



**A glikozidos-kötés kiterjesztése: diszulfid- és -szulfénamid
típusú glikozidok szintézise és szerkezetvizsgálata**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Illyés Tünde-Zita

Témavezető:

Dr. Szilágyi László
egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar

Debrecen, 2004.

Ezen értekezésemet a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskola „Szénhidráttartalmú természetes anyagok kémiája” című K/5 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem TTK doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2004. március 23.

Illyés Tünde-Zita

Tanúsítom, hogy Illyés Tünde-Zita doktorjelölt 1999-2004 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2004. március 23.

Dr. Szilágyi László
egyetemi tanár
témavezető

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Szilágyi László egyetemi tanárnak, hogy témavezetőként munkámat mindvégig lelkiismeretesen irányította és értékes útmutatásaival segítette. Megköszönöm továbbá a dolgozatom összeállításában nyújtott segítséget.

Köszönetet mondok Dr. Antus Sándor tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra és segítette doktori munkámnak a Szerves Kémiai Tanszéken való elkészítését.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Erdődiné Dr. Kövér Katalin tudományos tanácsadónak az NMR mérésekben nyújtott segítségével, Dr. Fehér Krisztinának a molekulamodellizések elvégzéséért, Dr. Batta Gyula tudományos tanácsadónak és Balla Sára vegyésztechnikusnak mindennapos baráti segítségükért és tanácsaikért.

Köszönetet mondok Dr. Forgó Péternek egyetemi adjunktusnak egyes NMR mérésekért, Dr. Bényei Attila tudományos főmunkatársnak a röntgenkristallográfiás szerkezet-meghatározásért és dr. Kurtán Tibor egyetemi tanársegédnek a CD mérésekért.

Köszönetet mondok Dr. Herczegh Pál tanszékvezető egyetemi tanárnak a rendelkezésemre bocsátott vegyületekért.

Köszönetet mondok Dr. Dinya Zoltán, habil. egyetemi docensnek a tömegspektrometriás mérésekért, Tréfás Györgynének és Madarász Anitának az elemi analízis és forgatóképesség mérésekért.

Köszönetet mondok Dr. Somsák László egyetemi tanárnak és Dr. Györgydeák Zoltán habil. egyetemi docensnek az értékes tanácsokért és diszkusszióikért.

Köszönet illeti Molnár-Gábor Dóra újvidéki kolleganőmet a közös munkáért, Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta, Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva, Dr. Juhász László, Dr. Csávás Magdolna, Hadady Zsuzsa és Kiss Attila doktorandusz hallgató kollegáimat segítségükért és barátságukért.

Köszönettel tartozom a Szerves Kémiai Tanszék és az MTA Antibiotikum Kémiai Kutatócsoport minden munkatársának, akik szakmai és baráti segítségével közvetve vagy közvetlenül segítették munkámat.

És végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak szeretét, türelmét és a biztató szavakat, amelyekkel az elmúlt évek során segítségemre voltak.

TARTALOMJEGYZÉK

1. ELŐZMÉNYEK, CÉLKITŰZÉS	3
1.1. Bevezetés	3
1.2. Háromkötéses glikozidos hidat tartalmazó szénhidrátszármazékok előfordulása	4
1.2.1. Természetes oligo- és poliszacharidokban (X=C, Y=O)	4
1.2.2. Antibiotikumokban (X=C, Y=O)	5
1.2.3. Egyéb háromkötéses interglikozidos hidat tartalmazó természetes vegyületek	5
1.2.4. Háromkötéses interglikozidos hidat tartalmazó szintetikus szénhidrát származékok	6
1.3. Célkitűzés	7
1.3.1. A kénatom és kéntartalmú vegyületek kémiai tulajdonságai	7
1.3.2. Glikozidos kapcsolatok három kötésen át: diszulfid és szulfénamid kötőelemek	7
1.4. Háromkötéses glikozidos kötéstípusok kialakítása	8
1.4.1. Nem szimmetrikus (vegyes) diszulfidok előállítása	8
1.4.2. Szulfénamidok előállítása	11
2. SAJÁT VIZSGÁLATOK	15
2.1. Vegyes (aszimmetrikus) diszulfidok szintézise szénhidrátokból	15
2.1.1. Glikoziltio-, „donor” komponensek előállítása	15
2.1.2. Tiol komponensek előállítása	20
2.1.3. 1→1' és 1→6 diglikozil diszulfidok szintézise	22
2.1.3.1. Glikozil metántiolszulfonát reagenssel	22
2.1.3.2. Egyéb glikozil-tio-transzfer reagensekkel	25
2.1.3.3. Szimmetrikus diglikozil diszulfidból	26
2.2. Glikozil-szulfénamidok szintézise	27
2.2.1. Glikozil-metántiolszulfonát reakciója aminokkal	27
2.2.2. Diszulfid kötés hasítása fémion aktiválással	28
2.3. Az új származékok szerkezetvizsgálata	30
2.3.1. Konstitúció és térszerkezet vizsgálata	30
2.3.1.1. Konstitúció, konnektivitás	30
2.3.1.2. Az anomer konfigurációk meghatározása	34
2.3.1.3. Konformáció	36
2.3.1.4. A diszulfid-kötés kiralitása	40
3. KÍSÉRLETI RÉSZ	44
3.1. Kísérletek 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonát és fenil-,etil-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil) diszulfidok előállítására	45
3.2. Tiol és diszulfid komponensek előállítása	47
3.3. Kísérletek 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozilmetántiolszulfonát és 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil-p-NO ₂ -feniltiolszulfonát előállítására szulfonilezési reakciókban	51
3.4. Általános módszer 2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfid előállítására	52

3.5. Általános módszer 5-nitro-2-piridil-glikozil-diszulfidok előállítására glikozil-tiolokból	54
3.6. N-szukcinil-S-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)sulfénamid	55
3.7. Általános módszer 1→1' és 1→6-diglikozil diszulfidok előállítására metántiolszulfonátból	56
3.8. Általános módszer 1→1' és 1→6-diglikozil diszulfidok előállítására glikozil-aril reagensekkel	62
3.9. Általános módszer 1→1' diszulfidok előállítására N-szukcinoil-S-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)sulfénamidból	63
3.10. Diszulfid-tiol cserereakciók bisz-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfidból 1-tio-aldopiranozókkal	64
3.11. Általános módszer glikozil-sulfénamidok előállítására 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonátból	64
3.12. Általános módszer glikozil-sulfénamidok előállítására bisz-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfidból	65
3.13. Bisz-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszelenid és bisz-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil)-szelenid	68
3.14. 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-glükopiranozil- tio (1,1')-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-β-D-mannopiranozid	69
4. ÖSSZEFOGLALÁS	71
4. SUMMARY	74
5. IRODALOMJEGYZÉK	77
6. PUBLIKÁCIÓS LISTA	83

1. ELŐZMÉNYEK, CÉLKITŰZÉS

1.1. Bevezetés

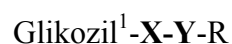
A szénhidrátok az élővilágban igen nagy mennyiségben, rendkívüli változatosságban találhatók, a legkülönbözőbb biológiai funkciókban játszanak fontos szerepet a reprodukciótól (DNS alkotórészeként) az energiaforráson át (keményítő, glikogén) a szerkezeti anyagig (sejtfal poliszacharidok). Bár a különböző *monoszacharidok* is fontos szerepet játszanak számos biológiai folyamatban, az esetek túlnyomó többségében szénhidrát (esetenként nem szénhidrát) *alegységekből* felépített *glikozidok*, *oligo-* illetve *poliszacharidok* a biológiai funkció hordozói. A szénhidrátok biológiai jelentősége és feladatai különbözőek, a sejtek közvetlen üzemanyagai, tartalék energiahordozók (keményítő, glikogén), támasztó vagy vázanyagok, a növényi és bakteriális sejtfalak építőelemei (cellulóz, peptidoglikánok).

Az oligoszacharidoknak és konjugátumaiknak az élő sejtek felületén lejátszódó folyamatokban, mint például a sejtadhézióban, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok sejteken való megkötődésében, az immunválasz kialakulásában játszanak fontos szerepet¹⁻³.

E szerteágazó szerepkör betöltésére kémiai szerkezetük *sokfélesége (diverzitás)* teszi alkalmassá őket. E vegyületek változatossága főleg a monoszacharid alkotóelemek anomer konfigurációjának és/vagy a glikozilezés helyének különbségében nyilvánul meg.

Az oligoszacharidok *alegységei* – kevés kivételtől eltekintve – egy *oxigénnel* keresztül *két*, egyszeres (szigma) *kötéssel* kapcsolódnak egymáshoz. Bár a természetben előfordulnak olyan szénhidrát származékok, amelyekben az *alegységeket* háromkötéses glikozidos híd kapcsolja össze (l. alább), ezen típusok szintézisét és tulajdonságait eddig nem vizsgálták részletesen.

Értekezésemben olyan szénhidrátszármazékok szintéziséről és szerkezetvizsgálatáról számolok be, amelyekben az *alegységeket* – tipikusan – *háromkötéses híd* kapcsolja össze *két*, oxigéntől különböző *heteroatom* közbeiktatásával (háromkötéses glikozidos híd):



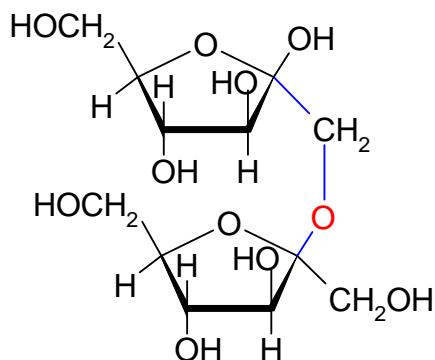
ahol X, Y=S, vagy X=S, Y=N, és R=alkil, aril, glikozil.

1. 2. Háromkötéses glikozidos hidat tartalmazó szénhidrátszármazékok előfordulása

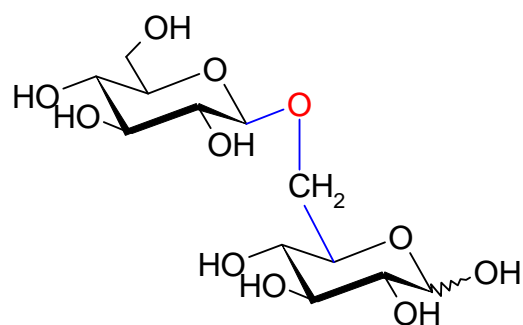
1.2.1. Természetes oligo- és poliszacharidokban ($X=C$, $Y=O$)

Az általános kétkötéses glikozidos típusú híd mellett a természetben találunk példákat háromkötéses kapcsolatra is. A leggyakoribb esetek egyes oligo- illetve poliszacharidokban előforduló 1→6 interglikozidos kötések ($X=C$, $Y=O$). Az 1→6 glikozidos kötésnek funkcionális szerepe van a természetben. Példaként szolgál a keményítő, mely fontos biológiai jelentőségű természetes poliszacharid (a széndioxid asszimiláció terméke, tartaléktápanyag). A keményítőszemcsék két különböző komponensből állnak: amilózból és amilopektinből. Mindkettő D-glükózból felépített poliszacharid, amelyekben a glükóz egységek 1→4 kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. Az amilóz láncelágazódást nem tartalmaz, az amilopektinben a D-glükózrészek 1→4 kapcsolódással rövid láncot alkotnak, több ilyen rövid lánc 1→6 típusú kötés szerint egymással is összekapcsolódik. A szerkezetbeli különbség a két komponens kémiai és biológiai sajátágaiban nyilvánul meg, mint például: gélképzési készségében, vizes oldataiknak viselkedésében, enzimatis lebontásukban.

Az $X=C$, $Y=O$ típusú háromkötéses interglikozidos hídra további példákat más oligoszacharidokban is találunk. Ilyenek például a raffinóz, a gentianóz, a melibióz, a gentiobióz vagy az inulin, utóbbi főleg D-fruktofuranóz egységekből felépülő poliszacharid:



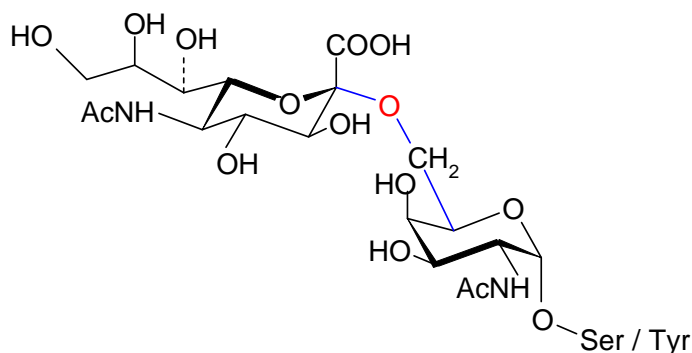
az **inulin** ismétlődő egysége



gentiobióz

1.2.2. Antibiotikumokban ($X=C$, $Y=O$)

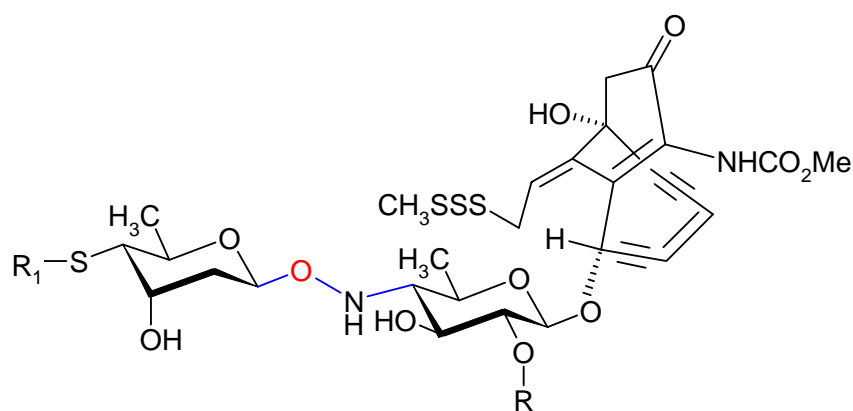
Természetes antibiotikumban, mint például a tunicamicinben⁴, moenomycinben^{5,6} vagy a Sialyl T_N glikopeptidben^{7,8} is előfordul háromkötéses interglikozidos híd.



Sialyl T_N

1.2.3. Egyéb háromkötéses interglikozidos hidat tartalmazó természetes vegyületek

Az *esperamicin-calicheamicin* daganatellenes antibiotikum családba tartozó antibiotikumok⁹ egyik különlegessége a korábban nem ismeret háromkötéses -O-N- interglikozidos híd. E vegyületek szénhidrát részből és aglikon részből állnak. Az aglikon többek között egy különleges triszulfid kötést is tartalmaz mely az -O-N- interglikozidos kötést tartalmazó szénhidrát alegységgel együtt fontos szerepet tölt be a *calicheamicin* antibiotikumok biológiai aktivitásában¹⁰⁻¹². Baktérium- és daganatellenes aktivitásukat a DNS hasításában fejtik ki¹³.

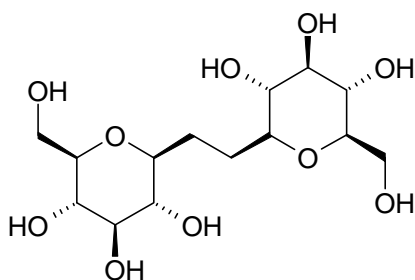


A calicheamicin típusú antibiotikumok általános képlete

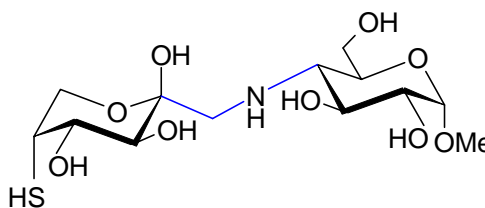
1.2.4. Háromkötéses interglikozidos hidat tartalmazó szintetikus szénhidrát származékok

A háromkötéses glikozidos híd kialakítását nem vizsgálták szisztematikusan. Néhány kiragadott példát mutatunk be különböző heteroatomokat tartalmazó háromkötéses interglikozidos hidat tartalmazó szerkezetekre^{14,15}.

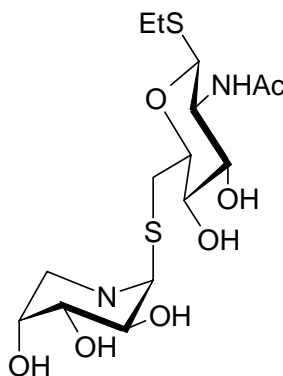
$X=Z=C$, C-trehalóz homológja^{14,15}



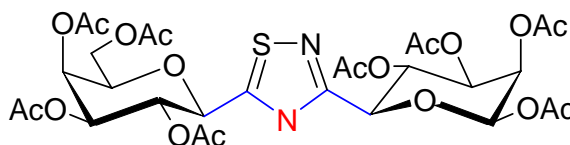
$X=C$, $Y=N$ ¹⁶



$X=C$, $Y=S$ ¹⁷



Ismeretesek *négykötéses* interglikozidos hidat tartalmazó vegyületek is, erre egy példa a 3, 5-bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil)-1,2,4-tiadiazol¹⁸:



1.3. Célkitűzés

Kutatómunkám során célul tűztem ki az anomer centrumon -S-S-, illetve -S-N- kötést tartalmazó szénhidrát származékok szintézisét, beleértve ezen elemek glikozidos hídaként történő beépítését új típusú di- illetve oligoszacharidok előállítására céljából, és az új vegyületek szerkezetének vizsgálatát.

1.3.1. A kénatom és kén tartalmú vegyületek kémiai tulajdonságai

A kénatom az oxigén atommal szemben lényeges fiziko-kémiai, kémiai különbséget mutat. Míg az oxigén koordinációs száma 2 (3), addig a kénre ez a szám 4 vagy akár 6 is lehet. Hasonlóan lényegesen különbözik a két atom oxidációs száma is különböző vegyületekben.

A két elem R-H típusú vegyületei különböző kémiai sajátosságokat mutat. Míg a tiolok gyökös mechanizmusú reakciókra hajlamosak, $RS-H \rightarrow RS\cdot + H\cdot$, az alkoholokra nem jellemző ez a mechanizmus. A tiolok oxidációs reakciói más termékekhez vezetnek, mint az alkoholoké.

A kétvegyértékű kén és oxigén nukleofil jellege között számottevő különbség van. A kén atom elektonegativitása kisebb az oxigén atoménál, a tiolok erősebb savak az alkoholoknál, a S-H kötés könnyebben hasítható. A kénatom vegyértékhéj elektronjai könnyebben polarizálhatók, az ionizációs potenciáljuk kisebb, ezért a kétvegyértékű kénvegyületek SN_2 reakciókban erősebb nukleofilként reagálnak, mint oxigén analógjaik¹⁹.

A határ-molekulapályák elmélete szerint a RS^- anion lágy nukleofil, míg az RO^- kemény. SN_2 reakciókban a nukleofil reagens támadása az elektrofil centrumon a sebességmeghatározó lépés. Ezekben a reakciókban a határ-molekulapályák (HOMO-LUMO) viszonylag kedvező átfedésének van fontos szerepe. Összehasonlítva az HS^- és HO^- HOMO pályák energiáit (HS^- -8.59, HO^- -10.45 kJ/mol), látható, hogy a HS^- anion reaktivitása nagyobb a nukleofil szubsztitúciós reakciókban (kisebb HOMO energia)^{19,20}.

1.3.2. Glikozidos kapcsolatok három kötésen át: diszulfid és szulfénamid kötőelemek

Az -S-S- diszulfid kötés jól ismert a peptidok és fehérjék körében. Ciklopeptidekben gyakran előfordul a diszulfid híd, mint például a hormonhatású oxitocinban vagy a vazopresszinben. A másodlagos kötésekkel együtt (hidrofób és elektrosztatikus kölcsönhatások, hidrogénkötések) diszulfid hidak biztosítják, hogy a

fehérjék háromdimenziós szerkezete adott körülmények között fennmaradjon. Ez a - számos biológiai rendszerben előforduló- szerkezeti elem azonban szénhidrátok alkotórészeként nem fordul elő a természetben. Kivételt képeznek a szimmetrikus diszulfidok, melyeket 1-tioaldózok vagy 1-S-acetil-glikozil származékok²¹ oxidációjával állítottak elő, illetve egyes glikozil-aril/alkil diszulfidok, melyek rég óta ismertek²²⁻²⁴.

Érdekes hibrid szerkezetűek azok az újabban előállított neoglikoproteinek, melyekben a szénhidrát egységek S-S kötéssel kapcsolódnak a fehérjéhez²⁵⁻²⁷.

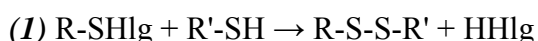
Az -S-N- kötés a hidroxilaminban előforduló -O-N- kötés kén anológjának tekinthető, glikozidos hídként való beépítése szénhidrátokba, új típusú, eddig kevésbé tanulmányozott származékokat eredményez. Hornyák és mts.-ai nemrég -O-N- interglikozidos kötést tartalmazó diszacharid szintéziséről számoltak be²⁸.

A háromkötéses glikozidos híd beépítése a természetes, kétkötéses glikozidos hidat tartalmazó vegyületek szerkezeti sajátosságaihoz képest lényeges változást okoz. Az egységek közötti távolság növekedése miatt a rendelkezésre álló konformációs tér kiterjed, nagyobb lesz a belső molekuláris mozgékonyosság. A glikozidos hídban levő atomok elektronikus és szterikus tulajdonságai lényegesen különböznek az oxigénétől, ami a kétfajta glikozidos kötés eltérő kémiai reaktivitásához vezet. A diszulfidkötés axiális kiralitása további új elemet jelent a természetes kétkötéses glikozidos kapcsolathoz viszonyítva. Mindezen jellemzők fontos szerepet játszanak olyan biológiai kölcsönhatásokban, melyekben szénhidrátok vesznek részt, mint például a sejtosztódás, a sejtfelismerés vagy a szénhidrátok anyagcseréje.

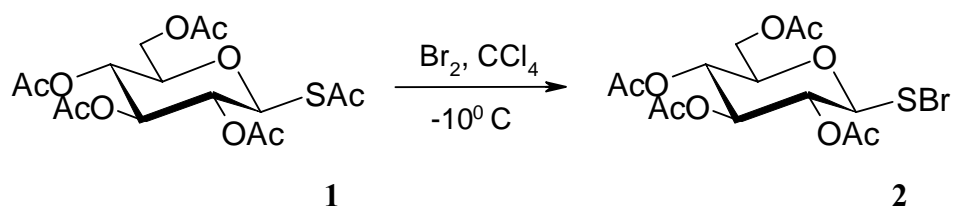
1.4. Háromkötéses glikozidos kötéstípusok kialakítása

1.4.1. Nem szimmetrikus (vegyes) diszulfidok előállítása

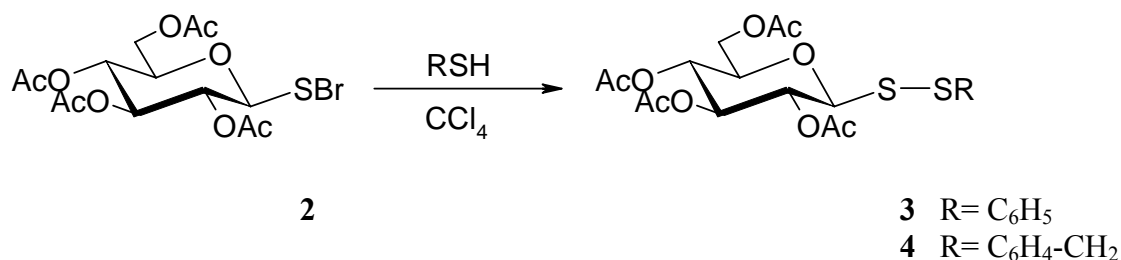
Szulfenilhalogenidek és tiolok reakciója az egyik legrégebben ismert módszer vegyes diszulfidok előállítására^{29,30}.



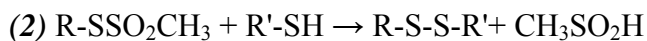
Szénhidrátok körében elsőként Horton és munkatársai számoltak be glikozil szulfenilhalogenid szintéziséről²³:



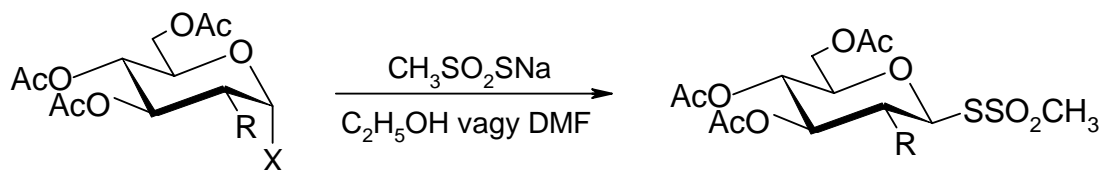
A **2** szulfenilbromidot alkil- illetve aril- tiolokkal reagáltatva előállítottak néhány vegyes diszulfidot (**3, 4**)²⁴:



Vasella és mts.-ai változatos szerkezetű szénhidrátszármazékokat állítottak elő glikozil-szulfenilhalogenidekből³¹.



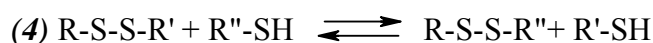
Széles körű alkalmazást nyert a vegyes diszulfidok előállítása tiolszulfonát észterekből: glikozil metántiolszulfonátokat Davis és mts.-ai állítottak elő acetohalogéncukrok és nátrium-metántiolszulfonát reakciójával^{25,32}:



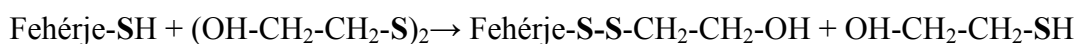
5 R = OAc, X = Br,
6 R = NHAc, X = Cl

7 R = OAc
8 R = NHAc

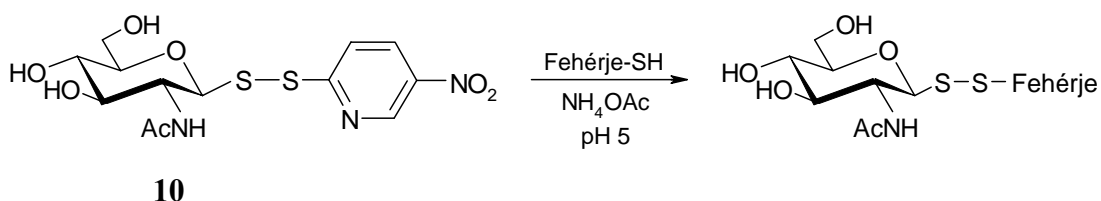
A glikozil metántiolszulfonátokat különböző tiolokkal reagáltatva glikozil-S-S-R típusú **9 a-c** vegyes diszulfidokat szintetizáltak a (2) általános reakcióegyenlet szerint³³.



A diszulfid-tiol csere reakciókban³⁶⁻³⁸ a kiindulási diszulfid lehet szimmetrikus ($\text{R}=\text{R}'$)³⁹ vagy vegyes ($\text{R}\neq\text{R}'$)²⁷. Az első esetre példa fehérjék tiol csoportjainak kémiai módosítása⁴⁰:



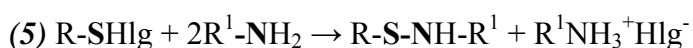
Hasonló célra a **10** glikozil-aril diszulfidot is alkalmazták²⁶:



A diszulfid-tiol cserereakciók fontos szerepet játszanak számos biokémiai folyamatban, segítségükkel enzimek működési mechanizmusa, biomolekulák konformációs viszonyai, fehérjék oldatbeli stabilitási kérdései tanulmányozhatók.

