



**A citoplazmában előforduló glikoprotein pentaszacharid
szénhidrát részének szintézise**

doktori (PhD) értekezés

Szabó Zoltán

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Doktori Iskola
Debrecen, 2007.



**A citoplazmában előforduló glikoprotein pentaszacharid
szénhidrát részének szintézise**

doktori (PhD) értekezés

Készítette:

Szabó Zoltán

Témavezető:

Dr. Lipták András

professor emeritus

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémia Doktori Iskola
Debrecen, 2007.

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

Debrecen, 2007. április 3.

.....
Szabó Zoltán

Tanúsítom, hogy *Szabó Zoltán* doktorjelölt 2003 - 2006 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidrátartalmú természetes és mesterséges anyagok kémiája, biokémiája és szerkezetvizsgálata (K/5)* programjának keretében irányítással végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2007. április 3.

.....
Prof. Dr. Lipták András
témavezető

Ezúton fejezem ki köszönetemet mindazoknak, akik disszertációm elkészítésében segítségemre voltak.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Lipták András akadémikus Úrnak, hogy a diplomamunkám és a doktori disszertációm elkészítését a DE-TTK Biokémiai Tanszékén és a MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában nagy odafigyeléssel és szeretettel irányította, előmeneteletem pedig hasznos tanácsokkal segítette.

Köszönet illeti Dr. Antus Sándor tanszékvezető akadémikus Urat, amiért figyelemmel kísérte előmeneteletem és doktori munkám kidolgozását a Szerves Kémiai Tanszéken és a Kutatócsoportban lehetővé tette.

Hálával tartozom Dr. Borbás Anikó tudományos főmunkatársnak, aki második témavezetőmként „szárnyai alá vett”, és a témák kifejtésében rengeteg elméleti és gyakorlati tanáccsal segített.

Köszönettel tartozom legközvetlenebb munkatársaimnak, Dr. Fekete Anikónak, Dr. Lázár Lászlónak, Dr. Bajza Istvánnak, Jánossy Lórántnak, Herczeg Mihálynak, Májér Gábornak, Jakab Zsoltnak és Kissné Szántó Ilonának, valamint a TTK Biokémiai Tanszék és a Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért és segítségükért. Külön hálás vagyok Dr. Fekete Anikónak a szerkezetvizsgálatban nyújtott áldozatkész munkájáért: a MALDI-TOF/ESI-TOF tömegspektrumok felvételéért és a kétdimenziós NMR-felvételek kiértékelésében nyújtott hasznos tanácsaiért.

Köszönet illeti Dr. Batta Gyula tudományos tanácsadót szolgálatkésztségéért, vegyületeim kétdimenziós NMR-spektrumainak elkészítéséért, és elemzésükben adott segítségéért. Köszönöm Balla Sára vegyésztechnikusnak a rutin-NMR felvételek, és Dr. Gyémánt Gyöngyi egyetemi adjunktusnak a MALDI-TOF/ESI-TOF felvételek elkészítését. Köszönöm továbbá Madarasiné Molnár Katalin és Ráczné Gulyás Márta vegyésztechnikusoknak, hogy vegyületeim $[\alpha]_D$ -értékeit meghatározták.

Külön köszönettel és hálával tartozom Családomnak, Feleségemnek és közel egyéves kisfiamnak, valamint Szüleimnek végtelen türelmükért és támogatásukért.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1 Biológiai bevezető	3
2.1.1 A természetben előforduló glikoproteinek általános szerkezete	3
2.1.2 A <i>Dictyostelium discoideum</i> bemutatása.....	4
2.1.3 Az Skp1 fehérje szerepe és szerkezetfelderítése.....	4
2.2 Glikozilezési módszerek	8
2.2.1 Oligoszacharidok szintézise	8
2.2.1.1 A glikozidos kötés kialakítása	8
2.2.1.2 Fischer glikozilezés	9
2.2.1.3 A glikozil-halogenidek mint glikozil donorok.....	9
2.2.1.4 Tioglikozidok	12
2.2.1.5 Pent-4-enil-glikozidok	13
2.2.1.6 Triklór-acetimidátok.....	14
2.2.1.7 Egyéb módszerek	15
2.2.2 Az oligoszacharid szintézisekben alkalmazott stratégiai eljárások	17
2.2.2.1 Lépésenkénti oligoszacharid szintézis.....	17
2.2.2.2 Blokk szintézis	17
2.2.2.3 Kétszintű glikozilezés.....	17
2.2.2.4 Kemoszelektív glikozilezés	17
2.2.2.5 Ortogonális módszer.....	18
2.2.3 Glikozilezési reakciók során előforduló anomáliák.....	19
2.3 Acetál védőcsoportok a szénhidrátkémiában	23
2.3.1 Acetálozás aldehidekkel és ketonokkal; átacetálozás	23
2.3.2 Acetál védőcsoportok eltávolítása	24
2.3.3 Acetál védőcsoportok redukzív átalakítása.....	25
2.3.4 Acetálok redukciója $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ reagenssel	25
2.3.5 A $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -os redukció mechanizmusa.....	26
2.3.6 Acetálok redukciója $(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{BH}_3\text{-AlCl}_3$ reagenssel.....	27
2.4 A (2-naftil)metilén acetál és (2-naftil)metil-éter védőcsoportok	28
2.4.1 A (2-naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása	28
2.4.2 Szénhidrátok (2-naftil)metilén acetáljai és átalakításuk.....	28

2.5 Sztannilén acetál kialakítása és felhasználása származékképzési reakciókban.....	30
2.6 A monoklóracetil védőcsoport alkalmazása a szénhidrátok körében.....	31
3. EREDMÉNYEK.....	33
3.1 Célkitűzés	33
3.2 Retroszintetikus analízis.....	34
3.3 Az oligoszacharid építőelemek szintézise	35
3.3.1 A B+A diszacharid-rész szintézise.....	35
3.3.2 A monoklóracetil résztvevő csoport? Egy nem várt sztereokémiai eredmény.....	39
3.3.3 A C2, C3 és C4 monoszacharid egységek szintézise.....	44
3.3.3.1 A C3 és C4 építőelem szintézise (2-naftil)metilén acetálon keresztül.....	45
3.3.3.2 A C3 és C4 építőkövek szintézise sztannilén acetálon keresztül.....	46
3.3.4 Az E+D diszacharid-rész szintézise	48
3.4 Glikozilezési reakciók – a nagyobb tagszámú oligoszacharidok előállítása.....	51
3.4.1 A törzs-triszacharidok (Cx+B+A) szintézise.....	51
3.4.2 A pentaszacharidok előállítása.....	56
3.5 A védőcsoportok eltávolítása a pentaszacharidokról	58
3.6 Eredmények értékelése	60
4. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	62
5. ÖSSZEFOGLALÁS	89
6. SUMMARY	93
7. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK.....	98
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	99
9. FÜGGELÉK	112
I. Rövidítések jegyzéke.....	112
II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában.....	115
III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témában.....	117

1. BEVEZETÉS

A szénhidrátok az élő szervezetekben nemcsak energiaforrásként vagy vázanyagként játszanak fontos szerepet, hanem a biológiai információk hordozóiként is nagy jelentőségűek.¹⁻⁹ Ezen felismerésre azután kerülhetett sor, hogy a glikokonjugátumok izolálása, tisztítása és szerkezetük meghatározása során alkalmazott technikák, illetve műszerek (HPLC, MS, GC-MS, NMR) érzékenysége, felbontása terén nagymértékű fejlődés történt az elmúlt évtizedekben. A fejlődésnek köszönhetően az utóbbi 30-40 évben számos biológiailag aktív szénhidrát (glikokonjugátumokból történő) izolálására és szerkezetének meghatározására került sor.

Az oligoglikozil rész a glikokonjugátumokban sokféle szerepet tölthet be,² például a glikoproteinekben védi a fehérjét a proteázok támadásával szemben, másodlagos kölcsönhatásokkal rögzíti a fehérjét egy bizonyos konformációban, valamint alkalmassá teszi a glikoproteint egy adott szervezet citoplazmájában vagy sejtmagjában betöltendő szerep ellátására. A plazmamembrán felületén lévő oligoszacharid szekvenciák receptorként működnek, amelyeket nagy specifitással ismernek fel vírusok, baktériumok, és ezek 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 megkövetelte újfajta blokk szintézisek, védőcsoport stratégiák és új, sztereospecifikus glikozilezési módszerek kidolgozását, ezzel együtt a vegyületek izolálásában, szerkezetük meghatározásában használt technikák további fejlődését. A biológiailag aktív természetes vegyületek, illetve építőelemeik, analogonjainak szintézise és vizsgálata lehetőséget nyújt a szerkezet és a hatás közötti összefüggések tanulmányozására is.

A DE-MTA Szénhidrátkémiai Tanszéki Kutatócsoportjában régóta folynak a természetben fellelhető glikokonjugátumok cukor részeinek szintézisére irányuló kutatások. A változatosan kapcsolódó oligoszacharidok előállítását nagymértékben elősegítette, hogy Lipták és munkatársai egy új, acetál/éter típusú védőcsoport stratégiát dolgoztak ki. Felismerték ugyanis, hogy a szénhidrátok benzilidén acetáljai, a cukorgyűrűn való

elhelyezkedésüktől függően, regio- és sztereoselektíven, redukív úton felnyithatók, és így szabad hidroxil-csoporttal rendelkező, benzil-éter származékok keletkeznek.¹¹³ A hidroxil-csoportot szinte tetszőleges helyzetben felszabadítva oligoszacharid építőelemek szintézisére nyílt lehetőség. Ezt a stratégiát (2-naftil)metilén acetál/(2-naftil)metil éter védőcsoportokra is kiterjesztették,¹³² ezek szerkezete nagyon hasonlít a benzilidén acetálra és a benzil éterre, de azokkal szemben számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek.

2000-ben, egyetemi hallgatóként kapcsolódtam be a Kutatócsoportban folyó cukor-védőcsoportok vizsgálatába, és témavezetőmtől, Dr. Lipták András akadémikus Úrtól a (2-naftil)metilén acetál és (2-naftil)metil éter védőcsoportok vizsgálatát kaptam feladatomul. Ezeket a védőcsoportokat oligoszacharidok előállítására alkalmas monoszacharid építőelemek szintézisére használtam fel, és az építőelemek segítségével izomer oligoszacharidokat állítottam elő.

Az értekezés témáját az ebben a kutatásban elért eredmények adják.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Biológiai bevezető

2.1.1 A természetben előforduló glikoproteinek általános szerkezete

A biológiai rendszerekben előforduló enzimek létfontosságú átalakításokat katalizálnak. Az enzimfehérjék egy része szintézisét követően közvetlenül képes betölteni szerepét a szervezetben, más proteinek esetében azonban posztisztetikus módosulás(ok)ra van szükség ahhoz, hogy biológiai funkciójukat el tudják látni. A posztisztetikus módosulások egyik fajtája a fehérje aminosav oldalláncainak glikozileződése,¹⁰ és az előálló glikokonjugátumok az élőlények egészségéhez és betegségeihez nagyban hozzájárulnak. Ezek a folyamatok - néhány kivételtől eltekintve - a sejt endoplazmatikus retikulumában és Golgi-készülékében játszódnak le. Az átalakítani kívánt fehérje aminosav oldalláncától függően *O*- illetve *N*-glikoproteinek jöhetnek létre. *N*-glikoproteinek esetében a glikán rész aszparagin oldallánchoz kapcsolódik, míg *O*-glikoproteinek esetében leggyakrabban szerin és treonin hidroxilcsoportjaihoz kötődhetnek a szénhidrát részek, de előfordul, hogy hidroxiprolin, valamint hidroxilizin a glikán rész hordozója. A proteinhez kapcsolódó szénhidrátok minősége függ a sejt típusától és a sejt fiziológiai állapotától.

A glikoproteinek a sejten belüli és sejten kívüli térben, a szervezet valamennyi testnedvében fellelhetőek, és sejt-sejt, valamint sejt-mátrix kölcsönhatások fontos résztvevői. Efféle kölcsönhatás például a leukociták megkötődése az endotel sejtek felületén, ami az immunválasz kialakulásának egy kulcsfontosságú lépése.

A *N*-hez kapcsolódó glikoproteinek minden emlősben egy közös trimannozil-kitobióz törzsoligoszacharid-résszel (core) rendelkeznek, amely egy, az evolúció során fennmaradt bioszintetikus prekursorból keletkezik ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$). A szervezetben elvégzendő feladattól függően a trimannozil-kitobióz részletről mannóz egységek hasadhatnak le, vagy az oligoszacharid továbbépülhet. Az így keletkezett cukorrészt komplex típusú oligoszacharidnak nevezi a szakirodalom, a törzs-rész további szubsztituenseket nyer („capping” vagy „decorating”) komplex glikozileződés útján.

Az *O*-glikánok esetében a cukrok monoszacharid egységenként kerülnek a fehérje szerin vagy treonin csoportjára. Szerkezetük bonyolultabb az *N*-glikánokénál, emlősök esetében (legalább) nyolcféle törzs oligoszacharid különböztethető meg, ezek közös jellemzője az, hogy az *O*-hez kapcsolódó első cukoregység az *N*-acetyl-galaktózamin. A törzsrészhez kapcsolódó „antennák” terminális egységei viszont nagyban megegyeznek az *N*-

glikánok hasonló szerkezetével. Alacsonyabb rendű élőlényeknél az első cukoregység a GalNAc-tól eltérő is lehet, D-mannóz és L-fukóz is kezdheti a továbbépülő láncot.

A sejtmagban és a citoplazmában található fehérjék *O*-tartalmú aminosavai *N*-acetilglükózamin részt tartalmaznak kezdő egységként, amelynek képződését az *O*-GlcNAc-transzferáz enzim katalizálja. Az ezredfordulóig ismertté vált a biokémikusok és biológusok számára, hogy az ilyen szerkezetű törzsrészt tartalmazó fehérjék komplex glikozileződése a sejtmagban megy végbe, ám léteznek (sokszor ellentmondásos) adatok arra,¹⁰ hogy a komplex glikozilezés a citoplazmában is lejátszódhat.

2.1.2 A *Dictyostelium discoideum* bemutatása

A *Dictyostelium discoideum* talajlakó amőbafaj számos érdekes tulajdonságával vonzza a természettudomány kutatóit.¹¹ A biológusok ezt az élőlényt biokémiai és genetikai kutatások modelljeként vizsgálják, mert rajta több élettani folyamat viszonylag könnyen tanulmányozható. A hat kromoszómával és 34 millió bázispárral rendelkező amőba olyan géneket tartalmaz, amelyek homológok a magasabb rendű eukarióták génjeivel, de hiányoznak a gyakran alkalmazott modell, a *Saccharomyces cerevisiae* fajtól. Tanulmányozható még egyes fehérjék expressziója, ezek egymással való kölcsönhatása, valamint bizonyos betegségek kifejlődésének mechanizmusa. Az amőbára jellemző továbbá az a képesség, hogy tápanyaghiányos környezetben az egyébként önálló egyedek többsejtes szerveződésekbe tömörülnek, és így oldják meg a változatos körülmények adta nehézségeket.

2.1.3 Az Skp1 fehérje szerepe és szerkezetfelfedezése

A *D. discoideum* citoplazmájában egy SCF nevű fehérjekomplex található. Ez a betűszó három fehérje részvételét mutatja a komplexben, az 'S' az Skp1-nek, a 'C' a cullin-nak és az 'F' pedig az F-box-nak felel meg. Az Skp1 a fehérjekomplexben más proteinek szelekciójáért, és tápanyagszabályozási folyamatokért felelős. Angol-amerikai kutatók¹² érdeklődését e fehérje azért keltette fel, mert elemzésekor kiderült, hogy egy pentaszacharid láncsal van glikozilezve, aminek meghatározott funkciója lehet. A glikoprotein részletesebb vizsgálatakor további érdekes dolgokra derült fény: a szénhidrátlánc fukóz-, és szokatlanul magas galaktóztartalommal bír, amely nem mindennapi egy citoplazmában fellelhető fehérje esetén. A fehérje szekvenálása során világossá vált, hogy a glikozilezés helye a 143. aminosav, egy hidroxiprolin. A vizsgálatokat tömegspektrometriai mérésekkel (MALDI-TOF MS, ESI-

QTOF MS) végezték, a glikozileződés helyére vonatkozólag Edman-lebontással nyertek megerősítést. A cukorlánc analízisekor először az derült ki, hogy három darab hexóz, egy 6-dezoxi-hexóz és egy *N*-acetil-hexózamin az alkotórészek. A vizsgálatok alapján a következő lineáris szekvenciát javasolták: Hex→Hex→Fuc→Hex→HexNAc→(HyPro). A pentaszacharid HyPro konjugátumát enzimatis lebontásnak alávetve az interglikozidos kötések helyére és sztereokémiájára nézve kaptak információt a szerzők. Az eredményeket összevetve az alábbi szerkezetet javasolták 1998-ban megjelent cikkükben: Galpα(1→6)Galpα(1→?)Fucα(1→2)Galpβ(1→3)GlcNAc(1→?)HyPro. Ebből a szerkezetből az látható, hogy a fehérjemolekula hidroxiprolinja egy törzs triszachariddal [Fucα(1→2)Galpβ(1→3)GlcNAc] glikozilezett, amely megegyezik az 1-es típusú H-vércsoportantigén szerkezetével, és erre épül egy α-kötéseket tartalmazó digalaktozil-antenna. Az oligoszacharid lánc kiépülése tehát, feltételezhetően, két fő lépésben zajlik: a törzsrész szintézise után a digalaktozil rész komplex glikozilezés útján kerül a molekulára. Ez a felismerés azért jelentős, mert sokáig az volt a szakterületen dolgozók álláspontja, hogy komplex glikozilezés csak a magban történhet, ebben az esetben viszont kimutathatóan a citoplazmában játszódott le a folyamat. A képletben található kérdőjelek az eddig még tisztázatlan kapcsolódási helyet, illetve sztereokémiájú kötést jelentik, amelyekre csak évekkel később sikerült javaslatot tenniük ugyanazon szerzőknek.^{13,14}

A glikokonjugátum további, részletes analízisekor a következőket derítették ki West és munkatársai:¹⁵ az oligoszacharid lánc esszenciális az Skp1 funkciójának betöltéséhez, mert a fehérje, működése során, csak így tud a sejtmagba kerülni; a cukorrész hiányában ez a folyamat nem tud lejátszódni. A molekulában található hidroxiprolin 4-hidroxiprolinnak adódott, ami ismét újszerű, mert ezt a típust eddig csak növényekben találták meg arabinozilezett, illetve galaktozilezett formában.¹² Ebben az esetben a hidroxiprolint egy *N*-acetil-glükózamin glikozilezi.

Az Skp1 expressziójának és funkciójának kapcsolatát a *Dictyostelium* működésével a szerzők¹³ részletesen vizsgálták és 2002-ben publikálták egy kisebb terjedelmű áttekintő közleményben. Ebből a közleményből a pentaszacharid bioszintézisére vonatkozó eredményeket szeretném idézni, amelyeket az 1. Táblázatban foglaltam össze.

Ha a lehetséges pentaszacharid izomereket vesszük, akkor a molekula digalaktozil része a fukóz egységet tartalmazó triszacharidhoz háromféleképpen, a fukóz rész 2-es, 3-as, valamint 4-es OH-csoportján keresztül is kapcsolódhat. Mivel ebben az időben a szerzőknek még nem sikerült ennek a kapcsolódásnak a helyét pontosan meghatározni,

Kutatócsoportunkban célul tűztük ki, hogy szerkezetbizonyításként három olyan pentaszacharidot szintetizálunk, amelyek a fent leírt szekvenciával rendelkeznek, és eltérően kapcsolódnak a fukóz egységen. A három izomer pentaszacharid szerkezetét az 1. ábrán láthatjuk.

Szerkezet	Enzim	Protein
Pro143-Skp1		
↓	Prolil-4-hidroxiláz	
4-HyPro143-Skp1		
↓	PP α GlcNActransferáz	GnT51
GlcNAc α 1 \rightarrow 4-HyPro143-Skp1		
↓	β 1 \rightarrow 3Galaktoziltransferáz	FT85
Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc α 1 \rightarrow 4-HyPro143-Skp1		
↓	α 1 \rightarrow 2Fukoziltransferáz	FT85
Fuc α 1 \rightarrow 2Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc α 1 \rightarrow 4-HyPro143-Skp1		
↓	α 1 \rightarrow ?Galaktoziltransferáz	
Gal α 1 \rightarrow Fuc α 1 \rightarrow 2Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc α 1 \rightarrow 4-HyPro143-Skp1		
↓	α 1 \rightarrow 6Galaktoziltransferáz	
Gal α 1 \rightarrow 6Gal α 1 \rightarrow Fuc α 1 \rightarrow 2Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc α 1 \rightarrow 4-HyPro143-Skp1		

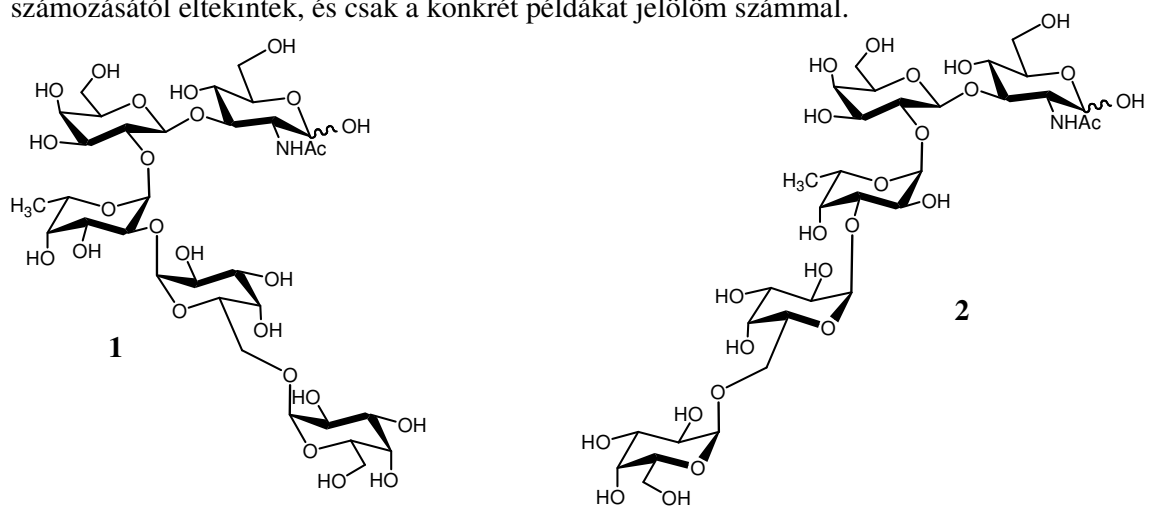
1. Táblázat

A Kutatócsoportunkban folyó szintetikus munka elkezdése után jelent meg West és munkatársainak egy közleménye,¹⁴ amelyben azt írják, hogy megtalálták az enzimet (α 1,3-galaktoziltransferáz), ami a 4. galaktóz egység és a fukóz közötti kötést hozza létre, és a kötés α 1 \rightarrow 3 típusú. Az enzimrel végrehajtott reakciókat szintetikus fukozil α 1 \rightarrow OBn származékokkal végezték, és azt vizsgálták, hogy az UDP-galaktózból származó galaktózt a fukóz melyik OH-csoportjára viszi rá. A termékelegy analíziséhez szintén preparatív úton előállított standardekot használtak, és arra a megállapításra jutottak, hogy az enzimreakció terméke a Gal α 1 \rightarrow 3Fuc α 1 \rightarrow OBn vegyülettel mozgott együtt kromatográfiásan, vagyis ez igazolja az 1 \rightarrow 3 kötést.

A szerzők által leírt kötéstípus meghatározás csak egyféle mód a sok lehetséges megoldás közül. Véleményünk szerint az jelent biztos választ a szerkezetet megcélzó

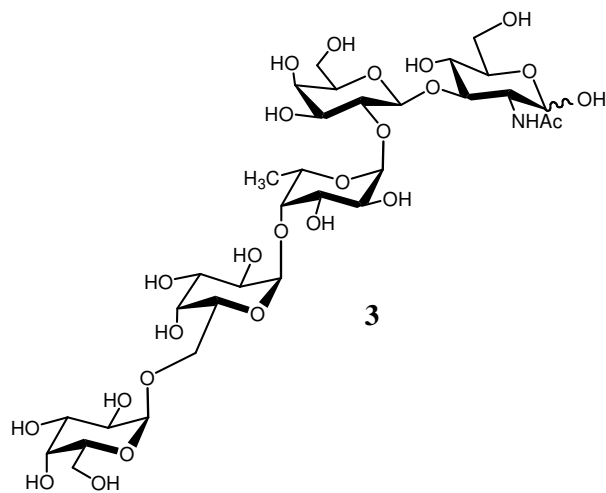
kérdésekre, ha az egész struktúrát tudjuk spektroszkópiai úton (NMR, MS-MS) igazolni, és a természetes forrásból vett anyaggal összehasonlítani. Ezért a kitűzött célt megtartva a munkát tovább folytattuk, és – mint az látható lesz – sikerrel szintetizáltuk meg a három izomer pentaszacharidot. Az előállított vegyületek ezenfelül tartalmaznak olyan kötéstípusokat, amelyek szintetikus szempontból nem ismertek az irodalomban.

Az általam elvégzett kísérletek szerves kémiai jellegűek, ezért az irodalmi áttekintés további részeiben a hangsúlyt a kémiai ismeretekre helyezem: az oligoszacharid-szintézis és az ehhez kapcsolódó védőcsoport-stratégia idevágó fejezeteit tárgyalom. Az irodalmi áttekintésben nagyrészt 'R'-csoportokkal felruházott általános képleteket használok, ezek számozásától eltekintek, és csak a konkrét példákat jelölöm számmal.



Galpα(1→6)Galpα(1→2)Fucα(1→2)Galpβ(1→3)GlcNAc

Galpα(1→6)Galpα(1→3)Fucα(1→2)Galpβ(1→3)GlcNAc



Galpα(1→6)Galpα(1→4)Fucα(1→2)Galpβ(1→3)GlcNAc

1. ábra

2.2 Glikozilezési módszerek

2.2.1 Oligoszacharidok szintézise

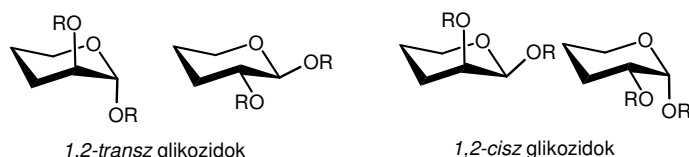
Az oligoszacharidok szintézisének területén számos új módszert fejlesztettek ki az elmúlt 30 évben, ezekről az eredményekről több összefoglaló mű jelent már meg.¹⁶⁻²⁶ Mivel nem létezik általánosan elfogadott módszer, ezért a felmerülő kémiai problémák megoldására a már kidolgozott eljárások közül lehet kiválasztani a legmegfelelőbbet, esetleg újak keresése szükséges.

Az oligoszacharidok előállítása során két polifunkciós molekulát kell glikozidos kötéssel regio- és sztereoselektíven összekapcsolni. A regioszelektivitás biztosítása érdekében a glikozil akceptornak általában csak a glikozilezendő hidroxil csoportja szabad, a többi csoportját éter, észter vagy acetál típusú védőcsoportokkal blokkolják. A glikozil donor anomer centrumában könnyen aktiválható, jól távozó csoport található, és ennek hidroxil csoportjait is védik, nehogy glikozil akceptorként is részt vegyen a reakcióban. A sztereoselektivitást a megfelelő reakciókörülmény alkalmazásával, valamint a védőcsoportok helyes megválasztásával lehet elérni. Az így előállított védett oligoszacharidról a védőcsoportok eltávolítását lehetőleg enyhe körülmények között kell végezni, hogy a már kialakult interglikozidos kötések ne hasadjanak és ne anomerizálódjanak. Mindezeket a szempontokat figyelembe véve azt mondhatjuk, hogy egy magasabb tagszámú oligoszacharid szintézise nagyon körültekintő tervezést igényel.

2.2.1.1 A glikozidos kötés kialakítása

A glikozilezés sztereoselektivitása szerint, azaz a glikozidos kötés és a szomszédos szénatom térállása alapján, a következő kötéstípusokat különböztetjük meg: α -1,2-*transz* glikozidok (pl: α -mannopiranozidok), β -1,2-*transz* glikozidok (pl: β -glükopiranozidok), α -1,2-*cisz* glikozidok (pl: α -glükopiranozidok) és a β -1,2-*cisz* glikozidok (pl: β -mannopiranozidok). (2. ábra)

A glikozidos kötés konfigurációjának kialakulását két alapvető elv vezérli: az anomer effektus az α -glikozidok kialakulásának kedvez, míg a szomszédcsoporthoz való részvétel a C-2-n az 1,2-*transz*-glikozidok képződését segíti.

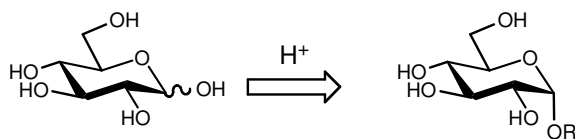


2. ábra

A különböző glikozilezési eljárások csoportosítását a glikozil donorok aktiválására kidolgozott módszerek bemutatásával kísérem meg.

2.2.1.2 Fischer glikozilezés

Szabad cukrok és alkoholok savkatalizált reakcióban glikoziddá alakíthatók:²⁷

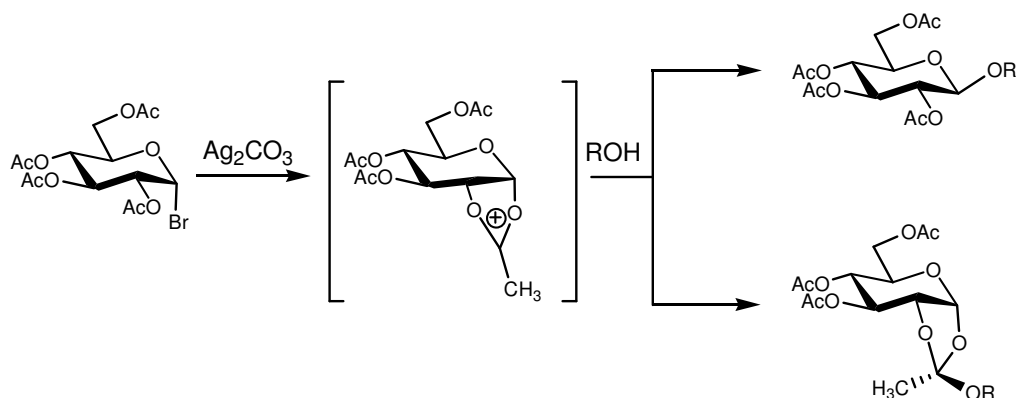


3. ábra

A Fischer-féle glikozilezés egyensúlyi reakció, de a nagy savkoncentráció és a hosszú reakcióidő a termodinamikailag stabilabb piranóz gyűrű és α -glikozid kialakulásának kedvez. A reakció során nyert hozamok és a sztereoselektivitás nem túl magas, viszont az adott anomertiszta glikozidokat általában kristályosítással könnyen ki lehet nyerni a reakcióelegyből. Ezt a módszert főleg oligoszacharidok kiindulási anyagainak nagy mennyiségben történő előállítására használják.

2.2.1.3 A glikozil-halogenidek mint glikozil donorok

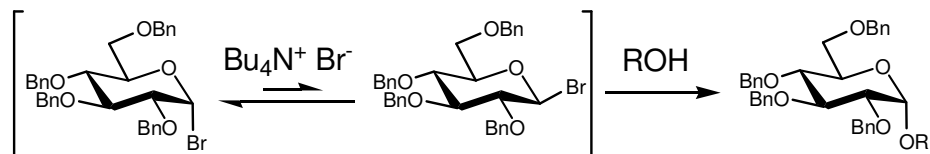
1901-ben Koenigs és Knorr²⁸ glikozil-bromidokból és alkoholokból előállított glikozidok szintézisét közölték. (4. ábra) A reakciót Ag_2CO_3 promotor jelenlétében végezték, később Ag_2O promotort is alkalmaztak. Ezeknek a donor-promotor rendszereknek az alkalmazásakor víz képződik, ezért alacsony a glikozilezés hozama, ám ez javítható, ha CaSO_4 -ot (Drierite)²⁹ adnak a reakcióelegyhez. Oldható promotorok használatával a vízképződés elkerülhető: Zemplén a $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ³⁰ promotort vezette be, Helferich $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ³¹ és $\text{HgBr}_2/\text{Hg}(\text{CN})_2$ ³² elegyét alkalmazta. Különösen nagy jelentőségű volt az ezüst-trifluor-metán-szulfonát bevezetése (AgOTf)³³.



4. ábra

A peracetylezett glükopiranozil-bromidból 1,2-*transz*-glikozid képződik, mivel a 2-es pozícióban résztvevő csoport található. A szomszédcsoport részvétel miatt aciloxónium ion képződik, amely lefedi az anomer centrum egyik oldalát, és így a nukleofil csak az ellentétes oldalról tudja megközelíteni a glikozidos szénatomot. (4. ábra) A Koenigs-Knorr reakció során ortoészter képződését is megfigyelhetjük, amely oldható bázisok (pl: kollidin) alkalmazásakor alakulhat ki leginkább.³²

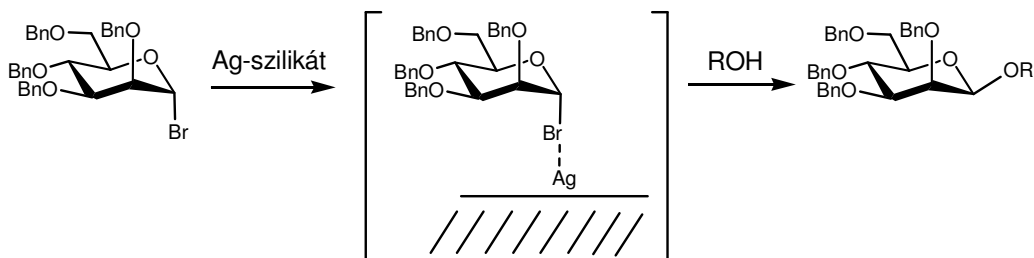
Az α -1,2-*cisz*-glikozidok szintézisére fejlesztették ki az *in situ* anomerizáción alapuló módszert.³⁴



5. ábra

A 2-es pozícióban nemrésztvevő csoportot tartalmazó α -glikozil-bromidot β -bromiddá alakítják halogenid ion katalizált reakcióban, tetrabutil-ammónium-bromid jelenlétében. A β -glikozil-bromidnak az egyensúlyi koncentrációja alacsony az anomer effektus miatt, de reakciója az alkohollal gyors, amely az anomer centrumon történő inverzió miatt α -glikozid képződéséhez vezet.

β -mannozidok szintéziséhez oldhatatlan Ag-vegyületeket, például Ag-szilikátot használnak (6. ábra).³⁵ Az oldhatatlan promotor leárnyékolja az α -oldalt, ennek következtében a nukleofil csak az ellentétes oldalról tudja megközelíteni az anomer centrumot, így β -1,2-*cisz* glikozidokat nyerhetünk konfiguráció inverzióval. Ez a módszer azonban csak reaktív glikozil-bromidok és reaktív akceptorok esetén működik, és általában nem teljesen sztereoselektív.



6. ábra

A β -1,2-*cisz* glikozidok előállítása jelenti a legnagyobb kihívást a szénhidrátkémikusok számára. Az ilyen típusú glikozidos kötés kialakítását számos esetben közvetett úton valósítják meg. Ilyenkor először β -1,2-*transz* glikozidokat állítanak elő, majd megváltoztatják a C-2 konfigurációját, például a szabad 2-OH oxidálásával és az ezt követő sztereoselektív redukciójával.³⁶

Számos oligoszacharidban megtalálhatóak a 2-amino-2-dezoxi cukrok *N*-acetyl származékai. Sajnos általában a glikozil-halogenidek és más glikozil donorok *N*-acetyl származékai közvetlenül nem alkalmasak 1,2-*transz* glikozidok szintézisére, mivel a glikozilezés során oxazolinokká alakulnak. Ezek a vegyületek alacsony reaktivitásuk miatt donorként csak nagyon reaktív akceptorok glikozilezésére alkalmasak. Ezért 1,2-*transz* glikozidok szintézise során olyan *N*-védőcsoporttal kell ellátni a glikozil donort, amely lehetőleg résztvevő csoportként viselkedik és kis stabilitású, reaktív oxazolin képződik belőle, amely könnyen átalakul a kívánt glikoziddá. Ilyen *N*-védőcsoport például a triklóracetyl (TCA), a triklór-etoxi-karbonil (Teoc, Troc), *p*-nitro-benziloxi-karbonil (PNZ). Vannak olyan *N*-védőcsoportok, amelyek alkalmazásakor nem képződik oxazolin, például ftaloil (Phth), diklór-ftaloil (DCP), dimetilmaleoil (DMM), *N,N*-diacetyl.³⁷ Az α -1,2-*cisz* glikozidok előállítására általában olyan glikozil donorokat alkalmaznak, amelyek 2-es pozíciójában nemrésztvevő csoport található, ilyenek például a 2-azido-2-dezoxi cukrok glikozil-halogenidjei.

A legnagyobb hátránya a Koenigs-Knorr módszernek, hogy legalább ekvivalens mennyiségű promotorra van szükség a glikozilezési reakciókban, és problémát okoz még a glikozil-bromidok termikus instabilitása, főleg a elektronküldő *O*- és *N*-védőcsoportok alkalmazása esetén.

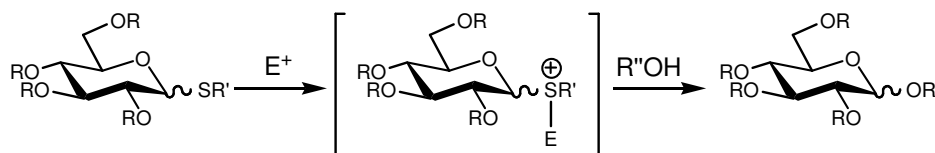
A glikozil-fluoridok stabilabbak a többi glikozil-halogenidhez képest. Huszonöt évvel ezelőtt kezdték alkalmazni ezeket a vegyületeket glikozil donorként.³⁸ Ezeket a származékokat különleges fluorofil Lewis savakkal lehet aktiválni. Az eredeti módszer során

AgClO₄/SnCl₂-t alkalmaztak promotorként. Később számos katalizátor/promotor rendszert fejlesztettek ki, például: trimetil-szilil-triflát (TMSOTf),³⁹ SiF₄,³⁹ bór-trifluorid-dietil-éterát (BF₃.OEt₂),⁴⁰ Me₂GaCl,⁴¹ TiF₄,⁴² Tf₂O,⁴³ LiClO₄,⁴⁴ Yb(OTf)₃ és más ritka földfémek sói,⁴⁵ Cp₂HfCl₂/AgClO₄.⁴⁶

A glikozil-fluoridokat főleg 1,2-*cisz*-glikozidok szintézisére használják 2-*O*-benzil nemrésztvevő csoport jelenlétében, ritkábban 1,2-*transz*-glikozidok előállítására is alkalmazhatóak, ha a 2-es pozícióban résztvevő csoport van.

2.2.1.4 Tioglikozidok

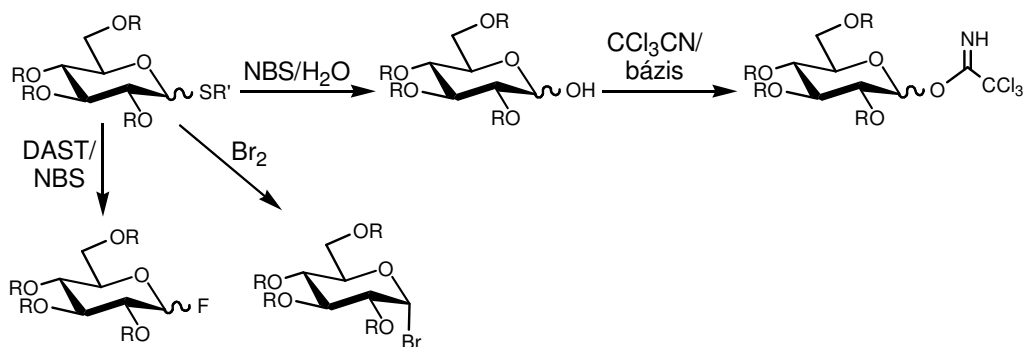
A tioglikozidok a stabil glikozil donorok csoportjába tartoznak, és nagymértékű stabilitást mutatnak számos védőcsoport manipuláció során. Leggyakoribb képviselői a metiltio-,⁵¹ etiltio-,⁵¹ és feniltio⁴⁷-glikozidok. Kezdetben promotorként HgSO₄⁴⁷-ot, PhHgOTf⁴⁸-ot vagy NBS⁴⁹-t alkalmazták, de ekkor még csak gyenge hozamokat tudtak elérni használatukkal. Jobb hozamot kaptak, amikor a toxikus metil-triflát⁵⁰ volt az aktiváló ágens. MeOTf alkalmazása során előfordulhat, hogy az aglikon részben metileződik, főleg ha alacsony reaktivitású az akceptor.



7. ábra

Később még hatékonyabb tiofil promotorok kifejlesztésére került sor, például a dimetil(metiltio)sulfónium-trifluorometánszulfonát (DMTST),⁵¹ a NIS/TfOH⁵² és a jódonium-dikollidin-perklorát (IDCP),⁵³ amelyek alkalmazása során anomer szulfónium ion intermedieren keresztül játszódik le a glikozilezési reakció (7. ábra).

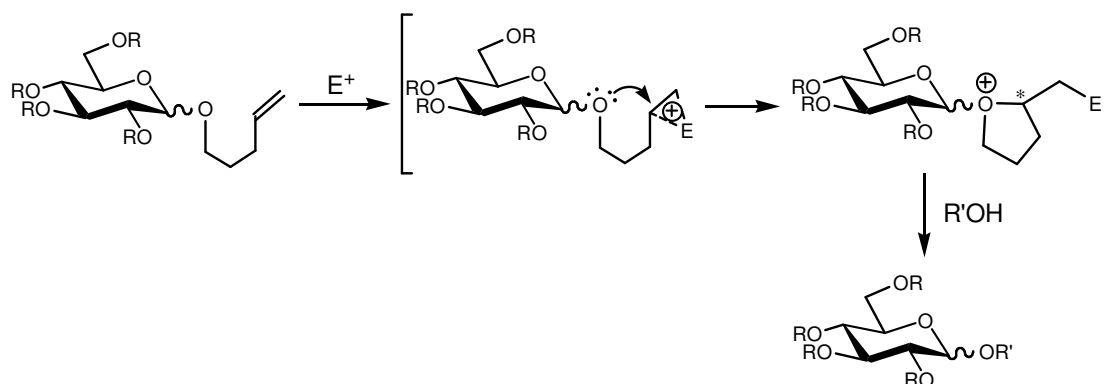
A tioglikozidok oxidációja során szulfoxidok képződnek, amelyeket Tf₂O promotor jelenlétében glikozil donorként lehet alkalmazni.⁵⁴ Emellett könnyen átalakíthatóak más glikozil donorrá, például fluoriddá, bromiddá és triklór-acetimidáttá és ezért kombinálni lehet ezekkel a módszerekkel (8. ábra).



8. ábra

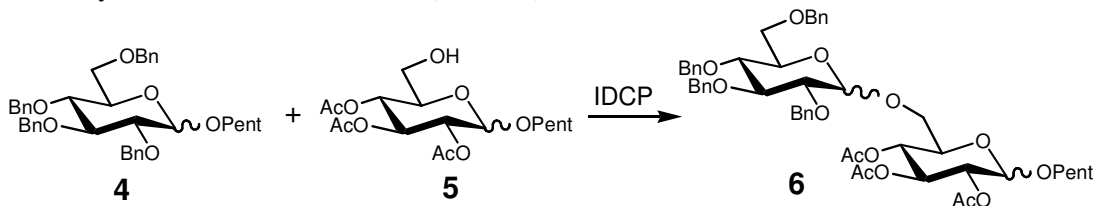
2.2.1.5 Pent-4-enil-glikozidok

A stabil glikozil donorok egy másik típusát képviselik a pent-4-enil-glikozidok. Elektrofilekkel történő aktiválással glikozil donorként lehet felhasználni ezeket a vegyületeket. A promotorok lehetnek például: IDCP,⁵⁵ NIS/Et₃SiOTf,⁵⁶ amelyek alkalmazása gyűrűs oxónium ion intermedier kialakulásához vezet (9. ábra).



9. ábra

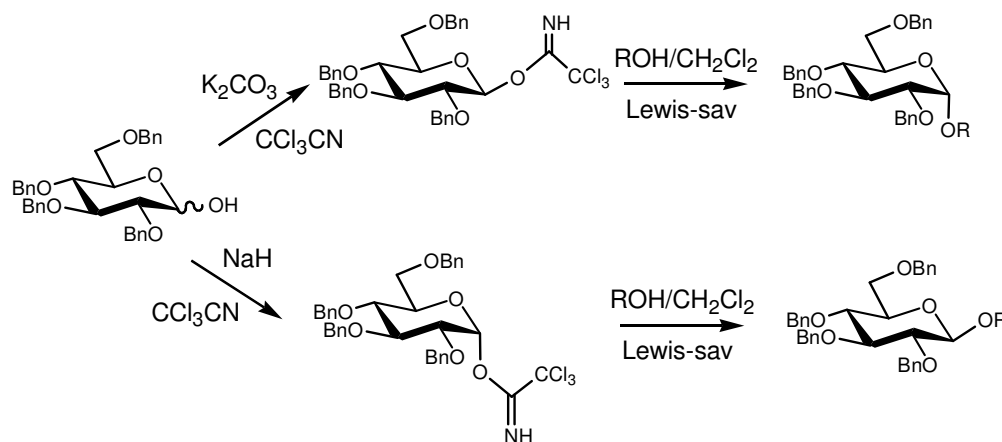
A pentenil-glikozidok egyidejűleg használhatóak glikozil donorként és glikozil akceptorként is az „armed-disarmed” elv⁵⁷ alkalmazásával. Ennek lényege az, hogy amikor elektronküldő („armed”) védőcsoportokat alkalmaznak a donor molekulán, akkor azt már enyhe promotórral is aktiválhatóvá teszik (pl: IDCP-vel), míg ha az akceptor molekula dezaktiváló, elektronvonzó („disarmed”) védőcsoportokkal rendelkezik, akkor az a reakció körülményei között nem aktiválódik (10. ábra).



10. ábra

2.2.1.6 Triklór-acetimidátok

Igen hatékony glikozil donoroknak bizonyultak a Schmidt és munkatársai⁵⁸ által bevezetett triklór-acetimidátok. Előállíthatóak hemiacetálokból triklór-acetonitrillel bázis katalizált reakcióban. A β -triklór-acetimidátok szelektív előállításához bázisként K_2CO_3 -ot⁵⁹ alkalmaznak (kinetikai kontroll), míg ha a bázis NaH ⁵⁸ vagy Cs_2CO_3 ,⁶⁰ akkor kizárólag α -triklór-acetimidátok képződnek (termodinamikai kontroll, 11. ábra). Ha 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU)⁶¹ a bázis, akkor α,β anomer keveréket kapunk. A triklór-acetimidátok általában eléggé stabilak és oszlopkromatográfiával tisztíthatók.

