Mr = 270,34; *Anal*: Számított: C 57,76, H 6,71, Mért: C 57,69, H 6,73.

p-Nitro-fenil-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnospiranozid (**15**). 1,28 g (4,28 mmol) **13** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához 0,8 ml (6,73 mmol) benzil-bromidot, 0,35 g (1,09 mmol) tetrabutil-ammónium-bromidot és 10 ml 10 %-os NaOH-oldatot adunk. Az elegyet másfél órán keresztül erélyesen kevertetjük, diklór-metánnal hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 5:4) után 1,48 g (88,8 %) szirupos **15**-öt kapunk. *R_f* 0,61 (hexán – etil-acetát 5:4); [α]_D –71,3 (c = 1,04); ¹H NMR: δ 8,21-7,04 (m, 9H, aromás), 5,57 (d, 1H, *J*_{1,2} = 1,6 Hz, H-1), 4,81 és 4,72 (2d, 2x1H, CH₂C₆H₅), 4,03 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 3,7 Hz, *J*_{3,4} = 9,2 Hz, H-3), 3,59 (dd, 1H, H-2), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 3,63-3,52 (m, 1H, *J*_{4,5} = 9,3 Hz, *J*_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 3,16 (dd, 1H, H-4), 2,57 (d, 1H, *J*_{3,OH} = 8,0 Hz, OH), 1,28 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 160,96, 142,36, 125,67 és 116,08 (*p*-szubszt. aromás), 137,26, 128,57, 128,15 és 127,91 (CH₂C₆H₅), 95,49 (C-1), 83,21 (C-4), 77,69 (C-2), 73,43 (CH₂C₆H₅), 70,95 (C-3), 68,71 (C-5), 60,85 (OCH₃), 17,84 (C-6); C₂₀H₂₃O₇N, Mr = 389,41; *Anal*: Számított: C 61,69, H 5,95, Mért: C 61,74, H 5,91.

Fenil-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnospiranozid (**16**). A) eljárás 3,54 g (13,09 mmol) **14** 35 ml diklór-metánnal készült oldatához 2,0 ml (16,81 mmol) benzil-bromidot, 1,08 g (3,35 mmol) tetrabutil-ammónium-bromidot és 35 ml 20 %-os NaOH-oldatot adunk. Az elegyet egy órán keresztül erélyesen kevertetjük, diklór-metánnal hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk és így 4,02 g (85,2 %) szirupos terméket kapunk. Nem sikerült olyan eluenst találni, amivel a kb 5-10 %-ban képződő 3-*O*-benzil származéktól elválasszuk a terméket, ezért további tisztítás nélkül **17**.

B) eljárás 4,05 g (10,06 mmol) **17** 150 ml metanollal készült oldatához 50 mg (0,93 mmol) nátrium-metilátot adunk, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot semlegesítjük Amberlite IR 120 H⁺ ioncserélő gyantával, a gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepárolva nyerjük **16**-ot (3,49 g, 96,2 %). *R_f* 0,26 (hexán – etil-acetát 8:2); [α]_D –97,6 (c = 1,09); ¹H NMR: δ 7,53-7,35 (m, 10H, aromás), 5,63 (d, 1H, *J*_{1,2} = 1,1 Hz, H-1), 4,82 és 4,62 (2d, 2x1H, CH₂C₆H₅), 4,16 (dq, 1H, *J*_{4,5} = 9,3 Hz, *J*_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 4,07 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 3,7 Hz, H-2), 3,95 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,2 Hz, H-3), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (dd, 1H, H-4), 2,49 (bs, 1H, OH), 1,42 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 137,33-127,31 (aromás), 84,90 (C-1), 83,69 (C-4),

79,91 (C-2), 72,33 (CH₂C₆H₅), 71,74 (C-3), 68,56 (C-5), 60,60 (OCH₃), 17,77 (C-6); C₂₀H₂₄O₄S, Mr = 360,47; *Anal*: Számított: C 66,64, H 6,71, Mért: C 66,71, H 6,74.

Fenil-3-O-acetil-2-O-benzil-4-O-metil-1-tio - α -L-ramnospiranozid (17). 4,02 g (11,15 mmol) **16 A**) eljárással készült termékkeverékét 20 ml piridinben oldjuk és 20 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az elegyet 16 óra elteltével jeges vízre öntjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk és így 4,44 g (98,9 %) szirupos termékkeverékhez jutunk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 4,13 g (92,0 %) **17**-et kapunk. R_f 0,48 (hexán – etil-acetát 8:2); [α]_D –31,7 (c = 1,64); ¹H NMR: δ 7,53-7,33 (m, 10H, aromás), 5,54 (d, 1H, J_{1,2} = 1,0 Hz, H-1), 5,15 (dd, 1H, J_{2,3} = 3,3 Hz, J_{3,4} = 9,5 Hz, H-3), 4,75 és 4,57 (2d, 2x1H, CH₂C₆H₅), 4,21 (dq, 1H, J_{4,5} = 9,2 Hz, J_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 4,15 (dd, 1H, H-2), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 3,47 (dd, 1H, H-4), 2,13 (s, 3H, COCH₃), 1,42 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 170,12 (COCH₃), 137,50-127,31 (aromás), 85,17 (C-1), 80,42 (C-4), 77,27 (C-2), 73,45 (C-3), 72,36 (CH₂C₆H₅), 68,99 (C-5), 60,52 (OCH₃), 21,08 (COCH₃), 17,77 (C-6); C₂₂H₂₆O₅S, Mr = 402,51; *Anal*: Számított: C 65,65, H 6,51, Mért: C 65,54, H 6,48.

p-Nitro-fenil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-p-toluolszulfonil- β -D-glükopiranozil-(1-3)-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnospiranozid (18). 97 mg (0,19 mmol) **8** és 60 mg (0,15 mmol) **15** 3 ml száraz diklór-metán és 2 ml száraz toluol elegyével készült oldatát kb. 1 g kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük 2 órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt. Az elegyet –40 °C-ra hűtjük, majd 68 mg (0,26 mmol) AgOTf 1 ml száraz toluollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Kevertetjük –40 °C-on, majd 3 óra elteltével 1 ml piridin hozzáadásával állítjuk le a reakciót. A szobahőmérsékletre felmelegedett reakcióelegyet szilikagél rétegen átszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 18 mg (14,3 %) **18**-at kapunk. R_f 0,70 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); [α]_D –53,2 (c = 0,93); ¹H NMR: δ 8,20-7,16 (m, 13H, aromás), 5,46 (d, 1H, J_{1,2} = 1,8 Hz, H-1), 4,95 (dd, 1H, J_{1,2'} = 7,9 Hz, J_{2',3'} = 10,2 Hz, H-2'), 4,80 (d, 1H, H-1'), 4,73 (dd, 1H, J_{3',4'} = 9,8 Hz, J_{4',5'} = 9,9 Hz, H-4'), 4,76 és 4,63 (2d 2x1H, CH₂-C₆H₅), 4,08 (dd, 1H, J_{2,3} = 3,1 Hz, J_{3,4} = 9,6 Hz, H-3), 4,03 (dd, 1H, J_{5',6'b} = 2,4 Hz, J_{6'a,6'b} = 10,9 Hz, H-6'b), 3,98 (dd, 1H, H-2), 3,91 (dd, 1H, J_{5',6'a} = 7,5 Hz, H-6'a), 3,81 (ddd, 1H, H-5'), 3,64 (dd, 1H, H-3'), 3,56 (dq, 1H, J_{4,5} = 9,6 Hz, J_{5,6} = 6,1 Hz, H-5), 3,49 (s, 3H,

OCH₃), 3,32 (dd, 1H, H-4), 2,38 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2,12 és 2,14 (2s, 2x3H, (OAc)₂), 1,26 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 169,47 és 168,73 (2 COCH₃), 160,99-116,33 (aromás), 101,71 (C-1'), 96,66 (C-1), 81,51 (C-4), 79,59 (C-3), 77,40 (C-2), 73,82 (CH₂-C₆H₅), 72,48 (C-5'), 71,08 (C-2'), 69,38 (C-5), 68,83 (C-4'), 67,94 (C-6'), 64,11 (C-3'), 60,98 (OCH₃), 21,58 (C₆H₄-CH₃), 20,71 és 20,57 (2 COCH₃), 17,71 (C-6); C₃₇H₄₂N₄O₁₅S, Mr = 814,82; Anal: Számított: C 54,54, H 5,20, Mért: C 54,51, H 5,22.

Fenil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3-dezoxi-6-O-p-toluolszulfonil-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (19). 69 mg (0,14 mmol) **8** és 39 mg (0,11 mmol) **16** 1 ml száraz diklór-metán és 1 ml száraz toluol elegyével készült oldatát kb. 0,2 g kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük 2 órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt. Az elegyet -40 °C-ra hűtjük, majd 60 mg (0,23 mmol) AgOTf 1 ml száraz toluollal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Kevertetjük -40 °C-on, majd 3 óra elteltével 1 ml piridin hozzáadásával állítjuk le a reakciót. A szobahőmérsékletre felmelegedett reakcióelegyet szilikagél rétegen átszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 10 mg (11,8 %) **19**-et kapunk. R_f 0,61 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); [α]_D -50,1 (c = 0,54); ¹H NMR: δ 7,79-7,23 (m, 14H, aromás), 5,39 (d, 1H, J_{1,2} = 1,4 Hz, H-1), 4,90 (dd, 1H, J_{1,2'} = 7,9 Hz, J_{2',3'} = 10,3 Hz, H-2'), 4,73 (dd, 1H, J_{3',4'} = 9,9 Hz, J_{4',5'} = 9,7 Hz, H-4'), 4,70 (d, 1H, H-1'), 4,56 és 4,52 (2d 2x1H, CH₂-C₆H₅), 4,10 (dd, 1H, J_{5',6'b} = 2,7 Hz, J_{6'a,6'b} = 10,8 Hz, H-6'b), 4,02 (dq, 1H, J_{4,5} = 9,5 Hz, J_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 3,96 (dd, 1H, J_{2,3} = 3,1 Hz, H-2), 3,87 (dd, 1H, J_{5',6'a} = 6,9 Hz, H-6'a), 3,81 (dd, 1H, J_{3,4} = 9,6 Hz, H-3), 3,76 (ddd, 1H, H-5'), 3,59 (dd, 1H, H-3'), 3,47 (s, 3H, OCH₃), 3,28 (dd, 1H, H-4), 2,36 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2,12 és 2,13 (2s, 2x3H, (OAc)₂), 1,31 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 169,47 és 168,77 (2 COCH₃), 145,22-127,18 (aromás), 101,79 (C-1'), 86,00 (C-1), 81,86 (C-4), 80,71 (C-3), 79,75 (C-2), 72,97 (CH₂-C₆H₅), 72,40 (C-5'), 71,00 (C-2'), 69,24 (C-5), 68,78 (C-4'), 67,60 (C-6'), 64,17 (C-3'), 60,95 (OCH₃), 21,61 (C₆H₄-CH₃), 20,75 és 20,74 (2 COCH₃), 17,66 (C-6); C₃₇H₄₃N₃O₁₂S₂, Mr = 785,88; Anal: Számított: C 56,55, H 5,52, Mért: C 56,61, H 5,49.

1,2,4-Tri-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-α,β-D-glükopiranoz (20). 5,01 g (10,32 mmol) **6** 60 ml HMPT-vel készült oldatához 2,40 g (16,01 mmol) nátrium-jodidot és 3,43 g (54,58 mmol) NaCNBH₃-et adunk, majd 70 °C-on 16 órán át kevertetjük. A szobahőmérsékletre hűtött elegyhez 3 ml ecetsavat csepegtetünk, majd kb. 300 ml vízzel hígítjuk, diklór-metánnal

extraháljuk. A diklór-metános oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 2,38 g (73,2 %) szirupos α,β -**20**-at kapunk ($\alpha : \beta = 1 : 0,3$). **α -20**: R_f 0,29 (hexán – etil-acetát 8:2); 1H NMR: δ 6,24 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1), 4,92 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,1$ Hz, H-2), 4,75 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,5$ Hz, $J_{4,5} = 9,6$ Hz, H-4), 3,97-3,90 (m, 2H, H-3 és H-5), 2,18, 2,16 és 2,09 (3s, 3x3H, 3 COCH₃), 1,18 (d, 3H, $J_{5,6} = 6,0$ Hz, H-6); ^{13}C NMR: δ 169,34 és 168,77 (3 COCH₃), 88,62 (C-1), 72,85 (C-4), 70,20 (C-2), 67,98 (C-5), 60,71 (C-3), 20,75, 20,63 és 20,39 (3 COCH₃), 17,13 (C-6); **β -20**: R_f 0,23 (hexán – etil-acetát 8:2); 1H NMR: δ 5,65 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,9$ Hz, H-1), 5,01 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,6$ Hz, H-2), 4,77 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,5$ Hz, $J_{4,5} = 9,7$ Hz, H-4), 3,70-3,63 (m, 2H, H-3 és H-5), 2,15, 2,12 és 2,22 (3s, 3x3H, 3 COCH₃), 1,23 (d, 3H, $J_{5,6} = 5,9$ Hz, H-6); ^{13}C NMR: δ 169,34 és 168,77 (3 COCH₃), 91,74 (C-1), 71,75 (C-4), 70,35 (C-2), 64,08 (C-5), 60,71 (C-3), 20,75, 20,63 és 20,39 (3 COCH₃), 17,13 (C-6); C₁₂H₁₇O₇N₃, Mr = 315,28; Anal: Számított: C 45,72, H 5,43, Mért: C 45,68, H 5,48.