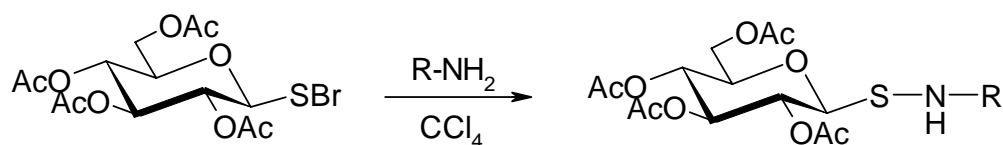
1.4.2. Szulfénamidok előállítása

Szulfénamidok az 1.4.1 alatt felsoroltakkal analóg nukleofil szubsztitúciós reakciókkal állíthatók elő, a nukleofil ágensek ezekben az esetekben aminok.



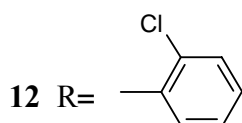
Aril- és alkil- szulfenilkloridok aminokkal történő reakciója volt sokáig az egyetlen általános módszer szulfénamidok előállítására^{41,42}. A módszernek azonban több hátránya is van. A szulfenilkloridok termodinamikailag instabil vegyületek, könnyen hidrolizálnak, könnyen reagálnak hidroxil csoportot, aktív metilén csoportot vagy többszörös kötéseket tartalmazó vegyületekkel. Egy másik hátrány, hogy a keletkezett amin-hidroklorid mellékterméket nehezen lehet a reakcióelegyből eltávolítani, ez csökkenti a szulfénamidok stabilitását.

A szénhidrátok körében elsőként Horton és mts.-ai állítottak elő glikozil szulfénamidokat **2**-ből kiinulva²⁴:

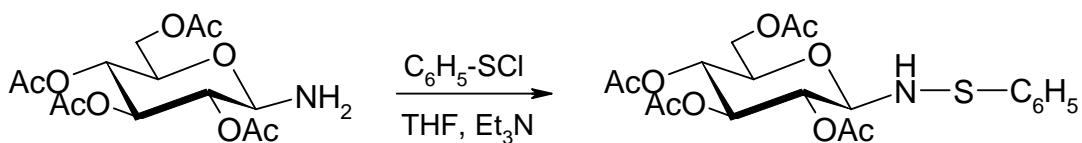


2

11 R= C₆H₅



Vasella és mts.-ai „inverz” szulfénamidot, *N*-glükozil-*S*-fenil származékot (**14**) állítottak elő az alábbi reakcióban⁴³:

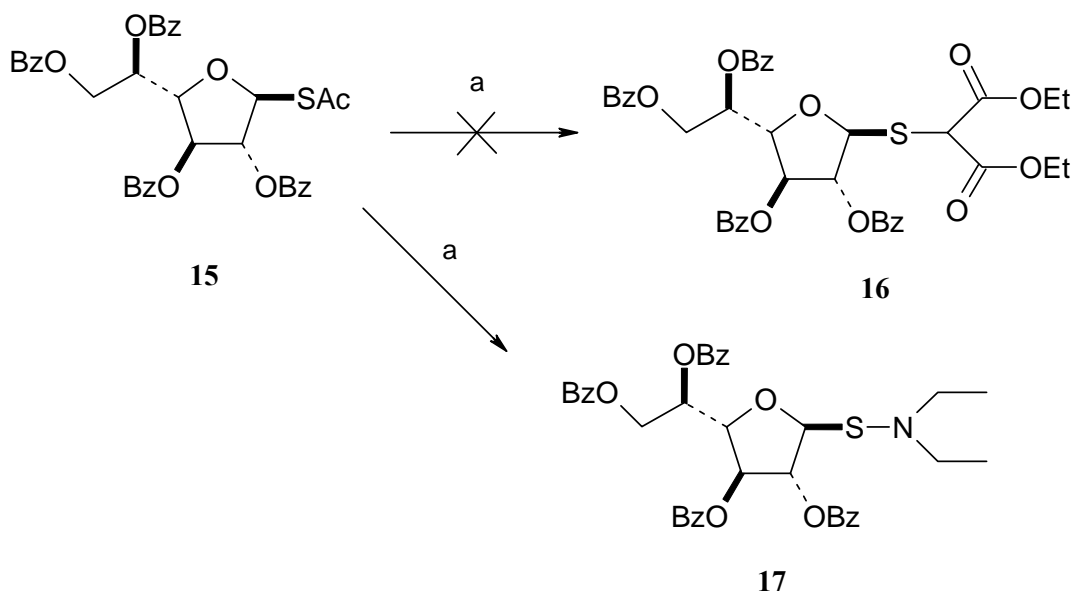


13

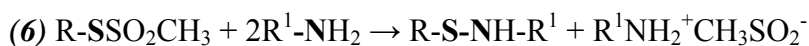
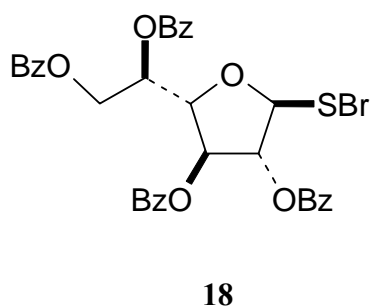
14

M. von Itzstein és D.J. Owen nemrég beszámoltak⁴⁴ *S*-glikozil-*N*-alkil szulfénamidok előállításáról, az alábbi nem várt reakcióúton (l.lent).

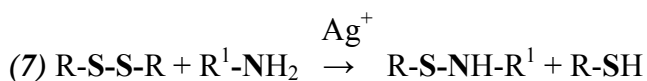
A **15** *S*-acetyl származékot dietilbrómmalonáttal és szekunder aminnal (HNEt₂) reagáltatva, a várt **16** tioéter helyett a **17** *N,N*-dietil-szulfénamid származék keletkezett. A szerzők feltételezése szerint a reakció közbenső terméke **15**-ből a reaktív brómot tartalmazó brómmalonát hatására keletkező **18** szulfenilbromid:



a. $\text{BrCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, DMF, HNEt_2



Aril/ alkil tiolszulfonátokból számos szulfénamid származékot állítottak elő⁴⁵ primer és szekunder aminokkal való reakciók során. Szénhidrátok körében azonban nem találunk példát glikozil szulfénamidok előállítására tiolszulfonát észterekből.



Diszulfidok primer és szekunder alkil/aril aminokkal reagálva fémionok (Ag^+ , Hg^{2+}) jelenlétében egy lépésben szolgáltatják a megfelelő szulfénamidokat^{45,46}.

A feltételezett reakciómechanizmus szerint a fémion koordinálódik az egyik S atomhoz, ezt követően az amin nukleofil az ily módon elektrofillá váló másik S-atomot támadja.

2. SAJÁT VIZSGÁLATOK

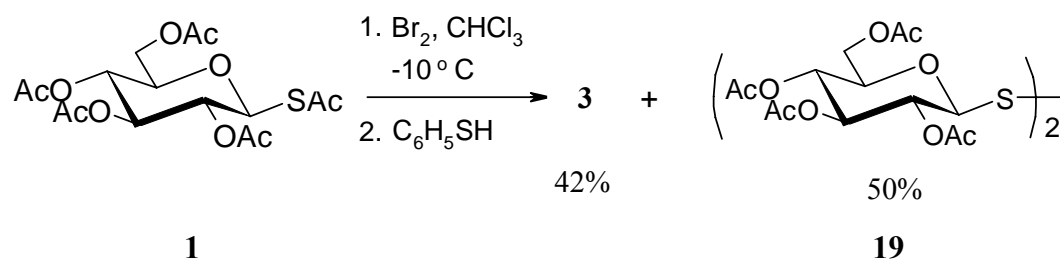
A bevezetésben bemutatott céloknak megfelelően, első lépésben *aszimmetrikus* diglikozil diszulfidok szintézisét terveztük. Az 1.4.1. pont alatt ismertetett általános reakcióegyenlet szerint a diszulfid kötés kialakítására egy divalens elektrofil-, és egy nukleofil kénatomot tartalmazó komponensre van szükségünk. Tervbe vettük továbbá glikozil szulfénamidok szintézisét: ebben az esetben a nukleofil ágens primer vagy szekunder amin.

2.1. Vegyes (aszimmetrikus) diszulfidok szintézise szénhidrátokból.

Olyan glikoziltio-„donorok” előállítását tűztük ki célul, melyekben a kénatom az anomer szénhez kapcsolódik. E származékok S_N2 reakcióban nukleofil glikozil tiolokkal vegyes diglikozil diszulfidokat eredményeznek.

2.1.1. Glikoziltio- „donor”komponensek előállítása

Vegyes diglikozil diszulfidok szintézisét először glikozil szulfenilhalogenidek felhasználásával kíséreltük meg (1.4.1, (1) egyenlet). A szükséges 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil szulfenilbromid (2) előállítására 1-et Br_2 -al reagáltatva²³, többkomponensű reakcióelegyet kaptunk, a terméket nem sikerült izolálni. Ezt követően kísérletet tettünk aril-glikozil diszulfid előállítására a szulfenilbromid izolálása nélkül, tiofenolt adva a reakcióelegyhez. A reakcióelegy 42%-ban tartalmazta a fenil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszulfidot (3), nagyobb mennyiségben a szimmetrikus diglükózil-diszulfid 19 volt jelen.

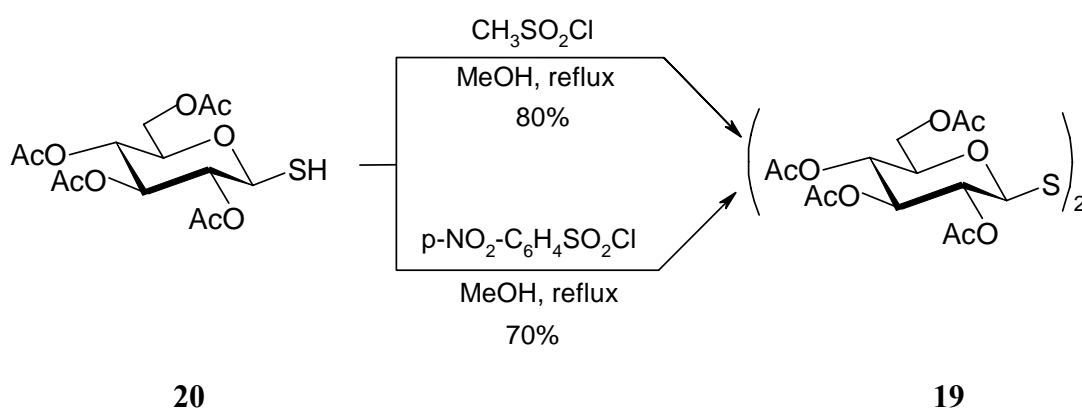


A **7** és **8** glikozilmetántiolszulfonát reagenseket (1.4.1. fejezet) több esetben alkalmazták vegyes diszulfid híd kialakítására³³.

A glikozilmetántiolszulfonát reagensek preparálását nagyobb mennyiségben körülményessé teszi az oszlopkromatográfias tisztítás^{25,33}. Ezért olyan körülményeket

kerestünk, melyek elkerülhetővé teszik ezt a lépést. Egy lehetséges másik módszer tiolok metánszulfonsavkloridokkal történő szulfonilezése. Az irodalomban ilyen típusú reakciót közölt Cipris és Pouli⁴⁸. A megadott reakciókörülmények között (metanol, reflux hőmérséklet) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopiranozt (**20**) metánszulfonsavkloriddal reagáltattunk, a reakcióelegyben azonban a **19** szimmetrikus diszulfid volt túlsúlyban, a kívánt terméket nem sikerült izolálni.

Hasonló eredményt kaptunk *p*-NO₂-fenilszulfonsavklorid alkalmazásával is.



A kívánt glikoziltio-szulfonsavészterek képződésének elősegítése céljából vizsgáltuk a reakciókörülmények hatását (l. 1. táblázat). A várt reakciótermékeket azonban egyik esetben sem sikerült izolálni.

1. táblázat

Szulfonilezési reakciók

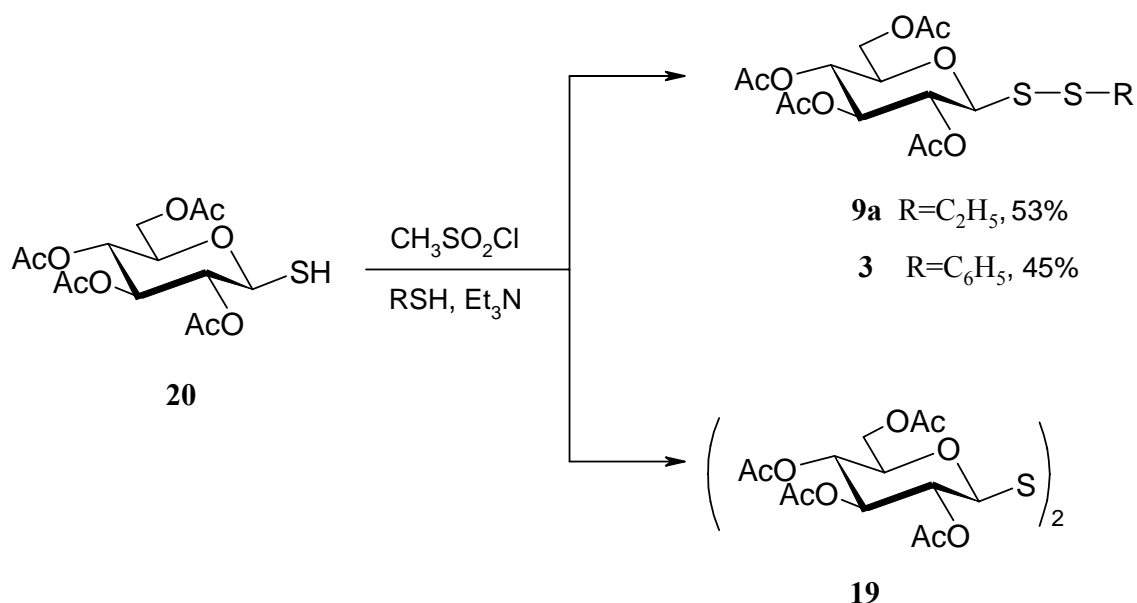
Tiol	Savklorid	Körülmények	Tiol : Savklorid	Reakcióelegy
20	A	MeOH, 4°C, Et ₃ N	1 : 1	Többkomponensű
	A	MeOH, 4°C, Et ₃ N	1 : 3	Többkomponensű
	A	MeOH, szh	1 : 1	19 (főtermék)
	A	MeOH, szh, Et ₃ N	1 : 1	19 (főtermék)
	A	MeOH, szh, Et ₃ N	1 : 5	Többkomponensű
	A	DMF, 4°C, Et ₃ N	1 : 3	19 (főtermék)
	B	MeOH, szh, Et ₃ N	1 : 1	19 (főtermék)
	B	MeOH, 4°C, Et ₃ N	1 : 3	Többkomponensű

A: CH₃SO₂Cl;

B: *p*-NO₂-C₆H₄SO₂Cl

Cipris és Pouli nyomán⁴⁸ feltételeztük, hogy a reakcióban közti terméként keletkezik a 7 glikozil-metántiolszulfonát, amely azonban gyorsan reagál a kiindulási **20** tiollal az **19** szimmetrikus diszulfid keletkezése közben.

Alifás- illetve aromás tiolokat adva a reakcióelegyhez valóban sikerült közepes hozammal izolálnunk a várt vegyes diszulfidokat: fenil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszulfidot (**3**) és az etil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszulfidot (**9a**), azonban a **19** diszulfid melléktermékként minden esetben jelentős arányban volt jelen.



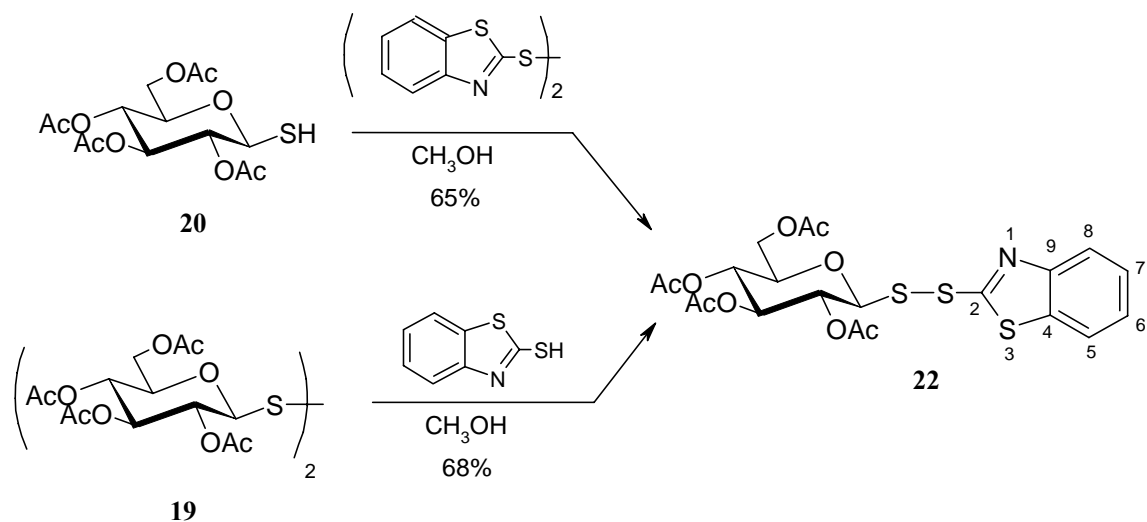
Összegzésképp elmondhatjuk, hogy bár a szulfonilezési reakciók lehetővé tették vegyes glikozil-alkil, illetve -aril-diszulfidok előállítását közepes hozammal, a kívánt glikoziltiolszulfonátokat nem sikerült egy esetben sem izolálni.

A továbbiakban célul tűztük ki olyan egyéb glikoziltio-, „donor” tulajdonságú vegyületek előállítását, melyekben a S atomhoz aromás jellegű elektronszívó csoport kapcsolódik. Ezáltal a S atom elektrofillá válik, ami lehetővé teszi, hogy ezek a glikozil-aril diszulfidok a (4) reakcióegyenlet szerint glikozil-tiolokkal nukleofil szubsztitúciós reakciókban reagáljanak.

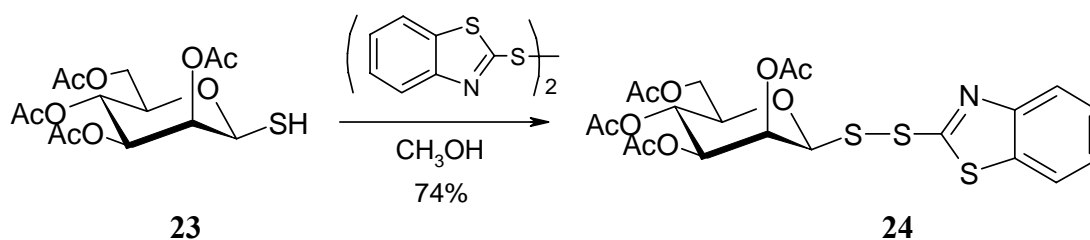
2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil)-diszulfidok

A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glikopiranozt (**20**) 2,2'-ditiobisz-(benzotiazol)-lal (**21**) metanolban reagáltatva, előállítottuk a **22** vegyes diszulfidot.

Diszulfid komponensként a bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil)-diszulfidot (**19**), tiolként pedig benzotiazol-2-tiolt alkalmazva **22** hasonló körülmények között, hasonló hozammal állítható elő.



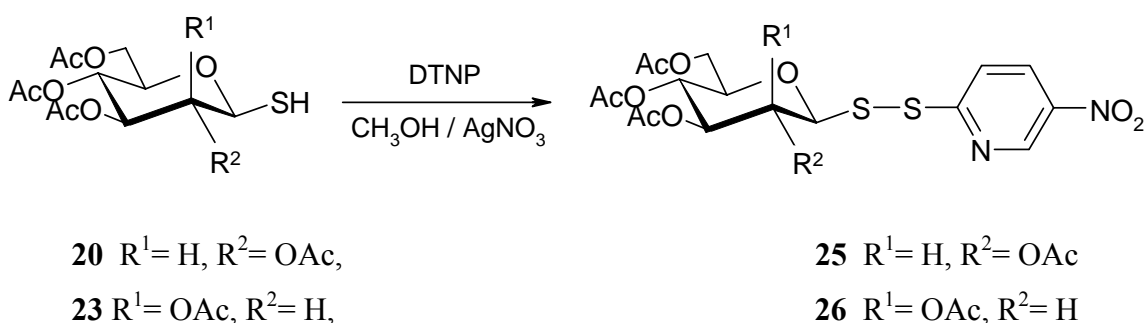
2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-mannopiranoz (**23**) 2,2'-ditiobisz-(benzotiazol)-lal analóg reakcióban jó hozammal szolgáltatva a **24** mannopiranozil-aril diszulfidot.



5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil)-diszulfidok

További glikozil-aril vegyes diszulfidok előállítása céljából vizsgáltuk glikozil tiolok reakcióját 2, 2'-ditiobisz-(5-nitropiridin)-nel (DTNP) a **(4)** reakcióegyenlet alapján. A reakciót metanolban végezve, alacsony hozamokkal izoláltuk a megfelelő vegyes aril-glikozil diszulfidokat. Ekvimoláris mennyiségű AgNO₃ hozzáadásával

megismételve a reakciókat, jobb hozamokat értünk el, rövidebb reakcióidő alatt. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.



2. táblázat

DTNP reakciói^a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glikopiranozil tiolokkal

Tiol	Termék	Hozam (%)	
20	25	58 ^b	35 ^c
23	26	53 ^b	30 ^c

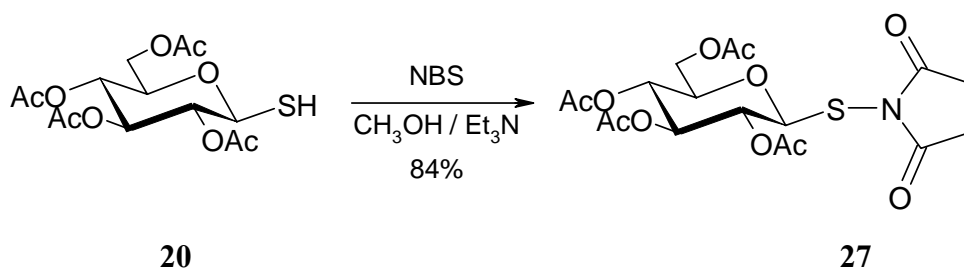
^a A tiol: 2, 2'-ditiobisz-(5-nitropiridin) arány 1:1.1

^b Metanolban ekv.mennyiségű AgNO₃ jelenlétében, reakcióidő 10 perc

^c Metanolban AgNO₃ hozzáadása nélkül, reakcióidő 1 óra

N-szukcinoil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)szulfénamid

Az 1.4.1. fejezetben bemutatott reakciókban, N-acil-szulfénamid típusú vegyületeket alkalmaztak vegyes diszulfidok előállítására a (3) reakcióegyenlet alapján. Glikozil szulfénamid típusú vegyületek előállítása céljából modellreakcióként a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glükopiranozót (**20**) reagáltattuk N-bróm-szukcinnimiddel (NBS), metanolban Et₃N jelenlétében és jó hozammal nyertük a **27**-es szulfénamidot.

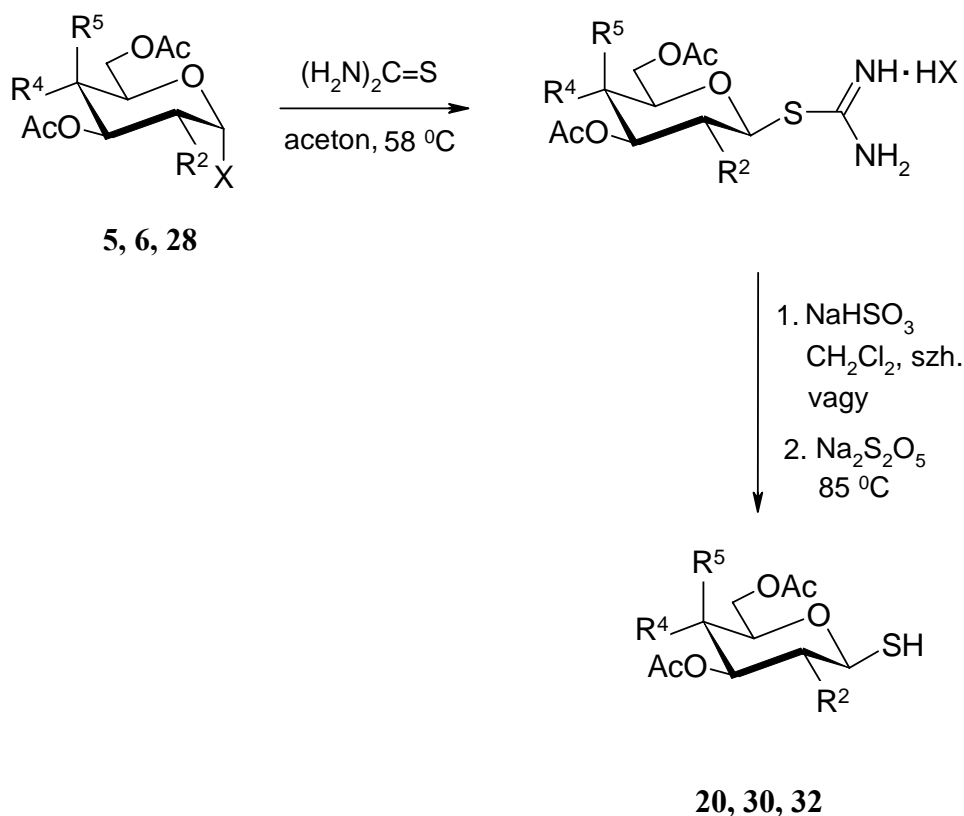


A továbbiakban vizsgáltuk a **22, 24, 25, 26** és **27** vegyületek alkalmazhatóságát vegyes diglikozil diszulfidok előállításában (l. 2.1.3.2.fejezet).

2.1.2. Tiol komponensek előállítása

1,2-transz glikoziltiol-származékokat az irodalomban leírt módszerekkel acetohalogéncukrokból izotüróniumsókon keresztül nukleofil szubsztitúciós reakciókkal állítottunk elő^{49,50}.