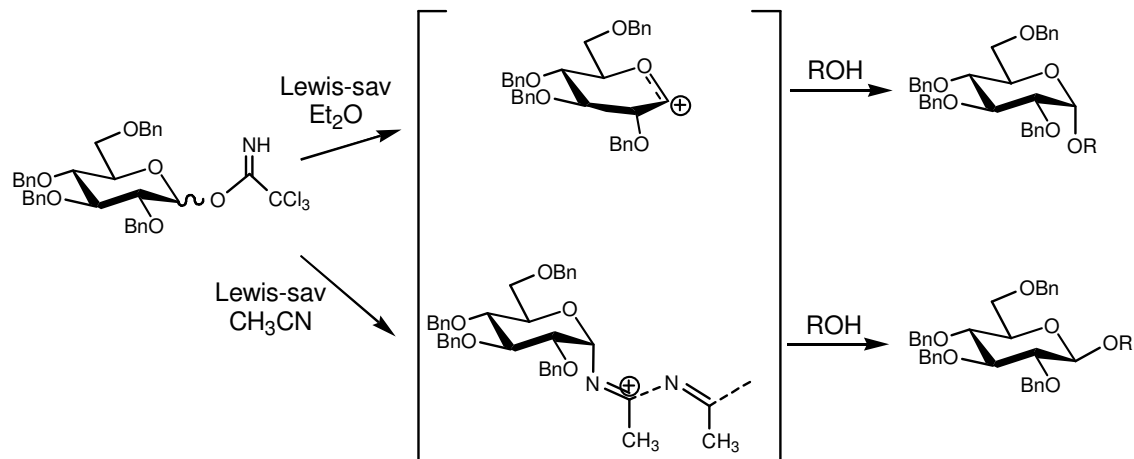


11. ábra

A glikozil-triklóracetimidátok katalitikus mennyiségű Lewis savval aktiválhatók, de a sztereoselektivitás függ a katalizátortól, az oldószertől és az imidát konfigurációjától. Eredetileg a glikozilezési reakcióban $BF_3 \cdot Et_2O$ -ot vagy $TMSOTf$ -ot alkalmaztak Lewis savként.⁵⁸ Azóta más szilil-triflátot, valamint más Lewis savat is alkalmaztak katalizátorként, például $Sn(OTf)_2$,⁶² $ZnBr_2$,⁶⁰ piridínium-*p*-toluolszulfonát (PPTS),⁶³ $AgOTf$,⁶⁴ $LiOTf$ ⁶⁵ és $LiClO_4$.⁶⁶ A 2-es pozícióban nemrésztvevő csoportot tartalmazó β -triklór-acetimidátokból α -glikozidokat lehet előállítani sztereoselektíven, gyenge Lewis savval ($BF_3 \cdot Et_2O$), nempoláros oldószerben és alacsony hőmérsékleten, mert ezek a körülmények az S_N2 reakciónak kedveznek. Hasonló reakciókörülmények között α -triklór-acetimidátokból β -glikozidok képződnek. Erősebb Lewis savakkal magasabb hőmérsékleten, függetlenül a triklór-acetimidát konfigurációjától, α -glikozidok kialakulása a kedvező. Az α -glikozidokat szintén elő lehet állítani nagy sztereoselektivitással a triklór-acetimidátok α/β anomer keverékéből dietil-éterben.⁶⁷ Acetonitrilben alacsony hőmérsékleten sztereoselektíven β -glikozidok képződnek (12. ábra).⁶⁸

Az 1,2-*transz*-glikozidok is előállíthatóak 2-es pozícióban résztvevő csoportot tartalmazó α - vagy β -triklór-acetimidátokból nagyon jó hozammal és sztereoselektivitással.

A triklor-acetimidátos módszer előnyei a következők: viszonylag stabil vegyületek, nincs szükség csak katalitikus mennyiségű Lewis savra, kiváló glikozil donorok és számos lehetőség van a sztereokontrollra. Ezenkívül sem víz, sem erős savak nem képződnek a glikozilezési reakció során, ennek megfelelően a triklor-acetimidátokkal végzett glikozilezések általában magas hozamúak és a kialakult glikozidos kötés nem anomerizálódik.



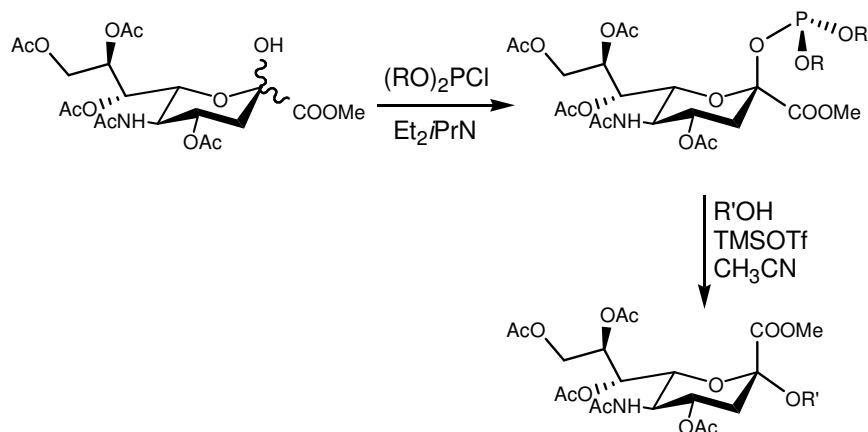
12. ábra

2-Amino-2-dezoxi glikozidok szintézisére is alkalmasak a triklor-acetimidátok, mivel sikeresen használhatóak *N*-védőcsoportok mellett.⁶⁹

2.2.1.7 Egyéb módszerek

A **glikozil foszfitokat** a triklor-acetimidátokhoz hasonló módon használják fel^{70,71} a glikozilezések során (13. ábra). A foszfit távozó csoportot széleskörűen alkalmazzák neuraminsav glikozidok szintézisére. A glikozil-foszfitok előállíthatóak olyan cukrokból, amelyek anomer hidroxil csoportja szabad, foszfor-kloriditokkal vagy foszfor-amiditokkal Hünig-bázis jelenlétében.^{72,73}

A neuraminsav glikozil-foszfitjai általában β -konfigurációjúak. A glikozil-foszfitokat katalitikus mennyiségű TMSOTf-tal aktiválják, a glikozilezési reakciót acetonitrilben végzik, amiben az ekvatoriális glikozid kialakulása a kedvezményezett és így α -glikozidok képződnek nagy sztereoselektivitással. Az így kapott hozamok általában magasabbak, mint más szialil donorok esetében (tioglikozidok, glikozil ditiokarbonátok).⁷⁰



13. ábra

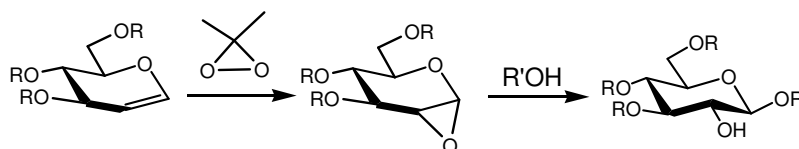
A **glikozil-acetátok** általában kevésbé reaktívak, mint a glikozil-halogenidek. Ennek ellenére széleskörűen alkalmazzák primer alkoholok (pl: metanol, 6-os hidroxil csoport) glikozilezésére Lewis sav katalizátor (pl: SnCl_4 ,⁷⁴ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁷⁵) jelenlétében.

A szulfonsav észterek jó távozó csoportok, ennek ellenére a **glikozil-szulfonátok** glikozil donorként való alkalmazása nagyfokú instabilitásuk miatt nem terjedt el.^{76,77}

A **glikozil-(tio)karbonátok** néhány származékának glikozil donor sajátosságait szintén vizsgálják, ilyenek például: az izopropenil-karbonát, az imidazolil-karbonát, a metil-xantát, imidazolil-tiokarbonát és a 2-tiopiridil-karbonát.⁷⁸⁻⁸⁰

A Koenigs-Knorr reakció gyakori melléktermékei az **ortoészterek**, amelyekből szintén elő lehet állítani aciloxónium iont. Kochetkov és munkatársai⁸¹ *tert*-butil ortoésztereket használtak glikozil donorként 2,6-dimetil-piridínium-perklorát promotor jelenlétében, de TMSOTf ⁸² promotorral is sikeresen át lehet rendezni ortoésztereket glikozidokká.

A **glikálokat** is alkalmazzák glikozil donorként, amióta Lemieux és munkatársai⁸³ arról számoltak be, hogy glikálokból alkoholokkal jód, valamilyen ezüst só és bázis jelenlétében 2-dezoxi-2-jód glikozidok képződnek. Promotorként IDCP,⁸⁴ NBS⁸⁵ és NIS⁸⁶ is alkalmazható. A glikálok könnyen átalakíthatóak epoxidokká dimetil-dioxiránnal:⁸⁷



14. ábra.

A képződő **1,2-epoxidokból** alkoholokkal 1,2-*transz*-glikozidok képződnek, jó sztereoselektivitással Lewis savak (ZnCl_2) jelenlétében.

2.2.2 Az oligoszacharid szintézisekben alkalmazott stratégiai eljárások

A több monoszacharid egységből felépülő oligoszacharidok előállítására számos stratégia létezik, ilyen például a lépésenkénti módszer, a blokkszintézis, kétszintű glikozilezés, kemoszelektív glikozilezés, ortogonális eljárás.

2.2.2.1 Lépésenkénti oligoszacharid szintézis

A lépésenkénti glikozilezés során mindig egy monoszacharid egységgel nő az oligoszacharid lánc. A glikozilezést könnyen aktiválható monoszacharid donorral végzik. Az egymást követő glikozilezési lépések között el kell távolítani a védőcsoportot az egyre nagyobb tagszámú oligoszacharid glikozilezendő hidroxil csoportjáról.

2.2.2.2 Blokkszintézis

A blokkszintézisek során a kívánt oligoszacharidot kisebb tagszámú oligoszacharid egységekből építik fel. Az egyik blokkot glikozil donorrá alakítják, majd elvégzik vele a másik egység szabad hidroxil csoportjának a glikozilezését. A blokkszintézis alkalmazása csökkenti a reakciólépések számát, ezenkívül lehetőséget ad arra, hogy a nehezebben kialakítható glikozidos kötések diszacharid szinten valósítsák meg. A módszer még hatékonyabbá tehető, ha kihasználjuk, hogy a glikozil-bromidok és a triklór-acetimidátok szelektíven aktiválhatók tioglikozid akceptorok mellett, mert az így képződő nagyobb tagszámú oligoszacharidokat azonnal felhasználhatjuk donorként a következő glikozilezési lépésben.

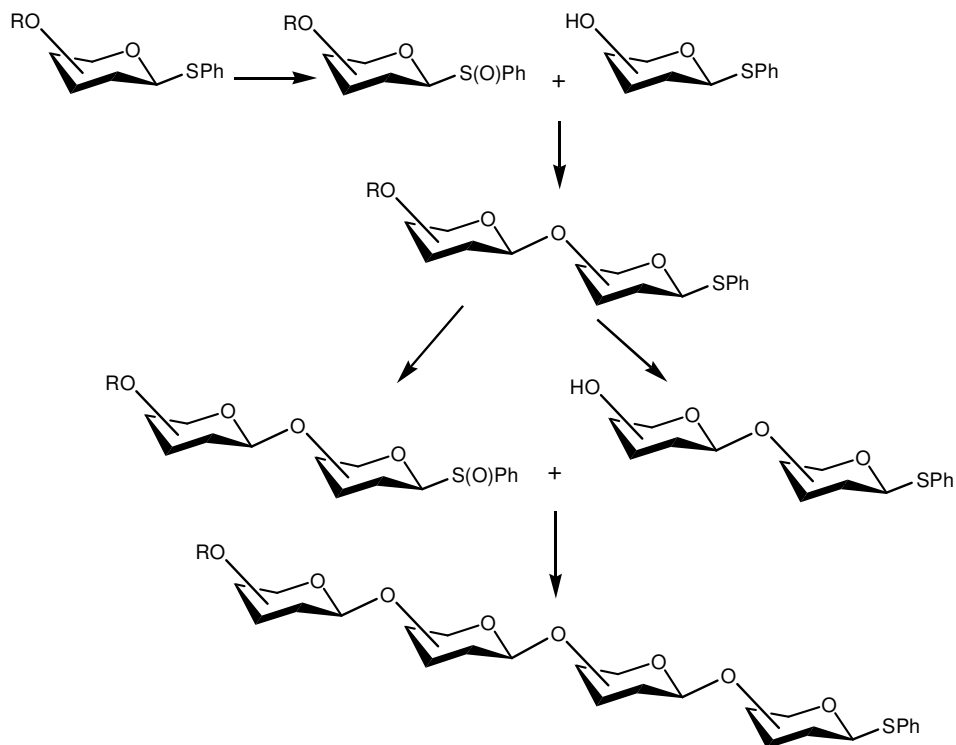
2.2.2.3 Kétszintű glikozilezés

A korábbiakban már említettük, hogy a tioglikozidok könnyen átalakíthatóak más glikozil donorokká (2.2.1.4 fejezet), amelyek szelektíven aktiválhatók tioglikozidok mellett. Ez az alapja a kétszintű glikozilezésnek.⁸⁸ Ennek megfelelően a tioglikozidok glikozil-fluoridokká alakíthatóak, amelyek fluorofil promotorokkal aktiválhatók és felhasználhatóak tioglikozid akceptorok glikozilezésére. Glikozil-szulfoxid donorokkal is megvalósítható ez a módszer (15. ábra).⁸⁹

2.2.2.4 Kemoszelektív glikozilezés

Fraser-Reid és munkatársai dolgozták ki a már korábban említett (2.2.1.5 fejezet) „armed-disarmed” elven alapuló módszert pentenil-glikozidok esetében. Az eljárás során aktiváló, éter típusú védőcsoportokat tartalmazó pentenil glikozidokkal végzik a dezaktiváló,

észter típusú védőcsoportokat tartalmazó pentenil-glikozidok glikozilezését enyhe promotor jelenlétében. Tioglikozidokat⁹⁰ és 1,2-epoxidokat⁹¹ is lehet kemoszelektíven aktiválni.

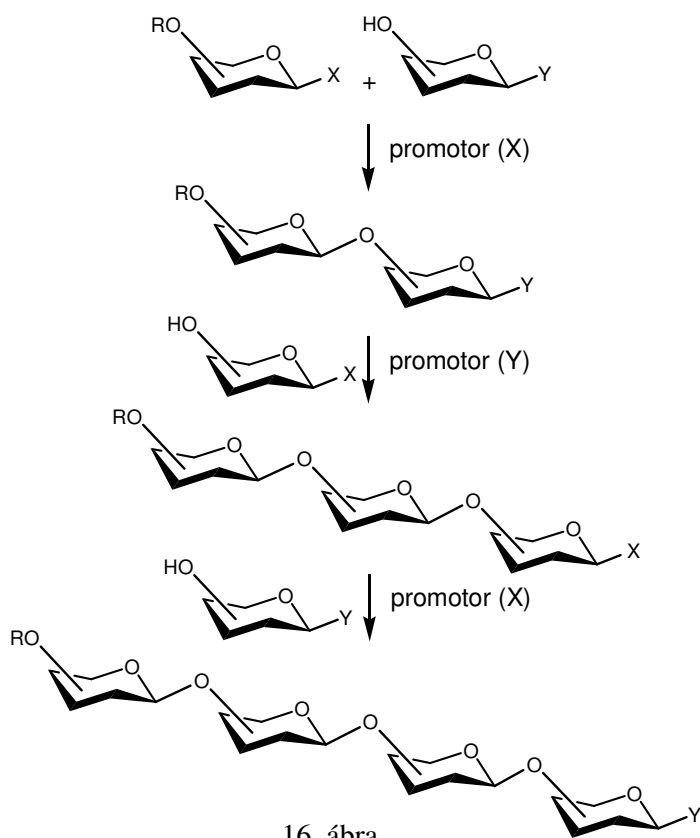


15. ábra

2.2.2.5 Ortogonális módszer

Az ortogonális stratégia során olyan glikozil-donorokat alkalmaznak, amelyek egymás jelenlétében szelektíven aktiválhatók. Ilyen vegyületek a glikozil-fluoridok és a tioglikozidok.⁹² Ez a módszer lényegében megegyezik a kétszintű glikozilezéssel azzal a különbséggel, hogy a 16. ábrán látható X-szel rendelkező donor nem feltétlenül Y-csoport átalakításával jön létre.

A fent leírt rövid összefoglalóban igyekeztem átfogó képet adni az oligoszacharidok kémiai szintézise területén elért eredményekről, de természetesen a dolgozat terjedelmi korlátai miatt csak a leggyakrabban alkalmazott módszerek és stratégiák bemutatására törekedtem. Az említett ok miatt még csak érintőlegesen sincs lehetőség beszámolni az enzimatis és kemo-enzimatis oligoszacharid szintézisekről.



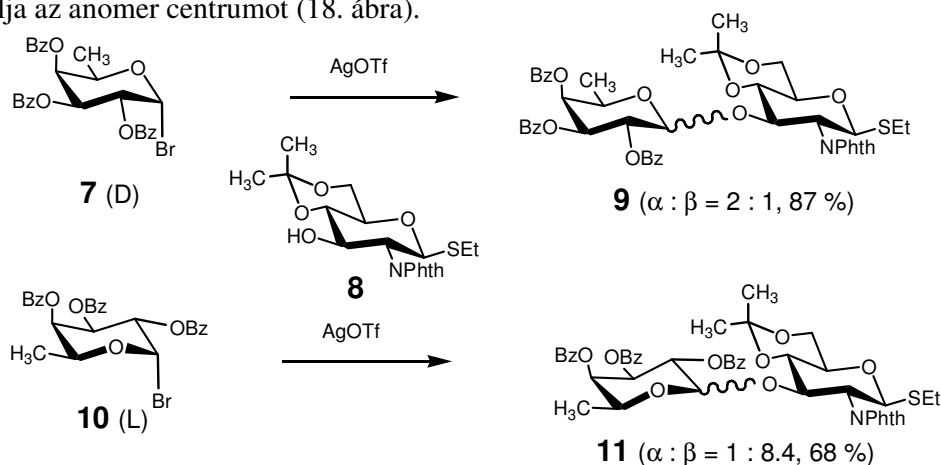
16. ábra

2.2.3 Glikozilezési reakciók során előforduló anomáliák

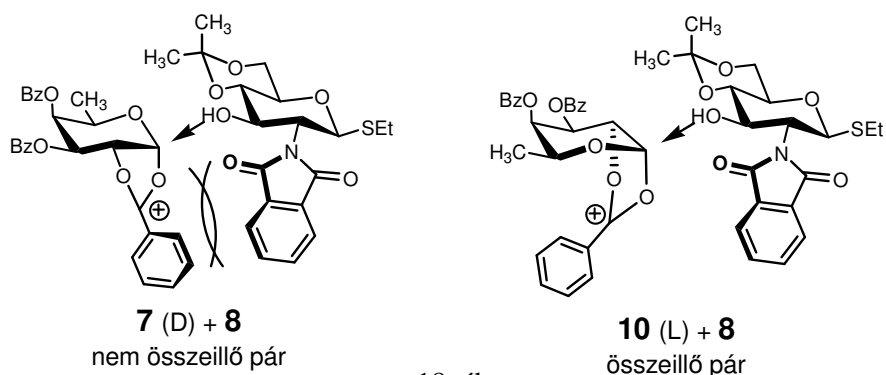
Mint korábban említettem, az oligoszacharid szintézisek kivitelezésére nincs általánosan alkalmazható módszer.¹⁷ A némiképp befolyásolható paramétereken túl (donor távozó csoportja, donor C-2-es csoportja, akceptor reaktivitása, hőmérséklet, promotor és oldószer milyensége) még számos, általunk befolyásolhatatlan tényezőnek kell teljesülnie egy reakció sikeres lefutásához, a kívánt termék képződéséhez. Egyik fontos tényező az, hogy a donorból képződő reaktív intermediernek és az akceptor molekulának jelentős affinitást kell egymás iránt mutatni a reakció átmeneti állapotában. Egy sztereokémiai kölcsönhatás átmeneti állapotában - két királis molekula találkozása esetén - sztérikusan összeillő és nem összeillő molekulapárok jöhetnek létre.⁹³ Az összeillő molekulapár terméké (vagy termékeké) alakul, míg a nem összeillő pár csak egy másik, az előzőtől eltérő, átmeneti állapoton keresztül szolgáltat termékeket. Az oligoszacharid szintézissel foglalkozó cukorkémikusok feladata az összeillő donor-akceptor párok megtalálása egy-egy kötéstípusra, a megfelelő sztereokémiájú kötés létrehozásának céljából. Ez az egyre nagyobb irodalmi ismeretanyag segítségével általában nem jelent problémát. Azonban előfordulnak esetek, amikor látszólag minden körülmény kedvez egy bizonyos anomer (vagy anomerarány)

képződésének, mégsem a várt termékek képződnek. Az anomális viselkedés magyarázatául legtöbbször szterikus tényezők szolgálnak. A következőkben néhány olyan példát szeretnék bemutatni, ahol váratlanul az ellentétes anomer keletkezik főtermékként.

Az első példában egy OBz csoportokkal rendelkező donor (**7**), és egy 3-as pozícióban szabad akceptor (**8**) között próbálták a szerzők⁹³ egy β -interglikozidos kötést létrehozni, ám α : β = 2 : 1 arányban két terméket is kaptak. A reakció tanulmányozása végett, érdekességképpen **7**-es származék enantiomerjével (**10**, L) is megismételték a glikozilezést, ekkor egy másik - a résztvevő csoport „helyes” működésének megfelelő termékarányt - (α : β = 1 : 8.4) kaptak (17. ábra). A reakció átmeneti állapotát modellel szemléltetve az derül ki, hogy a D-enantiomer esetében jelentős szterikus gátlás lép fel, ha a résztvevő benzoil csoport stabilizálja az anomer centrumot (18. ábra).



17. ábra

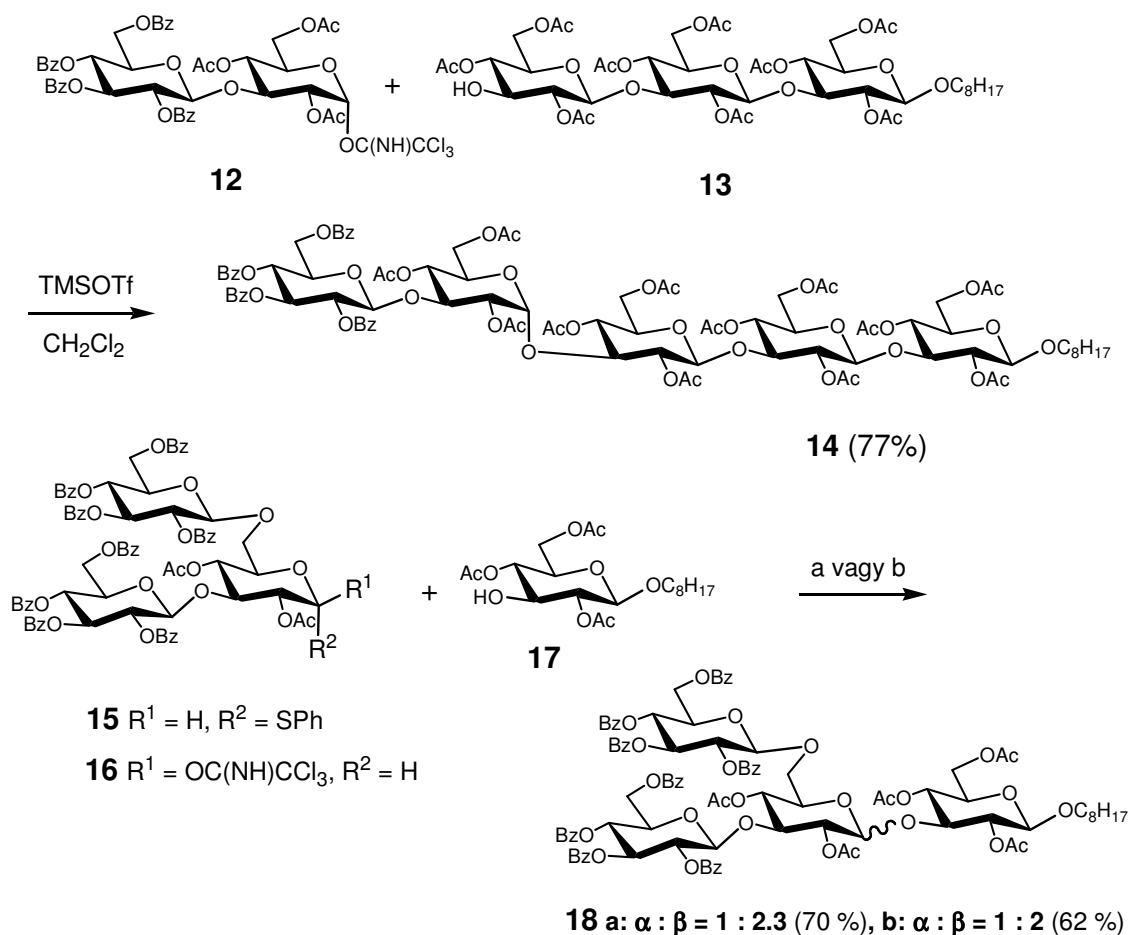


18. ábra

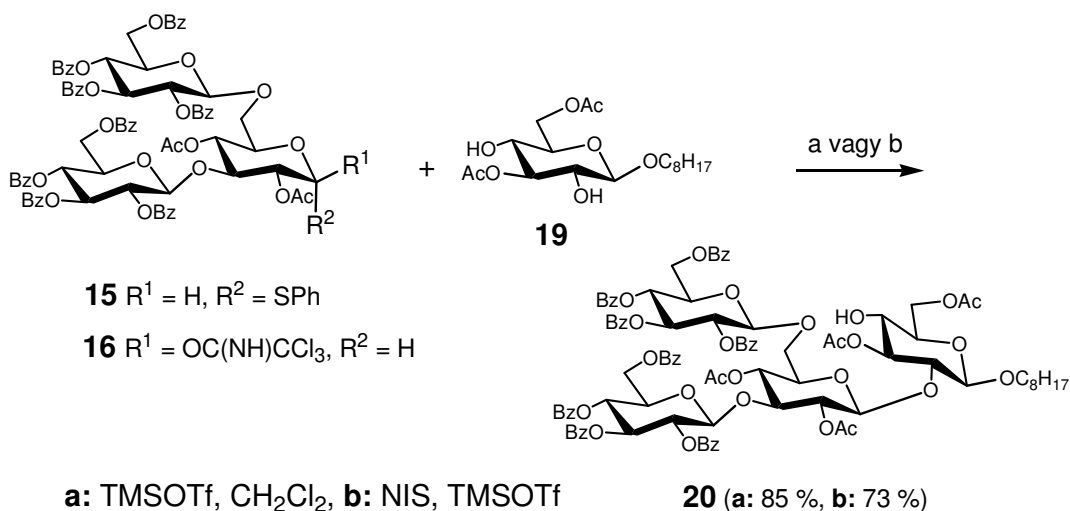
Ezért ebben a helyzetben az a donor-akceptor találkozás fog termékre vezetni, ahol a glikozílium ion „szabadon marad”, ekkor viszont az anomer effektus dominál és ez magyarázza az α -anomer nagyobb arányát. Az L-enantiomer reakciója közben viszont nem lép fel szterikus akadály, és főtermékként a várt β -anomer nyerhető ki.

Ha az akceptor szerkezetét egy konformációváltással megváltoztatjuk, és az eddig ekvatoriális 3-OH csoport axiális állásba fordul, akkor a korábbiakhoz hasonló donorokat (pl. **7**, **10**) alkalmazva könnyedén β -kötést hozhatunk létre.⁹³ Az ehhez hasonló esetekben, amikor a donor és az akceptor nem egészen összeillő párokat alkot, a reakció eredményét csak kismértékben lehet a körülmények változtatásával (oldószer, aktiválási mód) befolyásolni.

Egy másik publikációban⁹⁴ $\beta(1\rightarrow3)$ glükozidos kötésű oligoszacharidot próbáltak előállítani ugyancsak résztvevő csoport jelenlétében (**12**), de kizárólag α -glükozidot kaptak (**14**). A 3-as helyzetben szabad **17**-et **15**-ös és **16**-os vegyületekkel glikozilezve anomerkeverék keletkezett (**18**, 19. ábra) mindkét esetben, míg a **19**-es (2-es és 4-es helyen szabad) diolt ugyancsak **15**-tel és **16**-tal reagáltatva regio- és sztereoselektíven egy terméket (**20**) kaptak (20. ábra).



19. ábra



20. ábra

Az utóbbi három glikozilezést leíró közleményekben a szerzők nem adnak részletes magyarázatot a reakció anomális lefutására, de – valószínűsíthetően – szterikus tényezők rejlenek az ellentétes konfigurációjú termékek képződése mögött. A glükóz 3-as OH-csoportja (ekvatoriális helyzetben) egy eldugottabb hidroxil-csoport és ennek megközelítése, a legtöbb (résztvevő csoporttal rendelkező) donor számára csak akkor válik lehetővé, ha a C-2-es aciloxóniumion nem stabilizálja az anomer centrumot. Ezért a glükóz 3-as hidroxil-csoportjának glikozilezése nem is bizonyul olyan könnyű feladatnak, mint ahogyan az a „papíron lerajzolva” látszik. Az utolsó példában található glükóz származék 2-es OH-csoportja viszont minden probléma nélkül glikozilezhető a megfelelő termékek keletkezése mellett, mert ez a hidroxil-funkció nem olyan „rejtőzködő”, mint a glükóz 3-asa.

Az említettekhez hasonló példák még fellelhetők a szakirodalomban.⁹⁴⁻⁹⁶ Galaktóz és galaktózamin donor vegyületek esetében, ha a cukorgyűrűt egy acetállal (pl. 4,6-*O*-benzilidén) rögzítjük, akkor résztvevő csoport mellett is α -glikozid nyerhető, sokszor mint egyetlen sztereokémiai termék. Ebben az esetben egy másik tényező lép fel, nevezetesen a galaktóz 4,6- (vagy akár 3,4) helyzetében található acetál olyannyira stabilizálja a cukorgyűrű szék konformációját, hogy az nehezen lesz képes az aciloxónium-(oxazolínium) ion intermedier kialakulásához szükséges minimális konformációváltást is megtenni. Erre bizonyíték az, hogy acetálgyűrűvel rendelkező *N*-acetyl galaktózamin donor vegyületek aktiválásakor az oxazolin köztitermék nem izolálható, míg acetálgyűrűt nem tartalmazó származékok esetében a reakció lefutása megáll az oxazolin-köztitermék szintjén.

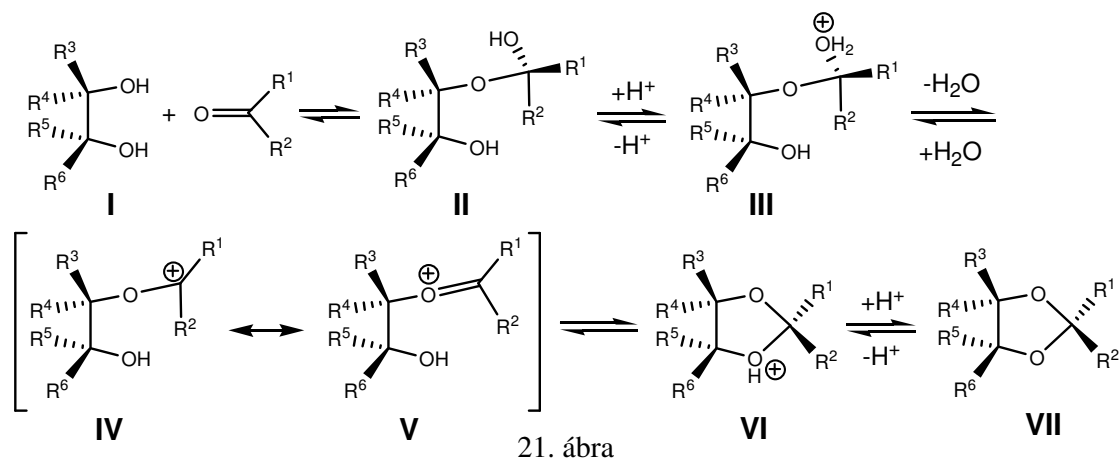
2.3 Acetál védőcsoportok a szénhidrátkémiában

A cukorkémiában a legtöbb szerves kémiából ismert védőcsoport alkalmazható. Egy szénhidrátmolekula esetén, lévén poliol, az OH-csoportok változatos védelméről kell gondoskodnunk elsősorban. Ezt különböző, egymás jelenlétében is manipulálható, észter, éter és acetál védőcsoportokkal valósíthatjuk meg. Funkciós csoportként előfordulhat még karboxil-, amino-, ritkább esetben karbonil- és tiolcsoport is. A következő oldalakon a védőcsoportkémia számomra fontos alapismereteit tárgyalom.

A gyűrűs acetál alkalmas a poliol két hidroxiljának egyidejű védelmére,^{98,99} ugyanakkor a két védett hidroxil egyszerre, vagy egymástól függetlenül is felszabadítható. A gyűrű tagzáma alapján 1,3-dioxolán (öttagú) és 1,3-dioxán (hattagú) típust különböztethetünk meg. A monofunkciós védőcsoporttal szemben előnyük, hogy a polioloknak egyszerre két hidroxilcsoportját védhetjük meg regioszelektíven, a védett hidroxilok egyikét ugyancsak regioszelektíven felszabadíthatjuk, illetve, egyszerű savas hidrolízissel, mindkettőt regenerálhatjuk.

2.3.1 Acetálozás aldehidekkel és ketonokkal; átacetálozás

E savkatalizált kondenzáció a leggyakrabban alkalmazott módszer gyűrűs acetálok előállítására. Diolok vagy poliolok karbonilvegyületekkel reagálva 1,3-dioxán, vagy 1,3-dioxolán típusú ciklusos acetálokat képeznek. A reakció általános mechanizmusa:¹⁰⁰



21. ábra

Ugyanez a reakciósor felírható 1,3-dioxánokra is. A II hemiacetálból gyors protonálódás, és vízkilépés után kialakul a IV ↔ V oxokarbénium intermedier, majd, sebességhatározó lépésként, lassú ciklizáció következik. A gyűrűtagszám, illetve a konformáció kialakulása szempontjából néhány tényezőnek meghatározó szerepe van. A IV ↔ V oxokarbénium ion nagyon reaktív, és stabilitását két effektus determinálja: az oxoreagens szubsztituenseinek

(R¹, R²) direkt stabilizáló hatása (IV forma), illetve a diolszubsztituenseknek (R³,R⁴) az V állapotra gyakorolt hatása. Ugyanakkor sztérikus tényzők is szerepet játszhatnak.

Általában elmondhatjuk - Clode munkája alapján⁹⁸ -, hogy a savkatalizált acetálképzés termodinamikusan kontrollált áll. A reakcióban először a IV ↔ V oxokarbénium ionból a kinetikusan kontrollált termék keletkezik, azaz a karbokation az intramolekulárisan legkönnyebben elérhető hidroxillal reagál (a reakció kinetikus fázisa), majd a kapott termék egy további intramolekuláris átacetálozási reakcióban átrendeződik a termodinamikailag stabilisabb izomerré (termodinamikusan kontrollált reakció-fázis).

Oxovegyületek dialkil-*O/O*-acetáljai sav jelenlétében diollokkal készségesen reagálnak, a megfelelő ciklusos acetálok képződése mellett.¹⁰¹ Manapság e kíméletes körülmények között, jó hozamot eredményező átacetálozás a legelterjedtebb módszer szénhidrátok gyűrűs acetáljainak előállítására.^{102,103} Reagensként karbonilvegyületek dimetil-acetáljai használatosak dipoláris aprotikus oldószerben, vagy anélkül, sav katalizátor jelenlétében.

Az átacetálozás egyensúlyi reakció. Az egyensúlyt a termékkepződés irányába tolhatja el a termodinamikailag stabilis termékek keletkezése, nagy reagens-felesleg alkalmazása, illetve a képződött metanolnak a rendszerből való kidesztillálása.

Dioxolán-típusú benzilidén-acetálok - mint a leggyakrabban alkalmazott acetál típusú védőcsoportok - termodinamikusan kontrollált előállításakor egyensúlyi elegy képződik, melyben az *exo*- és az *endo*-fenil izomerek közel azonos arányban képződnek, vagyis a két izomer stabilitása közel azonos. Kinetikus termék - az oxokarbénium-ion legkedvezőbb, anti-transzoid konformációja folytán - minden esetben az *endo*-izomer.⁹⁸

Az eddig tárgyalt klasszikus acetálozási módszerek közös jellemzője, hogy savkatalizált reverzibilis folyamatok, amelyek - az egyensúlyi állapot elérése esetén - termodinamikusan kontrolláltak alatt állnak.

2.3.2 Acetál védőcsoportok eltávolítása

A védőcsoportokkal szemben alapvető követelmény a könnyű, szelektív eltávolíthatóság. Az acetálok, lévén savérzékenyek, savas körülmények között könnyen eltávolíthatók.¹⁰²

A benzilidén-acetál gyűrű eltávolítható folyékony ammóniában fém nátriummal,¹⁰⁴ illetve katalitikus hidrogénezéssel¹⁰⁵ is.

2.3.3 Acetál védőcsoportok redukzív átalakítása

Az acetál védőcsoportok előnyös tulajdonsága, hogy a két C-O kötés közül az egyik szelektíven hasítható. E parciális hasítás történhet oxidatív vagy redukatív úton. Ciklikus acetálokból az előbbi módon hidroxí-észterek, míg az utóbbi módon hidroxí-éterek képződnek. Mivel a szénhidrátkémiában a redukatív hasítás sokkal nagyobb jelentőséggel bír, az oxidatív hasításhoz képest, ezért dolgozatomban az acetálok redukatív hasítását tárgyalom.

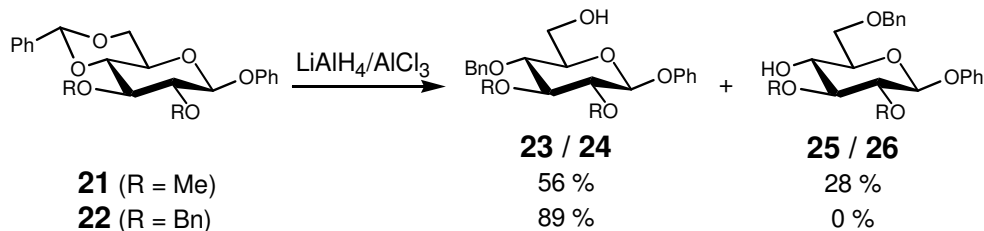
Az acetálok redukcióját fém-hidrid/Lewis sav (vagy protikus sav) reagens rendszerrel hajtják végre, és a ciklikus acetálokból hidroxí-éter származékok keletkeznek. Ez az átalakítás mind az aszimmetrikus szintézisek,¹⁰⁶ mind a szénhidrátok szelektív védelme szempontjából rendkívül hasznos. A szénhidrátkémiában leggyakrabban alkalmazott reagensek közül a két, elsők között megjelenő redukálószer, a $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -ot és a $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{BH}_3/\text{AlCl}_3$ -ot említtem meg.

2.3.4 Acetálok redukciója $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ reagenssel

A $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ volt az első reagens, amelyet szénhidrátok acetáljainak redukciójára felhasználtak.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Gorin és munkatársai részletesen vizsgálták hexofuranozidok és -piranozidok benzilidén-acetál származékainak hidrogenolízisét és néhány általános megállapítást tettek ezzel kapcsolatban:

- A reaktivitási sorrend a savas hidrolízis sorrendjével megegyező
- Az öttagú acetálgyűrű hidrogenolízise sokkal gyorsabb, mint a hattagú gyűrűé.

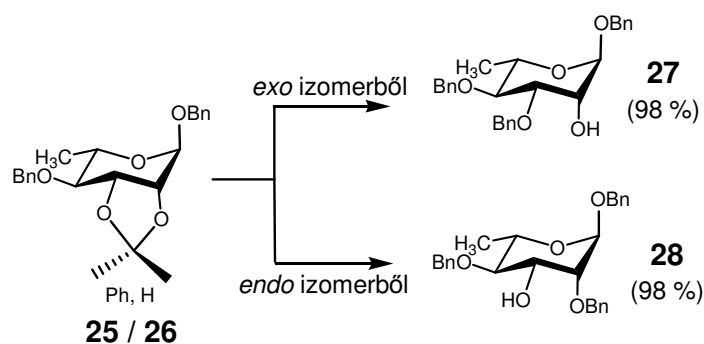
A 4,6-*O*-benzilidén hexopiranozidok $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -os redukciójánál Lipták és munkatársai észleltek figyelemre méltó szelektivitást.^{112,113} Megfigyelésük szerint a 2,3-di-*O*-alkil-4,6-*O*-benzilidén hexopiranozidok redukciójának irányát - szterikus megközelíthetőség révén - a C-3 szubsztituense befolyásolja. Ha a C-3 szubsztituens etoxi-, vagy ennél nagyobb térkitöltésű csoport, akkor legalább 90%-os részesedéssel képződik a megfelelő 4-*O*-benzil éter (22. ábra).



22. ábra

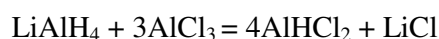
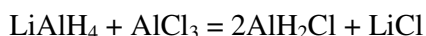
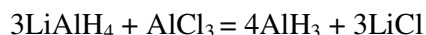
A 4,6-*O*-benzilidén-acetálgűrű nyitása diszacharidok esetében is kiváló hozammal hajtható végre.¹¹⁴

A $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ reagenssel történő redukción Lipták és munkatársai kiterjesztették 1,3-dioxolán típusú benzilidén acetálokra is.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Kísérleteik alapján megállapítható volt, hogy a dioxolán-típusú acetálok hidrogenolízisének irányát az acetálos-szénatom konfigurációja határozza meg,^{115,116} és a szomszédos szubsztituensek csak kevésbé befolyásolják. (23. ábra) Így az *exo*-benzilidén acetálok redukciónál az ekvatoriális, míg az *endo*-benzilidénből axiális éter képződik. Az 1,3-dioxolán típusú benzilidén acetálok redukciónja általánosan alkalmazható módszer *cis*-axiális-ekvatoriális hidroxilokat tartalmazó diolok tetszőleges OH-csoportjának benzilezésére.

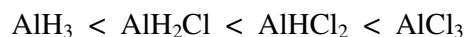


23. ábra

A lítium-alumínium-hidrid és alumínium(III)-klorid közötti reakcióban a reagensek molarányától függően alán (AlH_3), klór-alán (AlH_2Cl), vagy diklór-alán (AlHCl_2) képződik:



A halogén-alánok, az alánnal szemben éterekben monomer éterátjaik formájában léteznek, s nem képeznek polimert.¹¹⁸ A vegyes hidridek és az AlCl_3 Lewis-sav-erőssége a klóratom nagy elektronegativitása miatt az alábbi sorrendben nő:¹¹⁸

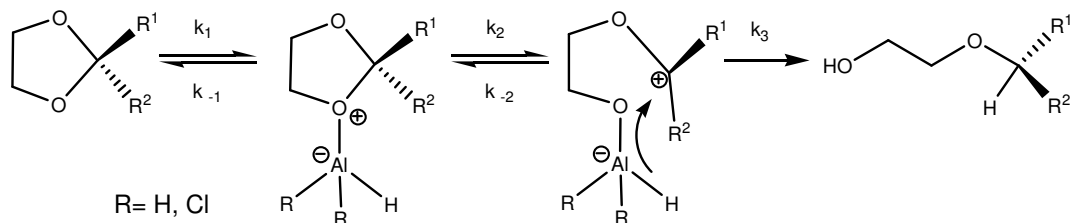


Hidrid-donálási képességük viszont éppen fordított sorrendet mutat.

2.3.5 A $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ -os redukción mechanizmusa

Az 1,3-dioxolán-acetálok savas hidrolízise gyorsabb, mint az 1,3-dioxánoké. Ugyanakkor (2,2-dialkil típusú) ketálok esetében fordított a sorrend: a hattagú gűrű

gyorsabban hidrolizál, mint az öttagú. Mivel az acetálok hidrogenolízise ugyanilyen különbségeket mutat, feltételezik,¹¹⁹⁻¹²¹ hogy a AlHCl_2 reagenssel végzett redukció, a savas hidrolízis mechanizmusával megegyezően, oxokarbénium intermedieren keresztül játszódik le:

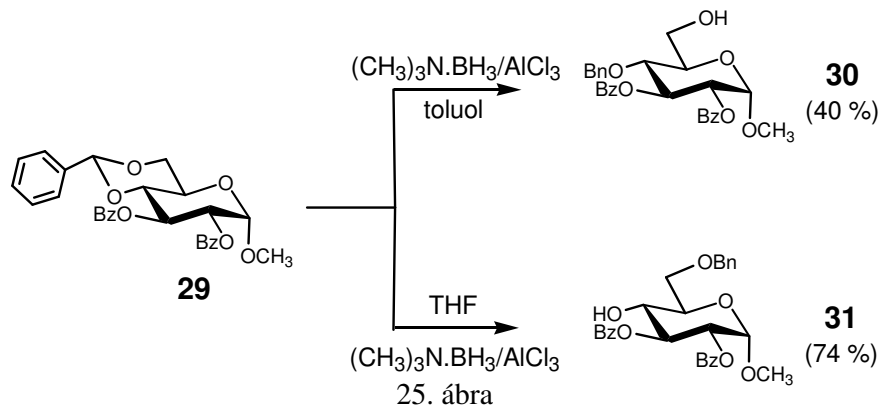


24. ábra

Az első lépésben a Lewis-sav gyors, reverzibilis asszociációja történik az acetálos oxigénnel, majd a képződött komplex egy lassú, sebességmeghatározó lépésben a gyűrű felnyílásával oxokarbénium-ionná alakul át, amely aztán egy gyors, irreverzibilis lépésben redukálódik. Végül a képződött alumínium-alkoholát, a feldolgozás során, víz hatására hidrolizál. (Ezt a mechanizmust AlCl_2H esetére feltételezik, elképzelhető, hogy más vegyes hidrid esetén a lépések egymáshoz viszonyított sebessége ettől eltérő.)

2.3.6 Acetálok redukciója $(\text{CH}_3)_3\text{N.BH}_3\text{-AlCl}_3$ reagenssel

Garegg és munkatársai¹²² toluolban és tetrahidrofuránban vizsgálták 4,6-O-benzilidén-hexopiranozidok hidrogenolízisét a borán-trimetilamin - alumínium(III)-klorid reagens rendszerrel. Azt tapasztalták, hogy a redukció iránya oldószerfüggő. Toluolban 4-O-benzil/6-OH, míg tetrahidrofuránban 6-O-benzil/4-OH származékok képződnek. Előbbiek a $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$, míg az utóbbiak a $\text{NaCNBH}_3\text{-HCl}$ reagens¹²³ redukciós termékével azonosak, de a hozam - különösen a toluolban végzett reakciónál - alacsonyabb, mint a $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ reagensnél. (25. ábra) A $(\text{CH}_3)_3\text{N.BH}_3/\text{AlCl}_3$ -os redukció előnye a $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ reagens elegendyvel szemben az, hogy az előbbi észter típusú védőcsoportok mellett is alkalmazható.



2.4 A (2-naftil)metilén acetál és (2-naftil)metil-éter védőcsoportok

2.4.1 A (2-naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása

A (2-naftil)metil(NAP)-csoport szerkezetében a benzilhez nagyon hasonló, alkalmazásáról két kutatócsoport számolt be közel azonos időben.¹²⁴⁻¹²⁶ A 2-NAP-csoport előnye, hogy számos védőcsoport (észter, éter) mellől szelektíven, jó hozammal eltávolítható, az eltávolítás végrehajtható oxidatív és redukzív úton egyaránt.

A (2-naftil)metil védőcsoport bevezetését a benzil-éterhez hasonló módon hajtották végre 2-brómmetil-naftalin reagenssel, NaH jelenlétében. Az irodalomból ismert sztannilén acetálon keresztül,^{127,128} és KOH-dal, [18]-korona-6 jelenlétében¹²⁹ végzett (2-naftil)metil éter kialakítás is.