Etil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-1-tio- α,β -D-glükopiranozid (21). 210 mg (0,67 mmol) **20** 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához argon atmoszféra alatt 0,1 ml (1,35 mmol) etántiolt, majd 0 °C-on 85 μ l (0,73 mmol) ön-tetrakloridot adunk. diklór-metánnal Kétórányi kevertetés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 76 mg (36,0 %) szirupos α,β -**21**-et kapunk. R_f 0,56 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); **α -21**: 1H NMR: δ 5,63 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,7$ Hz, H-1), 4,90 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,6$ Hz, H-2), 4,72 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,2$ Hz, $J_{4,5} = 9,4$ Hz, H-4), 4,25 (dq, 1H, $J_{5,6} = 6,3$ Hz, H-5), 3,88 (dd, 1H, H-3), 2,60 (m, 2H, SCH₂CH₃), 2,19 és 2,18 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,31 (t, 3H, SCH₂CH₃), 1,22 (d, 3H, H-6); **β -21**: 1H NMR: δ 4,98 (dd, 1H, $J_{1,2} = 9,9$ Hz, $J_{2,3} = 9,9$ Hz, H-2), 4,78 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,8$ Hz, $J_{4,5} = 9,6$ Hz, H-4), 4,45 (d, 1H, H-1), 3,67 (dd, 1H, H-3), 3,58 (dq, 1H, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-5), 2,75 (m, 2H, SCH₂CH₃), 2,19 és 2,18 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,30 (t, 3H, SCH₂CH₃), 1,28 (d, 3H, H-6); C₁₂H₁₉O₅N₃S, Mr = 317,36; Anal: Számított: C 45,42, H 6,03, Mért: C 45,61, H 6,05.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi- α -D-glükopiranozil-bromid (22). 208 mg (0,66 mmol) **20** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 100 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd 500 mg (1,36 mmol)

TiBr₄-ot adunk hozzá. 3,5 órányi kevertetés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az így kapott 178 mg (80,3 %) szirupos **22**-t további tisztítás nélkül alkalmaztuk **25** szintéziséénél.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi- α,β -D-glükopiranoz (23). 624 mg (1,98 mmol) **20** 3,5 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 275 mg (2,99 mmol) hidrazin-acetátot adunk majd az oldatot 50 percig kevertetjük. Az elegyet kb. 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 %-os NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 6:4) után 459 mg (84,9 %) szirupos α,β -**23**-at kapunk, amely az NMR spektrum alapján túlnyomó részt α -termék. *R_f* 0,35 (hexán – etil-acetát 6:4); α -23: ¹H NMR: δ 5,35 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3,3 Hz, H-1), 4,70 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10,3 Hz, H-2), 4,66 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,9 Hz, *J*_{4,5} = 9,8 Hz, H-4), 4,06 (dq, 1H, *J*_{5,6} = 6,3 Hz, H-5), 3,97 (dd, 1H, H-3), 3,02 (bs, 1H, OH), 2,14 és 2,12 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,13 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 169,98 és 168,67 (2 COCH₃), 89,55 (C-1), 73,50 (C-4), 72,18 (C-2), 65,35 (C-5), 60,56 (C-3), 20,76 (2 COCH₃), 17,18 (C-6); C₁₀H₁₅O₆N₃, Mr = 273,25; Anal: Számított: C 43,96, H 5,53, Mért: C 44,04, H 5,55.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi- α,β -D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (24). 400 mg (1,46 mmol) **23** 10 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 2 ml (19,95 mmol) triklór-acetonitrilt és 3,0 g K₂CO₃-ot adunk. Az elegyet 5 órán át kevertetjük, majd celitrétegen szűrjük, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után két terméket kapunk. α -24: 254 mg (41,5 %) szirup. *R_f* 0,63 (hexán – etil-acetát 7:3); [α]_D +103,2 (c = 1,04); ¹H NMR: δ 8,63 (s, 1H, NH), 6,42 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3,5 Hz, H-1), 4,90 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10,6 Hz, H-2), 4,77 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 10,0 Hz, *J*_{4,5} = 9,9 Hz, H-4), 3,96-4,04 (m, 2H, H-3, H-5), 2,13 és 2,05 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,17 (d, 3H, *J*_{5,6} = 6,2 Hz, H-6); ¹³C NMR: δ 169,57 és 168,38 (2 COCH₃), 160,68 (C=NH), 92,59 (C-1), 90,80 (CCl₃), 72,78 (C-4), 70,80 (C-2), 68,29 (C-5), 60,81 (C-3), 20,69 és 20,44 (2 COCH₃), 17,19 (C-6); C₁₂H₁₅O₆N₄Cl₃, Mr = 417,63; Anal: Számított: C 34,51, H 3,62, Mért: C 34,59, H 3,66; β -24: 356 mg (58,2 %) kristályos. *R_f* 0,40 (hexán – etil-acetát 7:3); Op.: 92-94 °C; [α]_D +19,9 (c = 1,02); ¹H NMR: δ 8,66 (s, 1H, NH), 5,76 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8,3 Hz, H-1), 5,14 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10,2 Hz, H-2), 4,79 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,9 Hz, *J*_{4,5} = 9,6 Hz, H-4), 3,69 (dq, 1H, *J*_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 3,64 (dd, 1H, H-3), 2,11 és 2,05 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,23 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR: δ 169,33 és 168,69 (2

COCH₃), 161,06 (C=NH), 95,57 (C-1), 90,31 (CCl₃), 72,80 (C-4), 71,91 (C-2), 70,21 (C-5), 63,98 (C-3), 20,67 és 20,51 (2 COCH₃), 17,20 (C-6); C₁₂H₁₅O₆N₄Cl₃, Mr = 417,63; *Anal*: Számított: C 34,51, H 3,62, Mért: C 34,49, H 3,64.

p-Nitro-fenil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil α-L-ramnopiranozid (**25**) A) eljárás: 50 mg (0,16 mmol) **21** és 78 mg (0,20 mmol) **15** 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 50 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet –50 °C-ra hűtjük. 135 mg (0,60 mmol) *N*-jód-szukcinimid és 33 mg (0,13 mmol) AgOTf 1 ml száraz acetonitril és 1 ml száraz toluol elegyével készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 30 perc elteltével 1 ml piridint fecskendezünk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. A molekulaszita kiszűrése után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 6:4) után 24 mg (23,6 %) szirupos **25**-öt kapunk.

B) eljárás: 178 mg (0,53 mmol) **22** és 248 mg (0,64 mmol) **15** 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 100 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet –40 °C-ra hűtjük. 360 mg (1,40 mmol) AgOTf 2 ml száraz toluollal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 5 perc elteltével 1 ml piridint fecskendezünk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. A molekulaszita kiszűrése után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után 160 mg (46,9 %) szirupos **25**-öt kapunk.

C) eljárás: 53 mg (0,13 mmol) **24** és 60 mg (0,15 mmol) **15** 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 50 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet –50 °C-ra hűtjük. 5 μl (0,03 mmol) TMSOTf 1 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 5 perc elteltével spatulahegynyi szilárd NaHCO₃-ot adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után 65 mg (79,5 %) szirupos **25**-öt kapunk.

R_f 0,62 (hexán – etil-acetát 6:4); $[\alpha]_D -77,1$ ($c = 1,02$); 1H NMR: δ 8,19-7,03 (m, 9H, aromás), 5,42 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,3$ Hz, H-1), 5,02 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 7,8$ Hz, $J_{2,3'} = 10,2$ Hz, H-2'), 4,80 (d, 1H, H-1'), 4,78 (dd, 1H, $J_{3,4'} = 10,1$ Hz, $J_{4,5'} = 9,7$ Hz, H-4'), 4,88 és 4,72 (2d 2x1H, $CH_2-C_6H_5$), 4,02 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,2$ Hz, $J_{3,4} = 9,0$ Hz, H-3), 3,98 (dd, 1H, H-2), 3,62 (dd, 1H, H-3'), 3,65-3,54 (m, 2H, H-5 és H-5'), 3,52 (s, 3H, OCH_3), 3,34 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,3$ Hz, H-4), 2,16 és 2,15 (2s, 2x3H, $(OAc)_2$), 1,27 (d, 3H, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-6), 1,22 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 6,2$ Hz, H-6'); ^{13}C NMR: δ 169,42 és 168,65 (2 $COCH_3$), 143,21-116,92 (aromás), 102,52 (C-1'), 97,69 (C-1), 82,35 (C-4), 80,23 (C-3), 77,73 (C-2), 74,63 ($CH_2-C_6H_5$), 73,95 (C-4'), 72,50 (C-2'), 71,56 (C-5'), 70,26 (C-5), 65,14 (C-3'), 61,74 (OCH_3), 21,54 (2 $COCH_3$), 18,47 és 18,15 (C-6 és C-6'); $C_{30}H_{36}O_{12}N_4$, $Mr = 644,64$; *Anal.*: Számított: C 55,88, H 5,63, Mért: C 55,76, H 5,57.

Fenil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil-1-tio- α -L-ramnospiranozid (26). 370 mg (0,89 mmol) **24** és 350 mg (0,97 mmol) **16** 10 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 250 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet $-50^\circ C$ -ra hűtjük. 32 μ l (0,18 mmol) TMSOTf 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 5 perc elteltével 100 mg szilárd $NaHCO_3$ -ot adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, $NaHCO_3$ -oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 410 mg (75,2 %) szirupos **26**-ot kapunk. R_f 0,64 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); $[\alpha]_D -55,3$ ($c = 0,50$); 1H NMR: δ 7,45-7,29 (m, 10H, aromás), 5,44 (bs, 1H, $J_{1,2} < 1,0$ Hz, H-1), 5,03 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 7,9$ Hz, $J_{2,3'} = 10,2$ Hz, H-2'), 4,80 (dd, 1H, $J_{3,4'} = 10,0$ Hz, $J_{4,5'} = 9,6$ Hz, H-4'), 4,78 (d, 1H, H-1'), 4,77 és 4,72 (2d 2x1H, $CH_2-C_6H_5$), 4,10 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,0$ Hz, H-2), 4,08 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,5$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-5), 3,92 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3), 3,67-3,60 (m, 2H, H-3' és H-5'), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,38 (dd, 1H, H-4), 2,22 és 2,21 (2s, 2x3H, $(OAc)_2$), 1,38 (d, 3H, H-6), 1,26 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 6,2$ Hz, H-6'); ^{13}C NMR: δ 169,56 és 169,01 (2 $COCH_3$), 138,01-127,27 (aromás), 101,64 (C-1'), 86,14 (C-1), 81,88 (C-4), 80,18 (C-3), 79,42 (C-2), 73,13 (C-4'), 73,06 ($CH_2-C_6H_5$), 71,63 (C-2'), 70,69 (C-5'), 69,36 (C-5), 64,33 (C-3'), 60,91 (OCH_3), 20,73 (2 $COCH_3$), 17,58 és 17,30 (C-6 és C-6'); $C_{30}H_{37}O_9N_3S$, $Mr = 615,70$; *Anal.*: Számított: C 58,52, H 6,06, Mért: C 58,59, H 6,04.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil-α-L-ramnopiranozil-bromid (33). 35 mg (0,057 mmol) **26** 1 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 5 µl bróm 0,1 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük 0 °C-on. 5 perc elteltével a bróm feleslegét pár csepp ciklohexadién hozzáadásával megköttjük, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. Az így nyert **33**-at további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil-α,β-L-ramnopiranóz (34). 218 mg (0,35 mmol) **26** 15 ml aceton-víz (9:1) oldószerkeleggyel készült oldatához 0 °C-on 89 mg (0,75 mmol) *N*-bróm-szukcinimidet adunk. Az oldatot 50 percig kevertetjük, diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 1:1) után 165 mg (89,0 %) szirupos α,β-**34**-et kapunk. R_f 0,23 (hexán – etil-acetát 6:4); α-34: ¹³C NMR: δ 169,51 és 168,94 (2 COCH₃), 138,55-127,53 (aromás), 101,78 (C-1'), 93,42 (C-1), 82,03 (C-4), 79,94 (C-3), 77,77 (C-2), 73,44 (CH₂-C₆H₅), 73,22 (C-4'), 71,74 (C-2'), 70,66 (C-5), 68,16 (C-5'), 64,44 (C-3'), 60,89 (OCH₃), 20,79 és 20,73 (2 COCH₃), 17,79 (C-6) 17,34 (C-6'); β-34: ¹³C NMR: δ 169,51 és 168,94 (2 COCH₃), 138,55-127,53 (aromás), 101,70 (C-1'), 92,97 (C-1), 81,80 (C-4), 79,94 (C-3), 78,74 (C-2), 75,01 (CH₂-C₆H₅), 73,22 (C-4'), 71,42 (C-2'), 70,85 (C-5), 68,16 (C-5'), 64,28 (C-3'), 60,89 (OCH₃), 20,79 és 20,73 (2 COCH₃), 17,66 (C-6) 17,34 (C-6'); C₂₄H₃₃O₁₀N₃, Mr = 523,54; *Anal.*: Számított: C 55,06, H 6,35, Mért: C 55,17, H 6,31.

2,4-Di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil-α,β-L-ramnopiranozil-triklór-acetimidát (35). 159 mg (0,30 mmol) **34** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 0,3 ml (2,99 mmol) triklór-acetonitrilt és 300 mg K₂CO₃-ot adunk. Az elegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd celitrétegen szűrjük, vákuumban bepároljuk. A 202 mg (99.6 %) **35** anomer keverékét elválasztás és további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

Etil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil-α-L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-1-tio-α-L-ramnopiranozid (37). 180 mg (0,27 mmol) **35** és 190 mg (0,49 mmol) **36** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 150 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük két órán át, szobahőmérsékleten, argon

atmoszféra alatt, majd az elegyet $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. 15 μl (0,08 mmol) TMSOTf 1 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 10 perc elteltével 0,5 ml trietil-amint adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után 204 mg (84,7 %) szirupos **37**-et kapunk. R_f 0,41 (hexán – etil-acetát 7: 3); $[\alpha]_D -66,3$ ($c = 0,96$); az NMR adatokat a **6. táblázat** tartalmazza; $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{O}_{13}\text{N}_3\text{S}$, $M_r = 894,05$; Anal: Számított: C 61,80, H 6,65, Mért: C 61,74, H 6,64; FAB-MS: $\text{M}+\text{NH}_4^+$: 911,2, $\text{M}+\text{Na}^+$: 916,3, $\text{M}+\text{K}^+$: 932,2.

p-Nitro-fenil-2,4-di-O-acetil-3-azido-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**38**). 190 mg (0,21 mmol) **37** és 190 mg (0,27 mmol) **30** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 150 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Ezután 75 mg (0,33 mmol) *N*-jód-szukcinimid 0,5 ml száraz tetrahidro-furánnal, és 9 μl (0,10 mmol) trifluormetán-szulfonsav 0,5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatának elegyét csepegtetjük a reakcióelegyhez. 20 perc elteltével 0,5 ml trietil-amint fecskendezünk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. A molekulaszita kiszűrése után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal, NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 97:3) után 242 mg (74,3 %) szirupos **38**-at kapunk. R_f 0,24 (diklór-metán – etil-acetát 97:3); $[\alpha]_D -73,8$ ($c = 1,15$); az NMR adatokat a **7. táblázat** tartalmazza; $\text{C}_{83}\text{H}_{94}\text{O}_{24}\text{N}_4$, $M_r = 1531,67$; Anal: Számított: C 65,09, H 6,19, Mért: C 65,17, H 6,23.

p-Nitro-fenil-3-azido-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**39**). 230 mg (0,15 mmol) **38** 20 ml dioxán-metanol (2:1) oldószerkeleggyel készült oldatához 40 mg (0,36 mmol) KO^tBu -ot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 napig kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 215 mg (98,9 %) szirupos **39**-et kapunk. R_f 0,20 (hexán – etil-acetát 6:4); $[\alpha]_D -71,0$ ($c = 0,86$); az NMR

adatokat a **8. táblázat** tartalmazza; $C_{79}H_{90}O_{22}N_4$, $M_r = 1447,60$; *Anal*: Számított: C 65,55, H 6,27, Mért: C 65,43, H 6,31.