Ilyen módon szintetizáltuk a **20, 30** és **32** vegyületeket (l. 3. táblázat):



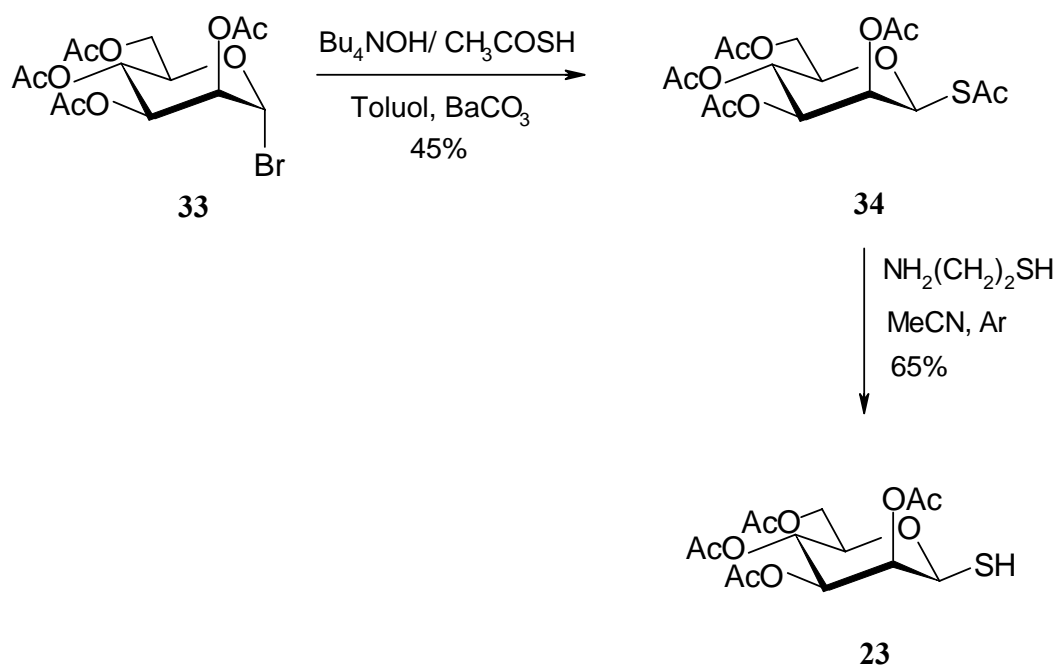
3. táblázat

Glikozil-tiolok előállítása acetohalogéncukrokból

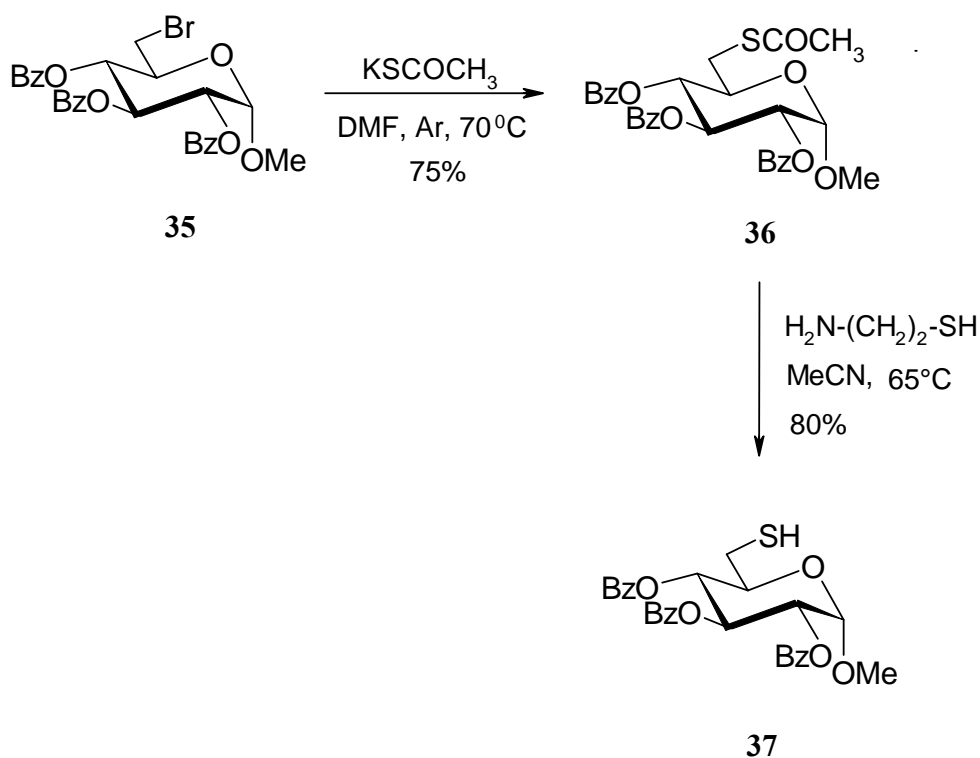
Halogenid	X	R ²	R ⁴	R ⁵	Tiol	Hozam (%)
5	Br	OAc	OAc	H	20	88
28	Br	OAc	H	OAc	30	75
6	Cl	NHAc	OAc	H	32	78

Egy másik módszer acetohalogénecukrokból káliumtiolacetáttal kiváltott nukleofil szubsztitúciós reakció^{51,52}. Utóbbi esetben a célvegyületek szelektív S-dezacetilezéssel nyerhetők⁵³.

Az 1,2-cisz konfigurációjú 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-mannopiranoz (**23**) előállítását 1,2-transz acetohalogénecukorból kiindulva, káliumtiolacetáttal, fázistranszfer körülmények között valósítottuk meg⁵¹.



A **37**-es 6-tioszármazék előállítását metil-2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-brom- α -D-glükopiranozból (**35**) valósítottuk meg, a glikozil halogenidek káliumtiolacetáttal történő reakciójának analógiájára:



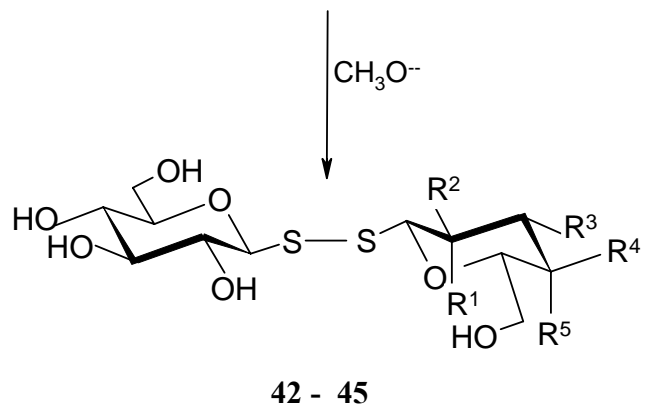
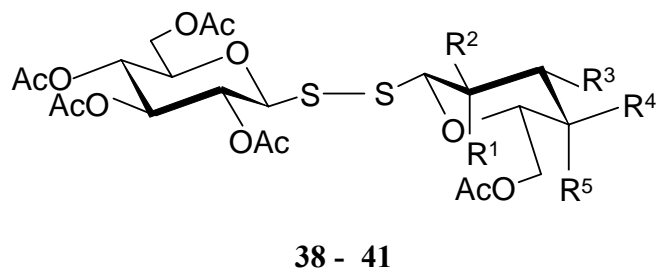
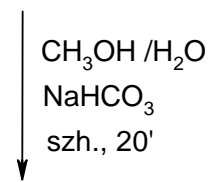
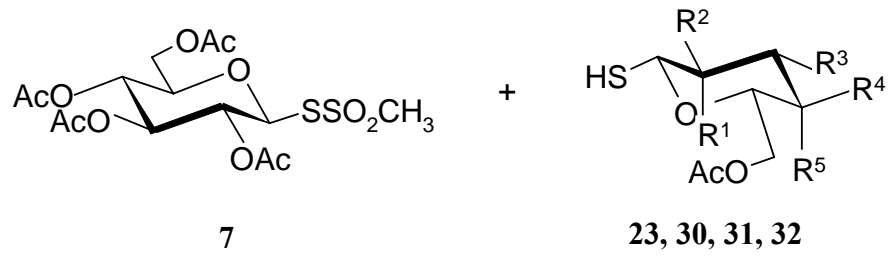
2.1.3. 1→1' és 1→6' diglikozil diszulfidok szintézise

2.1.3.1. A 7 metántiolszulfonát reagenssel

Diglikozil diszulfidok előállítására a 2.1.1. fejezetben bemutatott általános módszerek közül először az alkiltiolszulfonát észterek tiolokkal való reakcióját vizsgáltuk^{40,54}

A 7 tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-metántiolszulfonát enyhe körülmények között reagált különböző 1-tio-β-D-aldopiranoz származékokkal (**23**, **30**, **32**) illetve hepta-*O*-acetyl-β-1-laktóz-tiollal^{55,56} (**31**) és jó hozammal keletkeztek a megfelelő védett diglikozil diszulfidok (**38-41**)⁵⁷.

Az acetyl védőcsoportok Zemplén dezacetilezéssel simán eltávolíthatók és így közel kvantitatív hozamot kaptunk a **42-45** diszulfidokat, amelyek stabilis anyagok. A reakciókat a 4. táblázatban foglaltuk össze.



4. táblázat

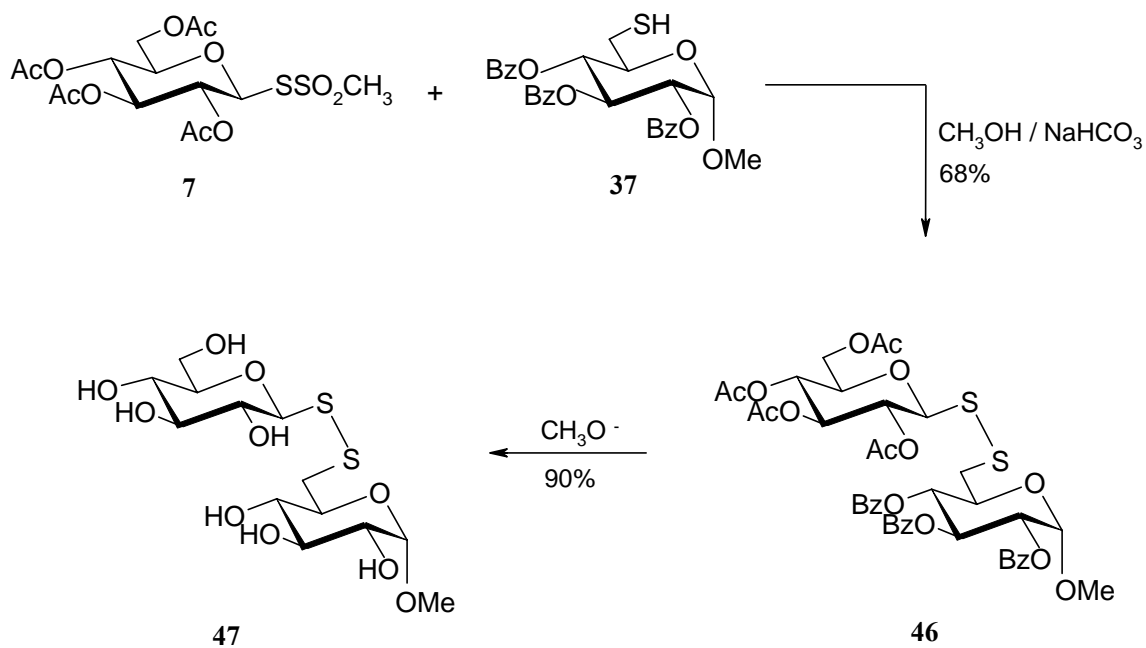
Diglikozil diszulfidok

Vegyület	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Hozam (%)
38	H	NHAc	OAc	OAc	H	Ac	78
42	H	NHAc	OH	OH	H	H	98
39	OAc	H	OAc	OAc	H	Ac	73
43	OH	H	OH	OH	H	H	98
40	H	OAc	OAc	H	OAc	Ac	80
44	H	OH	OH	H	OH	H	92
41	H	OAc	OAc	^a	H	Ac	80
45	H	OH	OH	^b	H	H	90

^a R⁴=2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranozil

^b R⁴= β-D-galaktopiranozil

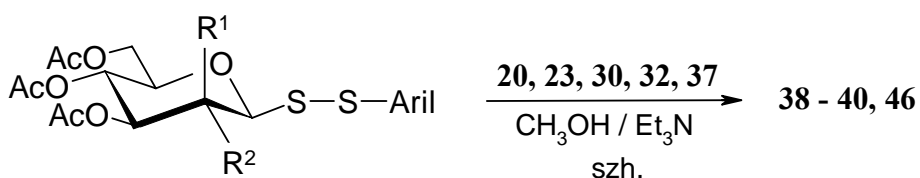
Analóg módon állítottuk elő az 1→6' diszulfidkötést tartalmazó **46** diszacharidot **7** és **37** reakciójával. **46** az első képviselője a *négykötéses* interglikozidos diszulfidkötést tartalmazó szénhidrátszármazékoknak. A védőcsoportok eltávolítása után kaptuk a **47** szabad diszulfidot.



2.1.3.2. Egyéb glikozil-tio-transzfer reagensekkel

Diszulfid-tiol cserék

1→1' és 1→6' diszulfidkötést tartalmazó diszacharidok szintézisét glikozil-aril diszulfidokból glikozil tiolokkal történő csere-reakciókban a (4) reakcióegyenlet szerint valósítottuk meg. Az eredményeket az 5. táblázatban foglaltuk össze.



Aril: 2-benzotiazolil **22** R¹= H, R²= OAc

24 R¹= OAc, R²= H

Aril: 5-nitro-2-piridil **25** R¹= H, R²= OAc

26 R¹= OAc, R²= H

5. táblázat

Diglikozil-diszulfidok előállítása aril-glikozil diszulfidokból ^{a, b}

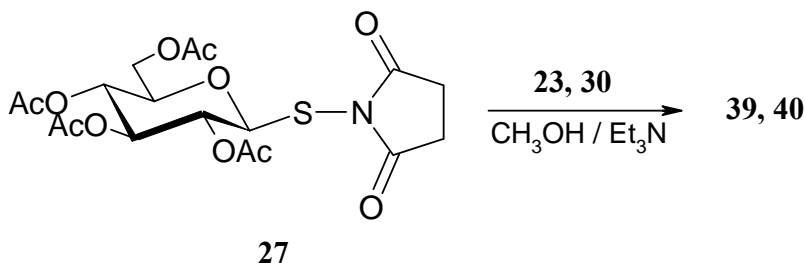
Tiol donor	Tiol	Termék	Hozam (%)
24	20	39	41
22	23	39	45
22	30	40	43
22	32	38	40
22	37	46	40
26	20	39	50
25	23	39	53
25	30	40	48
25	37	46	45

^a Tiol: diszulfid arány 1:1;

^b Reakcióidő 20 perc

Szulfénamid--tiol csere

Megvizsgáltuk továbbá a 2.1.1. fejezetben előállított **27** szulfénamid reakcióit 1-tioaldopiranozokkal. A fent alkalmazott reakciókörülmények között jó hozammal kaptuk a megfelelő vegyes diglikozil-diszulfidokat.

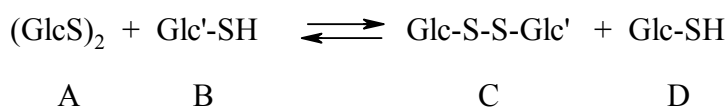


A **39**-et 91%-os hozammal, a **40**-et 85%-os hozammal kaptuk. Tiol: szulfénamid arány 1:1, reakcióidő 30 perc.

Összehasonlítva a különböző glikozil-tio-transzfer reagensek reaktivitását megállapítható, hogy a vizsgált glikozil-aril-diszulfidok közepes hozammal szolgáltatják a megfelelő vegyes diglikozil-diszulfidokat, függetlenül az aril szubsztituenstől. A **27** szulfénamid típusú donor ugyanakkor igen jó hozammal tette lehetővé a diglikozil diszulfidok előállítását.

2.1.3.3. A **19** szimmetrikus diglikozil diszulfidból

A 1.4.1. fejezetben leírt diszulfid-tiol cserereakcióban a **19** is alkalmazható diszulfid komponensként.



19 metanolos oldatához hozzáadtuk a különböző glikozil-tiol komponenseket (**23**, **30**, **31** és **32**) és a reakciókat vékonyrétegekromatográfiásan (VRK) követtük. A reakcióelegyek pH-ját megfelelő vizes puffer oldattal 8-10-es értékre állítottuk. Az egyensúly beállta után a reakcióelegyeket bepároltuk és a vegyes diszulfid/szimmetrikus diszulfid arányt (A/C) $^1\text{H-NMR}$ spektrumokból a H-1 vagy H-5 protonok rezonanciajeleinek integráljai segítségével határoztuk meg (1. **Kísérleti rész**). Az eredményeket a 6. táblázatban foglaltuk össze:

6. Táblázat

Glikozil tiolok és **19** diszulfid cserereakciói

Tiol	Arány (tiol: diszulfid)	pH	A/C termékarány (%)*
30	1 : 1	8.5	45: 55
23	1 : 1	8.5	45: 55
31	1 : 1	8.5	45: 55
32	1 : 1	8.5	45: 55
30	1.5 : 1	10.0	40: 60
23	2 : 1	10.0	25: 75

* A/C arány $^1\text{H-NMR}$ alapján, reakcióidő 24 óra

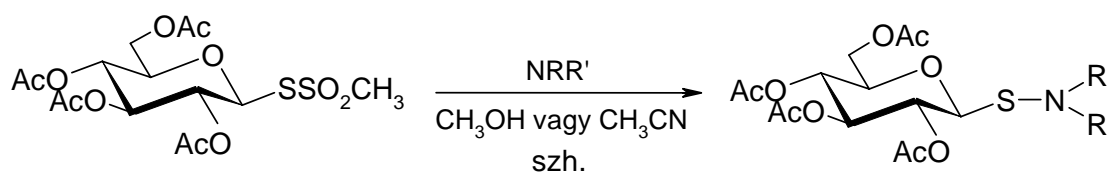
Látható, hogy az egyensúlyi elegyben a szimmetrikus: vegyes diszulfid molarány $\sim 1:1$, ha a tiol komponenst ekvimoláris mennyiségben alkalmaztuk. A tiol molarányát növelve az egyensúly a várakozásnak megfelelően eltolható a vegyes diszulfid képződésének javára. A módszer preparatív célra való alkalmazása azonban korlátozott, mivel a vegyes diszulfid célvegyületeket nehéz elválasztani a **19** szimmetrikus diszulfidtól.

2.2. Glikozil-szulfénamidok szintézise

Az 1.4.2. fejezetben bemutatott általános módszerek közül a **(6)** és **(7)** reakcióutakat vizsgáltuk részletesebben glikozil-szulfénamidok előállítása céljából⁵⁸.

2.2.1. A **7** metántiolszulfonát reakciója aminokkal

A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-metántiolszulfonát **(7)** készségesen reagál benzilaminnal metanolban vagy acetonitrilben; a kiindulási anyag 1 óra elteltével gyakorlatilag teljesen átalakul (VRK) ha az amint feleslegben alkalmaztuk (1: 8). A reakció lassúbb szekunder aminokkal (diizopropilamin, piperidin) illetve az aromás anilinnel, míg a szterikusan gátolt 1-adamantilaminnal egyáltalán nem észleltünk átalakulást.



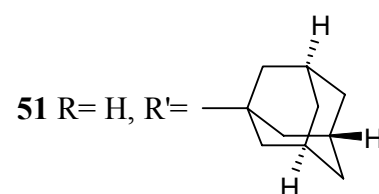
7

11 R= H, R'= C₆H₆

48 R= H, R'= C₆H₅CH

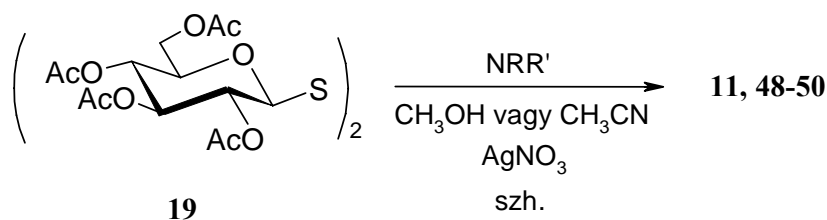
49 R= R'= CH(CH₃)₂

50 R= -CH₂(CH₂)₃-CH₂-



2.2.2. Diszulfid kötés hasítása fémion aktiválással

Megvizsgáltuk, hogy a Bentley és munkatársai⁴⁶ által dialkil- és diaril diszulfidokra leírt reakció (v.ö.1.4.2. fejezet) kiterjeszhető-e szimmetrikus diglikozil-diszulfidokra.



19

11, 48-50

Aromás (anilin: R=H, R'=C₆H₅), illetve primer- (benzilamin, R=H, R'=C₆H₅-CH₂) és szekunder alifás aminokat (diizopropilamin, piperidin) reagáltattuk a **19** szimmetrikus diszulfiddal etanolban és acetonitrilben, ekvimoláris mennyiségű AgNO₃ jelenlétében.

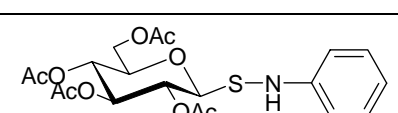
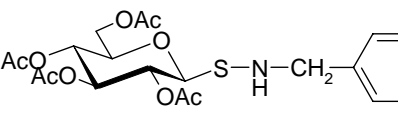
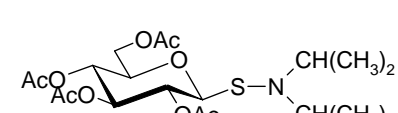
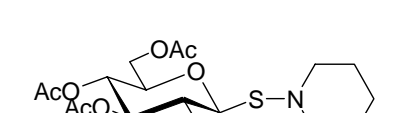
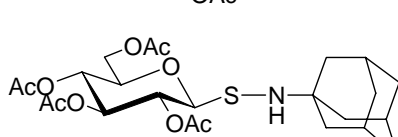
A 7. táblázatból látható, hogy a szekunder aminok (diizopropilamin, piperidin), amelyek kis reaktivitást mutattak a **7** metántiolszulfonát reagenssel szemben, fenti reakciókban

reaktívabbak voltak. A sztérikusan gátolt 1-adamantilamin azonban ilyen körülmények között sem reagált.

Feltételeztük, hogy a **7** metántiolszulfonátban a kétvegyértékű kén elektrofilicitása növelhető Ag^+ ion hozzáadásával, mivel ez feltehetően a szulfonilkénhez fog koordinálódni. E feltételezésünket bizonyos mértékig alátámasztotta az a megfigyelés, hogy ilyen körülmények között keletkezett a várt 1-adamantil-szulfénamid származék (**51**) bár gyenge hozammal.

Az oldószer (CH_3OH , CH_3CN) nem befolyásolta lényegesen a reakciók sebességét vagy a keletkező termékek arányát, illetve a hozamokat. Az amin-felesleg növelése általában növelte a hozamokat. Az eredményeket a 7. táblázatban foglaltuk össze.

7. táblázat: Glikozil szulfénamidok és reakciókörülmények

Vegy.	Szulfénamid	Reakcióút	Reagens ^a	Oldószer	Hozam (%)
11		6	1 : 2	CH_3OH	32
		7	1 : 8	CH_3CN	51
48		6	1 : 4	CH_3OH	45 ^b
		6	1 : 8	CH_3CN	57 ^b
		7	1 : 4	CH_3OH	60
		7	1 : 8	CH_3CN	87
49		6	1 : 4	CH_3OH	41
		7	1 : 4	CH_3CN	43
50		6	1 : 4	CH_3OH vagy CH_3CN	51
		7	1 : 4	CH_3OH	53
51		6	1 : 4	CH_3OH	15

^a Tiol donor: amin; 1 ekvivalens AgNO_3

^b AgNO_3 hozzáadása nélkül hasonló hozamokat értünk el (l. **Kísérleti rész**)

2.3. Az új származékok szerkezetvizsgálata

2.3.1. Konstitúció és térszerkezet vizsgálata

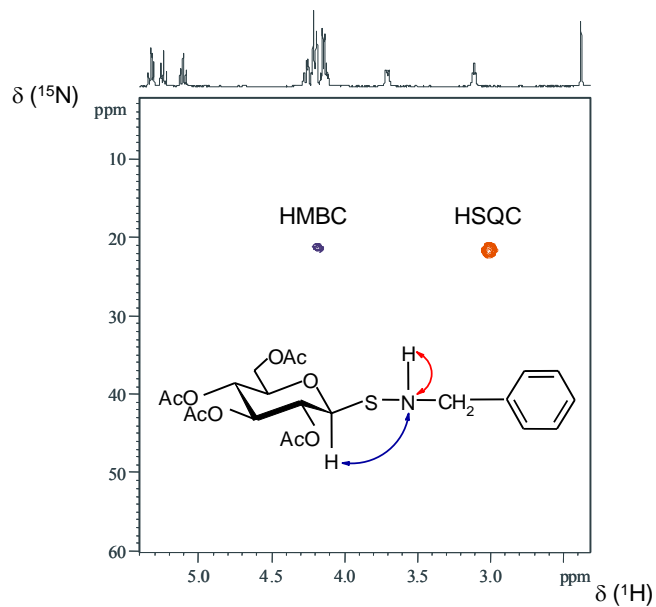
A háromkötéses glikozidos hidat tartalmazó molekulák szerkezetének meghatározása több vonatkozásban speciális problémákat vet fel a kétkötéses glikozidos kapcsolódáshoz viszonyítva. A szerkezetmeghatározási feladatok egy része szorosan kapcsolódik a szintetikus munkához, és nélkülözhetetlen a tervezett szintézisek eredményességének ellenőrzéséhez.

Ebbe a kategóriába tartozik a *konstitúció* (az atomok kapcsolódási sorrendje: a konnektivitás) valamint a *konfiguráció* (jelen esetben általában az anomer centrumon) meghatározása. Ezt követi a molekulák téralkatának, a konformációnak a vizsgálata.

2.3.1.1. Konstitúció, konnektivitás

Jelen munka során a szintetikus célkitűzés általában két molekula összekapcsolására irányult; ez a cél tipikusnak tekinthető a szénhidrátkémiában glikozidok illetve oligoszacharidok szintézisével kapcsolatban. Az aglikon (amely maga is lehet szénhidrát, mint például az oligoszacharidokban) és a glikozilező egység anomer szén-atomja közötti kapcsolódást a szokásos analitikai vizsgálatokon túl (elemanalízis, tömegspektrometria), kétkötéses (általában -O- hídon keresztül) glikozidos kapcsolat esetén leghatékonyabban a ^{13}C HMBC mérések útján lehet megállapítani. A HMBC-térképen a glikozilező egység anomer protonja és az aglikon megfelelő C-atomja közötti háromkötéses $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ csatolásától származó keresztcsúcs nemcsak a kapcsolódás tényét bizonyítja, hanem a „glikozilezett” C-atomot is egyértelműen azonosítja az „aglikon” oldalon. Ha utóbbihoz H-atom is kapcsolódik, akkor gyakran ezen H és a glikozilező anomer C közötti csatolás keresztcsúcsa is megjelenik, ami kétszeres, „oda-vissza” bizonyítékot jelent.

Az általunk szintetizált új vegyületekben a HMBC technika alkalmazhatóságára csak a szulfénamidok esetében van mód. Az anomer H és szulfénamid N közötti háromkötéses csatolást (lásd 8. táblázat) minden esetben detektáltuk a ^{15}N HMBC spektrumokban; egy példát az 1. ábrán mutatunk be. Ez a módszer szolgált a ^{15}N kémiai eltolódások meghatározására is: 1. 8. táblázat.

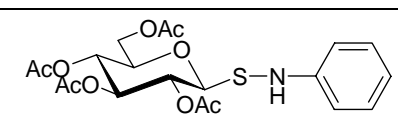
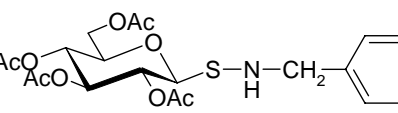
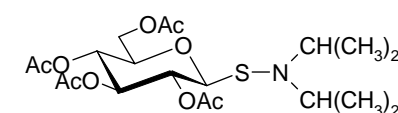
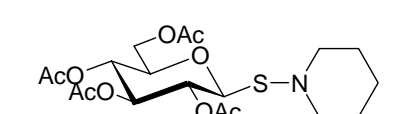
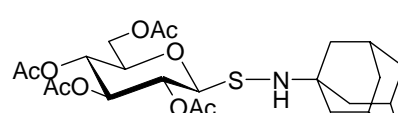


1. ábra.

48 kombinált ^{15}N -HSQC és ^{15}N -HMBC spektruma

8. táblázat

11, 48-51 szulfénamidok ^{15}N kémiai eltolódásai (ppm)

Vegyület	Szulfénamid	$\delta^{15}\text{N}$ (ppm)
11		43.35
48		21.36
49		61.76
50		38.07
51		37.83

A ^{15}N kémiai eltolódásai a szubsztituensek minőségére nézve adnak felvilágosítást. Az 1. ábrán az egykötéses N-H csatolástól származó HSQC keresztcsúcs is látható; ilyen más esetekben nem észleltünk az NH rezonancia jel kiszélesedése miatt a ^1H NMR spektrumban. Az ^{15}N HSQC keresztcsúcs detektálásának a szerkezetbizonyítás szempontjából csekély jelentősége van, másrészt tercier N esetén ez a kísérlet értelemszerűen nem is alkalmazható.