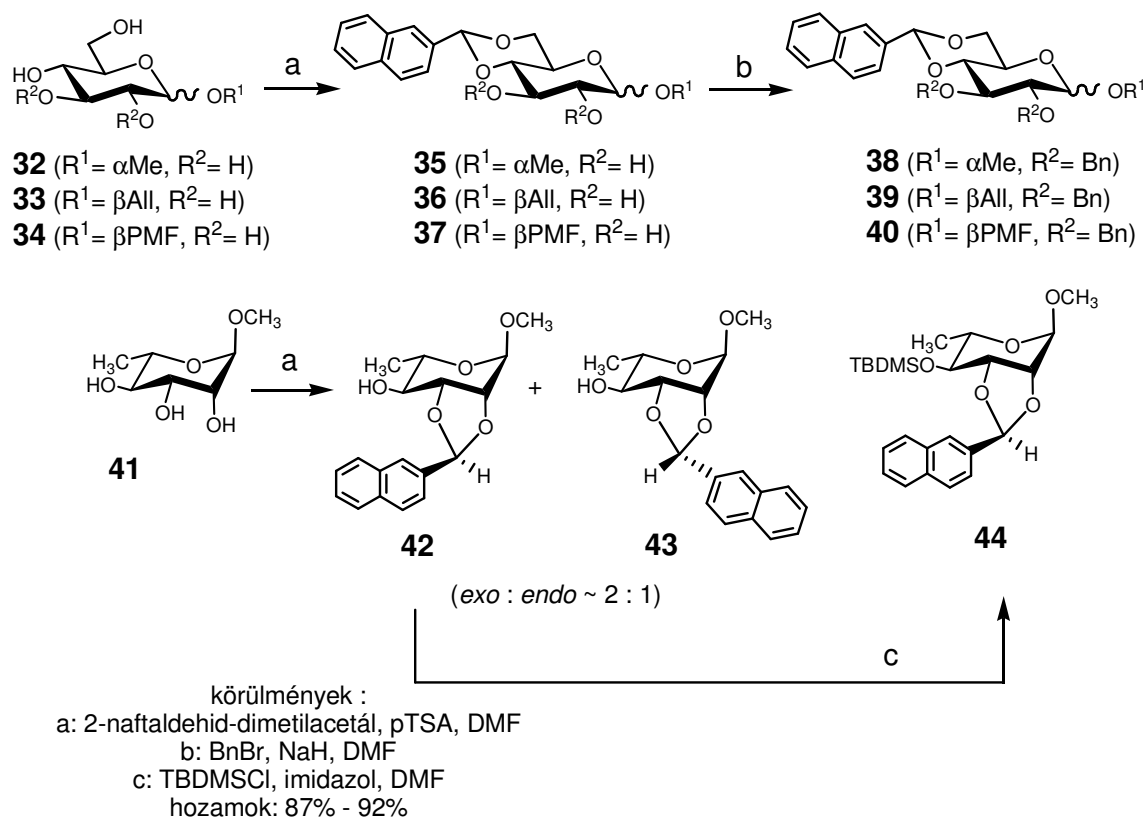
A (2-naftil)metil-éter redukzív úton való eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végezték, a (2-naftil)metil-csoport hidrogenolízisének sebessége nagyobb, mint a benzil csoporté. Ez azzal magyarázható, hogy a Pd/C katalizátor felületén a kiterjedtebb π -elektronrendszerű naftalingyűrű megkötődése sokkal nagyobb valószínűséggel következik be, mint a benzol gyűrűé. Ilyen módon szelektivitás érhető el a két védőcsoport eltávolítása során.¹²⁴⁻¹²⁶ A reakció egyszerűbb molekuláknál és monoszacharidok esetében is jó hozammal megvalósítható.¹²⁵ Bonyolultabb összetételű oligoszacharidoknál azonban a 2-NAP-éter eltávolítása benzil mellől redukzív úton nem oldható meg szelektíven.¹²⁹ Valószínűleg sztérikus okok miatt a katalizátor felülete nehezebben érhető el; döntő lehet a benzil- és a NAP-csoportok aránya is a molekulában.

A (2-naftil)metil(NAP)-védőcsoport eltávolítása oxidatív úton is megoldott.^{127,130} A reakciót egy ekvivalens DDQ-val (2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon) hajtották végre DKM : MeOH (4 : 1) reakcióelegyben, 6 óra alatt. A DKM mennyiségének növelése, nyomnyi víz jelenléte és a DDQ-ból 10% felesleg alkalmazása jelentősen meggyorsítja a reakciót; a reakcióidő 20-30 percre csökkenthető. Újabban fellelhetők olyan kísérleti leírások, amelyekben a metanolt teljesen kihagyják a reakcióközögből és DKM : víz = 9 : 1 kétfázisú rendszerben távolítják el DDQ-val a (2-naftil)metil csoportot.¹³¹ A reakció ideje ugyancsak fél óra, és így elkerülhető a cukor α -metoxi- α -(2-naftil)-metilén vegyesacetáljának képződése, ami MeOH jelenlétében sokszor, mint köztitermék, izolálható volt.

2.4.2 Szénhidrátok (2-naftil)metilén acetáljai és átalakításuk

A Szénhidrátkémiai Tanszéki Kutatócsoportban több (2-naftil)metilén acetálokkal és (2-naftil)metil éterrel kapcsolatos publikáció született az utóbbi évek során.¹³²⁻¹³⁵

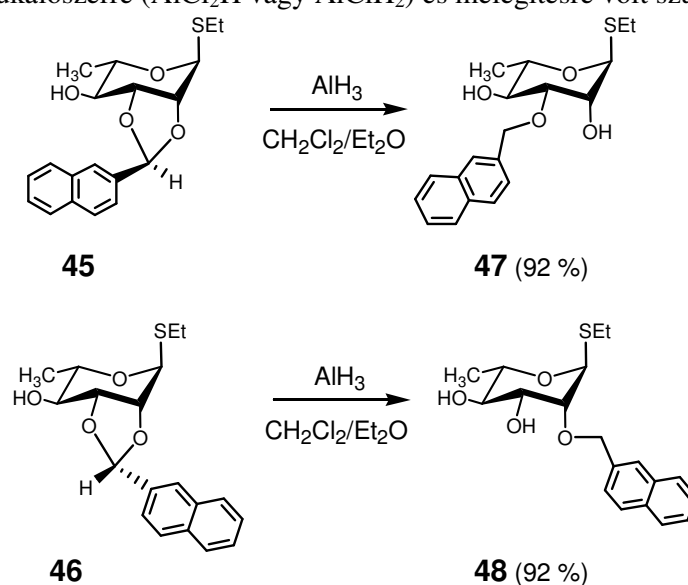
Szénhidrátok benzilidén acetáljaihoz hasonlóan mind 1,3-dioxán, mind 1,3-dioxolán típusú (2-naftil)metilén acetálokat ki tudunk alakítani cukormolekulákon átacetálozási módszerrel: 2-naftaldehid dimetilacetállal, *N,N*-dimetilformamidban *p*-toluol-szulfonsav jelenlétében (26. ábra). Az acetálok kialakítását kiváló hozammal tudtuk elvégezni, és e védőcsoport stabil maradt számos átalakítás körülménye között is.



26. ábra

A képződött dioxán és dioxolán típusú (2-naftil)metilén acetálokat hidrogenolitikus úton, a benzilidén acetálokhoz hasonlóan többféle reagenssel kíséreltük meg átalakítani, és a várakozásnak megfelelően kiváló regio- és sztereoselektivitással kaptunk hidroxí-éter származékokat. Dioxán típusú acetálok esetében a benzilidénekhez hasonló regioselektivitással keletkeztek 6-OH/4-*O*-NAP, illetve 4-OH/6-*O*-NAP éterek az alkalmazott reagenstől - $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ illetve $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{BH}_3/\text{AlCl}_3$ - függően.^{132,133} Dioxolán típusú (2-naftil)metilén acetálok képződése során létrejövő két sztereoizomer (*exo* és *endo*) hidrogenolízise szintén a benzilidén acetálok esetében tapasztalt sztereoselektivitással ment végbe: az *exo* izomerből ekvatoriális -ONAP éter/axiális-OH, míg az *endo* izomerből axiális-ONAP éter/ekvatoriális-OH csoportok keletkezését figyelhettük meg (27. ábra).^{132,134,135} Mind a két típusú (dioxán és dioxolán) acetálgyűrű felnyitásakor azt tapasztaltuk, hogy a reakció a benzilidének felnyitásánál sokkal enyhébb körülményeket igényelt: a gyűrű felnyitásához

elegendő volt a gyenge Lewis-sav karakterű AlH_3 ($\text{LiAlH}_4 : \text{AlCl}_3 = 3 : 1$) és az átalakulás már szobahőmérsékleten is lejátszódott. A benzilidén acetálok felnyitásához erősebb Lewis-sav karakterű redukálószerre (AlCl_2H vagy AlClH_2) és melegítésre volt szükség.¹¹³



27. ábra

Az utóbbi időben a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport közleményein kívül három olyan publikáció jelent meg, amelyben (2-naftil)metilén acetált alkalmaznak.¹³⁶ A szerzők glüko-, és galaktopiranozid származékokon 4,6-dioxán típusú acetálok kialakításáról és azok redukzív átalakításairól írnak.

Az acetálok redukzív nyitásával történő „alkilezés” kiváló módszer regioizomer éter származékok előállítására. A megfelelő reagens, illetve kiindulási acetal származék megválasztásával a (2-naftil)metil étert szinte tetszőleges pozícióban kialakíthatjuk.

2.5 Sztannilén acetál kialakítása és felhasználása származékképzési reakciókban

A sztannilén acetál nem kimondottan védőcsoportként, hanem inkább mint segédanyag ismert a szakirodalomban. Azért érdemes említeni, mert talán ez a legelterjedtebb módszer ekvatoriális hidroxilcsoportok szelektív alkilezésére és acilezésére a szénhidrátkémiában. Ha vicinális hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeket dibutil-ón-oxiddal reagáltatunk benzollal vagy toluollal forralva, akkor - a keletkező víz azeotrópos desztillációja közben - öttagú, gyűrűs sztannilén acetál képződik.⁹⁹ A reakcióban nyert terméket közvetlenül használjuk fel alkilező-, vagy acilezőszerrel reagáltatva általában DMF, ritkábban toluol oldószerben. CsF hozzáadásával a F^- koordinálódását érhetjük el az ónatomhoz, ami a kevésbé reaktív acetálokat is reaktívabbá teszi.¹³⁷ Az alkilezőszer reaktivitását tetraalkilammónium-jodid/bromid adagolásával fokozhatjuk.

Újabb módszer szerint a sztannilén acetál száraz metanolban forralva is kialakítható;¹³⁸ ez lerövidíti a több órás toluolos (benzolos) forralás idejét 1-2 órára, és ugyanolyan jó hozammal nyerhetők éterek és észterek, mint az azeotrópos víz-eltávolítás esetében.

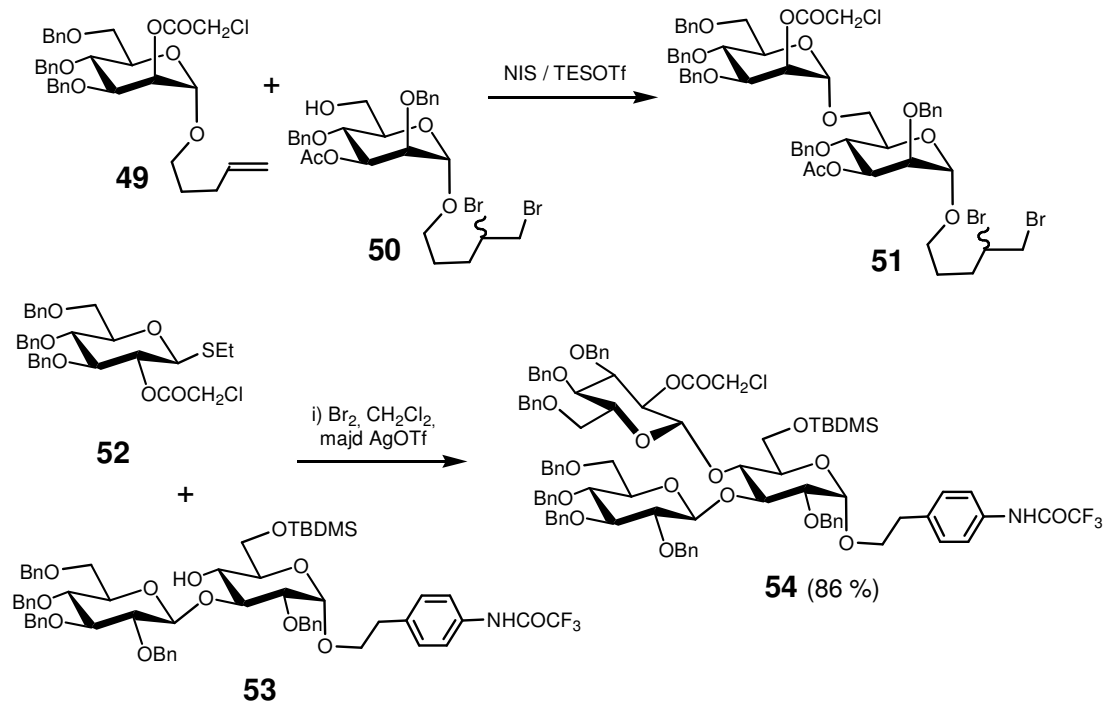
Habár a sztannilén acetálok legkönnyebben *cisz*-helyzetű OH-csoportok között alakíthatók ki, ismertek irodalmi példák *transz*-helyzetű hidroxilok¹³⁷ és szénhidrátok 4,6 helyzete között képződő acetálokra is.¹²⁸

Röntgenkristallográfiásan kimutatták, hogy a sztannilén acetálok dimer szerkezetet képeznek egy Sn₂O₂ váz kialakulása közben, és az acetálgűrűben található ekvatoriális oxigénatom – *cisz*-helyzetű csoportok esetén – így válik sztérikusan elérhetővé alkilező-, illetve acilezőszerek számára.⁹⁹ *Transz*-helyzetű hidroxilok esetén kisebb szelektivitással kell számolnunk.

2.6 A monoklóracetil védőcsoport alkalmazása a szénhidrátok körében

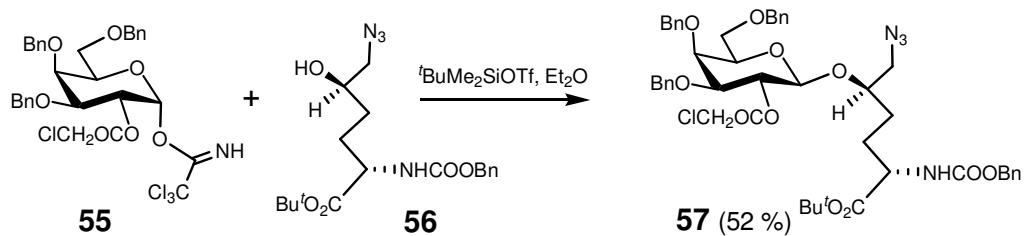
A szerves kémiában kiemelkedő jelentőségű a monoklóracetát észter, mint OH védőcsoport.⁹⁹ Kialakítása anhidridjének, vagy savkloridjának a megfelelő alkohollal való reagáltatásával történhet bázis jelenlétében. A klóratom elektronszívó tulajdonságának köszönhetően az észter karbonil csoportja könnyebben támadható nukleofilekkel, mint más észterek esetében. Hasítása azonban nemcsak bázikus közegű szolvólízissel (pl. NaOMe-MeOH), hanem egyéb reagensekkel, mint például hidrazin-acetáttal, hidrazin-ditiokarbonáttal,⁹⁹ vagy újabban Zn-acetáttal,¹³⁹ MeOH-os oldatban is megoldható, amikor az acetát, benzoát és pivaloát észterek érintetlenül maradnak.

A szénhidrátkémiában a monoklóracetil védőcsoport alkalmazására olyankor kerül sor, amikor több, észter-, vagy bázisra érzékeny csoport (pl. ftálimid) jelenlétében szelektíven szeretnénk egy (vagy több) hidroxil-csoportot regenerálni. Ha egy bázisra érzékeny aglikonnal rendelkező, szabad OH csoportokat tartalmazó glikozid előállítás a cél, akkor könnyen sikert érhetünk ezzel a megközelítéssel.¹⁴⁰ A cukormolekula 2-es pozíciójába bevezetett klóracetil csoport, más észterekhez hasonlóan, ugyancsak „szomszédcsoporthként” viselkedik, és glikozilezési reakciókban *transz*-glikozidokat eredményez. α -Mannozidos-,^{141,56} és β -glükózidos-kötés¹⁴² kialakítására számos példa ismert az irodalomban, viszont β -galaktozidos kötésre,¹³⁹ 2-O-klóracetil csoport részvételével eddig csak egy példát sikerült találnom. A legjellemzőbb reakciókat a 28. és 29. ábrán tüntettem fel.



28. ábra

Fraser-Reid és munkatársai munkájában⁵⁶, a mannozidos-kötés előállításakor, egy érdekes glikozilezési stratégiát is megfigyelhetünk: a pentenil mannozid aktiválásával alakul ki a donor és az akceptor közötti kötés, ám az akceptoron lévő pentenil aglikon dibromidként védett, hogy annak reakcióját átmenetileg megakadályozzák. A glikozilezési lépés után természetesen a két brómatom eliminálható és így újból egy glikozil-donor sajátosságú vegyületet kapnak a szerzők. Ezt a stratégiát az irodalom az „aktív-látens glikozilezés” néven említi.

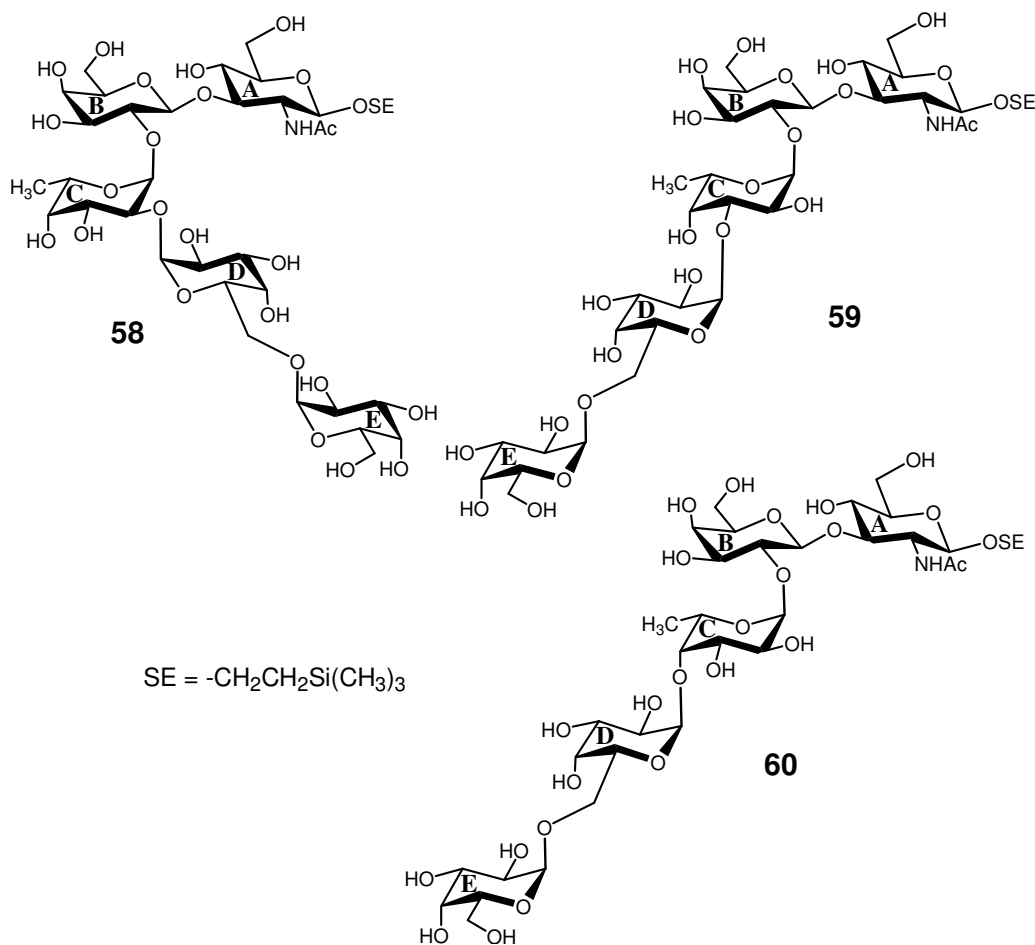


29. ábra

3. EREDMÉNYEK

3.1 Célkitűzés

A *Dictyostelium discoideum* talajlakó amőbafaj Skp1 fehérjéjén található pentaszacharid láncot West és munkatársai¹² azonosították először. A lineáris szerkezetű oligoszacharid rész komponenseit, és azok szekvenciáját sikerült meghatározniuk, ám a nemredukáló végi diszacharid fukóz egységen történő kapcsolódásának helyét sokáig nem tudták minden kétséget kizáróan tisztázni.^{13,15} A pontos szerkezet egyértelmű felderítése végett Kutatócsoportunkban úgy döntöttünk, hogy három olyan izomer pentaszacharid szintézisét valósítjuk meg, amelyekben a nemredukáló végi digalaktozil rész a fukóz egység különböző pozícióihoz kapcsolódik. A szintetizálendő molekulák képlete (**58**, **59**, **60**) a 30. ábrán látható, a vegyületek előállítását (2-trimetilszilil)etil-glikozidok formájában terveztük. Ez az anomer védőcsoport stabil¹⁴³ a szénhidrátkémiában alkalmazott legtöbb reakció körülménye között, ugyanakkor - szükség esetén - az így védett molekulák donorrá alakíthatók,¹⁴⁴ és további átalakítások elvégzésére nyílik lehetőség.



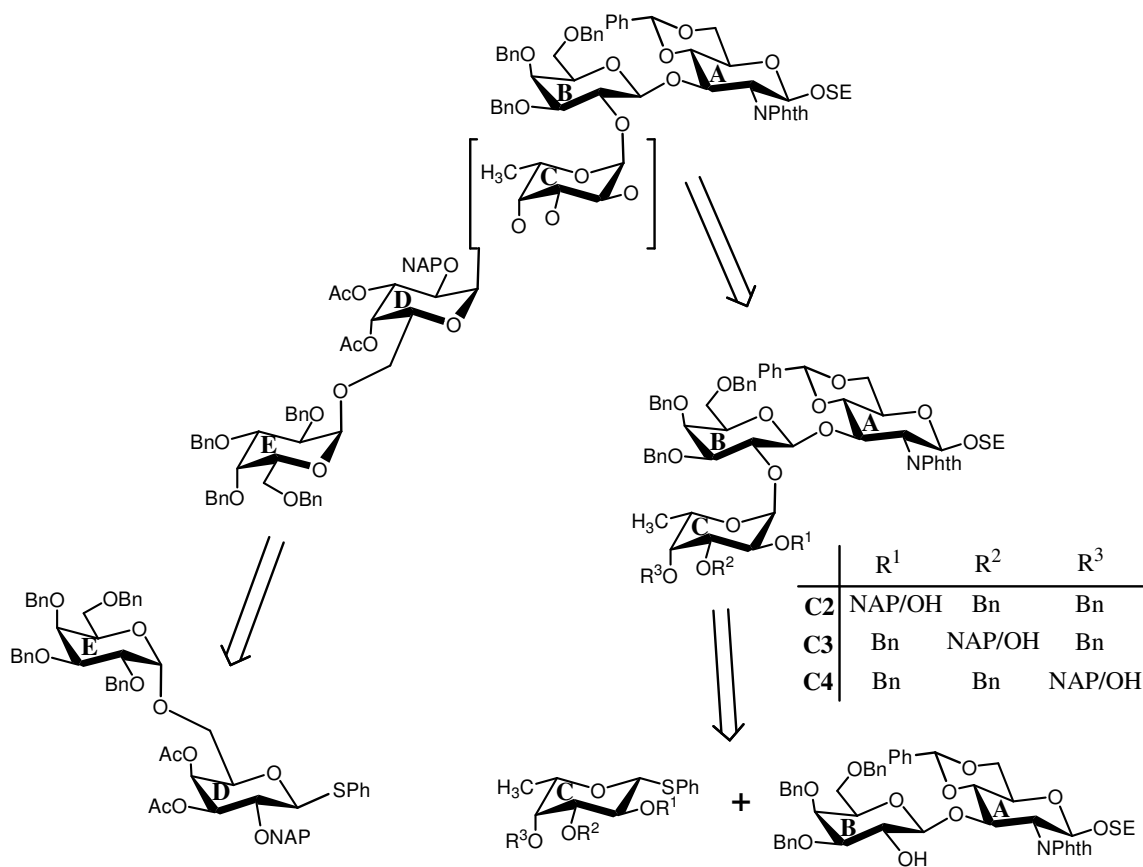
30. ábra

A pentaszacharid szerkezetét meghatározó szerzők időközben modellvegyületeket alkalmazva kimutatták (2.1.3 fejezet),¹⁴ hogy az amőbából izolált egyik enzim a fukóz 3-as OH-csoportját képes galaktozilezni, így a nemredukáló rész az eredmények alapján ehhez a pozícióhoz kapcsolódik. Az általunk szintetizálendő molekulák (58, 59, 60) feltehetőleg pontosabban képesek majd alátámasztani (esetleg megcáfolni) ezt a feltételezést.

3.2 Retroszintetikus analízis

Az irodalomban még nem ismert pentaszacharidok szintézisét a 31. ábrán feltüntetett fragmensekből képeztük el. A **C+B+A** redukáló végi triszacharid,¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ és az **E+D** nemredukáló végi diszacharid^{149,150} szintézisére már több megoldás is született az irodalomban, a feladat végrehajtását az ábrán látható védőcsoportok alkalmazásával terveztük. Az így előállítandó vegyületek nagyrészt ismeretlenek az irodalomban.

A **B+A** egység felépítése monoszacharid egységeikből képzelhető el. A $\beta(1\rightarrow3)$ interglikozidos kötés kialakításához a galaktóz (**B**) rész C-2 pozíciójában résztvevő csoport szükséges, amit a glikozilezési reakció után szelektíven eltávolítva a diszacharidot akceptorra alakíthatjuk.



31. ábra

A fukóz (C) egység védőcsoport stratégiája az egész szintézis kulcslépése. Olyan glikozidok szükségesek, amelyek esetén a 6-dezoxicukor három hidroxil-csoportja közül az egyik szelektíven felszabadítható, míg a másik kettő védve marad a totálszintézis befejezéséig. Ugyanakkor az anomer pozícióban egy olyan aktiválható csoportot kell kialakítanunk, ami alkalmas az α -fukozidos kötés [$\alpha(1\rightarrow2)$] kialakítására, ebből fakadóan a C-2 csoportnak nem szabad résztvevőnek lennie. Ennek a követelménynek a benzil és – az említett (2.4 fejezet) – 2-naftilmetil védőcsoportok felelhetnek meg, mert a NAP szelektíven eltávolítható a Bn mellől és mindkét szubsztituens nem résztvevőként viselkedik, ahogyan azt modellvegyületeken végzett kísérletek mutatták.¹³⁵ A megfelelő C és B+A egységeket összekapcsolva, és a védőcsoportot a kívánt helyről eltávolítva három izomer törzstriszacharid akceptort (C2+B+A, C3+B+A, C4+B+A) kaphatunk meg. A szakirodalomban ugyancsak ismertek olyan fukóz származékok, amelyeknél a 2-es,¹⁵¹ 3-as,^{152,153} vagy 4-es¹⁵³ pozíció további átalakítások helye.

Az E+D diszacharid fragmenst megfelelően védett monoszacharidjaikból kaphatjuk meg. A D egység 6-os OH-csoportjának kell szabadon maradnia, hogy a teljesen védett E donor akceptorául szolgáljon. Mindkét építőelemre igaz, hogy C-2 helyzetben nemrésztvevő csoport jelenléte szükséges, D résznek egyben donor funkciót is be kell töltenie, hogy a Cx+B+A akceptorokat glikozilezni lehessen.

Az izomer pentaszacharidok az említett fragmensekből 2+3-as blokk szintézissel nyerhetők (E+D + Cx+B+A). A szintézist, nagy általánosságban, benzil-csoportokkal terveztük, és csak a sztereokémiai szempontból szükséges helyen alkalmaztunk más védőcsoportokat, így a védőcsoport-eltávolítás kisszámú lépésben megoldható.

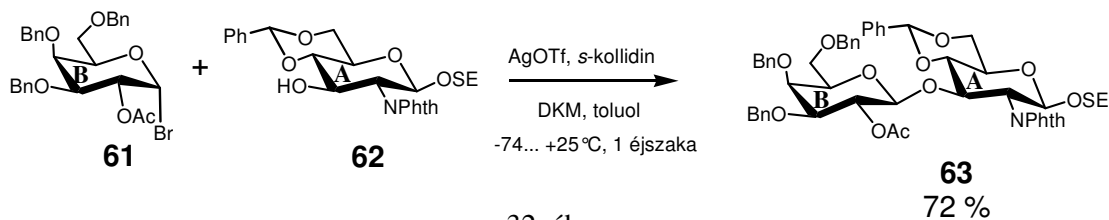
A célpentaszacharidok előállítását – szerencsére – sikerült megoldani a retroszintetikus analízisben felvázolt úton és a szintézis során csak kevés problémával szembesültem.

3.3 Az oligoszacharid építőelemek szintézise

3.3.1 A B+A diszacharid-rész szintézise

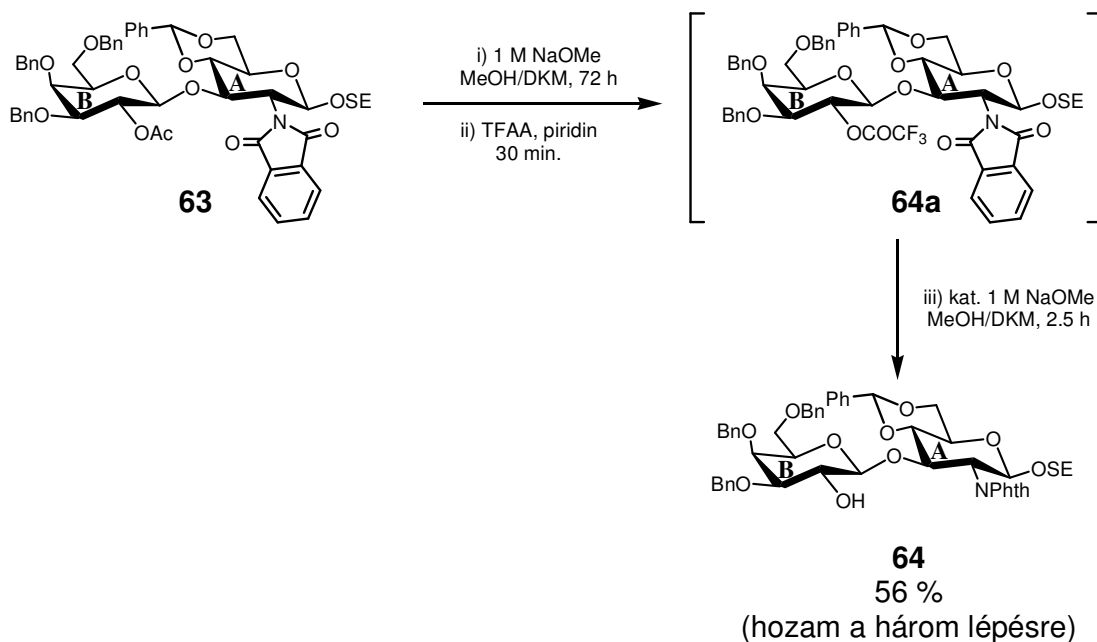
A B+A diszacharidot a **61**¹⁵⁴ és **62**¹⁴³ vegyület összekapcsolásával állítottam elő (32. ábra). Mindkét vegyület már korábbról ismert az irodalomban, de egymással végzett reakciójukat még nem vizsgálták. A képleteken feltüntetett védőcsoportkombináció megfelelt céljainknak. A **62** OSE-glikozidban a 2-dezoxi-2-ftálimido- és a 4,6-O-benzilidén védőcsoportoknak köszönhetően csak a kívánt 3-as OH maradt szabadon. A **61** brómcukor 2-

acetoxi-csoportja biztosította a β -interglikozidos kötés kialakulását, és ezüst-triflát promotor jelenlétében végezve a reakciót 72%-os hozammal izoláltam a **63**-as diszacharidot.



32. ábra

A **63** diszacharid akceptorra alakításához a 2'-pozícióban lévő acetil-csoport eltávolítása szükséges. Ez a lépés nem is bizonyult olyan egyszerűnek, mint amilyennek tűnt. Ha Zemplén-féle dezacetilezést végzünk, akkor egy izolált acetilcsoport eltávolításához a szokásosnál magasabb báziskoncentrációra van szükség, ami **63** vegyület esetében a ftálimidvédőcsoport reakciójával járt együtt. Az acetil-csoport savas közegben zajló hasítása a jelenlévő 4,6-*O*-benzilidén acetál miatt nem volt lehetséges. Ezt a nehézséget végül is egy irodalmi analógiát követve¹⁴⁷, a Zemplén-módszer által kijelölt útvonalon oldottam meg (33. ábra): a **63** származékot NaOMe-oldattal addig kevertettem, amíg az el nem reagált, majd az így kapott anyagot, ami a félig felnyílt ftálimido-gyűrűs vegyületet tartalmazta, trifluoecetsav-anhidriddel kezeltem. A reakció eredményeképpen nyert **64a** származékról a trifluoracetil-csoportot lehasítva (katalitikus NaOMe) nyertem a **64** diszacharid akceptort. A három lépés hozama sajnos rosszabb lett, mint az irodalmi példa¹⁴⁷ esetében: a szerzők ezt az átalakítást egy nagyon hasonló vegyületen 91%-os hozammal hajtották végre. A **63**-as és **64**-es vegyületeket szilárd hab formájában kaptam, ezek nem kristályosodtak.



33. ábra

63 vegyület Monoszacharid egység	¹ H-NMR δ (ppm) ³ J (Hz)	¹³ C-NMR δ (ppm) ¹ J _{Cl,H1} (Hz)
D-GlcpNAc (A)		
1	5.12 (d, <i>J</i> _{1,2} = 10.0)	98.17 (<i>J</i> = 163.6)
2	4.36-4.26 (m) ^ψ	55.61
3	4.67 (dd, <i>J</i> _A =10.2, <i>J</i> _B = 8.8)	75.28
4	3.84-3.77 (m) ^ψ	81.17*
5	3.30-3.22 (m) ^ψ	80.37
6a,b	a: 3.30-3.22 (m) ^ψ b: 3.61-3.55 (m) ^ψ	68.03
D-Galp (B)		
1	4.44 (d, <i>J</i> _{1,2} = 8.0)	100.63 (<i>J</i> = 160.7)
2	5.13 (t, <i>J</i> = 8.5)	71.64
3	3.30-3.22 (m) ^ψ	70.81
4	3.84-3.77 (m) ^ψ	72.05*
5	3.61-3.55 (m) ^ψ	66.35
6a,b	a: 4.36-4.26 (m) ^ψ b: 3.84-3.77 (m) ^ψ	68.68

64 vegyület Monoszacharid egység	¹ H-NMR δ (ppm) ³ J (Hz)	¹³ C-NMR δ (ppm) ¹ J _{Cl,H1} (Hz)
D-GlcpNAc (A)		
1	5.34 (d, <i>J</i> _{1,2} = 8.5)	98.34 (<i>J</i> =164.5)
2	4.29-4.24 (m) ^ψ	55.99
3	4.81 (t, <i>J</i> = 9.5)	72.07
4	3.83 (t, <i>J</i> = 10.3)	73.46
5	3.27-3.18 (m) ^ψ	81.50*
6a,b	a: 2.87 (t, <i>J</i> = 9.0) b: 2.37 (m)	66.58
D-Galp (B)		
1	4.29-4.24 (m) ^ψ	102.70 (<i>J</i> = 162.5)
2	3.97-3.88 (m) ^ψ	68.90
3	3.27-3.18 (m) ^ψ	73.04*
4	3.79-3.74 (m) ^ψ	81.00
5	3.69 (m)	65.77
6a,b	a: 4.40 (m) b: 3.79-3.74 (m) ^ψ	68.78

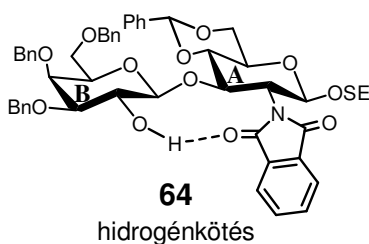
^ψ Átfedés

* Felcserélhető jelek

2. Táblázat

A preparatív szempontból fontos kérdésre - miszerint a kellő vegyület keletkezett-e, vagy sem - a vegyületek NMR-spektrumaiból és tömegspektrumaiból kaptam választ. A **64** származék esetében (2. Táblázat) az acetyl-csoport a molekula 2'-helyzetéből hasadt le, mert a H-2' jele ~ 1 ppm-mel kisebb értéknél jelentkezett, ami az észtercsoport elektronszívó hatásának megszűnését mutatta. A ^{13}C -NMR spektrumban ez a hatás nem oly jelentős, a C-2' jele mintegy -2.5 ppm-mel tolódott el. Az interglikozidos kötés β -konfigurációjára pedig a $^3J_{\text{H,H}}$ és $^1J_{\text{C1,H1}}$ csatolási állandók szolgáltattak bizonyítékot. A szerkezetigazoló adatokat ebben, és az elkövetkező táblázatokban félkövér kiemeléssel jelzem.

A **63** és **64** származék spektrumainak további elemzésénél az derült ki, hogy az egyes vázszemekhez tartozó kémiai eltolódás értékek nagyon különböznek a két vegyület esetében, valamint a H-6-hoz tartozó jelek helyzetei is ~ 1 ppm-mel csökkennek az acetyl-csoport eltávolítása után, pedig a 6-os szénatom hidrogénjei, a kötések mentén tekintve, távol vannak az átalakulás centrumától. A spektrumok nagyfokú eltérése megnehezítette az asszignációt, mert analógia alkalmazására nem nyílt lehetőség, ugyanakkor a spektrális adatokból az is látszik, hogy deacetylizés után **64** térbeli elrendeződése jelentősen különbözik **63**-étől. A **64** ^{13}C -spektrumában két, gyenge intenzitású karbonil jel látható ($\delta = 168.18$ és 167.49 ppm), ami azt mutatja, hogy a ftálimid-csoport két karbonilja nem ekvivalens. Ez csak úgy képzelhető el, hogy a 2'-OH hidrogénkötésben van a ftálimid-csoport egyik karbonil-oxigénjével (34. ábra). Sajnos ezt a tényt a vegyület ^1H -spektrumából csatolási állandó értékével nem tudom bizonyítani, mert az OH jele átfedésben van [$\delta = 3.27$ - 3.18 ppm (m)]. A hidrogénkötés jelensége a szabad OH-val rendelkező triszacharidoknál is fellép, ahol az - szerencsére - egyértelműen bizonyítható $^3J_{\text{OH,H}}$ értékével.



34. ábra

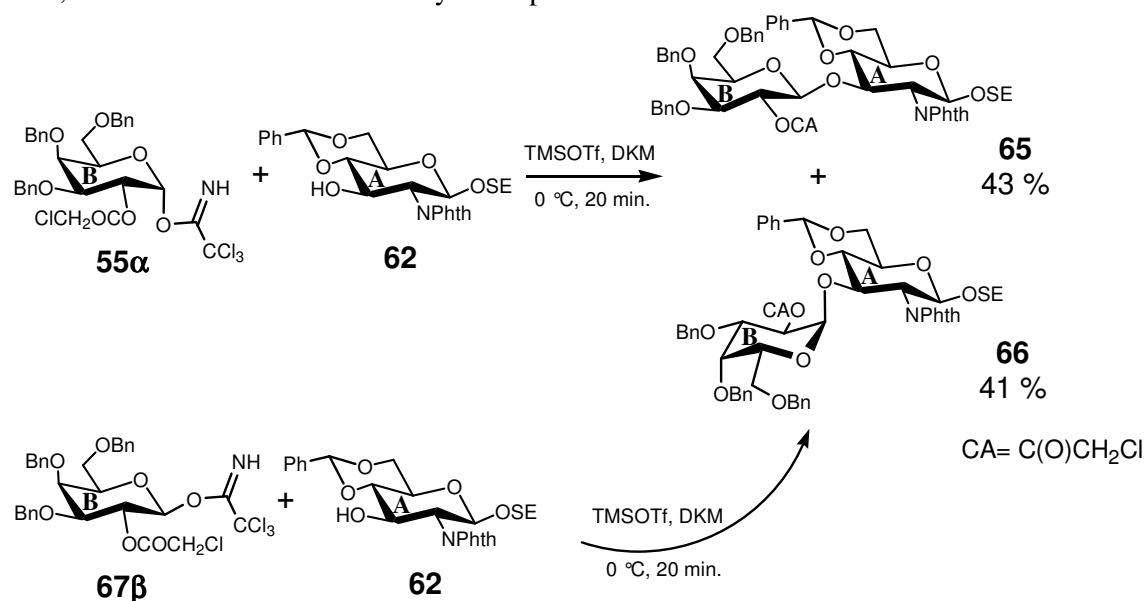
(Megjegyzem: a ftálimid-karbonilok felhasadására magyarázatként nem képzelhető el az, hogy a védőcsoport manipuláció után az felnyílt állapotban maradt volna és ez okozza két jel megjelenését. A felnyílt ftálimid-csoportot tartalmazó vegyület vékonyréteg kromatográfiásan a startponton maradt a legtöbb futtatóelegyben, mindamellett **64** származék spektrumaiban nem található OCH_3 -nak megfelelő jel.

3.3.2 A monoklóracetil résztvevő csoport? Egy nem várt sztereokémiai eredmény...

Annak érdekében, hogy a **64** származék előállítását megkönnyítsem (vagyis, hogy elkerüljem a ftálimid-csoport felnyílását és az ezzel kapcsolatos védőcsoport manipulációt), a **B** galaktóz-egységen található acetil-védőcsoportot megpróbáltam monoklóracetil-csoporttal helyettesíteni, amely enyhébb, és nem bázikus, körülmények között távolítható el.¹³⁹ A kísérletek végzése során érdekes eredményre bukkantam.

A **62** akceptorvegyület galaktozilezését ugyancsak egy olyan 3,4,6-tri-*O*-benzilgalaktóz-származékkal szerettem volna megkísérelni, amely 2-es pozícióban egy monoklóracetil-csoportot és az anomer helyzetben egy aktiválható szubsztituenst tartalmaz. Ennek a feltételnek például az **55 α** ,¹³⁹ irodalomból ismert vegyület felelt meg, mert anomer helyzetében triklóracetimidoil távozó csoport található. Így az **55 α** (imidát donor) és a **62** akceptor között lejátszódó glikozilezési reakciót TMSOTf promotor jelenlétében, diklórmétán oldószerben hajtottam végre és két termék (**65** és **66**, 35. ábra) keletkezését is tapasztaltam, körülbelül 1 : 1 arányban. A vegyületek spektrális elemzése kimutatta, hogy mindkét termék a megfelelő védőcsoportokkal felruházott diszacharid volt, csak az interglikozidos kötés térállásában tért el szerkezetük. A **65** és **66** származékok acetálos centrumainak NMR-adatai a 3. Táblázatban láthatóak.

Mivel nem értettem, hogy miért keletkezett olyan nagy arányban a - számomra haszontalan - α -anomer, tovább próbálkoztam, és **55 α** anomerpárjával, a **67 β** ¹³⁹ vegyülettel glikozileztem **62**-t, amikor ismételten ~ 1 : 1 arányban kaptam **65**-öt és **66**-ot.



35. ábra

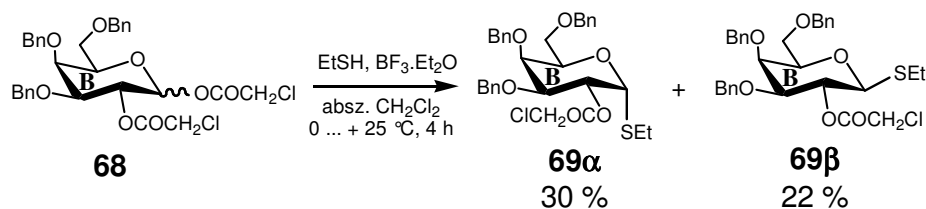
Vegyület	Monoszacharid egység/védőcsoport	¹ H-NMR δ (ppm) ³ J _{1,2} (Hz)	¹³ C-NMR δ (ppm) ¹ J _{Cl,H1} (Hz)
65	D-GlcNAc (A)	5.15 (d, <i>J</i> = 8.6)	98.18 (<i>J</i> = 164.0)
	D-Galp (B)	4.50^ψ	100.07 (<i>J</i> = 161.0)
	Benzilidén acetál	5.53 (s)	101.10 (<i>J</i> = 163.0)
66	D-GlcNAc (A)	5.25 (d, <i>J</i> = 8.5)	98.22 (<i>J</i> = 164.0)
	D-Galp (B)	5.43 (d, <i>J</i> = 3.8)	96.92 (<i>J</i> = 172.0)
	Benzilidén acetál	5.56 (s)	101.43 (<i>J</i> = 161.0)

^ψ Átfedés

3. Táblázat

Ebből az eredményből láthatóvá vált, hogy a triklóracetimidóil távozó csoport nem volt alkalmas ezen vegyületek esetében a β-galaktozidos kötés szelektív előállítására, ezért más anomer távozócsoportokkal, promotorokkal, illetve reakciókörülményekkel próbálkoztam. (A következőkben elvégzett reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtem, és ez alapján állapítottam meg a reakcióelegyben lévő körülbelüli termékarányt a korábbi kísérletben izolált **65** és **66** segítségével. Az egyes kísérletekben az akceptorra nézve 1.5 ekv. donort alkalmaztam.)

Először etil-1-tio-galaktopiranozid származékokkal kísérleteztem. A megfelelő vegyületeket **68**¹³⁹-ból állítottam elő, **69α** valamint **69β** eddig még nem ismert vegyületek:

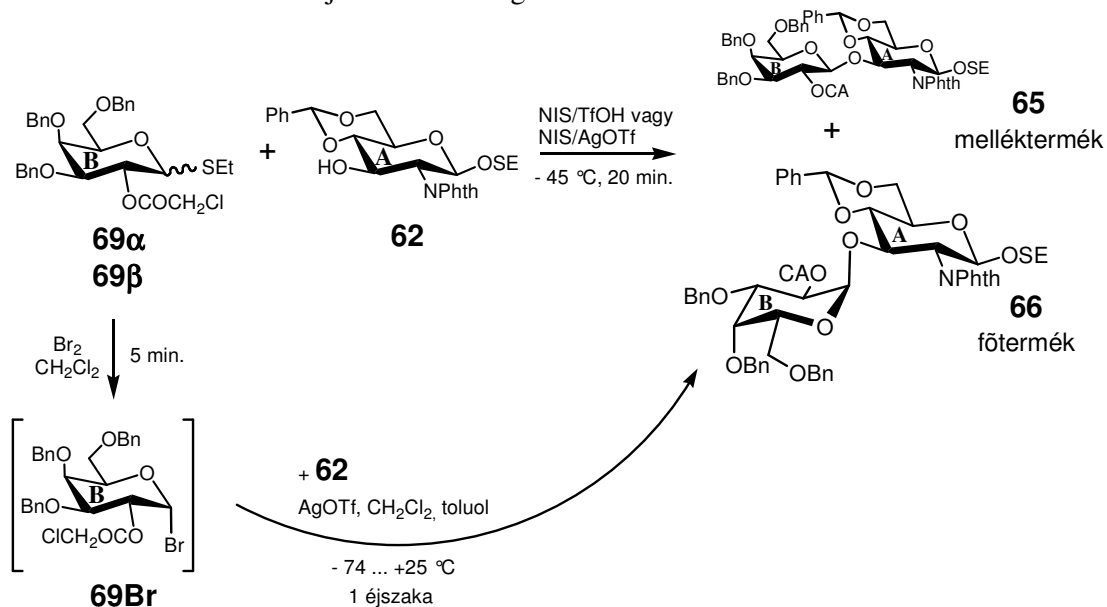


36. ábra.

Am **69α**-val és **69β**-val a **62** akceptort glikozilezve az α-interglikozidos kötésű vegyület volt az átalakulás főterméke. A reakciókat mind az α-, mind a β-anomer-tioglikoziddal és kétféle promotorral (NIS/TfOH, ill. NIS/AgOTf) is kipróbáltam és az derült ki, hogy a termékek aránya nem függ az anomer távozócsoport térállásától, de kismértékben függ a promotor minőségétől. A glikozilezést kipróbáltam **69Br** donorral is, de hasonlóképpen nem a számomra fontos anyag volt a főtermék (37. ábra).

Az eddigi eredményeket összefoglalva (4. Táblázat) az látszik, hogy az anomer távozócsoporttól, és az aktiválás módjától függetlenül mindig az α-interglikozidos kötéssel rendelkező diszacharid lesz a főtermék, ha a galaktozil-donor 2-es helyzetében klóracetil-csoport van. Úgy tűnik, hogy a klóracetil nem mutat olyan erős résztvevőcsoport-sajátságokat, mint az acetil, de ez érthető is, hiszen a védőcsoportban található klóratom elektronszívó

hatásának következményeként a karbonil-csoport oxigénatomján kisebb az elektronsűrűség, mint az acetyl-csoport ugyanezen atomján. A kisebb elektronsűrűségű oxigénatom így kisebb valószínűséggel koordinálódik a (promotor hatására képződő) glikozílium-ionhoz, és az anomer effektus dominanciája mellett az α -glikozid lesz a főtermék.