p-Nitro-fenil-3-amino-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**40**). 200 mg (0,14 mmol) **39**-et oldunk 2 ml HPLC minőségű tetrahidro-furánban és 185 mg (0,71 mmol) trifenil-foszfint adunk az oldathoz. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – metanol 9:1) után 170 mg (86,6 %) szirupos **40**-et kapunk, amely a ninhidrin-próba szerint amint tartalmaz. R_f 0,14 (diklór-metán – metanol 9:1); $C_{79}H_{92}O_{22}N_2$, $M_r = 1421,60$; *Anal*: Számított: C 66,75, H 6,52, Mért: C 66,61, H 6,45.

p-Nitro-fenil-3-(3-*S*-hidroxi-2-*S*-metil butánsavamido)-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**41**). 134 mg (0,094 mmol) **40** 1 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal, sötétített lombikban készült oldatához 30 mg (0,24 mmol) nátrium-(*S*)-3-hidroxi-(*S*)-2-metil-butanoátot, 54 mg (0,12 mmol) BOP-ot és 65 μ l (0,37 mmol) DIPEA-t adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten, argon alatt kevertetjük. Két óra kevertetés után 1 ml vizet adunk az elegyhez, majd diklór-metánnal hígítjuk, $NaHCO_3$ -oldattal mossuk, szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – acetón 8:2) után 103 mg (71,8 %) üveges **41**-et kapunk. R_f 0,63 (diklór-metán – acetón 1:1); $C_{84}H_{100}O_{24}N_2$, $M_r = 1521,72$; *Anal*: Számított: C 66,30, H 6,62, Mért: C 66,41, H 6,59.

p-Trifluor-acetamido-fenil-3-(3-*S*-hidroxi-2-*S*-metil butánsavamido)-3,6-didezoxi- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**42**). 73 mg (0,048 mmol) **41** 6 ml etil-acetáttal készült oldatához kb. 10 mg PtO_2 katalizátort adunk és az elegyet H_2 -atmoszférában intenzíven kevertetjük. Egy óra elteltével a kevertetést argon atmoszférában folytatjuk és az elegyet 0 °C-ra hűtjük. Ezután 0,1 ml (0,71 mmol) trietil-amint és 30 μ l trifluor-ecetsav anhidridet (0,20 mmol) adunk hozzá.

Két órányi kevertetés után 2 ml NaHCO₃-oldatot adunk az elegyhez, amellyel további 1 órát intenzíven kevertetjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Az így kapott 60 mg (78,3 %) nyers **42**-t további tisztítás nélkül alkalmaztuk a következő lépésnél. *R_f* 0,38 (diklór-metán – acetón 1:1); C₈₆H₁₀₁O₂₃N₂F₃, Mr = 1587,74.

p-Trifluor-acetamido-fenil-3-(3-*S*-hidroxi-2-*S*-metil butánsavamido)-3,6-didezoxi-β-*D*-glükopiranozil-(1→3)-4-*O*-metil α-*L*-ramnopiranozil-(1→3)-α-*L*-ramnopiranozil-(1→3)-α-*L*-ramnopiranozil-(1→2)-6-dezoxi-α-*L*-talopiranozid (**43**). 60 mg (0,038 mmol) nyers **42** 5 ml metanollal készült oldatához 1 ml vizet, 3 csepp ecetsavat és kb. 20 mg Pd/C katalizátort adunk, majd az elegyet H₂-atmoszférában intenzíven kevertetjük. Két nap elteltével a katalizátort kiszűrjük, majd kétszer vízzel és kétszer metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – metanol 8:2) után 34 mg (85,8 %) üveges **43**-at kapunk. *R_f* 0,31 (diklór-metán – metanol 8:2); [α]_D –75,8 (c = 0,11, metanol); az NMR adatokat a **9. táblázat** tartalmazza; C₄₄H₆₇O₂₃N₂F₃, Mr = 1049,01; Anal: Számított: C 50,38, H 6,44, Mért: C 50,45, H 6,41; MALDI-TOF: C₄₄H₆₇O₂₃N₂F₃+Na⁺: 1072.54

Allil-2,4-di-*O*-benzoil-α-*D*-fukopiranozid (**50**). 3,25 g (15,91 mmol) **47** 100 ml acetonitrillel készült oldatához 400 mg (1,72 mmol) kámfor-szulfonsavat és 3,8 ml (16,79 mmol) trietil-ortobenzoátot adunk. Az elegyet másfél órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 10 ml trietil-amin hozzáadása után vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml piridinben oldjuk és 0 °C-on 2,8 ml (24,1 mmol) benzil-kloridot csepegtetünk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd jeges NaHCO₃-oldatra öntjük. Diklór-metános extrakció után a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml 80%-os ecetsavoldattal kevertetjük szobahőmérsékleten egy órán át. Az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot 200 ml diklór-metánban feloldjuk, vízzel semlegesre mossuk. Az oldatot szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 4,70 g (71,6 %) szirupos **50**-et kapunk. *R_f* 0,25 (hexán – etil-acetát 8:2); [α]_D +172,94 (c = 0,76); ¹H NMR: δ 8,15-7,38 (m, 10H, aromás), 5,98-5,68 (m, 1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,56 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,5 Hz, *J*_{4,5} = 1,1 Hz, H-4), 5,37 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3,7 Hz, *J*_{2,3} = 10,4 Hz, H-2), 5,30 és 5,17 (2dd, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,25 (d, 1H, H-1), 4,52 (dd, 1H, H-3), 4,28 (dq, 1H, *J*_{5,6} = 6,8 Hz, H-5), 4,23 és 4,05 (2ddt, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 2,30 (bs,

1H, OH), 1,23 (d, 3H, H-6); ^{13}C NMR: δ 166,81 és 166,71 (COC₆H₅), 133,67-128,39 (COC₆H₅ és OCH₂-CH=CH₂), 117,39 (OCH₂-CH=CH₂), 95,86 (C-1), 74,38 (C-4), 72,14 (C-2), 68,71 (OCH₂-CH=CH₂), 67,51 (C-3), 65,26 (C-5), 16,25 (C-6); C₂₃H₂₄O₇, Mr = 412,44; Anal: Számított: C 66,98, H 5,87, Mért: C 66,97, H 5,91.

Allil-2,4-di-O-benzoil-3-O-metil- α -D-fukopiranozid (51). 4,50 g (10,91 mmol) **50** 150 ml dietil-éterrel készült oldatához 0 °C-on 4,5 ml BF₃.OEt₂-ot, majd kis adagokban dietil-éteres diazometán oldatot adunk, amíg a vékonyréteg kromatogram (hexán – etil-acetát 8:2) szerint **50** kimutatható. A polimetilén csapadék kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradék oszlopkromatográfiás tisztításával (hexán – etil-acetát 8:2) 3,91 g (84 %) szirupos **51**-et kapunk. R_f 0,46 (hexán – etil-acetát 8:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +155,97$ (c = 1,25); ^1H NMR: δ 8,16-7,42 (m, 10H, aromás), 5,93-5,80 (m, 1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,70 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,3 Hz, J_{4,5} = 1,0 Hz, H-4), 5,42 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz, J_{2,3} = 10,4 Hz, H-2), 5,30 és 5,15 (2dd, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,28 (d, 1H, H-1), 4,27 (dq, 1H, J_{5,6} = 6,5 Hz, H-5), 4,22 és 4,06 (2ddt, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 4,12 (dd, 1H, H-3), 3,44 (s, 3H, OCH₃), 1,24 (d, 3H, H-6); ^{13}C NMR: δ 166,12 és 166,00 (COC₆H₅), 133,54-128,18 (COC₆H₅ és OCH₂-CH=CH₂), 117,32 (OCH₂-CH=CH₂), 95,70 (C-1), 75,79 (C-3), 70,63 (C-2), 70,35 (C-4), 68,57 (OCH₂-CH=CH₂), 64,97 (C-5), 57,77 (OCH₃), 16,10 (C-6); C₂₄H₂₆O₇, Mr = 426,47; Anal: Számított: C 67,59, H 6,15, Mért: C 67,65, H 6,17.

Allil-4-O-benzoil-3-O-metil- α -D-fukopiranozid (53). 3,70 g (8,68 mmol) **51** 100 ml metanollal készült oldatához 70 mg nátrium-metilátot adunk. Az oldatot 28 órás kevertetés után Amberlite IR-120(H⁺) gyantával semlegesítjük, majd a gyanta kiszűrését követően vákuumban bepároljuk. A maradék oszlopkromatográfiás tisztításával (hexán – etil-acetát 1:1) 2,42 g (86,4 %) szirupos **53**-at kapunk. R_f 0,28 (hexán – etil-acetát 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +159,76$ (c = 1,17); ^1H NMR: δ 8,10-7,42 (m, 5H, COC₆H₅), 6,02-5,89 (m, 1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,58 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,2 Hz, J_{4,5} = 0,8 Hz, H-4), 5,34 és 5,24 (2dd, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 5,04 (d, 1H, J_{1,2} = 3,9 Hz, H-1), 4,24 és 4,10 (2ddt, 2x1H, OCH₂-CH=CH₂), 4,16 (dq, 1H, J_{5,6} = 6,5 Hz, H-5), 4,02 (dd, 1H, J_{2,3} = 10,4 Hz, H-2), 3,63 (dd, 1H, H-3), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 1H, OH), 1,20 (d, 3H, H-6); ^{13}C NMR: δ 166,17 (COC₆H₅), 133,70-128,42 (COC₆H₅ és OCH₂-CH=CH₂), 118,03 (OCH₂-CH=CH₂), 97,71 (C-1), 78,82 (C-3), 69,84 (C-4), 68,81 (OCH₂-

CH=CH₂), 68,34 (C-2), 65,43 (C-5), 57,40 (OCH₃), 16,34 (C-6); C₁₇H₂₂O₆, Mr = 322,36; *Anal*: Számított: C 63,34, H 6,88, Mért: C 63,42, H 6,85.

4-O-benzoil-1,2-O-endo-propilidén-3-O-metil-α-D-fukopiranóz (54). 752 mg (2,34 mmol) **53** 10 ml etanol-toluol-víz 7:3:1 oldószer eleggyel készült oldatához 430 mg (0,46 mmol) Wilkinson katalizátort és 100 mg (0,90 mmol) DABCO-t (triethylén-diamin) adunk. Az elegyet két órán keresztül reflux hőmérsékleten (kb. 85-90 °C) kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kb. 200 ml diklór-metánban oldjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot száraz diklór-metánban oldjuk, kb. 100 mg kámfor-szulfonsavat adunk hozzá és szobahőmérsékleten, argon atmoszférában két napig kevertetjük. Az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 392 mg (52,1 %, két lépés) szirupos **54**-et kapunk. R_f 0,74 (hexán – etil-acetát 1: 1); ¹H NMR: δ 8,07-7,27 (m, 5H, COC₆H₅), 5,62 (d, 1H, J_{1,2} = 5,0 Hz, H-1), 5,55 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,2 Hz, J_{4,5} = 1,6 Hz, H-4), 5,05 (t, 1H, CH-CH₂-CH₃), 4,29 (dq, 1H, J_{5,6} = 6,6 Hz, H-5), 4,04 (dd, 1H, J_{2,3} = 6,5 Hz, H-2), 3,54 (dd, 1H, H-3), 3,47 (s, 3H, OCH₃), 1,78 (dq, 1H, CH-CH₂-CH₃), 1,27 (d, 3H, H-6), 1,03 (dd, 1H, CH-CH₂-CH₃); ¹³C NMR: δ 165,94 (COC₆H₅), 133,23-128,42 (COC₆H₅), 103,05 (CH-CH₂-CH₃), 98,26 (C-1), 80,59 (C-3), 73,80 (C-2), 68,54 (C-4), 68,19 (C-5), 57,54 (OCH₃), 27,83 (CH-CH₂-CH₃), 16,51 (C-6), 7,89 (CH-CH₂-CH₃); C₁₇H₂₂O₆, Mr = 322,36; *Anal*: Számított: C 63,34, H 6,88, Mért: C 63,39, H 6,91.

1,2-O-endo-propilidén-3-O-metil-α-D-fukopiranóz (55). 360 mg (1,12 mmol) **54** 10 ml metanollal készült oldatához 70 mg (1,30 mmol) nátrium-metilátot adunk. Az oldatot három órán keresztül 60 °C-on kevertetjük, Amberlite IR-120(H⁺) gyantával semlegesítjük, majd a gyanta kiszűrését követően vákuumban bepároljuk. A maradék oszlopkromatográfiás tisztításával (hexán – etil-acetát 1:1) 242 mg (99,3 %) szirupos **55**-öt kapunk. R_f 0,36 (hexán – etil-acetát 1:1); [α]_D +42,6 (c = 0,78); ¹H NMR: δ 5,43 (d, 1H, J_{1,2} = 5,2 Hz, H-1), 4,88 (t, 1H, CH-CH₂-CH₃), 3,98 (dq, 1H, J_{4,5} = 1,5 Hz, J_{5,6} = 6,6 Hz, H-5), 3,90 (dd, 1H, J_{2,3} = 5,8 Hz, H-2), 3,74 (dd, 1H, J_{3,4} = 3,7 Hz, H-4), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 3,29 (dd, 1H, H-3), 2,85 (bs, 1H, OH), 1,67 (dq, 1H, CH-CH₂-CH₃), 1,27 (d, 3H, H-6), 0,92 (dd, 1H, CH-CH₂-CH₃); ¹³C NMR: δ 102,73 (CH-CH₂-CH₃), 98,25 (C-1), 81,61 (C-3), 73,42 (C-2), 68,27 (C-5), 67,49 (C-4), 57,60 (OCH₃), 28,50 (CH-CH₂-CH₃), 16,49 (C-6), 8,01 (CH-CH₂-CH₃); C₁₀H₁₈O₅, Mr = 218,25; *Anal*: Számított: C 55,03, H 8,31, Mért: C 55,12, H 8,28.