S-S glikozidos hidat tartalmazó szerkezetek esetén a ^{13}C HMBC spektrumban a négykötéses $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ csatolásától származó keresztcsúcsok megjelenése szolgáltatna közvetlen bizonyítékot az egységek összekapcsolódására. A $^4J_{\text{H,C}}$ csatolások azonban speciális esetektől eltekintve igen kicsik⁵⁹ ezért a módszer gyakorlatilag alkalmazhatatlan. Egy másik lehetőség lenne az egységek közötti konnektivitás bizonyítására a C1-S-S-C (aglikon) $^3J_{\text{C,C}}$ csatolások detektálása. Bár újabban kidolgoztak erre a célra a korábbiaknál sokkal érzékenyebb, proton detektált 2D NMR módszereket⁶⁰, ezek érzékenysége természetes ^{13}C gyakoriságú mintákra még mindig meglehetősen kicsi és az általuk vizsgált két esetben (**43**, **44**) nem tudtunk ilyen csatolásokat kimutatni. Ehhez az is hozzájárulhat, hogy a szóban forgó torziós szög valószínűleg közel 90° -os (l. alább), ami a Karplus összefüggés szerint közel zérus csatolási állandót eredményez. Ezekben az esetekben NMR módszerekkel tehát csak közvetett bizonyítékok állnak rendelkezésre a konnektivitás meghatározására.

Egyik lehetőség a kémiai eltolódások összehasonlítása a kiindulási komponensekben és az azokból képződött termékekben. Az egységek összekapcsolódását általában az alkotórész molekulák minden ^1H - és ^{13}C -eltolódásának megváltozása kíséri, a különbségek azonban a diszulfidkötéshez kapcsolódó ^{13}C és/vagy ^1H eltolódásokban a legjellegzetesebbek.

Néhány jellemző adatot a 9. táblázatban foglaltuk össze.

9. táblázat

Kémiai eltolódások változása az –S-S- kötés kialakulásának hatására

Kiindulási komponensek			Diszulfidok				
Vegyület	δ (ppm)		Vegyület AB	δ (ppm)			
	H-1	C-1		H-1 (A)	C-1 (A)	H-1(B)	C-1(B)
7 (A)	5.25	86.40	38	4.57	86.63	4.70	89.40
32 (B)	4.85	80.36					
7 (A)	5.25	86.40	39	3.92	84.43	5.10	90.92
23 (B)	4.87	75.55					
7 (A)	5.25	86.40	40	4.25	86.15	4.90	89.16
30 (B)	4.53	79.16					
7 (A)	5.2	86.40	41	4.60	87.41	4.60	87.41
31 (B)	4.56	78.27					
7 (A)	5.25	86.40	46	4.58	89.09	3.25 ^a	43.40 ^a
37 (B)	3.59 ^a	38.49 ^a					
	2.77					3.15	
20 (A)	4.54	78.67	22	4.78	87.36	-	169.22
21 (B)	-	167.57					
23 (A)	4.87	75.55	24	5.05	88.42	-	167.19
21 (B)	-	167.57					

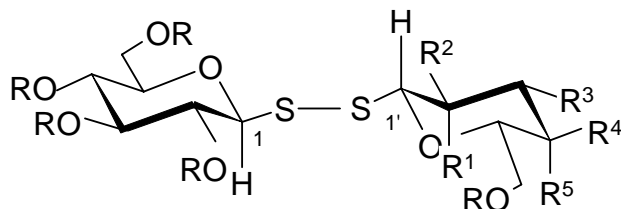
a. H-6a, H-6b, C-6 adatok

További adatok a **Kísérleti részben** találhatóak.

Diglikozil diszulfidokban a kapcsolódó cukoregységek vázprotonjai között $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOE kölcsönhatások mutathatók ki. Ez a tény szintén közvetett bizonyítékul szolgál a konnektivitásra vonatkozólag, azonban nagyobb jelentőséggel bír a konformáció meghatározásokban, ezért erről részletesebben a 2.3.1.3 fejezetben ejtünk szót (lásd alább).

2.3.1.2. Az anomer konfigurációk meghatározása

A diszulfid diszacharidok esetén az anomer konfigurációk NMR módszerekkel történő meghatározása oldatban triviális glüko-, galakto-, N-acetil-glüko-származékok esetén, $^3J_{H1-H2}$ csatolási állandók alapján (l. 10. táblázat).



10. táblázat

37-44 diglikozil diszulfidok jellegzetes H1-H2 csatolási állandói (Hz)

Vegyület	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Csatolási állandók (Hz)
38	Ac	H	NHAc	OAc	OAc	H	$^3J_{H1-H2} = 10.4$; $^3J_{H1'-H2'} = 9.9$
42	H	H	NHAc	OH	OH	H	$^3J_{H1-H2} = 9.2$; $^3J_{H1'-H2'} = 10.6$
39	Ac	OAc	H	OAc	OAc	H	$^3J_{H1-H2} = 9.6$; $^3J_{H1'-H2'} = 1.4$ $^2J_{H1'-C2'} = 6.2$; $^3J_{H1'-C3'} \approx 0$
43	H	OH	H	OH	OH	H	$^3J_{H1-H2} = 9.2$; $^3J_{H1'-H2'} < 1$. $^2J_{H1'-C2'} = 4.0$; $^3J_{H1'-C3'} \approx 0$
40	Ac	H	OAc	OAc	H	OAc	$^3J_{H1-H2} = 10.1$; $^3J_{H1'-H2'} = 10.1$
44	H	H	OH	OH	H	OH	$^3J_{H1-H2} = 9.3$; $^3J_{H1'-H2'} = 9.5$
41	Ac	H	OAc	OAc	^a	H	átfedő jelek
45	H	H	OH	OH	^b	H	$^3J_{H1-H2} = 9.8$; $^3J_{H1'-H2'} = 9.9$

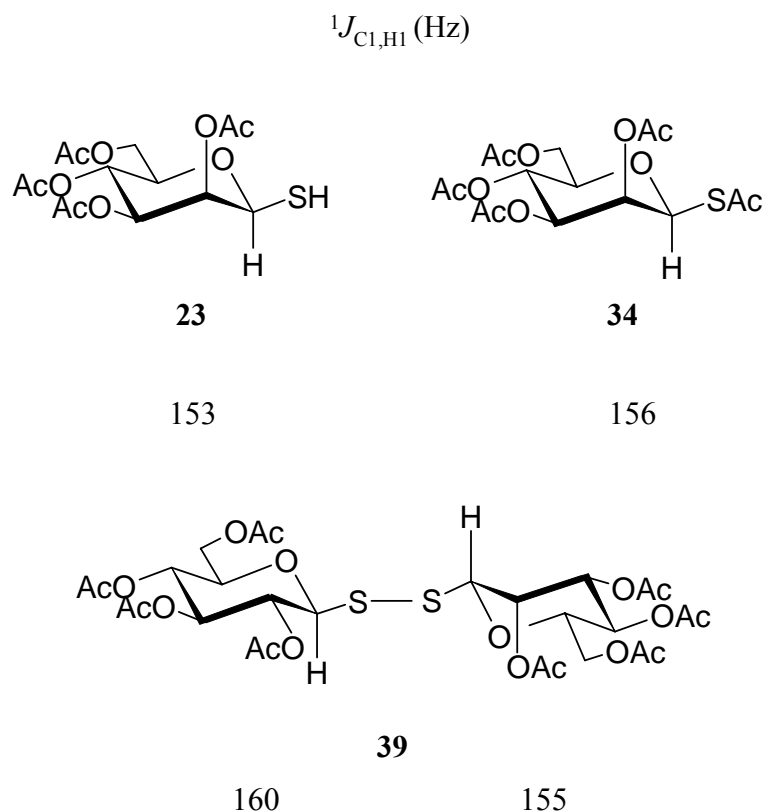
^a R⁴ = 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galaktopiranoz

^b R⁴ = β-D-galaktopiranoz

Manno származékok esetén a $^3J_{H1-H2}$ csatolások nem alkalmasak az anomer konfigurációk meghatározására. Perlin és mts.-ai⁶¹ megfigyelték, hogy α-konfigurációk esetén az egykötéses $^1J_{H-C}$ csatolási állandók értéke ($^1J_{H1-C1}$ 169.0 Hz) kb.10 Hz-el nagyobb, mint β-anomerben ($^1J_{H1-C1}$ 160.0 Hz). K. Bock és mts.-ai⁶² szabad és acetilezett

mono-és diszacharid-származékokban további adatokat szolgáltatottak az $^1J_{\text{H-C}}$ csatolási állandókra.

Bár ez a szabály tio-glikozidok esetében is érvényes⁶³, azonban az általunk mért ($^1J_{\text{H1-C1}}$) értékeket alapján (l. alább), valamint az α -konfigurációjú származékok hiányában nem tudtuk biztonsággal a konfigurációt megállapítani. Ezért újabb bizonyítékokat kerestünk.



Serianni és mts.-ai⁶⁴ α és β konfigurációjú aldopiranozokban két, illetve háromkötéses csatolási állandókat méretek az anomer H-1 és a C-2 ($^2J_{\text{H1-C2}}$) illetve C-3 ($^3J_{\text{H1-C3}}$) között.



$^2J_{\text{H1-C2}}$

1.8 Hz

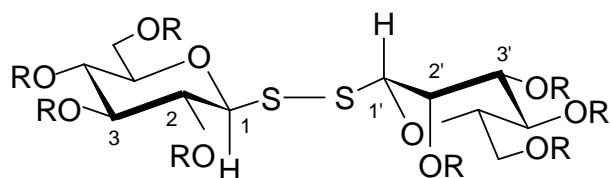
7.1 Hz

$^3J_{\text{H1-C3}}$

4.6 Hz

~ 0.0 Hz

A β -manno konfigurációjú metil aldopiranozidokban a $^2J_{H1-C2}$ értékére 7.1 Hz-t, míg a $^3J_{H1-C3}$ csatolásra ≈ 0 Hz értéket mértek. Az α anomerekben a mért csatolások lényegesen különböznek: $^2J_{H1-C2}=1.8$ Hz, $^3J_{H1-C3}=4.6$ Hz. Az általunk mért adatok a **39** és **43** manno konfigurációjú diszulfidokban a következők:



	39 R=Ac	43 R=H
$^2J_{H1'-C2'}$	6.2 Hz	4.0 Hz
$^3J_{H1'-C3'}$	0.0 Hz	0.0 Hz

Az idézett irodalmi adatokkal összevetve, ezen értékek a manno egységek β konfigurációját bizonyítják **39**- és **43**-ban.

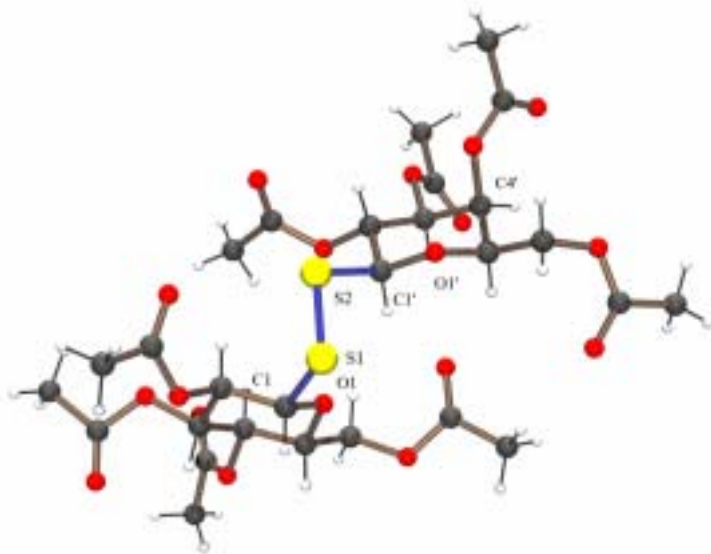
2.3.1.3. Konformáció

Szilárd fázisban a molekulaszervezetről általában, ideértve a térszerkezetet is, a legrészletesebb képet egykristály-röntgendiffrakciós mérések szolgáltatják. Az általunk szintetizált új vegyületek közül eddig csupán egy esetben sikerült alkalmas méretű egykristályt növesztenünk, ez a **40**-es molekula volt. Szerkezetét a 2. ábrán, néhány fontosabb szerkezeti paraméterét, pedig a 11. táblázatban foglaljuk össze.

11. táblázat

A **19**, **40** vegyes diszulfidok és a **53** diszelenid röntgendiffrakciós adatai (Gli^A-Z-Z-Gli^B)

Vegyületek	Gli ^A	Gli ^B	Z	C1-Z-Z-C1 ψ	Z-Z-C1-O1		Irodalom
					A	B	
19	Glc	Glc	S	-82.5	-87.2	74.7	65
53	Glc	Glc	Se	-81.8	-85.4	75.6	65
40	Gal	Glc	S	-83.4	-84.0	65.6	Jelen munka

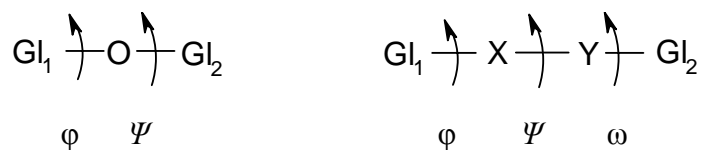


2. ábra

A **40** diglikozil-diszulfid röntgendiffrakciós szerkezete

A táblázatban összehasonlítás céljából feltüntettük két szimmetrikus diglikozil-diszulfid és -diszelenid röntgendiffrakciós adatait ⁶⁵ is.

Glikozidok illetve oligoszacharidok konformációjának meghatározásában döntő szerepe van a glikozidos kötés körüli φ, Ψ torziós szögeknek. Háromkötéses glikozidos híd esetében azonban a rotamer állapot jellemzéséhez három torziós szög φ, Ψ és ω megadására van szükség (3. ábra)

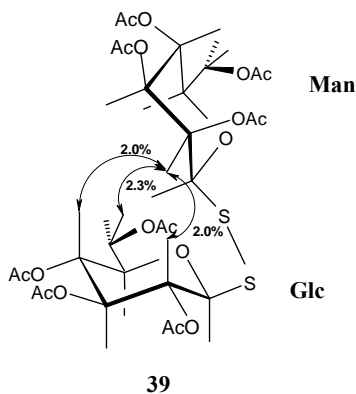
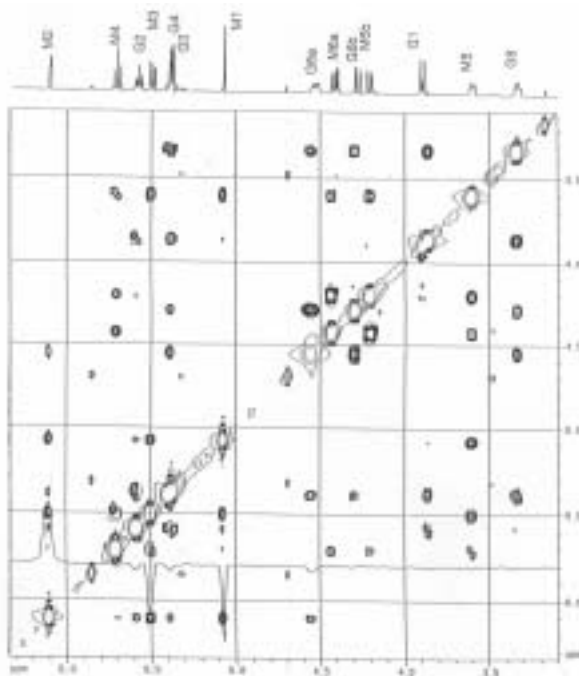


3. ábra

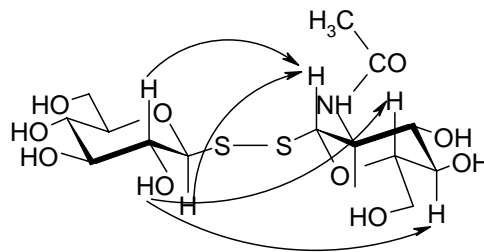
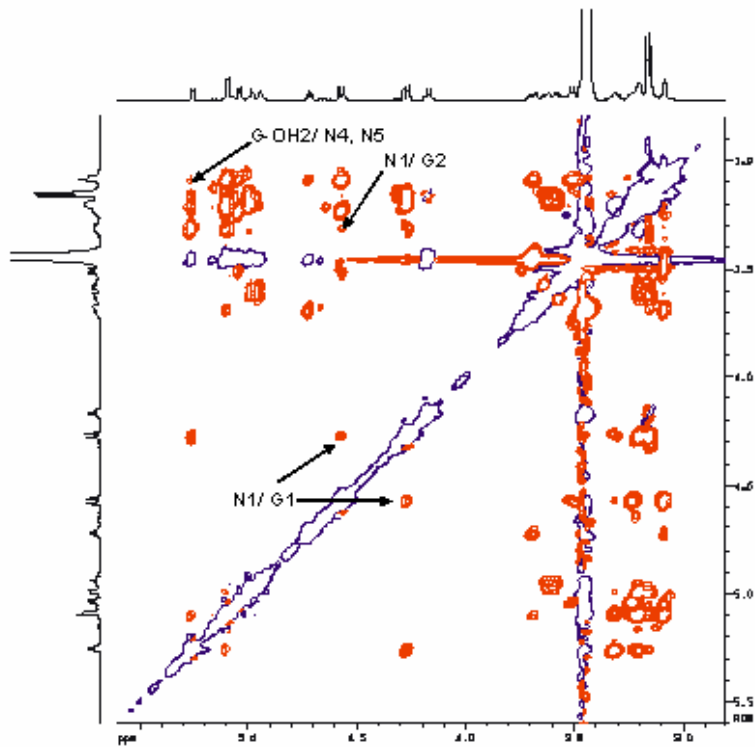
Fenti 3 diéderes szög közül legfontosabb a Ψ , mert ez határozza meg döntően a két egység egymáshoz viszonyított térhelyzetét. **40**-ben , szilárd fázisban a $\Psi = -83^\circ$ (l. 11. táblázat), ez jó egyezésben van a két szimmetrikus diszulfid- és diszelenid diszacharidban mért irodalmi adatokkal (l. 11. táblázat) és közel van az egyszerű

aciklusos dialkil- vagy diaril diszulfidokban mért $\sim 90^\circ$ -os értékekhez³⁶. Ez arra enged következtetni, hogy a Ψ szög értékét befolyásoló sztereoelektronikus kölcsönhatások a diglikozil diszulfidokban hasonlóak azokhoz, amelyek az R-S-S-R' típusú aciklusos, nem-gátolt származékokban működnek³⁷. A φ , ω szögek **40**-ben mért értékei (l. 11. táblázat) azt mutatják, hogy az *exo*-anomer effektus mindkét piranóz gyűrűben meghatározza a megfelelő kötések körüli konformációt (glüko egységnél: *ap*, *+sc*, O1-C1-S1-S2 = $+65.6^\circ$, galakto egységnél: *ap*, *-sc*, S1-S2-C1'-O1' = -84.0°)^{66,67}.

Folyadékfázisban a glikopiranóz gyűrűk vázprotonjai közötti interannuláris NOE-k nyújtanak kvalitatív információt a konformációs viszonyokról. E tekintetben az előzetes vizsgálatoknál tartunk: egy acetilezett és egy dezacetilezett származékra (**39**, **42**) néhány kísérleti eredményt a 4. és 5. ábrákon mutatunk be.



4. ábra 39 NOESY spektruma (fent) és a megfelelő $^1\text{H}/^1\text{H}$ (nyilakkal jelzett) kontaktusok (lent)



42

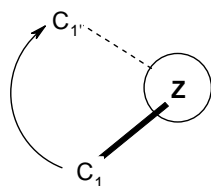
5. ábra 42 ROESY spektruma (fent) és a megfelelő $^1\text{H}/^1\text{H}$ (nyilakkal jelzett) kontaktusok (lent)

Az ábrákon jelzett dipoláris kontaktusok (^1H - ^1H NOE-k) a szóban forgó H-ek térbeli közelségét jelzik, a nyilakkal összekapcsolt mag-mag távolságok $\sim 5\text{\AA}$ -nél kisebb értékek. Folyadékfázisban a diszulfid híd három kötése körül feltehetően gyors, többékevésbé szabad belső forgás van, emiatt a mért értékek forgásátlagolt konformációk eloszlást tükröznek. Az eloszlás azonban nem egyenletes (a különböző konformerek előfordulási valószínűsége nem azonos): jelentős populációt képviselnek azok a konformerek, amelyekben az NOE-k által jelzett H-ek térközelsége $\geq 5\text{\AA}$. Ezen kölcsönhatások kvalitatív figyelembe vételével felépített molekulamodellekben megmérve a 11. táblázatban szereplő torziós szögeket azt tapasztaljuk, hogy ezek 10 - 20° -n belül egyeznek a röntgendiffrakcióval mért értékekkel.

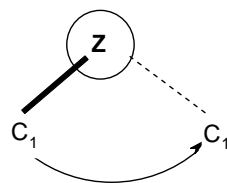
Feltételezhető tehát, hogy folyadékfázisban is energetikailag azok a konformációk kedvezményezettek (és populációjuk ezért jelentős), melyeket az említett sztereoelektronikus hatások determinálnak. A konformáció eloszlásokról pontosabb képet a kísérleti (NOE) adatok figyelembe vételével végzett molekulamodellézési (molekulamechanika, -dinamika, estenként ab-initio) számításoktól remélünk: ezek a vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak.

2.3.1.4. A diszulfid-kötés kiralitása

Az R-Z-Z-R ($Z = \text{S}, \text{Se}$) szerkezetű vegyületek axiálisan királisak, és attól függően, hogy az R csoportok királisak vagy akirálisak az alábbi formák disztereomerek illetve enantiomerek (6. ábra):



$\omega C_1, Z, Z, C_1' > 0$ P helicitás

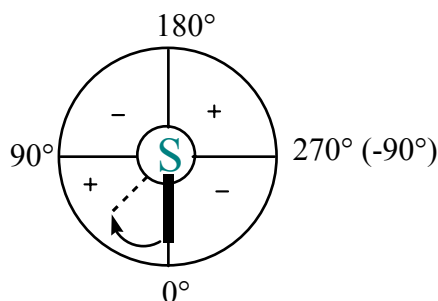


$\omega C_1, Z, Z, C_1' < 0$ M helicitás

6. ábra

A R-Z-Z-R torziós szög meghatározására Linderberg és Michl⁶⁸ számítások révén egy kvadráns szabályt dolgozott ki, mely a legalacsonyabb energiájú $n_1 \rightarrow \sigma^*$ (S-S) CD átmenet előjele és a torziós szög között állapít meg összefüggést. Ennek alapján a

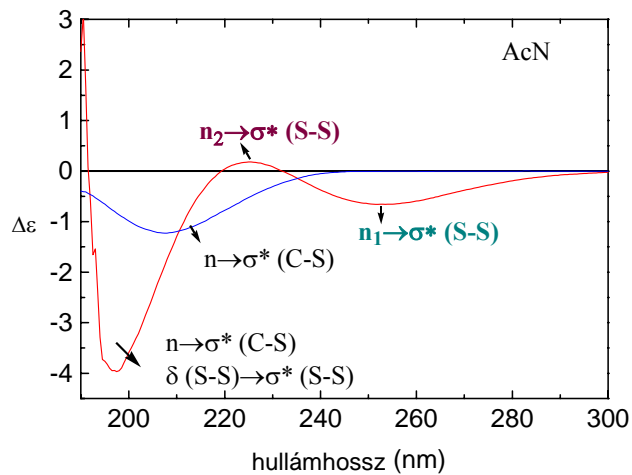
legnagyobb hullámhossznál jelentkező $n_1 \rightarrow \sigma^*$ (S-S) CD átmenet $0^\circ < \varphi < 90^\circ$ (P helicitás) torziós szög esetén pozitív, míg $270^\circ < \varphi < 360^\circ$ (M helicitás) esetén negatív előjelet ad (l. 7. ábra).



7. ábra. Kvadráns szabály az $n_1 \rightarrow \sigma^*$ (S-S) CD átmenet előjele és az R-Z-Z-R torziós szög között

Tanulmányoztuk e kvadráns szabály^{69,70} alkalmazhatóságát az általunk szintetizált diszulfid diszacharidokra. A vizsgálatokat oldatban és szilárd fázisban is elvégeztük. Összehasonlítás céljából a következő vegyületeket állítottuk elő: bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-szelenid (**52**), bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszelenid (**53**), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-tio-(1,1')-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopiranozil⁷¹(**54**). (l. **Kísérleti rész**)

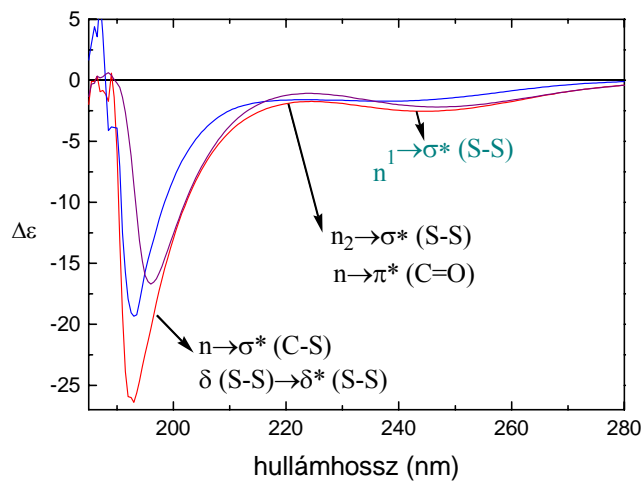
Az 8. ábrán a **43** és **54** CD spektumait hasonlítjuk össze. A szaggatott vonal a **43** diszulfid diszacharid CD spektrumát, a folytonos vonal az **54** tiodiszacharid spektrumát mutatja. Látható, hogy az **54** tiodiszacharid egy, a megfelelő diszulfid diszacharid **43** pedig két Cotton effektust mutat.



8. ábra

43 és 54 acetonitrilben felvett CD spektrumai: szaggatott vonal 43, folytonos vonal 54

Utóbbi 251 nm-es átmenete az S-S kötéstől származik és negatív előjele a Linderberg és Michl kvadráns szabály alapján M kiralitást jelez. Acetonitril-oldatban mindegyik diszulfid-diszacharidra hasonló eredményt kaptunk (9. ábra)



9. ábra

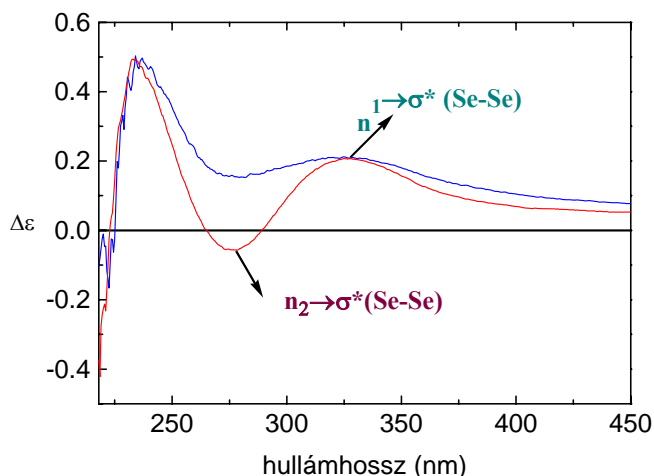
A 19, 39 és 40 vegyületek acetonitrilben felvett CD spektrumai, a spektrumban lentről felfele haladva: 19, 39, 40

Ugyancsak M kiralitást jeleztek a 19, 39 és 40 szilárd fázisban készült CD spektrumai.

Figyelemre méltó, hogy szilárd fázisban az S-S kiralitására CD módszerrel ugyanazt az eredményt (M) kaptuk, mint röntgendiffrakcióval (l. 2.3.1.3. fejezet).

Oldatban ugyancsak az M kiralitású konformerek dominálnak. Ezen adatok értékelésekor a molekuláris mozgásokat nem szabad figyelmen kívül hagynunk; hatásuk ugyanúgy értelmezhető, ahogy arra az NOE adatokkal kapcsolatban rámutattunk (l. 2.3.1.1. fejezet).