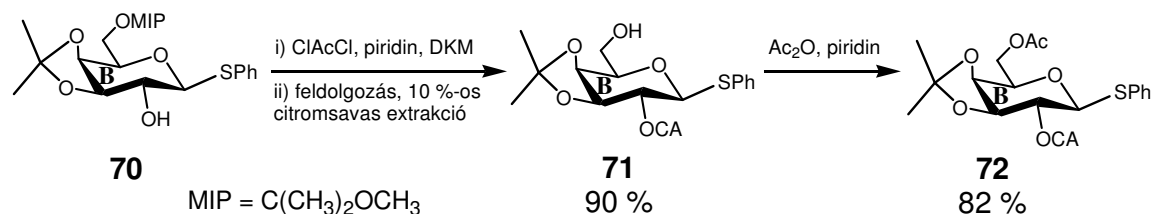


62 glikozilezése az alábbi donorvegyületekkel	Promotor	Hőmérséklet	66 és 65 körülbelüli aránya ($\alpha : \beta$)
	TMSOTf	0 °C	1 : 1
	TMSOTf	0 °C	1 : 1
α vagy β	NIS / TfOH	- 45 °C	7 : 3
α vagy β	NIS / AgOTf	- 45 °C	9 : 1
	AgOTf	-74 ... + 25 °C	7 : 3

37. ábra / 4. Táblázat

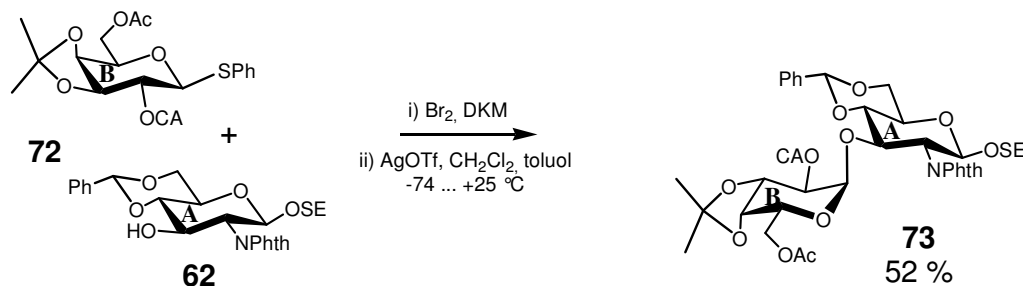
Az α -glikozid képződésének további magyarázataként felmerült az, hogy a galaktóz benzil-csoportjai túlságosan leárnyékolják az anomer centrum β -oldalát, és az akceptor az OH-csoportjával nem képes abból az irányból sikeresen közelíteni a glikozílium ion felé.

Annak érdekében, hogy ezt a szterikus tényezőt kizárjam, egy teljesen más védőcsoportokkal rendelkező donorral végeztem egyetlen kísérletet. **70**¹⁵⁸-ből két lépésben a **72** donor vegyületet állítottam elő (38. ábra), amely a 2-es helyzetű klóracetil-csoporton kívül egy 3,4-*O*-izopropilidén acetált és 6-*O*-acetyl védőcsoportokat tartalmazott.



38. ábra

A **62** akceptor újbóli glikozilezését a **72** vegyületből képzett brómcukorral, AgOTf promotórral hajtottam végre és az izolált egyetlen termék (**73**, 39. ábra) új kötése megint csak α -konfigurációjú volt, amely ráadásul egy nem mindennapi, magas $^1J_{C1,H1}$ értékkel rendelkezett (5. Táblázat).



Vegyület	Monoszacharid egység/védőcsoport	¹ H-NMR δ (ppm) ³ J _{1,2} (Hz)	¹³ C-NMR δ (ppm) ¹ J _{C1,H1} (Hz)
73	D-GlcNAc (A)	5.22 (d, <i>J</i> = 8.4)	98.34 (<i>J</i> = 164.0)
	D-Galp (B)	5.56 ^ψ	97.50 (<i>J</i> = 185.0)
	Benzilidén acetál	5.56 ^ψ	101.85 (<i>J</i> = 163.0)

^ψ Átfedés

39. ábra / 5. Táblázat

Az irodalmat részletesen tanulmányozva (2.2.3 fejezet), utólag döböntem rá, hogy hiba volt egy acetálgűrűvel rendelkező galaktozil-donorral próbálkoznom β -interglikozidos kötés kialakítása céljából. A molekula 3,4-izopropilidén védőcsoportja valószínűleg kizárta a

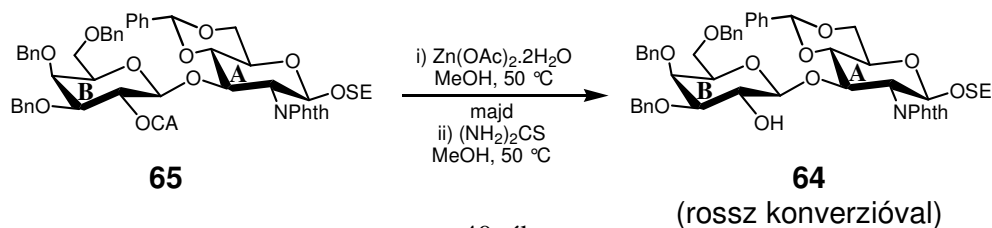
klóracetoxónium-ion képződésének lehetőségét, ezért képződött egyetlen termékként az α -anomer. Még ha a benzil-csoportok okozta sztérikus tényezőt sikerült is csökkentenem a védőcsoportcserével, a cukorgyűrű konformációjának rögzítésével egy olyan faktor jelent meg, amellyel nem számoltam.

A klóracetilezett 3,4,6-tri-*O*-benzil-galaktozid donor vegyületekkel kapott eredmények - az elvégzett kísérletek alapján - még mindig nem voltak teljesen értelmezhetők. A **61**-es, acetilezett donorral (32. ábra) sztereoselektíven kaptam a β -interglikozidos kötéssel rendelkező diszacharidot, míg a donorokon (**55 α** , **67 β** , **69 α,β**) a 2-es szubsztituens cseréje klóracetilre olyan anomerkeveréket eredményezett, ahol az α -glikozid volt minden esetben a főtermék. Az $\alpha > \beta$ termékarányt a donor anomer távozócsoportjainak és a reakciók körülményeinek variálásával sem tudtam az ellenkezőjére ($\alpha < \beta$) átfordítani. Ebből azt a következtetést vontam le, hogy a reakció során - klóracetil-szubsztituens alkalmazva - egy olyan intermedierhez jutunk, amelynek nagyobb energiagátat kell leküzdenie a β -glikozid kialakulásának irányába, legalábbis **62** akceptorral mint reakciópartnerrel szemben. Azonban nem vagyok teljesen meggyőződve, hogy a reakció sztérikus összeférhetlenség miatt játszódott volna le a nem várt irányba, mert az acetilezett donorral minden probléma nélkül β -glikozidot kaptam. Elképzelhető, hogy a reaktív intermedier kialakulásában elektronos tényezők is szerepet játszanak. Ennek egyértelmű eldöntéséhez további kísérletek elvégzése lett volna szükséges, de ezen a ponton visszatértem a célhoz vezető „ösvényre” és a nagyobb tagszámú céloligoszacharidok előállításával foglalkoztam. Egy dolog viszont bizonyossá vált: a 2-es helyzetben klóracetilezett donorok és **62** akceptor *nem összeillő párokat* alkotnak (2.2.3 fejezet).

A 2-*O*-klóracetil-csoport általában résztvevő tulajdonságú, hiszen glükózidok, mannozidok és galaktozidok esetében is sikerrel alkalmazták 1,2-*transz*-glikozidok szintézisére (2.6 fejezet).

Végül azt szerettem volna megvizsgálni, hogy a **65**-ös, β -galaktozidos kötésű, vegyületről a klóracetil védőcsoportot milyen hatékonysággal lehet eltávolítani. A reakciót először cink-acetáttal végeztem, de 24 óra után csak körülbelül 40 %-os átalakulást tapasztaltam (40. ábra). A reakcióelegyet feldolgozás után, további tisztítás nélkül, tiokarbamiddal is kezeltem. Az átalakulás mértéke ugyan nőtt, de meg sem közelítette a - jónak nevezhető - 80-90 %-ot, és bomlástermékek is megjelentek a reakcióelegyen.

Feldolgozás után az izolált anyag spektrális adatai megegyeztek **64** (dezacetilézéssel nyert) vegyület adataival.



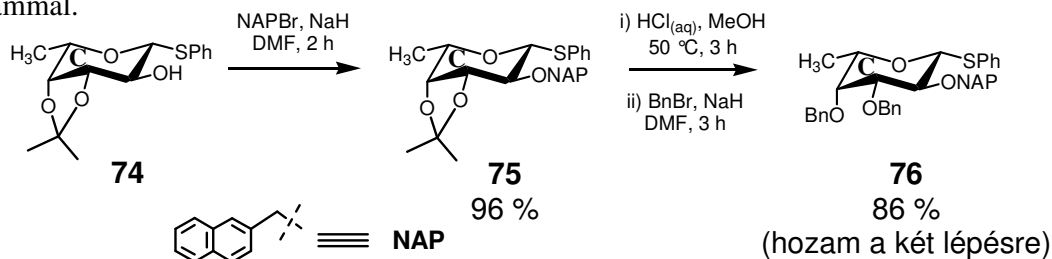
40. ábra

Látható, hogy **65**-ös származékról a 2'-klóracetil-csoport eltávolítása is nehézségekbe ütközik. Ezt az eredményt elégtételnek vettem a kémiától: még ha sikerült volna is a szelektív β -galaktozilezés 2-*O*-klóracetil-csoporttal, ennek hasítását mindenképpen gyenge hozammal lehetett volna kivitelezni.

3.3.3 A C2, C3 és C4 monoszacharid egységek szintézise

Az L-fukóz rész anomer helyzetének védelmére a tiofenil-csoportot választottuk. Ez az aglikon stabil a három alkoholos OH szubsztitúciós reakcióinak körülményei között, ugyanakkor sokféleképpen aktiválható és könnyen eredményezi α -fukozidok képződését akceptor jelenlétében. Az ortogonális NAP és Bn védőcsoportokkal rendelkező izomer fukozidok előállításának első lépése a NAP-éter kialakítása a fukozid megfelelő (2-es, 3-as, vagy 4-es) hidroxil-csoportján. A (2-naftil)metil-csoport bevitelét, pozíciótól függően, a kívánt OH közvetlen alkilezésével, (2-naftil)metilén acetál(ok) gyűrűnyitásával vagy sztannilén acetálon keresztüli alkilezéssel végeztem el.

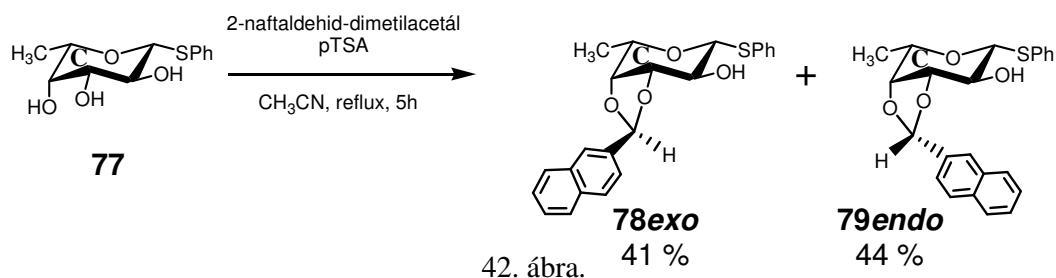
A tio-fukozid 2-es helyzetében az ONAP-csoportot közvetlen alkilezéssel alakítottam ki. Fenil-3,4-*O*-izopropilidén-1-tio- β -L-fukopiranozidot (**74**¹⁵⁵) 2-(brómmetil)-naftalinnal kezelve kiváló hozammal nyertem a **75**-ös származékot. Az izopropilidén-acetál hidrolízisét és benzilezést követően a **76**¹³⁵-os vegyületet (**C2**) kaptam (41. ábra), szintén nagyon jó hozammal.



41. ábra

3.3.3.1 A C3 és C4 építőelem szintézise (2-naftil)metilén acetálon keresztül

A fukozid 3-as és 4-es pozíciójában NAP-védőcsoportot tartalmazó származékok szintézisét a Kutatócsoportunkban már hagyománnyá vált acetál-éter védőcsoport stratégiával végeztem el. A **77**¹⁵⁶-es triolt 2-naftaldehid-dimetilacetállal, sav jelenlétében reagáltattam, és a molekulában található *cis*-hidroxilok részvételével a fukozid (dioxolán-típusú) 3,4-*O*-(2-naftil)metilén acetáljait izoláltam jó hozammal:



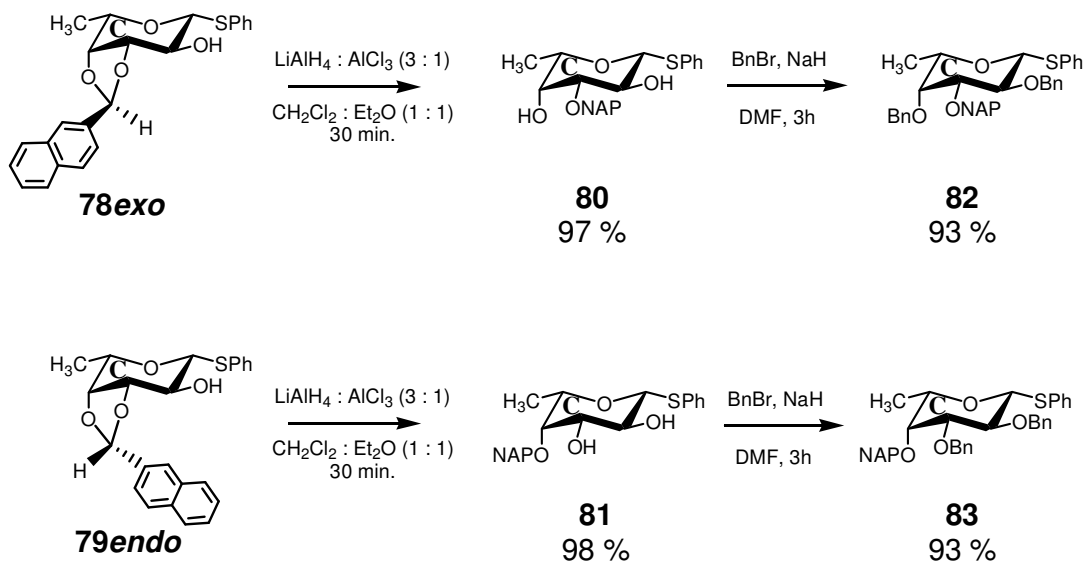
A **12exo**, valamint **13endo** diasztereomerek közel 1 : 1 arányban keletkeztek a reakció során és ez számomra kedvező is, mert a NAP-éter 3-as és 4-es helyzetbe való beviteléhez mindkét vegyület szükséges. A termékek elválasztását segítette a molekulák kromatográfiás mobilitásában jelentkező nagy különbség ($\Delta R_f = 0.18$), azonosításukat pedig az acetálos protonok és szénatomok karakterisztikus NMR-jelei tették lehetővé; az utóbbira vonatkozó törvényszerűségeket Lipták és munkatársai¹⁵⁷ figyelték meg cukrok dioxolán-típusú benzilidén-acetáljai esetében. A **78exo** és **79endo** vegyületek (2-naftil)metilén acetáljaihoz tartozó NMR-jeleit a 6. Táblázatban emeltem ki. Általánosságban elmondható, hogy az *exo*-acetálok acetálos protonja magasabb kémiai eltolódásnál jelentkezik, mint az *endo*-acetálok hasonló protonja. Az acetálos szénatomokat tekintve viszont a helyzet fordított: az *endo*-acetálok szénatom-jele magasabb ppm egységnél rezonál.

Acetálos protonok és szénatomok NMR-jelei		
Vegyület	¹ H-NMR δ (ppm)	¹³ C-NMR δ (ppm)
78exo	6.30 (s)	103.31
79endo	6.08 (s)	104.50

6. Táblázat

A **78exo** és **79endo** származékok redukzív gyűrűnyitása - a benzilidén-származékok esetében megismert szabályszerűségekhez hasonlóan - sztereoselektív módon ment végbe: az *exo* vegyület az ekvatoriális O-NAP származékot (**80**, a fukóz 3-as pozíciója), míg az *endo* vegyület az axiális O-NAP származékot (**81**, a fukóz 4-es pozíciója) szolgáltatva. A

gyűrűnyitási reakció lejátszódásához elegendő volt az AlH_3 -reagens és nem volt szükség melegítésre sem. Az ONAP-éterek (**80** és **81**) benzilezési reakciójában a **82**¹³⁵-es és **83**¹³⁵-as célvegyületek keletkeztek:

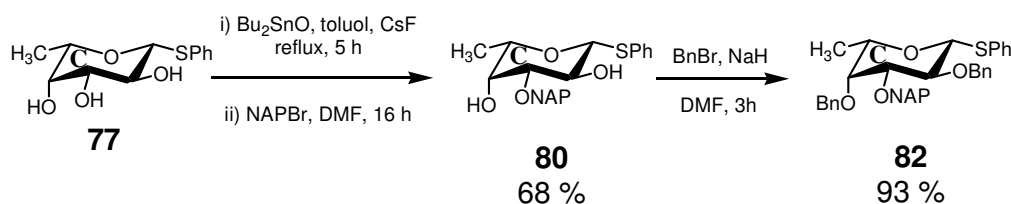


43. ábra.

3.3.3.2 A C3 és C4 építőkövek szintézise sztannilén acetálon keresztül

A **82**-es és **83**-as származékok előállítását megkíséreltem sztannilén-acetál alkalmazásával is. Ezt azért próbáltam meg, mert szerettem volna a (2-naftil)metilén acetál nyitási- és sztannilénezési módszer teljesítőképességét összehasonlítani.

A **77**-es triolt dibutil-ónoxid jelenlétében, toluolban forraltam, és így kaptam egy 3,4-*O*-sztannilén acetált tartalmazó elegyet, amit közvetlenül NAPBr-dal, DMF oldószerben reagáltattam. Egy éjszaka reakcióidő után egy olyan származékot izoláltam jó hozammal, amelynek spektrális adatai megegyeztek a **80**-as (3-ONAP) vegyületével. A nyert anyag benzilezésével **82**-t kaptam:

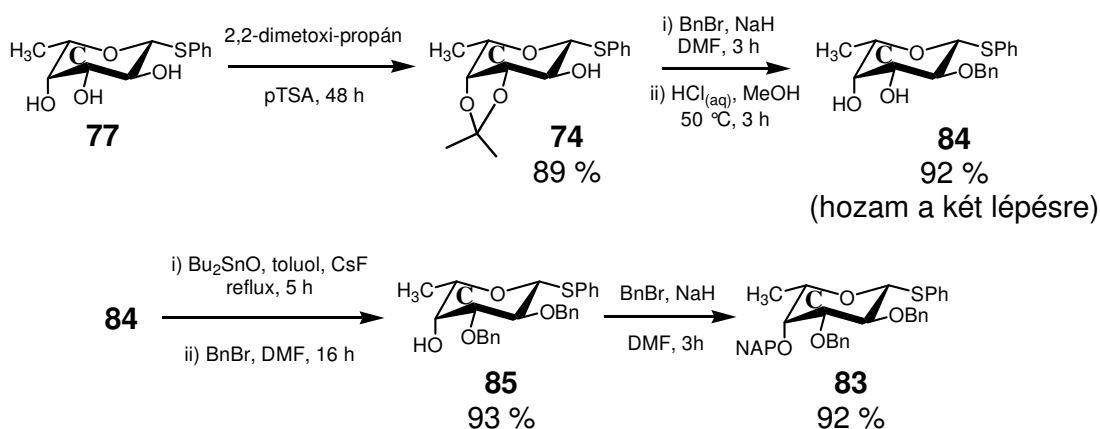


44. ábra.

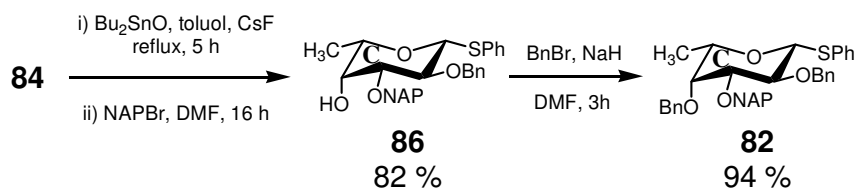
Figyeljük meg, hogy sztannilén acetál alkalmazásával két lépésben lehetséges **77**-ből **82**-es származékig eljutni, míg ezt három lépésben tudjuk megtenni, ha naftilmetilén acetálon keresztül dolgozunk. Az utóbbi reakciósor összhozama ráadásul kisebb is. A 4-ONAP

vegyület (**83**) előállításánál is jobb hozamot érünk el sztannilén acetálon keresztül, de jelentősen több szintetikus lépés elvégzése szükséges (ld. lent). A két védőcsoport-beviteli módszert a 7. Táblázatban hasonlítottam össze, és az látszik, hogy sztannilén acetálon keresztül jobb hozammal lehet a célvegyületeket (**82** és **83**) előállítani, mint naftilmetilén acetál alkalmazásával, ám az utóbbi módszer különlegesebb és nehézfém-vegyületektől mentes.

A **83**-as vegyület előállítását **77**-ből kiindulva az alábbi úton végeztem: **77**-et izopropilidénezve **74**-et kaptam, amelynek 2-es pozíciójában benzil-étert kialakítva, és az izopropilidén-csoportot savas közegben eltávolítva a **84** származékhoz jutottam (45. ábra). Ennek 3-as OH-csoportját szelektíven benzilezve (sztannilén acetál) **85**-öt izoláltam, aminek 4-es helyzetét NAPBr-dal alkilezve kaptam a **83**-as, teljesen védett vegyületet.



A **82**-es, teljesen védett 3-ONAP vegyület **84**-ből is előállítható két lépésben:



Összességében elmondható, hogy nagyon jó hozammal sikerült három izomer, teljesen védett fenil-1-tio-fukopiranozid származékot előállítani, ezek közül kettő szintézise kétféle módszerrel is elvégezhető. A nyert vegyületek (**76**, **82**, **83**) donorként való alkalmazhatóságát korábban modellvegyületen próbáltuk ki.¹³⁵

A fukozid származékokat, **81** és **86** kivételével, kristályos formában izoláltam.

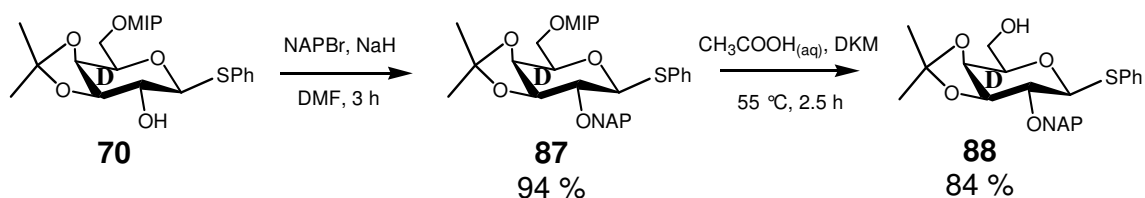
Vegyület	Módszer	Szintézislépések száma 77-ből	Összhozam
82 _(3-ONAP)	<i>(2-naftil)metilén acetálon keresztül</i>	3	37 %
	<i>sztannilén acetálon keresztül</i>	2	63 %
83 _(4-ONAP)	<i>(2-naftil)metilén acetálon keresztül</i>	3	40 %
	<i>sztannilén acetálon keresztül</i>	5	70 %

7. Táblázat

3.3.4 Az *E+D* diszacharid-rész szintézise

Az **E** és **D** egységek között egy $\alpha(1\rightarrow6)$ kötést kell kialakítani, tehát a **D** építőelem 6-os helyzetében egy szabad OH-csoport, és az **E** rész 2-es helyzetében egy nem résztvevő csoport szükséges. A **D** egységnek a 2-es helyzetben szintén egy nem résztvevő csoportot kell tartalmaznia, hogy a **Cx+B+A** triszacharid akceptort α -interglikozidos kötés kialakításával glikozilezni lehessen. Erre a célra a (2-naftil)metil-védőcsoport használatát terveztük.

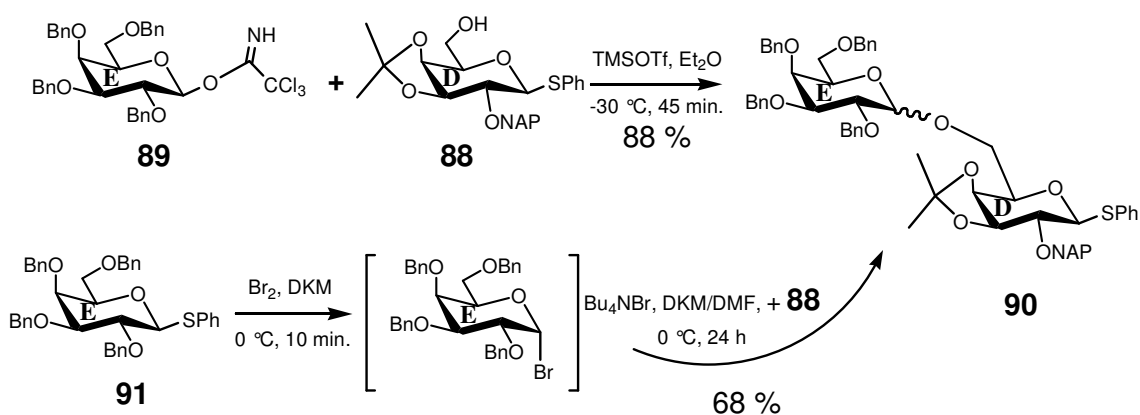
A megfelelően védett **D** akceptor szintézisét **70**¹⁵⁸-ból indítottam, amely 3,4-helyzetében egy izopropilidén-acetált, míg 6-os oxigénjén egy -OMIP vegyesacetált tartalmaz. (A vegyület szintézise fenil-1-tio-galaktopiranozidból történik, nagy feleslegű 2,2-dimetoxi-propán alkalmazásával [oldószer és reagens egyben], savkatalízis mellett, és az átalakulás főtermékeként **70** izolálható.) A korábbi átalakításnak köszönhetően **70**-es származéknak csak a 2-es pozíciója szabad, és ez a jelenlévő védőcsoportok mellett kiválóan alkilezhető. A (2-naftil)metil védőcsoport bevezetése után kaptam **87**-et, amelyről híg savas kezeléssel a 6-OMIP-et hasítottam le szelektíven, és így **88**-at sikerült tiszta formában kinyernem:



47. ábra.

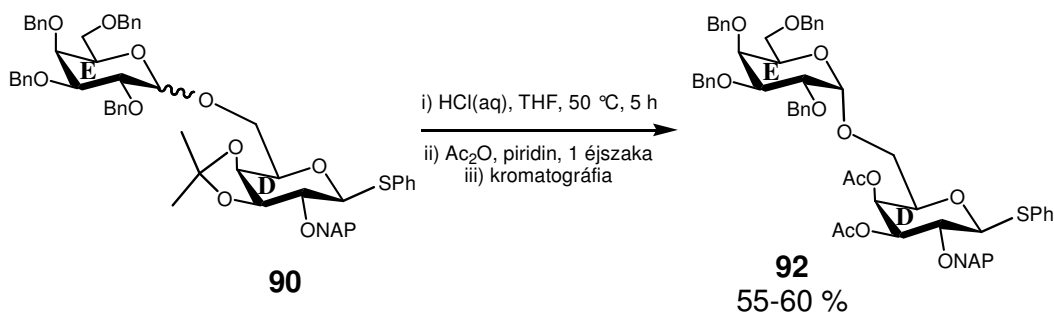
Az **E** építőelemnek, mivel ez a lánczáró monoszacharid egység, bármilyen nem résztvevő csoportokkal „felfegyverzett” tetraszubsztituált donor megfelel. Esetemben egy tetra-*O*-benzil-galaktopiranozil-származékot választottunk, az irodalomban ennek tiofenil-glikozidja,¹⁵⁹ és triklóracetimidátja⁶⁷ is ismert.

A **88**-as származék **89**-es imidáttal történő glikozilezése a **90**-es diszacharidot eredményezte 88 %-os hozammal, azonban az izolált, kromatográfiásan egységes anyag anomerkeveréknek bizonyult. Egy anomertiszta termék kinyerésének reményében a **88**-as akceptort a **91**-es tioglikoziddal reagáltattam *in situ*-brómcukorképzés és -anomerizáció körülményei között, ami 68 %-os kitermeléssel adta a **90**-es származékot, ám ugyancsak anomerkeverék formájában:



48. ábra.

Az α - és β -anomerek elválasztására, kromatográfiás együttmozgásuk miatt, csak védőcsoport manipuláció útján nyílhatott lehetőség. A **90**-es vegyület 3,4-*O*-izopropilidén acetálját eltávolítva még mindig azonos kromatográfiás mobilitást mutatott a két anomer, de a két felszabadult OH-t acetilezve egy olyan keveréket kaptam, amely már kromatográfiával elválaszthatónak bizonyult, és ezúton tiszta **92**-t nyertem:



49. ábra.

A kétféle glikozilezési módszerrel (imidát és brómcukor) előállított **90**-es anyagokat külön kezelve és kromatografálva az derült ki, hogy kevesebb melléktermék volt jelen az *in situ* anomerizációs glikozilezés esetében, mint az imidátos kapcsolásnál. Így a szintézist *in situ* anomerizációval végeztem nagyobb mennyiségekkel, mert - habár a glikozilezés hozama kisebb - az alapanyagok előállításához szükséges szintézislépések száma kevesebb, és tisztább termék nyerhető a reakciósor végén. A **92**-es vegyület szilárd hab, a többi köztitermék pedig szirup volt.

A **90**-es vegyület esetében a 6-os pozíció glikozileződéséről a **D**-egység C-6 NMR-jelének változását tekintve bizonyosodhatunk meg: a **88**-es származékban a C-6 $\delta = 62.40$ ppm-nél, míg a **90**-es származékban ugyanez a jel $\delta = 68.68$ ppm-nél rezonált; mintegy +6 ppm-es eltolódás volt tapasztalható. A **92** vegyület NMR-adatait a 8. Táblázatban foglaltam össze, az anomer centrumok konfigurációjáról a $^1J_{C1,H1}$ értékek alapján győződhetünk meg egyértelműen.

92 vegyület Monoszacharid egység	$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) 3J (Hz)	$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) $^1J_{C1,H1}$ (Hz)
D-Galp (D)		
1	4.82-4.67 (m) ^ψ	87.48 ($J = 156.0$)
2	3.81-3.72 (m) ^ψ	76.48
3	5.09 (dd, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 3.1$)	74.16
4	5.43 (d, $J = 2.7$)	68.47
5	4.03-3.96 (m) ^ψ	75.39*
6a,b	a, b: 3.57-3.45 (m) ^ψ	69.03
D-Galp (E)		
1	4.82-4.67 (m) ^ψ	98.32 ($J = 168.0$)
2	4.03-3.96 (m) ^ψ	69.42
3	3.84 (dd, $J_{2,3} = 10.1$, $J_{3,4} = 2.5$)	78.84
4	3.89 (bs)	75.32
5	4.03-3.96 (m) ^ψ	75.08*
6a,b	a: 3.57-3.45 (m) ^ψ b: 3.81-3.72 (m) ^ψ	67.12

^ψ Átfedés

* Felcserélhető jelek

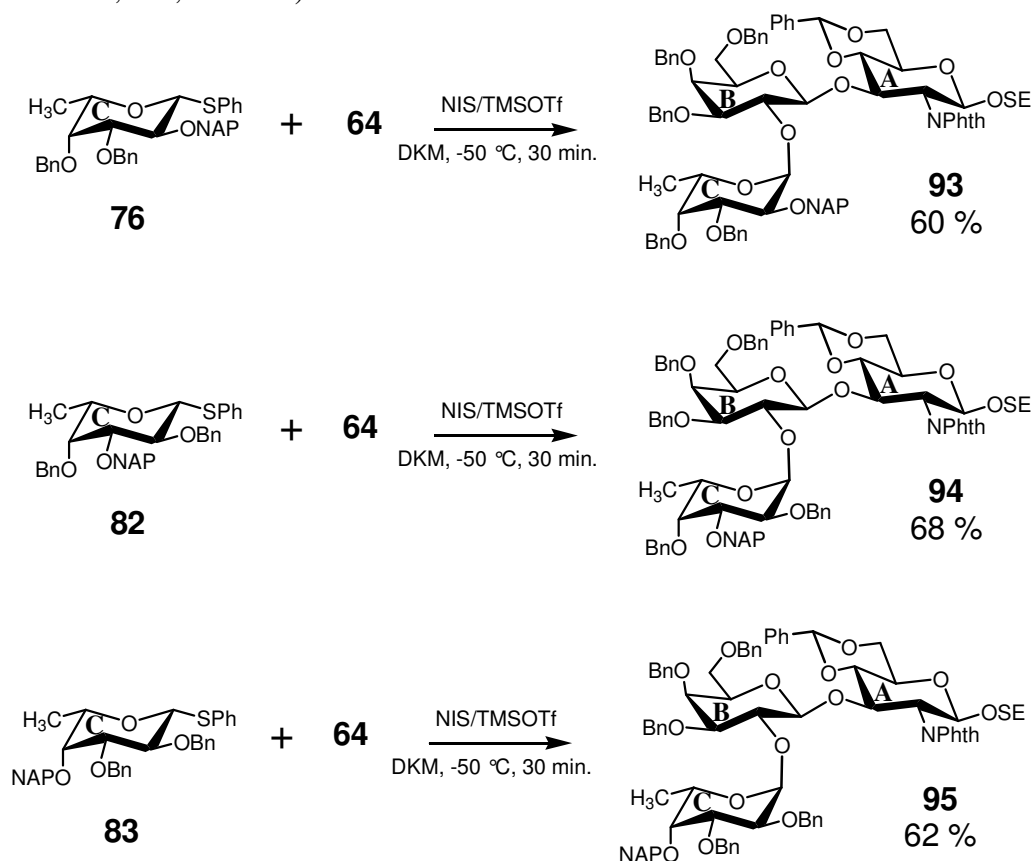
8. Táblázat

3.4 Glikozilezési reakciók – a nagyobb tagszámú oligoszacharidok előállítása

3.4.1 A törzs-triszacharidok (Cx+B+A) szintézise

A redukáló végi triszacharidok szintézisét a megfelelő fukozid-vegyület (**76**, **82** és **83**) és a **B+A** diszacharid-akceptor összekapcsolásával terveztem. Előkísérletek azt mutatták, hogy a kielégítő hozam elérése érdekében viszonylag nagy feleslegben szükséges a fukozid-donorokat alkalmazni, ezért a reakciók során 2.5 ekv. tioglikozidot használtam.

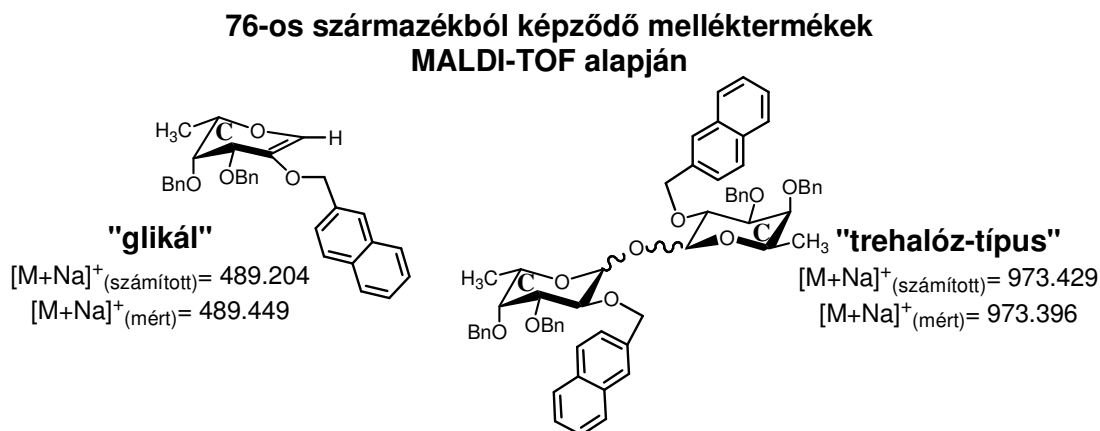
A **76**-os (2-ONAP) donort a **64**-es akceptorral NIS/TMSOTf promotor jelenlétében reagáltatva a **93**-as triszacharidot kaptam. Hasonlóképpen reagáltak a **82**-es (3-ONAP) és **83**-as (4-ONAP) donorok a **64**-es akceptorral, amikor a **94**-es és **95**-ös triszacharidok keletkeztek. Minden esetben a kívánt α -fukozidos kötést tartalmazó vegyületeket izoláltam (50. ábra, 9. – 10. Táblázat, 54., 55. oldal).



50. ábra

A 2-es helyzetben NAP-csoportot tartalmazó származék reakciója során számottevő mennyiségű melléktermék képződését is észleltem. Az izolált vegyület NMR és MALDI-TOF mérései kimutatták, hogy a melléktermék több anyag keveréke. Ebben az esetben a MALDI-spektrum több hasznos információt nyújtott, mint az NMR, és az derült ki, hogy a

melléktermékek nagyobb része a **76**-os vegyületből tiofenol-eliminációval keletkező glikál és a kisebb része trehalóz-típusú vegyület. A vegyületek szerkezeteit, valamint a számított és mért tömegértékeket az 51. ábrán tüntettem fel. A másik két donor esetén nem tapasztaltam e melléktermékek képződését, ezért ebből arra következtettem, hogy a 2-es helyzetű ONAP-csoport kiterjedt elektronrendszerének köszönhető az elimináció.



51. ábra

A reakciókat mindhárom esetben ugyanolyan körülmények között végeztem, számottevő különbséget lefutásukban nem találtam. A triszacharid-köztitermékeket kromatográfiai elválasztás útján tudtam megtisztítani, egyik előállított anyag sem kristályosodott.

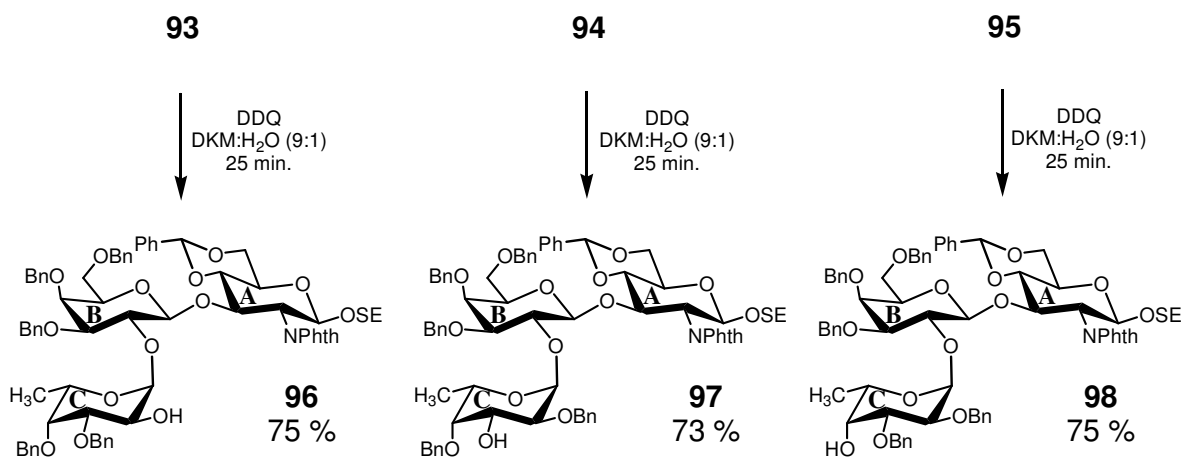
A következő szintézislépés a (2-naftil)metil védőcsoport szelektív hasítása volt a triszacharidokról. A **93**-as, **94**-es és **95**-ös vegyületek 1.6 ekv. DDQ-val reagálva a **96**-os, **97**-es és **98**-as triszacharid akceptorokat eredményezték, nagyon jó hozammal (52. ábra). A reakciók lefolyását minden esetben 25 perc után leállítottam, mert ezt követően a bomlástermékek száma elkezdett növekedni.

A **93**-as, **94**-es és **95**-ös, valamint a **96**-os, **97**-es és **98**-as vegyületek NMR-adatait a 9. és 10. Táblázatban párban rendeztem egymás alá, hogy a védőcsoport eltávolítás spektrális adatokra gyakorolt hatását követni lehessen. A hat triszacharid esetén – szerencsére - sikerült analógia alkalmazásával megoldani a jelek hozzárendelését. A **93**-as triszacharid teljes asszignációját elvégezve a kapott ^{13}C -NMR adatokat könnyedén át lehetett vetíteni a **94**-es és **95**-ös vegyület ^{13}C -NMR spektrumaira, a protonok hozzárendelését és a kisebb eltéréseket pedig a ^1H - ^1H -COSY- és ^1H - ^{13}C -HSQC spektrumok segítségével sikerült pontosítani.

A helyzet azonban nem volt ilyen egyszerű, amikor a **93**-as (2-ONAP) spektrális adatait **96**-ra (2-OH) próbáltam átvinni, mert a fukóz szabad hidroxilja és a ftálimid-C=O-

csoportja között kialakuló hidrogénkötés a molekula konformációját rögzítette, és ez szinte az összes jel elmozdulását előidézte. Ezen a problémán úgy kerekedtem felül, hogy a **95**-ös (4-ONAP) és **98**-as (4-OH) vegyületek szén-NMR-spektrumait vettem össze, mert itt nem jelentkezett a hidrogénkötés, és ezért az egyezés viszonylag nagymértékű volt. Az így nyert információ birtokában már **96**-os és **97**-es anyagok teljes hozzárendelését is el tudtam végezni.

Az NMR-táblázatokból látható, hogy az ONAP → OH átalakítás befolyásolja az adott szénatom, a szomszédos szénatom(ok) és a hozzájuk kapcsolódó protonok jeleinek ppm-skálán való elmozdulását (α - ill. β -eltolódás). Az α -eltolódás a megfelelő vázproton jelében sokszor nem is olyan észrevehető, a vázszenjelben viszont jelentős, ~ -6 és -10 ppm közötti változással jelentkezik. A β -eltolódások is „beszédesek” az OH-csoport pozícióját illetően: a 2-OH esetében a fukóz-rész anomer jelei is elmozdulnak a 2-ONAP-származékéhoz képest, a 4-OH esetben pedig az 5-ös és 6-os atomok jeleiben figyelhetünk meg változást. A legérdekesebb bizonyítékot az OH-helyzetére vonatkozólag azonban az OH-jel $^3J_{OH,H}$ csatolási állandója mutatja. 2-OH esetben egy erős hidrogénkötés ($J= 8.6$ Hz) van jelen a molekulában, ami gyengül, ha az OH-csoport és a ftaloil-C=O között nő a távolság: így 3-OH esetében kisebb a protonjel felhasadása, a 4-es hidroxil protonjele viszont nem mutat felhasadást, megszűnik a hidrogénkötés.