4-Azido-4,6-didezoxi-1,2-O-endo-propilidén-3-O-metil α -D-glükopiranoz (56). 230 mg (1,05 mmol) **55** 10 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 1,02 ml (12,61 mmol) száraz piridint és 0 °C-on 1,06 ml (6,30 mmol) TiF_2O -et adunk. Az elegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 5 ml száraz *N,N*-dimetil-formamidot és 250 mg (5,11 mmol) szárított LiN_3 -ot adunk hozzá. Egy órányi kevertetés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 207 mg (80,7 %, két lépés) szirupos **56**-ot kapunk. R_f 0,39 (hexán – etil-acetát 7: 3); $[\alpha]_D$ 97,2 ($c = 0,35$); $^1\text{H NMR}$: δ 5,46 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,2$ Hz, H-1), 4,89 (t, 1H, CH-CH₂-CH₃), 4,00 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4,5$ Hz, H-2), 3,80 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,5$ Hz, $J_{5,6} = 6,0$ Hz, H-5), 3,56 (dd, 1H, $J_{3,4} = 5,5$ Hz, H-3), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 3,06 (dd, 1H, H-4), 1,76 (dq, 1H, CH-CH₂-CH₃), 1,32 (d, 3H, H-6), 1,01 (dd, 1H, CH-CH₂-CH₃); $^{13}\text{C NMR}$: δ 103,93 (CH-CH₂-CH₃), 97,14 (C-1), 81,65 (C-3), 74,72 (C-2), 66,03 (C-5), 64,46 (C-4), 58,10 (OCH₃), 27,09 (CH-CH₂-CH₃), 18,94 (C-6), 8,01 (CH-CH₂-CH₃); $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$, $M_r = 243,26$; *Anal.*: Számított: C 49,37, H 7,04, N 17,27, Mért: C 49,43, H 6,99.

1,2-Di-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil α,β -D-glükopiranoz (57). 200 mg (0,82 mmol) **56** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához 1 ml trifluor-ecetsavat és 2 csepp vizet adunk. 5 perc kevertetés után az elegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot 5 ml piridinben oldjuk és 5 ml ecetsav-anhidridet adunk hozzá. Másnap jeges vízre öntjük, diklór-metánnal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 9:1) után 142 mg (60,1 %, két lépés) szirupos α,β -**57**-et kapunk ($\alpha : \beta = 3,4 : 1$). α -57: R_f 0,37 (hexán – etil-acetát 8:2); $^1\text{H NMR}$: δ 6,13 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-1), 4,86 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,0$ Hz, H-2), 3,53 (s, 3H, OCH₃), 3,65-3,39 (m, 2H, H-3 és H-5), 3,09 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,8$ Hz, $J_{4,5} = 9,9$ Hz, H-4), 2,07 és 2,01 (2s, 2x3H, (OAc)₂), 1,23 (d, 3H, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-6); $^{13}\text{C NMR}$: δ 169,84 és 169,15 (2 COCH₃), 89,54 (C-1), 79,73 (C-3), 71,98 (C-2), 68,76 (C-5), 66,97 (C-4), 60,79 (OCH₃), 20,99 és 20,81 (2 COCH₃), 18,41 (C-6); β -57: R_f 0,31 (hexán – etil-acetát 8:2); $^1\text{H NMR}$: δ 5,56 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,5$ Hz, H-1), 5,03 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,3$ Hz, H-2), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,38 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,7$ Hz, $J_{5,6} = 6,1$ Hz, H-5), 3,35 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-3), 3,18 (dd, 1H, H-4), 2,10 és 2,09 (2s, 2x3H, (OAc)₂), 1,35 (d, 3H, H-6); $^{13}\text{C NMR}$: δ 169,84 és 169,15 (2 COCH₃), 91,83 (C-1), 83,39 (C-3), 72,24 (C-2), 71,71 (C-5), 66,60 (C-4), 60,46 (OCH₃), 20,99 és 20,81 (2 COCH₃),

18,29 (C-6); $C_{11}H_{17}O_6N_3$, $M_r = 287,27$; *Anal.*: Számított: C 45,99, H 5,96, Mért: C 46,07, H 5,94.

2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil α,β -D-glükopiranozil-triklór-acetimidát (59). 130 mg (0,45 mmol) **57** 1 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 75 mg (0,81 mmol) hidrazin-acetátot adunk majd az oldatot egy órán keresztül kevertetjük. Az elegyet kb. 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 %-os NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradék 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 0,5 ml (4,99 mmol) triklór-acetonitrilt és 500 mg K_2CO_3 -ot adunk. Az elegyet 4 órán keresztül kevertetjük, majd celitrétegen szűrjük, vákuumban bepároljuk, és így 160 mg (90,7 %, két lépés) α,β -**59**-et kapunk, melyet elválasztás és további tisztítás nélkül alkalmazunk **60** szintézisének.

Fenil-2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil-1-tio - α -L-ramnopiranozid (60). 160 mg (0,41 mmol) **59** és 180 mg (0,50 mmol) **16** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 100 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet $-40\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük. 15 μ l (0,083 mmol) TMSOTf 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 5 perc elteltével 0,2 ml trietil-amint adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, $NaHCO_3$ -oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 152 mg (63,0 %) szirupos **60**-at kapunk. R_f 0,66 (diklór-metán – etil-acetát 95:5); $[\alpha]_D -77,4$ ($c = 0,81$); 1H NMR: δ 7,39-7,23 (m, 10H, aromás), 5,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,5$ Hz, H-1), 5,05 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 8,0$ Hz, $J_{2',3'} = 9,5$ Hz, H-2'), 4,76 és 4,69 (2d 2x1H, $CH_2-C_6H_5$), 4,64 (d, 1H, H-1'), 4,07 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,1$ Hz, H-2), 4,04 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,4$ Hz, $J_{5,6} = 6,2$ Hz, H-5), 3,87 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3), 3,60 és 3,56 (2s, 2x3H, 2 OCH_3), 3,35 (m, 2H, H-3' és H-4), 3,31 (dq, 1H, $J_{4',5'} = 9,9$ Hz, $J_{5',6'} = 6,1$ Hz, H-5'), 3,18 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,5$ Hz, H-4'), 2,13 (s, 3H, $COCH_3$), 1,31 (2d, 2x3H, H-6, H-6'); ^{13}C NMR: δ 169,15 ($COCH_3$), 138,26-127,18 (aromás), 101,62 (C-1'), 86,20 (C-1), 83,45 (C-3'), 81,83 (C-4), 80,35 (C-3), 79,49 (C-2), 73,28 (C-2'), 73,02 ($CH_2-C_6H_5$), 70,50 (C-5'), 69,35 (C-5), 66,74 (C-4'), 60,91 és 60,07 (2 OCH_3), 20,99 ($COCH_3$), 18,36 és 17,61 (C-6 és C-6'); $C_{29}H_{37}O_8N_3S$, $M_r = 587,69$; *Anal.*: Számított: C 59,27, H 6,35, N 7,15, S 5,46, Mért: C 59,33, H 6,32.

2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α,β -L-ramnopiranoz (**61**). 140 mg (0,24 mmol) **60** 10 ml aceton-víz (9:1) oldószer eleggyel készült oldatához 0 °C-on 118 mg (1,00 mmol) *N*-bróm-szukcinimidet adunk. Az oldatot 20 percig kevertetjük, diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 1:1) után 98 mg (83,0 %) szirupos α,β -**61**-et kapunk kb. 1:1 arányban, melyet elválasztás nélkül alkalmazunk **62** szintézisének. *R_f* 0,23 (hexán – etil-acetát 6:4); **α -61**: ¹³C NMR: δ 169,59 és 169,12 (2 COCH₃), 138,66-127,46 (aromás), 101,73 (C-1'), 93,44 (C-1), 83,51 (C-3'), 82,10 (C-4), 81,98 (C-3), 77,78 (C-2), 74,95 (CH₂-C₆H₅), 73,46 (C-2'), 70,67 (C-5'), 70,49 (C-5), 66,85 (C-4'), 60,88 és 60,08 (2 OCH₃), 21,03 (COCH₃), 18,40 (C-6'), 17,82 (C-6); **β -61**: ¹³C NMR: δ 169,59 és 168,12 (2 COCH₃), 138,66-127,46 (aromás), 101,67 (C-1'), 92,92 (C-1), 83,39 (C-3'), 81,76 (C-4), 79,96 (C-3), 78,78 (C-2), 74,95 (CH₂-C₆H₅), 73,46 (C-2'), 71,41 (C-5'), 68,20 (C-5), 66,94 (C-4'), 60,88 és 60,24 (2 OCH₃), 21,03 (COCH₃), 18,40 (C-6'), 17,68 (C-6); C₂₃H₃₃O₉N₃, Mr = 495,53; *Anal.*: Számított: C 55,75, H 6,71, Mért: C 55,69, H 6,73.

2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil α,β -L-ramnopiranozil-triklór-acetimidát (**62**). 90 mg (0,18 mmol) **61** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 0,25 ml (2,49 mmol) triklór-acetonitrilt és 250 mg K₂CO₃-ot adunk. Az elegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd celitrégen szűrjük, vákuumban bepároljuk. A 116 mg (99,8 %) **62** anomer keverékét elválasztás és további tisztítás nélkül alkalmazzuk. **α -62**: ¹H NMR: δ 8,53 (s, 1H, NH), 7,42-7,26 (m, 5H, CH₂-C₆H₅), 6,14 (d, 1H, *J*_{1,2} = 1,8 Hz, H-1), 5,01 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 7,9 Hz, *J*_{2',3'} = 9,4 Hz, H-2'), 4,81 és 4,71 (2d 2x1H, CH₂-C₆H₅), 4,60 (d, 1H, H-1'), 3,98 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 3,0 Hz, H-2), 3,93 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,7 Hz, H-3), 3,78 (dq, 1H, *J*_{4,5} = 9,5 Hz, *J*_{5,6} = 6,2 Hz, H-5), 3,56 és 3,51 (2s, 2x3H, 2 OCH₃), 3,35 (dd, 1H, H-4), 3,29 (dd, 1H, *J*_{3',4'} = 9,5 Hz, H-3'), 3,20 (dq, 1H, *J*_{4',5'} = 10,0 Hz, *J*_{5',6'} = 6,0 Hz, H-5'), 3,11 (dd, 1H, H-4'), 2,12 (s, 3H, COCH₃), 1,33 (d, 3H, H-6), 1,21 (d, 1H, H-6'); **β -62**: ¹H NMR: δ 8,59 (s, 1H, NH), 7,47-7,24 (m, 5H, CH₂-C₆H₅), 5,72 (d, 1H, *J*_{1,2} < 1,0 Hz, H-1), 5,00 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 8,0 Hz, *J*_{2',3'} = 9,4 Hz, H-2'), 4,89 és 4,81 (2d 2x1H, CH₂-C₆H₅), 4,61 (d, 1H, H-1'), 4,08 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 2,9 Hz, H-2), 3,61 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,2 Hz, H-3), 3,56 és 3,49 (2s, 2x3H, 2 OCH₃), 3,37 (dq, 1H, *J*_{4,5} = 9,5 Hz, *J*_{5,6} = 6,0 Hz, H-5), 3,30 (dd, 1H, H-4), 3,29 (dd,

1H, $J_{3',4'} = 9,4$ Hz, H-3'), 3,22 (dq, 1H, $J_{4',5'} = 9,8$ Hz, $J_{5',6'} = 6,0$ Hz, H-5'), 3,11 (dd, 1H, H-4'), 2,13 (s, 3H, COCH₃), 1,38 (d, 3H, H-6), 1,27 (d, 1H, H-6');

Etil-2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil-β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil α-L-ramnospiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-1-tio-α-L-ramnospiranozid (63). 116 mg (0,18 mmol) **62** és 130 mg (0,33 mmol) **36** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 100 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük két órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet –50 °C-ra hűtjük. 10 μl (0,055 mmol) TMSOTf 1 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 10 perc elteltével 0,3 ml trietil-amint adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után 117 mg (74,5 %) szirupos **63**-at kapunk. R_f 0,59 (hexán – etil-acetát 7: 3); $[\alpha]_D -59,2$ ($c = 1,09$); az NMR adatokat a **10. táblázat** tartalmazza; C₄₅H₅₉O₁₂N₃S, Mr = 866,04; Anal: Számított: C 62,41, H 6,87, Mért: C 62,46, H 6,86; FAB-MS: M+NH₄⁺: 883,4, M+Na⁺: 888,2, M+K⁺: 904,2.

p-Nitro-fenil-2-O-acetil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil β-D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil α-L-ramnospiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-α-L-ramnospiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-α-L-ramnospiranozil-(1→2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi-α-L-talospiranozid (64). 105 mg (0,12 mmol) **63** és 105 mg (0,15 mmol) **30** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 150 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet –50 °C-ra hűtjük. Ezután 78 mg (0,35 mmol) *N*-jód-szukcinimid 0,5 ml száraz tetrahidro-furánnal, és 5 μl (0,057 mmol) trifluormetán-szulfonsav 0,5 ml száraz diklórmetánnal készült oldatának elegyét csepegtetjük a reakcióelegyhez. 20 perc elteltével 0,3 ml trietil-amint fecskendezünk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. A molekulaszita kiszűrése után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 97:3) után 91 mg (49,9 %) szirupos **64**-et kapunk. R_f 0,16 (diklór-metán – etil-acetát 97:3); $[\alpha]_D -56,8$ ($c = 0,97$); az NMR adatokat a **11. táblázat** tartalmazza; C₈₂H₉₄O₂₃N₄, Mr = 1503,66; Anal: Számított: C 65,50, H 6,30, Mért: C 65,47, H 6,31.

p-Nitro-fenil-4-azido-4,6-didezoxi-3-O-metil- β -D-glükopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**65**). 23 mg (0,015 mmol) **64** 3 ml dioxán-metanol (2:1) oldószerkeleggyel készült oldatához 2 mg (0,018 mmol) KO^tBu-ot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 napig kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – etil-acetát 95:5) után 19 mg (85,0 %) szirupos **65**-öt kapunk. R_f 0,42 (hexán – etil-acetát 6:4); C₈₀H₉₂O₂₂N₄, Mr = 1461,62; *Anal*: Számított: C 65,74, H 6,34, Mért: C 65,69, H 6,32.

4-Amino-4,6-didezoxi-1,2-O-endo-propilidén-3-O-metil- α -D-glükopiranoz (**66**). 150 mg (0,62 mmol) **56** 10 ml metanollal készült oldatához kb. 15 mg Pd(OH)₂/C katalizátort adunk, majd az elegyet H₂-atmoszférában intenzíven kevertetjük. Három óra elteltével a katalizátort kiszűrjük, kétszer metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így 125 mg (93,3 %) **66**-ot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk. R_f 0,40 (hexán – acetón 6:4), ninhidrin próba pozitív; ¹H NMR: δ 5,43 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 5,3 Hz, H-1), 4,88 (t, 1H, CH-CH₂-CH₃), 4,00 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 4,6 Hz, H-2), 3,68 (dq, 1H, $J_{4,5}$ = 8,5 Hz, $J_{5,6}$ = 5,9 Hz, H-5), 3,48 (s, 3H, OCH₃), 3,33 (m, 1H, $J_{3,4}$ = 5,9 Hz, H-3), 2,50 (dd, 1H, H-4), 1,75 (dq, 1H, CH-CH₂-CH₃), 1,24 (d, 3H, H-6), 1,01 (dd, 1H, CH-CH₂-CH₃); ¹³C NMR: δ 104,93 (CH-CH₂-CH₃), 98,89 (C 1), 84,52 (C-3), 76,47 (C-2), 70,74 (C-5), 58,41 (OCH₃), 56,30 (C-4), 28,35 (CH-CH₂-CH₃), 19,03 (C-6), 8,49 (CH-CH₂-CH₃); C₁₀H₁₉O₄N, Mr = 217,27; *Anal*: Számított: C 55,28, H 8,81, Mért: C 55,14, H 8,78.