Érdekes eredményekre jutottunk a megfelelő Se-analóg **53** CD-vizsgálata során. A vegyületnek két kristályformája ismert, és röntgendiffrakciós mérések szerint⁶⁵ a Se-Se kötés kiralitása mindkettőben M, csak a Ψ szögben különbözik egymástól (**a**: -81.8° , **b**: -109.2°). Az **53a** (szobahőn) és **53b** (-10 fokon) kristályformák szilárd fázisú CD spektrumaiban az $n_2 \rightarrow \sigma^*$ (Se-Se 278 nm) átmenetek ellentétes előjelűek, míg 325 nm-es alacsony energiájú átmeneteik ($n_1 \rightarrow \sigma^*$) gyakorlatilag megegyeznek (l. 10. ábra)



10. ábra

Az **53a** és **53b** KBr pasztillában felvett CD spektrumaik: szaggatott vonal **53a**, folytonos vonal **53b**

53a kristályformájában az $n_1 \rightarrow \sigma^*$ CD átmenet, hasonló hullámhossznál jelentkezik, mint acetónitrilben, de ellentétes előjelű. Ez azt jelentené, hogy **53** kristályosítása során P helicitású forma válik ki, acetónitrilben pedig az M helicitású forma az uralkodó. Ez a megállapítás azonban ellentmond a röntgendiffrakciós adatoknak: mindkét kristályformában az Se-Se kötés M helicitású. Ezért úgy tűnik, hogy a Linderberg - Michl szabály diszelenidekre automatikusan nem alkalmazható⁷².

3. KÍSÉRLETI RÉSZ

Munkánk során alt. és at. tisztaságú vegyszereket használtunk, a tisztításukat a szokásos eljárásokkal végeztük. Az oldatokat izzított MgSO_4 illetve CaCl_2 felett szárítottuk, bepárlásukat vízfürdőn, vákuumban végeztük.

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásukat kapillárisban végeztük. A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck) lemezeket, oszlopkromatográfiához Merck (60-200 mesh) adszorbenst használtunk. A vékonyréteg kromatogramokat melegítéssel, Ellmann reagenssel: [5,5'-ditio-bisz-(2-nitrobenzoészav)]⁷³, anilin/ Br_2 , illetve UV fény segítségével tettük láthatóvá.

Alkalmazott eluensek:

A, etilacetát-hexán = 1: 1

B, etilacetát-hexán = 4: 6

C, etilacetát-hexán = 3: 7

D, etilacetát-hexán = 2: 8

E, etilacetát-hexán = 1: 9

F, kloroform-metanol= 1: 1

Az előállított új vegyületek szerkezetét elsősorban NMR mérésekkel igazoltuk. Emellett alkalmaztuk a klasszikus elemanalízist, tömegspektrometriás módszereket valamint egykristály röntgendiffrakciót.

Az NMR vizsgálatok során a termékek teljes ^1H -, ^{13}C -, egyes esetekben ^{15}N -NMR hozzárendelését egy- illetve kétdimenziós technikák (^1H - ^1H COSY, TOCSY, ^{13}C - ^1H HSQC, ^{13}C - ^1H HMBC, ^{15}N - ^1H HSQC és ^{15}N - ^1H HMBC) alkalmazásával végeztük el. Az NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 500 (^1H : 500.13 MHz, ^{13}C : 125.77 MHz, ^{15}N : 50.69 MHz, ^{77}Se : 96.36 MHz), valamint Bruker AC-200 –as spektrométereken vettük fel, a kémiai eltolódások (δ , ppm) Me_4Si -re (^1H NMR) vagy az oldószerjelre (^{13}C NMR) vonatkoznak.

A röntgenkristallográfiai mérést Enraf Nonius MACH3 diffraktométeren Dr. Bényei Attila végezte. Az optikai forgatóképességeket Perkin-Elmer 241 polariméterrel határoztuk meg, szobahőmérsékleten.

Kiindulási anyagok:

Acetobrómglikóz **(5)**⁷⁴

Acetobrómgalaktóz **(28)**⁷⁴

Acetobrómmannóz **(33)**⁷⁵

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonát **(7)**^{25,32}

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glükopiranozil **(20)**⁴⁹

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-galaktopiranozil **(30)**⁵⁰

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-*S*-acetyl-1-tio-β-D-mannopiranozil **(34)**⁵¹

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-mannopiranozil **(23)**⁵³

2-acetamidó-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-α-D-glükopiranozil-klorid **(6)**⁷⁶

2-acetamidó-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1-tio-β-D-glükopiranozil **(32)**^{49,77}

Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfid **(19)**²²

Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-szelenid **(52)**⁷⁸

Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszelenid **(53)**⁷⁸

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-tio-(1,1')-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozil **(54)**⁷¹ előállítását az irodalomban található módszerek alapján végeztük.

3.1. Kísérletek 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonát (7) és fenil-,etil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil) diszulfidok (3, 9a) előállítására

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonát (7)

10 g (24.3 mmol) acetobrómglikózból indultunk ki, a reakcióelegy feldolgozását az irodalmi módszerben leírtakhoz képest úgy módosítottuk, hogy a reakció lejátszódása után (VRK, B eluens), a képződött szuszpenzióból kiszűrtük a termék egy jelentős részét (40%). Az anyalúgot vákuumban bepárooltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (D eluens).

7.2 g (67%) **7**-et kaptunk ²⁵: fehér kristályok (etilacetát-hexánból).

Op.: 150-152 °C, Irodalmi ²⁵ Op.: 151-152 °C

Fenil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfid (3)

a.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-*S*-acetyl-β-D-glükopiranozilből (1)

0.18 g (0.44 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-*S*-acetyl-β-D-glükopiranozil-t 3 ml száraz CH₂Cl₂-ban oldottunk, majd az elegyet -10° C-ra lehűtöttük. Az elegyhez 71 μl (1.33

mmol) Br₂-t és 45 µl (0.44 mol) tiofenolt adtunk, ezen a hőmérsékleten kevertettük az elegyet 3 percig. A reakció lejátszódása után (VRK, B eluens), a reakcióelegyet többször bepároltuk CH₂Cl₂-al, majd az elegyet újra feloldottuk CH₂Cl₂-ban, a szerves fázist először vízzel, majd telített NaHCO₃ oldattal mostuk, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlop-kromatográfiásan (C eluens), illetve kristályosítással tisztítottuk.

88 mg (42%) **3**-at izoláltunk, szintelen kristályok (etanolból).

Op.: 121-123 °C, Op.: ²⁴ 123-124 °C

b.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (20)⁴⁸

50 mg (0.082 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (**20**) metanolos oldatához 5x feleslegben 35 µl (0.412 mmol) metánszulfonsavkloridot és tiofenolt 40 µl (0.412 mmol) adtunk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, Et₃N jelenlétében. A reakció lejátszódása után (5 perc, VRK, B eluens), az elegyet bepároltuk, a nyersterméket oszlop-kromatográfiásan (C eluens) illetve kristályosítással tisztítottuk.

29 mg (45%) **3**-at izoláltunk.

c.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranoside-methanesulfonate (7)

200 mg (0.45 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranoside methanesulfonate metanolban oldottunk, melyhez kevertetés mellett 46 µl tiofenolt (0.45 mmol) és 63 µl Et₃N-t (0.45 mmol) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 20 percig kevertettük, 20 perc elteltével a kiindulási vegyület teljesen átalakult (VRK, A eluens). A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároltuk, a kapott nyersterméket oszlop-kromatográfiásan tisztítottuk.

140 mg (65%) **3**-at kaptunk.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.56-7.18 (5H, H-Ar); 5.25 (átfedő jelek, 2H, H-2,H-3); 5.10 (d, 1H, H-4); 4.62 (t, 1H, H-1); 4.15 (dd, 1H, H-6a); 4.09 (dd, 1H, H-6b); 3.74 (m, 1H, Glc-H5), 2.12, 2.08, 2.02, 2.00 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 171.67, 168.60, 168.25 (OCOCH₃); 148.20 (C_q); 128.50, 128.27, 127.57, (Ar-CH); 87.65 (C-1); 75.76 (C-5); 73.38 (C-3); 68.94 (C-2); 67.77 (C-4); 64.58 (C-6), 20.51, 20.43, 20.38, 20.10 (OCOCH₃).

Etil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfid (9a)

b.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosyl (20)⁴⁸

A **3** előállításánál leírt **b**) módszer szerint 12 mg (0.032 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosyl kiindulva, 7 mg (53%) **9a**-t izoláltunk, fehér kristályok (metanol)

Op.: 101-103 °C, Op.: ³³ 100-102 °C

c.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylmetantiolsulfonátból (7)

A **3** előállításánál leírt **c**) módszer szerint 180 mg (0.41 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl metantiolsulfonátból, 97 mg (56%) **9a** tiszta terméket kaptunk.

3.2. Tiol és diszulfid komponensek előállítása

2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosyl (20)

15 g (36.5 mmol) acetobromoglükózból (**5**) kiindulva izoturóniumsón keresztül állítottuk elő.

11.7 g (88%) fehér kristályok (metanol)

Op.: 114-115 °C, Op.: ⁴⁹ 115 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.18 (t, 1H, H-4, ³*J*_{3,4} 9.5 Hz); 5.09 (t, 1H, H-3); 4.96 (t, 1H, H-2); 4.54 (t, 1H, H-1, ³*J*_{1,2} 9.5 Hz); 4.23 (dd, 1H, H-6a, ³*J*_{5,6a} 4.9 Hz, ²*J*_{6a,6b} 12.5 Hz); 4.11 (dd, 1H, H-6b, ³*J*_{5,6b} 2.2 Hz); 3.71 (m, 1H, H-5); 2.30 (d, 1H, SH); 2.08, 2.07, 2.01, 1.98 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.58, 170.05, 169.56, 169.30 (OCOCH₃); 78.67 (C-1); 76.29 (C-5); 73.52 (C-3); 73.50 (C-4); 68.08 (C-2); 61.96 (C-6); 20.69, 20.66, 20.52, 20.50 (OCOCH₃).

2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranosyl (30)

10 g (14.3 mmol) acetobromogalaktózból (**28**) kiindulva állítottuk elő.

6.6 g (75%) fehér kristályos terméket izoláltunk (metanol)

Op.: 83-84°C, Op.: ⁵⁰ 83 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.46 (dd, 1H, H-2); 5.18 (t, 1H, H-4); 5.04 (dd, 1H, H-3, ³*J*_{2,3} 9.9 Hz, ³*J*_{3,4} 3.2 Hz); 4.53 (t, 1H, H-1, ³*J*_{1,2} 9.9 Hz); 4.14 (m, 2H, H-6a, H-6b); 3.95 (m, 1H, H-5); 2.30 (d, 1H, SH); 2.17, 2.09, 2.05, 1.99 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 171.25, 170.90, 169.17, 167.80 (OCOCH_3); 79.16 (C-1); 74.95 (C-5); 71.48 (C-3); 70.92 (C-4); 67.24 (C-2); 61.46 (C-6); 20.57, 20.46 (OCOCH_3).

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*S*-acetil-1-tio- β -D-mannopiranoz (34)

1 g (2.43 mmol) acetobrómmannózból (**33**) állítottuk elő 51 szerint.

0.99 g (65%) **34**, fehér kristályok (metanol).

Op.: 128-130 °C, Op.: 51 130-131 °C

^1H -NMR (C_6D_6 , 500 MHz): δ 5.70 (t, 1H, H-2, $^3J_{2,3}$ 3.4 Hz); 5.58 (t, 1H, H-4, $^3J_{4,5}$ 9.9 Hz); 5.48 (d, 1H, H-1); 5.25 (dd, 1H, H-3); 4.30 (dd, 1H, H-6a, $^3J_{5,6a}$ 5.3 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 12.2 Hz); 4.08 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{5,6b}$ 2.3 Hz); 3.40 (m, 1H, H-5); 1.75 (s, 3H, SCOCH_3); 1.71, 1.69, 1.68, 1.67 (s, 12H, OCOCH_3).

^{13}C -NMR (C_6D_6 , 125 MHz): δ 190.94 (SCOCH_3), 170.69, 170.34, 169.19, 168.71 (OCOCH_3); 80.10 (C-1); 77.30 (C-5); 72.30 (C-3); 71.31 (C-2); 65.60 (C-4); 63.20 (C-6), 30.05 (SCOCH_3), 21.15, 20.55, 20.25 (OCOCH_3).

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-mannopiranoz (23)

34-ből 2-amino-etántiollal való szelektív *S*-deacetilezéssel⁵³.

0.5 g (1.23 mmol) (**34**) -ből kiindulva, 0.27 g (60%) **23**-at izoláltunk: fehér kristályok (metanol).

Op.: 162-163 °C, Op.: 51 161-162 °C

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.42 (dd, 1H, H-2, $^3J_{1,2}$ 1.2 Hz, $^3J_{2,3}$ 3.5 Hz); 5.19 (t, 1H, H-4, $^3J_{4,5}$ 10.1 Hz); 5.08 (dd, 1H, H-3, $^3J_{3,4}$ 10.1 Hz); 4.87 (dd, 1H, H-1, $^3J_{1,2}$ 1.2 Hz, $^3J_{1,\text{SH}}$ 9.8 Hz); 4.22 (dd, 1H, H-6a, $^3J_{5,6a}$ 5.4 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 12.4 Hz); 4.10 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{5,6b}$ 2.4 Hz); 3.69 (m, 1H, H-5); 2.53 (d, 1H, SH); 2.22, 2.11, 2.06, 1.98 (s, 12H, 4x OCOCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 171.50, 170.15, 168.20, 166.50 (OCOCH_3); 75.55 (C-1); 76.03 (C-5); 71.68 (C-3); 71.31 (C-2); 64.93 (C-4); 62.60 (C-6), 20.46, 20.34, 20.26, 20.20 (OCOCH_3).

2-acetamidó-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-dezoxi-1-tio- β -D-glükopiranoz (32)

2 g (5.5 mmol) 2-acetamidó-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-dezoxi- α -D-glükopiranozilklorid (**6**)-ből indultunk ki, 1.39 g (70%) **32**-t kaptunk, fehér kristályok (etanol).

Op.: 158-160 °C, Op.: ⁷⁷ 160-162 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.61 (d, 1H, NH); 5.13 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.2 Hz); 5.08 (t, 1H, H-3); 4.58 (t, 1H, H-1, ³J_{1,2} 9.5 Hz); 4.27 (dd, 1H, H-6a, ³J_{5,6a} 4.5 Hz, ²J_{6a,6b} 12.3 Hz); 4.12 (átfedő jelek, 2H, H-6b, H-2); 3.69 (m, 1H, H-5); 2.57 (d, 1H, SH); 2.10, 2.04, 2.03, (s, 9H, 3x OCOCH₃), 1.99 (s, 3H, NHCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 173.34, 171.45, 171.41, 170.38 (OCOCH₃); 80.36 (C-1); 76.29 (C-5); 73.51 (C-3); 68.01 (C-4); 62.11 (C-6); 56.84 (C-2), 23.54 (NHCOCH₃), 21.31, 21.20 (OCOCH₃).

Metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-*S*-acetyl-6-tio- α -D-glükopiranoz (36)

2 g (3.52 mmol) metil-2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-bróm- α -D-glükopiranozt^a dimetilformamidban (DMF) oldottunk, melyhez 1 ekv. káliumtiolacetátot adtunk, majd az elegyet 70 °C-on argon atmoszférában 2 órán keresztül kevertettük. Ezután (VRK, C eluens) a reakcióelegyet vízre öntöttük. A szerves fázist vízzel mostuk, a vizes fázist CH₂Cl₂-al visszaráztuk, a CH₂Cl₂-os részeket egyesítettük és vízzel mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. 1.55 g (78%) **36**-ot kaptunk szirup formájában, melyet további tisztítás nélkül használtuk.

[α]_D +58.2 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.25 - 8.05 (15H, Bz); 6.15 (t, 1H, H-3); 5.48 (t, 1H, H-4) 5.27 (dd, 1H, H-2); 5.21 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 3.5 Hz); 4.19 (m, 1H, H-5); 3.40 (m, 1H, H-6a); 3.50 (s, 3H, OMe); 3.10 (m, 1H, H-6b), 2.35 (s, 3H, SCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 193.55, 168.16, 164.41, 163.29 (C=O, Bz); 133.45–128.35 (Bz); 98.80 (C-1); 72.63 (C-3); 72.12 (C-4); 70.95 (C-2); 69.85 (C-5); 55.90 (OMe); 30.44 (C-6), 29.87 (SCOCH₃)

C₂₈H₂₆O₈S (564.60), számított: C, 63.82; H, 5.00; S, 5.68; talált: C, 64.10; H, 5.12; S, 5.86.

^a A mintát Dr. Herczegh Pál professzor úr volt szíves rendelkezésünkre bocsátani.

Metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-tio- α -D-glükopiranoz (37)

0.9 g (1.6 mmol) **36**-ot acetonitrilben oldottunk, 1.5 ekvivalens 2-amino-etántiol hozzáadása után az elegyet 10 percig 65 °C-on tartottuk. A tiolt vékonyrétegen Ellmann reagenssel ⁷³ detektáltuk.

A reakcióelegyet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (C eluens),

0.67 g (80%) **37**-et kaptunk: sárgás-fehér kristály (etilacetát-hexán).

Op.: 126-128 °C, $[\alpha]_D + 57.0$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.97-7.35 (15H, Bz); 6.15 (t, 1H, H-3); 5.52 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.8 Hz) 5.27 (dd, 1H, H-2, ³J_{2,3} 9.9 Hz); 5.40 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 3.5 Hz); 4.12 (m, 1H, H-5); 3.59 (m, 1H, H-6a); 3.54 (s, 3H, OMe); 2.77 (m, 1H, H-6b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 165.76, 165.71, 165.42 (C=O, Bz); 133.45–128.81 (Bz); 96.88 (C-1); 72.10 (C-2); 71.86 (C-4); 70.27 (C-3); 70.03 (C-5); 55.59 (OCH₃); 38.49 (C-6).

C₂₈H₂₆O₈S (522.67), számított: C, 64.36; H, 5.01; S, 6.14; talált: C, 64.05; H, 4.91; S, 6.08.

Hepta-*O*-acetyl-1-thio- β -laktóz (31)^a,^{55,56}

Op. 104-106 °C, $[\alpha]_D + 18.4$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.30 (d, 1H, Gal-H4, ³J_{3,4} 3.8 Hz); 5.13 (t, 1H, Glc-H3, ³J_{2,3} 9.2 Hz); 5.04 (dd, 1H, Gal-H2); 4.90 (átfedő jelek, 2H, Gal-H3, Glc-H2); 4.83 (t, 1H, Glc-H4); 4.56 (t, 1H, Glc-H1, ³J_{1,2} 9.6 Hz); 4.45 (d, 1H, Gal-H1, ³J_{1,2} 9.5 Hz); 4.40 (átfedő jelek, 2H, Glc-H6a,b); 4.05 (átfedő jelek, 2H, Gal-H6a,6b); 3.86 (m, 1H, Gal-H5); 3.78 (m, 1H, Glc-H5); 2.34 (d, 1H, SH); 2.11, 2.08, 2.03, 2.02, 2.00, 1.99, 1.92 (s, 21H, 7x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)

δ 170.28, 170.24, 170.03, 169.93, 169.76, 168.53, 167.95 (OCOCH₃), 100.88 (Gal-C1); 78.27 (Glc-C1); 75.88 (Glc-C5); 73.73 (Glc-C4); 73.40 (Glc-C3); 70.83 (Gal-C3, Glc-C2); 70.56 (Gal-C5); 68.95 (Gal-C2); 66.60 (Gal-C4); 62.20 (Glc-C6); 60.80 (Gal-C6), 20.70, 20.60, 20.48, 20.34 (OCOCH₃).

^a A mintát Dr. Herczegh Pál professzor úr volt szíves rendelkezésünkre bocsátani.

Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszulfid (19)

4. 48 g (12.3 mmol) **20**-at 10 %-os H₂O₂ oldattal oxidáltuk, a reakcióelegy feldolgozása után, 8 g (90%) **19**-et kaptunk, fehér kristályok.

Op.: 139-141 °C, Op.: ²² 139-140 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.27 (t, 1H, H-3, ³J_{2,3} 9.6 Hz); 5.19 (t, 1H, H-2); 5.10 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.6 Hz); 4.66 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 9.6 Hz); 4.33 (dd, 1H, H-6a, ³J_{5,6a} 4.4 Hz, ²J_{6a,6b} 12.5 Hz); 4.22 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6b} 1.8 Hz); 3.79 (m, 1H, H-5); 2.13, 2.10, 2.03, 2.00 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.63, 170.03, 169.23, 169.10 (OCOCH₃); 87.16 (C-1); 76.09 (C-5); 73.80 (C-3); 69.65 (C-2); 67.81 (C-4); 61.49 (C-6); 20.71, 20.58, 20.49 (OCOCH₃).

2,2'-ditiobisz-(benztiazol) (21)

4 g (23.9 mmol) benztiazol-2- tiolt 40 ml metanolban oldottunk, erős kevertetés mellett 35 ml 10%-os H₂O₂-ot adtunk. A reakció lejátszódása után (1 óra, VRK, Ellmann reagenssel detektáltuk) vízzel hígítottuk az elegyet, míg az oldat megzavarosodott. A kapott szilárd anyagot szűrtük, 6.75 g (75%) sárga por.

Op.: 177-179° C, Op.: ⁷⁹ 177-180° C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.96 (d, 1H, H-5); 7.79 (d, 1H, H-8); 7.49 (t, 1H, H-7); 7.38 (t, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.57 (C-2); 154.26 (C-4); 135.85 (C-9); 126.30 (C-6); 125.01 (C-7); 122.40 (C-8); 121.02 (C-5).

3.3. Kísérletek 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-metántiolszulfonát és 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-p-NO₂-feniltiolszulfonát előállítására szulfonilezési reakciókban ⁴⁸

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-metántiolszulfonát (7)

20 mg (0.05 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glikopiranozil (20) metanolban oldottunk, az oldathoz szobahőmérsékleten erőteljes kevertetés mellett 1 ekvivalens (4.3 μl) CH₃SO₂Cl-t adtunk. A reakciót tovább kevertettük, 10 perc után a VRK (C eluens) alapján kétkomponensű reakcióelegy képződött, mely főtermékként a szimmetrikus 19 diszulfidot tartalmazta.

A reakciót megismételtük ekvivalens mennyiségű (0.68 mg, 0.076 mmol) Et₃N hozzáadásával, a reakcióelegyben a VRK (C eluens) alapján továbbra is a szimmetrikus 19 diszulfid volt jelen. A reakciót 5 ekvivalens (21.3 μl) CH₃SO₂Cl-el végeztük el, Et₃N (38 μl) jelenlétében. A reakcióelegyben 5 perces kevertetés után a VRK-n (C eluens) megjelent a 19 diszulfid foltja mellett kisebb mennyiségekben melléktermékek is megjelentek, azonban a 7 metántiolszulfonát foltja egyik esetben sem volt detektálható a kromatogrammon.

A reakciót elvégeztük alacsony hőmérsékleten 4° C-on, 20 mg **20**-ból kiindulva, a CH₃SO₂Cl-at előbb ekvivalens mennyiségben (4.3μl), majd 3x (13μl) feleslegben adtuk az elegyhez, Et₃N jelenlétében. A reakcióidő 20 perc volt, a VRK-k szerint a reakcióelegyek többkomponensűek voltak, főkomponensként a **19** diszulfid volt jelen. A 7-es metántiolszulfonát foltja ezekben az esetekben kis mennyiségekben megjelent a VRK-n, azonban a terméket nem tudtuk izolálni a reakcióelegyből.

Metanol helyett dimetilformamidban (DMF) is végeztünk szulfonilezési reakciót.

15 mg (0.041 mmol) **20** tiolt DMF-ben oldottunk, majd az elegyet 4° C-ra hűtöttük.

A lehűtött reakcióelegyhez erős kevertetés mellett 3x feleslegben (9.6 μl) CH₃SO₂Cl-t és Et₃N (17.3μl) adtunk, majd engedték felmelegedni szobahőmérsékletűre. 20 perc elteltével mintát vettünk az elegyből, vízre öntöttük a DMF-os oldatot, majd dietiléterrel extraháltunk. Az így előállított minta összetételét VRK-al (C eluens) ellenőriztük. A VRK szerint többkomponensű reakcióelegyet kaptunk (a **19** szimmetrikus diszulfid főtermék). Az elegy összetétele hosszabb reakcióidő után sem változott.

2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil-p-NO₂-feniltiolszulfonát

50 mg (0.13 mmol) **20** tiolt metanolban szobahőmérsékleten oldottunk, melyhez ekvivalens mennyiségű 39 mg (0.13 mmol) p-NO₂-C₆H₄SO₂Cl -t adtunk. A szulfonsavklorid nehezen oldódott metanolban, az elegyet ekvivalens mennyiségű Et₃N jelenlétében erőteljesen kevertettük. A reakció lejátszódása után az elegy (VRK, A eluens) a **19** diszulfidot tartalmazta.

Megismételve a reakciót 4° C-on, 3x feleslegben (117 mg, 0.39 mmol) alkalmazva p-NO₂-C₆H₄SO₂Cl-t, Et₃N (17.3μl) hozzáadásával. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten kevertettük, VRK-val követve a reakciót. 10 perc után többkomponensű elegy (**19** diszulfid főtermék) képződött (VRK, A eluens).

3.4. Általános módszer 2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glikopiranozil)-diszulfid előállítására

0.18 g (0.55 mmol) 2'2-ditiobisz-(benzotiazol) -t (**21**) metanolban szuszpendáltunk, a szuszpenzióhoz 0.2 g (0.55 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glikopiranozil metanolos oldatát csepegtettük kevertetés közben. A reakció lejátszódása után (15 perc,

VRK, A eluens), a reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan illetve kristályosítással tisztítottuk.

2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfid (22)

0.2 g 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosylból (**20**) 0.19 g (65%) **22** -t izoláltunk: fehér kristályok (etilacetát-hexán).

Op.: 144-146 °C; $[\alpha]_D -33.7$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.89 (d, H-Ar); 7.80 (d, H-Ar); 87.45 (t, H-Ar); 7.36 (t, H-Ar); 5.29 (d, 1H, H-2); 5.27 (d, 1H, H-3); 5.12 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.5 Hz); 4.78 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 9.5 Hz); 4.10 (dd, 1H, H-6a, ³J_{5,6a} 4.8 Hz, ²J_{6a,6b} 10.5 Hz); 4.09 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6a} 2.2 Hz); 3.77 (m, 1H, H-5), 2.13, 2.10, 2.03, 2.00 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.39, 170.07 (OCOCH₃); 169.22 (C_{qv}); 154.22 (C-N); 136.00 (C-S); 126.27, 124.92, 122.25, 120.99 (CH-Ar); 87.36 (C-1); 76.10 (C-5); 73.48 (C-2); 69.42 (C-3); 67.81 (C-4); 61.59 (C-6), 20.61, 20.53, 20.48, 20.20 (OCOCH₃).

C₂₁H₂₃O₉S₃N (529.61): számított: C, 47.58; H, 4.34; N, 2.64; S, 18.12; talált: C, 47.65; H, 4.42; N, 2.70; S, 18.20

2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranosyl)-disulfid (24)

0.2 g 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-mannopyranosylból (**23**), 0.22 g (74%) **24**-et kaptunk, sárgásfehér kristályok (etilacetát-hexán).

Op.: 135-137 °C, $[\alpha]_D -42.6$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.92 (d, H-Ar, *J* 9.0 Hz); 7.84 (d, H-Ar); 7.47 (t, H-Ar, *J* 9.0 Hz); 7.38 (t, H-Ar); 5.73 (dd, 1H, H-2, ³J_{2,3} 3.3 Hz); 5.27 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.9 Hz); 5.08 (dd, 1H, H-3); 5.05 (s, 1H, H-1); 4.28 (dd, 1H, H-6a, ³J_{5,6a} 6.2 Hz, ²J_{6a,6b} 12.5 Hz); 4.11 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6a} 2.1 Hz); 3.74 (m, 1H, H-5), 2.25, 2.05, 2.01, 1.92 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.50, 170.17 (OCOCH₃); 167.19 (C_{qv}); 153.62 (C-N); 136.54 (C-S); 125.80, 124.25, 121.50, 120.62 (CH-Ar); 88.42 (C-1); 76.40 (C-5); 70.90 (C-3); 69.32 (C-2); 64.80 (C-4); 61.85 (C-6), 21.70, 20.60, 20.55, 20.30 (OCOCH₃).