52. ábra

$^1\text{H-NMR} - \delta$ (ppm) 3J (Hz), $^{13}\text{C-NMR} - \delta$ (ppm) $^1J_{\text{C1,H1}}$ (Hz)								
Vegyület / Monoszacharid egység	1	2	3	4	5	6	Egyéb jel	
93 _(2-ONAP)	D-GlcNAc (A)	5.13 (d, $J_{1,2}=8.5$) 98.38 ($J=164.0$)	4.42-4.27 (m) ^ψ 56.43	5.04 (t, $J=9.5$) 72.53	3.83-3.72 (m) ^ψ 78.21	3.69-3.55 (m) ^ψ 66.48 ^ψ	a: 4.42-4.27 (m) ^{ψ*} b: 3.83-3.72 (m) ^{ψ*} 68.52 ^ψ	PhCH: 5.55 (s) 100.64 ($J=162.5$)
	D-Galp (B)	4.50-4.46 (m) ^ψ 100.38 ($J=159.0$)	4.12 (dd, $J_{1,2}=7.6$; $J_{2,3}=9.5$) 75.46 ^ψ	3.50 (dd, $J_{2,3}=9.6$; $J_{3,4}=2.8$) 83.15	3.91-3.83 (m) ^ψ 72.16	3.38 (m) 72.78	a,b: 3.69-3.55 (m) ^ψ 68.52 ^ψ	
	L-Fucp (C)	5.39 (d, $J_{1,2}=3.5$) 97.37 ($J=170.5$)	3.69-3.55 (m) ^ψ 75.46^ψ	3.83-3.72 (m) ^ψ 79.01	4.42-4.27 (m) ^ψ 80.31	4.42-4.27 (m) ^ψ 66.48 ^ψ	1.26 (d, $J_{5,6}=6.4$) 16.49	
96 _(2-OH)	D-GlcNAc (A)	5.29 (d, $J_{1,2}=8.6$) 98.12 ($J=166.0$)	4.36-4.28 (m) ^ψ 56.01	4.81-4.73 (m) ^ψ 74.00	3.91-3.75 (m) ^ψ 80.76	3.63-3.56 (m) ^ψ 66.26	a: 4.36-4.28 (m) ^{ψ*} b: 3.91-3.75 (m) ^{ψ*} 68.69	PhCH: 5.49 (s) 100.94 ($J=160.0$)
	D-Galp (B)	4.46-4.40 (m) ^ψ 100.72 ($J=161.0$)	3.91-3.75 (m) ^ψ 77.34	3.42-3.31 (m) ^ψ 82.45	3.91-3.75 (m) ^ψ 71.69	3.27 (m) 72.64	a: 3.63-3.56 (m) ^{ψ*} b: 3.50-3.43 (m) ^{ψ*} 68.53	
	L-Fucp (C)	4.81-4.73 (m) ^ψ 99.91 ($J=170.0$)	3.42-3.31 (m) ^ψ 69.46	3.42-3.31 (m) ^ψ 80.30	3.54 (bs) 77.75	3.99 (m) 67.37	1.21 (d, $J_{5,6}=6.4$) 16.63	OH: 2.44 (d, $J_{\text{OH,H}}=8.6$)
94 _(3-ONAP)	D-GlcNAc (A)	5.15 (d, $J_{1,2}=8.5$) 98.43 ($J=163.0$)	4.36-4.23 (m) ^ψ 56.43	4.99 (t, $J=9.5$) 72.84	3.84-3.71 (m) ^ψ 78.45	3.62-3.52 (m) ^ψ 66.54 ^ψ	a: 4.36-4.23 (m) ^{ψ*} b: 3.84-3.71 (m) ^{ψ*} 68.63	PhCH: 5.55 (s) 100.74 ($J=163.0$)
	D-Galp (B)	4.49-4.36 (m) ^ψ 100.54 ($J=161.0$)	4.06 (t, $J=8.4$) 75.81	3.48-3.41 (m) ^ψ 83.11	3.84-3.71 (m) ^ψ 72.48	3.34 (m) 72.88	a: 3.64 (t, $J=8.3$) [*] b: 3.62-3.52 (m) ^{ψ*} 68.68	
	L-Fucp (C)	5.31 (d, $J_{1,2}=3.2$) 97.45 ($J=172.0$)	3.62-3.52 (m) ^ψ 75.90	3.84-3.71 (m) ^ψ 79.07	4.49-4.36 (m) ^ψ 80.41	4.36-4.23 (m) ^ψ 66.54 ^ψ	1.25 (d, 6.4) 16.56	

^ψ Átfedés

* Felcserélhető jelek

9. Táblázat

		$^1\text{H-NMR} - \delta$ (ppm) 3J (Hz), $^{13}\text{C-NMR} - \delta$ (ppm) $^1J_{\text{C1,H1}}$ (Hz)						
Vegyület / Monoszacharid egység		1	2	3	4	5	6	Egyéb jel
97 _(3-OH)	D-GlcNAc (A)	5.13 (d, $J_{1,2}=8.5$) 98.53 ($J=164.0$)	4.37-4.27 (m) ^ψ 56.25	4.97 (t, $J=9.5$) 72.86	3.77-3.71 (m) ^ψ 80.11	3.67-3.51 (m) ^ψ 66.60	a: 4.37-4.27 (m) ^{ψ*} b: 3.79 (t, $J=10.2$) [*] 68.60	PhCH: 5.53 (s) 100.75 ($J=161.0$)
	D-Galp (B)	4.46-4.39 (m) ^ψ 100.39 ($J=160.0$)	4.02 (dd, $J_{1,2}=7.5$; $J_{2,3}=9.3$) 75.61	3.41-3.36 (m) ^ψ 83.17	3.91-3.84 (m) ^ψ 72.14	3.41-3.36 (m) ^ψ 72.80	a,b: 3.67-3.51 (m) ^ψ 68.50	
	L-Fucp (C)	5.29 (d, $J_{1,2}=3.3$) 96.77 ($J=171.0$)	3.24 (dd, $J_{1,2}=3.3$, $J_{2,3}=10.2$) 76.28	3.77-3.71 (m) ^ψ 69.73	3.67-3.51 (m) ^ψ 80.15	4.19 (m) 66.43	1.25 (d, $J_{5,6}=6.5$) 16.46	OH: 1.92 (d, $J_{\text{OH,H}}=4.6$)
95 _(4-ONAP)	D-GlcNAc (A)	5.14 (d, $J_{1,2}=8.5$) 98.41 ($J=164.0$)	4.36-4.25 (m) ^ψ 56.44	5.01 (t) ^ψ 72.77	3.81-3.73 (m) ^ψ 78.36	3.61-3.53 (m) ^ψ 66.52	a: 4.36-4.25 (m) ^{ψ*} b: 3.81-3.73 (m) ^{ψ*} 68.60	PhCH: 5.54 (s) 100.73 ($J=161.0$)
	D-Galp (B)	4.47 (d, $J=7.6$) ^ψ 100.45 ($J=161.0$)	4.07 (dd) ^ψ 75.66	3.47-3.41 (m) ^ψ 83.13	3.89-3.82 (m) ^ψ 72.46	3.35 (t, $J=6.5$) 72.87	a: 3.65 (t, $J=8.4$) [*] b: 3.61-3.53 (m) ^{ψ*} 68.67	
	L-Fucp (C)	5.33 (d, $J_{1,2}=3.5$) 97.50 ($J=172.0$)	3.61-3.53 (m) ^ψ 75.84	3.81-3.73 (m) ^ψ 79.25	3.81-3.73 (m) ^ψ 80.38	4.36-4.25 (m) ^ψ 66.56	1.27 (d, $J_{5,6}=6.5$) 16.62	
98 _(4-OH)	D-GlcNAc (A)	5.17 (d, $J_{1,2}=8.5$) 98.40 ($J=164.0$)	4.41-4.25 (m) ^ψ 56.44	5.01 (t, $J=9.5$) 72.57	3.82-3.72 (m) ^ψ 77.80	3.60 (m) 66.49	a: 4.41-4.25 (m) ^{ψ*} b: 3.82-3.72 (m) ^{ψ*} 68.57	PhCH: 5.54 (s) 100.69 ($J=161.0$)
	D-Galp (B)	4.43 (d, $J_{1,2}=7.5$) 100.37 ($J=161.0$)	4.08 (dd, $J_{1,2}=7.5$, $J_{2,3}=9.5$) 75.85	3.42 (dd, $J_{2,3}=9.5$, $J_{3,4}=2.6$) 82.93	3.83 (m) ^ψ 72.35	3.39-3.33 (m) ^ψ 72.89	a: 3.66 (m) ^{ψ*} b: 3.55 (m) [*] 68.52	
	L-Fucp (C)	5.31 (d, $J_{1,2}=3.6$) 97.28 ($J=171.0$)	3.39-3.33 (m) ^ψ 75.03	3.70 (dd, $J_{2,3}=10.1$, $J_{3,4}=3.1$) ^ψ 80.21	3.94 (bs) 69.82	4.41-4.25 (m) ^ψ 65.36	1.31 (d, $J_{5,6}=6.6$) 16.02	OH: 2.07 (s)

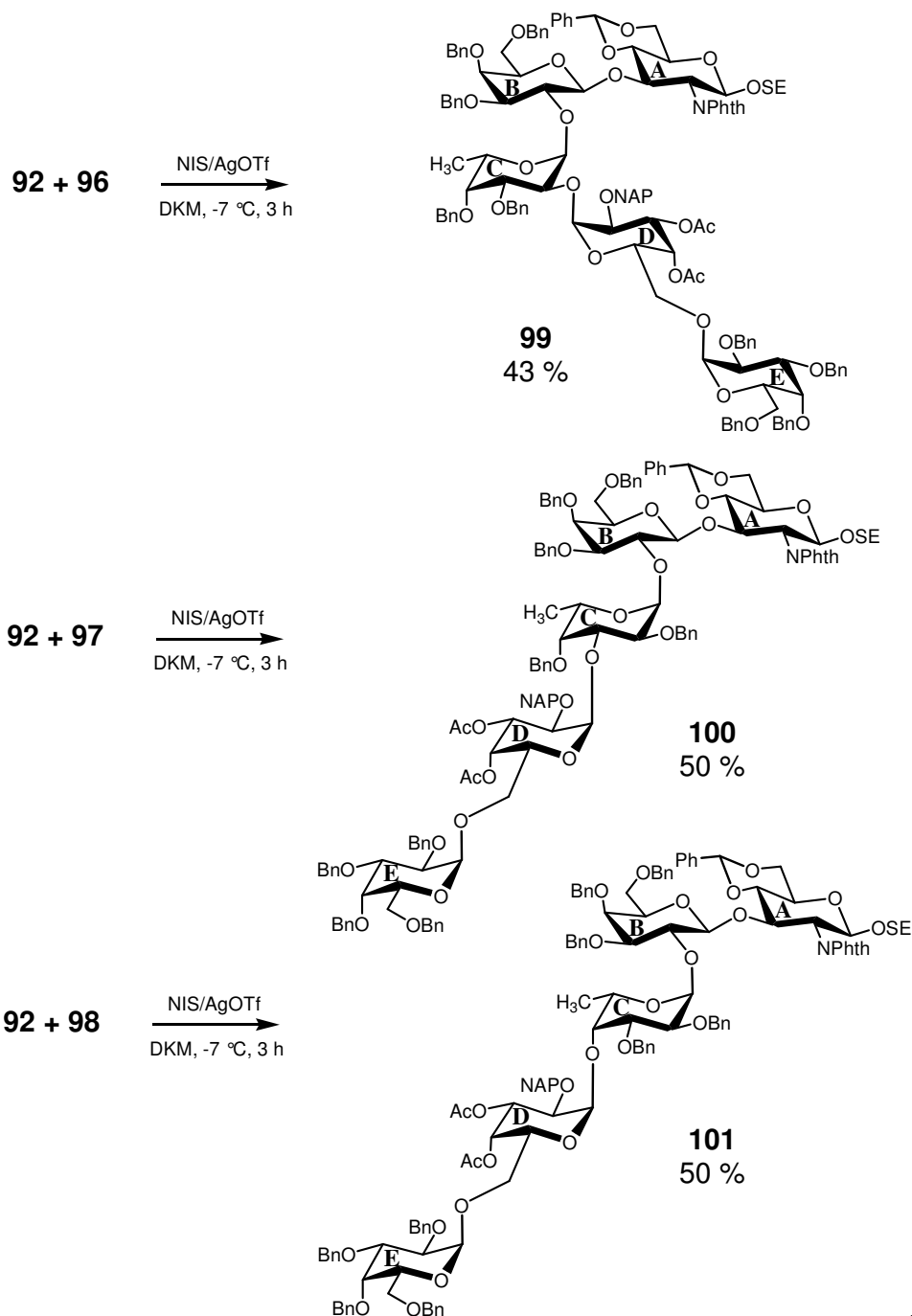
^ψ Átfedés

* Felcserélhető jelek

10. Táblázat

3.4.2 A pentaszacharidok előállítása

A redukáló végi triszacharidok (**Cx+B+A**) és a nemredukáló végi diszacharid (**E+D**) összekapcsolásával nyertem a tervezett struktúrájú pentaszacharidokat. A reakciókat NIS/AgOTf promotórral aktiváltam, és elfogadható kitermeléssel izoláltam a megfelelő termékeket. A **96**-os, **97**-es és **98**-as akceptorok **92**-es donorral való glikozilezése a **99**-es, **100**-as és **101**-es pentaszacharidokat eredményezte:



53. ábra.

Az átalakulások – meglepetésemre – sztereoszelektíven mentek végbe: az új interglikozidos kötés α -konfigurációjú volt. Ez utóbbi eredményt szintén NMR-rel tudtam igazolni (11. Táblázat), a triszacharidok jelei mellett felbukkanó mindkét új anomer jel $^1J_{C1,H1}$ csatolási állandója α -konfigurációra utalt.

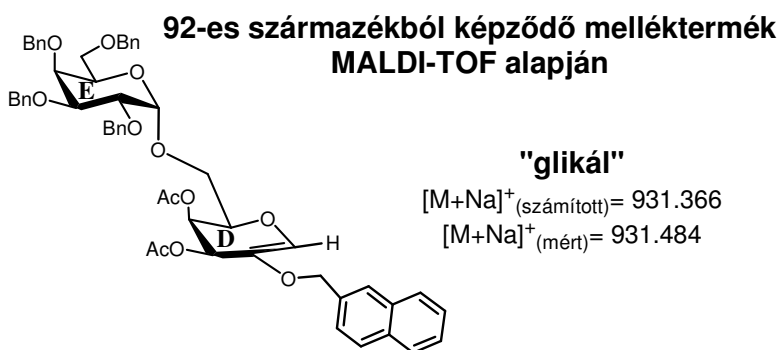
Vegyület	Monoszacharid egység/védőcsoport	$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) $^3J_{1,2}$ (Hz)	$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) $^1J_{C1,H1}$ (Hz)
99	D-GlcNAc (A)	5.11-5.05 (m) ^ψ	98.58 ($J= 163.0$)
	D-Galp (B)	4.51-4.43 (m) ^ψ	99.98 ($J= 161.0$)
	L-Fucp (C)	5.49 (bs)	98.51 ($J= 174.5$)
	D-Galp (D)	5.72 (bs)	96.90 ($J= 173.5$)
	D-Galp (E)	4.72-4.68 (m) ^ψ	97.36 ($J= 169.5$)
	Benzilidén acetál	5.57 (s)	100.50 ($J= 161.0$)
100	D-GlcNAc (A)	5.33-5.29 (m) ^ψ	98.14 ($J= 164.0$)
	D-Galp (B)	4.46-4.40 (m) ^ψ	101.11 ($J= 160.0$)
	L-Fucp (C)	5.49-5.43 (m) ^ψ	97.91 ($J= 173.0$)
	D-Galp (D)	5.04-4.95 (m) ^ψ	96.62 ($J= 168.0$)
	D-Galp (E)	4.82-4.75 (m) ^ψ	98.75 ($J= 168.0$)
	Benzilidén acetál	5.49-5.43 (m) ^ψ	100.88 ($J= 162.0$)
101	D-GlcNAc (A)	5.15 (d, $J= 8.5$)	98.43 ($J= 164.0$)
	D-Galp (B)	4.51-4.39 (m) ^ψ	100.32 ($J= 160.0$)
	L-Fucp (C)	5.23 (d, $J= 3.2$)	97.45 ($J= 171.5$)
	D-Galp (D)	5.82 (d, $J= 3.8$)	96.64 ($J= 169.5$)
	D-Galp (E)	4.85-4.75 (m) ^ψ	99.31 ($J= 168.0$)
	Benzilidén acetál	5.55 (s)	100.69 ($J= 160.5$)

^ψ Átfedés

11. Táblázat (acetálos protonok és szénatomok jelei)

A 2+3-as glikozilezési reakciók során ugyancsak keletkeztek melléktermékek kis mennyiségben, amelyeket sikerült izolálni és azonosítani. A **92**-es donorból tiofenol-eliminációval képződött a megfelelő glikál, amit MALDI-TOF-fal azonosítottam (54. ábra). A **96**-os akceptor glikozilezésekor nagyon kis mennyiségben képződött a **99**-es vegyülethez hasonló, de a 2+3-as kapcsolódás mentén β -kötést tartalmazó pentaszacharid (**99i**). A két izomer vegyület mért molekulatömege megegyezett, különbség viszont kromatográfias mobilitásukban mutatkozott. A **99i**-hez hasonló, β -kötéssel rendelkező pentaszacharid képződését a többi esetben nem tudtam kimutatni.

Azoknál a vegyületeknél, amelyeknél a nemredukáló végi diszacharid a fukóz 2-es helyzetéhez kapcsolódik, mindig egy kicsit más viselkedést - kromatográfias mobilitásbeli különbséget, reakciókészségbeli eltérést - tapasztaltam a másik két származékhoz képest. Nagyon valószínű, hogy ez a molekula térszerkezetével van összefüggésben.



54. ábra

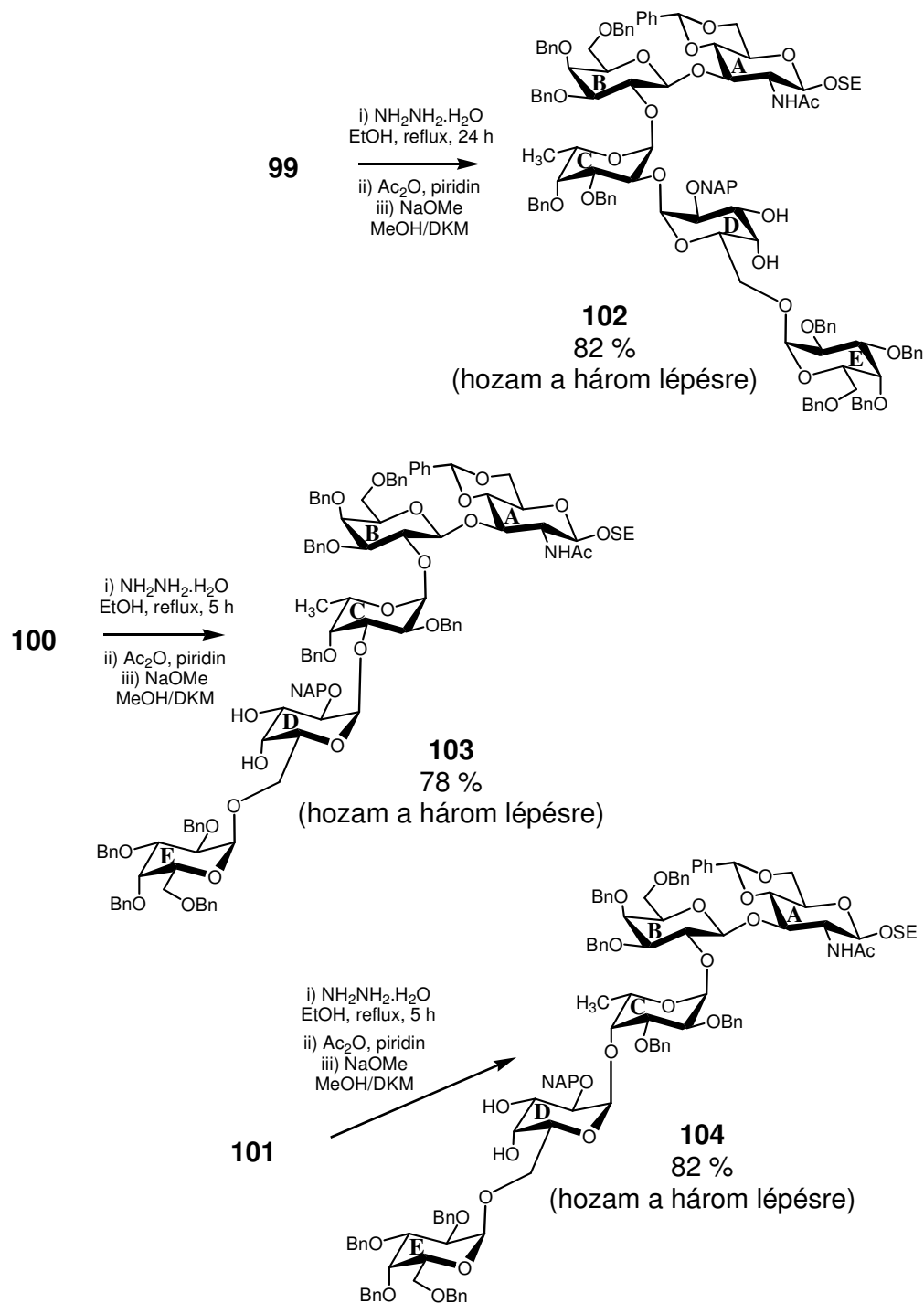
3.5 A védőcsoportok eltávolítása a pentaszacharidokról

A védőcsoportok átalakítására/leszedésére a következő sorrendet terveztem: először a ftálimid-részt *N*-acetillé alakítom, majd a katalitikus hidrogénezést hajtom végre. A deftaloilezést a pentaszacharidoknál (**99**, **100**, **101**) hidrazin-hidráttal végeztem, az így kapott szabad amin tartalmú elegyeket közvetlenül acetileztem, és végeredményül jól kromatografálható származékok keletkeztek. A **99**-es vegyületből kapott köztitermék kristályosodott, viszont ebben az esetben ment végbe leglassabban a ftálimid-eltávolítás. A **100**-as és **101**-es anyagok esetében a deftaloilezés mintegy 5 óra alatt lejártszódot, míg **99**-et 24 órán keresztül kellett reagáltatni. Az így nyert köztitermékekről még szükséges volt a **D**-egységen található két észtercsoport hasítása, amelyet Zemplén-körülmények között végeztem el, és a **102**-es, **103**-as és **104**-es vegyületeket izoláltam jó kitermeléssel (55. ábra, 59. oldal).

Az átalakítások után a vegyületeken már csak kilenc benzil-, egy naftilmetil- és egy benzilidén-védőcsoport volt fellelhető, ezek mindegyikét katalitikus hidrogénezéssel hasítottam egy lépésben. Az átalakítás oldószerül – oldhatósági okokból kifolyólag – 96 %-os EtOH : THF = 2 : 1 elegyet alkalmaztam. A hidrogénezést nyomás alatt, Pd/C katalizátor jelentétében végeztem, és az **58**-as, **59**-es és **60**-as származékokat izoláltam egy éjszakás reakcióidő után. A redukció teljes lejártszódotását MALDI-TOF mérés mutatta meg azonnal. A benzil-, és benzilidén-csoportok redukciója során toluol, míg a (2-naftil)metil-éter hidrogénezésekor 2-metil-naftalin a melléktermék. Az utóbbi bepárlással nem távolítható el, ezért a nyerstermékeket – a 2-metil-naftalintól és a visszamaradt kiindulási anyagtól - oszlopkromatográfiával tisztítottam meg DKM : MeOH : víz tartalmú eluens alkalmazásával. Az amorf megjelenésű anyagokat liofilizálással szárítottam, és a végtermékeket (56. ábra, 61. oldal) ~ 60-100 mg-os mennyiségekben izoláltam.

Az **58**-as, **59**-es és **60**-as anomer jeleinek NMR-adatai a 12. Táblázatban (60. oldal) található. A pentaszacharidok NMR-jeleinek teljes asszignációja, a jelek nagyfokú átfedései

miatt még kétdimenziós spektrumokból is nehéz feladatnak bizonyul, sőt, nem is végezhető el mindig. A szabad pentaszacharidok NMR-spektrumainak elemzése még folyamatban van, az eddigi spektrális eredményekből, azt hiszem, egyértelműen látszik, hogy a kívánt szerkezetű vegyületeket sikerült szintetizálni.



55. ábra

3.6 Eredmények értékelése

A célkitűzésben megfogalmazott, az irodalom számára új pentaszacharidok szintézisét monoszacharid-, majd nagyobb tagszámú oligoszacharid-fragmensekből sikerrel megvalósítottam. Néhány esetben a fragmensek szintézisére több reakcióutat is kidolgoztam. Az előállításához a szakirodalomból ismert oligoszacharid szintézismódszereket, valamint a Kutatócsoportunkban kifejlesztett acetál/éter védőcsoportstratégiát alkalmaztam. Az elvégzett kísérletek alapján elmondható, hogy a felhasznált módszerek sokrétűen használhatóak szénhidrátkémiai szintézisfeladatok megoldásához, változatosan valósítható meg különböző monoszacharidok hidroxil-csoportjainak védelme, és az így kapott építőelemek alkalmazhatóak oligoszacharidok előállítására.

A szintetizált vegyületek szerkezetvizsgálata kétdimenziós NMR-mérésekkel (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -TOCSY, ^1H - ^{13}C -HSQC) és tömegspektrometriai mérésekkel (MALDI-TOF, ESI-TOF) történt. E két szerkezetfelderítési módszerből nyerhető információ nagy hatékonysággal képes az általam szintetizált vegyületek pontos szerkezetének meghatározására, és ugyancsak széles körben alkalmazható más, hasonló szintetikus feladatok spektrális módon történő ellenőrzésére. A nagyobb tagszámú oligoszacharidok esetében a nagyfelbontású tömegspektrum rövidebb idő alatt képes a mért tömegértékkel (esetleg fragmentációval) alátámasztani, vagy éppen megcáfolni a várt szerkezetet. Az NMR-mérés ilyenkor hosszabb időt vesz igénybe, ugyanakkor egyes funkciós csoportok kimutatása, és az egységek konnektivitásának felderítése pontosabban történhet meg.

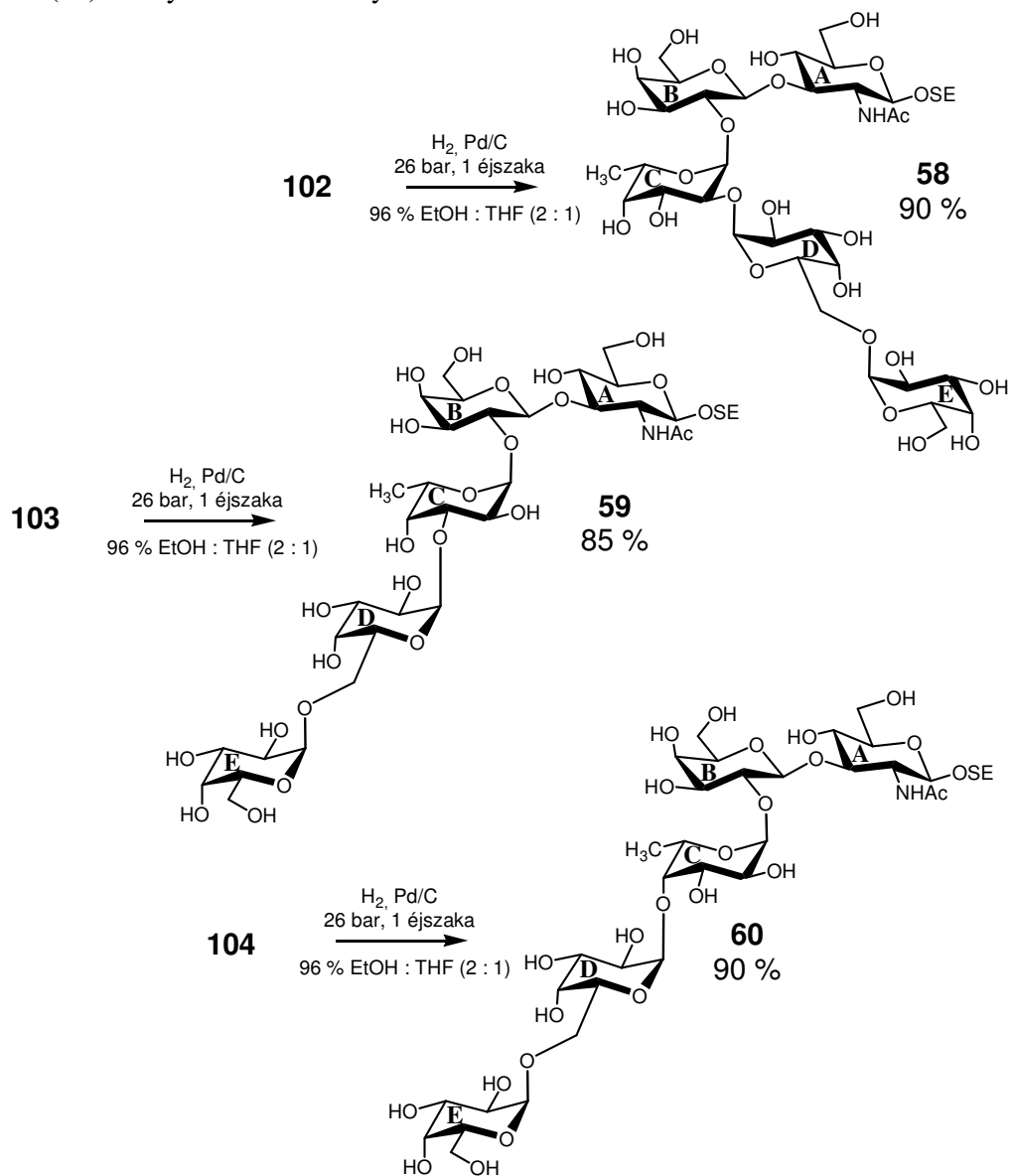
Vegyület	Monoszacharid egység/védőcsoport	^1H -NMR δ (ppm) $^3J_{1,2}$ (Hz)	^{13}C -NMR δ (ppm) $^1J_{\text{C1,H1}}$ (Hz)
58	D-GlcNAc (A)	4.47 (d, $J=7.5$)	100.23 ($J=165.0$)
	D-Galp (B)	4.28 (d, $J\cong 8.5$) ^ψ	101.35 ($J=160.5$)
	L-Fucp (C)	4.79 (d, $J=3.2$)	98.65 ($J=169.5$)
	D-Galp (D)	5.13 (d, $J\cong 2.2$) ^ψ	99.50 ($J\cong 174.5$) [*]
	D-Galp (E)	5.13 (d, $J\cong 2.2$) ^ψ	99.71 ($J\cong 174.5$) [*]
59	D-GlcNAc (A)	4.52 (d, $J=7.6$)	100.22 ($J=164.0$)
	D-Galp (B)	4.29 (d, $J=8.5$)	101.32 ($J=160.0$)
	L-Fucp (C)	4.83 (d, $J=3.6$)	98.99 ($J=169.5$)
	D-Galp (D)	5.06 (d, $J=4.0$)	99.63 ($J=172.5$)
	D-Galp (E)	5.08 (d, $J=3.8$)	101.42 ($J=171.0$)
60	D-GlcNAc (A)	4.48 (d, $J=7.6$)	100.43 ($J=164.5$)
	D-Galp (B)	4.29 (d, $J=8.5$)	101.26 ($J=160.5$)
	L-Fucp (C)	4.80 (d, $J=2.7$)	98.94 ($J=171.0$)
	D-Galp (D)	5.06 ^ψ	99.72 ($J=173.0$)
	D-Galp (E)	5.06 ^ψ	102.03 ($J=170.0$)

^ψ Átfedés

^{*} Felcserélhető jelek

12. Táblázat (anomer protonok és szénatomok jelei)

A biológiai rendszerekben lezajló folyamatok kutatása szintetikus, vagy félszintetikus vegyületekkel rendkívüli fontossággal bír, mert biokémiailag, vagy fiziológiailag jelentős folyamatok deríthetők fel segítségükkel. Remélem, hogy az általam előállított vegyületek, vagy egyes fragmensei segítségére lesznek a biokémiai kutatásnak, és a vizsgálandó folyamat(ok) könnyebben tanulmányozhatókká válnak.



56. ábra

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiásan követtem, a termékek tisztaságát is így ellenőriztem. A vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) rétegen végeztem, a használt oldószer az R_f értékek előtt szerepel. Az anyagok detektálására UV-lámpa fénye ($\lambda_1 = 254$ nm és $\lambda_2 = 366$ nm), illetve 5%-os etanos kénsavoldatba történő merítés és 140 °C-ra melegítés szolgált. Oszlopkromatográfiás tisztításhoz és elválasztáshoz Kieselgel 60 adszorbenst alkalmaztam. A szerves oldatokat MgSO₄-tal szárítottam, majd csökkentett nyomáson, 40 °C-os vízfürdő alkalmazásával pároltam be. Az alacsony hőmérsékletű reakciók esetében a hűtőközeget acetone folyékony nitrogén elegyével, Dewar-edényben biztosítottam. Az optikai forgatóképesség mérések Perkin-Elmer fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Ha más oldószer nincs megadva, a forgatóképesség értékek kloroformra vonatkoznak. Az olvadáspontokat Kofler készülékben határoztam meg, az értékek nem korrigáltak. Az NMR spektrumok felvétele Bruker AC-200^{I,†} (¹H 200.13 MHz, ¹³C 50.32 MHz), Bruker DRX-360^{II} (¹H 360.13 MHz, ¹³C 90.56 MHz) és Bruker DRX-500^{III} (¹H 500.13 MHz, ¹³C 125.76 MHz) spektrométeren készültek CDCl₃ oldószerben Me₄Si belső standard alkalmazásával (Me₄Si: 0.00 ppm ¹H; CDCl₃: 77.00 ppm ¹³C). Egyéb oldószer használatát külön jelzem. A MALDI-TOF MS méréseket BIFLEX III (Bruker) tömegspektrométeren pozitív reflektion módban történtek. A mátrix 2,4,6-trihidroxi-acetofenon (THAP) telített MeCN-es oldata volt. Az ESI-TOF MS spektrumok felvétele MicrOTOF-Q (Bruker) készüléken zajlott, pozitív reflektion módban.

Általános módszerek:

2-Naftaldehid-dimetilacetál:

15.6 g (0.10 mol) 2-Naftaldehid és 15.6 ml (0.15 mol, 1.5 ekv.) trimetil-ortoformiát keverékét feloldottam 30 ml száraz metanolban, majd egy spatulányi *p*-toluol-szulfonsavat adtam az elegyhez enyhén savas pH eléréséig. Az átalakulás VRK szerint (*n*hexán : EtOAc = 8 : 2, R_f = 0.67) egy éjszaka alatt végbement (> 95 %-os konverzió). Az elegyet 500 ml DKM-nal hígítottam és telített NaHCO₃-oldattal extraháltam. A szerves fázist szárítást követően vákuumban bepároltam. Hozam: 19.6 g, narancssárga szirup, mely megfelelően tisztának bizonyult átacetálozási reakciókhoz. A nyers termék vákuumdesztillációja (f.p. 141-

[†] Az NMR-felvételeket szolgáltató spektrométereket az ^{I,II,III} felső indexeléssel láttam el, ezzel szeretném az adott preparátum esetében jelezni, hogy annak spektrális adatai melyik készüléken kerültek rögzítésre.

143 °C/2 mm Hg; d: 1.10 gcm⁻³) színtelen folyadékot eredményezett. ¹H NMR^I δ (ppm) 7.93-7.77 (4-H, arom.), 7.54 (1-H, dd, arom.), 7.50-7.42 (2-H, arom.), 5.53 (1-H, s, H_{acetálos}), 3.34 (6-H, s, 2 x OCH₃) ¹³C NMR^I δ (ppm) 135.39, 133.31, 132.90, 128.20, 127.97, 127.57, 126.12, 126.00, 124.28 (10-C, arom.), 103.05 (C_{acetálos}), 52.60 (OCH₃).

A) Glikozil-bromidokkal végzett glikozilezési reakciók kivitelezésének általános módszere AgOTf promotor jelenlétében:

0.014 mol (1.4 ekv.) glikozil-bromidot (donor) és 0.010 mol (1.0 ekv.) akceptorvegyületet 110 ml száraz CH₂Cl₂-ban, sötét üvegű lombikban feloldottam, majd 8.3 g 4Å-ös porított molekulaszitát és 0.015 mol (1.07 ekv.) *s*-kollidint adtam az oldathoz, amit ezután fél óráig szobahőmérsékleten kevertettem. Ezt követően a reakcióelegyet -74 °C-ra hűtöttem és 0.019 mol AgOTf (1.9 ekv.) 55 ml száraz toluolban készült oldatát fecskendeztem hozzá szeptumon keresztül. Az elegyet egy éjszakán keresztül kevertettem, miközben hagytam szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakció lejátszódását követően az elegyet DKM-nal hígítottam, Celite-rétegen szűrtem és a szűrletet bepároltam. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam.

B) Glikozilezési reakciók végrehajtásának általános módszere NIS/AgOTf promotor jelenlétében:

2.70 mmol (1.6 ekv.) tioglikozid-donor, 1.69 mmol (1.0 ekv.) akceptor és 5.0 g 4 Å-ös, darabos molekulaszita keverékét feloldottam 50 ml száraz DKM-ban, majd néhány órán keresztül szárítás céljából állni hagytam. Ezután 3.51 mmol (2.1 ekv.) NIS és 0.41 mmol (0.24 ekv.) AgOTf oldatát készítettem el külön lombikban száraz THF-ban (2.2 ml), illetve száraz toluolban (2.2 ml), a két oldatot összefecskendeztem és elegyüket a cukrok kevertetett oldatához adagoltam a megfelelő hőmérsékleten. A glikozilezés lejátszódása után (0.5-3 h) a reakciót 0.5 ml piridin hozzáadásával leállítottam, az elegyet DKM-nal hígítottam, Celite-rétegen szűrtem, a szűrletet rázótlöcsérbe vittem. A szerves fázist 1 x 5 %-os Na₂S₂O₃-oldattal, 1 x desztillált vízzel és 1 x telített NaHCO₃-oldattal mostam, szárítottam és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.

C) Aralkilezési reakciók kivitelezésének általános módszere:

0.010 mol kiindulási cukorszármazék 15 ml száraz DMF-ban készült oldatát jeges vízfürdő segítségével 0 °C-ra hűtöttem. Lehűlés után – szabad hidroxilcsoportonként – 0.012

mol (1.2 ekv.) (60 %-os, előzőleg hexánnal mosott) NaH-et adtam az elegyhez, és fél óráig kevertetem. Ezután – szabad hidroxilcsoportonként – 0.012 mol (1.2 ekv.) benzilbromidot, vagy 2-brómmetil-naftalint csepegtettem/adagoltam az oldathoz. A reakciók 2-3 óra alatt végbementek. A NaH feleslegét néhány csepp metanol hozzáadásával elbontottam, majd az oldatot 55 °C-os vízfürdőről vákuumban bepároltam. A maradékot 300 ml diklórmetánban feloldottam és 3 x 100 ml vízzel extraháltam. A szerves fázist szárítva és bepárolva kaptam a nyersterméket, amelyet – szükség szerint – kristályosítással, vagy oszlopkromatográfiával tisztítottam.

D) Aralkilezési reakciók kivitelezésének általános módszere sztannilén acetál alkalmazásával:

3.0 mmol kiindulási cukorszármazék és 3.9 mmol (1.3 ekv.) dibutil-ón-oxid keverékét 25 ml száraz toluolban szuszpendáltam, és 3 órán keresztül, Dean-Stark feltéttel refluxáltattam az elegyet, ami ez idő alatt kitisztult. Ezután 6.0 mmol (2.0 ekv.) CsF-ot adtunk az oldathoz, és további 10 perc refluxáltatás után az elegyet vákuumban toluolmentesre pároltam. A maradékot 15-20 ml absz. DMF-ban (lassan oldódik!) oldottam fel, és oldódást követően 6.0 mmol (2.0 ekv.) BnBr-ot, vagy NAPBr-ot adtam az oldathoz. A reakció általában 16-18 óra alatt végbement, ekkor DKM-nal hígítottam az elegyet, a kicsapódott sókat Celite-rétegen átszűrtem, és a szűrletet vízzel, majd telített NaCl-oldattal kiráztam. A DKM-os oldatot szárítottam, bepároltam és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam.

E) (2-Naftil)metilén-acetál származékok gyűrűnyitási reakciójának általános módszere:

6.0 mmol kiindulási acetálszármazékot feloldottam 20 ml absz. DKM és 10 ml absz. Et₂O elegyében, majd 27 mmol (4.5 ekv.) LiAlH₄-et adtam hozzá, és az elegyet 0 °C-ra hűtöttem. Ezután 9 mmol (1.5 ekv.) vízmentes AlCl₃ 10 ml absz. dietiléterben készült oldatát csepegtettem az elegyhez. A reakciók 15-20 perc alatt végbementek. A reakcióelegyet 200 ml dietiléterrel hígítottam, majd kevés EtOAc és desztillált víz cseppenkénti adagolásával bontottam el a LiAlH₄ feleslegét. Az oldatot dekantálás közben rázótlécsérbe vittem, majd 3 x desztillált vízzel extraháltam. Az oldatot megszáritva és bepárolva kaptam a nyersterméket, amelyet átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiával tisztítottam.

F) Glikozilezési reakciók kivitelezésének általános módszere NIS/TMSOTf promotor jelenlétében:

6.70 mmol (2.5 ekv.) tioglikozid-donor, 2.70 mmol (1.0 ekv.) akceptor és 7.5 g 4 Å-ös, darabos molekulaszita keverékét feloldottam 80 ml száraz DKM-ban, majd néhány órán keresztül szárítás céljából állni hagytam. Ezután 8.70 mmol (3.2 ekv.) NIS 5 ml száraz DKM-ban és 9 ml száraz THF-ban készült oldatához 1.70 mmol (0.63 ekv.) TMSOTf-ot fecskendeztem és az elegyet a cukrok kevertetett oldatához adagoltam a megfelelő hőmérsékleten. A glikozilezés lejátszódása után (0.5-3 h) a reakciót 0.5 ml piridin hozzáadásával leállítottam, az elegyet DKM-nal hígítottam, üvegszűrőn szűrtem, a szűrletet rázótlöcsérbe vittem. A szerves fázist 1 x 5 %-os $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal, 1 x desztillált vízzel és 1 x telített NaHCO_3 -oldattal mostam, szárítottam és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.

G) O-(2-naftil)metil védőcsoport oxidatív eltávolításának általános módszere:

1.6 mmol (1.0 ekv.) kiindulási cukorszármazék 140 ml DKM : H_2O = 9 : 1 elegyben készült oldatához, erős keverés mellett 2.6 mmol (1.6 ekv.) DDQ-t adtam. Az emulziós oldat sárga, majd mélyülő zöldesbarna színt vett fel a reakció előrehaladtával. 25 perc elteltével az elegyet DKM-nal hígítottam és rázótlöcsérben 3 x telített NaHCO_3 -oldattal extraháltam, miközben a szerves fázis elszíntelenedett. A szerves oldat szárítása és bepárlása után oszlopkromatográfiával tisztítottam a nyersterméket.

H) Ftálimido-védőcsoport N-acetil-csoporttá alakításának általános módszere:

0.14 mmol kiindulási vegyület 7 ml abszolút etanolban készült oldatához 1 ml hidrazin-hidrátot adtam és az elegyet egy éjszakán keresztül refluxáltattam. A keletkezett szabad amino-csoportot tartalmazó vegyületet 1 % ninhidrin tartalmú etanol-oldatba merítéssel és melegítéssel detektáltam. A reakcióelegy oldószerét vákuumban távolítottam el, 2 x toluolt pároltam le róla, majd a maradékhoz 5 ml száraz piridint és 5 ml ecetsavanhidridet pipettáztam. 10 óra elteltével az elegyet toluol hozzáadása mellett bepároltam, a maradékot DKM-ban oldottam és vízzel, 10 %-os citromsav oldattal, ismét vízzel, majd telített NaHCO_3 -oldattal extraháltam, szárítottam, és bepárlás után a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam.

I) Katalitikus hidrogénezés végrehajtásának általános módszere:

0.07 mmol kiindulási anyagot hidrogénező bombában feloldottam 3 ml 96 %-os EtOH és 1 ml THF elegyében, és 0.100 g 10 %-os Pd/C katalizátor hozzáadását követően a bombát vízszugárszivattyúval légmentesítettem. A levegőtől mentes bombát hidrogéngázzal átöblítettem, majd ismételt leszívítás után 26 bar nyomású hidrogénnel töltöttem fel, és így keverttem a reakcióelegyet egy éjszakán át. A redukció lejátszódását követően a katalizátort Celite-ágyon kiszűrtem, alaposan mostam MeOH-víz eleggyel, a szűrletet bepároltam. A nyers termék, tisztaságától függően, oszlopkromatográfiával tisztítható.

J) Glikozil-triklóracetimidáttal végzett glikozilezési reakciók kivitelezésének általános módszere:

0.31 mmol (1.35 ekv.) glikozil-triklóracetimidát donor, 0.23 mmol (1.0 ekv.) akceptor és 0.3 g 4 Å-ös, darabos molekulaszita keverékét feloldottam 4 ml száraz DKM-ban, majd néhány órán keresztül szárítás céljából állni hagytam. Ezután, a megfelelő hőmérsékleten, 0.041 mmol (0.18 ekv.) TMSOTf 372 μ l száraz DKM-ban készült oldatát fecskendeztem a cukrok kevertetett oldatához. A glikozilezés lejátszódása után (2 h) a reakcióelegyet 0.2 ml trietilamin hozzáadásával semlegesítettem, az elegyet DKM-nal hígítottam, üvegszűrőn szűrtem, a szűrletet bepároltam. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam.

(2-Trimetilszilil)etil-2-O-acetil-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (63)

18.022 g **61**¹⁵⁴ donort és 12.036 g **62**¹⁴³ akceptort reagáltattam **A) módszer** szerint. VRK: *n*hexán : EtOAc = 67 : 33, R_f = 0.47. Oszlopkromatográfia után a **hozam**: 16.930 g (72 %), hab, $[\alpha]_D - 6.1$ (*c* 0.16). A vegyület vázjeleinek ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 2. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.85 (2-H, bs, arom.), 7.75-7.71 (2-H, m, arom.), 7.48-7.44 (2-H, m, arom.), 7.34-7.11 (18-H, m, arom.), 5.51 (1-H, s, ¹*J*_{Cl,H1} = 162.5 Hz, *H*_{acetálos}), 4.80 (1-H, d, *J*_{gem} = 11.7 Hz, PhCHH), 4.51-4.45 (2-H, m, 2 x PhCHH), 4.19 (2-H, q, PhCH₂), 3.89 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.46 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 2.14 (3-H, s, COCH₃), 0.81-0.73 (1-H, m, CHHSi), 0.73-0.66 (1-H, m, CHHSi), -0.15 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ (ppm) 168.74 (C=O), 138.41, 137.86, 137.70, 137.38 (Cq, arom.), 128.87, 128.28, 128.12, 128.06, 127.99, 127.94, 127.85, 127.69, 127.36, 127.27, 126.97, 126.05 (Carom.), 101.10 (*C*_{acetálos}), 74.27, 73.34, 71.46 (PhCH₂), 67.10 (OCH₂CH₂Si), 20.24

(CH₃CO), 17.74 (OCH₂CH₂Si), -1.64 (Si(CH₃)₃); C₅₅H₆₁NO₁₃Si, M: 972.16; ESI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 994.383. Mért: 994.383.

(2-Trimetilszil)etil-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-galaktopiranozil-(1→3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozid, (64)

16.930 g (17 mmol) **63** 350 ml száraz DKM : MeOH = 1 : 2 elegyben készült oldatához 32 ml 1M NaOMe-oldatot adagoltam, egy éjszakán át kevertetem és ismét NaOMe-oldatot (25 ml) adtam az elegyhez. Az acetyl csoport hidrolízisét a ftálimid-védőcsoport reakciója is kíséri. A reakciót folyamatosan VRK-val követtem (DKM : aceton = 97 : 3) és a kiindulási anyag elfogyása után (összesen 5 nap, R_{f,termék} = 0) az elegyet AMBERLITE IR-120 H⁺ ioncserélő gyantával semlegesítettem, a gyantát szűrtem, DKM-nal mostam, a szűrletet bepároltam. (A keletkező termék a vékonyréteg startpontjáról DKM : MeOH = 95 : 5 elegyben elmozdítható (R_f ≈ 0.35), 1 %-os ninhydrines előhívóval csak minimális szabad amin detektálható.) A bepárlással nyert szirupot 300 ml száraz piridinben feloldottam, és jeges hűtés mellett lassan 100 ml trifluorecetsavanhidridet csepegtettem az oldathoz, hogy a felnyílt ftálimid-csoportot visszazárjam. A reakció a becsepegtetést követően 45 perc alatt lejátszódott (VRK: DKM : aceton = 97 : 3, R_f = 0.81), ekkor az elegyet 1200 ml DKM-nal hígítottam, 1 x vízzel, 1 x 400 ml 10 %-os CuSO₄-oldattal, 2 x 300 ml 1 M HCl-oldattal, 1 x vízzel és telített NaHCO₃-oldattal semlegesre ráztam, szárítottam, bepároltam. (C₅₅H₅₈F₃NO₁₃Si, M: 1026.13; ESI-TOF: Számított: [M+H]⁺: 1026.370. Mért: 1026.372) Az így kapott maradékot 350 ml száraz DKM: MeOH = 1 : 2 elegyben feloldottam és a molekula trifluoracetát észterét 1M NaOMe-oldat óvatos adagolásával hidrolizáltam, amit VRK-val követtem (DKM : aceton = 98 : 2, R_f = 0.39). Összesen 6 ml (ml-enként adagolva és kromatografálva) metilát-oldat beadása és 2.5 h reakcióidő után a reakcióelegyet rövid ideig AMBERLITE H⁺ ioncserélő gyantával semlegesítettem, a gyantát szűrtem, mostam DKM-nal, bepároltam és a szirupos maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam (DKM : EtOAc = 95 : 5). **Hozam:** 9.070 g (56 %), hab, [α]_D – 48.5 (c 0.24). A vegyület vázjeleinek ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 2. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ(ppm) 7.75 (1-H, bs, arom.), 7.57-7.45 (5-H, m, arom.), 7.40-7.16 (17-H, m, arom.) 7.11-7.06 (2-H, m, arom.), 5.60 (1-H, s, H_{acetálos}), 4.93 (1-H, d, J_{gem.} = 11.9 Hz, PhCHH), 4.52 (2-H, q, PhCH₂), 4.44 (1-H, d, J_{gem.} = 11.9 Hz), 4.02 (2-H, q, PhCH₂), 3.97-3.88 (2-H, m, OCHHCH₂Si, H-2'), 3.49 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.27-3.18 (3-H, m, OH, H-5, H-3'), 0.86-0.77 (1-H, m, CHHSi), 0.76-0.69 (1-H, m, CHHSi), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ(ppm) 168.18,

167.49 (C=O), 139.24, 138.60, 137.77, 136.23, 132.06 (Cq, arom.), 133.50, 129.34, 128.27, 128.08, 128.01, 127.57, 127.37, 127.24, 127.06, 126.25, 123.15 (Carom.), 102.11 (C_{acetálos}), 74.47, 72.87, 72.50 (PhCH₂), 67.32 (OCH₂CH₂Si), 17.77 (CH₂Si), -1.60 (Si(CH₃)₃); C₅₃H₅₉NO₁₂Si, M: 930.12; ESI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 952.370. Mért: 952.373.

(2-Trimetilszilil)etil-3,4,6-tri-O-benzil-2-O-klóracetil- α , β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (66 és 65)

0.210 g **67 β** ¹³⁹ imidát donort és 0.115 g **62**¹⁴³ akceptort reagáltattam **J** módszer szerint, 0 °C-on. A reakció 25 perc alatt lejátszódott, és két jól definiált termék képződése figyelhető meg ~ 1 : 1 arányban (VRK: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35 + 2 % TEA, R_{f,felső} = 0.68, R_{f,alsó} = 0.58).