4-(2-Hidroxi-propionamido)-4,6-didezoxi-1,2-O-endo-propilidén-3-O-metil α -D-glükopiranoz (**67**). 100 mg (0,46 mmol) **66** 0,2 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal sötét lombikban készült oldatához 52 mg (0,46 mmol) L-tejsav nátrium só, 206 mg (0,47 mmol) BOP-ot és 0,25 ml (1,43 mmol) DIPEA-t adunk argon atmoszféra alatt. Egy órányi kevertetés után az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, számított mennyiségű sósavat tartalmazó jeges vízzel semlegesítjük. Szárítás, bepárlás és oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – acetón 7 : 3) után 69 mg (51,8 %) **67**-et kapunk. R_f 0,33 (hexán – acetón 6:4), ¹H NMR: δ 6,65 (d, 1H, $J_{4,NH}$ = 10,5 Hz, NH), 5,48 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 5,3 Hz, H-1), 4,84 (t, 1H, CH-CH₂-CH₃), 4,26 (q, 1H, CH(OH)-CH₃), 4,08 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 4,6 Hz, H-2), 4,02 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7,9 Hz, $J_{4,5}$ = 9,9 Hz, H-4), 3,73 (dq, 1H, $J_{5,6}$ = 6,6 Hz, H-5), 3,51 (dd, 1H, H-3), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 1,81 (dq, 1H, CH-CH₂-CH₃), 1,45

(d, 3H, $J_{3,4} = 7,2$ Hz, CH(OH)-CH₃), 1,31 (d, 3H, H-6), 1,03 (dd, 1H, CH-CH₂-CH₃); ¹³C NMR: δ 105,30 (CH-CH₂-CH₃), 96,20 (C-1), 78,87 (C-3), 73,85 (C-2), 68,30 (C-5), 67,24 (CH(OH)-CH₃), 58,15 (C-4), 50,21 (OCH₃), 26,83 (CH-CH₂-CH₃), 21,28 (CH(OH)-CH₃), 20,02 (C-6), 8,37 (CH-CH₂-CH₃); C₁₃H₂₃O₆N, Mr = 289,33; Anal: Számított: C 53,97, H 8,01, Mért: C 54,06, H 7,97.

1,2-di-O-Acetil-4-(2-acetoxi-propionamido)-4,6-didezoxi-3-O-metil-D-glükopiranoz (**68**). 40 mg (0,14 mmol) **67** 5 ml diklór-metánnal készült oldatához 0,5 ml trifluor-ecetsavat és 2 csepp vizet adunk. Az elegyet 40 percig 40 °C-on kevertetjük, vákuumban bepároljuk, majd a maradékot 1 ml piridinben oldjuk és 0,8 ml ecetsav-anhidridet adunk hozzá. Másnap vákuumban bepároljuk, oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – aceton 9:1) után 31 mg (60,1 %, két lépés) szirupos α,β-**68**-et kapunk (α : β = 1 : 1). R_f 0,77 (diklór-metán – aceton 8:2); α-68: ¹H NMR: δ 6,24 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H-1), 6,18 (d, 1H, $J_{4,NH} = 7,9$ Hz, NH), 5,14 (q, 1H, CH(OAc)-CH₃), 4,95 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,9$ Hz, H-2), 4,18 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,9$ Hz, $J_{5,6} = 5,9$ Hz, H-5), 3,90 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,5$ Hz, H-3), 3,51 (dd, 1H, H-4), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 2,09, 2,07 és 2,01 (3s, 3x3H, 3 COCH₃), 1,46 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH(OAc)-CH₃), 1,19 (d, 3H, H-6); β-68: ¹H NMR: δ 6,18 (d, 1H, $J_{4,NH} = 7,9$ Hz, NH), 5,64 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,5$ Hz, H-1), 5,14 (q, 1H, CH(OAc)-CH₃), 5,04 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,2$ Hz, H-2), 3,89 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,7$ Hz, $J_{5,6} = 6,5$ Hz, H-5), 3,74 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,8$ Hz, H-3), 3,57 (dd, 1H, H-4), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 2,16, 2,15 és 2,14 (3s, 3x3H, 3 COCH₃), 1,48 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH(OAc)-CH₃), 1,24 (d, 3H, H-6); C₁₆H₂₅O₉N, Mr = 375,38; Anal: Számított: C 51,20, H 6,71, Mért: C 51,11, H 6,68.

2-O-Acetil-4-(2-acetoxi-propionamido)-4,6-didezoxi-3-O-metil-D-glükopiranoz (**69**). 30 mg (0,080 mmol) **68** 0,5 ml száraz *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 8 mg (0,087 mmol) hidrazin-acetátot adunk majd az oldatot 45 percen keresztül kevertetjük. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, 5 %-os NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – aceton 8:2) után 14 mg (52,6 %) szirupos α,β-**69**-et kapunk. R_f 0,59 (diklór-metán – aceton 8:2); α-69: ¹H NMR: δ 6,04 (d, 1H, $J_{4,NH} = 9,2$ Hz, NH), 5,38 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,3$ Hz, H-1), 5,16 (q, 1H, CH(OAc)-CH₃), 4,84 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,2$ Hz, H-2), 4,12 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,9$ Hz, $J_{5,6} = 6,6$ Hz, H-5), 3,81 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10,5$ Hz, H-3), 3,51 (dd, 1H, H-4), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 2,18 és 2,17 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,49 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH(OAc)-CH₃), 1,25 (d, 3H, H-6); β-69: ¹H NMR: δ 6,11 (d, 1H, $J_{4,NH} = 7,9$ Hz,

NH), 5,16 (q, 1H, CH(OAc)-CH₃), 5,64 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,5$ Hz, H-1), 4,74 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8,5$ Hz, H-2), 3,86 (dq, 1H, $J_{4,5} = 9,7$ Hz, $J_{5,6} = 5,9$ Hz, H-5), 3,74 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,8$ Hz, H-3), 3,72 (dd, 1H, H-4), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 2,15 és 2,14 (2s, 2x3H, 2 COCH₃), 1,47 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH(OAc)-CH₃), 1,20 (d, 3H, H-6); C₁₄H₂₃O₈N, Mr = 333,34; *Anal*: Számított: C 50,45, H 6,95, Mért: C 50,57, H 6,91.

2-O-Acetil-4-(2-acetoxi-propionamido)-4,6-didezoxi-3-O-metil-D-glükopiranozil -triklór-acetimidát (70). 11,5 mg (0,034 mmol) **69** 0,5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 0,1 ml (0,996 mmol) triklór-acetonitrilt és 100 mg K₂CO₃-ot adunk. Az elegyet 4 órán keresztül kevertetjük, majd membránszűrőn szűrjük, vákuumban bepároljuk. A 15 mg (91,0 %) **70** anomer keverékét elválasztás és további tisztítás nélkül alkalmazzuk. R_f 0,84 (diklór-metán – acetón 7:3); C₁₆H₂₃O₈N₂Cl₃, Mr = 477,73; *Anal*: Számított: C 40,23, H 4,85.

3-O-Acetil-2-O-benzil-4-O-metil-L-ramnopiranoz (71). 452 mg (1,12 mmol) **17** 10 ml diklór-metánnal készült oldatához -35 °C-on 490 mg (1,15 mmol) Hg(CF₃CO)₂-ot és egy csepp vizet adunk, majd -30 °C-on egy órán keresztül kevertetjük. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 8:2) után 298 mg (85,5 %) szirupos α,β -**71**-et kapunk ($\alpha : \beta = 1 : 2$). R_f 0,26 (hexán – etil-acetát 7:3); α -**71**: ¹H NMR: δ 5,09 (d, 1H, H-1), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 2,01 (s, 3H, COCH₃), 1,26 (d, 3H, H-6); β -**71**: ¹H NMR: δ 5,07 (s, 1H, H-1), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 1,98 (s, 3H, COCH₃), 1,23 (d, 3H, H-6); C₁₆H₂₂O₆, Mr = 310,35; *Anal*: Számított: C 61,92, H 7,15, Mért: C 61,86, H 7,17.

3-O-Acetil-2-O-benzil-4-O-metil- α,β -L-ramnopiranozil-triklór-acetimidát (72). 250 mg (0,81 mmol) **71** 5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatához 1 ml (9,96 mmol) triklór-acetonitrilt és 500 mg K₂CO₃-ot adunk. Az elegyet 3 órán keresztül kevertetjük, majd celitrétegen szűrjük, vákuumban bepároljuk. A 335 mg (91,5 %) **72** anomer keverékét elválasztás és további tisztítás nélkül alkalmazzuk. R_f 0,61 (hexán – etil-acetát 7:3); C₁₈H₂₂O₆NCl₃, Mr = 454,73; *Anal*: Számított: C 47,54, H 4,88.

Etil-3-O-acetil-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranozid (73). 335 mg (0,74 mmol) **72** és 300 mg (0,77 mmol) **36** 3 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 250 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át,

szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet -40 °C-ra hűtjük. 5 µl (0,028 mmol) TMSOTf 0,5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 30 perc elteltével 50 µl piridint adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 7:3) után 380 mg (75,8 %) szirupos **73**-at kapunk. R_f 0,41 (hexán – etil-acetát 7: 3); $[\alpha]_D$ -50,8 (c = 0,20); 1H NMR: δ 7,42-7,10 (m, 18H, aromás), 5,28 (s, 1H, H-1), 5,20 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3,3$ Hz, $J_{3',4'} = 9,8$ Hz, H-3'), 5,12 (s, 1H, H-1'), 4,06 (m, 2H, H-3 és H-5), 3,85 (m, 2H, H-2 és H-2'), 3,72 (dq, 1H, H-5'), 3,67 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,2$ Hz, H-4), 3,47 (s, 3H, OCH₃), 3,33 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 9,2$ Hz, H-4'), 2,60 (m, 2H, SCH₂CH₃), 2,02 (s, 3H, CH₃CO), 1,30-1,22 (m, 9H, H-6, H-6' és SCH₂CH₃); ^{13}C NMR: δ 169,00 (CH₃CO), 130,00-126,00 (CH₂C₆H₅), 99,46 (C-1'), 81,89 (C-1), 80,85 (C-4'), 80,32 (C-4), 79,87 (C-2), 78,56 (C-3), 76,62 (C-2'), 74,70, 73,26 és 72,59 (3 CH₂C₆H₅), 72,50 (C-3'), 68,63 (C-5), 68,28 (C-5') 60,30 (OCH₃), 25,31 (SCH₂CH₃), 21,12 (CH₃CO), 17,86 és 17,77 (C-6 és C-6'), 14,98 (SCH₂CH₃); C₃₈H₄₈O₉S, Mr = 680,85; Anal: Számított: C 67,04, H 7,11, Mért: C 67,12, H 7,09.

Etil-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranozid (74). 250 mg (0,37 mmol) **73** 10 ml metanollal készült oldatához 1 M NaOMe metanolos oldatát csepegtetjük pH 10 körüli értékig, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot semlegesítjük Amberlite IR 120 H⁺ ioncserélő gyantával, a gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – etil-acetát 6:4) után 210 mg (89,5 %) szirupos **74**-et kapunk. R_f 0,36 (hexán – etil-acetát 6:4); $[\alpha]_D$ -33,9 (c = 0,52, metanol); C₃₆H₄₆O₈S, Mr = 638,82; Anal: Számított: C 67,69, H 7,26, Mért: C 67,62, H 7,29.

Etil-2-O-Acetil-4-(2-acetoxi-propionamido)-4,6-didezoxi-3-O-metil- β -D-glükopiranozil-(1→3)-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1→3)-2,4-di-O-benzil-1-tio- α -L-ramnopiranozid (75). 15 mg (0,031 mmol) **70** és 41 mg (0,064 mmol) **74** 0,5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 50 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet -50 °C-ra hűtjük. 2 µl (0,011 mmol) TMSOTf 0,1 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez. 20 perc elteltével 20 µl piridint adunk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre

melegítünk. Szűrés után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, telített NaHCO₃-oldattal mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (diklór-metán – aceton 85:15) után 24 mg (80,1 %) **75**-öt kapunk. R_f 0,50 (diklór-metán – aceton 85:15); $[\alpha]_D$ -77,1 ($c = 0,047$); az NMR adatokat a **12. táblázat** tartalmazza; C₅₀H₆₇O₁₅NS, Mr = 954,14; Anal: Számított: C 62,94, H 7,08, Mért: C 62,86, H 7,11.

p-Nitro-fenil-3-O-acetil-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**76**). 60 mg (0,088 mmol) **73** és 70 mg (0,10 mmol) **30** 2 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát kb. 150 mg kiizzított 4 Å-ös molekulaszitával kevertetjük fél órán át, szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt, majd az elegyet -35 °C-ra hűtjük. Ezután 24 mg (0,11 mmol) *N*-jód-szukcinimid és 1 μ l (0,011 mmol) trifluormetán-szulfonsav 0,5 ml száraz diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez. 20 perc elteltével 0,5 ml piridint fecskendezünk az elegyhez, melyet ezután szobahőmérsékletre melegítünk. A molekulaszita kiszűrése után az oldatot diklór-metánnal hígítjuk, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, vákuumban bepároljuk. LH-20-as oszlopon tisztítva (diklór-metán – metanol 1:1) 97 mg (83,5 %) szirupos **76**-ot kapunk. R_f 0,56 (hexán – etil-acetát 1:1); $[\alpha]_D$ -74,2 ($c = 0,045$); az NMR adatokat a **13. táblázat** tartalmazza; C₇₅H₈₃O₂₀N, Mr = 1318,48; Anal: Számított: C 68,32, H 6,35, Mért: C 68,41, H 6,32.

p-Nitro-fenil-2-O-benzil-4-O-metil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-endo-3,4-O-benzilidén-6-dezoxi- α -L-talopiranozid (**77**). 20 mg (0,015 mmol) **76** 1,5 ml dioxán-metanol (2:1) oldószerkeleggyel készült oldatához 3 mg (0,027 mmol) KO^tBu-ot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten másfél napig kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás (hexán – aceton 8:2) után 19 mg (98,1 %) szirupos **77**-et kapunk. R_f 0,30 (hexán – aceton 8:2); $[\alpha]_D$ -65,0 ($c = 0,15$); C₇₃H₈₁O₁₉N, Mr = 1276,44; Anal: Számított: C 68,69, H 6,40, Mért: C 68,65, H 6,41.