C₂₁H₂₃O₉S₃N (529.61), számított: C, 47.58; H, 4.34; N, 2.64; S, 18.12, talált: C, 47.98; H, 4.65; N, 2.73; S, 18.28

2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfide (22) előállítása 19-ből

0.1 g (0.138 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glikopiranozil)-diszulfidot (**19**) metanolban szobahőmérsékleten oldottunk, az oldathoz kevertetés közben 1.1 ekvivalens benzotiazol-2-tiolt (25 mg, 0.15 mmol) adagoltunk. A reakció lejátszódása után (15 perc, VRK, A eluens), a reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

49 mg (68%) **22** –t izoláltunk: fehér kristályok (etilacetát-hexán). A termék azonos a **20**-ből előállított termékkel.

3.5. Általános módszer 5-nitro-2-piridil-glikozil-diszulfidok előállítására glikozil-tiolokból

a.) AgNO₃ hozzáadása nélkül

50 mg (0.14 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glikopiranozót (**20**) metanolban oldottunk. A metanolos oldathoz 1.1 ekv. (47mg, 0.15 mmol) 2, 2'-ditiobisz-(5-nitropiridin)-t adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, a reakció lejátszódása után (VRK: többkomponensű reakcióelegy, A eluens, 1 óra), az elegyet bepároltuk, majd a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (D eluens).

b.) AgNO₃ jelenlétében

150 mg (0.41 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glikopiranoz metanolos oldatához 1 ekv. AgNO₃-t (69 mg) és 1.1 ekv.(140 mg) 2,2'-ditiobisz-(5-nitropiridin)-t adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódása után (VRK, A eluens), az elegyet az oldhatatlan részekről szűrtük, vákuumban bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiásan (D eluens) tisztítottuk.

5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfide (25)

a.) 50 mg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glucopyranózból (**20**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 25 mg (35%) **25-t** izoláltunk, sárgásfehér por formájában.

b.) 150 mg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glucopyranózból (**20**), 145 mg (68%) **25-t** izoláltunk: sárgásfehér por.

Op.: 127-128 °C , $[\alpha]_D + 58.30$ (c 0.4, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.23 (d, H-Ar, *J* 2.5 Hz); 8.40 (dd, H-Ar, *J* 2.5, 9.0Hz); 8.10 (d, H-Ar, *J* 9.0 Hz); 5.27 (átfedő jelek, 2H, H-3, H-2); 5.06 (t, 1H, H-4,

$^3J_{3,4}$, 9.5 Hz); 4.73 (d, 1H, H-1, $^3J_{1,2}$ 9.5 Hz); 4.07 (m, 2H, H-6ab, $^3J_{5,6a}$ 2.1 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 11.3, $^3J_{5,6b}$ 4.7 Hz); 3.74 (m, 1H, H-5), 2.11, 2.02, 1.93 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 169.75 (Cq.v.); 169.53, 169.17, 168.51, 167.23 (OCOCH₃), 141.38 (Cq.v.-NO₂); 143.61, 131.18, 119.73 (CH-Ar); 86.95 (C-1); 75.92 (C-5); 72.95 (C-3); 68.43 (C-2); 67.02 (C-4); 60.94 (C-6), 20.85, 20.45, 20.25 (OCOCH₃).

C₁₉H₂₂O₁₁S₂N₂ (518.52), számított C, 44.01; H, 4.28; N, 5.40; S, 12.37, talált: C, 44.86; H, 4.48; N, 5.48 ; S: 12.48.

5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopiranozil)-diszulfid (26)

a.) 50 mg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-mannopiranoziból (**23**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 21 mg (30%) **26**-t izoláltunk, a kapott szirupot kristályosítottuk: narancssárga kristályok (metanol).

b.) 150 mg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-mannopiranoziból (**23**) indultunk ki, 132 mg (62%) **26**-t izoláltunk: narancssárga kristályok.

Op.: 138-140 °C, $[\alpha]_D + 63.32$ (c 0.4, CHCl₃).

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.25 (d, H-Ar, J 2.5 Hz); 8.45 (dd, H-Ar, J 2.5, 9.0 Hz); 8.10 (d, H-Ar, J 9.0 Hz); 5.70 (dd, 1H, H-2, $^3J_{1,2}$ 1.0 Hz, $^3J_{2,3}$ 3.0 Hz); 5.27 (t, 1H, H-4, $^3J_{3,4}$ 9.9 Hz); 5.05 (dd, 1H, H-3); 4.90 (s, 1H, H-1); 4.20 (dd, 1H, H-6a, $^3J_{5,6a}$ 5.9 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 12.3 Hz); 4.15 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{5,6b}$ 2.2 Hz); 3.60 (m, 1H, H-5), 2.13, 2.10, 2.03, 2.00 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ

170.30 (Cq.v.); 169.93, 169.87, 169.51, 167.83 (OCOCH₃), 144.69, 131.74, 120.15 (CH-Ar); 142.32 (Cq.v.-NO₂); 89.65 (C-1); 76.74 (C-5); 71.44 (C-3); 69.93 (C-2); 65.16 (C-4); 62.25 (C-6), 20.57, 20.49 (OCOCH₃).

C₁₉H₂₂O₁₁N₂S₂ (518.52), számított: C, 44.01; H, 4.28; N, 5.40; S, 12.37, talált: C, 43.90; H, 4.19; N, 5.43; S: 12.45.

3.6. N-szukcinoil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)sulfénamid (27)

100 mg (0.27 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranoz (20) metanolos oldatához 39 μl Et₃N-t és 50 mg (0.28 mmol) N-Br-szukcinimidet adtunk, majd szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet. 5 perc elteltével (VRK, A eluens, Ellmann

reagens) az elegyet bepároltuk, a nyerste­r­mé­ket dietil-éterből kristályosítottuk, 106 mg (84%) sárgásfehér kristályos anyagot izoláltunk.

Op.: 102-104 °C, $[\alpha]_D - 145.8$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.26 (t, 1H, H-3, ³J_{2,3} 9.8 Hz); 5.19 (t, 1H, H-2); 5.09 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.8 Hz); 4.68 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 9.8 Hz); 4.32 (dd, 1H, H-6a, ²J_{6a,6b} 12.7 Hz, ³J_{5,6a} 4.4 Hz); 4.21 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6a} 1.7 Hz); 3.80 (m, 1H, H-5); 2.75 (s, 4H, CH₂), 2.17, 2.10, 2.02, 1.99 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 177.62 (CH₂CO); 170.70, 170.10, 169.28, 169.15 (OCOCH₃); 87.14 (C-1); 76.05 (C-5); 73.79 (C-3); 69.64 (C-2); 67.82 (C-4); 61.53 (C-6); 29.52 (CH₂); 20.70, 20.57, 20.48 (OCOCH₃).

C₁₈H₂₃O₁₁SN (461.44): számított: C, 46.44; H, 5.02; N, 3.04; S, 6.95; talált: C, 46.80; H, 4.93; N, 2.98; S, 6.90

3.7. Általános módszer 1→1' és 1→6'-diglikozil diszulfidok (38, 39, 40, 41, 46) előállítására 7 metántiolszulfoná­tból

50 mg (0.12 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonátot (7) 10 ml metanol-víz keverékben oldottunk (2:1 v/v), melyhez ekvivalens mennyiségű NaHCO₃-t és 0.12 mmol 23-at, 30-at, 31-et, 32-öt, 37-et adtunk. A reakcióelegyet 0.5 órán át szobahőmérsékleten kevertettük (VRK, A eluens), majd az elegyet vákuumban bepároltuk. A kapott nyerste­r­mé­ket oszlopkromatográfiásan vagy kristályosítással tisztítottuk.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil -(1,1')-ditio-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-β-D-glükopiranozid (38)

64 mg (78%) 38-at kaptunk: szirup.

$[\alpha]_D +1.8$ (c 4.00, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 6.05 (d, 1H, GlcNAc-NH); 5.25 (t, 1H, GlcNAc-H3, ³J_{2,3} 9.8 Hz); 5.20 (t, 1H, Glc-H3, ³J_{2,3} 10.1 Hz); 5.07 (t, 1H, Glc-H2); 5.01 (t, 1H, GlcNAc-H4, ³J_{3,4} 9.9 Hz); 4.96 (t, 1H, Glc-H4, ³J_{3,4} 10.0 Hz); 4.70 (d, 1H, GlcNAc-H1, ³J_{1,2} 9.9 Hz); 4.57 (d, 1H, Glc-H1, ³J_{1,2} 10.4 Hz); 4.41 (dd, 1H, Glc-H6a); 4.25 (dd, 1H, GlcNAc-H6a, ³J_{5',6a'} 2.5 Hz, ²J_{6a',6b'} 12.5 Hz); 4.15 (dd, 1H, GlcNAc-H6b, ³J_{5',6a'} 4.3 Hz);

4.12 (dd, 1H, GlcNAc-H2); 4.03 (d, 1H, Glc-H6b, $^3J_{5,6a}$ 5.2 Hz); 3.76 (m, 1H, Glc-H5); 3.67 (m, 1H, GlcNAc-H5); 2.08, 2.05, 2.00, 1.98, 1.95 (s, 24H, 8x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 89.40 (GlcNAc-C1); 86.63 (Glc-C1); 76.23 (GlcNAc-C5); 76.05 (Glc-C5); 73.60 (Glc-C3); 73.48 (GlcNAc-C3); 69.67 (Glc-C2); 68.14 (GlcNAc-C4); 68.11 (Glc-C4); 61.88 (Glc-C6); 61.76 (GlcNAc-C6); 53.01 (GlcNAc-C2)

C₂₈H₃₉NO₁₇S₂ (725.17), számított: C, 46.34; H, 5.38; S, 8.82; talált: C, 46.67; H, 5.08; S, 8.46

MS: C₂₈H₃₉O₁₇S₂N [M+H]⁺ számított: 725.1738; talált: 725.1744.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil -(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopiranozid (39)

60.8 mg (74%) **39**-et kaptunk: fehér kristályok (etilacetát-hexánból).

Op.: 187-188 °C, [α]_D -118.4 (c 1.26; CHCl₃).

¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz): δ 6.12 (d, 1H, Man-H2, $^3J_{1',2'}$ 1.4 Hz); 5.72 (t, 1H, Man-H4, $^3J_{3',4'}$ 9.8 Hz); 5.60 (dd, 1H, Glc-H2, $^3J_{1,2}$ 9.6 Hz); 5.52 (dd, 1H, Man-H3, $^3J_{2',3'}$ 1.4 Hz); 5.40 (m, 2H, Glc-H3, Glc-H4); 5.10 (s, 1H, Man-H1, $^3J_{1',2'}$ 1.5 Hz); 4.56 (dd, 1H, Glc-H6a, $^3J_{5,6a}$ 4.9 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.44 (dd, 1H, Man-H6a, $^2J_{6a',6b'}$ 11.7 Hz, $^3J_{5',6a'}$ 3.3 Hz); 4.30 (dd, 1H, Glc-H6b, $^3J_{5,6b}$ 2.2 Hz); 4.23 (dd, 1H, Man-H6b, $^3J_{5',6b'}$ 1.5 Hz); 3.92 (d, 1H, Glc-H1, $^3J_{1,2}$ 9.6 Hz); 3.65 (ddd, 1H, Man-H5); 3.39 (m, 1H, Glc-H5); 2.10, 2.07, 2.04, 1.96, 1.90 (s, 24H, 8x OCOCH₃).

¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz): δ 90.92 (Man-C1); 84.43 (Glc-C1); 77.05 (Man-C5); 76.88 (Glc-C5); 73.74 (Glc-C3); 71.56 (Man-C3); 69.93 (Man-C2); 68.44 (Glc-C2); 68.05 (Glc-C4); 65.15 (Man-C4); 61.73 (Man-C6); 61.54 (Glc-C6).

C₂₈H₃₈O₁₈S₂ (726.15), számított: C, 46.27; H, 5.23; S, 8.81; talált: C, 46.35; H, 4.92; S, 8.96. MS: C₂₈H₃₈O₁₈S₂ [M+H]⁺ számított: 727.1578, talált: 727.1583.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil -(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galaktopiranozid (40)

65.7 mg (80%) **40**-et kaptunk: fehér kristályok (etilacetát-hexánból).

Op.: 163-164 °C, [α]_D - 8.8 (c 1.84, CHCl₃);

¹H-NMR (C₆D₆, 500 MHz): δ 5.73 (t, 1H, Gal-H2, $^3J_{2',3'}$ 10.0 Hz); 5.62 (t, 1H, Gal-H4); 5.60 (t, 1H, Glc-H2, $^3J_{1,2}$ 9.9 Hz); 5.40 (dd, 1H, Gal-H3, $^3J_{3',4'}$ 3.2 Hz); 5.37 (t, 1H, Glc-

H4); 5.29 (t, 1H, Glc-H3, $^3J_{3,4}$ 9.9 Hz); 4.90 (d, 1H, Gal-H1, $^3J_{1,2}$ 10.1 Hz); 4.34 (m, 1H, Glc-H6a); 4.26 (m, 1H, Gal-H6a); 4.25 (d, 1H, Glc-H1, $^3J_{1,2}$ 10.1 Hz); 4.18 (m, 1H, Gal-H6b); 4.10 (m, 1H, Glc-H6b, $^2J_{6a,6b}$ 11.5, $^3J_{5,6a}$ 3.3 Hz); 3.88 (t, 1H, Gal-H5); 3.32 (m, 1H, Glc-H5); 2.09, 2.06, 2.01, 1.97, 1.95 (s, 24H, 8x OCOCH₃).

¹³C-NMR (C₆D₆, 125 MHz): δ 89.16 (Gal-C1); 86.15 (Glc-C1); 76.29 (Glc-C5); 74.56 (Gal-C5); 73.88 (Glc-C4); 71.83 (Gal-C3); 68.98 (Gal-C4); 67.61 (Gal-C2, Glc-C3); 67.11 (Glc-C2); 61.03 (Glc-C6); 60.77 (Gal-C6).

C₂₈H₃₈O₁₈S₂ (726.15) számított: C, 46.27; H, 5.23; S, 8.81; talált C, 46.45; H, 4.90; S, 8.92.

MS FAB(+): C₂₈H₃₈O₁₈S₂ [M+H]⁺ számított: 726.1578; talált: 726.1585.

2,3,4-tri-*O*-acetyl-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glükopiranozil (1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozid (41)

78 mg **31**-ből 97 mg (80%) **41**-et kaptunk, fehér kristályok (metanol).

Op.: 92-94°C, [α]_D - 68.7 (c 1.0, CHCl₃).

A: laktóz-Gal; B: laktóz-Glc; C: Glc

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.35 (d, 1H, A-H4, $^3J_{3,4}$ 3.8 Hz); 5.28 (t, 1H, C-H3, $^3J_{2,3}$ 9.4 Hz); 5.22 (t, 1H, B-H3, $^3J_{2,3}$ 9.2 Hz); 5.18 (d, 1H, C-H2); 5.15 (átfedő jelek, 3H, C-H4, B-H2, A-H2); 4.96 (dd, 1H, A-H3, $^3J_{2,3}$ 9.2 Hz); 4.60 (átfedő jelek, 3H, C-H1, B-H6a, B-H1); 4.55 (d, 1H, A-H1, $^3J_{1,2}$ 9.5 Hz); 4.26 (dd, 1H, C-H6a); 4.25 (dd, 1H, C-H6b); 4.15 (dd, 1H, B-H6b); 4.10 (átfedő jelek, 2H, A-H6b, A-H6a); 3.83 (m, 1H, A-H5); 3.81 (átfedő jelek, 2H, C-H5, B-H4); 3.68 (m, 1H, B-H5), 2.18, 2.15, 2.11, 2.10, 2.08, 2.05, 2.01, 1.98, 1.94 (OCOCH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.06, 169.96, 169.56, 169.41, 169.19, 168.98 (OCOCH₃); 101.28 (A-C1); 87.41 (C-C1, B-C1); 77.43 (B-C5); 76.35 (C-C5, B-C4); 74.25 (B-C3, C-C3); 71.37 (A-C3); 71.01 (A-C5); 70.51 (B-C2); 70.15 (C-C2); 69.47 (A-C2); 68.24 (C-C4); 67.00 (A-C4); 61.94 (B-C6, C-C6); 61.07 (A-C6), 20.84, 20.67, 20.53, 20.50 (OCOCH₃)

C₄₀H₅₄O₂₆S₂ (1014.99): számított: C, 47.34; H, 5.36; S, 6.32, talált C, 47.52; H, 5.45; S, 6.39.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1, 6')-ditio-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-methyl- α -D-glucopyranoside (46)

63 mg **37**-ből 68 mg (68%) **46**-ot kaptunk: fehér kristályok (etilacetát-hexán).

Op.: 86-88°C, $[\alpha]_D + 30.7$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 6.12 (t, 1H, H-3', ³J_{2',3'} 9.8 Hz); 5.41 (t, 1H, H-4'); 5.27-5.05 (átfedő jelek, 4H, H-1', H-2', H-3, H-2); 4.90 (d, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.9 Hz); 4.58 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 10.0 Hz); 4.38 (m, 1H, H-5'); 3.97 (dd, 1H, H-6a, ²J_{6a,6b} 12.3, ³J_{5,6a} 3.3 Hz); 3.80 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6a} 5.2 Hz); 3.68 (m, 1H, H-5); 3.51 (s, 3H, OMe); 3.25 (dd, 1H, H-6'a, ²J_{6a',6b'} 12.5, ³J_{5',6a'} 5.4 Hz); 3.15 (dd, 1H, H-6'b, ³J_{5',6a'} 8.5 Hz), 2.13, 2.10, 2.03, 2.00 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 170.59, 170.15, 169.38, 169.27 (OCOCH₃); 165.80, 165.66, 165.41 (C=O, Bz); 97.22 (C-1'); 89.09 (C-1); 76.70 (C-5); 74.07 (C-3); 72.48 (C-4', C-2'); 70.66 (C-3'); 69.71 (C-2); 69.19 (C-5'); 68.50 (C-4); 62.26 (C-6); 56.06 (OMe); 43.40 (C-6'), 20.66, 20.60 (OCOCH₃).

C₄₂H₄₄O₁₇S₂ (884.00): számított: C, 57.01; H, 4.98; S, 7.24; talált C, 57.12; H, 5.06; S, 7.30.

A 38, 39, 40, 41, 46 diglikozil-diszulfidok dezacetilezése

50 mg (0.07 mmol) diszulfidot abszolút metanolban oldottunk, az oldathoz kevertetés mellett ekvivalens mennyiségű nátrium-metilátot adtunk. A reakció lejátszódása után (VRK, F eluens) az oldatot Amberlist H⁺ formában levő kationcserélő gyantával kevertettük semleges pH-ig. Az oldatot szűrtük, majd vákuumban bepárooltuk.

β -D-glucopyranosyl-(1,1')-ditio-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glucopyranoside (42)

29.2 mg (98%) **42**-t nyertünk: színtelen szirup.

$[\alpha]_D -115.5$ (c 0.94, CH₃OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7.70 (d, 1H, GlcNAc-NH); 5.20 (d, 1H, Glc-OH2); 5.03 (d, 2H, Glc-OH3, GlcNAc-OH4); 4.97 (d, 1H, GlcNAc-OH3); 4.92 (d, 1H, Glc-OH4); 4.87 (t, 1H, Glc-OH6); 4.65 (t, 1H, GlcNAc-OH6); 4.59 (d, 1H, GlcNAc-H1, ³J_{1',2'} 10.6 Hz); 4.28 (d, 1H, Glc-H1, ³J_{1,2} 9.2 Hz); 3.70 (dd, 1H, GlcNAc-H6a); 3.64 (dd, Glc-H6a); 3.60 (dd, 1H, Glc-H6b); 3.51 (dd, 1H, GlcNAc-H2); 3.46 (dd, 1H, GlcNAc-H6b); 3.33 (dd, 1H, Glc-H2); 3.26 (dd, 1H, GlcNAc-H3); 3.22 (t, 1H, Glc-H4); 3.22 (t, 1H, Glc-H3); 3.16 (m, 1H, Glc-H5); 3.11 (m, GlcNAc-H5); 3.09 (t, 1H, GlcNAc-H4).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 91.87 (GlcNAc-C1); 88.39 (Glc-C1); 81.37 (GlcNAc-C5); 80.65 (Glc-C5); 77.79 (Glc-C3); 75.33 (GlcNAc-C3); 70.62 (Glc-C2); 70.07 (GlcNAc-C4); 69.00 (Glc-C4); 61.00 (GlcNAc-C6); 60.54 (Glc-C6); 54.36 (GlcNAc-C2).

MS FAB(+): $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ számított: 432.0998; talált: 432.1002

β -D-glükopiranozil-(1,1')-ditio- β -D-mannopiranozid (43)

26.4 mg (98%) **43-t** nyertünk: színtelen szirup

$[\alpha]_{\text{D}}$ -115.42 (*c* 1.07, H_2O)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 5.17 (d, 1H, Glc-OH2); 5.02 (d, 1H, Glc-OH3); 4.97 (d, 1H, Glc-OH4); 4.91 (d, 1H, Man-OH2); 4.83-4.75 (m, 3H, Man-OH4, Man-OH3, Man-H1); 4.65 (t, 1H, Man-OH6); 4.59 (t, 1H, Glc-OH6); 4.23 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 9.2 Hz, Glc-H1); 3.82 (d, 1H, Man-H2); 3.70 (dd, 1H, Man-H6a); 3.66 (dd, 1H, Glc-H6a); 3.45-3.30 (m, 3H, Man-H6b, Glc-H2, Glc-H6b); 3.28-3.25 (m, 2H, Man-H3, Man-H4); 3.23-3.14 (m, 2H, Glc-H3, Glc-H5); 3.08 (m, 1H, Man-H5); 3.01 (m, 1H, Glc-H4).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 92.39 (Man-C1); 87.98 (Glc-C1); 81.85 (Man-C5); 81.23 (Glc-C5); 77.84 (Glc-C3); 74.16 (Man-C3); 71.56 (Man-C2); 70.48 (Glc-C2); 69.94 (Glc-C4); 66.65 (Man-C4); 61.46 (Man-C6, Glc-C6).

MS FAB(+): $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ számított: 391.0733; talált: 391.0739.

β -D-glükopiranozil-(1,1')-ditio- β -D-galaktopiranozid (44)

mg (90%) **44-t** nyertünk: színtelen szirup.

$[\alpha]_{\text{D}}$ -40.9 (*c* 1.49, CH_3OH).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 5.14 (d, 1H, Glc-OH2); 5.08 (d, 1H, Gal-OH2); 5.04 (d, 1H, Glc-OH3); 4.97 (d, 1H, Glc-OH4); 4.79 (d, 1H, Gal-OH3); 4.70 (t, 1H, Gal-OH6); 4.59 (t, 1H, Glc-OH6); 4.38 (d, 1H, Gal-OH4); 4.32 (d, 1H, Gal-H1, $^3J_{1,2}$ 9.5 Hz); 4.31 (d, 1H, Glc-H1, $^3J_{1,2}$ 9.3 Hz); 3.66 (m, 1H, Glc-H6a); 3.64 (m, 1H, Gal-H4); 3.51 (m, 1H, Gal-H2); 3.50 (m, 2H, Gal-H6); 3.44 (dd, 1H, Glc-H6b); 3.40 (m, 1H, Gal-H5); 3.30 (m, 1H, Gal-H3); 3.28 (m, 1H, Glc-H2); 3.17 (m, 1H, Glc-H3); 3.13 (m, 1H, Glc-H5); 3.07 (dd, 1H, Glc-H4).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 91.52 (Gal-C1); 89.66 (Glc-C1); 81.20 (Glc-C5); 79.57 (Gal-C5); 78.00 (Glc-C3); 74.69 (Gal-C3); 71.59 (Glc-C2); 69.58 (Glc-C4); 69.14 (Gal-C2); 68.46 (Gal-C4); 61.11 (Glc-C6); 60.66 (Gal-C6).

MS FAB(+): C₁₂H₂₂O₁₀S₂ [M+H]⁺ számított: 391.0733; talált: 391.0736.

4-(O-β-D-galaktopiranozil)-β-D-glükopiranozil-(1,1')-ditio-β-D-glükopiranozid (45)

24.5 mg (90%) **45-t** nyertünk, színtelen szirup.

[α]_D -16.2 (c 0.4, CHCl₃).

A: laktóz-Gal, B: laktóz-Glc, C: Glc

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 4.47 (d, 1H, B-H1, ³J_{1,2'} 9.9 Hz); 4.45 (d, 1H, C-H1, ³J_{1,2} 9.8 Hz); 4.40 (d, 1H, A-H1); 3.97 (dd, 1H, B-H6a); 3.91 (dd, 1H, C-H6a); 3.87 (dd, 1H, B-H6b); 3.85 (dd, 1H, A-H4); 3.80 (m, 1H, A-H6a); 3.72 (m, 1H, A-H6b); 3.64 (t, 1H, B-H4); 3.61 (átfedő jelek, 2H, A-H5, B-H2); 3.58 (t, 1H, B-H3); 3.57 (t, 1H, A-H2); 3.52 (átfedő jelek, 2H, A-H3, C-H2); 3.48 (m, 1H, B-H5); 3.41 (t, 1H, C-H4); 3.34 (átfedő jelek, 2H, C-H5, C-H3).

¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ 104.01 (A-C1); 90.50 (B-C1 és C-C1); 81.40 (C-C5); 79.85 (B-C5); 78.94 (B-C4); 78.53 (C-C4); 76.81 (B-C3); 76.10 (A-C5); 73.81 (A-C3); 72.15 (B-C2); 71.74 (C-C2); 71.54 (A-C2); 70.14 (C-C3); 69.32 (A-C4); 61.86 (C-C6); 61.86 (A-C6); 61.03 (B-C6).

C₁₈H₃₂O₁₅S₂ (552.57): számított: C, 39.12; H, 5.84; S, 11.61, talált C, 39.35; H, 5.92; S, 11.72

β-D-glükopiranozil-(1, 6')-ditio-metil-α-D-glükopiranozid (47)

20.6 mg (90%) **47**, fehér hab.

[α]_D -18.6 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 4.63 (d, 1H, H-1', ³J_{1,2'} 3.5 Hz); 4.35 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 10.1 Hz); 3.85 (átfedő jelek, 2H, H-6a, H-4'); 3.69 (dd, 1H, H-6b); 3.60 (t, 1H, H-2); 3.58 (t, 1H, H-2'); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.41 (t, 1H, H-3'); 3.39 (m, 1H, H-5'); 3.38 (dd, 1H, H-4); 3.35 (m, 1H, H-5); 3.12 (t, 1H, H-3); 2.92 (dd, 2H, H-6'a,b)

¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz): δ 100.3 (C-1'); 90.89 (C-1); 82.51 (C-5); 78.85 (C-3'); 74.10 (C-2', C-3); 72.30 (C-5'); 71.20 (C-2'); 71.18 (C-4'); 70.50 (C-4); 61.80 (C-6); 56.06 (OMe); 38.70 (C-6')

C₁₃H₂₄O₁₀S₂ (404.46): számított: C, 38.60; H, 5.98; S, 15.86; talált C, 38.42; H, 5.76; S, 15.63.