Egy másik kísérletben 0.160 g **55 α** ¹³⁹ imidátot és 0.088 g **62** akceptort reagáltattam **J** módszer szerint, 0 °C-on. Ebben az esetben ugyancsak ~ 1 : 1 arányban képződött a fent leírt két termék, ezért a két reakcióelegyet összemostam (nyerstermék: 0.580 g) és együtt kromatografáltam *n*hexán : etilacetát = 68 : 32 elegyben. **Hozam** a **66**_(felső, α) termékre: 0.170 g (41 %), szirup, [α]_D – 22.1 (c 0.14). ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.77 (2-H, m, arom.), 7.53 (2-H, m, arom.), 7.42 (2-H, m, arom.), 7.38-7.24 (12-H, m, arom.), 7.16-7.08 (5-H, m, arom.), 7.04 (2-H, m, arom.), 5.56 (1-H, s, H_{acetálos}), 5.43 (1-H, d, J_{1',2'} = 3.8 Hz, H-1'), 5.32 (1-H, dd, J_{1',2'} = 3.8 Hz, J_{2',3'} = 10.5 Hz, H-2'), 5.29-5.24 (2-H, m), 5.25 (J_{1,2} = 8.5 Hz, H-1), 4.76-4.70 (2-H, m), 4.60 (2-H, q, J_{gem.} = 10.9 Hz, CH₂), 4.38 (1-H, dd), 4.33-4.26 (2-H, m), 3.96 (2-H, d, J = 1.5 Hz), 3.89 (1-H, m), 3.85-3.80 (2-H, m), 3.78 (1-H, t, J = 9.1 Hz), 3.72 (1-H, bs), 3.65 (1-H, m), 3.60 (1-H, d, J_{gem.} = 14.7 Hz, COCHHCl), 3.50 (1-H, d, J_{gem.} = 14.7 Hz, COCHHCl), 3.50-3.44 (2-H, m), 3.30 (1-H, m), 2.82 (1-H, m), 0.77 (1-H, m, CH₂CHHSi), 0.69 (1-H, m, CH₂CHHSi), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ (ppm) 166.10 (C=O), 138.30, 137.86, 136.65, 131.48 (Cq), 134.12, 129.24, 128.35, 128.33, 128.16, 128.05, 127.88, 127.49, 127.47, 127.36, 127.25, 127.23, 126.01 (C-arom.), 101.43 (C_{acetálos}), 98.22 (C-1), 96.92 (C-1'), 82.61, 76.41, 74.28, 73.89, 71.73, 69.58, 65.79 (vázszenek), 55.64 (C-2), 74.76, 72.91, 72.88 (3 x PhCH₂), 68.71, 67.44, 67.38 (3 x OCH₂), 40.38 (CH₂Cl), 17.88 (CH₂Si), -1.58 (Si(CH₃)₃); C₅₅H₆₀ClNO₁₃Si, M: 1006.60; Anal.: Számított: C 65.63, H 6.01. Mért: C 63.42, H 6.15. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1028.341. Mért: 1028.387. **Hozam** a **65**_(alsó, β) termékre: 0.178 g (43 %), szirup, [α]_D – 5.4 (c 0.26). ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.88 (2-H, bs, arom.), 7.76 (2-H, m, arom.), 7.48 (2-H, d, J = 6.9 Hz, arom.), 7.38-7.28 (16-H, m, arom.), 7.15 (2-H, d, J = 6.9 Hz, arom.), 5.54 (1-H, s, H_{acetálos}), 5.18 (1-H, dd, J_A = 9.6 Hz, J_B = 8.5 Hz, H-2'), 5.15 (1-H, d,

$J_{1,2} = 8.6$ Hz, $H-1$), 4.83 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, CHH), 4.71 (1-H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.50 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 12.1$ Hz, CHH), 4.50 (1-H, d, átfedés, $H-1'$), 4.36 (1-H, dd, $J_A = 10.5$ Hz, $J_B = 4.7$ Hz), 4.33-4.21 (4-H, m), 3.90 (1-H, m), 3.87-3.79 (3-H, m), 3.66-3.58 (3-H, m), 3.51-3.43 (2-H, m), 3.36 (1-H, m), 3.33-3.27 (2-H, m), 0.78 (1-H, m, CH_2CHHSi), 0.72 (1-H, m, CH_2CHHSi), - 0.14 (9-H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ^{13}C NMR^{III} δ (ppm) 165.45 (C=O), 138.31, 137.67, 137.64, 137.35, 131.51 (Cq), 134.11, 128.89, 128.33, 128.23, 128.08, 128.06, 127.97, 127.89, 127.76, 127.55, 127.38, 127.21, 126.07 (C-arom.), 101.10 ($\text{C}_{\text{acetálos}}$), 100.07 (C-1'), 98.18 (C-1), 81.06, 80.19, 75.01, 73.54, 72.96, 72.09, 66.35, (vázszenek) 55.44 (C-2), 74.38, 73.43, 71.66 (3 x PhCH_2), 68.66, 67.99, 67.18 (3 x OCH_2), 40.39 (CH_2Cl), 17.76 (CH_2Si), - 1.62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{ClNO}_{13}\text{Si}$, M: 1006.60; Anal.: Számított: C 65.63, H 6.01. Mért: 65.81, H 6.3. MALDI-TOF: Számított: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1028.341. Mért: 1028.288.

Etil-3,4,6-tri-O-benzil-2-O-klóracetil-1-tio- α,β -D-galaktopiranozid, (69 α és 69 β)

1.410 g (2.34 mmol) **68**¹³⁹ 24 ml száraz DKM-ban készült oldatához 285 μl (3.9 mmol, 1.5 ekv.) etántiolt adtam, majd argon atmoszféra alatt az elegyet 0 °C-ra hűtöttem. Lehűlést követően a reakciót 786 μl (6.3 mmol, 2.5 ekv.) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ hozzáadásával indítottam, és a 4 órás reakcióidő első órája után a hűtést megszüntettem, az oldatot szobahőmérsékleten kevertetem. VRK szerint két termék képződött a reakció során (*n*hexán : etilacetát 73 : 27, $R_{f,\text{felső}} = 0.70$, $R_{f,\text{alsó}} = 0.56$). Az elegyet trietilamin hozzáadásával semlegesítettem, 2 x telített NaHCO_3 -oldattal extraháltam, szárítottam, bepároltam. A nyersteget (1.500 g) *n*hexán : etilacetát = 74 : 26 elegyben kromatografáltam. **Hozam** a **69**_(felső, α) termékre: 0.402 g (30 %), szirup, ^1H NMR^{II} δ (ppm) 7.44-7.24 (15-H, m, arom.), 5.74 (1-H, d, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $H-1$), 5.48 (1-H, dd, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, $H-2$), 4.92 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.4$ Hz, CHH), 4.65 (2-H, q, $J_{\text{gem.}} = 12.0$ Hz, CH_2), 4.56 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.4$ Hz, CHH), 4.44 (2-H, q, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, CH_2), 4.30 (1-H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00 (2-H, q, $J_{\text{gem.}} = 15.1$ Hz, CH_2Cl), 4.00 (1-H, átfedés), 3.82 (1-H, dd, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, $J_{3,4} = 2.8$ Hz, $H-3$), 3.58 (2-H, m), 2.52 (2-H, m, SCH_2CH_3), 1.22 (3-H, t, $J = 7.4$ Hz, SCH_2CH_3) ^{13}C NMR^{II} δ (ppm) 166.44 (C=O), 138.12, 137.87, 137.75 (Cq), 128.35, 128.30, 128.18, 128.10, 127.64, 127.40 (C-arom.), 81.54 (C-1), 77.23, 74.29, 72.72, 69.44 (vázszenek), 74.78, 73.37, 72.80 (PhCH_2), 68.50 (C-6), 40.72 (CH_2Cl), 23.89 (CH_2CH_3), 14.59 (CH_2CH_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClO}_6\text{S}$, M: 571.12; Anal.: Számított: C 65.19, H 6.18, S 5.61 Mért: C 65.30, H 6.21, S 5.59. MALDI-TOF: Számított: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 593.174. Mért: 593.433. **Hozam** a **69**_(alsó, β) termékre: 0.291 g (22 %), szirup, ^1H NMR^{II} δ (ppm) 7.37-7.24 (15-H, m, arom.), 5.44 (1-H, t, $J = 9.7$ Hz, $H-2$), 4.93 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, CHH), 4.67 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 12.1$ Hz,

CHH), 4.58 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, CHH), 4.49 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 12.3$ Hz, CHH), 4.43 (1-H, q, $J_{\text{gem.}} = 11.8$ Hz, CHH), 4.35 (1-H, d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, $H-1$), 4.02 (1-H, bs), 3.99 (1-H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.90 (1-H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.64-3.54 (3-H, m), 2.68 (2-H, m, SCH_2CH_3), 1.21 (3-H, t, $J = 7.5$ Hz, SCH_2CH_3) ^{13}C NMR^{II} $\delta(\text{ppm})$ 166.20 (C=O), 138.33, 137.62 (Cq), 128.37, 128.12, 127.89, 127.87, 127.79, 127.48 (C-arom.), 83.10 (C-1), 81.06, 77.38, 72.74, 71.34 (vázszenek), 74.41, 73.46, 71.91 (PhCH_2), 68.26 (C-6), 40.78 (CH_2Cl), 23.46 (CH_2CH_3), 14.75 (CH_2CH_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClO}_6\text{S}$, M: 571.12; *Anal.*: Számított: C 65.19, H 6.18, S 5.61. Mért: C 65.11, H 6.16, S 5.62. MALDI-TOF: Számított: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 593.174. Mért: 593.293.

Fenil-3,4-O-izopropilidén-2-O-klóracetil-1-tio- β -D-galaktopiranozid, (71)

1.495 g (3.9 mmol) **70**¹⁵⁸ 20 ml száraz DKM-ban készült 0 °C-os oldatához 0.79 ml (9.7 mmol, 2.5 ekv.) piridint és 527 μl (6.6 mmol, 1.7 ekv.) klóracetil-klorid 5 ml száraz DKM-os oldatát adtam. 20 perc elteltével a reakció lejárta (VRK: DKM : aceton = 95 : 5, $R_{\text{f.közti}} = 0.78$), az elegyet DKM-nal hígítottam, 1 x vízzel, 2 x 10 %-os citromsav-oldattal, sóoldattal és telített NaHCO_3 -oldattal extraháltam, szárítottam, bepároltam. A citromsavas extrakció hatására a 6-OMIP acetál lehasadt, egy kisebb R_{f} -értékű származékot lehetett kromatográfiásan (DKM : aceton = 95 : 5) detektálni. A nyersanyagot *n*-hexán : etilacetát = 1 : 1 elegyben ($R_{\text{f}} = 0.4$) kromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 1.375 g (90 %), szirup, ^1H NMR^I $\delta(\text{ppm})$ 7.51-7.43 (2-H, m, arom.), 7.37-7.25 (3-H, m, arom.), 5.07 (1-H, dd, $J_{1,2} = 10.3$ Hz, $J_{2,3} = 6.7$ Hz, $H-2$), 4.64 (1-H, d, $J_{1,2} = 10.3$ Hz, $H-1$), 4.26-4.16 (2-H, m), 4.14 (2-H, s, CH_2Cl), 4.09-3.73 (3-H, m), 2.49 (1-H, bs, OH), 1.50 (3-H, s, Isp CH_3), 1.33 (3-H, s, Isp CH_3) ^{13}C NMR^I $\delta(\text{ppm})$ 166.11 (C=O), 132.68 (Cq), 131.87, 129.03, 127.94 (C-arom.), 110.94 ($\text{C}_{\text{acetálos}}$), 85.12 (C-1), 76.94, 73.82, 73.12 (vázszenek), 62.24 (C-6), 40.73 (CH_2Cl), 27.50, 26.27 (Isp CH_3); $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_6\text{S}$, M: 388.86; *Anal.*: Számított: C 52.51, H 5.44, S 8.25. Mért: C 52.31, H 5.46, S 8.28.

Fenil-6-O-acetil-3,4-O-izopropilidén-2-O-klóracetil-1-tio- β -D-galaktopiranozid, (72)

0.612 g (1.6 mmol) **71**-et 2 ml száraz piridinben oldottam, és 2 ml ecetsavanhidridet adtam hozzá. Fél óra múlva a reakcióelegyet toluollal hígítottam, bepároltam, majd még egyszer toluolt hígítottam le róla, a nyersanyagot oszlopkromatográfiával tisztítottam (DKM : aceton = 96 : 4, $R_{\text{f}} = 0.73$). **Hozam:** 0.556 g (82 %), szirup, ^1H NMR^I $\delta(\text{ppm})$ 7.54-7.46 (2-H, m, arom.), 7.34-7.26 (3-H, m, arom.), 5.07 (1-H, dd, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 6.7$ Hz, $H-2$), 4.61 (1-H, d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $H-1$), 4.37 (2-H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.27-4.19 (2-H, m), 4.14 (2-H, s, CH_2Cl),

4.01 (1-H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.09 (3-H, s, COCH₃), 1.52 (3-H, s, Isp CH₃) 1.33 (3-H, s, Isp CH₃)
¹³C NMR^I δ(ppm) 170.63 (COCH₃), 166.07 (COCH₂Cl), 132.74 (Cq), 132.26, 128.84, 127.98
(C-arom.), 111.02 (C_{acetálos}), 85.12 (C-1), 76.76, 74.23, 73.52, 73.03 (vázszenek), 63.41 (C-6),
40.72 (CH₂Cl), 27.45, 26.22 (Isp CH₃), 20.68 (COCH₃); C₁₉H₂₃ClO₇S, M: 430.90; Anal.:
Számított: C 52.96, H 5.38, S 7.44. Mért: C 53.18, H 5.40, S 7.47.

**(2-Trimetilszil)etil-6-O-acetil-3,4-O-izopropilidén-2-O-klóracetil-α-D-galaktopiranozil-
(1→3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozid, (73)**

0.116 g (0.27 mmol) **72**-es tioglikozid 1.5 ml száraz DKM-ban készült oldatához 15.3
μl (0.30 mmol, 1.1 ekv.) brómot fecskendeztem szobahőmérsékleten, és a kiindulási anyag
elfogyása után (VRK: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35) az elegyet toluol hozzáadása után
bepároltam. A maradékot 0.079 g (0.16 mmol) **62**-es akceptorral reagáltattam **A** módszer
szerint. A nyers termék kromatográfiás tisztítása (DKM : aceton = 98 : 2, R_f = 0.54) után a
hozam: 0.068 g (52 %), szirup, [α]_D – 18.4 (*c* 0.26). ¹H NMR^{III} δ(ppm) 7.90 (2-H, m, arom.),
7.74 (2-H, m, arom.), 7.50 (2-H, m, arom.), 7.35 (3-H, m, arom.), 5.56 (2-H, d, $J_{1',2'} \cong 2$ Hz,
H-1', *H*_{acetálos}), 5.22 (1-H, d, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, *H*-1), 4.69 (1-H, t, $J = 9.4$ Hz, *H*-3), 4.56 (1-H, dd,
 $J_{2',3'} = 5.2$ Hz, $J_{1',2'} = 2.1$ Hz, *H*-2'), 4.41 (1-H, dd, $J_A = 10.6$ Hz, $J_B = 4.6$ Hz), 4.22 (1-H, t, $J =$
8.9 Hz, *H*-2), 4.14 (1-H, dd, $J_A = 11.6$ Hz, $J_B = 4.5$ Hz), 4.11 (1-H, dd, $J_A = 8.0$ Hz, $J_B = 2.0$ Hz),
4.05-3.99 (2-H, m), 3.94 (1-H, m), 3.90 (1-H, m), 3.83 (1-H, t, $J = 10.2$ Hz), 3.70 (1-H, t, $J =$
9.0 Hz), 3.65 (1-H, m), 3.51 (1-H, d, $J_{gem.} = 12.3$ Hz CHHCl), 3.48 (1-H, m), 3.44 (1-H, d,
 $J_{gem.} = 12.3$ Hz CHHCl), 1.92 (3-H, s, COCH₃), 1.32 (3-H, s, Isp CH₃), 1.20 (3-H, s, Isp CH₃),
0.76 (2-H, m, CH₂Si), - 0.12 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ(ppm) 170.70 (C=O), 136.95,
131.69, 119.18 (Cq), 134.04, 129.11, 128.23, 126.12, 123.45 (C-arom.), 109.39 (Isp C_{acetálos}),
101.85 (C_{acetálos}), 98.34 (C-1), 97.50 (C-1'), 80.59, 70.67, 70.45, 69.78, 69.73, 66.46, 66.34
(vázszenek), 68.67, 67.37 (C-6, C-6'), 62.94 (OCH₂CH₂), 55.94 (C-2), 44.93 (CH₂Cl), 25.81,
24.04 (Isp CH₃), 20.63 (COCH₃), 17.81 (OCH₂CH₂), -1.602 (Si(CH₃)₃); C₃₉H₄₈ClNO₁₄Si, M:
818.34; Anal.: Számított: C 57.24, H 5.91. Mért: C 57.39, H 5.88. MALDI-TOF: Számított:
[M+Na]⁺: 840.242. Mért: 839.948.

Fenil-3,4-O-izopropilidén-2-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (75)

4.000 g (13.5 mmol) **74**¹⁵⁵-et **C** módszer szerint NAPBr-dal reagáltattam. VRK:
*n*hexán : EtOAc = 8 : 2, R_f = 0.38), a nyers terméket EtOH-ból kristályosítottam át, az
anyalúgot kromatográfiásan tisztítottam. Kristályosítás és kromatográfia után a **hozam**: 5.628

g (95 %), o.p: 132-134 °C, $[\alpha]_D - 11.5$ (c 0.27). $^1\text{H NMR}^I$ δ (ppm) 7.90-7.75 (4-H, m arom.), 7.65-7.40 (5-H, m, arom.), 7.38-7.23 (3-H, m, arom.), 5.05-4.80 (2-H, 2 x d, $J_{\text{gem.}} \sim 11$ Hz, CH_2), 4.63 (1-H, d, $J_{1,2} = 9$ Hz, $H-1$), 4.28 (1-H, t, $J = 6$ Hz), 4.06 (1-H, dd), 3.84 (1-H, m), 3.59 (1-H, m), 1.43 (3-H, d, $J_{5,6} = 7$ Hz, 3 x $H-6$), 1.41, 1.40 (6-H, 2 x s, 2 x CH_3) $^{13}\text{C NMR}^I$ δ (ppm) 135.40, 133.76, 133.20, 133.03, 132.05, 128.68, 127.94, 127.60, 127.28, 126.97, 126.28, 125.89, 125.76 (16-C, arom.), 109.63 ($\text{C}_{\text{acetálos}}$), 86.07 (C-1), 79.81, 78.00, 76.37, 72.36 (vázszenek), 73.40 (CH_2), 27.79, 26.32 (2 x CH_3 , Isp), 16.82 (C-6); $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$, M: 436.57; *Anal.*: Számított: C 71.53, H 6.46, S 7.34. Mért: C 71.42, H 6.43, S 7.38.

Fenil-3,4-di-O-benzil-2-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -L-fukopiranozid, (76)

4.560 g (10 mmol) **75**-t feloldottam 20 ml metanolban, 2.8 ml cc. sósav : víz = 1 : 3 elegyét (0.7 ml cc. HCl + 2.1 ml H_2O) adtam hozzá és a kapott oldatot 50 °C-on tartottam 2 órán keresztül. VRK szerint ekkor > 95 %-os volt a konverzió (DKM : EtOAc = 9 : 1, $R_f = 0.24$). Az elegyhez toluolt adtam, és bepároltam. A nyersterméket EtOAc – *n*hexán elegyéből kristályosítottam át, az anyalúgot oszlopkromatográfiával tisztítottam. Tisztítási műveletek után a **hozam**: 3.790 g (91 %), o.p: 133-134 °C, $[\alpha]_D - 27.0$ (c 0.21). $^1\text{H NMR}^I$ δ (ppm) 7.90-7.75 (4-H, m, arom.), 7.60-7.40 (5-H, m, arom.), 7.37-7.25 (3-H, m, arom.), 5.62, 4.87 (2 x d, $J_{\text{gem.}} \sim 11$ Hz, CH_2), 4.65 (d, $J_{1,2} = 9$ Hz, $H-1$), 3.75-3.50 (4-H, m, $H-2-3-4-5$), 2.50 (s, 2 x OH), 1.34 (H-3, d, $J_{5,6} = 7$ Hz, CH_3) $^{13}\text{C NMR}^I$ δ (ppm) 135.44, 134.03, 133.07, 131.64, 128.92, 128.41, 127.94, 127.67, 127.40, 127.13, 126.15, 126.05 (16-C, arom.), 87.37 (C-1), 77.89, 75.28, 74.42, 71.67 (vázszenek), 75.22 (CH_2), 16.57 (C-6); $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$, M: 396.50; *Anal.*: Számított: C 69.67, H 6.10, S 8.09. Mért: C 69.80, H 6.07, S 8.13.

A nyert anyag 3.104 g-ját (7.8 mmol) **C) módszer** szerint kétszeres mennyiségű BnBr-dal reagáltattam. VRK: *n*hexán : EtOAc = 8 : 2, $R_f = 0.48$, a nyerstermék világossárga szirup, oszlopkromatográfia (*n*hexán : EtOAc = 8 : 2 \rightarrow 7 : 3) után a **hozam**: 4.162 g (94 %). Az anyagot EtOAc - *n*hexán elegyből lehetett kristályosítani. O.p: 81.5-82.5 °C, $[\alpha]_D - 19.9$ (c 0.45). $^1\text{H NMR}^I$ δ (ppm) 7.90-7.23 (22-H, m, arom.), 5.13-4.68 (7-H, m, 3 x CH_2 , $H-1$), 4.08 (1-H, t, $J = 9$ Hz, $H-2$), 3.75-3.52 (3-H, m, $H-3-4-5$), 1.34 (3-H, d, $J_{5,6} = 6$ Hz, CH_3) $^{13}\text{C NMR}^I$ δ (ppm) 138.97, 138.61, 136.18, 134.63, 133.54, 133.26, 131.72, 128.98, 128.63, 128.40, 128.19, 127.88, 127.76, 127.689, 127.18, 126.68 (28-C, arom.) 87.80 (C-1), 84.80, 77.38, 76.90, 74.89 (vázszenek), 75.79, 74.85, 73.05 (3 x CH_2), 17.55 (C-6); $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$, M: 564.74; *Anal.*: Számított: C 76.57, H 6.43, S 5.68. Mért: C 76.44, H 6.48, S 5.74.

Fenil-3,4-O-exo/endo-(2-naftil)metilén-1-tio-β-L-fukopiranozid, (78exo és 79endo)

10.000 g (39 mmol) **77**¹⁵⁶-ot feloldottam 25 ml száraz acetonitrilben, majd 15.8 ml (78 mmol, 2.0 ekv.) 2-naftaldehyd-dimetilacetált és egy spatulahegynyi pTSA-at adtam az elegyhez, amit ezután 5 h-n keresztül refluxáltattam. Az átalakulás VRK szerint (DKM : acetone = 97 : 3, $R_{f,exo}$ = 0.58, $R_{f,endo}$ = 0.40) 95 %-os volt, az elegyet trietilamin hozzáadásával semlegesítettem, 700 ml DKM-nal meghígítottam és telített NaHCO₃-oldattal, és vízzel kiráztam. A szerves fázis szárításával és bepárlásával kapott nyerste-terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (DKM : acetone = 99 : 1 → 98 : 2). A reakció két termékét EtOAc – nhexán elegyből kristályosítottam át. **78exo**-ra a **hozam**: 6.303 g (41 %), o.p: 143-144 °C, $[\alpha]_D - 16.7$ (c 0.32). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.95-7.80 (4-H, arom.), 7.65-7.44 (5-H, arom.), 7.40-7.32 (3-H, arom.), 6.30 (s, $H_{acetálos}$), 4.53 (2-H, m), 4.09 (1-H, dd), 3.82 (2-H, m), 2.81 (1-H, s, OH), 1.50 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 7 Hz, 3 x H-6) ¹³C NMR^I δ(ppm) 136.14, 133.64, 132.83, 132.62, 132.10, 129.03, 128.28, 128.06, 127.65, 126.39, 126.22, 125.53, 123.85 (16-C, arom.), 103.31 ($C_{acetálos}$), 87.92 (C-1), 80.07, 76.21, 72.95, 69.07 (vázszenek), 17.07 (C-6); C₂₃H₂₂O₄S, M: 394.49; *Anal.*: Számított: C 70.03, H 5.62, S 8.13. Mért: C 69.92, H 5.66, S 8.09.

79endo-ra a **hozam**: 6.761 g (44 %), o.p: 147-148 °C, $[\alpha]_D + 18.1$ (c 0.27). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.96-7.72 (4-H, m, arom.), 7.61-7.40 (5-H, m, arom.), 7.36-7.26 (3-H, m, arom.), 6.08 (s, $H_{acetálos}$), 4.50 (1-H, d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, H-1), 4.22 (1-H, t, J = 6 Hz), 4.11 (1-H, dd), 3.92 (1-H, m), 3.63 (1-H, dd), 3.30 (1-H, s, OH), 1.52 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 7 Hz, 3 x H-6) ¹³C NMR^I δ(ppm) 134.72, 133.77, 132.83, 131.75, 128.81, 128.25, 127.88, 127.60, 126.42, 126.32, 126.08, 123.80 (16-C, arom.), 104.50 ($C_{acetálos}$), 87.43 (C-1), 78.80 (2-C), 72.45, 71.44 (vázszenek), 16.82 (C-6); C₂₃H₂₂O₄S, M: 394.49; *Anal.*: Számított: C 70.03, H 5.62, S 8.13. Mért: C 69.90, H 5.68, S 8.17.

Fenil-3-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (80)

I. eljárás: 2.364 g (6 mmol) **78exo**-t **E) módszer** szerint reagáltattam. A nyerste-terméket DKM : EtOAc = 85 : 15 (R_f = 0.44) elegyében kromatografálva a **hozam**: 2.302 g (97 %), o.p: 113-115 °C (EtOAc-nhexán), $[\alpha]_D + 26.3$ (c 0.32). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.85-7.80 (4-H, m, arom.), 7.58-7.56 (2-H, dd, arom.), 7.51-7.47 (3-H, m, arom.), 7.33-7.26 (3-H, m, arom.), 4.90 (2-H, dd, CH₂), 4.48 (H-1, d, $J_{1,2}$ = 10 Hz), 3.81 (1-H, m), 3.58 (1-H, dd), 3.5 (1-H, dd), 2.40 (s, 2 x OH), 1.38 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 6 Hz, CH₃) ¹³C NMR^I δ(ppm) 135.09, 133.18, 132.52, 128.91, 128.47, 127.87, 127.71, 126.82, 126.25, 126.10, 125.71 (16-C, arom.), 88.45

(C-1), 81.54, 74.60, 69.39, 68.76 (vázszenek), 72.15 (CH₂), 16.70 (C-6); C₂₃H₂₄O₄S, M: 396.50; *Anal.*: Számított: C 69.67, H 6.10, S 8.09. Mért: C 69.81, H 6.07, S 8.06.

II. eljárás: 0.850 g (3.3 mmol) **77**¹⁵⁶-et **D) módszer** szerint reagáltattam NAPBr-dal. A nyerste­r­mé­ket DKM : EtOAc = 85 : 15 elegyben kromatográfiásan megtisztítottam **Hozam:** 0.891 g (68 %), o.p: 114-116 °C, a termék [α]_D értéke és NMR adatai megegyeznek a **E) módszer** szerint előállított vegyülettel.

Fenil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (81)

2.360 g (6 mmol) **79**endo-t **E) módszer** szerint reagáltattam. A nyerste­r­mé­ket DKM : EtOAc = 85 : 15 (R_f= 0.24) elegyében kromatografálva a **hozam:** 2.335 g (98 %), amorf anyag, nem tudtam kristályosítani, o.p: 134-137 °C, [α]_D + 3.4 (c 0.89). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.85 (4-H, m, arom.), 7.65-7.45 (5-H, m, arom.), 7.28 (3-H, dd, arom.), 4.93 (2-H, s, CH₂), 4.50 (H-1, d, J_{1,2}= 9 Hz), 3.80-3.55 (4-H, m, H-2-3-4-5), 2.67 (s, 2x OH), 1.37 (3-H, d, J_{5,6}= 7 Hz, CH₃) ¹³C NMR^I δ(ppm) 135.72, 133.17, 132.91, 132.77, 132.02, 128.81, 128.11, 127.84, 127.66, 127.56, 126.29, 126.10, 125.88, 125.72 (16-C, arom.), 88.27 (C-1), 79.14, 75.68, 74.98, 69.93 (vázszenek), 75.564 (CH₂), 17.261 (C-6); C₂₃H₂₄O₄S, M: 396.50; *Anal.*: Számított: C 69.67, H 6.10, S 8.09. Mért: C 69.76, H 6.13, S 8.14.

Fenil-2,4-di-O-benzil-3-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (82)

1.774 g (4.5 mmol) **80**-at **C) módszer** szerint kétszeres mennyiségű BnBr-dal reagáltattam, VRK: *n*hexán : EtOAc = 8 : 2, R_f= 0.46. A nyerste­r­mé­ket oszlop­kromatográfiásan tisztítottam (*n*hexán : EtOAc = 8 : 2 → 7 : 3), a **hozam:** 2.360 g (93 %), o.p.: 84-86 °C, bomlik (Et₂O-*n*hexán), [α]_D – 20.4 (c 0.72). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.88-7.12 (22-H, m, arom.), 5.13-4.69 (6-H, m, 3 x CH₂), 4.64 (1-H, d, J_{1,2}= 10 Hz, H-1), 3.99 (1-H, m), 3.67 (2-H, m), 3.54 (1-H, m), 1.30 (3-H, d, J_{5,6}= 6 Hz, CH₃) ¹³C NMR^I δ(ppm) 138.71, 138.40, 135.79, 134.34, 133.22, 132.94, 131.48, 128.71, 128.30, 128.15, 127.89, 127.67, 127.45, 126.91, 126.26, 126.11, 125.90, 125.63 (28-C, arom.), 87.52 (C-1), 84.28, 77.12, 76.68, 74.59 (vázszenek), 75.51, 74.59, 72.85 (3 x CH₂), 17.27 (C-6); C₃₆H₃₆O₄S, M: 564.74; *Anal.*: Számított: C 76.57, H 6.43, S 5.68. Mért: C 76.48, H 6.47, S 5.74.

Fenil-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (83)

3.319 g (8.4 mmol) **81**-et **C** módszer szerint kétszeres mennyiségű BnBr-dal reagáltattam, VRK: *n*hexán : EtOAc = 8 : 2, R_f = 0.46. A nyerste­r­méket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (*n*hexán : EtOAc = 8 : 2 → 7 : 3), a **hozam**: 4.348 g (92 %), o.p: 83-85 °C, bomlik (Et₂O-*n*hexán), $[\alpha]_D - 21.5$ (c 0.53). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.92-7.80 (4-H, m, arom.) 7.72-7.20 (18-H, arom.), 5.22 (1-H, d, CHH), 4.96-4.75 (5-H, m, 2.5 x CH₂), 4.68 (*H*-1, d, $J_{1,2}$ = 9 Hz), 4.04 (1-H, t, J = 9 Hz), 3.75-3.53 (3-H, m), 1.34 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 6 Hz, CH₃) ¹³C NMR^I δ(ppm) 138.30, 136.12, 134.36, 133.12, 132.88, 131.40, 128.68, 128.39, 128.27, 127.80, 127.64, 127.51, 126.89, 126.50, 126.21, 125.94, 125.72 (28-C, arom.), 87.59 (*C*-1), 84.53, 77.16, 76.45, 74.56 (vázszenek), 75.50, 74.56, 72.89 (3 x CH₂), 17.33 (*C*-6); C₃₆H₃₆O₄S, M: 564.74; Anal.: Számított: C 76.57, H 6.43, S 5.68. Mért: C 76.65, H 6.45, S 5.65.

Fenil-2-O-benzil-1-tio-β-L-fukopiranozid, (84)

4.320 g (14.6 mmol) **74**¹⁵⁵-et **C** módszer szerint reagáltattam BnBr-dal. Nyerste­r­mék tömege: 6.00 g, amelynek kis részletét kromatográfiásan megtisztítottam karakterizálás céljából, az anyag többi részét tisztítás nélkül használtam fel a következő lépéshez. (*n*hexán : EtOAc = 8 : 2, R_f = 0.41). o.p: 95-98 °C, $[\alpha]_D - 8.5$ (c 0.78). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.60-7.52 (2-H, m, arom.), 7.47-7.25 (8-H, m, arom.), 4.83 (1-H, d, $J_{gem.}$ = 11 Hz CHH), 4.67 (1-H, d, $J_{gem.}$ = 11 Hz, CHH), 4.60 (1-H, d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, *H*-1), 4.24 (1-H, t, J = 6 Hz), 4.05 (1-H, dd), 3.83 (1-H, m), 3.51 (1-H, dd), 1.42, 1.37 (6-H, 2 x CH₃), 1.40 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 6 Hz, 3 x *H*-6) ¹³C NMR^I δ(ppm) 137.92, 133.74, 132.06, 128.70, 128.22, 128.17, 127.65, 127.31 (12-C, arom.), 109.64 (*C*_{acetálos}), 86.05 (*C*-1), 79.78, 78.06, 76.38, 72.34 (vázszenek), 73.40 (CH₂), 27.84, 26.35 (2 x CH₃), 16.85 (*C*-6); C₂₂H₂₆O₄S, M: 386.51; Anal.: Számított: C 68.37, H 6.78, S 8.29. Mért: C 68.50, H 6.74, S 8.36.

5.45 g nyerste­r­méket feloldottam 30 ml MeOH-ban, majd 4 ml cc. sósav : víz (1 : 3) oldatot öntöttem hozzá. Az elegyet 50 °C-on tartottam 2.5 órán keresztül, mire az átalakulás VRK szerint lejátszódott. A reakcióelegyet kevés toluol hozzáadása után vákuumban bepárooltam. A termék MeOH-ból kristályosítható, a kristályosítás anyalúgiját DKM : acetone = 85 : 15 (R_f = 0.51) elegyben kromatografáltam. **74**-ből a **hozam**: 4.732 g (92 %), o.p: 110.5-111.0 °C, $[\alpha]_D - 10.9$ (c 0.27). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.60-7.55 (2-H, dd, arom.), 7.45-7.27 (8-H, m, arom.), 4.97 (1-H, d, $J_{gem.}$ = 11 Hz, CHH), 4.73 (1-H, d, $J_{gem.}$ = 11 Hz, CHH), 4.62 (*H*-1, d, $J_{1,2}$ = 9 Hz), 3.77-3.48 (4-H, m, *H*-2-3-4-5), 2.51 (s, 2 x OH), 1.36 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 6 Hz, CH₃)

^{13}C NMR^I δ (ppm) 138.06, 133.99, 131.63, 128.89, 128.56, 128.24, 128.04, 127.39 (12-C, arom.), 87.38 (C-1), 78.04, 75.28, 74.41, 71.68 (vázszenek), 75.22 (CH₂), 16.59 (C-6); A termék fémspatulával való huzamosabb érintkezés hatására megbarnul, bomlik! C₁₉H₂₂O₄S, M: 346.44; Anal.: Számított: C 65.87, H 6.40, S 9.25. Mért: 65.98, H 6.42, S 9.17.

Fenil-2,3-di-O-benzil-1-tio- β -L-fukopiranozid, (85)

0.720 g (2.0 mmol) **84-et D) módszer** szerint reagáltattam BnBr-dal. A reakció VRK szerint 16 óra alatt lejátszódott (nhexán : EtOAc = 7 : 3, R_f = 0.42). A nyersterméket nhexán : EtOAc = 65 : 35 elegyben oszlopkromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 0.780 g (89 %), o.p: 95-96 °C, $[\alpha]_{\text{D}}$ 0.0 (*c* 0.41). ^1H NMR^I δ (ppm) 7.60 (2-H, m, arom.), 7.46-7.25 (13-H, m, arom.), 4.89-4.68 (4-H, m, 2 x CH₂), 4.63 (*H*-1, d, $J_{1,2}$ = 10 Hz), 3.85-3.53 (4-H, m, *H*-2-3-4-5), 2.32 (s, OH), 1.39 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 6 Hz, CH₃) ^{13}C NMR^I δ (ppm) 138.17, 137.63, 133.93, 131.85, 128.79, 128.48, 128.30, 128.20, 127.94, 127.83, 127.74, 127.29, 126.90 (18-C, arom.), 87.47 (C-1), 82.81, 76.78, 74.14, 69.30 (vázszenek), 75.62, 72.06 (CH₂), 16.70 (C-6); C₂₆H₂₈O₄S, M: 436.57; Anal.: Számított: C 71.53, H 6.46, S 7.34. Mért: C 71.69, H 6.42, S 7.31.

Fenil-2-O-benzil-3-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -L-fukopiranozid, (86)

0.422 g (1.2 mmol) **84-et D) módszer** szerint reagáltattam NAPBr-dal. A reakció VRK szerint 18 óra alatt lejátszódott (nhexán : EtOAc = 7 : 3, R_f = 0.36). A nyersterméket nhexán : EtOAc = 65 : 35 elegyben oszlopkromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 0.471 g (81 %), szirup, $[\alpha]_{\text{D}}$ -7.8 (*c* 0.56). ^1H NMR^I δ (ppm) 7.90-7.26 (17-H, m, arom.), 4.91-4.80 (4-H, m, 2 x CH₂), 4.65 (*H*-1, d, $J_{1,2}$ = 10 Hz), 3.90-3.50 (4-H, m, *H*-2-3-4-5), 2.38 (s, OH), 1.40 (3-H, d, $J_{5,6}$ = 7 Hz, CH₃) ^{13}C NMR^I δ (ppm) 138.18, 135.05, 133.93, 133.09, 132.96, 131.75, 128.75, 128.26, 128.13, 127.79, 127.67, 127.60, 127.22, 126.61, 126.12, 125.98, 125.66 (22-C, arom.), 87.45 (C-1), 82.60, 76.80, 74.11, 69.38 (vázszenek), 75.58, 72.04 (2 x CH₂), 16.65 (C-6); C₃₀H₂₇O₄S, M: 483.60; Anal.: Számított: C 74.51, H 5.63, S 6.63. Mért: C 74.40, H 5.60, S 6.67.

Fenil-3,4-O-izopropilidén-6-O-(metoxidimetil)metil-2-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-galaktopiranozid, (87)

3.340 g (8.7 mmol) **70¹⁵⁸-et C) módszer** szerint NAPBr-dal reagáltattam. VRK: DKM : acetone = 98 : 2 + 1 % TEA, R_f = 0.46). A nyerstermék oszlopkromatográfiásan

tisztítható (DKM : aceton = 99 : 1 + 1 % TEA). **Hozam:** 4.298 g (94 %), szirup, $[\alpha]_D + 2.7$ (c 1.01) $^1\text{H NMR}^I$ ($\text{CDCl}_3 + \text{TEA}$) δ (ppm) 7.84-7.53 (7-H, m, arom.), 7.47-7.21 (5-H, m, arom.), 4.89 (2-H, q, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, CH_2), 4.67 (1-H, d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, $H-1$), 4.28 (1-H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.20 (1-H, dd), 3.86 (1-H, m), 3.66 (3-H, m), 3.17 (3-H, s, OCH_3), 1.36, 1.34, 1.33 (12-H, $3 \times s$, $4 \times \text{CH}_3$) $^{13}\text{C NMR}^I$ δ (ppm) 135.26, 134.10, 133.17, 133.03, 131.52, 128.60, 127.96, 127.83, 127.56, 127.03, 126.26, 125.87, 125.75 (16-C, arom.), 109.97 ($\text{C}_{\text{acetálos}}$), 100.00 (MIP- $\text{C}_{\text{acetálos}}$), 86.04 (C-1), 79.73, 78.06, 75.73, 73.83 (vázszenek), 73.31 (CH_2), 60.21 (C-6), 48.45 (OCH_3), 27.66, 26.17 (2-C, iP $2 \times \text{CH}_3$), 24.28 (MIP $2 \times \text{CH}_3$); $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$, M: 524,16; *Anal.*: Számított: C 54.72, H 6.34, S 6.96. Mért: C 54.51, H 6.37, S 6.92.

Fenil-3,4-O-izopropilidén-2-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-galaktopiranozid, (88)

4.200 g (0.001 mol) **87**-et feloldottam 71 ml DKM-ban, 5.7 ml 96 %-os ecetsavat és 0.08 ml vizet adtam hozzá, majd a reakcióelegyet 55°C -on tartottam visszafolyó hűtő alatt. Két és fél óra elteltével VRK (DKM : aceton = 97 : 3 + 1% TEA, $R_f = 0.29$) alapján a reakció lejátszódott. Az elegyet diklórmétánnal hígítottam, NaHCO_3 -oldattal extraháltam, szárítottam és bepároltam. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiásan történt (DKM : aceton = 9 : 1). **Hozam:** 3.231 g (84 %), szirup, $[\alpha]_D + 12.8$ (c 1.03) $^1\text{H NMR}^I$ ($\text{CDCl}_3 + 1\% \text{ TEA}$) δ (ppm) 7.84-7.22 (12-H, m, arom.), 4.89 (2-H, q, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, CH_2), 4.65 (1-H, d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, $H-1$), 4.27 (1-H, t, $J = 5,8$ Hz), 4.12 (1-H, dd, $J_A = 5.4$ Hz, $J_B = 1.4$ Hz, $H-4$), 3.84 (3-H, m, $H-5$, $H-6^a, 6^b$), 3.55 (1-H, dd, $J_A = 9.5$ Hz, $J_B = 6.2$ Hz), 2.31 (1-H, s, OH), 1.34, 1.32 (6-H, $2 \times \text{CH}_3$) $^{13}\text{C NMR}^I$ δ (ppm) 135.16, 133.37, 133.15, 133.00, 131.83, 128.80, 127.97, 127.85, 127.59, 127.42, 127.01, 126.23, 125.94, 125.82 (16-C, arom.), 110.21 ($\text{C}_{\text{acetálos}}$), 85.80 (C-1), 79.66, 78.06, 76.70, 73.79 (vázszenek), 73.33 (CH_2), 62.40 (C-6), 27.59, 26.20 (Isp $2 \times \text{CH}_3$), $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$, M: 452.57; *Anal.*: Számított: C 52.51, H 5.44, S 8.25. Mért: C 52.28, H 5.41, S 8.29.

Fenil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α/β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-3,4-O-izopropilidén-2-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-galaktopiranozid, (90)

J) módszer szerint: 1.596 g (3.64 mmol) **88**-at és 3.323 g (4.91 mmol, 1.35 ekv.) frissen előállított **89**⁶⁷-t reagáltattam -30°C -on. A hőmérsékletet lassan emelve a reakció 1.5 óra múlva lejátszódott (VRK: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35, $R_f = 0.60$). **Hozam:** 3.077 g (88 %), szirup.

In situ anomerizációs módszerrel: 3.200 g (5.06 mmol, ekv.) **91**¹⁵⁹-et feloldottam 50 ml száraz diklórmétánban, jeges hűtést alkalmazva az oldatot 0°C -ra hűtöttem. 245 μl (4.80

mmol, 0.95 ekv.) brómot fecskendeztem hozzá, kevertetem. Amikor VRK (*n*hexán : etilacetát = 7 : 3) szerint a kiindulási anyag elfogyott, akkor az elegyhez 5 g porított 4 Å-ös molekulaszitát adtam és további fél óra hosszat kevertetem 0 °C-on. Ezt követően 1.585 g (3.52 mmol) **88** és 2.453 g (7.58 mmol, 1.5 ekv.) Bu₄NBr 41 ml száraz DMF-ban előkészített oldatát adagoltam a reakcióelegyhez, és a hőmérsékletet hagytam szobahőmérsékletig felemelkedni. A reakció 1 nap alatt játszódott le (VRK: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35 R_f = 0.60). A reakcióelegyet DKM-nal hígítottam, Celite-rétegen szűrtem, Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mostam, szárítottam és bepároltam. A nyers termék kromatográfiásan tisztítható. **Hozam:** 2.347 g (68 %), szirup, [α]_D + 26.7 (c 1.05) ¹H NMR^{II} δ(ppm) 7.84-7.11 (32-H, m, arom.), 4.91-3.43 (24-H, m, váz-*H*-ek, 5 × Ph-CH₂), 1.32, 1.30 (6-H, 2 × s, 2 × Isp-CH₃) ¹³C NMR^{II} δ(ppm) 138.79, 138.61, 138.05, 135.15, 133.88, 133.12, 133.00, 131.48, 130.60, 128.69, 128.28, 128.13, 127.98, 127.84, 127.69, 127.60, 127.78 (40-C, arom.), 110.07 (C_{acetálos}), 97.76 (C-1'), 85.80 (C-1), 79.67, 79.08, 77.85, 76.47, 75.02, 73.48, 73.20, 68.92 (vázszenek), 74.79, 73.47, 73.20, 73.12, 72.95 (5 × CH₂), 68.68 (C-6), 67.31 (C-6'), 27.72, 26.37 (2 × Isp-CH₃), C₆₀H₆₂O₁₀S, M: 975.19; *Anal.*: Számított: C 73.90, H 6.41, S 3.29. Mért: C 74.18, H 6.38, S 3.31. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 997.396. Mért: 997.343.

Fenil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-α-D-galaktopiranozil-(1→6)-3,4-di-O-acetil-2-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-D-galaktopiranozid (92)

2.248 g (2.22 mmol) **90**-et feloldottam 15 ml THF-ban és 0.68 ml cc. HCl : H₂O = 1 : 3 elegyét fecskendeztem hozzá. Az oldatot 45 °C-on tartottam 5 óra hosszat. A reakció lejátszódása után (VRK: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35 R_f = 0.26) az elegyet DKM-nal hígítottam, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mostam, szárítottam és bepároltam. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM : MeOH = 97 : 3). **Hozam:** 1.795 g (91 %), szirup, ¹H NMR^{II} δ(ppm) 7.81-7.03 (32-H, m, arom.), 5.05-3.28 (24-H, m, váz-*H*-ek, 5 × Ph-CH₂), 2.61 (2-H, s, 2 × OH) ¹³C NMR^{II} δ(ppm) 138.52, 138.41, 138.06, 137.88, 135.56, 134.06, 133.18, 132.98, 131.63, 131.21, 128.84, 128.31, 128.12, 128.01, 127.90, 127.75, 127.69, 127.60, 127.51, 127.28, 126.95, 126.16, 125.98, 125.84 (40-C, arom.), 98.52 (C-1'), 87.66 (C-1), 78.79, 78.32, 76.37, 76.18 75.06, 74.71, 73.53, 69.44 (vázszenek), 75.38, 73.30, 72.82, (5-C, CH₂), 68.77 (C-6'), 67.78 (C-6), C₅₇H₅₈O₁₀S, M: 935.13; *Anal.*: Számított: C 73.21, H 6.25, S 3.43. Mért: C 73.25, H 6.23, S 3.41. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 957.364. mért: 956.257.

A kapott termék 1.700 g-jának (1.78 mmol) 15 ml piridinben készült oldatához, 8 ml ecetsavanhidridet adtam és egy éjszakán át kevertettem. A reakció másnapra lejátszódott (VRK: *n*hexán – etilacetát = 65 : 35, $R_f = 0.48$). Az elegyet toluollal hígítottam, bepároltam, a maradékot DKM-ban feloldottam, vízzel, majd NaHCO_3 -oldattal extraháltam, szárítottam és bepároltam. A nyersterméket kromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 1.112 g (60 %), hab, $[\alpha]_D + 28.2$ (*c* 0.99) A vegyület vázjeleinek $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ és $^{13}\text{C NMR}^{\text{III}}$ adatait a 8. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ $\delta(\text{ppm})$ 7.82-7.76 (3-H, m, arom.), 7.70 (1-H, s, arom.), 7.58 (2-H, d, arom.), 7.48-7.42 (3-H, m, arom.), 7.40-7.19 (23-H, m, arom.), 4.50 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, ArCHH), 4.92 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.4$ Hz, ArCHH), 4.80 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, PhCHH), 4.78-4.71 (4-H, m, H-1, H-1', ArCH₂), 4.70 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, ArCHH), 4.64 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.8$ Hz, ArCHH), 4.55 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.4$ Hz, ArCHH), 4.43 (2-H, q, ArCH₂), 2.00, 1.87 (6-H, 2 x s, COCH₃) $^{13}\text{C NMR}^{\text{III}}$ $\delta(\text{ppm})$ 170.08, 169.73 (C=O), 138.84, 138.59, 138.39, 138.09, 135.29, 133.55, 133.15, 132.95 (Cq, arom.), 131.69, 128.86, 128.30, 128.25, 128.13, 128.07, 128.00, 127.81, 127.73, 127.67, 127.60, 127.48, 127.42, 127.38, 127.30, 126.50, 126.06, 125.91, 125.83 (Carom.), 75.37, 74.69, 73.47, 73.22, 73.17 (ArCH₂), 20.64, 20.60 (COCH₃); C₆₁H₆₂O₁₂S, M: 1019.20; *Anal.*: Számított: C 71.88, H 6.13, S 3.15. Mért: C 71.92, H 6.10, S 3.13. MALDI-TOF: Számított: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1041.385. Mért: 1041.671

(2-Trimetilszilil)etil-3,4-di-O-benzil-2-O-(2-naftil)metil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (93)

4.063 g **76**-os donort és 2.669 g **64**-es akceptort reagáltattam **F**) **módszer** szerint – 55 °C-on. VRK: DKM : aceton = 99 : 1, $R_f = 0.54$. Oszlopkromatográfia (*n*hexán : etilacetát = 7 : 3) után a **hozam:** 2.406 g (60 %), hab, $[\alpha]_D - 37.7$ (*c* 0.13). A vegyület $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ és $^{13}\text{C NMR}^{\text{III}}$ adatait a 9. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ $\delta(\text{ppm})$ 7.71 (1-H, d, arom.), 7.65 (1-H, bs, arom.) 7.52-7.44 (6-H, m, arom.), 7.41-7.14 (33-H, m, arom.), 7.02 (1-H, dd, arom.), 4.87-4.75 (4-H, m, ArCH₂), 4.62 (2-H, s, ArCH₂), 4.55 (2-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.1$ Hz, ArCHH), 4.50-4.46 (2-H, m, ArCHH, H-1'), 4.42-4.27 (6-H, m, H-4'', H-5'', H-6a, H-2, ArCHH), 3.90-3.84 (2-H, m, H-4', OCHHCH₂Si), 3.44 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 0.76-0.63 (2-H, m, CH₂Si), -0.15 (9-H, s, Si(CH₃)₃) $^{13}\text{C NMR}^{\text{III}}$ $\delta(\text{ppm})$ 139.15, 138.89, 138.59, 138.33, 137.74, 137.38, 135.68, 132.98, 132.60, 131.47 (Cq, arom.), 128.51, 128.32, 128.24, 128.17, 128.01, 127.99, 127.90, 127.83, 127.76, 127.69, 127.44, 127.39, 127.31, 127.20, 127.18, 127.10, 127.04, 126.14, 126.07, 125.68, 125.50, 125.32, 123.47 (Carom.), 75.00, 74.31, 73.53,

72.60, 71.80, 71.22 (ArCH₂), 67.26 (OCH₂CH₂Si), 17.87 (CH₂Si), -1.67 (Si(CH₃)₃); C₈₄H₈₉NO₁₆Si, M: 1396.69; ESI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1418.585. Mért: 1418.642, Számított: [M+2Na]²⁺: 720.787. Mért: 720.786.