5. Összefoglalás

A *Mycobacterium avium* – *Mycobacterium intracellulare* – *Mycobacterium scrofulaceum* (MAIS) komplex 12-es és 17-es szerovariáns sejtfelszíni glikopeptidolipidjében a pentaszacharid haptének szerkezete nagyon hasonló, csupán a terminális monoszacharid egységben térnek el egymástól.

Előállítottuk a 12-es szerovariánsból izolált pentaszacharid terminális egységének, a 4,6-didezoxi-3-*O*-metil-4-(2-hidroxi-propionamido)- β -D-glükopiranozidnak oligoszacharidok szintézisére alkalmas prekursorát, az 1,2-di-*O*-acetyl-4-azido-4,6-didezoxi-3-*O*-metil-D-glükopiranozt (**57**). Munkánk során megfigyeltük az „anomális” Zemmlén-féle átészterezési reakciók egy újabb típusát és sikeresen alkalmaztuk az irodalomban ritkán előforduló propilidén védőcsoportot.

Eljárást dolgoztunk ki a 17-es szerovariánsból izolált pentaszacharid terminális egységének, a 3,6-didezoxi-3-(3-hidroxi-2-metil-butánsav-amido)- β -D-glükopiranozidnak oligoszacharidok szintézisére alkalmas prekursora, az 1,2,4-tri-*O*-acetyl-3-azido-3,6-didezoxi-D-glükopiranozt (**20**) előállítására.

Különféle glikozil donorok elkészítésével és alkalmazásával tanulmányoztuk az egyes kapcsolási eljárásokat. A Schmidt-féle triklór-acetimidátos módszer¹¹² segítségével előállítottuk a pentaszacharid haptének terminális diszacharid (**26** illetve **60**) és triszacharid (**37** illetve **63**) egységeit.

A **37** illetve **63** tioglikozidokat NIS/TfOH promotor⁸⁰ alkalmazásával, 3+2 típusú blokk-szintézissel kapcsoltuk az irodalomból ismert **30** diszacharidhoz,¹⁵ és így jó hozammal jutottunk a **38** és **64** védett pentaszacharidokhoz.

A **38** pentaszacharid esetében stratégiát dolgoztunk ki a terminális szénhidrát egység aminocsoportját acilező nilinsav bevitelére és az alkalmazott védőcsoportok eltávolítására. Megvalósítottuk a szerodiagnózisra alkalmas **43** pentaszacharid szintézisét.

A **64** védett pentaszacharid azidcsoportjának szelektív redukciója nem járt sikerrel. Az **56** terminális monoszacharid egységen végrehajtott redukció a kívánt amint eredményezte. Az L-tejsavval acilezett **70** donorral előállítottuk a 2-hidroxi-propionamido csoportot tartalmazó, **75** terminális triszacharidot.

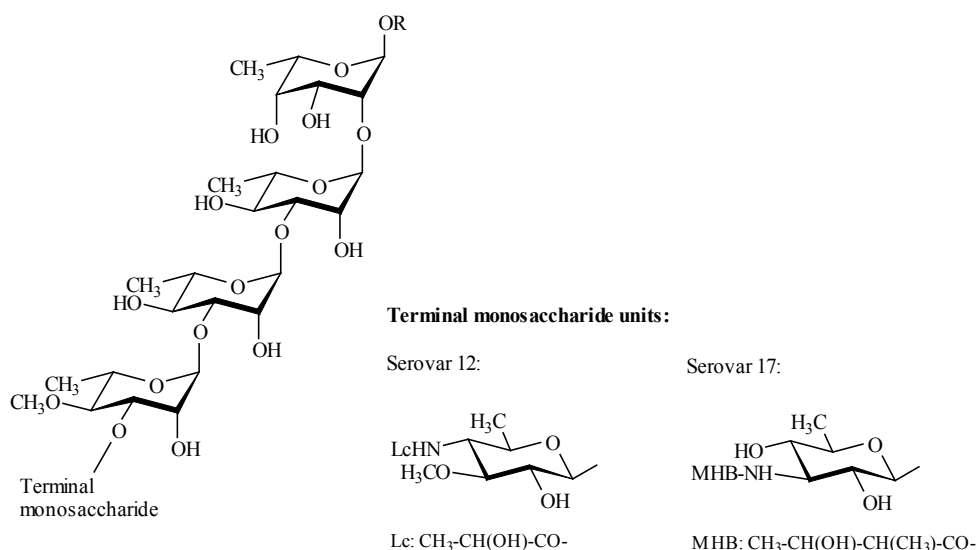
A munkánk során előállított mono-, di-, tri-, tetra- és pentaszacharidok szerkezetének igazolására sikeresen alkalmaztuk a modern szerkezetvizsgáló módszereket.

6. Summary

Introduction

Besides *Mycobacterium tuberculosis* and *M. leprae*, the pathogenic agents of human tuberculosis and leprosy, respectively, another “atypical” mycobacteria may also cause infections in humans. Infections with the *M. avium* serocomplex show up in more than 50 % of patients with AIDS in some areas of the world. This observation initiated a series of investigations, i) to determine the surface antigens of different human pathogenic mycobacteria, and ii) to prepare artificial antigens for the serodiagnosis of mycobacterial infections.

In this thesis we present the synthesis of the pentasaccharides, which were identified as the GPL type antigen of *M. avium* serovar 12 and 17.



Synthesis of the pentasaccharide hapten from *M. avium* serovar 17

The terminal monosaccharide unit in the pentasaccharide of serovar 17 is a 3-amino-3,6-dideoxy-β-D-glucopyranoside acylated with 3-hydroxy-2-methylbutyric acid (nilic acid) at position 3. Nilic acid has two chiral centers and exists in four isomeric forms. We report here the synthesis of the (2*S*,3*S*) isomer containing pentasaccharide hapten.

For the preparation of the target pentasaccharide using a 2+3 block synthesis, we proceeded as follows. Acetolysis of 3-azido-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene-6-*O*-(*p*-toluenesulfonyl)-α-D-glucofuranose **5** gave an anomeric mixture of the tri-*O*-acetyl derivative **6**. Deoxygenation of **6** at position 6, leaving the 3-azido group untouched, was performed with

the NaCNBH₃/NaI reagent in HMPT¹³ yielding **20** (73%). Compound **20** itself is a glycosyl donor but with low reactivity, therefore, it was transformed into the glycosyl trichloroacetimidate **24**.

The TMSOTf-mediated coupling of the trichloro-acetimidate **24** with phenyl 2-*O*-benzyl-4-*O*-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranoside **16** as the glycosyl acceptor afforded exclusively the β -disaccharide **26** in 75 % yield (Scheme 2.).

However, in contrast to our expectation, the disaccharide donor **26** did not react with the trisaccharide acceptor **32**, and thus to enhance its reactivity, thioglycoside **26** was transformed into the bromosugar **33** and the trichloroacetimidoyl derivative **35**. However, neither **33** nor **35** reacted sufficiently, probably due to the extremely low nucleophilicity of the trisaccharide acceptor.

The unusual behaviour of **32** forced us to change the original synthetic route to a 3+2 approach. Thus, the disaccharide donor **35** was reacted with ethyl 2,4-di-*O*-benzyl-1-thio- α -L-rhamnopyranoside **36** in the presence of TMSOTf to give the trisaccharide block **37** in a yield of 55%. The sterically “mismatched” situation in this glycosylation led to a relatively low yield of coupling. The thioglycoside donor **37** was then allowed to react with the disaccharide acceptor **30** in the presence of NIS/TfOH to furnish the desired pentasaccharide **38** in a 69% yield. Although glycosylations were performed with donors having non-participating group at C-2, in both reactions the formation of α -1,2-trans linkage was observed exclusively.

To avoid a possible *O* $\rightarrow$ *N* acetyl migration, the two isolated *O*-acetyl groups were removed with KO^tBu, prior to the reduction of the azide, to obtain the diol **39**. It is to be noted, that in accord with other literature examples, removal of the hindered or isolated *O*-acetyl protecting groups by the classical Zemplén procedure failed in this case. For the effective, selective reduction of the azido group in the presence of the *p*-nitrophenyl aglycone, Ph₃P was used. The resulting amine **40** was acylated with (*S*)-3-hydroxy-(*S*)-2-methylbutyric acid (prepared from ethyl (*S*)-3-hydroxybutyrate) using BOP/DIPEA as the coupling reagents. Pentasaccharide **41** was deprotected as follows. The aromatic nitro group was reduced with Adam's catalyst and the product was converted into the trifluoroacetamido derivative **42**. Finally, the benzyl and benzylidene functions were cleaved by hydrogenolysis in the presence of Pd-C catalyst to furnish the target pentasaccharide **43**.

Synthesis of the pentasaccharide hapten from M. avium serovar 12

The terminal monosaccharide unit in the pentasaccharide of serovar 12 is the 3-O-methyl ether of D-viosamin (4-amino-4,6-dideoxy-D-glucose) acylated with lactic acid. We started its synthesis from allyl α -D-fucopyranoside (**47**), and using the orthoester methodology allyl 2,4-di-O-benzoyl- α -D-fucopyranoside (**50**) was obtained in a one-pot three-steps reaction sequence. The OH-3 was then methylated with diazomethane in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ giving **51**.

It is well documented that the isolated 2-O-acyl groups of pyranosides are stable under the conditions of the Zemplén transacylation reaction. We found that the 2-O-benzoate of **51** is more reactive than the OBz-4, and could be selectively removed under Zemplén's condition, and the deacylated product **53** proved to be a useful intermediate. The allyl group was isomerised to propenyl and then the ether was transformed to the 1,2-O-propylidene acetal **54**. Compound **54** was treated with equimolar NaOMe to obtain the 4-OH derivative (**55**), which was triflated and a subsequent nucleophilic displacement with LiN_3 resulted in the D-*gluco* epimer **56**. Acid hydrolysis of the propylidene acetal and direct acetylation of the diol formed gave **57** which was transformed into the trichloroacetimidate **59** using the standard Schmidt procedure.

Glycosylation of phenyl 2-O-benzyl-4-O-methyl-1-thio- α -L-rhamnopyranoside (**16**) with the imidate **59** yielded the azido derivative (**60**) of the terminal disaccharide.

Our original intent was to use the disaccharide donor **60** for the 2+3 block synthesis of the pentasaccharide. However during the synthesis of the analogous **38** pentasaccharide it was observed that glycosylation of the trisaccharide aglycon **32** with any glycosyl donor failed, but its earlier synthesized disaccharide part (**30**) reacted readily under various glycosylation conditions.

Based on these experiences the thioglycoside **60** was treated with NBS in aqueous acetone to yield the hemiacetal **61** which was then converted into imidate **62**. Glycosylation of **62** with ethyl 2,4-di-O-benzyl-1-thio- α -L-rhamnopyranoside (**36**) afforded the trisaccharide-type glycosyl donor **63**. The dimer **30** was glycosylated with this trisaccharide under NIS/TfOH promotion to give the fully protected pentasaccharide **64** stereoselectively, which was isolated in 50% yield.

Single acetyl group of **64** was removed by the KO^tBu -methodology to obtain **65** but reduction of the azido group with triphenylphosphine was failed.

By the reduction of the azido group in **56** we obtained the **66** amine, which was acylated with L-lactic acid catalysed by BOP/DIPEA to yield **67**. This compound was transformed into the trichloroacetimidate **70**, which was applied to yield the **75** terminal trisaccharide. Unfortunately, the glycosylation of **30** disaccharide with this donor was unsuccessful. The 1+4 strategy for the synthesis of the pentasaccharide was also unsuccessfully tried.

The structure of all intermediates and the end-products was unambiguously confirmed by one- and two dimensional ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic methods.

7. Saját közlemények

1. István F. Pelyvás, Mária Mádi-Puskás, Zoltán G. Tóth, **Zsolt Varga**, Gyula Batta, Ferenc Sztaricskai: Novel aminocyclitol antibiotics derived from natural carbohydrates.
Carbohydrate Research, **1995**, 272, C5-C9. **IF 1995: 1,506**
2. István F. Pelyvás, Mária Mádi-Puskás, Zoltán G. Tóth, **Zsolt Varga**, Gyula Batta, Miklós Hornyák, Ferenc Sztaricskai: Synthesis of New Pseudodisaccharide Aminoglycoside Antibiotics from Carbohydrates.
The Journal of Antibiotics, **1995**, 48, 683-695. **IF 1995: 1,436**
3. Bajza István, Borbás Anikó, Hajkó János, Ron Legas, Szabovik Gabriella, **Varga Zsolt**, Lipták András: Glikolipid és glikopeptidolipid típusú mycobacteriális antigének kémiája.
Magyar Kémikusok Lapja, **1996**, 51, 464-475.
4. László Pál, Mádiné Puskás Mária, Tóth Zoltán Gábor, **Varga Zsolt**, Hornyák Miklós, Batta Gyula, Pelyvás F. István, Sztaricskai Ferenc: Antibiotikumok szintézise szénhidrátokból. Pszeudodiszacharid aminoglikozidok.
Magyar Kémiai Folyóirat, **1997**, 103, 147-162. **IF 1997: 0,215**
5. Gabriella Szabovik, Adél Medgyes, Zsuzsa Antal, **Zsolt Varga**, W. Knott, András Lipták: The Use of a New Magnesium-Derived Hydride Reagent for Carbohydrate Derivatives.
Polish Journal of Chemistry, **1999**, 73, 1003-1009. **IF 1999: 0,595**
6. **Zsolt Varga**, István Bajza, Gyula Batta, András Lipták: Synthesis of the pentasaccharide hapten from the glycopeptidolipid antigen of *Mycobacterium avium* serovar 17.
Tetrahedron Letters, **2001**, 42, 5283-5286. **IF 2000: 2,558**
7. **Zsolt Varga**, István Bajza, Gyula Batta, András Lipták: Synthesis of the pentasaccharide hapten from the glycopeptidolipid antigen of *Mycobacterium avium* serovar 12.
Tetrahedron Letters, **2002**, 43, 3145-3145 **IF 2000: 2,558**

8. Irodalomjegyzék

1. A. Kobata, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 209, 483.
2. A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97.
3. H. Lis, N. Sharon, *Eur. J. Biochem.* **1993**, 218, 1.
4. M. Fukuda, *Glycoconjugate J.* **1993**, 10, 127.
5. D. L. Blithe, *Trends Glycosci. Glycotechn.* **1993**, 5, 81.
6. Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321.
7. R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.
8. A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2978.
9. B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3215.
10. Z. Szurmai, J. Kerékgyártó, J. Harangi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 164, 313.
11. A. Lipták, J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, H. Duddeck, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 175, 241.
12. A. Borbás, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 241, 99.
13. I. Bajza, J. Kerékgyártó, J. Hajkó, L. Szilágyi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1994**, 253, 111.
14. I. Bajza, K. E. Kövér, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 308, 247.
15. J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 245, 65.
16. P. Sinaý, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 1437.
17. A. F. Bochkov, G. E. Zaikov, *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford, **1979**.
18. H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 155.
19. H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.*, **1984**, 13, 15.
20. R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 212.
21. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **1987**, 42, 179.
22. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **1987**, 42, 226.