3.8. Általános módszer 1→1' és 1→6'-diglikozil diszulfidok előállítására 22, 24, 25 és 26 glikozil-aril reagensekkel

0.047 mmol 2-benzotiazolil- illetve 0.049 mmol 5-nitro-2-piridil-glikozil-diszulfidot metanolban oldottunk. Az oldathoz ekvivalens mennyiségekben a megfelelő glikozil tiolokat és Et₃N-t adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódása után (VRK, A eluens) az elegyet vákuumban bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával, illetve kristályosítással tisztítottuk.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl -(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosid (39)

a) 25 mg 2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-diszulfidból (**22**), 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio-β-D-mannopyranózzal (**23**) való reakcióban (VRK, A eluens), 15 mg (45%) **39**-et izoláltunk.

b) 25 mg 2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-diszulfidot (**24**), 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glucopyranózzal (**20**) reagáltatva, 14 mg (41%) **39**-et kaptunk.

c) 25 mg 5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-diszulfid (**26**), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glucopyranózzal reagált, (**20**) (VRK, A eluens), 16 mg (45%) **39**-et kaptunk.

d) 25 mg 5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-diszulfid (**25**), 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio-β-D-mannopyranózzal (**23**) reagált (VRK, A eluens), 19 mg (53%) **39**-et izoláltunk.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl -(1,1')-ditio-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosid (38)

25 mg 2-benzotiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-diszulfidot (**22**), 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-tio-β-D-glucopyranózzal (**32**) reagáltattuk (VRK, A eluens), a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, 14 mg (40%) **38**-at kaptunk.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl -(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside (40)

a) 25 mg 2-benzthiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-diszulfidot (22) 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio- β -D-galactopyranózzal (30) reagáltatva (VRK, A eluens), 15 mg (43%) 40-et kaptunk.

b) 25 mg 5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-diszulfidból (25) 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio- β -D-galactopyranózzal (30) való reakció eredményeként (VRK, A eluens), 17 mg (48%) 39-t izoláltunk

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl -(1, 6')-ditio-metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil- α -D-glucopyranoside (46)

a) 25 mg 2-benzthiazolil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-diszulfid (22)-ből, metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-tio- α -D-glucopyranózzal (37), a reakció lejátszódása után (VRK, A eluens) kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, 17 mg (40%) 40-t izoláltunk

b) 25 mg 5-nitro-2-piridil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-diszulfidot (25) metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil-6-tio- α -D-glucopyranózzal (37) reagáltattuk, (VRK, A eluens), 19 mg (45%) 46-t kaptunk.

3.9. Általános módszer 1 \rightarrow 1' diszulfidok előállítására N-szukcinoil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)sulfénamid (27) -ből

0.087 mmol N-szukcinoil-S-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)sulfénamidot (27) metanolban oldottunk. Az oldathoz ekvivalens mennyiségben a megfelelő glikozil tiolokat (23, 30) és Et₃N-t adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódása után (VRK, A eluens) az elegyet vákuumban bepároltuk, a nyersterméket kristályosítással tisztítottuk.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl -(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopyranoside (39)

40 mg 27-ből 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-tio- β -D-mannopyranózzal (23) való reakcióban (VRK, A eluens), 57 mg (91%) 39-et izoláltunk: fehér kristályok.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-(1,1')-ditio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside (40)

40 mg **27**-t 2,3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (**30**) reacting (VRK, A eluens) 53 mg **40**-et izoláltunk: fehér kristályok.

3.10. Disulfide-thiol exchange reactions bis-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfide (19) 1-thioaldopyranosides

0.1 g (0.14 mmol) bis-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-disulfide (**19**) methanolic solution to the different glycosyl-thiol components (**23**, **30**, **31**, **32**) equivalent amount was added. The solutions were stirred at room temperature, the pH of the aqueous buffer solution was adjusted to pH 8-10. After 24 hours, the methanolic-aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 , dried, and concentrated under vacuum.

In the following experiments, the amount of thiol components was increased, **30** was used 1.5 x excess, **23** was used 2x excess for **19** disulfide solution.

Used aqueous buffer: 0.2 M H_3BO_3 + 0.1 M NaOH

After reaction, the products were dissolved in CDCl_3 or C_6D_6 . The $^1\text{H-NMR}$ spectra were recorded. The symmetrical disulfide/ various disulfide ratio $^1\text{H-NMR}$ spectra from the H-1 or H-5 proton resonance integrals were determined (see 6. table, **Saját vizsgálatok**, 2.1.3.3. fejezet)

3.11. General method for the synthesis of glycosyl-sulfenamides from 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl methaniosulfonate (7)

100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl methaniosulfonate (**7**) methanolic or acetonitrile solution to AgNO_3 (1 equiv.) and amine (2, 4 or 8 equiv.) was added, the solution was stirred at room temperature. After 24 hours (VRK, B eluens), the reaction mixture was filtered, concentrated under vacuum, and the product was purified by column chromatography (D eluens) or recrystallization.

3.12. Általános módszer glikozil-szulfénamidok előállítására bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-diszulfidból (19)

100 mg (0.23 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-diszulfid (19) acetonitriles vagy metanolos oldatához AgNO₃ (1 ekv.)-t és amint (4 illetve 8 ekv.) adtunk, az oldatot kevertettük szobahőmérsékleten, 24 h át. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet az oldhatatlan részekről szűrtük, vákuumban bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfián (D eluens) illetve átkristályosítással tisztítottuk.

N-Fenil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)szulfénamid (11)

A (6) reakcióegyenlet alapján, 100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil metántiolszulfonátból (7) 2x-es amin felesleg mellett, 33 mg (32%) 11-et izoláltunk, szintelen tükrisztályok (*tert*-butilmetil-éter) formájában.

A (7) reakcióegyenlet alapján 100 mg (0.23 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-diszulfidból (19) 8x-os amin felesleggel, 32 mg (51%) 11-et izoláltunk.

Op 114-116 °C, Op. ²⁴116-117 °C; [α]_D -327° (c 2.3, CHCl₃), [α]_D -330°(c 2.4, CHCl₃)²⁴
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.20 (t, 2H, H-2'); 7.10 (d, 2H, H-3'); 6.87 (t, 1H, H-4'); 5.30 (t, 1H, ³J_{3,4} 9.4 Hz, H-3); 5.16 (t, 1H, ³J_{2,3} 9.4 Hz, H-2); 5.04 (s, 1H, NH); 4.99 (t, 1H, ³J_{4,5} 9.8 Hz, H-4); 4.28 (d, 1H, ³J_{1,2} 9.8 Hz, H-1); 4.24 (dd, 1H, ³J_{5,6a} 4.3 Hz, ²J_{6a,6b} 12.2 Hz, H-6a); 4.05 (dd, 1H, ³J_{5,6b} 2.1 Hz, H-6b); 3.68 (m, 1H, H-5), 2.06, 2.00, 1.96, 1.90 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.58, 170.26, 170.13, 169.40 (OCOCH₃); 147.11 (C-1); 128.81 (C-2'); 120.44 (C-4'); 115.52 (C-3'); 88.08 (C-1); 75.70 (C-5); 73.68 (C-3); 68.13 (C-4); 67.76 (C-2); 61.70 (C-6), 20.85, 20.60, 20.56 (OCOCH₃).

¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 43.35

N-Benzil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)szulfénamid (48)

A 48 előállítását AgNO₃ hozzáadása nélkül is elvégeztük, 20 mg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil metántiolszulfonátból (7), 4x-es illetve 8x-os feleslegben alkalmazva a benzilamint. A 4x-es amin felesleg alkalmazásakor, metanolban, a konverzió nem volt teljes 24 óra leteltével sem (VRK, A eluens), a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfián illetve kristályosítással tisztítottuk. 10 mg (40%) 48-at kaptunk, fehér kristályok (*tert*-butilmetil-éter). Acetonitrilben

végezve a reakciót 8x-os amin felesleget alkalmazva, 1 óra elteltével a VRK-n a kiindulási termék feltja eltűnt, a konverzió teljes volt (VRK, A eluens). A reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan, illetve kristályosítással tisztítottuk. 11 mg (50%) **48**-at kaptunk, fehér kristályok.

A **(6)** reakcióegyenlet alapján, 100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil metántiolszulfonátból **(7)** 4x-es amin felesleg mellett, 48 mg (45 %) **48**-at izoláltunk, színtelen tűkristályok formájában. (*tert*-butilmetiléter).

8x-os amin felesleg alkalmazásakor, a konverzió teljes volt, a reakcióelegy feldolgozása után, 60 mg (57 %) **48**-at izoláltunk.

A **(7)** reakcióegyenlet alapján 100 mg (0.23 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszulfidból **(19)** 4x-es amin felesleggel, metanolban végeztük a reakciót, 39 mg (60%) **48**-at izoláltunk, az analitikai tisztaságú vegyületet kristályosítással nyertük

Acetonitrilben végezve a reakciót, az amint 8x-os felesleg alkalmaztuk, az izolált hozam 56 mg (87 %).

Op. 66-68 °C, $[\alpha]_D -63.1^\circ$ (c 0.12, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35 - 7.15 (5H, H-2', H-3', H-4'); 5.30 (dd, 1H, ³J_{4,5} 9.6 Hz, H-4); 5.22 (t, 1H, ³J_{2,3} 9.9 Hz, H-2); 5.08 (t, 1H, ³J_{3,4} 9.9 Hz, H-3); 4.24 (dd, 1H, ³J_{5,6a} 4.4 Hz, ²J_{6a,6b} 12.4 Hz, H-6a); 4.18 (átfedő jelek, 2H, H-6b, H-1, ³J_{1,2} 9.9 Hz); 4.11 (2H, CH_{2a}, CH_{2b}); 3.68 (m, 1H, H-5); 3.08 (t, 1H, NH), 2.10, 2.02, 1.98, 1.91 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.59, 170.28, 169.41, 169.23 (OCOCH₃); 139.73 (C-1'); 128.45 (C-2'); 128.12 (C-3'); 127.41 (C-4'); 88.30 (C-1); 75.93 (C-5); 73.85 (C-3); 68.29 (C-4); 67.54 (C-2); 62.11 (C-6); 57.90 (CH₂), 21.75, 20.71, 20.63, 20.59 (OCOCH₃).

¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 21.36

C₂₁H₂₇NO₉S (469.51): számított: C, 53.72; H, 5.80; N, 2.98; S, 6.83; talált: C, 52.53; H, 5.80; N, 3.09; S, 6.87.

***N,N*-Diizopropil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)sulfénamid (**49**)**

A **(6)** reakcióegyenlet alapján, 100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil metántiolszulfonátból **(7)** 4x-es amin felesleggel, 43 mg (41 %) **49**-et izoláltunk, sárgás fehér kristályok (*tert*-butilmetil-éter) formájában.

A (7) reakcióegyenlet alapján, 100 mg (0.23 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfidból (19) acetonitrilben, 4x-es amin felesleggel, 27 mg (43 %) 49-et izoláltunk oszlopkromatográfiás tisztítás, majd kristályosítás után.

Op. 117-119 °C, $[\alpha]_D -26.8^\circ$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.22 (t, 1H, ³J_{3,4} 9.4 Hz, H-3); 4.99 (t, 1H, ³J_{4,5} 10.0 Hz, H-4); 4.85 (t, 1H, ³J_{2,3} 9.5 Hz, H-2); 4.27 (d, 1H, ³J_{1,2} 10.6 Hz, H-1); 4.19 (dd, 1H, ³J_{5,6a} 5.8 Hz, ²J_{6a,6b} 12.3 Hz, H-6a); 4.13 (dd, 1H, ³J_{5,6b} 2.0 Hz, H-6b); 3.66 (m, 1H, H-5); 3.23 (m, 2H, CH); 1.12 (d, 12H, CH₃); 2.00, 1.97, 1.95, 1.92 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.43, 170.10, 169.51, 169.30 (OCOCH₃); 93.50 (Glc-C1); 75.82 (Glc-C5); 74.56 (Glc-C3); 68.82 (Glc-C4); 68.45 (Glc-C2); 62.62 (Glc-C6); 57.01 (2x CH); 20.50, 20.15, 20.10 (4x OCOCH₃).

¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 61.76

C₂₀H₃₃NO₉S (463.54): számított: C, 51.82; H, 7.18; N, 3.02; S, 6.92; talált: C, 51.91; H, 7.31; N, 3.15; S: 6.97.

1-Piperidil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)szulfénamid (50)

A (6) reakcióegyenlet alapján 100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil metántiolszulfonátból (7) 4x-es amin felesleggel, 52 mg (51 %) 50-et izoláltunk, szirup formájában.

A (7) reakcióegyenlet alapján 100 mg (0.23 mmol) bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfidból (19) metanolban, 4x amin felesleggel, oszlopkromatográfiás tisztítás után, 33 mg (53 %) 50-et izoláltunk (szirup)

$[\alpha]_D -45.1^\circ$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.25 (t, 1H, ³J_{3,4} 9.4 Hz, H-3); 5.10 (t, 1H, ³J_{2,3} 9.7 Hz, H-2); 5.08 (t, 1H, ³J_{4,5} 9.7 Hz, H-4); 4.65 (d, 1H, ³J_{1,2} 10.1 Hz, H-1); 4.21 (dd, 1H, ³J_{5,6a} 5.1 Hz, ²J_{6a,6b} 12.3 Hz, H-6a); 4.15 (dd, 1H, ³J_{5,6b} 2.4 Hz, H-6b); 3.71 (m, 1H, H-5); 2.95 (m, 4H, H-2'); 1.58 (m, 4H, H-3'); 1.40 (m, 2H, H-4'), 2.02, 1.95, 1.91, 1.88 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.59, 170.28, 16.41, 169.23 (OCOCH₃); 84.20 (C-1); 75.05 (C-5); 73.84 (C-3); 67.82 (C-2, C-4); 62.50 (C-6); 59.04 (C-2'); 26.53 (C-3'); 22.94 (C-4'), 20.71, 20.65, 20.60, 20.55 (OCOCH₃).

¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 38.07

C₁₉H₂₉NO₉S (447.50): számított: C, 51.00; H, 6.53; N, 3.13; S, 7.17; talált: C, 51.06; H, 6.64; N, 3.17; S, 7.19.

***N*-1-Adamantil-*S*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glükopiranozil)sulfénamid (51)**

100 mg (0.226 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glükopiranozil metántiolszulfonát metanolos oldatához AgNO₃-ot (1 ekv.) és 1-adamantilamint (4 ekv.) adtunk. Az 1-adamantilamint a hidrokloridjából szabadítottuk fel ekvimoláris mennyiségű nátriummetiláttal, metanolban. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük, 24 óra elteltével a reakcióelegyet a szilárd termékektől megszürtük, vákuumban bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiásan (D eluens) tisztítottuk. 17.4 mg (15 %) **51**-et izoláltunk, szirup formájában.

[α]_D +7.4° (c 0.2, CH₃OH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.40 (t, 1H, ³J_{2,3} 9.5 Hz, H-2); 5.24 (t, 1H, ³J_{3,4} 9.4 Hz, H-3); 5.11 (t, 1H, ³J_{4,5} 9.7 Hz, H-4); 4.72 (d, 1H, ³J_{1,2} 9.9 Hz, H-1); 4.21 (m, 2H, H-6a,b); 3.74 (m, 1H, H-5); 3.48 (s, 1H, NH); 2.05 (m, 3H, H-3', H-5', H-7'); 1.68 (m, 6H, H-2', H-8', H-9'); 1.61, 1.58 (m, 6H, H-4', H-6', H-10'); 2.03, 1.94, 1.90, 1.85 (s, 12H, 4x OCOCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.32, 170.14, 169.59, 169.20 (OCOCH₃); 86.82 (C-1); 76.05 (C-5); 73.77 (C-3); 69.64 (C-2); 68.12 (C-4); 61.81 (C-6); 43.00 (Ad-CH, C-2', C-8', C-9'); 36.26 (Ad-CH, C-4', C-6', C-10'); 29.41 (Ad-CH₂, C-3', C-5', C-7'), 22.06, 21.40, 20.75, 20.26 (OCOCH₃).

¹⁵N NMR (CDCl₃): δ 37.83

C₂₄H₃₅NO₉S (513.60) számított: C, 56.12; H, 6.87; N, 2.73; S, 6.24; talált: C, 56.19; H, 6.89; N, 2.76; S: 6.28.

3.13. Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glükopiranozil)-szelenid (52)

1 g acetobrómglikózt (**5**), szelenokarbamidval reagáltattunk.^{78,80} A reakcióelegy feldolgozása után, 1.08 g (60%) **52**-t izoláltunk: rózsaszín kristályok.

Op. 182-183 °C, Op. ⁷⁸184 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.21 (t, 1H, H-4, ³J_{3,4} 9.0 Hz); 5.19 (t, 1H, H-3); 5.17 (t, 1H, H-2, ³J_{2,3} 9.0 Hz); 5.04 (d, 1H, H-1, ³J_{1,2} 9.0 Hz); 4.26 (dd, 1H, H-6a, ³J_{5,6a} 4.0 Hz, ²J_{6a,6b} 13.0 Hz); 4.17 (dd, 1H, H-6b, ³J_{5,6b} 3.0 Hz); 3.69 (m, 1H, H-5); 2.12, 2.04, 2.03, 2.00 (s, 12H, OCOCH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.52, 170.04, 169.39, 169.30 (OCOCH_3); 77.26 (C-1); 76.40 (C-5); 73.75 (C-4); 70.94 (C-3); 68.12 (C-2); 62.03 (C-6); 20.68, 20.57, 20.51 (OCOCH_3).

^{77}Se -NMR (CDCl_3 , 95.34 MHz) δ 424.55 (SR=18651.8 Hz, KSeCN)⁸¹.

Bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-diszelenid (53)

1 g acetobrómglikózt (**5**) szelenokarbamiddal reagáltattunk, a keletkezett izoszeleaurónium só t KOH oldattal forraltuk, majd a kivált terméket leszűrtük.

1.3 mg (65%) **53**-at izoláltunk. **53a**, fehér kristályok (metanol, szobahőmérsékleten).

53b, fehér kristályok (metanol, -10°C).

Op. 157-159 $^\circ\text{C}$, Op. ⁷⁸158-159 $^\circ\text{C}$

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.25 (t, 1H, H-4, $^3J_{3,4}$ 9.0 Hz); 5.20 (t, 1H, H-3); 5.12 (t, 1H, H-2, $^3J_{2,3}$ 9.0 Hz); 4.94 (d, 1H, H-1, $^3J_{1,2}$ 9.0 Hz); 4.31 (dd, 1H, H-6a, $^3J_{5,6a}$ 4.0 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 13.0 Hz); 4.21 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{5,6b}$ 3.0 Hz); 3.79 (m, 1H, H-5); 2.13, 2.09, 2.03, 2.00 (s, 12H, OCOCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 170.52, 170.04, 169.39, 169.30 (OCOCH_3); 79.75 (C-1); 77.00 (C-5); 73.62 (C-4); 71.72 (C-3); 67.96 (C-2); 61.59 (C-6); 20.78, 20.65, 20.60, 20.57 (OCOCH_3).

3.14. 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-(1,1')-tio-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-mannopiranozid (54)

Az irodalmi módszert módosítottuk, 0.34 g (0.82 mmol) acetobrómglikóz (**5**) acetonitriles oldatához szobahőmérsékleten 0.3 g (0.82 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-mannopiranozót (**23**) és 116 μl Et_3N -t adtunk. A reakcióelegyet egy napig kevertettük, a reakció lejátszódása után (VRK, C eluens), a reakcióelegyet vákuumban bepároltuk, a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan illetve kristályosítással tisztítottuk.

0.33 g (58%) **54**-et izoláltunk, fehér kristályok (metanol).

Op. 148-150 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}$ -52.2 (c 0.4, CHCl_3).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.49 (dd, 1H, Man-H2, $^3J_{2,3}$ 3.0 Hz); 5.25 (t, 1H, Glc-H4, $^3J_{3,4}$ 9.8 Hz); 5.23 (t, 1H, Man-H4, $^3J_{3,4}$ 9.8 Hz); 5.10 (átfedő jelek, 2H, Glc-H3, Man-H3); 5.06 (d, 1H, Man-H1); 5.00 (t, 1H, Glc-H2, $^3J_{1,2}$ 10.0 Hz); 4.82 (d, 1H, Glc-

H1); 4.30 (dd, 1H, Glc-H6a, $^3J_{5,6a}$ 4.9 Hz, $^2J_{6a,6b}$ 12.5 Hz); 4.24 (dd, 1H, Man-H6a, $^2J_{6a',6b'}$ 11.7 Hz, $^3J_{5',6a'}$ 3.3 Hz); 4.18 (dd, 1H, Man-H6b, $^3J_{5',6b'}$ 2.2 Hz); 4.15 (dd, 1H, Glc-H6b, $^3J_{5,6b}$ 1.5 Hz); 3.70 (átfedő jelek, 2H, Man-H5, Glc-H5); 2.18, 2.12, 2.09, 2.05, 2.038, 2.03, 2.01, 1.98 (OCOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 80.50 (Glc-C1); 78.81 (Man-C1); 76.01 (Man-C5); 75.98 (Glc-C5); 73.18 (Man-C4); 71.19 (Man-C3); 69.77 (Man-C2); 69.57 (Glc-C2); 67.81 (Glc-C3); 65.32 (Glc-C4); 62.31 (Glc-C6); 61.50 (Man-C6).

C₂₈H₃₈O₁₈S (694.67) számított: C, 48.41; H, 5.51; S, 4.62; talált: C, 48.20; H, 5.43; S: 4.60.

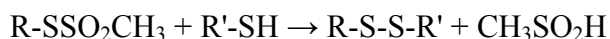
4. ÖSSZEFOGLALÁS

Ismeretesek oligoszacharidok olyan heteroanalogonjai, melyekben az interglikozidos oxigén atomot más atomok (N, S, Se, C) helyettesítik. A természetben előfordulnak olyan szénhidrátszármazékok is, amelyekben a monoszacharid komponenseket *háromkötéses* híd kapcsolja össze (-X-Y-, ahol X,Y = O, N, C, S), eltérően a természetes glikozidok *kétkötéses* (C - O - C) kapcsolódásától. Az *esperamicin-calicheamicin* daganatellenes antibiotikumokban pl. -N-O- interglikozidos híd található.

Az -S-S- diszulfid-kötés jól ismert a peptidek és fehérjék körében, továbbá ciklopeptidekben. A diszulfid hidak biztosítják, hogy a fehérjék háromdimenziós szerkezete adott körülmények között fennmaradjon. Ez a - számos, biológiai rendszerben megtalálható- szerkezeti elem azonban szénhidrátok alkotórészeként nem fordul elő a természetben. Kivételt képeznek a szimmetrikus diszulfidok, melyeket 1-tioaldózok oxidációjával állítottak elő, illetve egyes glikozil-aril/alkil diszulfidok, melyek régóta ismertek.

Az interglikozidos O atom helyettesítése diszulfid-kötéssel új típusú szénhidrátszármazékokat eredményez, amelyekben a) a természetes glikozidokhoz képest a belső molekuláris mozgékonyosság növekszik, b) nagyobb a monoszacharid egységek közötti távolság (2 kötés helyett 3), c) az interglikozidos kötést alkotó atomok sztérikus és elektronikus tulajdonságai eltérnek az oxigén-kötés jellemzőitől, d) a diszulfid-kötés axiálisan királis. Mindezek a jellemzők fontos szerepet játszanak a szénhidrátok biológiai folyamataiban, mint például a sejtfelismerés, sejtosztódás vagy a szénhidrátok anyagcseréje.

Vegyes diszulfid diszacharidok szintézisét egy, az irodalomból ismert általános módszer szerint valósítottuk meg, alkiltiolszulfonát észterek tiolokkal való reakciójában:



A kiindulási szénhidrátszármazékok egy része (R= glikozil) ismert az irodalomból. A 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil metántiolszulfonát (7) előállítható acetobrómglikóz és nátrium-metántiolszulfonát reakciójával. Az ily módon előállított 7 vegyület enyhe körülménye között reagált a 23, 30, 31, 32 1-tio-aldózokkal, jó hozamokkal szolgáltatva a védett β,β -(1 \rightarrow 1')-diglikozil diszacharidokat (38, 39, 40, 41). Az így előállított vegyületekből Zemplén dezacetilezéssel közel kvantitativ

hozammal nyertük a szabad diglikozil diszacharidokat (**42**, **43**, **44**, **45**). A **7** metántiolszulfonát a **37** tiol-származékkal, analóg reakcióban szolgáltatva a **46**-os 1→6' diszulfid diszacharidot, mely *négykötéses* interglikozidos kötést tartalmaz.

Kísérleteket végeztünk könnyebben hozzáférhető, és/vagy a **7** metántiolszulfonát reagensnél jobb glikozil-transzfer sajátságokkal rendelkező származékok előállítására. Ezek - az anomer centrumhoz kapcsolódó elektrofil jellegű kétvegyértékű S atomot tartalmazó származékok- lehetnek glikozil-aril-diszulfidok (Gly-SS-Ar), vagy S-glikozil-N-acil szulfénamidok. A kénatom elektrofil karaktere a hozzá kapcsolódó szubsztituensek elektronszívó hatásának köszönhető.

Vizsgáltuk az új glikozil-transzfer reagensek hatékonyságát, különös tekintettel a glikozil-tiolokra. Megállapítottuk, hogy a glikozil-aril reagensekkel előállított β, β-(1,1')-diszulfid diszacharidok hozamai összemérhetők a **7** metántiolszulfonát alkalmazásával kapottakkal. A glikozil-aril vegyes diszulfidok azonban sokkal könnyebben előállíthatók, szimmetrikus aril-diszulfidok (Ar-S-S-Ar) és glikozil tiolok (Gly-SH) közötti diszulfid-tiol cserereakció útján. Egy új glikozil-transzfer reagens a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-szukcinimidoil-szulfid (**27**) glikozil-tiolokkal való reakciója viszont sokkal jobb hozammal szolgáltatva a megfelelő vegyes diglikozil diszulfidokat (**39**, **40**).

Vizsgáltuk továbbá a szulfénamid kötés beépítését glikozidos kapcsolatként. Noha a szulfénamidoknak számos gyakorlati alkalmazása ismert, mint pl. a gumiiparban, az irodalomban kevés hivatkozást találunk S-N funkciót tartalmazó szénhidrátszármazékokra.

N-szubsztituált-S-glikozil szulfénamidokat szintetizáltunk a **7** metántiolszulfonátból egyszerű alifás és aromás aminokkal végzett nukleofil szubsztitúciós reakciókban. Benzilamin készségesen reagált a **7**-tel, enyhe körülmények között szolgáltatva a megfelelő N-benzil-S-glükozil-szulfénamidot. A reakció lassúbb volt szekunder aminokkal vagy az aromás anilinnel, míg a sztérikusan gátolt 1-adamantilammal nem történt átalakulás. Egy másik módszer szulfénamidok szintézisére a szimmetrikus diszulfidok S-S kötésének hasítása Ag⁺ ion aktiválással. A szimmetrikus bisz-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-diszulfid (**19**) készségesen reagált különböző aminokkal, és a **7** glikozil-metántiolszulfonáttal szemben kis reaktivitást mutató aminok sokkal reaktívak voltak ilyen körülmények között. Megállapítottuk, hogy az Ag⁺ ion aktiválás számottevően növeli a **7** metántiolszulfonát reaktivitását, így lehetővé téve a sztérikusan gátolt 1-adamantil-S-glükozil-szulfénamid származék (**51**) képződését, noha kis hozammal.

Az új vegyületek anomer konfigurációit $^3J_{\text{H1-H2}}$ csatolási állandók alapján határoztuk meg, kivéve a manno-származékok esetén, ahol $^2J_{\text{H1-C2}}$ és $^3J_{\text{H1-C3}}$ csatolások igazolták egyértelműen a konfigurációt.

Az S-glikozil-N-szubsztituált szulfénamidok primer szerkezetét ^{15}N -HMBC mérésekkel bizonyítottuk; vegyes diglikozil-diszulfidokban az interglikozidos kötések keresztüli konnektivitás tényét NOE és röntgendiffrakciós valamint standard analitikai mérések igazolták.