(2-Trimetilszilil)etil-2,4-di-O-benzil-3-O-(2-naftil)metil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (94)

3.795 g **82**-es donort és 2.500 g **64**-es akceptort reagáltattam **F** módszer szerint - 58 °C-on. VRK: *n*hexán : etilacetát = 7 : 3, R_f= 0.60. Oszlopkromatográfia után a **hozam**: 2.570 g (68 %), hab, [α]_D - 33.8 (*c* 0.21). A vegyület ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 9. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.82-7.73 (3-H, m, arom.), 7.64-7.58 (3-H, d, arom.), 7.49, (2-H, d, arom.), 7.46-7.00 (33-H, m, arom.), 4.93-4.87 (2-H, m, ArCHH), 4.83 (1-H, d, J_{gem}= 12.3 Hz, ArCHH), 4.79 (1-H, d, J_{gem}= 11.6 Hz, ArCHH), 4.63-4.54 (3-H, m, ArCHH), 4.49-4.36 (4-H, m, H-1', H-4'', ArCHH), 4.36-4.23 (5-H, m, H-2, H-5'', H-6a, ArCHH), 3.87 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.48-3.41 (2-H, m, H-3', OCHHCH₂Si), 0.77-0.63 (2-H, m, CH₂Si), -0.15 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ (ppm) 139.10, 138.69, 138.45, 138.39, 137.87, 137.48, 136.79, 133.28, 132.71, 131.55 (C_q, arom.), 133.96, 128.56, 128.34, 128.29, 128.14, 128.10, 128.04, 127.98, 127.89, 127.83, 127.68, 127.53, 127.41, 127.22, 127.04, 126.99, 126.36, 126.12, 125.89, 125.57, 125.50, 125.30, 123.47 (Carom.), 75.08, 74.33, 73.55, 72.50, 72.07, 71.60 (ArCH₂), 67.25 (OCH₂CH₂Si), 17.92 (CH₂Si), -1.63 (Si(CH₃)₃); C₈₄H₈₉NO₁₆Si, M: 1396.69; Anal.: Számított: C 72.24, H 6.42. Mért: C 72.50, H 6.39. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1418.584. Mért: 1418.590.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (95)

3.795 g **83**-as donort és 2.500 g **64**-es akceptort reagáltattam **F** módszer szerint - 58 °C-on. VRK: *n*hexán : etilacetát = 7 : 3, R_f= 0.60. Oszlopkromatográfia után a **hozam**: 2.328 g (62 %), hab, [α]_D - 40.5 (*c* 0.22). A vegyület ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 10. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.83-7.74 (4-H, m, arom.), 7.64 (2-H, bs, arom.), 7.52-7.41 (7-H, m, arom.), 7.37-7.11 (24-H, m, arom.), 7.06 (2-H, t, arom.), 7.00 (2-H, d, arom.), 5.03-4.97 (2-H, m, H-3, ArCHH), 4.80-4.69 (4-H, m, ArCH₂), 4.58 (2-H, q, ArCH₂), 4.49-4.45 (2-H, m, H-1', ArCHH), 4.42-4.37 (2-H, m, ArCHH), 4.36-

4.25 (5-H, m, H-6a, H-5''), H-2, ArCHH), 3.86 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.47-3.41 (2-H, m, H-3', OCHHCH₂Si), 0.75-0.62 (2-H, m, CHHSi), -0.16 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ(ppm) 139.23, 138.67, 138.38, 137.85, 137.46, 136.59, 133.17, 132.89, 131.55 (Cq, arom.), 133.97, 128.54, 128.32, 128.20, 128.12, 128.01, 127.96, 127.93, 127.86, 127.74, 127.67, 127.58, 127.50, 127.20, 127.15, 127.09, 127.01, 126.97, 126.69, 126.56, 126.31, 126.11, 125.79, 125.59, 123.43 (Carom.), 74.97, 74.31, 73.54, 72.66, 72.16, 71.52 (ArCH₂), 67.21 (OCH₂CH₂Si), 17.89 (CH₂Si), -1.66 (SiCH₃)₃; C₈₄H₈₉NO₁₆Si, M: 1396.69; *Anal.*: Számított: C 72.24, H 6.42. Mért: C 72.08, H 6.44. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1418.584. Mért: 1418.654.

(2-Trimetilszilil)etil-3,4-di-O-benzil-α-L-fukopiranozil-(1→2)-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-galaktopiranozil-(1→3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozid, (96)

2.250 g **93**-at reagáltattam **G**) módszer szerint. VRK: nhexán : etilacetát = 7 : 3. Oszlopkromatográfia (DKM : acetón = 99 : 1, R_f = 0.60) után a **hozam**: 1.518 g (75 %), hab, [α]_D – 47.4 (c 0.15). A vegyület ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 9. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ(ppm) 7.62 (2-H, bs, arom.), 7.45 (2-H, d, arom.), 7.37-7.18 (30-H, m, arom.), 4.81-4.73 (4-H, m, H-3, H-1''), PhCHH), 4.58-4.41 (7-H, m, H-1', 3 x PhCH₂), 4.36-4.23 (4-H, m, H-2, H-6a, PhCHH), 3.91-3.75 (5-H, m, H-2', H-4', H-4, H-6b, OCHHCH₂Si), 3.50-3.43 (2-H, m, H-6'b, OCHHCH₂Si), 0.75, 0.68 (2-H, m, CHHSi), -0.16 (Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ(ppm) 139.02, 138.74, 138.35, 137.63, 137.42, 137.23 (Cq arom.), 133.66, 128.71, 128.38, 128.34, 128.31, 128.14, 128.08, 128.04, 128.00, 127.96, 127.89, 127.73, 127.63, 127.45, 127.34, 127.23, 127.19, 127.12, 126.05 (Carom.), 74.92, 74.30, 73.45, 72.31, 71.75 (PhCH₂), 67.13 (OCH₂CH₂Si), 17.77 (CH₂Si), -1.65 (Si(CH₃)₃); C₇₃H₈₁NO₁₆Si, M: 1256.51; *Anal.*: Számított: C 69.78, H 6.50. Mért: C 69.95, H 6.47. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1278.522. Mért: 1278.620.

(2-Trimetilszilil)etil-2,4-di-O-benzil-α-L-fukopiranozil-(1→2)-3,4,6-tri-O-benzil-β-D-galaktopiranozil-(1→3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido-β-D-glükopiranozid, (97)

2.255 g **94**-et reagáltattam **G**) módszer szerint. VRK: nhexán : etilacetát = 7 : 3, R_f = 0.39. Oszlopkromatográfia (DKM : acetón = 99 : 1) után a **hozam**: 1.562 g (77 %), hab, [α]_D – 61.0 (c 0.12). A vegyület ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 10. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ(ppm) 7.77 (2-H, bs, arom.), 7.56 (2-H, bs, arom.), 7.49 (2-H, d, arom.), 7.36-7.13 (26-H, m, arom.), 6.95 (2-H, d, arom.), 4.78 (1-H, d, J_{gem} = 11.6 Hz,

PhCHH), 4.71 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.4$ Hz, PhCHH), 4.63-4.58 (2-H, m, PhCHH), 4.48 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.6$ Hz, PhCHH), 4.45-4.39 (3-H, m, H-1', PhCHH), 4.39-4.26 (4-H, m, H-6a, H-2, PhCHH), 3.96 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 12.2$ Hz, PhCHH), 3.88 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.44 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 0.79-0.64 (2-H, m, CH₂Si), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ (ppm) 138.85, 138.64, 138.23, 138.08, 137.85, 137.45, 131.53 (Cq arom.), 134.00, 128.55, 128.21, 128.13, 128.03, 127.92, 127.74, 127.66, 127.51, 127.44, 127.29, 127.21, 127.06, 126.25, 126.12, 123.48 (Carom.), 75.55, 74.30, 73.50, 71.21, 71.16 (PhCH₂), 67.22 (OCH₂CH₂Si), 17.86 (CH₂Si), -1.64 (Si(CH₃)₃); C₇₃H₈₁NO₁₆Si, M: 1256.51; *Anal.*: Számított: C 69.78, H 6.50. Mért: C 69.55, H 6.52. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1278.522. Mért: 1278.314.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (98)

2.000 g **95**-t reagáltattam **G**) módszer szerint. VRK: *n*hexán : etilacetát = 7 : 3, R_f = 0.39. Oszlopkromatográfia (DKM : aceton = 98 : 2) után a **hozam**: 1.350 g (75 %), hab, [α]_D – 34.2 (*c* 0.16). A vegyület ¹H NMR^{III} és ¹³C NMR^{III} adatait a 10. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb adatok: ¹H NMR^{III} δ (ppm) 7.78-7.62 (4-H, m, arom.), 7.50 (2-H, d, arom.), 7.34-7.06 (26-H, m arom.), 6.98 (2-H, d, arom.), 4.79 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, PhCHH), 4.67 (2-H, s, PhCH₂), 4.54 (2-H, q, PhCH₂), 4.48 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.7$ Hz, PhCHH), 4.45-4.25 (8-H, H-1', H-2, H-6a, H-5'', PhCHH), 3.89 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 3.46 (1-H, ddd, OCHHCH₂Si), 0.79-0.64 (2-H, m, CH₂Si), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} δ (ppm) 138.62, 138.46, 138.30, 138.23, 137.80, 137.43, 131.62 (Cq, arom.), 134.04, 128.51, 128.28, 128.09, 128.00, 127.91, 127.85, 127.75, 127.64, 127.46, 127.29, 127.18, 127.01, 126.26, 126.07, 123.37 (Carom.), 74.28, 73.50, 71.99, 71.83, 71.36 (PhCH₂), 67.21 (OCH₂CH₂Si), 17.84 (CH₂Si), -1.66 (Si(CH₃)₃); C₇₃H₈₁NO₁₆Si, M: 1256.51; *Anal.*: Számított: C 69.78, H 6.50. Mért: C 69.50, H 6.46. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 1278.522. Mért: 1278.368.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-3,4-di-O-acetil-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (99)

0.521 g **92**-es donort és 0.428 g **96**-os akceptort reagáltattam **B**) módszer szerint - 5 °C-on. VRK: DKM : aceton = 97 : 3, R_{f,99} = 0.65, R_{f,99i} = 0.82. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt: először DKM : aceton = 98 : 2 elegyben, majd a koszos

frakciókat ismét kromatografálva *n*hexán : etilacetát = 65 : 35 rendszerben. **99**-re a **hozam**: 0.319 g (43 %), hab, $[\alpha]_D + 64.8$ (*c* 0.13). $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ δ (ppm) 7.79 (1-H, m, arom.), 7.64 (3-H, m, arom.), 7.58 (2-H, d, $J = 7.5$ Hz, arom.), 7.46 (2-H, m, arom.), 7.36 (11-H, m, arom.), 7.31-6.97 (41-H, m, arom.), 6.79 (1-H, t, $J = 7.4$ Hz, arom.), 5.72 (1-H, bs), 5.58 (1-H, s, $H_{\text{acetálos}}$), 5.49 (1-H, bs), 5.23-5.17 (2-H, m), 5.11-5.06 (2-H, m), 4.94 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 13.8$ Hz, CHH), 4.86 (1-H, d, $J_{\text{gem.}} = 11.3$ Hz, CHH), 4.81-4.68 (7-H, m), 4.65 (1-H, bs), 4.60-4.39 (9-H, m), 4.38-4.18 (9-H, m), 4.11 (1-H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.03 (1-H, dd, $J_A = 10.5$ Hz, $J_B = 2.1$ Hz), 4.00 (1-H, bs), 3.98-3.89 (3-H, m), 3.86 (1-H, m), 3.82-3.76 (2-H, m), 3.74-3.70 (2-H, m), 3.69-3.63 (4-H, m), 3.62-3.56 (2-H, m), 3.51 (1-H, m), 3.46-3.41 (2-H, m), 3.27 (1-H, t, $J = 8.7$ Hz), 1.94 (3-H, s, COCH₃), 1.76 (3-H, s, COCH₃), 1.19 (3-H, d, $J_{5'',6''} = 6.5$ Hz, $H-6''$), 0.68 (2-H, m, CH₂Si), -0.16 (9-H, s, Si(CH₃)₃) $^{13}\text{C NMR}^{\text{III}}$ δ (ppm) 169.98, 169.85 (C=O), 139.39, 139.17, 139.11, 139.07, 138.63, 138.48, 138.12, 137.97, 137.44, 135.57, 133.02, 132.71, 131.48 (Cq), 133.97, 128.45-127.38, 127.13, 127.05, 126.97, 126.47, 126.03, 126.00, 125.94, 125.72, 125.52, 125.15, 123.37 (C-arom.), 100.50 (C_{acetálos}), 99.98, 98.58, 98.51, 97.36, 96.90 (anomer C), 82.57, 80.13, 79.14, 77.76, 75.93, 75.72, 73.23, 73.00, 70.96, 69.58, 69.43, 69.00, 67.67, 66.65, 66.14 (vázszenek), 75.33, 74.60, 73.98, 73.37, 73.03, 72.84, 72.60, 70.98, 70.81, 69.61, 68.82, 68.53, 67.31, 65.78 (OCH₂), 56.70 (C-2), 20.77, 20.46 (COCH₃), 17.95 (CH₂Si), 16.65 (C-6''), -1.66 (Si(CH₃)₃); C₁₂₈H₁₃₇NO₂₈Si, M: 2165.53; Anal.: Számított: C 70.99, H 6.38. Mért: C 71.15, H 6.35. MALDI-TOF(főtermék, α -glikozid): Számított: [M+Na]⁺: 2186.899. Mért: 2186.637. MALDI-TOF(melléktermék, β -glikozid): Számított: [M+Na]⁺: 2186.899. Mért: 2186.717.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-3,4-di-O-acetil-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (100)

0.520 g **92**-es donort és 0.428 g **97**-es akceptort reagáltattam **B**) módszer szerint - 8 °C-on. VRK: DKM : acetón = 98 : 2, $R_f = 0.70$. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt DKM : acetón = 98.5 : 1.5 elegyben. **Hozam**: 0.369 g (50 %), hab, $[\alpha]_D - 23.6$ (*c* 0.12). $^1\text{H NMR}^{\text{III}}$ δ (ppm) 7.81 (1-H, m, arom.), 7.72-7.59 (3-H, m, arom.), 7.52-7.38 (12-H, m, arom.), 7.34-7.11 (42-H, m, arom.), 7.10-7.05 (3-H, m, arom.), 7.03-6.97 (3-H, m, arom.), 5.50-5.43 (3-H, m), 5.35-5.29 (2-H, m), 5.04-4.91 (3-H, m), 4.85-4.76 (5-H, m), 4.70-4.61 (4-H, m), 4.57-4.49 (4-H, m), 4.45-4.41 (2-H, m), 4.35-4.21 (9-H, m), 4.17 (1-

H, d, $J=6.5$ Hz), 4.09-4.02 (2-H, m), 4.01-3.90 (5-H, m), 3.86-3.78 (2-H, m), 3.77-3.67 (4-H, m), 3.63 (1-H, t, $J= 10.3$ Hz), 3.59-3.41 (8-H, m), 3.33 (1-H, dd, $J_A= 9.5$ Hz, $J_B= 2.3$ Hz), 3.26 (1-H, m), 1.94 (3-H, s, COCH_3), 1.87 (3-H, s, COCH_3), 1.36 (3-H, d, $J_{5'',6''}= 6.3$ Hz, $H-6''$), 0.73 (1-H, m, CHHSi), 0.64 (1-H, m, CHHSi), -0.18 (9-H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ^{13}C NMR^{III} δ (ppm) 169.94, 169.52 (C=O), 139.41, 138.70, 138.69, 138.63, 138.56, 138.32, 138.25, 138.06, 137.74, 137.53, 135.74, 133.07, 132.69 (Cq), 132.18, 129.79, 129.24, 128.64, 128.29-127.90, 127.69-127.29, 126.97, 126.93, 126.60, 126.05, 125.93, 125.66, 125.43, 125.03 (C-arom.), 100.88 ($C_{\text{acetálos}}$), 101.11, 98.75, 98.14, 97.91, 96.62 (anomer C), 82.29, 81.16, 80.71, 79.10, 76.31, 76.13, 75.49, 74.95, 74.47, 73.02, 72.56, 69.68, 68.92, 68.78, 67.36, 66.42 (vázszenek), 75.69, 74.68, 74.38, 73.43, 73.10, 72.73, 72.64, 70.91, 70.87, 69.06, 68.71, 68.62, 67.16, 66.99 (OCH_2), 55.89 (C-2), 20.74, 20.52 (COCH_3), 17.83 (CH_2Si), 17.00 (C-6''), -1.68 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $\text{C}_{128}\text{H}_{137}\text{NO}_{28}\text{Si}$, M: 2165.53; *Anal.*: Számított: C 70.75, H 6.42. Mért.: MALDI-TOF: Számított: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 2186.899. Mért.: 2187.079.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-3,4-di-O-acetil-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozid, (101)

0.521 g **92**-es donort és 0.428 g **98**-as akceptort reagáltattam **B**) módszer szerint - 8 °C-on. VRK: DKM : acetón = 97 : 3, $R_f= 0.78$. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt: először DKM : acetón = 98.5 : 1.5 elegyben, majd a koszos frakciókat ismét kromatografálva *n*hexán : etilacetát = 65 : 35 rendszerben. **Hozam:** 0.370 g (50 %), hab, $[\alpha]_D - 4.3$ (c 0.14). ^1H NMR^{III} δ (ppm) 7.70 (1-H, m, arom.), 7.58-7.48 (5-H, m, arom.), 7.41-6.95 (51-H, m, arom.), 6.79 (2-H, d, $J= 7.2$ Hz), 5.82 (1-H, d, $J= 3.82$ Hz), 5.59 (1-H, d, $J= 2.6$ Hz), 5.55 (1-H, s, $H_{\text{acetálos}}$), 5.47 (1-H, dd, $J_A= 10.7$ Hz, $J_B= 3.1$ Hz), 5.23 (1-H, d, $J= 3.1$ Hz), 5.15 (1-H, d, $J= 8.5$ Hz), 5.01 (1-H, t, $J= 9.5$ Hz), 4.91 (1-H, d, $J= 11.4$ Hz), 4.85-4.76 (4-H, m), 4.74-4.65 (4-H, m), 4.64-4.52 (4-H, m), 4.51-4.39 (7-H, m), 4.37-4.25 (5-H, m), 4.15 (1-H, s), 4.11-3.97 (6-H, m), 3.94 (1-H, dd, $J_A= 10.1$ Hz, $J_B= 2.5$ Hz), 3.86 (1-H, m), 3.83-3.74 (5-H, m), 3.73-3.52 (9-H, m), 3.44 (1-H, m), 3.41-3.35 (2-H, m), 2.02 (3-H, s, COCH_3), 1.92 (3-H, s, COCH_3), 1.36 (3-H, d, $J_{5'',6''}= 6.5$ Hz, $H-6''$), 0.77-0.63 (2-H, m, CH_2Si), -0.16 (9-H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ^{13}C NMR^{III} δ (ppm) 169.98, 169.70 (C=O), 138.86, 138.68, 138.61, 138.58, 138.51, 138.19, 137.88, 137.49, 135.86, 132.93, 132.61 (Cq), 128.48-127.90, 127.71-127.39, 127.25, 127.13, 126.91, 126.82, 126.71, 126.19, 126.11, 125.78, 125.55,

125.45, 125.33 (*C*-arom.), 100.69 (*C*_{acetálos}), 100.32, 99.31, 98.43, 97.45, 96.64 (anomer *C*), 83.04, 80.12, 79.40, 78.74, 76.67, 76.46, 75.81, 75.14, 74.98, 72.92, 72.87, 72.50, 72.40, 69.80, 69.16, 66.83, 66.61, 66.52 (*vázszenek*), 74.75, 74.22, 73.59, 73.50, 73.32, 73.13, 73.09, 72.18, 71.43, 71.14, 68.68, 68.48, 67.49, 67.25 (OCH₂), 56.48 (*C*-2), 20.82, 20.61 (COCH₃), 17.88 (CH₂Si), 17.54 (*C*-6''), -1.67 (Si(CH₃)₃); C₁₂₈H₁₃₇NO₂₈Si, M: 2165.53; *Anal.*: Számított: C 70.99, H 6.38. Mért: C 71.20, H 6.34. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 2186.899. Mért: 2186.666.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid, (102)

0.280 g **99**-et reagáltattam **H**) módszer szerint. Deftaloilezési lépés: VRK: DKM : MeOH = 99 : 1, R_{f, szabad amin} = 0.32. Acetilezési lépés: VRK, oszlopkromatográfia: *n*hexán : etilacetát = 55 : 45, R_f = 0.53. **Hozam**: 0.236 g (88 %), o.p.: 166-168 °C (EtOAc:*n*hexán), [α]_D + 36.0 (*c* 0.38). C₁₂₂H₁₃₇NO₂₇Si, M: 2077.47. A termék 2 ml DKM-ban és 4 ml MeOH-ban készült oldatát spatulahegynyi (~ 40 mg) NaOMe-tal reagáltattam. VRK: DKM : acetone = 91 : 9, R_f = 0.34. Az oldatot AMBERLITE H⁺ ioncserélő gyantával semlegesítettem, a gyantát kiszűrtem, DKM-nal és MeOH-lal mostam, bepároltam. A maradékot kis gélfelcsúszó oszlopon kromatografáltam. **Összhozam 99**-ből (három lépésre): 0.211 g (82 %), hab, [α]_D + 6.8 (*c* 0.13). ¹H NMR^I δ(ppm) 7.70-7.05 (62-H, m, arom.), 6.59 (1-H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.58 (1-H, s), 5.42 (2-H, s), 5.12-3.30 (59-H, m), 2.05 (2-H, s), 1.89 (3-H, s), 1.32-1.16 (5-H, m), 0.96-0.80 (2-H, m, CH₂Si), -0.07 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^I δ(ppm) 170.41 (COCH₃), 138.71, 138.65, 138.50, 138.39, 138.18, 138.14, 137.72, 137.43, 135.56, 132.94, 132.65 (*C*_q), 128.53-127.11, 126.58, 126.37, 125.98, 125.61, 125.48 (*C*-arom.) 101.81, 100.73, 98.44, 98.24 (*C*_{acetálos}, anomer *C*), 82.19, 80.05, 79.27, 78.84, 76.84, 76.23, 75.68, 74.73, 72.83, 70.75, 69.72, 69.27, 68.64, 67.12, 66.14 (*vázszenek*), 74.67, 74.53, 74.27, 73.28, 73.18, 72.93, 72.57, 72.33, 71.98, 71.47, 68.47, 68.33, 67.88, 66.91 (OCH₂), 57.23 (*C*-2), 23.15 (COCH₃), 18.04 (CH₂Si), 16.75 (*C*-6''), -1.66 (Si(CH₃)₃); C₁₁₈H₁₃₃NO₂₅Si, M: 1993.40; *Anal.*: Számított: C 71.10, H 6.73. Mért: C 71.36, H 6.70. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 2014.883. Mért: 2014.719.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2,4-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid, (103)

0.230 g **100**-at reagáltattam **H** módszer szerint. Deftaloilezési lépés: VRK: DKM : MeOH = 99 : 1, $R_{f, szabad\ amin} = 0.50$. Acetilezési lépés: VRK, oszlopkromatográfia: *n*hexán : etilacetát = 6 : 4, $R_f = 0.42$. **Hozam:** 0.199 g (90 %), hab, $[\alpha]_D - 11.5$ (*c* 0.15). $C_{122}H_{137}NO_{27}Si$, M: 2077.47. MALDI-TOF: Számított: $[M+Na]^+$: 2098.904. Mért: 2097.698. A termék 2 ml DKM-ban és 4 ml MeOH-ban készült oldatát spatulahegynyi (~ 40 mg) NaOMe-tal reagáltattam. VRK: DKM : acetón = 94 : 6, $R_f = 0.68$. Az oldatot AMBERLITE H^+ ioncserélő gyantával semlegesítettem, a gyantát kiszűrtem, DKM-nal és MeOH-lal mostam, bepárooltam. A maradékot kis gélfelcsesű oszlopon kromatografáltam *n*hexán : etilacetát = 1 : 1 elegyben. **Összhozam 100**-ból (három lépésre): 0.165 g (78 %), hab, $[\alpha]_D + 5.8$ (*c* 0.12). 1H NMR^I δ (ppm) 7.85-7.05 (67-H, m, arom.), 6.48 (1-H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.58-5.40 (3-H, m), 5.10-3.30 (63-H, m), 2.43 (1-H, bs), 1.82 (3-H, s, COCH₃), 1.35 (3-H, d, $J_{5'',6''} = 6.0$ Hz, H-6''), 1.28 (1-H, s), 1.04-0.85 (2-H, m, CH₂Si), 0.00 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ^{13}C NMR^I δ (ppm) 170.41 (COCH₃), 138.57, 138.49, 138.37, 138.04, 137.84, 137.79, 137.49, 135.67, 133.06, 132.77 (Cq), 128.69, 128.31-127.62, 127.49, 127.46, 127.24, 126.89, 126.08, 126.01, 125.80, 125.58, 125.38 (C-arom.), 102.31, 100.93, 99.18, 97.67, 97.12 (C_{acetálos}, anomer C), 82.46, 80.34, 80.11, 78.84, 78.25, 76.95, 76.83, 76.16, 75.46, 74.62, 74.48, 72.64, 69.76, 68.92, 68.86, 68.59, 67.76, 66.47 (vázszenek), 75.02, 74.67, 74.42, 73.60, 73.44, 73.32, 72.80, 72.58, 71.79, 71.22, 68.71, 68.41, 66.81 (OCH₂), 56.67 (C-2), 23.11 (COCH₃), 17.92 (CH₂Si), 16.90 (C-6''), -1.53 (Si(CH₃)₃); $C_{118}H_{133}NO_{25}Si$, M: 1993.40; Anal.: Számított: C 71.10, H 6.73. Mért: C 70.89, H 6.78. MALDI-TOF: Számított: $[M+Na]^+$: 2014.883. Mért: 2014.717.

(2-Trimetilszilil)etil-2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)-2-O-(2-naftil)metil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-O-benzil- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-4,6-O-benzilidén-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid, (104)

0.330 g **101**-et reagáltattam **H** módszer szerint. Deftaloilezési lépés: VRK: DKM : MeOH = 99 : 1, $R_{f, szabad\ amin} = 0.50$. Acetilezési lépés: VRK, oszlopkromatográfia: *n*hexán : etilacetát = 65 : 35, $R_f = 0.35$. **Hozam:** 0.285 g (90 %), hab, $[\alpha]_D - 12.8$ (*c* 0.16). $C_{122}H_{137}NO_{27}Si$, M: 2077.47. A termék 3 ml DKM-ban és 6 ml MeOH-ban készült oldatát

spatulahegynyi (~ 40 mg) NaOMe-tal reagáltattam. VRK: DKM : aceton = 91 : 9, $R_f = 0.58$. Az oldatot AMBERLITE H⁺ ioncserélő gyantával semlegesítettem, a gyantát kiszűrtem, DKM-nal és MeOH-lal mostam, bepároltam. A maradékot kis gélfelcsúszós oszlopon kromatografáltam DKM : aceton = 9 : 1 elegyben. **Összhozam 101**-ből (három lépésre): 0.249 g (82 %), hab, $[\alpha]_D + 5.8$ (c 0.12). ¹H NMR^I δ (ppm) 7.73-6.82 (62-H, m, arom.), 6.53 (1-H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.88 (1-H, s), 5.50 (2-H, s), 5.05-3.30 (58-H, m), 2.65 (1-H, s), 1.84 (3-H, s, COCH₃), 1.36-1.24 (4-H, m), 0.98-0.82 (2-H, m, CH₂Si), 0.00 (Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^I δ (ppm) 170.39 (COCH₃), 138.46, 138.39, 138.11, 138.05, 138.01, 137.76, 137.67, 137.34, 135.74, 132.95, 132.55 (Cq), 128.22-127.64, 127.52, 127.50, 127.43, 127.29, 127.17, 127.03, 126.78, 126.00, 125.75, 125.36, 125.11, 124.73 (C-arom.), 101.97, 100.77, 100.56, 98.56, 97.16, 95.96 (C_{acetálos}, anomer C), 82.86, 79.55, 78.64, 76.85, 76.65, 76.11, 75.64, 74.74, 73.71, 72.92, 69.50, 69.12, 68.37, 67.02, 66.12 (vázszenek), 74.56, 74.25, 73.55, 73.28, 73.10, 72.80, 72.57, 72.23, 70.86, 68.67, 68.52, 67.76, 66.85 (OCH₂), 57.54 (C-2), 23.17 (COCH₃), 18.02 (CH₂Si), 17.76 (C-6''), -1.63 (Si(CH₃)₃); C₁₁₈H₁₃₃NO₂₅Si, M: 1993.40; Anal.: Számított: C 71.10, H 6.73. Mért: C 70.86, H 6.69. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 2014.883. Mért: 2014.716.

(2-Trimetilszilil)etil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 2)- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-gliukopiranozid, (58)

0.185 g **102**-öt reagáltattam **I** módszer szerint. VRK: DKM : MeOH : H₂O = 6 : 4 : 0.8, $R_f = 0.46$. A nyersteget DKM : MeOH : H₂O = 5 : 5 : 0.5 elegyben kromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 0.080 g (90 %), fehér porszerű anyag, $[\alpha]_D + 29.7$ (c 0.14, MeOH). A vegyület anomer proton- és szénjeleit a 12. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb jelek: ¹H NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 4.32-4.25 (2-H, d), 3.92-3.80 (6-H, m), 3.80-3.54 (17-H, m), 3.54-3.45 (4-H, m), 3.37-3.30 (2-H, m), 1.92 (3-H, s, CH₃CO), 1.09 (3-H, d, $J_{5'',6''} = 6.5$ Hz, CH₃), 0.81, 0.70 (2-H, 2 x ddd, CH₂Si), -0.15 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 174.07 (C=O), 77.48, 76.83, 75.72, 75.17, 73.89, 72.56, 72.45, 71.34, 69.73, 69.65, 69.55, 69.36, 69.12, 68.81, 68.58, 67.17 (vázszenek), 54.94 (C-2), 68.63 (C-6'''), 67.51 (OCH₂CH₂Si), 61.51, 61.44, 60.99 (3 x C-6), 22.72 (CH₃CO), 17.53 (CH₂Si), 15.57 (C-6''), -2.08 (Si(CH₃)₃); C₃₇H₆₇NO₂₅Si, M: 954.01. Anal.: Számított: C 46.58, H 7.08. Mért: C 46.37, H 7.12. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 976.366. Mért: 976.363.

(2-Trimetilszilil)etil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid, (59)

0.135 g **103**-at reagáltattam **I** módszer szerint. VRK: DKM : MeOH : H₂O = 4 : 6 : 0.5, R_f = 0.39. A nyersteerméket DKM : MeOH : H₂O = 4 : 6 : 0.8 elegyben kromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 0.055 g (85 %), fehér porszerű anyag, [α]_D + 21.1 (c 0.18, MeOH). A vegyület anomer proton- és szénjeleit a 12. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb jelek: ¹H NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 4.26-4.20 (2-H, m), 3.94 (1-H, bs), 3.91 (1-H, bs), 3.88-3.72 (10-H, m), 3.72-3.57 (10-H, m), 3.55-3.48 (3-H, m), 3.45 (1-H, t), 3.37-3.30 (2-H, m), 1.90 (3-H, s, COCH₃), 1.09 (3-H, d, J_{5'',6''} = 6.5 Hz, CH₃), 0.83 (1-H, ddd, CHHSi), 0.76-0.66 (1-H, m, CHHSi), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 173.42 (COCH₃), 80.32, 77.39, 77.16, 75.85, 75.35, 73.68, 71.77, 71.29, 70.12, 69.83, 69.58, 69.50, 69.44, 69.09, 68.99, 68.45, 67.13, 66.69, (vázszenek), 68.76 (C-6'''), 67.65 (OCH₂CH₂Si), 61.73, 61.50, 61.05 (3 x C-6), 55.04 (C-2), 22.85 (COCH₃), 17.67 (CH₂Si), 15.93 (C-6''), -2.08 (Si(CH₃)₃); C₃₇H₆₇NO₂₅Si, M: 954.01. *Anal.:* Számított: C 46.58, H 7.08. Mért: C 46.40, H 7.05. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 976.366. Mért: 976.249.

(2-Trimetilszilil)etil- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 6)- α -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 4)- α -L-fukopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid, (60)

0.220 g **104**-et reagáltattam **I** módszer szerint. VRK: DKM : MeOH : H₂O = 5 : 5 : 0.5, R_f = 0.39. A nyersteerméket kromatográfiásan tisztítottam. **Hozam:** 0.095 g (90 %), fehér porszerű anyag, [α]_D + 22.6 (c 0.22, MeOH). A vegyület anomer proton- és szénjeleit a 12. Táblázatban foglaltam össze. Egyéb jelek: ¹H NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 4.25-4.18 (2-H, m), 3.92 (1-H, d), 3.89-3.56 (22-H, m), 3.56-3.42 (4-H, m), 3.37-3.30 (2-H, m), 1.89 (3-H, s, COCH₃), 1.17 (3-H, d, J_{5'',6''} = 6.6 Hz, CH₃), 0.85-0.78 (1-H, m, CHHSi), 0.74-0.67 (1-H, m, CHHSi), -0.14 (9-H, s, Si(CH₃)₃) ¹³C NMR^{III} (D₂O) δ (ppm) 173.84 (COCH₃), 83.36, 77.63, 76.85, 75.77, 75.36, 73.72, 71.34, 70.50, 70.34, 69.72, 69.66, 69.55, 69.46, 69.44, 69.05, 69.01, 68.51, 66.63 (vázszenek), 68.53 (C-6'''), 67.56 (OCH₂CH₂Si), 61.46, 60.95 (3 x C-6), 54.93 (C-2), 22.59 (COCH₃), 17.49 (CH₂Si), 16.29 (C-6''), -2.06 (Si(CH₃)₃); C₃₇H₆₇NO₂₅Si, M: 954.01. *Anal.:* Számított: C 46.58, H 7.08. Mért: C 46.75, H 7.11. MALDI-TOF: Számított: [M+Na]⁺: 976.366. Mért: 976.424.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Az Skp1 nevezetű fehérje a *Dictyostelium discoideum* talajlakó amőbafaj E3-ubikitin ligáz enzimrendszerének egyik alegysége.¹² Ez az enzimrendszer a citoplazmában lejátszódó tápanyag-szabályozási folyamatokért felelős. Az Skp1 szekvenciájában a 143. aminosav egy hidroxiprolin, amely poszttranszlációs módosulást követően egy pentaszachariddal glikozileződik. A fehérje pentaszacharid láncának elemzése azt mutatta, hogy a redukáló végi triszacharidhoz [Fuc α (1 \rightarrow 2)Galp β (1 \rightarrow 3)GlcNAc(1 \rightarrow ?)HyPro; **C+B+A**] egy Galp α (1 \rightarrow 6)Galp α (1 \rightarrow ?) szerkezetű diszacharid (**E+D**) kapcsolódik. Ez a pentaszacharid eddig ismeretlen volt az irodalomban, valamint West és munkatársai¹² az elvégzett vizsgálatok alapján feltételezik, hogy a redukáló végi (törzs)-triszacharid glikozileződése a sejten belül nem a megszokott módon megy végbe.

A glikokonjugátum vizsgálata során a nem redukáló végi diszacharid fukóz egységen történő kapcsolódásának helyét nem sikerült minden kétséget kizáróan tisztázni,^{12,13,15} ezért célul tűztük ki, hogy szerkezetbizonyításként három – a fukóz egységen eltérést tartalmazó – pentaszacharidot állítunk elő 2-(trimetiliszilil)etil-glikozid formában (**58**, **59**, **60**, 30. ábra).

A pentaszacharidok szintézisét 2+3-as blokk szintézissel, az alábbi módon képeltük el: az **E+D** diszacharid részből előállított donorvegyülettel (**92**) glikozilezzük a megfelelő helyzetben egyetlen szabad OH-csoporttal rendelkező redukáló végi triszacharidokat [**C2+B+A** (**96**), **C3+B+A** (**97**), **C4+B+A** (**98**)]. A **B+A** és **E+D** fragmenseket monoszacharid egységeiből terveztük előállítani, míg a **C** egységénél három olyan származék szintézise volt szükséges, amelyek esetében az egyik hidroxil-csoport szelektíven felszabadítható a molekulák védőcsoportjai mellől a **B+A** glikozilezését követően.

A B+A diszacharid-rész szintézise: a **61**¹⁵⁴-es, 2-*O*-acetil résztvevő csoportot tartalmazó védett brómcukor és a **62**¹⁴³-es *N*-ftálimido-glükózamin akceptor összekapcsolásával a **63**-as, β -interglikozidos kötésű vegyületet nyertem. A **63**-as 2'-acetoxi csoportját hasítva a **64**-es, 2'-OH akceptor származékhoz jutottam. A dezacetilezés körülményei között a ftálimid-védőcsoport félig felnyílt, ennek visszazárása megnehezítette a **64**-es előállítását. Ezért a **62**-es akceptor glikozilezését 2-*O*-monoklóracetil-csoporttal rendelkező donorkkal (**55 α** , **67 α** , **69 α,β** , **69Br**, **72**) is megpróbáltam annak reményében, hogy a monoklóracetil eltávolítása egyszerűbben végrehajtható az acetiléhez képest. Ezekben a kísérletekben viszont nem sikerült sztereoselektíven β -glikozidos kötésű terméket

nyernem; a monoklóracetil-csoport az adott körülmények között nem mutatott résztvevő sajátságot.

A C2, C3 és C4 monoszacharid egységek szintézise: az izomer pentaszacharidok előállításához olyan fukozid-vegyületekre¹³⁵ (**76**, **82**, **83**) volt szükség, amelyeknek egy-egy hidroxil-csoportja időleges, míg a fennmaradó két hidroxil-csoportja egy állandó védőcsoporttal blokkolt, mindamelllett, hogy anomer pozícióban egy aktiválható, és α -fukozidos kötés létrehozására alkalmas csoporttal rendelkeznek. Az időleges védőcsoport szerepét a (2-naftil)metil(NAP)-, az állandó védőcsoport szerepét a benzil-csoport töltötte be. A szükséges fukóz származékok szintézisét fenil-3,4-*O*-izopropilidén-1-tio- β -L-fukopiranozidból (**74**¹⁵⁵) és fenil-1-tio- β -L-fukopiranozidból (**77**¹⁵⁶) valósítottam meg. A **76**-os, **82**-es és **83**-as vegyületek szintézisének a (2-naftil)metil védőcsoportot vezettem be először a molekula kívánt pozíciójába, majd a fennmaradó hidroxilokat benzileztem.

Az ONAP-csoportot közvetlen alkilezéssel, a megfelelő sztereokémiájú (2-naftil)metilén acetálok redukív gyűrűnyitásával és sztannilén acetálon keresztüli alkilezéssel alakítottam ki a megfelelő helyzetben. A **74**-es vegyület 2-OH csoportját közvetlenül NAPBr-dal kezeltem, és – védőcsoport manipuláció után – **76**-ot (**C2**) kaptam (41. ábra). A **82**-t és **83**-at kétféle módszerrel is előállítottam. A **77**-es vegyületet 2-naftaldehid-dimetilacetállal reagáltattam és a fukozid 3,4-helyzetében kialakuló diasztereomer (2-naftil)metilén acetálok képződését (**78_{exo}**, **79_{endo}**) figyeltem meg (42. ábra). A sztereoizomereket elválasztva és azokat AlH₃-nal reagáltatva ONAP-éter származékok keletkeztek. Az *exo* vegyület a fukozid 3-ONAP-éterévé (**80**), míg az *endo* vegyület a fukozid 4-ONAP-éterévé (**81**) alakult át, ezek benzilezése után **82**-t (**C3**) és **83**-at (**C4**) izoláltam (43. ábra). Ha **77**-et sztannilén acetálon keresztül NAPBr-dal kezeltem, akkor közvetlenül **80**-at kaptam. **83** előállítása is lehetséges sztanniléne keresztüli alkilezéssel, csak hosszabb úton. A két védőcsoport-beviteli módszert összehasonlítottam, és eredményül azt kaptam, hogy a sztannilén acetálon keresztüli alkilezés jobb hozamú, még több szintézislépés esetén is, a (2-naftil)metilén acetálos módszer viszont elegánsabb és nem igényel nehézfém vegyületeket.

Az E+D diszacharid-rész szintézise: az **E** és **D** egységek között egy $\alpha(1\rightarrow6)$ kötést kell kialakítani, tehát a **D** építőelem 6-os helyzetében egy szabad OH-csoport, és az **E** részen a 2-es helyzetben egy nem résztvevő csoport szükséges. Az **E** egységet illetően tetra-*O*-benzilgalaktopiranozil származékokra esett a választás, amelyek között mind a triklóracetimidátok (**89**⁶⁷), mind a tioglikozidok (**91**¹⁵⁹) ismertek az irodalomban. A **D** részen szintén egy nem

résztevő csoport szükséges 2-es helyzetben, hogy a kívánt α -kötést az **E+D** és **C+B+A** cukrok között létre tudjam hozni. Ide, a már korábban is említett, (2-naftil)metil csoportot terveztük.

A védett **D** egység szintézisét **70**¹⁵⁸-ból kezdtem el, ennek 2-es helyzetébe egy NAP-csoportot vittem be (**87**) és a 6-OMIP vegyes acetál szelektív savas hidrolízisével a **88**-as akceptorvegyületet nyertem (47. ábra). A **88**-as származék glikozilezését a **89**⁶⁷-es imidáttal és a **91**¹⁵⁹-es tioglikoziddal is elvégeztem, de csak elválaszthatatlan anomerkeveréket tudtam izolálni (**90**). A számomra fontos α -interglikozidos kötésű vegyület tiszta formában való kinyerését védőcsoportcsere után tudtam elvégezni, és így a **92**-es (**E+D**) donor diszacharidot kaptam (49. ábra).

A Cx+B+A triszacharidok előállítás: A redukáló végi triszacharidok szintézisét a megfelelő fukozid-vegyület és a **B+A** diszacharid összekapcsolásával terveztük. A reakciókat mindhárom esetben ugyanolyan körülmények között végeztem. Így a **64**-es akceptort NIS/TMSOTf promotor jelenlétében a **76**-os, **82**-es és **83**-as fukozid donorokkal reagáltattam, és a **93**-as, **94**-es, illetve **95**-ös, α -fukozidos kötést tartalmazó triszacharidok keletkeztek.

A következő szintézislépés a (2-naftil)metil védőcsoport szelektív hasítása volt a molekulákról. Ezt DDQ-val tudtam elérni, és a reakciók során a **96**-os, **97**-es és **98**-as triszacharid akceptorokat kaptam nagyon jó hozammal (52. ábra).

A pentaszacharidok előállítás: a megfelelő redukáló végi triszacharid akceptorok (**96**, **97**, **98**) és a nemredukáló végi diszacharid donor (**92**) összekapcsolásával nyertem a tervezett struktúrájú pentaszacharidokat. A reakciókat NIS/AgOTf promotórral aktiváltam, és elfogadható kitermeléssel izoláltam a megfelelő, α -interglikozidos kötésű vegyületeket (**99**, **100**, **101**).

A védőcsoportok eltávolítása a pentaszacharidokról: a védőcsoportok átalakítására/leszedésére a következő sorrendet állítottuk fel: először a ftálimido-rész *N*-acetillé alakítását terveztük, majd katalitikus hidrogénezéssel a redukatív úton hasítható védőcsoportokat távolítjuk el. A ftálimido védőcsoportot **99**-ről, **100**-ról és **101**-ről hidrazin-hidrátos kezeléssel hasítottam le, az így kapott szabad amin tartalmú elegyeket közvetlenül acetileztem, majd Zemplén-módszerrel dezacetileztem és a **102**-es, **103**-as és **104**-es pentaszacharidokat kaptam. A jelenlévő benzil-, (2-naftil)metil- és benzilidén

védőcsoportokat nyomás alatti katalitikus hidrogénezéssel távolítottam el, és az **58**-as, **59**-es és **60**-as szabad pentaszacharidokat kaptam végtermékül.

Munkám során tehát sikerrel előállítottam a célkitűzésben megfogalmazott izomer pentaszacharidokat szabad formában, ~60-100 mg-os mennyiségekben. A szintetizált vegyületek az irodalom számára még nem ismertek. A feladat végrehajtásához ismert glikozilezési módszereket és a Kutatócsoportunkban elsők között alkalmazott (2-naftil)metilén acetál / (2-naftil)metil éter védőcsoport stratégiát alkalmaztam. A (2-naftil)metil védőcsoport kialakítható volt a fukóz monoszacharid egység bármely pozíciójában és könnyedén el lehetett távolítani benzil-éterek jelenlétében. A NAP-védőcsoport több donor molekulánál is C-2 pozícióban szerepelt, és a vártak megfelelően nem résztvevő csoportként „működött”.

A köztitermékek és a végtermékek szerkezetének felderítésére kétdimenziós NMR-spektroszkópia, és MALDI-TOF, illetve ESI-TOF tömegspektrometria alkalmazásával került sor. Az újonnan kialakuló glikozidos kötések konfigurációjáról a ^1H -NMR spektrumokból és a csatolt ^1H - ^{13}C -HSQC spektrumokból mérhető csatolási állandók értékeiből győződtem meg.

6. SUMMARY

Skp1 protein found in *Dictyostelium discoideum* is part of an enzyme complex SCF, named as an acronym of the participating proteins.¹² The Skp1 is located in the cytoplasm of *Dictyostelium* and involved in the ubiquitination of certain cell cycle and nutritional regulatory processes. It is known, that the 143th amino acid (a hydroxyprolyne) of the Skp1 is modified by an oligosaccharide of galactose and fucose content, which is unusual for a cytoplasmic protein. The analysis of the saccharide chain revealed, that it is a linear pentasaccharide and West and co-workers proposed the following structure:¹² Galp α (1 \rightarrow 6)Galp α (1 \rightarrow ?)Fuc α (1 \rightarrow 2)Galp β (1 \rightarrow 3)GlcNAc(1 \rightarrow ?)HyPro. The trisaccharide part (core) at the reducing end [Fuc α (1 \rightarrow 2)Galp β (1 \rightarrow 3)GlcNAc(1 \rightarrow)] has been known as the blood group type H antigen, but the Galp α (1 \rightarrow 6)Galp α (1 \rightarrow cap structure has not been found elsewhere. The exact linkage of the Galp α (1 \rightarrow 6)Galp α (1 \rightarrow ?) (**E+D**)¹ disaccharide at the [Fuc α (1 \rightarrow 2)Galp β (1 \rightarrow 3)GlcNAc] (**C+B+A**) core-trisaccharide could not be determined by the authors for long.^{12,13,15} It is also supposed that the glycosylation of the core is carried out in the cytoplasm and not in the nucleus of the cell. To investigate the biology of the glycosylation process of the core region the structure of the pentasaccharide should be determined as the first step.