23. Fügedi P., Lipták A., *Magy. Kém. Lapja*, **1987**, 42, 308.
24. R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1257.
25. H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 823.
26. R. R. Schmidt, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 6, 33.
27. P. Sinaý, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 519.
28. J. Banoub, P. Boullanger, D. Lafont, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1167.
29. B. Fraser-Reid, U.E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J. R. Merritt, C. Srinivas Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett*, **1992**, 927.
30. O. Lockhoff, *Methoden Der Organische Chemie, E14a/3*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, 621.
31. K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1503.
32. R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1994**, 50, 21.
33. T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.*, **1994**, 23, 397.
34. S. H. Khan, O. Hindsgaul, *Mol. Glycobiol.*, **1994**, 206.
35. P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides*, 2nd Ed., John Wiley & Sons Inc, Chichester, **1995**, 415.
36. G. -J. Boons, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1095.
37. D. M. Whitfield, S. P. Douglas, *Glycoconjugate J.*, **1996**, 13, 5.
38. G. -J. Boons, *Carbohydrate Chemistry*, Thomson Science, London, **1998**, 98.
39. B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaý, *Carbohydrates in Chemistry and Biology Vol. 1.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
40. B. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 2137.
41. K. M. Koeller, C. -H. Wong, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4465.
42. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2400.
43. H. P. Wessel, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, 7, 263.

44. P. Konraddson, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1991**, 110, 23.
45. H. Uchiro, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 79.
46. K. Tomooka, Y. Nakamura, T. Nakai, *Synlett*, **1995**, 321.
47. K. Toshima, H. Nagai, S. Matsumura, *Synlett*, **1999**, 1420.
48. R. I. Hollingsworth, G. Wang, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4267.
49. W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 957.
50. R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4056.
51. H. Paulsen, C. Kolár, *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 306.
52. H. Paulsen, W. Kutschker, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 120, 25.
53. H. Paulsen, R. Lebuhn, *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1047.
54. T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1981**, 432.
55. S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1379.
56. H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 283.
57. T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3567.
58. K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6879.
59. M. Mattheu, R. Echarri, S. Castillon, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1093.
60. H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 47.
61. H. P. Wessel, N. Ruiz, *J. Carbohydr. Chem.*, **1991**, 10, 901.
62. A. Dobarro, M. Trumtel, H. P. Wessel, *J. Carbohydr. Chem.*, **1992**, 11, 255.
63. M. Kreuzer, J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 149, 347.
64. W. Kim, S. Hosono, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4443.
65. G. Böhm, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3843.
66. S. Hosono, W. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4.

67. R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 55.
68. T. Y. R. Tsai, H. Jin, K. Wiesner, *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 1403.
69. P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 116, 162.
70. J. W. van Cleve, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 70, 161.
71. S. Hanessian, C. Bacquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 80, C17.
72. T. Mukaiyama, T. Nakatsuki, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1979**, 487.
73. R. B. Woodward *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3215.
74. P. G. M. Wuts, S. S. Bigelow, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3489.
75. S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 155, C6.
76. Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1061.
77. J. O. Kihlberg, D. A. Leigh, D. R. Bundle, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2860.
78. K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2430.
79. P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4313.
80. G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1331.
81. G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 275.
82. V. Pozsgay, H. J. Jennings, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4635.
83. G. V. Reddy, V. R. Kulkarni, H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4283.
84. H. Lönn, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 139, 115.
85. F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 177, C13.
86. F. Dasgupta, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **1990**, 202, 225.
87. P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 149, C9.
88. K. Tsuboyama, K. Takeda, K. Torii, M. Ebihara, J. Shimizu, A. Suzuki, N. Sato, K. Furuhashi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 636.
89. A. Marra, J. -M. Mallet, C. Amatore, P. Sinaÿ, *Synlett*, **1990**, 572.
90. R. Kartha, M. Aloui, R. Field, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5175.

91. R. Kartha, R. Field, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8233.
92. D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 435.
93. D. Crich, S. Sun, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8321.
94. H. Shimizu, Z. Ito, T. Ogawa, *Synlett*, **1994**, 535.
95. H. Shimizu, *Synlett*, **1998**, 84.
96. H. Lönn, *Glycoconjugate J.*, **1987**, 4, 117.
97. K. Fukase, A. Hasuoka, I. Kinoshita, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7165.
98. G. W. Griffin, N. C. Bandara, M. A. Clarke, W. -S. Tsang, P. J. Garegg, S. Oscarson, B. A. Silwanis, *Heterocycles*, **1990**, 30, 939.
99. C. Amatore, A. Jutand, J. -M. Mallet, G. Meyer, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 718.
100. G. Balavoine, A. Greg, J. -C. Fischer, A. Lubineau, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5761.
101. N. K. Kochetkov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5459.
102. A. Marra, L. K. Shishun, F. Gauffeny, P. Sinaÿ, *Synlett*, **1990**, 445.
103. W. Birberg, H. Lönn, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7453.
104. D. Kahne, S. Walker, Y. Chang, D. van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6881.
105. S. Raghavan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1580.
106. L. A. J. M. Sliedrecht, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4015.
107. P. Fügedi, P. J. Garegg, S. Oscarson, G. Rosén, B. A. Silwanis, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 211, 157.
108. S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4769.
109. H. Bielawska, M. Michalska, *J. Carbohydr. Chem.*, **1991**, 10, 107.
110. L. Laupichler, H. Sajus, J. Thiem, *Synthesis*, **1992**, 1133.
111. O. J. Plante, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9150.
112. R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731.

113. R. Hoos, J. Huixin, A. Vasella, P. Weiss, *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1757.
114. V. J. Patil, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1481.
115. S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 12, 131.
116. G. G. Cross, D. M. Whitfield, *Synlett*, **1998**, 487.
117. H. Waldmann, G. Boehm, U. Schmid, H. Roettele, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1994.
118. U. Schmid, H. Waldmann, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2573.
119. A. Lubineau, B. J. Drouillat, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 1179.
120. J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5343.
121. T. G. Mayer, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 859.
122. J. Kovensky, Ph. Duchaussoy, M. Petitou, P. Sinaÿ, *Tetrahedron: Assymetry*, **1996**, 7, 3119.
123. M. Lergenmüller, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1381.
124. W. Dullenkopf, J. C. Castro-Palomino, L. Manzoni, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **1996**, 296, 135.
125. X. Qian, O. Hindsgaul, *Chem. Commun.*, **1997**, 1059.
126. S. G. Bowers, D. M. Coe, G. -J. Boons, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4570.
127. M. R. E. Aly, J. C. Castro-Palomino, El-Sayed I. Ibrahim, El-Sayed H. El-Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2305.
128. O. Ritzeler, L. Hennig, M. Findeisen, P. Welzel, D. Mueller, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1665.
129. R. R. Schmidt, B. Wegmann, K. -H. Jung, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 121.
130. R. Wang, D. H. Steensma, Y. Takaoka, J. W. Yun, T. Kajimoto, C. -H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, 7, 1175.
131. H. Ishida, H. Ando, H. Ito, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 413.
132. W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 164, 265.
133. K. Kondo, Y. Ichikawa, C. -H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8748.

134. T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6123.
135. B. W. Qiao, M. Murray, M. Shimazaki, J. Schultz, C. –H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7653.
136. S. Hashimoto, K. Umeo, A. Sano, N. Watanabe, N. Nakajima, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2251.
137. H. Tanaka, H. Sakamoto, A. Sano, N. Nakajima, S. Hashimoto, *Chem. Commun.*, **1999**, 1259.
138. H. Schene, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1227.
139. Y. Watanabe, C. Nakamoto, T. Yamamoto, S. Ozaki, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6523.
140. T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1765.
141. V. Wittmann, C. –H. Wong, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2144.
142. M. M. Sim, H. Kondo, C. –H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2260.
143. S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 685.
144. S. Pan, H. Li, F. Hong, B. Yu, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6139.
145. D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2662.
146. B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. R. Mootoo, U. Udodong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 823.
147. D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5583.
148. P. Konradsson, D. R. Mootoo, R. E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 270.
149. B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. Udodong, H. Ottosson, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6068.
150. H. Kunz, P. Wernig, M. Schulz, *Synlett*, **1990**, 631.
151. J. C. Lopez, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 159.
152. B. Helferich, E. Schimitz-Hillebrecht, *Chem. Ber.*, **1933**, 66, 378.
153. R. U. Lemieux, W. P. Shyluk, *Can. J. Chem.*, **1953**, 31, 528.
154. M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 72, C15.
155. J. Dahmén, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 114, 328.

156. T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.*, **1981**, 93, C6.
157. T. Mukaiyama, S. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1984**, 907.
158. J. -C. Florent, C. J. Monneret, , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1171.
159. K. Koide, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7065.
160. Y. Inanaga, Y. Yokoyama, T. Hanamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2791.
161. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 79, C13.
162. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1121.
163. L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4661.
164. E. M. Nashed, C. P. J. Glaudemans, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 6116.
165. D. I. Qiu, F. Y. Wang, M. S. Cai, *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 3453.
166. T. Mukaiyama, M. Matsubara, *Chem. Lett.*, **1992**, 1041.
167. A. Kischning, G. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4665.
168. T. Mukaiyama, T. Sasaki, E. Iwashita, M. Matsubara, *Chem. Lett.*, **1995**, 455.
169. T. Mukaiyama, K. Miyazaki, H. Uchiro, *Chem. Lett.*, **1998**, 635.
170. M. J. Ford, S. V. Ley, *Synlett*, **1990**, 255.
171. M. J. Ford, J. G. Knight, S. V. Ley, S. Vile, *Synlett*, **1990**, 331.
172. J. -R. Pougny, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 529.
173. H. Kunz, J. Zimmer, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2907.
174. T. Iimori, T. Shibazaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2267.
175. N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya, V. J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.*, **1971**, 16, 17.
176. W. Wang, F. Kong, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5744.
177. T. Iimori, H. Ohtake, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3413-3414 és 3415.
178. H. Ohtake, T. Iimori, S. Ikegami, *Synlett*, **1998**, 1420.
179. S. Hiranuma, O. Kanie, C. -H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6423.

180. R. U. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 1473.
181. R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 2190.
182. K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, **1977**, 54, 85.
183. J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis*, **1978**, 696.
184. G. Jaurand, J. –M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 572.
185. K. Toshima, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 2369.
186. C. Tu, D. Lednicer, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5624.
187. V. Bolitt, C. Mioskowski, S. –G. Lee, J. R. Flack, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5812.
188. S. Sabesan, S. Neira, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5468.
189. S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1380.
190. R. U. Lemieux, G. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4117.
191. R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6661.
192. K. K. –C. Liu, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1892.
193. A. Vasella, K. Briner, N. Soundararajan, P. S. Platz, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4741.
194. K. Briner, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1371.
195. R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 466.
196. R. R. Schmidt, *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Harwood Academic publishers, **1996**, 20.
197. G. Hodosi, P. Kovač, *Carbohydr. Res.*, **1997**, 303, 239. (és *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2335.)
198. V. K. Srivastava, C. Schuerch, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 35, 3269.
199. A. Dessinges, A. Olesker, G. Lukacs, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 126, C6.
200. P. J. Garegg, T. Iversen, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 73, 313.
201. B. A. Garcia, J. L. Poole, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7597.
202. A. G. M. Barrett, B. C. B. Bezuidenhoudt, A. F. Gasiiecki, A. R. Howell, M. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1392.

203. S. Hashimoto, I. Kurimoto, Y. Fuji, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1427.
204. R. Noyori, I. Kurimoto, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4320.
205. S. Mehta, B. M. Pinto, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4435.
206. S. Mehta, B. M. Pinto, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3269.
207. K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, R. D. Croneberg, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 555.
208. R. W. Friesen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6656.
209. O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 12073.
210. T. Zhu, G. J. Boons, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2187.
211. R. Roy, F. O. Andersson, M. Letellier, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6053.
212. G. J. Boons, S. Isles, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4262.
213. F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.*, **1994**, 1447.
214. M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1253.
215. R. R. Schmidt, M. Müller, K. -H. Jung, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4423.
216. M. Müller, U. Huchel, A. Geyer, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6190.
217. G. Scheffler, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2943.
218. G. Scheffler, E. Behrendt, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3527.
219. F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9376.
220. Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1765.
221. Z. Ito, Y. Ohnishi, T. Ogawa, Y. Nakahara, *Synlett*, **1998**, 1102.
222. G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1087.
223. T. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1417.
224. S. Valverde, A. M. Gómez, A. Hernández, B. Herradón, J. C. López, *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, **1995**, 2005.
225. S. Valverde, M. Garcia, A. M. Gómez, J. C. López, *Synlett*, **2000**, 22.
226. U. Huchel, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7693.

227. R. J. Tennant-Eyles, B. G. Davis, J. A. Fairbanks, *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, **1999**, 1037.
228. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.
229. J. M. Fréchet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 492.
230. D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 489.
231. H. M. I. Osborn, T. H. Khan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1807.
232. P. H. Seeberger, W. -C. Haase, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 4349.
233. Z. G. Wang, S. P. Douglas, J. J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 39, 6985.
234. P. Wentworth, K. D. Janda, *Chem. Commun.*, **1999**, 1918.
235. F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2091.
236. H. Shimizu, Y. Ito, O. Kanie, T. Ogawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 6, 2841.
237. J. Rademann, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **1996**, 62, 3650.
238. K. Fukase, Y. Nakai, K. Egusa, J. A. Porco, S. Kusumoto, *Synlett*, **1999**, 1074.
239. S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2116.
240. A. Schleyer, M. Meldal, R. Manat, H. Paulsen, K. Bock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1976.
241. S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5095.
242. L. Yan, C. M. Taylor, R. Goodnow, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6953.
243. S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science*, **1993**, 260, 1307.
244. R. Verduyn, P. A. M. van der Klein, M. Douwes, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 112, 464.
245. S. Manabe, Y. Ito, T. Ogawa, *Synlett*, **1998**, 628.
246. R. Rodebaugh, S. Joshi, B. Fraser-Reid, H. M. Geysen, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5660.
247. R. B. Andrade, O. J. Plante, L. G. Melean, P. H. Seeberger, *Org. Lett.*, **1999**, 1811.
248. O. Kanie, F. Barresi, Y. Ding, J. Labba, A. Otter, L. S. Forsberg, B. Ernst, O. Hindsgaul, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2720.