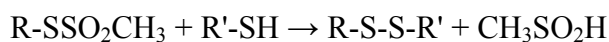
A vegyületek konformációs sajátosságait NMR, röntgendiffrakciós és CD módszerekkel tanulmányoztuk. Folyadékfázisban a glikopiranóz gyűrűk térbeli közelsége a vázprotonok közötti interannuláris NOE-k nyújtanak kvalitatív információt. Szilárd fázisban a C1-S-S-C1' torziós szög értéke a röntgendiffrakciós adatok alapján $\sim 80^\circ$ -nak adódott, a másik két interglikozidos torziós szög pedig az exo-anomer effektus érvényesülését jelezte mindkét piranóz gyűrűben. A CD mérések alapján az S-S diszulfid-kötés kiralitása oldatban és szilárd fázisban egyaránt *M*.

4. SUMMARY

Analogues of oligosaccharides in which an N, S, Se or C -atom replaces the glycosidic O-atom are well known and have been investigated in detail. On the other hand, few structures featuring a *three-bond* interglycosidic linkage (3BIGL, -X-Y-, with X, Y = O, N, C, S), in place of the natural two-bond coupling between monosaccharide units, are known. Some representatives of 3BIGLs also occur in Nature as components of important antitumor antibiotics such as the calicheamicin-esperamicin family.

Disulfide linkages play an essential role in stabilising tertiary structures of proteins, in the formation of cyclopeptides and in many biologically relevant systems. This structural motif is, however, virtually nonexistent within carbohydrates of either synthetic or natural origin. Obvious exceptions are symmetric disulfides formed through oxidation of 1-thioaldoses and some glycosyl-aryl/alkyl disulfides that have been known for a long time.

The design of a novel type of *non-symmetric* oligosaccharide scaffold wherein a *disulfide bridge* replaces interglycosidic oxygen is of interest for several reasons a) added flexibility within the resulting compounds with respect to the reference natural glycosides, b) increased distance between components in terms of the number of connecting bonds (3 vs. 2), c) extension of the available conformational space as a result of above, d) altered electronic and steric properties of the linker atom and, e) the inherent *chirality* of the S-S-bond. All these characteristics play a significant role in biological interactions involving carbohydrates such as in cell recognition or proliferation or in carbohydrate metabolism. S-S-Linked disaccharide model compounds were readily synthesised by adapting a general procedure to prepare unsymmetrical disulfides using alkylthiolsulfonate esters for transferring RS-groups to thiols:



Some of the appropriate carbohydrate starting compounds (R = glycosyl) were described in the literature. Thus, tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl methanethiolsulfonate (**7**) readily obtained from acetobromoglucose by reaction with NaSSO₂CH₃ smoothly reacted with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-aldopyranoses to furnish the protected β,β -(1,1')-dithia-disaccharides in fair yields. These products could be smoothly deacetylated under Zemplén's conditions and unprotected S-S-disaccharides were obtained in near

quantitative yields. Analogous reaction with methyl 6-thio-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranoside (**37**) as the thiol component furnished an 1-6'-SS-linked disaccharide (**46**), featuring a *four-bond* interglycosidic linkage (4BIGL).

Exploratory experiments were conducted to synthesise novel derivatives that are either more conveniently accessible than, and/or possessing glycosylthio-transfer properties superior to **7**. These derivatives containing an electrophilic divalent sulfur attached to the anomeric carbon are either glycosyl-aryl disulfides (Gly-SS-Ar) or S-glycosyl-N-acyl sulfenamides. The electrophilic character of the sulfur mentioned is due to the electron withdrawing effect of the substituents attached to it.

The efficiency of the new glycosylsulfenyl-transfer reagents, with respect to glycosyl thiols, was systematically investigated. It was established that the yields of the target (1,1')-dithia-disaccharides, using reagents of the mixed disulfide type Gly-SS-Ar, are comparable to those obtained with **7** under similar reaction conditions. The mixed disulfides Gly-SS-Ar are, however, more convenient to synthesise than **7** by taking advantage of disulfide – thiol exchange reactions between symmetrical aryl disulfides (Ar-SS-Ar) and glycosyl thiols (Gly-SH). On the other hand, the sulfenamide type sulfenyl-transfer reagent tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-succinimidoyl sulfide (**27**), itself easily prepared from tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranose and N-Br-succinimide, gave rise to the formation of unsymmetrical diglycosyl disulfides (**39**, **40**) in yields significantly higher than with **7**, in reactions with glycosyl thiols under mild conditions.

Another three-bond glycosidic connecting motif we have explored is the sulfenamide bond (X=S, Y=N). Although sulfenamides are synthetically useful and structurally interesting compounds with a number of practical applications, such as in rubber industry, scant references can only be found in the literature for carbohydrate derivatives featuring the S-N functionality.

We have started to synthesise N-substituted S-glycosyl sulfenamides from **7** through nucleophilic displacement reactions with simple aliphatic and aromatic amines. Benzylamine reacts readily with **7** under mild conditions furnishing S-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-N-benzyl sulfenamide (**48**) in good yield. The reactions were more sluggish with secondary amines or with the aromatic aniline, whereas no reaction at all occurred with the sterically hindered 1-adamantylamine (Ad-NH₂). In another approach, the cleavage of the S-S-bond in symmetrical disulfides with amines, under silver ion activation, was studied. Bis (tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) disulfide (**19**)

underwent smooth reactions with various amines and, those which showed low reactivity towards **7** proved to be much more reactive with **19** under these conditions. It was furthermore found that silver ion activation significantly enhanced the reactivity of **7** so as to enable formation of the sterically highly hindered sulfenamide (**51**) with Ad-NH₂, albeit in low yield.

The anomeric configurations were determined from the $^3J_{\text{H1-H2}}$ couplings except in the case of mannose derivatives where the $^2J_{\text{H1-C2}}$ and $^3J_{\text{H1-C3}}$ values provided unequivocal confirmation for the same. The primary structures of the *S*-glycosyl-*N*-substituted sulfenamides were proved by ^{15}N -HMBC measurements; the connectivity across the SS-bond in the asymmetric disulfide-disaccharides was ascertained by NOE and X-ray measurements in addition to standard analytical data. Conformational features of these derivatives were probed by NMR, X-ray and CD techniques. In solution, spatial proximity of the glycopyranosyl rings, rather than extended conformations, were revealed by interannular NOE contacts. In solid phase X-ray data showed the C1-S-S-C1' torsional angle to be close to the value ($\sim 80^\circ$) found in unconstrained disulfides and the exo-anomeric effect was found to operate for both rings. CD measurements have established the predominance of *M* chirality for the –S – S– bond both in solution and in solid phase.

5. IRODALOMJEGYZÉK

1. Dwek, R.A. Glycobiology - Towards Understanding the Function of Sugars. *Biochem. Soc. Trans.* **23**, 1-25 (1995).
2. Dwek, R.A. Glycobiology: Toward understanding the function of sugars. *Chem. Rev.* **96**, 683-720 (1996).
3. Varki, A. Biological Roles of Oligosaccharides - All of the Theories Are Correct. *Glycobiology* **3**, 97-130 (1993).
4. Takatsuki, A., Arima, K. & Tamura, G. Tunicamycin, a new antibiotic. I. isolation and characterization of tunicamycin. *J. Antibiotics* **24**, 215-223 (1971).
5. Ritzeler, O., Hennig, L., Findeisen, M., Welzel, P. & Muller, D. Search for new moenomycin structure-activity relationships. Synthesis of a trisaccharide precursor of a moenomycin analogue. *Tetrahedron* **53**, 5357-5357 (1997).
6. Ritzeler, O. et al. Synthesis of a trisaccharide analogue of moenomycin A(12) implications of new moenomycin structure-activity relationships. *Tetrahedron* **53**, 1675-1694 (1997).
7. Osborn, H. & Khan, T. Oligosaccharides: their syntheses and biological roles. Oxford University Press, Oxford, 128 pg., (2000).
8. Osborn, H. Carbohydrates in medicine. *Ed. Chem.* 96-98 (2001).
9. Smith, A.L. & Nicolaou, K.C. The enediyne antibiotics. *J. Med. Chem.* **39**, 2103-2117 (1996).
10. Walker, S., Gange, D., Gupta, V. & Kahne, D. Analysis of Hydroxylamine Glycosidic Linkages - Structural Consequences of the NO Bond in Calicheamicin. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 3197-3206 (1994).
11. Walker, S., Valentine, K.G. & Kahne, D. Sugars as DNA Binders - a Comment on the Calicheamicin Oligosaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 6428-6429 (1990).
12. Walker, S., Yang, D., Kahne, D. & Gange, D. Conformational-Analysis of the N-O Bond in the Calicheamicin Oligosaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4716-4717 (1991).
13. Weinstein, D.S. & Nicolaou, K.C. Synthesis of the namenamicin A-C disaccharide: towards the total synthesis of namenamicin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 545-557 (1999).
14. Griffin, F.K., Paterson, D.E. & Taylor, R.J.K. Ramberg-Backlund approaches to the synthesis of C-linked disaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 2939-2942 (1999).

15. Dondoni, A., Zuurmond, H.M. & Boscarato, A. Synthesis of alpha- and beta-D-(1->6)-C-disaccharides by Wittig olefination of formyl C-glycosides with glycopyranose 6-phosphoranes. *J. Org. Chem.* **62**, 8114-8124 (1997).
16. Andrews, J.S., Weimar, T., Frandsen, T.P., Svensson, B. & Pinto, B.M. Novel Disaccharides Containing Sulfur in the Ring and Nitrogen in the Interglycosidic Linkage - Conformation of Methyl 5'-Thio-4-N-Alpha-Maltoside Bound to Glucoamylase and Its Activity as a Competitive Inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10799-10804 (1995).
17. Suzuki, K. & Hashimoto, H. Synthesis of Azapyranosyl Thioglycoside - Novel Pseudo-Disaccharide Having an Azasugar Residue at the Nonreducing End. *Tetrahedron Lett.* **35**, 4119-4122 (1994).
18. Ösz, E., Czifrák, K., Deim., Szilágyi, L., Bényei, A. and Somsák, L. Preparation of 3,5-bis-(beta-D-glycopyranosyl)-1,2,4-thiadiazoles from C-(beta-D-glycopyranosyl) thioformamides. *Tetrahedron* **57**, 5429-5434 (2001).
19. Witham, G.H. Organosulfur chemistry. Oxford University Press, New York, 91 pg, (1995).
20. Isaacs, N. Physical Organic Chemistry, Longman, Singapore, 877 pg., (1995).
21. Kiefel, M.J., Thomson, R.J., Radovanovic, M. & von Itzstein, M. Synthesis of carbohydrates with an anomeric thiol moiety for elaboration into metabolically stable thioglycosides. *J. Carbohydr. Chem.* **18**, 937-959 (1999).
22. Stanek, J., Sindlerova, M. & Cerny, M. Derivatives of D-thioxylopyranose and of some reducing 1-deoxy-1-thiodisaccharides. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **30**, 297-302 (1965).
23. Bell, R.H. & Horton, D. The Action Of Bromine on Tetra-O-Acetyl-1-S-Acetyl-1-Thio-beta-D-Glucopyranose. Formation and Decomposition of Tetra-O-Acetyl-beta-D-Glucopyranosylsulfenylbromide. *Carbohydr. Res.* **9**, 187-199 (1969).
24. Bell, R.H., Horton, D. & Miller, M.J. Reactions of tetra-O-acetyl-beta-D-glucopyranosylsulfenylbromide. *Carbohydr. Res.* **9**, 201-214 (1969).
25. Davis, B.G., Lloyd, R.C. & Jones, J.B. Controlled site-selective glycosylation of proteins by a combined site-directed mutagenesis and chemical modification approach. *J. Org. Chem.* **63**, 9614-9615 (1998).
26. Macindoe, W.M., van Oijen, A.H. & Boons, G.J. A unique and highly facile method for synthesising disulfide linked neoglycoconjugates: a new approach for remodelling of peptides and proteins. *Chem. Commun.* **7**, 847-848 (1998).
27. Watt, G.M. & Boons, G.J. A convergent strategy for the preparation of N-glycan core di-, tri-, and pentasaccharide thioaldoses for the site-specific glycosylation of peptides and proteins bearing free cysteines. *Carbohydr. Res.* **339**, 181-193 (2004).

28. Hornyák, M., Sztaricskai, F., Pelyvás, I.F. & Batta, Gy. Synthesis of a novel N-O-interglycosidic disaccharide. *Carbohydr. Res.* **338**, 1787-1792 (2003).
29. Brintzinger, H. & Langheck, M. Organic sulfur chlorides.VI. Synthesis with alkyl-sulfur chlorides. *Chem. Ber.* **86**, 557-563 (1953).
30. Fischer, F. & Gottfried, R. Synthesis and preparative applications of some trichloromethylsulfenyl-sulfur compounds II. *J. Prakt. Chem.* 230-240 (1965).
31. Hurzeler, M., Bernet, B. & Vasella, A. Glycosylsulfenyl and (Glycosylthio) Sulfenyl Halides (Halogeno- 1-Thioglycosides and Halogenothio-1-Thioglycosides, Resp) - Preparation and Reaction with Alkenes. *Helv. Chim. Acta* **75**, 557-588 (1992).
32. Davis, B.G., Maughan, M.A.T., Green, M.P., Ullman, A. & Jones, J.B. Glycomethanethiosulfonates: powerful reagents for protein glycosylation. *Tetrahedron Asymm.* **11**, 245-262 (2000).
33. Davis, B.G., Ward, S.J. & Rendle, P.M. Glycosyldisulfides: a new class of solution and solid phase glycosyl donors. *Chem. Commun.* 189-190 (2001).
34. Harpp, D. & Back, T.G. The synthesis of some new cysteine-containing unsymmetrical disulfides. *J. Org. Chem.* **36**, 3828-3829 (1971).
35. Bao, M. & M., S. N-Trifluoroacetyl arenesulfenamides, effective precursors for synthesis of unsymmetrical disulfides and sulfenamides. *Tetrahedron* **59**, 9655-9659 (2003).
36. Lees, W.J. & Whitesides, G.M. Interpretation of the Reduction Potential of 6,6'-Dithiosucrose Cyclic Disulfide by Comparison of the Conformations of 6,6'-Dithiosucrose Cyclic Disulfide, 6,6'-Dithiosucrose, and Sucrose in Aqueous-Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 1860-1869 (1993).
37. Lees, W.J. & Whitesides, G.M. Equilibrium-Constants for Thiol Disulfide Interchange Reactions - a Coherent, Corrected Set. *J. Org. Chem.* **58**, 642-647 (1993).
38. Gilbert, H.F. Thiol/Disulfide Exchange Equilibria and Disulfide Bond Stability, *Methods Enzym.* **251**, 8-58 (1995).
39. Armitage, D.A., Clark, M.J. & Tso, C.C. Synthesis of unsymmetrical disulphides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 680-683 (1972).
40. Wynn, R. & Richards, F.M. Chemical Modification of Protein Thiols - Formation of Mixed Disulfides, *Methods Enzym.* **205**, 351-356 (1995).
41. Davis, F.A. & Nadir, U.K. Synthesis of Sulfenamide Derivatives - Review. *Org. Prep. Proc. Int.* **11**, 33-51 (1979).

42. Craine, L. & Raban, M. The Chemistry of Sulfenamides. *Chem. Rev.* **89**, 689-712 (1989).
43. Lee, C.K., Linden, A. & Vasella, A. N-D-Glucopyranosyl-S-Phenylsulfenamide - Structure and Evaluation as a Novel Beta-Glucosidase Inhibitor. *Acta Cryst. Sect. C.* **51**, 1906-1910 (1995)
44. Owen, D.J. & von Itzstein, M. A one-pot synthesis of novel N,N-dialkyl-S-glycosylsulfenamides. *Carbohydr. Res.* **328**, 287-292 (2000).
45. Dunbar, J.E. & Rogers, J.H. Reactions of Thiolsulfonates with Amines. *J. Org. Chem.* **31**, 2842-2846 (1966).
46. Bentley, M.D. et al. A New One-step Synthesis of Sulphenamides form Alkyl and Aryl Disulphides. *Chem. Commun.* 1625-1626 (1971).
47. Harpp, D. & Back, T.G. A General Synthesis Of Sulfenamides. *Tetrahedron Lett.* **52**, 4953-4956 (1971).
48. Cipris, D. & Pouli, D. Novel Reaction of Aromatic Sulfonyl Chlorides and Thiols. *Synth. Commun.* **9**, 207-213 (1979).
49. Cerny, M., Vrkoc, J. & Stanek, J. Über die Darstellung von Acylierten Derivaten der Glucopyranosylmercaptane. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **24**, 64-69 (1959).
50. Cerny, M., Stanek, J. & Pacak, J. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-beta-D-galaktopyranosylmercaptan und dessen Anwendung zur Synthese von beta-D-Thiogalaktosiden. *Monatsh. Chem.* **94**, 290-294 (1963).
51. Tejima, S., Maki, T. & Akagi, M. Thio sugars. V. Synthesis of 1-thio-beta-D-xylopyranose and 1-thio-beta-D-mannopyranose. *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 528-532 (1964).
52. Horton, D. & Wolfrom, M.L. Thiosugars.I. Synthesis of derivatives of 2-Amino-2-deoxy-1-thio-D-glucose. *J. Org. Chem.* **27**, 1794-1800 (1962).
53. Defaye, J. & Guillot, J.M. A Convenient Synthesis for Anomeric 2-Thioglucobioses, 2-Thiokojibiose and 2-Thiosphorose. *Carbohydr. Res.* **253**, 185-194 (1994).
54. Kenyon, G.K. & Bruice, T.W. Novel sulfhydryl reagents. *Methods Enzym.* **47**, 407-430 (1977).
55. Meng, X.B. et al. Facile synthesis of 1-thio-beta-lactoside clusters scaffolded onto p-methoxyphenyl, beta-D-galactopyranoside, beta-D-glucopyranoside, and lactoside. *Carbohydr. Res.* **337**, 977-981 (2002).
56. Paul, B. & Korytnyk, W. S-Glycosyl, N-Glycosyl, and O-Glycosyl Derivatives of 2-Acetamido-2-Deoxy-D-Glucose with Hydrophobic Aglycons as Potential

- Chemotherapeutic-Agents and N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase Inhibitors. *Carbohydr. Res.* **126**, 27-43 (1984).
57. Szilágyi, L., Illyés, T.-Z. & Herczegh, P. Elaboration of a novel type of interglycosidic linkage: syntheses of disulfide disaccharides. *Tetrahedron Lett.* **42**, 3901-3903 (2001).
 58. Illyés, T.-Z., Molnár-Gábor, D. & Szilagy, L. Novel approaches to the syntheses of *N*-substituted S-glycosyl-sulfenamides. *Carbohydr. Res.* (2004).-közlésre elfogadva
 59. Hansen, P.E. Carbon-Hydrogen Spin-Spin Coupling-Constants. *Progr. NMR Spectr.* **14**, 175-296 (1981).
 60. Kövér, K.E. & Forgó, P. J-modulated ADEQUATE (JM-ADEQUATE) experiment for accurate measurement of carbon-carbon coupling constants. *J. Magn. Reson.* **166**, 47-52 (2004).
 61. Perlin, A.S. & Casu, B. Carbon-13 and proton magnetic resonance spectra of D-glucose-13C. *Tetrahedron Lett.* **34**, 2921-2924 (1969).
 62. Bock, K., Lundt, I. & Pedersen, C. Assignment of anomeric structure to carbohydrates through geminal ¹³C-H coupling constants. *Tetrahedron Lett.* **13**, 1037-1040 (1973).
 63. Rao, V. & Perlin, A.S. Influence on direct, 13C-1H coupling, and 13C-chemical shift, of replacement oxygen atoms in aldopyranoses by sulfur. Evidence of differential, gamma-anti effects. *Carbohydr. Res.* **92**, 141-148 (1981).
 64. Podlasek, C.A., Wu, J., Stripe, W.A., Bondo, P.B. & Serianni, A.S. C-13 - Enriched Methyl Aldopyranosides - Structural Interpretations of 13C-1H Spin-Coupling Constants and H-1 Chemical-Shifts. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 8635-8644 (1995).
 65. Potrzebowski, M.J. et al. Molecular Modeling, X-Ray-Diffraction, and C-13,Se-77 Cp/Mas Nmr-Studies of Bis(2,3,4,6-Tetra-O-Acetyl-Beta-D-Glucopyranosyl) Diselenide and Disulfide. *J. Org. Chem.* **60**, 3139-3148 (1995).
 66. Tvaroska, I. & Bleha, T. Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **47**, 45-119 (1989).
 67. Perez, S. & Marchessault, R.H. Exo-Anomeric Effect - Experimental-Evidence from Crystal-Structures. *Carbohydr. Res.* **65**, 114-120 (1978).
 68. Linderberg, J. & Michl, J. On the inherent optical activity of organic disulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2619-2625 (1970).
 69. Woody, R.W. Application of the Bergson model to theoptical properties of chiral disulfides. *Tetrahedron* **29**, 1273-1283 (1973).

70. Ludescher, U. & Schwyzer, R. On the chirality of the cystine disulfide group, assignment of helical sense in a model compound with a dihedral angle greater than ninety degrees using NMR and CD. *Helv. Chim. Acta* **54**, 1637-1644 (1971)
71. Beyer, H. & Schultz, U. Über die synthese von 2-(gluco-pentaoxy-pentyl)-thiazolen. *Chem. Ber.* 78-81 (1954).
72. Ringdahl, B., Craig, J.C., Zdansky, G. & Fredga, A. Optical-Rotatory Dispersion and Absolute -Configuration 26. Chiroptical Properties of Selenocystine. *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **34**, 735-738 (1980).
73. Badyal, J.P. et al. A simple method for the quantitative analysis of resin bound thiol groups. *Tetrahedron Lett.* **42**, 8531-8533 (2001).
74. Bárczai, M. & Körösi, F., Acetobrom-cukrok előállítás. *Magy. Kém. Foly.* 161-164 (1950).
75. Talley, E.A., Reynolds, D.D. & Evans, W.L. The synthesis of certain disaccharide acetates in the mannose series. *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 575-582 (1943).
76. Horton, D. 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl chloride, *Org. Synth. Coll.* Vol. V., John Wiley and Sons Inc., USA ,1-5 (1973).
77. Akagi, M. & Tejima, S. Biochemical studies on thiosugars. II.Synthesis of 2-acetamido-2-deoxy-1-thio-D-glucose and derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 360-362 (1961).
78. Wagner, G. & Nuhn, P. Synthesis of selenoglycosides with acetylglucosyliselenuronium bromides. 4. on "Selenoglycosides". *Arch. Pharm.* **297**, 461-473 (1964).
79. Iranpoor, N., Firouzabadi, H. & Zolfigol, M.A. Dinitrogen tetroxide copper nitrate complex $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{N}_2\text{O}_4$ as a new nitrosating agent for catalytic coupling of thiols via thionitrite. *Synth. Commun.* **28**, 367-375 (1998).
80. Witczak, Z.J. & Czernecki, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **53**, 143-199 (1998).
81. Duddeck, H. Se-77 Nuclear-Magnetic-Resonance Spectroscopy. *Progr. NMR Spectr.* **27**, 1-323 (1995).

6. PUBLIKÁCIÓS LISTA

Az értékezés alapjául szolgáló közlemények

1. László Szilágyi, **Tünde-Zita Illyés**, Pál Herczegh
Elaboration of a novel type of interglycosidic linkage: syntheses of disulfide disaccharides, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3901-3903.
2. **Tünde-Zita Illyés**, Dóra Molnár-Gábor, László Szilágyi
Novel approaches to the syntheses of *N*-substituted *S*-glycosyl-sulfenamides, *Carbohydr. Res.* **2004**, közlésre elfogadva.

Egyéb közlemény

3. László Szilágyi, **Tünde-Zita Illyés**, Zoltán Györgydeák, György Szabó, András Karácsony
Syntheses of partially hydrogenated [1, 2, 4]-triazolo-[4, 5-a]-pyrimidin-4-ones through cyclization of 2-arylidenedhydrazino-6-methyl-4-pyrimidones, *ARKIVOC*, **2004**, közlésre elfogadva.

Az értékezés témájához kapcsolódó előadások (E) és poszterek (P):

1. László Szilágyi, Pál Herczegh, Tünde-Zita Illyés
Elaboration of a novel type of interglycosidic linkage: syntheses of disulfide oligosaccharides: 8th Belgian Organic Syntheses Symposium, Ghent, July 10-14, 2000, Belgium (P)
2. Illyés Tünde-Zita, Herczegh Pál, Bényei Attila, Szilágyi László
Diszulfid diszacharidok szintézise és szerkezetvizsgálata: MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság Előadóülése, Mátrafüred, 2001. május 14-16. (E)
3. Illyés Tünde-Zita, Herczegh Pál, Bényei Attila, Szilágyi László
Diszulfid diszacharidok szintézise és szerkezetvizsgálata; Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29. (P)
4. Tünde-Zita Illyés, László Szilágyi, Pál Herczegh
Syntheses of disulfide-linked disaccharide mimics: 11th European Carbohydrate Symposium, Lisbon, September 2-7, 2001, Portugal (P)
5. László Szilágyi, Krisztina Fehér, Attila Bényei, Tünde-Zita Illyés
Conformational preferences in diglycosyl disulfides: 11th European Carbohydrate Symposium, Lisbon, September 2-7, 2001, Portugal (P)
6. Illyés Tünde-Zita, Molnár-Gábor Dóra, Szilágyi László
A glikozid kötés kiterjesztése: glikozil-diszulfidok és-szulfénamidok: VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2002. november 15-17. (E)

7. Forgó Péter, Fehér Krisztina, Illyés Tünde-Zita, Szilágyi László
Diszulfidok-diszacharidok konformációjának vizsgálata MNR módszerekkel:
Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28. (P)
8. Kurtán Tibor, Illyés Tünde-Zita, Bényei Attila, Antus Sándor, Szilágyi László
Dikalkogenid-diszacharidok térszerkezetének vizsgálata oldatban és szilárd
fázisban.; Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28. (P)
9. Tünde-Zita Illyés, Dóra Molnár-Gábor, László Szilágyi
Extension of the glycosidic bond: glycosyl disulfides and sulfenamides:
13th European Symposium on Organic Chemistry, Cavtat-Dubrovnik, September 10-
15., 2003, Croatia (P)

Egyéb előadások és poszterek:

10. Hadady Zsuzsa, Illyés Tünde-Zita, Szilágyi László, Somsák László, Docsa Tibor,
Tóth Béla, Gergely Pál
Hetreocyclic derivatives of D-glucose as potential inhibitors of glycogen
phosphorylase enzymes: MTA Kém. Tud. Oszt., Szénhidrátkémiai Munkabizottság
Előadóülése, Mátrafüred, 2002. május 21-23.(E)
11. Katalin E. Kövér, Krisztina Fehér, Tünde-Zita Illyés, László Szilágyi, Gyula Batta,
Stefan Berger
Accurate determination of small one-bond heteronuclear residual dipolar couplings by
modified heteronuclear correlation experiments: 44th ENC Conference, Savannah,
GA, USA, March 30 – April 4, 2003 (P)

**A glikozidos-kötés kiterjesztése: diszulfid - és - szulfénamid típusú
glikozidok szintézise és szerkezetvizsgálata**

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

Írta: Illyés Tünde-Zita
okleveles kémia-fizika tanár

Készült a Debreceni Egyetem TTK Kémia Doktori Iskolája
(K/5 alprogramja) keretében

Témavezető: Dr. Szilágyi László

A doktori szigorlati bizottság:

Elnök:	Prof. Dr. Lipták András
Tagok:	Dr. Pintér István
	Dr. Dinya Zoltán

A doktori szigorlat időpontja: 2003. október. 6.

Az értekezés bírálói:

	Dr. Fügedi Péter
	Dr. Kerékgyártó János

A bírálóbizottság:

Elnök:	Dr.....
Tagok:	Dr.....
	Dr.....
	Dr.....
	Dr.....

Az értekezés védésének időpontja: 2004.