In our group we proposed, that this problem could be solved in a synthetical manner, thus we planned to prepare the three possible regioisomeric pentasaccharides in the form of glycosides (compounds **58**, **59**, **60**, Scheme 30.) to facilitate the elucidation. After getting started with our preparative experiments West and co-workers reported¹⁴ about the determination of the linkage between the digalactosyl cap structure and the core trisaccharide. In their experiments model compounds as substrates were used and enzymatic synthesis showed, that a galactose unit is put on the 1-OBn- α -L-Fucp moiety. Co-chromatography with model compounds proved, that the galactose is linked to position 3 of L-fucose. We thought, that a more precise way to determine the exact linkage of galactose on fucose is to synthesize the whole pentasaccharide, thus we continued our experiments on the preparation of the isomeric structures.

The preparation of the pentasaccharides was planned to achieve with a 2+3 block synthesis (Scheme 31.), that is, attaching the digalactosyl residue (**E+D**, **92**) to the appropriate

¹ The monosaccharide constituents of the isomeric pentasaccharides are denoted with capital letters starting with 'A' from the reducing end.

reducing end trisaccharide acceptor [**C2+B+A (96)**, **C3+B+A (97)**, **C4+B+A (98)**] bearing one free OH-group at fixed positions. The **B+A** and the **E+D** building blocks were designed to be built up of monosaccharide fragments, taking care of the correct stereochemistry of the interglycosidic linkages. The **B+A** and the **E+D** disaccharide fragments following their formation should be converted into an acceptor and a donor, respectively. The synthesis of the fucose (**Cx**) building blocks demanded a more watchful design, since such compounds, that bear one temporary protecting group at the suitable position of each building block, while the other two OH's are blocked by permanent protecting groups, are necessary. In addition to it, a proper anomeric good-leaving group, resulting in an α -fucosidic linkage, must be chosen. Thus, phenyl 1-thio-fucoside derivatives, with *O*-2-naphthylmethyl as temporary group and *O*-benzyl groups as permanent groups, were selected to fulfill these roles.

The synthesis of the B+A disaccharide moiety: the fully protected **61**¹⁵⁴ bromo-sugar having a 2-*O*-acetyl participating group was reacted with **62**¹⁴³ *N*-phthalimido-glucosamine acceptor in the presence of AgOTf to give **63**, a compound with a $\beta(1\rightarrow3)$ -interglycosidic linkage. The cleavage of the 2-*O*-acetyl group of **63** with the Zemplén method resulted in the formation of **64** acceptor, bearing a 2'-OH group (Schemes 32. and 33.). Under the conditions of the deacetylation step the opening of the phthalimido group was also observed and its reclosure required two additional steps, thus it made the preparation of **64** difficult. To avoid this difficulty the 2-*O*-acetyl group of **61** was exchanged to chloroacetyl group hoping that it might be cleaved easier in the presence of a phthalimido protective group. The glycosylation of acceptor **62** was carried out with different 2-*O*-chloroacetylated donors (**55 α** , **67 α** , **69 α,β** , **69Br**, **72**), but, surprisingly, an anomeric mixture was formed in each case, having the α -linked disaccharide as the main product. By varying the reaction conditions (anomeric leaving group, promoter, temperature) the $\alpha>\beta$ ratio could not be converted into an opposite, $\beta>\alpha$ ratio of products (Schemes 35. and 37., Table 4.). The chloroacetyl group did not show participating properties under these conditions, so it might be suggested, that these donor compounds were 'mismatched' to acceptor **62**. The NMR assignment of compounds **63** and **64** proved to be rather difficult, because after the cleavage of the 2'-*O*-acetyl group a hydrogen bond was formed between the OH and the phthaloyl-C=O, and it fixed **64** in a definite conformation. The phenomenon had unpleasant effects on the NMR spectra, since the use of analogy, to assist the assignment, was not possible.

Preparation of C2, C3 and C4 monosaccharide units: the synthesis of the planned fucoside building blocks was started either from phenyl 3,4-*O*-isopropylidene-1-thio- β -L-fucopyranoside (**74**¹⁵⁵), or from phenyl-1-thio- β -L-fucopyranoside (**77**¹⁵⁶). In the preparation of the target compounds (**76**, **82** and **83**) the 2-naphthylmethyl protective group was firstly introduced into the desired positions of the molecule, and the remaining hydroxyls were then benzylated. The ONAP group could be formed in three different ways, by direct alkylation of the appropriate OH (e.g. **75**), by the reductive opening of dioxolane-type 2-naphthylmethylene ring acetals (e.g. **80** and **81**) and by alkylation via stannylene acetal (**80**, **85** and **86**).

The 2-OH group of **74** was alkylated with NAPBr directly to give, after protecting group manipulations, the target compound **76** (**C2**, Scheme 41.) with a good yield. Both **82** and **83** were prepared using two different methods. **77** was reacted with 2-naphthaldehyde-dimethylacetal under transacetalisation conditions and the formation of 3,4-*O*-(2-naphthyl)methylene acetals was observed. (**78***exo*, **79***endo*, Scheme 42.) By separating the two diastereomers and treating them individually with AlH₃ the acetal rings opened to give different ONAP-ether/OH derivatives. The stereochemistry of the acetalic center determines the direction of the opening under hydrogenolytic conditions. The *exo* compound resulted in the 3-ONAP-ether (**80**) of the fucoside, while the *endo* compound gave rise to the formation of the 4-ONAP-ether (**81**). In the benzylation reaction of the remaining OH's **82** (**C3**) and **83** (**C4**) were isolated (Scheme 43.). When triol **77** was alkylated with NAPBr via stannylene derivative **80**, in one synthetic step, was obtained. The preparation of **83** is also possible via stannylene alkylation, however, in more steps. Comparing the two protective group formation method it turned out that alkylation via stannylene acetal is a better yielding method, even with more synthetic steps, but the 2-naphthylmethylene acetal method did not require the use of heavy metals.

The synthesis of the E+D disaccharide part: an α (1 \rightarrow 6) linkage should be formed between the **E** and the **D** units, thus the **D** unit must have a free OH group at position 6, while the **E** block must bear a non-participating group at position 2. Thus, tetra-*O*-benzyl-galactopyranosyl donor derivatives were chosen regarding the **E** unit, since both trichloroacetimidates (**89**⁶⁷) and thioglycosides (**91**¹⁵⁹) are known compounds. The **D** unit also needs a non-participating group at position 2, to be able to form the desired α -linkage

between the protected 'E+D' + 'C+B+A' units. For this purpose the 2-naphthylmethyl protective group was planned.

70¹⁵⁸ was the starting material for the synthesis of the partially protected **D** unit, and its 2-OH group was naphthylmethylated (**87**) and the selective cleavage of the mixed acetal from the sixth position in a mild acidic medium resulted in the formation of **88** acceptor (Scheme 47.). The galactosylation of **88** was carried out with **89**⁶⁷ imidate donor and with **91**¹⁵⁹ thioglycoside, too (Scheme 48.), but an unseparable anomeric mixture (**90**) was obtained in both cases. The needed α -anomer could only be isolated in pure form after a protecting group exchange. Namely, the 3,4-*O*-isopropylidene group was hydrolyzed and the regenerated OH groups were acetylated to yield a separable mixture and, following a chromatographic step the **92** (E+D) donor was obtained (Scheme 49.). The glycosylation of **88** acceptor at position 6 could be proved by NMR, that is, the C-6 signal underwent an approx. 6 ppm downfield shift.

The preparation of the Cx+B+A trisaccharides: the protected core trisaccharide was synthesized by linking the appropriate fucoside donor (**76**, **82** and **83**) and the **64** disaccharide acceptor in the presence of NIS/TMSOTf as the promotor to yield **93**, **94**, and **95**. The fucosylation reactions were carried out under the same conditions and the desired α -fucosidic linkage-containing compounds were obtained in each case (Scheme 50.). The next step was the selective cleavage of the 2-naphthylmethyl ether from the trisaccharides to unblock the OH group in suitable positions. The deprotection of the NAP-ether in the presence of benzyl ethers could be achieved by the use of DDQ, and compounds **96**, **97** and **98** were obtained in good yields (Scheme 52.). The appropriate position of the free OH-groups on the trisaccharides could also be confirmed by NMR. The α -, and β -shifts of the carbon atoms and the protons attached in the carbohydrate skeletons of the derivatives were characteristic, and, in addition to it, the previously mentioned hydrogen bonding was formed, and the coupling constants of the OH's undoubtedly proved their positions.

The synthesis of the pentasaccharides: the donor at the non-reducing end (**92**) and the appropriate trisaccharide acceptors (**96**, **97**, **98**) at the reducing end were reacted and the formation of the planned three isomeric pentasaccharides (**99**, **100**, **101**) was observed in acceptable yields. The reactions were promoted by NIS/AgOTf and, in each case, products with α -interglycosidic linkages were isolated (Scheme 53.).

The removal of the protecting groups from the pentasaccharides: for deblocking the following order was set up: firstly the transformation of the phthalimido moiety into an *N*-acetyl, secondly, the removal of the reducible groups by catalytic hydrogenation was planned. Treating the fully blocked pentasaccharides with hydrazine-hydrate the cleavage of the phthaloyl groups was observed, and the resulting mixture was then acetylated in pyridine. The 3,4-di-*O*-acetyl groups, present on the **D** unit, were removed by Zemplén method and compounds **102**, **103** and **104** were isolated (Scheme 55.). The residual benzyl, 2-naphthylmethyl- and benzylidene groups were reduced under pressure in the presence of Pd/C as the catalyst. Finally **58**, **59** and **60**, free pentasaccharides were obtained as target compounds (Scheme 56.).

We hope that the synthesized molecules will be able to assist the elucidation of the pentasaccharide of natural origin. The transformation of the (2-trimethylsilyl)ethyl aglycon is feasible to almost any group to achieve the desired structure.

In our experiments the planned isomeric pentasaccharides were successfully prepared in deblocked form. The synthesized compounds have not been published previously in the literature. In the course of the synthetic experiments known glycosylation methods and the new 2-naphthylmethylene acetal / 2-naphthylmethyl ether protecting group strategy were used. The 2-naphthylmethyl ether group could be introduced into any position of the fucose moiety and it was possible to remove it selectively in the presence of benzyl ethers. The ONAP-protecting group was also found in the C-2 positions of two donor compounds and it behaved as a non-participating group, as it was expected.

The intermediate substances and the products were elucidated by two-dimensional NMR spectroscopic methods, and MALDI-TOF, and ESI-TOF mass spectrometry, respectively. The configuration of the newly formed interglycosidic linkages were confirmed by the coupling constants found either in the ¹H-spectrum, or in the coupled ¹H-¹³C-HSQC spectrum. The total NMR assignments of the signals to the free pentasaccharides is in progress. The NMR-data of the compounds are found in Tables 2., 3., 5., 6., 8.-12.

7. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

- 1.) A. Borbás, **Z. B. Szabó**, L. Szilágyi, A. Béneyei, A. Lipták: **Dioxane-type (2-naphthyl)-methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-O- and 4-O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ethers**, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5723-5732.
- 2.) A. Borbás, **Z. B. Szabó**, L. Szilágyi, A. Béneyei, A. Lipták: **Stereoselective (2-naphthyl)-methylation of sugars by hydrogenolysis of diastereomeric dioxolane-type (2-naphthyl)methylene acetals**, *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 1941-1951.
- 3.) T. Kurtán, A. Borbás, **Z. B. Szabó**, A. Lipták, A. Béneyei, S. Antus: **Circular Dichroism of 1,3-Dioxane-Type (2'-Naphthyl)Methylene Acetals of Glycosides**, *Chirality* **2004**, 16, 244-250.
- 4.) Magdolna Csávás, **Zoltán B. Szabó**, Anikó Borbás, András Lipták; *2-Naphthylmethyl bromide: Electronic Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, (2004).
- 5.) Anikó Borbás, Magdolna Csávás, **Zoltán B. Szabó**, András Lipták; *2-(Dimethoxymethyl)naphthalene: Electronic Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, (2004).
- 6.) **Zoltán B. Szabó**, Anikó Borbás, István Bajza, András Lipták: **Synthesis of fully protected α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranosides with a single free hydroxy group at position 2', 3' or 4' using O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ether as a temporary protecting group**, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 83-95.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- 1) A. Kobata: **Structures and functions of the sugar chains of glycoproteins**, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, 209, 483-501.
- 2) A. Varki: **Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct**, *Glycobiology* **1993**, 3, 97-130.
- 3) H. Lis, N. Sharon: **Protein glycosylation. Structural and functional aspects**, *Eur. J. Biochem.*, **1993**, 218, 1-27.
- 4) M. Fukuda: **The biology of glycoconjugates**, *Glycoconjugate J.*, **1993**, 10, 127-130.
- 5) D. L. Blithe: **Biological functions of oligosaccharides on glycoproteins**, *Trends Glycosci. Glycotechn.*, **1993**, 5, 81-98.
- 6) Y. C. Lee, R. T. Lee: **Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology**, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 321-327.
- 7) R. A. Dwek: **Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars**, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 683-720.
- 8) A. P. Davis, R. S. Wareham: **Carbohydrate Recognition through Noncovalent Interactions: A Challenge for Biomimetic and Supramolecular Chemistry**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2978-2996.
- 9) B.G. Davis: **Recent developments in glycoconjugates**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3215-3237.
- 10) A. Dell: **Structures of Glycoprotein Glycans**, *Austr. J. Chem.*, **2002**, 55, 27-37.
- 11) <http://dictybase.org>.
- 12) P. Teng-umnuay, H. R. Morris, A. Dell, M. Panico, T. Paxton, C. M. West: **The Cytoplasmic F-box Binding Protein SKP1 Contains a Novel Pentasaccharide Linked to Hydroxyproline in Dictyostelium**, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273, 18242-18249.
- 13) C. M. West, H. van der Wel, E. A. Gaucher: **Complex glycosylation of Skp1 in Dictyostelium: implications for the modification of other eukaryotic cytoplasmic and nuclear proteins**, *Glycobiology* **2002**, 12, 17R-27R.
- 14) C. Ketcham, F. Wang, S. Z. Fisher, A. Ercan, H. van der Wel, R. D. Locke, k. Sirajud-Doulah, K. L. Matta, C. M. West: **Specificity of a Soluble UDP-Galactose:Fucoside {alpha}1,3-Galactosyltransferase That Modifies the Cytoplasmic Glycoprotein Skp1 in Dictyostelium**, *J. Biol. Chem.*, **2004**, 279, 29050-29059.

- 15) S. Sassi, M. Sweetinburgh, J. Erogul, P. Zhang, P. Teng-umnuay, C. M. West: **Analysis of Skp1 glycosylation and nuclear enrichment in *Dictyostelium***, *Glycobiology* 2001, 11, 283-295.
- 16) P. Sinaÿ: **Recent advances in glycosylation reactions**, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 1437-1452.
- 17) H. Paulsen: **Advances in Selective Chemical Syntheses of Complex Oligosaccharides**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 155-173.
- 18) P. Fügedi, A. Lipták: **Eredmények és perspektívák az oligoszacharidok szintézisében, I. 1,2-transz-glikozidok szintézise**, *Magy. Kém. Lapja*, 1987, 42, 179-189.
- 19) P. Fügedi, A. Lipták: **Eredmények és perspektívák az oligoszacharidok szintézisében, II.**, *Magy. Kém. Lapja*, 1987, 42, 226-238.
- 20) P. Fügedi, A. Lipták: **Eredmények és perspektívák az oligoszacharidok szintézisében, III. Oligoszacharidok egymásba történő átalakításának, magasabb tagszámú oligomerek felépítésének módszerei és a védőcsoportok kiválasztásának jelentősége**, *Magy. Kém. Lapja*, 1987, 42, 308-312.
- 21) H. Paulsen: **Haworth Memorial Lecture. Synthesis of complex oligosaccharide chains of glycoproteins**, *Chem. Soc. Rev.*, 1984, 13, 15-45.
- 22) A. F. Bochkov, G. E. Zaikov: *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford, (1979).
- 23) R. R. Schmidt, W. Kinzy: **Anomeric-Oxygen Activation For Glycoside Synthesis - The Trichloroacetimidate Method**. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1994, 50, 21-123.
- 24) R.R. Schmidt, K.-H. Jung, *Carbohydr. in Europe*, 1999, 27, 12.
- 25) P. Sinaÿ: **Recent advances in glycosylation reactions**, *Pure Appl. Chem.*, 1991, 63, 519-528.
- 26) T. Ogawa: **Haworth Memorial Lecture. Experiments directed towards glycoconjugate synthesis**, *Chem. Soc. Rev.*, 1994, 23, 397-407.
- 27) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1893, 26, 2400.
- 28) W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1901, 34, 957.
- 29) D.D. Reynolds, W.L. Evans: **The Preparation of α - and β -Gentiobiose Octaacetates**, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 2559-2561.
- 30) G. Zemplén, A. Gerecs: **Einwirkung von Quecksilbersalzen auf Aceto-halogenzucker, IV. Mitteil.: Direkte Darstellung der Alkylbioside der α -Reihe**, *Chem. Ber.*, 1930, 63, 2720-2729.

- 31) B. Helferich, K. Weis: **Zur Synthese von Glucosiden und von nicht-reduzierenden Disacchariden**, *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 314-321.
- 32) B. Helferich, J. Zirner: **Zur Synthese von Tetraacetyl-hexosen mit freiem 2-Hydroxyl. Synthese einiger Disaccharide**, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 2604-2611.
- 33) F.J. Kronzer, C. Schuerch: **The methanolysis of some derivatives of 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl bromide in the presence and absence of silver salts**, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 379-390.
- 34) R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James: **Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of alpha-linked disaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4056-4062.
- 35) H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell, P. Stenzel: **Darstellung selektiv blockierter 2-azido-2-desoxy-D-gluco- und -D-galactopyranosylhalogenide: reaktivität und ^{13}C -NMR-spektren**, *Carbohydr. Res.*, **1978**, 64, 339-362.
- 36) G. Ekborg, B. Lindberg, J. Lönnngren, *Acta Chem. Scand.*, **1972**, 26, 3287.
- 37) J. Banoub, P. Boullanger, D. Lafont : **Synthesis of oligosaccharides of 2-amino-2-deoxy sugars**, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1167-1195.
- 38) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda: **An efficient method for glucosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride**, *Chem. Lett.*, **1981**, 431-432.
- 39) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori: **Glycosylation using glucopyranosyl fluorides and silicon-based catalysts. Solvent dependency of the stereoselection**, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1379-1382.
- 40) H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 283.
- 41) S. Kobayashi, K. Koide, M. Ohno: **Gallium reagents in organic synthesis: Dimethylgallium chloride and triflate as activators in glycosidation using glycopyranosyl fluorides**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2435-2438.
- 42) M. Kreuzer, J. Thiem: **Aufbau von oligosacchariden mit glycosylfluoriden unter lewissäure-katalyse**, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 149, 347-361.
- 43) H. P. Wessel: **Comparison of catalysts in α -glucosylation reactions and identification of triflic anhydride as a new reactive promoter**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6863-6866.
- 44) G. Böhm, H. Waldmann: **Synthesis of glycosides of fucose under neutral conditions in solutions of LiClO_4 in organic solvents**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3843-3846.

- 45) S. Hosono, W. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki: **A New Glycosidation Procedure Utilizing Rare Earth Salts and Glycosyl Fluorides, with or without the Requirement of Lewis Acids**, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4-5.
- 46) K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto: **Cp₂ZrCl₂-AgBF₄ in Benzene: A new reagent system for rapid and highly selective α -mannoside synthesis from tetra-O-benzyl-D-mannosyl fluoride**, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6879-6882.
- 47) R. J. Ferrier, R. W. Hay, N. Vethaviasar: **A potentially versatile synthesis of glycosides**, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 55-61.
- 48) P. J. Garegg, C. Henrichson, T. Norberg: **A reinvestigation of glycosidation reactions using 1-thioglycosides as glycosyl donors and thiophilic cations as promoters**, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 116, 162-165.
- 49) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis: **A mild and general method for the synthesis of 0-glycosides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2430-2434.
- 50) H. Lönn: **Synthesis of a tetra- and a nona-saccharide which contain α -L-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins**, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 139, 115-121.
- 51) P. Fügedi, P. J. Garegg: **A novel promoter for the efficient construction of 1,2-trans linkages in glycoside synthesis, using thioglycosides as glycosyl donors**, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 149, C9-C12.
- 52) G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom: **Iodonium ion promoted reactions at the anomeric centre. II An efficient thioglycoside mediated approach toward the formation of 1,2-trans linked glycosides and glycosidic esters**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1331-1334.
- 53) G. H. Veeneman, J. H. van Boom: **An efficient thioglycoside-mediated formation of α -glycosidic linkages promoted by iodonium dicollidine perchlorate**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 275-278.
- 54) D. Kahne, S. Walker, Y. Chang, D. van Engen: **Glycosylation of unreactive substrates**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6881-6882.
- 55) B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D. R. Mootoo, U. Udodong: **Direct elaboration of pent-4-enyl glycosides into disaccharides**, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 12, 823.
- 56) B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. Udodong, H. Ottosson: **Armed/disarmed effects in glycosyl donors: rationalization and sidetracking**, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6068-6070.

- 57) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid: **Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5583-5584.
- 58) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, 19, 731.
- 59) R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1343.
- 60) F.J. Urban, B.S. Moore, R. Breitenbach: **Synthesis of tigogenyl β -O-cellobioside heptaacetate and glycoside tetraacetate via Schmidt's trichloroacetimidate method; some new observations**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4421-4424.
- 61) M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike, T. Ogawa: **Total synthesis of sialosylcerebroside, GM₄**, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 163, 209-225.
- 62) J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt: **N-Tetrachlorophthaloyl-protected trichloroacetimidate of glucosamine as glycosyl donor in oligosaccharide synthesis**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5343-5346.
- 63) K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty: **Total synthesis of amphotericin B. 3. The final stages**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4696-4705.
- 64) S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky: **Silver trifluoromethanesulfonate (triflate) activation, of trichloroacetimidates in glycosylation reactions**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 12, 131-136.
- 65) A. Lubineau, B. J. Drouillat: **Lithium triflate as a new promoter of glycosylation under neutral conditions**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16, 1179-1186.
- 66) H. Waldmann, G. Böhm, U. Schmid, H. Röttele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1994.
- 67) B. Wegmann, R.R. Schmidt: **The application of the trichloroacetimidate method to the synthesis of α -D-gluco and α -D-galactopyranosides**, *J. Carbohydr. Chem.*, 1987, 6, 357-375.
- 68) R.R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer: **Nitriles as Solvents in Glycosylation Reactions: Highly Selective β -Glycoside Synthesis**, *Synlett*, **1990**, 694-696.
- 69) J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt: **N-Tetrachlorophthaloyl-protected trichloroacetimidate of glucosamine as glycosyl donor in oligosaccharide synthesis**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5343-5346.
- 70) T. J. Martin, R. R. Schmidt: **Efficient sialylation with phosphite as leaving group**, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6123-6126.

- 71) K. Kondo, Y. Ichikawa, C. -H. Wong: **β -Sialyl phosphite and phosphoramidite: synthesis and application to the chemoenzymic synthesis of CMP-sialic acid and sialyl oligosaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8748-8750.
- 72) T. Müller, R. Schneider, R.R. Schmidt: **Utility of glycosyl phosphites as glycosyl donors-fructofuranosyl and 2-deoxyhexopyranosyl phosphites in glycoside bond formation**, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4763-4766 (1994).
- 73) T. Müller, G. Hummel, R.R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 324.
- 74) R. U. Lemieux, W. P. Shyluk: **A New Synthesis of β -Glucopyranosides**, *Can. J. Chem.*, **1953**, 31, 528-535.
- 75) J. Dahmén, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori: **Boron trifluoride etherate-induced glycosidation: formation of alkyl glycosides and thioglycosides of 2-deoxy-2-phthalimidoglycopyranoses**, *Carbohydr. Res.*, **1983**, 114, 328-330.
- 76) V. K. Srivastava, C. Schuerch: **A synthesis of β -D-mannopyranosides by glycosidation at C-1**, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 79, C13-C16.
- 77) V. K. Srivastava, C. Schuerch: **Synthesis of β -D-mannopyranosides and β -L-rhamnopyranosides by glycosidation at C-1**, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1121-1126.
- 78) M. J. Ford, S. V. Ley: **A Simple, One-Pot, Glycosidation Procedure via (1-Imidazolylcaronyl) Glycosides and Zinc Bromide**, *Synlett*, **1990**, 255-256.
- 79) J. -R. Pougny: **Anomeric xanthates: A new activation of the anomeric center for rapid glycosylation**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 529-535.
- 80) M. J. Ford, J. G. Knight, S. V. Ley, S. Vile: **Total Synthesis of Avermectin B1a: Synthesis of the Carbohydrate Bis-Oleandrose Fragment and Coupling to the Avermectin B1a Aglycone**, *Synlett*, **1990**, 331-332.
- 81) N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya, V.J.Snyatkova: **Modifications of the orthoester method of glycosylation**, *Carbohydr. Res.*, **1971**, 16, 17-27.
- 82) T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi : **Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate as an effective catalyst for glycoside synthesis**, *Carbohydr. Res.*, **1981**, 93, C6-C9.
- 83) R. U. Lemieux, S. Levine: **Synthesis of alkyl 2-deoxy- α -D-glycopyranosides and their 2-deuterio derivatives**, *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 1473-1480.
- 84) R. U. Lemieux, A. R. Morgan: **The synthesis of β -D-glucopyranosyl 2-deoxy- α -D-arabino-hexopyranoside**, *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 2190-2197.
- 85) K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa: **A novel synthesis of 2-deoxy- α -glycosides**, *Carbohydr. Res.*, **1977**, 54, 85-104.

- 86) J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner: **Synthese α -verknüpfter 2'-Deoxy-2'-iododisaccharide**, *Synthesis*, **1978**, 696-697.
- 87) K. K. -C. Liu, S. J. Danishefsky: **Route from Glycals to Mannose β -Glycosides**, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1892-1894.
- 88) K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, R. D. Croneberg: **Synthesis of novel oligosaccharides**, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 555-560.
- 89) L. A. J. M. Sliedrecht, G. A. van der Marel, J. H. van Boom: **Trimethylsilyl triflate mediated chemoselective condensation of arylsulfenyl glycosides**, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4015-4018.
- 90) G. H. Veeneman, J. H. van Boom: **An efficient thioglycoside-mediated formation of α -glycosidic linkages promoted by iodonium dicollidine perchlorate**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 275-278.
- 91) R. W. Friesen, S. J. Danishefsky: **On the controlled oxidative coupling of glycals: a new strategy for the rapid assembly of oligosaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6656-6660.
- 92) O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa: **Orthogonal Glycosylation Strategy in Oligosaccharide Synthesis**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 12073-12074.
- 93) N. M. Spijker, C. A. A. van Boeckel: **Double stereodifferentiation in carbohydrate coupling reactions: The mismatched interaction of donor and acceptor as an unprecedented factor governing the α/β ratio of glycoside formation**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 180-183.
- 94) F. Yang, H. He, Y. Du, M. Lü: **Unexpected α -stereochemical outcomes of attempted β -glycosylations**, *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 1165-1169.
- 95) L. Chen, F. Kong: **Unusual α -glycosylation with galactosyl donors with a C2 ester capable of neighboring group participation**, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3691-3695.
- 96) L. Chen, X.-E. Zhao, D. Lai, Z. Song, F. Kong: **A concise and practical synthesis of antigenic globotriose, α -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -d-Glc**, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1174-1180.
- 97) D. Qiu, S. S. Gandhi, R. R. Koganty: **β Gal(1-3)GalNAc block donor for the synthesis of TF and α Sialy(2-6)TF as glycopeptide building blocks**, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 595-598.
- 98) D. M. Clode: **Carbohydrate cyclic acetal formation and migration**, *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 491-513.

- 99) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- 100) S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin: **Hydrogenolysis of cyclic and acyclic orthoesters of carbohydrates with lithium aluminum hydride-aluminum trichloride**, *Carbohydr. Res.*, **1970**, *12*, 57-68.
- 101) H. Appel, W. N. Haworth, E. G. Cox, F. J. Liewellyn, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 793.
- 102) T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., New York, **1991**.
- 103) A. H. Haines: **The selective removal of protecting groups in carbohydrate chemistry**, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1981, *39*, 14-70.
- 104) M. Zaoral, J. Jezek, R. Straka, K. Marek, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1978, *43*, 1797.
- 105) W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.*, *7*, **1953**, 263.
- 106) K. Ishihara, A. Mori, H. Yamamoto: **Stereoselective reduction of acetals. A method for reductive generation of heterocyclic ring systems**, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4595-4612.
- 107) S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin: **Hydrogenolysis of cyclic and acyclic orthoesters of carbohydrates with lithium aluminum hydride-aluminum trichloride**, *Carbohydr. Res.*, **1970**, *12*, 57-68.
- 108) S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin: **Hydrogenolysis of carbohydrate acetals, ketals, and cyclic orthoesters with lithium aluminium hydride – aluminium trichloride**, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 1195-1206.
- 109) S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin: **Identification of di-O-, tri-O-, and tetra-O-methylmannoses by gas-liquid chromatography**, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 207-1215.
- 110) P. A. J. Gorin, A. J. Finlayson: **Synthesis and chromatographic properties of partially O-methylated 2-deoxy-2-methylamino-D-glucoses; standards for methylation studies on polysaccharides**, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *18*, 269-279.
- 111) P. A. J. Gorin: **Syntheses and chromatographic properties of 2-deoxy-2-methylamino-D-galactose and its methyl ethers**, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *18*, 281-288.
- 112) P. Nánási, A. Lipták: **Szénhidrát-metil-éterek, VI. Cukorrészen metilezett fenil-β-D-glükopiranozid-származékok szintézise**, *Magy. Kém. Foly.*, **1974**, *80*, 217-225.
- 113) A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási: **Stereoselective ring-cleavage of 3-O-benzyl- and 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidenehexopyranoside derivatives with the LiAlH₄-AlCl₃ reagent**, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 1-11.

- 114) A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási: **Hydrogenolysis of benzylidene acetals: synthesis of benzyl 2,3,6,2',3',4'-hexa-O-benzyl- β -cellobioside, -maltoside, and -lactoside, benzyl 2,3,4,2',3',4'-hexa-O-benzyl- β -allolactoside, and benzyl 2,3,6,2',3',6'-hexa-O-benzyl- β -lactoside**, *Carbohydr. Res.*, **1976**, 52, 17-22.
- 115) A. Lipták, P. Fügedi, P. Nánási: **Stereoselective hydrogenolysis of *exo*- and *endo*-2,3-benzylidene acetals of hexopyranosides**, *Carbohydr. Res.*, **1976**, 51, C19-21.
- 116) A. Lipták: **Hydrogenolysis of the dioxolan type *exo*- and *endo*-benzylidene derivatives of carbohydrates with the $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ reagent**, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 3551-3554.
- 117) A. Lipták: **Stereoselective hydrogenolysis of dioxolane-type benzylidene derivatives: Synthesis of some benzyl ethers of benzyl β -D-arabinopyranoside**, *Carbohydr. Res.*, **1978**, 63, 69-75.
- 118) H. Nöth, E. E. Wiberg, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, 8, 321.
- 119) B. E. Leggeter, U. E. Diner, R. K. Brown: **The relative ease of reductive cleavage of 1,3-dioxolanes and 1,3-dioxanes in ether solution by $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$** , *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 2113-2118.
- 120) U. E. Diner, R. K. Brown: **Further studies on the relative ease of reductive cleavage of 1,3-dioxolanes and 1,3-dioxanes in ether solution by $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$** , *Can. J. Chem.*, 1967, 45, 1297-1299.
- 121) J. H. Brewster, *Comprehensive Organic Synthesis* 8, **1991**, 221.
- 122) M. Ek, P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Oscarson: **Reductive ring openings of carbohydrate benzylidene acetals using borane-trimethylamine and aluminium chloride. Regioselectivity and solvent dependence**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1983**, 2, 305-311.
- 123) P. J. Garegg, H. Hultberg: **A novel, reductive ring-opening of carbohydrate benzylidene acetals, with unusual regioselectivity**, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 93, C10-C11.
- 124) A. K. Sarkar, K. S. Rostand, R. K. Jain, K. L. Matta, J. D. Esko: **Fucosylation of Disaccharide Precursors of Sialyl LewisX Inhibit Selectin-mediated Cell Adhesion**, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 25608-25616.
- 125) M. J. Gaunt, J. Yu, J. B. Spencer: **Rational Design of Benzyl-Type Protecting Groups Allows Sequential Deprotection of Hydroxyl Groups by Catalytic Hydrogenolysis**, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4172-4173.

- 126) M. J. Gaunt, C. E. Boschetti, J. Yu, J. B. Spencer: **Preferential Hydrogenolysis of NAP Esters Provides a New Orthogonal Protecting Group Strategy for Carboxylic Acids**, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1803-1806.
- 127) J. Xia, S. A. Abbas, R. D. Locke, C. F. Piskorz, J. L. Alderfer, K. L. Matta: **Use of 1,2-dichloro 4,5-dicyanoquinone (DDQ) for cleavage of the 2-naphthylmethyl (NAP) group**, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 169-173.
- 128) J. Xia, C. F. Piskorz, J. L. Alderfer, R. D. Locke, K. L. Matta: **Total synthesis of a sialylated and sulfated oligosaccharide from O-linked glycoproteins**, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2773-2776.
- 129) W. Liao, R. D. Locke, K. L. Matta: **Selectin ligands: 2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2-naphthyl)methyl (NAP) α -D-galactopyranosyl imidate as a novel glycosyl donor for the efficient total synthesis of branched mucin core 2-structure containing the NeuAc α 2,3(SO₃Na-6)Gal β 1,3GalNAc α sequence**, *Chem. Comm.*, **2000**, 369-370.
- 130) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu: **Specific removal of O-methoxybenzyl protection by DDQ oxidation**, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 885-888.
- 131) a) D. Crich, T. K. Hutton, A. Banerjee, P. Jayalath, J. Picione: **Disarming, non-participating 2-O-protecting groups in manno- and rhamnopyranosylation: scope and limitations of sulfonates, vinylogous esters, phosphates, cyanates, and nitrates**, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 105-119.
- b) Májér Gábor, Borbás Anikó: szóbeli információ
- 132) A. Lipták, A. Borbás, L. Szilágyi, L. Jánossy: **Preparation of (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 2-naphthylmethyl (NAP) ethers**, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4949-4953.
- 133) A. Borbás, Z. B. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták: **Dioxane-type (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-O- and 4-O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ethers**, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5723-5732.
- 134) A. Borbás, Z. B. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták: **Stereoselective (2-naphthyl)methylation of sugar hydroxyls by the hydrogenolysis of diastereoisomeric dioxolane-type (2-naphthyl)methylene acetals**, *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 1941-1951.
- 135) Z. B. Szabó, A. Borbás, I. Bajza, A. Lipták: **Synthesis of fully protected α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranosides with a single free hydroxy group at**

- position 2', 3' or 4' using O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ether as a temporary protecting group, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 83-95.
- 136) a) K. Matsuoka, S. Nishimura, Y. C. Lee: **Synthesis of bi-fluorescence-labeled lactoside: A substrate for continual assay of ceramide glycanase**, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *12*, 2335-2338.
- b) K. Matsuoka, S. Nishimura, Y. C. Lee: **A bi-fluorescence-labeled substrate for ceramide glycanase based on fluorescence energy transfer**, *Carbohydr. Res.*, **1995**, *276*, 31-42.
- c) J. A. Wright, J. Yu, J. B. Spencer: **Sequential removal of the benzyl-type protecting groups PMB and NAP by oxidative cleavage using CAN and DDQ**, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4033-4036.
- 137) T. B. Grindley: **Applications of tin-containing intermediates to carbohydrate chemistry**, *Adv. Carb. Chem. Biochem.*, **1998**, *53*, 17-142.
- 138) G. Yang, F. Kong, S. Zhou: **Selective 3-O-allylation and 3-O-benylation of methyl α -D-manno-, α -L-rhamno- and β -L-fucopyranoside**, *Carbohydr. Res.*, **1991**, *211*, 179-182.
- 139) P. Allevi, R. Paroni, A. Ragusa, M. Anastasia: **Hydroxylysine containing glycoconjugates: an efficient synthesis of natural galactosylhydroxylysine (Gal-Hyl) and glucosylgalactosylhydroxylysine (Glu-Gal-Hyl) and of their (5S)-epimers**, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3139-3148.
- 140) T. Ziegler: **Preparation of some fully chloroacetylated glycopyranosyl bromides: Useful intermediates for the synthesis of base- and hydrogenolysis-sensitive glycosides**, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 1125-1131.
- 141) T. Ogawa, T. Nukada: **Synthesis of a branched mannohexaoside, a part structure of a high-mannose-type glycan of a glycoprotein**, *Carbohydr. Res.*, **1985**, *136*, 135-152.
- 142) K. Ekelöf, S. Oscarson: **Synthesis of Oligosaccharide Structures from the Lipopolysaccharide of *Moraxella catarrhalis***, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7711-7718.
- 143) K. Jansson, S. Ahlfors, T. Frejd, J. Kihlberg, G. Magnusson: **2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking, and transformation into 1,2-trans 1-O-acyl sugars**, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5629-5647.
- 144) K. Jansson, G. Noori, G. Magnusson: **2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Transformation into glycopyranosyl chlorides**, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3181-3185.

- 145) K. L. Matta, S. S. Rana, C. F. Piskorz, S. A. Abbas: **Synthesis of some oligosaccharides containing the O- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-D-galactopyranosyl unit**, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 131, 247-255.
- 146) N. E. Nifant'ev, A. S. Shashkov, N. K. Kothetkov: **Synthesis of methyl O- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, using 2,3,4-tri-O-benzoyl- α -L-fucopyranosyl bromide as the α -L-fucosylating agent**, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 226, 331-336.
- 147) A. Chernyak, S. Oscarson, D. Turek: **Synthesis of the Lewis b hexasaccharide and squarate acid – HSA conjugates thereof with various saccharide loadings**, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 309-316.
- 148) T. Hiroshi, M. Nobuatsu, T. Takashi: **Effective one-pot synthesis of H type 1 and 2 trisaccharide derivatives using glycal epoxide**, *Chem. Lett.*, **2005**, 34, 400-401.
- 149) R. K. Jain, A. K. Sarkar, K. L. Matta: **Synthesis of α -D-galactopyranosyl-linked oligosaccharides having an anomeric 4-nitrophenyl group by the use of a 2,6-di-O-(4-methoxybenzyl) derivative of D-galactose as a donor**, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 220, C1-C4.
- 150) M. Martín-Lomas, M. Flores-Mosquera, J. L. Chiara: **Attempted synthesis of Type-A inositolphosphoglycan mediators – Synthesis of a pseudohexasaccharide precursor**, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1547-1562.
- 151) H. M. Flowers, A. Levy, N. Sharon: **Synthesis of 2-O- α -L-fucopyranosyl-L-fucopyranose**, *Carbohydr. Res.*, **1967**, 4, 189-195.
- 152) O. Kaine, T. Takeda, Y. Ogihara: **Synthesis of a precursor of 3-O-(2-acetamido-2-deoxy-3-O-methyl- α -D-galactopyranosyl)-4-O-(4-O-methyl- β -D-glucopyranosyluronic acid)-L-fucose**, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 190, 53-64.
- 153) Y. Hua, Y. Du, G. Yu, S. Chu: **Synthesis and biological activities of octyl 2,3-di-O-sulfo- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-2-O-sulfo- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-O-sulfo- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-2-O-sulfo- α -L-fucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-O-sulfo- α -L-fucopyranoside**, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 2083-2090.
- 154) S. Hanessian, T. J. Liak, D. M. Dixit: **Synthesis of trans-fused perhydrofuropyrans and related α -methylene lactones: bicyclic ring-systems present in the ezomycins, the octosyl acids, and certain antitumor terpenoids**, *Carbohydr. Res.*, **1981**, 88, C14-C19.

- 155) K. C. Nicolau, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, A. Chucholowski: **Stereospecific 1,2-mirations in carbohydrates. Stereocontrolled synthesis of α - and β -2-deoxyglycosides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2466-2467.
- 156) S. Komba, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa: **Synthesis and biological activities of three sulfated sialyl Le^x ganglioside analogs for clarifying the real carbohydrate ligand structure of L-selectin**, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 1833-1847.
- 157) A. Neszmélyi, A. Lipták, P. Nánási: **¹³C-NMR relaxation times and chemical shifts of the *exo* and *endo* isomers of dioxolane-type benzylidene acetals of carbohydrates: determination of the absolute configuration**, *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, C7-C9.
- 158) V. Pozsgay: **A new strategy in oligosaccharide synthesis using lipophilic protecting groups: synthesis of a tetracosasaccharide**, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 151-172.
- 159) P. J. Garegg, H. Hultberg, C. Lindberg: **Synthesis of p-trifluoroacetamidophenyl O- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- α -D-mannopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -L-rhamnopyranoside**, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 83, 157-162.

9. FÜGGELÉK

I. Rövidítések jegyzéke:

- δ - kémiai eltolódás
- $[\alpha]_D$ – optikai forgatóképesség érték
- Ac – acetyl
- AgOTf – ezüst-triflát
- All – allil
- *Anal.* – elemanalízis
- Ar – aromás
- arom. – aromás
- Bn – benzil
- bs – kiszélesedett szingulett
- Bu – butil
- *c* – koncentráció
- CA – (mono)klóracetyl
- COSY – **C**ORrelated **S**pectroscop**Y** (korrelált spektroszkópia)
- d – dublett
- DAST – dietilamino-kéntrifluorid
- dd – dupla dublett
- ddd – dupla-dupla-dublett
- DDQ – 5,6-dicián-2,3-diklór-1,4-benzokinon
- DKM – diklórmétán (CH_2Cl_2)
- DMF – *N,N*-dimetilformamid
- DMTST – dimetil-(metiltio)-szulfónium-trifluormetánszulfonát
- ekv. – ekvivalens
- ESI-QTOF MS – **E**lectrospray **I**onization-**Q**uadrupole **T**ime **O**f **F**light
tömegspektrometria
- Et – etil
- Fuc / Fucp – fukóz / fukopiranóz
- Gal / Galp – galaktóz / galaktopiranóz
- GalNAc – *N*-acetyl-galaktózamin

- GC-MS – gázkromatográfiával kombinált tömegspektrométer
- gem. – geminális
- Glc / Glcp – glükóz / glükopiranoz
- GlcNAc – *N*-acetyl-glükózamin
- Hex / HexNAc – hexóz / *N*-acetyl-hexózamin
- HPLC – **H**igh-**P**erformance **L**iquid **C**hromatography (nagyteljesítményű folyadékkromatográfia)
- HSQC – **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence
- Hypro – hidroxiprolin
- IDCP – jodónium-dikollidin-perklorát
- *J* – csatolási állandó
- *M* – molekulatömeg
- *m* – multiplett
- MALDI-TOF MS – **M**atrix **A**ssisted **L**aser **D**esorption and **I**onization-**T**ime **O**f **F**light tömegspektrometria
- Man / Manp – mannóz / mannopiranoz
- Me – metil
- MeCN - acetonitril
- MIP – (metoxidimetil)-metil, (2-metoxi-prop-2-il)
- MS – tömegspektrometria
- *n* – normál (szénláncú)
- NAP – (2-naftil)metil
- NBS – *N*-bróm-szukcinimid
- NIS – *N*-jód-szukcinimid
- NMR – mágneses magrezonancia spektroszkópia
- o.p. – olvadáspont
- Ph – fenil
- Phth – ftálimid / ftaloil
- PMF – *para*-metoxi-fenil
- ppm – milliomod rész (parts per million)
- PPTS – piridínium-*para*-toluol-szulfonát
- Pro – prolin

- pTSA – *para*-toluol-szulfonsav
- q – kvaterner, kvadruplett
- R_f – retenciófaktor
- s – szingulett
- SE – (2-trimetilszili)etil
- t – triplett
- TBDMSCl – *terc*-butil-dimetilszilil-klorid
- TEA – trietilamin
- TESOTf – trietilszilil-triflát
- Tf – trifluormetánszulfonil (triflil)
- THF – tetrahidrofurán
- TMSOTf – trimetilszilil-triflát
- TOCSY – **T**Otal **C**orrelated **S**pectroscop**Y**
- UDP – uridin-difoszfát
- VRK – vékonyréteg-kromatográfia

II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában

1.) A. Lipták, A. Borbás, **Z. B. Szabó**, L. Jánossy, L. Szilágyi: Preparation of (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 2-naphthylmethyl(NAP) ethers, *20th International Carbohydrate Symposium, Hamburg, Germany, 27 August – 01 September, 2000*. B-224 poszter (p. 170, Abstract book)

2.) **Szabó Zoltán**: Glikozidok (2-naftil)metilén acetáljainak szintézise és hidrogenolitikus átalakításuk (2-naftil)metil éterekké, *XXV. OTDK Kémiai és Vegyipari Szekció, Szerves Kémia "A" tagozat, Gödöllő, 2001. április 10-12.* - előadás

3.) **Szabó B. Z.**, Lipták A., Borbás A., Szilágyi L., Bényei A.: Glikozidok (2-naftil)metilén-acetáljainak szintézise és hidrogenolitikus átalakításuk (2-naftil)metil(NAP) éterekké, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29*. P-99 poszter (konferencia kiadvány 133. old)

4.) A. Lipták, A. Borbás, **Z. B. Szabó**, L. Szilágyi: Preparation of (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their selective hydrogenolysis into (2-naphthyl)methyl ethers, *11th European Carbohydrate Symposium, Lisboa, Portugal, 2-7 September, 2001*. PA035 poszter (p. 163, Abstract book)

5.) **Z. B. Szabó**, A. Lipták, L. Jánossy: L-Fucoside building blocks suitable for oligosaccharide synthesis, *12th European Carbohydrate Symposium, Grenoble, France, 6-11 July, 2003*. PB-025 poszter

6.) **Z. B. Szabó**, A. Lipták, L. Jánossy: L-Fucoside building blocks suitable for oligosaccharide synthesis, *First Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Burg-Schlaining, Austria, 24-27 September 2003*. - előadás

7.) **Szabó B. Zoltán**, Lipták András, Jánossy Lóránt: α -L-Fukopiranozil kötések kialakítására alkalmas védett tioglikozidok szintézise, *XXVI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2003. október 27-29.* – előadás (konferencia kiadvány 23. old.)

8.) **Zoltán B. Szabó**, Anikó Borbás, András Lipták: L-Fucose Building Blocks Suitable For Oligosaccharide Synthesis, *First German-Hungarian Workshop, Hannover, Germany, 5-6 July 2004.* - előadás

9.) **Zoltán B. Szabó**, Mihály Herczeg, Magda Csávás, Anikó Borbás, Gyula Batta, András Lipták: Synthetic Studies on the Pentasaccharide Side-Chain of the Skp1 Glycoprotein Found in *Dictyostelium discoideum*, *Second German-Hungarian Workshop, Debrecen, Hungary, 4-9 April 2006.* - előadás

III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témában

1.) **Zoltán B. Szabó**, Anikó Borbás, András Lipták: Synthesis of a Sulfonic Acid Mimic of *N*-Acetyl Neuraminic Acid, *Second Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Somogyaszaló, Hungary, 24-26 May 2005.* - előadás

2.) **Szabó B. Zoltán**, Borbás Anikó, Lipták András: N-Acetil neuraminsav szulfonsav mimetikumának szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005.* poszter (konferencia kiadvány 133. old.)

3.) **Zoltán B. Szabó**, Anikó Borbás, András Lipták: Synthesis of a Sulfonic Acid Mimics of *N*-Acetyl Neuraminic Acid, *13th European Carbohydrate Symposium, Bratislava, Slovakia, 21-26 August, 2005.* P-55 poszter

**A citoplazmában előforduló glikoprotein
pentaszacharid szénhidrát részének szintézise**

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

Írta: Szabó Zoltán okleveles vegyész, angol-magyar szakfordító

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

Témavezető: Dr. Lipták András akadémikus, professor emeritus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.....
tagok: Dr.....
Dr.....

A doktori szigorlat időpontja: 2007.

Az értekezés bírálói: Dr.....
Dr.....

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 2007.