249. P. M. St. Hilaire, M. Meldal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 1162.
250. M. B. Goren, *Annu. Rev. Microbiol.*, **1977**, 31, 507.
251. J. Mills, H. Masur, *Tudomány*, **1990**, 10, 28.
252. E. Wolinsky, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1979**, 119, 107.
253. C. E. Smith, I. Stergus, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1964**, 89, 497.
254. R. C. Good, *Annu. Rev. Microbiol.*, **1985**, 39, 347.
255. D. Armstrong, J. W. M. Gold, J. Dryjanski, E. Whimbey, B. Polsky, C. Hawkins, A. E. Brown, E. Bernard, T. E. Kiehn, *Ann. Intern. Med.*, **1985**, 103, 704.
256. L. S. Young, *J. Infect. Dis.*, **1988**, 157, 863.
257. P. J. Brennan, *Rev. Infect. Dis.*, **1989**, 11, S420.
258. M. McNeil, A. Y. Tsang, P.J. Brennan, *J. Biol. Chem.*, **1987**, 262, 2630.
259. G. O. Aspinall, D. Chatterjee, P. J. Brennan, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1995**, 51, 169.
260. P. J. Brennan, *Microbiology*, **1984**, 366.
261. D. B. Young, *Br. Med. Bull.*, **1988**, 44, 562.
262. P. J. Brennan, *Microbial Lipids*, Academic Press, **1988**, 203.
263. A. Lipták, A. Borbás, I. Bajza, *Med. Res. Rev.*, **1994**, 14, 307.
264. B. Rivoire, B. J. Ranchoff, D. Chatterjee, H. Gaylord, A. Y. Tsang, A. H. J. Kolk, G. O. Aspinall, P. J. Brennan, *Infect. Immun.*, **1989**, 57, 3147.
265. G. O. Aspinall, A. M. Crane, D. W. Gammon, I. H. Ibrahim, N. K. Khare, D. Chatterjee, B. Rivoire, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 216, 337.
266. R. T. Camphausen, R. L. Jones, P. J. Brennan, *J. Bacteriol.*, **1986**, 168, 660.
267. G. O. Aspinall, D. W. Gammon, R. K. Sood, D. Chatterjee, B. Rivoire, P. J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 237, 57.
268. M. K. Gurjar, U. K. Saha, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6621.
269. G. O. Aspinall, K. I. Takeo, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 121, 61.
270. M. K. Gurjar, G. M. Viswanadham, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6191.

271. H. M. Zuurmond, G. H. Veeneman, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 241, 153.
272. J. Kerékgyártó, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 248, 361.
273. T. Ziegler, *Angew. Chem.*, **1992**, 104, 1369.
274. T. Ziegler, E. Eckhardt, G. Herold, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 441.
275. T. Ziegler, *Carbohydr. Res.*, **1994**, 253, 151.
276. Szabovik G., *Doktori (PhD) értekezés*, Debreceni Egyetem, **2000**.
277. J. D. Stevens, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. VI. (ed.: R. L. Whistler, J. N. BeMiller)*, Academic Press, New York and London, **1972**, 123.
278. J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan, A. Husain, M. Stacey, M. S. Tolley, *Carbohydr. Res.* **1967**, 3, 318.
279. Antal Zs., *Doktori (PhD) értekezés*, Debreceni Egyetem, **2001**.
280. P. J. Garegg, H. Hultberg, T. Iversen, *Carbohydr. Res.* **1978**, 62, 173.
281. N. B. Bashir, S. J. Phythian, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **1995**, 18, 2203.
282. Bajza I., *Doktori (PhD) értekezés*, Kossuth Lajos Tudományegyetem, **1996**.
283. V. Pozsgay, *Carbohydr. Res.*, **1979**, 69, 284.
284. K. Zegelaar-Jaarsveld, G. I. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10133.
285. H. Kuzuhara, K. Sato, S. Emoto, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 43, 293.
286. J. Alais, S. David, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 230, 79.
287. H. Redlich, W. Roy, *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 7, 1223.
288. G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 39, 368.
289. R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1343.
290. A. Fekete, K. Gyergyói, I. Bajza, K. Kövér, A. Lipták, *közlésre előkészítve*
291. M. S. Motawia, J. Marcussen, B. L. Møller, *J. Carbohydr. Chem.*, **1995**, 14, 1279.
292. B. Helferich, J. Zinner, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 2604.

293. N. M. Spijker, P. Westerduin, C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron*, **1992**, 30, 6297.
294. M. Kiso, H. Furui, H. Ishida, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 1.
295. G. Fratèr, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron*, **1985**, 40, 1269.
296. Z. –H. Jiang, A. Geyer, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2520.
297. T. Adachi, Y. Yamada, I. Inoue, *Synthesis*, **1977**, 45.
298. K. Zegelaar-Jaarsveld, S. C. van der Plas, G. I. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 591.
299. K. Freudenberg, R. M. Hixon, *Chem. Ber.*, **1923**, 56, 2119.
300. O. Th. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. I. (ed.: R. L. Whistler, M. L. Wolfrom)*, Academic Press, New York and London, **1972**, 191.
301. J. Thiem, B. Meyer, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 3067.
302. P. J. Garegg, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **1976**, 52, 235.
303. J. O. Deferrari, E. G. Gros, I. M. E. Thiel, *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. VI. (ed.: R. L. Whistler, J. N. BeMiller)*, Academic Press, New York and London, **1972**, 365.
304. A. Lipták, Z. Szurmai, P. Nánási, A. Neszmélyi, *Carbohydr. Res.*, **1982**, 99, 13.
305. Z. Szurmai, J. Kerékgyártó, J. Harangi, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 164, 313.
306. Z. Szurmai, A. Lipták, G. Snatzke, *Carbohydr. Res.*, **1990**, 200, 201.
307. E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3224.
308. P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 277.
309. R. Gigg, C. D. Warren, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1903.
310. V. Pozsgay, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5983.
311. J. M. J. Tronchet, J. Poncet, *Carbohydr. Res.*, **1976**, 46, 119.
312. M. K. Gurjar, V. J. Patil, S. M. Pawar, *Indian J. Chem. Sect B.*, **1987**, 1115.

Függelék

I. Rövidítések jegyzéke

absz.	abszolút
Ac	acetyl
All	allil
aq	vizes
bs	kiszélesedett szingulett
Bu	butil
^t Bu	<i>tert</i> -butil
Bz	benzoyl
Bzl	benzil
BOP	[(benzotriazol-1-iloxi)- <i>tris</i> -(dimetil-amino)-foszfónium]-hexafluoro-foszfát
CA	klóracetyl
CSA	kámforszulfonsav
d	dublett
δ	kémiai eltolódás
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én
DEAD	diethyl-azodicarboxylate
DIPEA	diisopropyl-ethyl-amin
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl-formamid
DMP	dimethoxy-propán
DMTST	dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluor-metánsulfonát
DTBPI	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-pyridinium-jodid
ekv.	ekvivalens
Et	ethyl
GPL	glikopeptidolipid
HMPT	hexamethyl-foszforsav-triamid
IDCP	jodónium-di-(<i>szim</i>)kollidin-perklorát
Ip	izopropilidén
LPTS	2,6-lutidinium <i>p</i> -toluolsulfonát
m	multiplétt
Me	methyl
MeOTf	methyl-trifluor-metánsulfonát
mmol	millimól
Ms	metánsulfonil
MS	molekulaszita
MTBD	7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-én
NBS	N-brom-borostyánkősav-imid
NIS	N-jód-borostyánkősav-imid
NMR	mágneses magrezonancia
NOE	Overhauser effektus (<i>Nuclear Overhauser Effect</i>)
Oct	oktil
OTf	trifluor-metánsulfonil

PCC	piridínium-klórkromát
Ph	fenil
Phth	ftaloil
PNP	<i>p</i> -nitrofenil
Pr ⁱ	izopropil
Py	piridin
q	kvadruptett
RT	szobahőmérséklet
s	szingulett
t	triplett
TBDMS	terc-butil-dimetilszilil
TBPA	<i>trisz</i> -(4-bróm-fenil)-ammóniumil
TFA	trifluor-acetil
TFAA	trifluor-ecetsav-anhidrid
TfOH	trifluor-metánszulfonsav
Tf ₂ O	trifluor-metánszulfonsav-anhidrid
THF	tetrahidrofurán
TMS	trimetilszilil
TMSOTf	trimetilszilil-trifluor-metánszulfonát
TMU	tetrametil-urea
Tr	tritol
Ts	<i>p</i> -toluolszulfonil
TsOH	<i>p</i> -toluolszulfonsav

II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában

1. **Zsolt Varga:** Synthesis of the terminal aminosugars of the surface antigens of *Mycobacterium avium* serovars 12 and 17; *Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, 1994* – előadás
2. **Zsolt Varga, András Lipták:** Synthesis of the terminal aminosugars and their acyl components of the surface antigens of *Mycobacterium avium* serovars 12 and 17; *3rd European Training Course on Carbohydrates, Kerkrade, 1994* – poszter (P-42)
3. András Lipták, **Zsolt Varga**, Gabriella Szabovik, István Bajza: Synthesis of the terminal aminosugars and their acyl components of the surface antigens of *Mycobacterium avium* serovars 12 and 17; *XVII. International Carbohydrate Symposium, Ottawa, 1994* – poszter (Book of Abstracts B-2.6.)
4. András Lipták, **Zsolt Varga**, István Bajza: Surface antigens of the MAIS complex. Synthesis of two pentasaccharides characteristic of serovars 14 and 17; *207th ACS National Meeting, San Diego, California, 1994* – poszter (CARB 0016)
5. **Varga Zsolt**, Lipták András: A *Mycobacterium avium* 12-es és 17-es szerovariánsa terminális aminocukrainak és azok acil komponenseinek szintézise; *MKE XVII. Kémiai Előadói Napok, Szerves, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium, Szeged, 1994* – előadás (Összefoglaló 36. oldal)
6. **Varga Zsolt:** A *Mycobacterium avium* 12-es és 17-es szerovariánsai terminális aminocukrainak és azok acil komponenseinek szintézise; *Pro Scientia Érmesek Második Szakmai Konferenciája, Budapest, 1994* – előadás
7. **Zsolt Varga**, Zsuzsa Antal, András Lipták: Novel synthesis of the terminal aminosugars of the surface antigens of *Mycobacterium avium* serovars 12 and 17; *Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, 1995* – előadás
8. **Zsolt Varga**, Zsuzsa Antal, András Lipták: Novel synthesis of the terminal aminosugars of the surface antigens of *Mycobacterium avium* serovars 12 and 17; *VIII. European Carbohydrate Symposium, Seville, 1995* – poszter (Book of Abstracts A-140)
9. **Varga Zsolt**, Antal Zsuzsa, Lipták András: A *Mycobacterium avium* 12-es és 17-es szerovariánsa terminális aminocukrainak szintézise; *MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1995* – poszter (Összefoglaló 174. oldal)
10. **Zsolt Varga**, András Lipták: Synthesis of pentasaccharide antigen from *Mycobacterium avium* serovariant 17; *Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, 1997* - előadás
11. **Varga Zsolt**, Bajza István, Lipták András: Mycobacteriális sejtfelszíni haptének előállítás; *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001* – poszter (P-92)

III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témákban

1. Pelyvás F. István, László Pál, **Varga Zsolt**, Sztaricskai Ferenc: Pszeudodiszacharid típusú antibiotikumok szintézise; *VIII. Fermentációs Kollokvium, Hajdúszoboszló, 1992* – poszter (Összefoglaló 99. oldal)
2. **Varga Zsolt**, Pelyvás F. István, Sztaricskai Ferenc: Pszeudodiszacharid antibiotikum modellek szintézise; *MTA Antibiotikum-kémiai Munkabizottságának előadó ülése, Debrecen, 1993* – előadás
3. **Varga Zsolt**: Pszeudodiszacharid antibiotikum modellek szintézise; *XXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Nyíregyháza, 1993* – előadás
4. István F. Pelyvás, **Zsolt Varga**, Pál László, Ferenc Sztaricskai: Synthesis of pseudodisaccharide-type antibiotic models; VII. European Carbohydrate Symposium, Cracow, 1993 – poszter (Book of Abstracts A-115)
5. **Zsolt Varga**: Synthesis of pseudodisaccharide-type antibiotic models; *Scientific Meeting of Dutch and Hungarian PhD Students, Debrecen, 1993* – előadás
6. **Varga Zsolt**: Pszeudodiszacharid antibiotikum modellek szintézise; *MKE Kémiai Előadói Napok XVI. Tudományos Szimpózium, Szeged, 1993* – előadás (Összefoglaló 17. oldal)
7. **Zsolt Varga**, István F. Pelyvás, Zoltán G. Tóth, Ferenc Sztaricskai: Synthesis of Pseudodisaccharide Antibiotic Models; *Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, 1994* – előadás
8. Zoltán G. Tóth, István F. Pelyvás, Mária Mádi-Puskás, **Zsolt Varga**, Miklós Hornyák, Gyula Batta, Ferenc Sztaricskai: Synthesis of new aminoglycoside antibiotics from carbohydrates; *Annual Meeting of Carbohydrate Working Group of Hungarian Academy of Sciences, Debrecen, 1995* - előadás
9. István F. Pelyvás, Zoltán G. Tóth, Mária Mádi-Puskás, **Zsolt Varga**, Miklós Hornyák, Gyula Batta, Ferenc Sztaricskai: Synthesis of pseudodisaccharide-type antibiotic models; *VIII. European Carbohydrate Symposium, Seville, 1995* – poszter (Book of Abstracts A-152)
10. Heinz-Ulrich May, Berndt Werner, **Zsolt Varga**, Frieder W. Lichtenthaler: Hexopyranos-2-ulosyl bromides as versatile glycosyl donors for the construction of oligosaccharides containing β -D-mannose and β -D-mannosamine units; *XVIII. International Carbohydrate Symposium, Milano, 1996* – poszter (Book of Abstracts BP267)
11. Heinz-Ulrich May, Berndt Werner, **Zsolt Varga**, Frieder W. Lichtenthaler: Hexopyranos-2-ulosyl bromides as versatile glycosyl donors for the construction of oligosaccharides containing β -D-mannose and β -D-mannosamine units; *5th*

International Conference on Chemical Synthesis of Antibiotics, Debrecen, 1996 – poszter (Book of Abstracts P-32)

12. **Varga Zsolt**, Lipták András, Frieder W. Lichtenthaler: Az ulozil-bromid stratégia: β -D-mannopiranozid tartalmú oligoszacharidok szintézise; *MKE XIX. Kémiai Előadói Napok, Szerves, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium, Szeged, 1996 – előadás* (Összefoglaló 58-60. oldal)